



Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

Avaliação de Tecnologias em Saúde

**Durolane® (ácido hialurônico estabilizado não animal)
no tratamento da osteoartrite de joelho e quadril.**

Porto Alegre, agosto de 2019.

**Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências –
Unimed Federação RS**

Avaliação de Tecnologias em Saúde

Título: Durolane® (ácido hialurônico estabilizado não animal) no tratamento da osteoartrite de joelho e quadril.

Revisores e Consultores: Dr. Vítor M. Martins, Dra. Roberta Lunkes, Dr. Fernando H. Wolff, Dr. Alexandre M. Pagnoncelli, Dr. João Caron La Sálvia.

Data da Revisão: agosto/2019.

Síntese da Recomendação

Objetivo: Determinar se há evidências científicas na literatura de benefício associado ao uso de Durolane® (ácido hialurônico estabilizado não animal) no tratamento da osteoartrite de joelho e quadril.

Introdução: A osteoartrite (OA) é caracterizada por perda progressiva da cartilagem, remodelamento ósseo subcondral, formação de osteófitos e inflamação sinovial. Os principais sintomas são dor articular e restrição de locomoção. Hialuronato intra-articular exógeno está disponível como tratamento para os sintomas da OA. Diferentes formulações de hialuronato estão disponíveis em todo o mundo. Durolane® é um ácido hialurônico estabilizado não animal (*Non Animal Stabilised Hyaluronic Acid* - NASHA), de alto peso molecular, licenciado para o tratamento da OA leve a moderada do quadril ou joelho. É um preparado de dose única e deve ser injetado só uma vez por tratamento. A dose recomendada é de uma seringa por tratamento cada joelho ou cada articulação do quadril.

Sumário das evidências

Osteoartrite de quadril

- Durolane® mostrou inferioridade em desfechos clínicos (escores de dor e funcionalidade), quando comparado a metilprednisolona intra-articular, em pacientes com osteoartrite do quadril moderada a grave.

- Durolane® mostrou equivalência em desfechos clínicos (escores de dor e funcionalidade), quando comparado a solução salina intra-articular e tratamento padrão (sem injeção), em pacientes com osteoartrite do quadril moderada a grave. *Dados baseados em 1 ensaio clínico randomizado com pequeno número de pacientes.*

Osteoartrite de joelho

- Durolane® mostrou equivalência em escores de dor, quando comparado a placebo (solução salina intra-articular), em pacientes com osteoartrite do joelho. *Dados baseados em 2 ensaios clínicos randomizados.*

- Durolane® mostrou superioridade em desfechos clínicos (escores de dor e funcionalidade), quando comparado a Synvisc® (hialano G-F 20) e Go-ON® (ácido hialurônico), em pacientes com osteoartrite do joelho. *Dados baseados em 2 ensaios clínicos randomizados.*

- Durolane® mostrou inferioridade em desfechos clínicos (escores de dor e funcionalidade), quando comparado a PRGF-Endoret (plasma rico em fatores de crescimento) intra-articular, em pacientes com osteoartrite do joelho. *Dados baseados em 1 ensaio clínico randomizado.*

- Durolane® se mostrou não-inferior em desfechos clínicos (escores de dor e funcionalidade), quando comparado a metilprednisolona e Artz® (hialuronato de sódio) intra-articular, em pacientes com osteoartrite do joelho. *Dados baseados em 2 ensaios clínicos randomizados.*

Considerações finais

1. A utilização de Durolane® não está respaldada por evidência científica robusta que comprove a sua eficácia no tratamento de osteoartrite de joelho e quadril. Os poucos estudos disponíveis apresentam problemas metodológicos, como pequeno número de pacientes e seguimento curto, além de resultados conflitantes. A literatura atual mostra resultados clínicos heterogêneos com Durolane® em comparação a outros tratamentos intra-articulares, como diferentes formulações de ácido hialurônico e corticosteróides. Além disso, alguns estudos mostram uma eficácia clínica de Durolane® comparável a placebo.

(Recomendação de Grau B)

2. Não parece haver risco de complicações maiores associado ao uso de Durolane® em pacientes com osteoartrite de joelho ou quadril.

3. Não há evidências robustas que indiquem algum critério clínico específico para selecionar pacientes com osteoartrite de joelho ou quadril com potencial para se beneficiar de tratamento com Durolane®.

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

Revisão da Literatura e Proposição da Recomendação:

Dr. Vítor Magnus Martins

Dr^a. Roberta Lunkes

Consultor Metodológico:

Dr. Fernando H. Wolff

Médico Consultor em Ortopedia e Traumatologia:

Dr. João Caron La Sálvia

Coordenador:

Dr. Alexandre M. Pagnoncelli

Cronograma de Elaboração da Avaliação

Reunião do Colégio de Auditores: escolha do tópico para avaliação e perguntas a serem respondidas.

Início dos trabalhos de busca e avaliação da literatura.

Análise dos trabalhos encontrados e elaboração do plano inicial de trabalho.

Reunião da Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências para análise da literatura e criação da versão inicial da avaliação.

Elaboração do protocolo inicial da Avaliação.

Reunião da Câmara Técnica com Médico Especialista e Auditor para apresentação dos resultados e discussão.

Revisão do formato final da avaliação: Câmara Técnica, Médico Especialista e Auditor.

Encaminhamento da versão inicial das Recomendações para os Médicos Auditores e Cooperados.

Apresentação do protocolo na reunião do Colégio de Auditores.

Encaminhamento e disponibilização da versão final para os Médicos Auditores e Médicos Cooperados.

MÉTODO DE REVISÃO DA LITERATURA

Estratégia de busca da literatura e resultados

1. Busca de avaliações e recomendações elaboradas por entidades internacionais reconhecidas em avaliação de tecnologias em saúde:
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
 - Health Technology Assessment – (HTA – NHS)
 - National Guideline Clearinghouse (NGC)
2. Busca de revisões sistemáticas e metanálises (PubMed, Cochrane e SUMSearch).
3. Busca de ensaios clínicos randomizados (ECRs) que não estejam contemplados nas avaliações ou metanálises identificadas anteriormente (PubMed, Cochrane e SUMSearch). Havendo metanálises e ensaios clínicos, apenas estes estudos serão contemplados. Na ausência de ensaios clínicos randomizados, busca e avaliação da melhor evidência disponível: estudos não-randomizados ou não-controlados.
4. Identificação e avaliação de protocolos já realizados por comissões nacionais e dentro das UNIMED de cada cidade ou região.

Serão considerados os estudos metodologicamente mais adequados a cada situação. Estudos pequenos já contemplados em revisões sistemáticas ou metanálises não serão posteriormente citados separadamente, a menos que justificado.

Apresentação da Recomendação:

Descreve-se sumariamente a situação clínica, a tecnologia a ser estudada e a questão a ser respondida, discutem-se os principais achados dos estudos mais relevantes e com base nestes achados seguem-se as recomendações específicas. Quando necessário são anexadas classificações ou s relevantes para utilização mais prática das recomendações.

Para cada recomendação, será descrito o nível de evidência que suporta a recomendação, conforme a tabela abaixo:

Graus de Recomendação

- A** Resultados derivados de múltiplos ensaios clínicos randomizados ou de metanálises ou revisões sistemáticas
- B** Resultados derivados de um único ensaio clínico randomizado, ou de estudos controlados não-randomizados
- C** Recomendações baseadas em séries de casos ou diretrizes baseadas na opinião de especialistas.

1. Condição Clínica

O aumento na ocorrência de osteoartrite (OA) é em parte consequência do envelhecimento da população, e afeta até 6% da população, respondendo por até 20% das consultas no nível de atenção primária e é uma das principais causas de incapacidade no trabalho. Os principais sintomas da OA são dor articular e restrição de locomoção. Os sintomas geralmente estão presentes em apenas uma ou algumas articulações em paciente de meia-idade ou idoso.

O joelho é um local importante para a OA e é a causa mais comum de incapacidade dos membros inferiores em adultos com mais de 50 anos. A OA do joelho é geralmente bilateral, embora um lado possa ser mais gravemente afetado. A articulação patelofemoral e/ou a articulação tibiofemoral medial são mais comumente afetadas, e a articulação tibiofemoral lateral isolada é relativamente rara. OA do quadril se apresenta com dor e restrição de locomoção. Ao contrário da dor originada no joelho, a referida pelo quadril normalmente é mais generalizada. A dor é exacerbada particularmente ao se levantar de uma posição sentada e durante as fases iniciais da deambulação. A OA do quadril é frequentemente unilateral.

Há vários instrumentos capazes de medir diferentes dimensões do estado de saúde dos pacientes com OA. Entre estes, há dois extensivamente utilizados. O questionário WOMAC (sigla do inglês *Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index*) pode ser utilizado para avaliar tanto pacientes com OA de quadril quanto de joelho. O instrumento contém 24 questões divididas em 3 subescalas – dor, 5 questões; rigidez, 2 questões; funções físicas, 17 questões. A pontuação zero representa a ausência do sintoma e 4, o pior resultado quanto àquele sintoma. Cada uma das dimensões recebe uma pontuação, que é transformada em uma escala de zero (melhor estado de saúde) a 100 pontos (o pior estado de saúde possível). Já o índice de Lequesne possui versões distintas para quadril e para joelho. O questionário de Lequesne é composto de 11 questões sobre dor, desconforto e função, sendo seis questões sobre dor e desconforto (sendo uma destas distintas para joelho e outra para quadril), uma sobre distância a caminhar e quatro distintas para quadril ou joelho sobre atividades da vida diária. As pontuações variam de 0 a 24 (sem acometimento a extremamente grave, respectivamente).

A patogênese da OA talvez seja melhor compreendida como estresse mecânico excessivo aplicado no contexto de suscetibilidade sistêmica. A suscetibilidade pode ser aumentada em parte por fatores genéticos, idade avançada, etnia, fatores nutricionais e sexo feminino. A patogênese da OA é caracterizada por perda progressiva da cartilagem, remodelamento ósseo subcondral, formação de osteófitos e inflamação sinovial.

O manejo da OA deve sempre incluir uma combinação de opções de tratamento voltadas para o objetivo comum de aliviar a dor e melhorar a função. A hierarquia de manejo recomendada deve consistir primeiro em métodos não farmacológicos (como perda de peso, exercícios, aparelhos e dispositivos auxiliares, como bengalas); depois medicação analgésica, incluindo antiinflamatórios não-esteróides (AINEs); e finalmente cirurgia. O uso de terapia local para o tratamento da OA tem apelo inerente, pois pode atenuar algumas das preocupações com relação aos efeitos adversos associados às

terapias sistêmicas, incluindo sangramento gastrointestinal e infarto agudo do miocárdio. As terapias locais incluem agentes tópicos, tais como AINES tópicos e capsaicina, bem como glicocorticoides intra-articulares e hialuronato intra-articular.

2. Descrição da Intervenção

O hialuronato é um componente natural da cartilagem e do líquido sinovial. É um polissacarídeo composto por sequências moleculares repetidas contínuas de ácido β -D-glucurônico e β -D-N-acetilglucosamina. O hialuronato é responsável pelas propriedades reológicas do líquido sinovial, permitindo que ele atue como um lubrificante ou amortecedor, dependendo das forças exercidas sobre ele. Na OA, o hialuronato sinovial é despolimerizado e depurado em taxas mais altas que o normal. Essas alterações reduzem a viscoelasticidade do líquido sinovial.

Hialuronato intra-articular exógeno está disponível como tratamento para os sintomas da OA. Pode ser sintetizado por meio de fermentação bacteriana ou extraído de tecidos animais. Os polímeros injetados variam em tamanho de 100 a 10.000 kDa. O objetivo terapêutico da administração do hialuronato é fornecer e manter a lubrificação intra-articular, o que aumenta as propriedades viscoelásticas do líquido sinovial; essa forma de terapia por vezes é denominada “viscossuplementação”. Os benefícios clínicos do tratamento com hialuronato intra-articular, que podem persistir bem além do tempo de permanência intra-articular do produto, foram sugeridos como sendo causados pelo restabelecimento da homeostase articular como resultado de um aumento na produção endógena de hialuronato que persiste por muito tempo após o material exógeno injetado sair da articulação.

Diferentes formulações de hialuronato estão disponíveis em todo o mundo, desde uma preparação de massa molecular baixa (500 a 730 kDa) até formulações mais recentes de massa molecular intermediária (800 a 2000 kDa) e reticuladas de alto peso molecular (média de 6000 kDa), incluindo hilanos, hialuronatos não-derivados de animais, e outros. Existe controvérsia se a massa molecular do hialuronato influencia a eficácia. Dentre as formulações disponíveis no mercado estão Synvisc e Durolane.

O Synvisc® (hilano G-F 20, Sanofi) é um hialuronato de origem aviária altamente reticulado, de alto peso molecular (6000 kDa), administrado através de 3 injeções intra-articulares, com intervalo de uma semana. Synvisc-One é uma formulação administrada através de injeção única.

Durolane® (Bioventus LLC) é um ácido hialurônico estabilizado não animal (*Non Animal Stabilised Hyaluronic Acid* - NASHA), de alto peso molecular, licenciado para o tratamento da OA leve a moderada do quadril ou joelho. Durolane® contém 20mg/mL de ácido hialurônico estabilizado de origem não animal em solução fisiológica de cloreto de sódio tamponada. É um gel viscoelástico estéril, transparente, fornecido em uma seringa de vidro de 3 mL. Durolane® é um preparado de dose única e deve ser injetado só uma vez por tratamento. A dose recomendada é de 3 ml (uma seringa) por tratamento cada joelho ou cada articulação do quadril. Como é de origem sintética, não há reações imunológicas ou anafiláticas relacionadas a animais.

3. Objetivo da Recomendação

Determinar se há evidências científicas na literatura de benefício associado ao uso de Durolane® (ácido hialurônico estabilizado não animal) no tratamento da osteoartrite de joelho e quadril.

4. Resultados da Busca da Literatura

4.1 Avaliações de tecnologia em saúde e diretrizes nacionais e internacionais

- NICE (National Institute for Health and Care Excellence): não encontradas avaliações específicas.
- CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health): não encontradas avaliações específicas.
- HTA (Health Technology Assessment): não encontradas avaliações específicas
- NGC (National Guideline Clearinghouse): não encontradas avaliações específicas.

4.2 Revisões Sistemáticas e Metanálises: 0.

4.3 Ensaios Clínicos Randomizados: 8.

5. Síntese dos Estudos

Resultados da busca na literatura e síntese dos estudos metodologicamente mais adequados:

Ensaio clínico randomizado			
Estudo	Material e métodos	Desfechos	Resultados
Altman, 2004	<p>Multicêntrico (EUA, Canadá, Suécia)</p> <p>N = 346</p> <p>População: pacientes com osteoartrite de joelho e um escore de subescala de dor WOMAC (intervalo 0-20) de pelo menos 7 em um joelho e não maior que 15 em quaisquer dos joelhos.</p> <p>Intervenção: NASHA (Durolane®) vs. placebo (solução salina intra-articular). Paracetamol (dose diária máxima de 4 g) foi permitido como medicação de resgate.</p>	<p>Desfecho primário: resposta positiva, definida como uma redução no escore de dor WOMAC para o joelho do estudo de 40% da linha de base, com uma melhora mínima > 5 pontos.</p>	<p>Seguimento de 26 semanas.</p> <p>Houve melhora nos escores WOMAC e qualidade de vida nos grupos NASHA e placebo. Para a população geral, não houve diferenças estatisticamente significativas entre grupos nas taxas de resposta para quaisquer parâmetros de eficácia. Em análise de subgrupo, pacientes com OA restrita ao joelho (N = 216), tiveram uma resposta maior à NASHA do que o placebo na semana 6 (P = 0,025), porém ao final da semana 26 não houve diferença entre os grupos.</p> <p>Um total de 513 eventos adversos foram relatados por 227 pacientes (65,4%) durante o período do estudo. A maioria dos eventos adversos (79,3%) foi classificada como leve / moderada. O número de pacientes que relataram eventos adversos relacionados ao tratamento foi de 22 (12,8%) no grupo NASHA, e 14 (8,0%) no grupo de solução salina. O evento adverso mais comumente relacionado ao tratamento foi artralgia, relatado por 11 pacientes (6,4%) e 5 pacientes (2,9%) nos grupos NASHA e salina, respectivamente. A maioria dos eventos adversos relacionados ao tratamento (> 70%) foi relatada dentro de 2 dias da injeção em ambos os grupos de tratamento.</p>

<p>Atchia, 2010</p>	<p>N = 77</p> <p>População: pacientes com osteoartrite do quadril moderada a grave.</p> <p>Intervenção: tratamento padrão (sem injeção) vs. solução salina vs. Durolane® vs. acetato de metilprednisolona.</p>	<p>Desfechos: escala de classificação numérica (NRS 0–10) para "pior dor" e índice WOMAC para dor / função.</p>	<p>Seguimento de 8 semanas.</p> <p>Dor (escores NRS e WOMAC) e função (escore WOMAC) melhoraram significativamente apenas no braço esteróide. Os tamanhos do efeito (calculado como a diferença média da linha de base dividida pelo DP da linha de base) na semana 1 foram: dor (NRS) 1,5, dor (WOMAC) 1,9 e função (WOMAC) 1,3.</p> <p>Os critérios de resposta da Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials (OMERACT)–OARSI foram identificados em 22 participantes (intenção de tratar): esteróide 14 (74%); solução salina 4 (21%); Durolane 2 (11%); e sem injeção 2 (10%). A resposta do braço corticosteroide foi mantida ao longo de 8 semanas. Sinovite foi um preditor significativo de resposta nas semanas 4 e 8.</p> <p>Houve um caso de colapso da cabeça femoral em um paciente que estava no grupo de tratamento padrão (que, portanto, não recebeu injeção), confirmado por radiografia na semana 6. Houve um caso confirmado de infecção pós-artroplastia (grupo Durolane). Quatro pacientes no grupo Durolane tiveram o retorno significativo dos sintomas dentro de alguns dias da injeção.</p>
---------------------	--	---	---

<p>Arden, 2013</p>	<p>N = 218</p> <p>População: pacientes com osteoartrite de joelho e um escore de dor WOMAC (intervalo 0-20) de 7-17 no joelho do estudo, mas sem dor nos últimos 3 meses no joelho não estudado.</p> <p>Intervenção: NASHA (Durolane®) vs. placebo (solução salina intra-articular).</p>	<p>O desfecho primário de eficácia foi a taxa de resposta, definida como a porcentagem de pacientes com melhora $\geq 40\%$ em relação ao valor basal no escore de dor WOMAC e uma melhora absoluta de ≥ 5 pontos.</p>	<p>Seguimento de 6 semanas.</p> <p>Na principal análise (intenção de tratar), não houve diferença estatisticamente significativa na taxa de resposta encontrada nos dois grupos em 6 semanas (NASHA: 30,6%; solução salina: 26,4%). Uma análise de subgrupo post-hoc de pacientes sem derrame articular clínico no joelho do estudo na linha de base mostrou uma taxa significativamente maior de resposta de 6 semanas com NASHA do que com solução salina: 40,6% versus 19,7% ($p = 0,0084$).</p> <p>Não houve eventos adversos graves relacionados ao tratamento. A porcentagem de pacientes que relataram eventos adversos relacionados ao tratamento foi maior no grupo NASHA do que no grupo de solução salina: 15,7% (17 pacientes, 18 eventos adversos) versus 5,5% (6 pacientes, 6 eventos adversos) ($p = 0,0154$). A natureza dos eventos adversos relacionados ao tratamento em ambos os grupos foi principalmente dor e edema no joelho.</p>
<p>McGrath, 2013</p>	<p>N = 182</p> <p>População: pacientes com OA do joelho leve a moderada (grau II e III de Kellgren).</p> <p>Intervenção: Durolane® (ácido hialurônico estabilizado não</p>	<p>Desfecho primário foi escore de dor na escala visual analógica (EVA) em 3 meses.</p>	<p>A redução da escala EVA para dor em 3 e 6 meses foi significativamente maior para Durolane do que para Synvisc ($p < 0,0001$).</p> <p>Os escores de dor no joelho foram significativamente menores no grupo Durolane em comparação com o grupo Synvisc em todos os momentos, embora em nove e doze meses os</p>

	animal) vs. Synvisc (hilano G-F 20).		<p>escores pós-tratamento foram significativamente maiores do que no início para ambos os grupos.</p> <p>Houve redução significativa do uso de AINEs com Durolane em 3 meses e em 6 meses, em comparação com Synvisc.</p>
Vaquerizo, 2013	<p>N = 96</p> <p>População: pacientes com OA do joelho leve a moderada (grau II a IV de Kellgren).</p> <p>Intervenção: injeções intra-articulares de PRGF-Endoret (plasma rico em fatores de crescimento - 3 injeções a cada 2 semanas) vs. Durolane® (uma única injeção).</p>	<p>As medidas de desfecho primário foram uma redução de 30% e de 50% no escore somado para as subescalas de dor, função física e rigidez dos escores de WOMAC e Lequesne da linha de base até as semanas 24 e 48. Foi também documentada a porcentagem de respondedores pelos critérios de OMERACT-OARSI.</p>	<p>O tratamento com PRGF-Endoret foi significativamente mais eficaz que o tratamento com Durolane na redução da rigidez e dor no joelho e na melhora da função física em pacientes com OA do joelho. A taxa de resposta ao PRGF-Endoret foi significativamente maior do que a taxa de resposta ao Durolane para todas as escores incluindo dor, rigidez e função física pelo WOMAC e Lequesne, e resposta pelo OMERACT-OARSI nas 24 e 48 semanas.</p> <p>Dezesseis eventos adversos, sete no grupo PRGF-Endoret e nove no grupo Durolane foram relatados durante o estudo. Os eventos adversos foram geralmente leves e distribuídos uniformemente entre os grupos (P = 0,610). Sete dos nove eventos adversos no grupo Durolane e todos os eventos no grupo PRGF-Endoret foram relacionados à dor associada à infiltração.</p>
Leighton, 2014	<p>Estudo de não-inferioridade.</p> <p>N = 442</p> <p>População: pacientes com OA unilateral do joelho (grau II e III de Kellgren).</p>	<p>Desfecho primário: taxa de resposta de dor pelo WOMAC (porcentagem de pacientes com $\geq 40\%$ de melhora em relação ao valor basal no escore de dor WOMAC e uma melhora</p>	<p>Seguimento de 26 semanas.</p> <p>O objetivo primário foi atingido, com Durolane produzindo uma taxa de resposta não inferior vs AMP em 12 semanas (Durolane: 44,6%; AMP: 46,2%; diferença [IC 95%]: 1,6% [-11,2%; +7,9%]). O tamanho do efeito para dor, função física e</p>

	<p>Intervenção: NASHA (Durolane®) vs. acetato de metilprednisolona (AMP).</p>	<p>absoluta de ≥ 5 pontos) em 12 semanas.</p>	<p>escores de rigidez (WOMAC) favoreceu Durolane sobre AMP de 12 a 26 semanas.</p> <p>O número de eventos adversos relacionados ao tratamento foi de 64 no grupo Durolane (48/221 pacientes) e 15 no grupo AMP (15/221 pacientes). A artralgia foi o evento adverso mais comumente relacionado ao tratamento em ambos os grupos de estudo, com dor no local da injeção, rigidez articular e edema articular ocorrendo também em mais de 1% dos pacientes.</p>
Zhang, 2015	<p>Estudo de não-inferioridade.</p> <p>N = 349</p> <p>População: pacientes com OA do joelho leve a moderada (grau II e III de Kellgren).</p> <p>Intervenção: injeção intra-articular de Durolane® (ácido hialurônico estabilizado não animal) vs. Artz® (hialuronato de sódio).</p>	<p>O principal instrumento de avaliação foi a escala de dor WOMAC nas semanas 0, 6, 10, 14, 18 e 26. As avaliações secundárias foram a função física do WOMAC, a rigidez do joelho e a autoavaliação global, em momentos idênticos.</p>	<p>Seguimento de 26 semanas.</p> <p>Todas as variáveis preencheram os critérios de não inferioridade ao longo de 18 e 26 semanas. A resposta de eficácia em ambos os braços foi $> 90\%$. O uso de medicação de resgate foi comparável entre os braços de tratamento; o uso de paracetamol não diferiu entre os dois grupos de pacientes, e não mais do que 16% dos pacientes usaram medicação de resgate a qualquer momento.</p> <p>Os eventos adversos relacionados ao tratamento afetaram 13,1% dos pacientes com Durolane e 9,8% dos pacientes com Artz. Os eventos adversos mais comuns foram artralgia seguida de edema articular, e os eventos adversos relacionados ao tratamento foram equilibrados entre os braços do estudo. A gravidade em ambos os grupos foi principalmente leve a moderada (uma dor no local da injeção no grupo Durolane foi considerada grave; dois casos de artralgia e um caso de edema</p>

			articular no grupo Artz foram considerados graves).
Estades-Rubio, 2017	<p>N = 54</p> <p>População: pacientes com OA do joelho (grau II e III de Kellgren) e um escore de dor WOMAC > 7.</p> <p>Intervenção: NASHA (Durolane®) vs. ácido hialurônico (Go-ON®).</p>	<p>Escore global do WOMAC, dor, rigidez e limitação funcional.</p>	<p>Seguimento de 26 semanas.</p> <p>Uma melhora estatisticamente significativa no escore WOMAC foi observada para pacientes tratados com Durolane versus aqueles que receberam Go-ON na 26ª semana.</p> <p>Os pacientes tratados com Durolane mostraram uma redução significativa na medicação (paracetamol, com uma dose máxima de 1000 mg / dia, juntamente com 600 mg de ibuprofeno, se necessário) após a infiltração, quando comparados com os pacientes tratados com Go-ON.</p>

6. Sumário das evidências

Osteoartrite de quadril

- Durolane® mostrou inferioridade em desfechos clínicos (escores de dor e funcionalidade), quando comparado a metilprednisolona intra-articular, em pacientes com osteoartrite do quadril moderada a grave.
- Durolane® mostrou equivalência em desfechos clínicos (escores de dor e funcionalidade), quando comparado a solução salina intra-articular e tratamento padrão (sem injeção), em pacientes com osteoartrite do quadril moderada a grave.
 - *Dados baseados em 1 ensaio clínico randomizado com pequeno número de pacientes.*

Osteoartrite de joelho

- Durolane® mostrou equivalência em escores de dor, quando comparado a placebo (solução salina intra-articular), em pacientes com osteoartrite do joelho.
 - *Dados baseados em 2 ensaios clínicos randomizados.*
- Durolane® mostrou superioridade em desfechos clínicos (escores de dor e funcionalidade), quando comparado a Synvisc® (hilano G-F 20) e Go-ON® (ácido hialurônico), em pacientes com osteoartrite do joelho.
 - *Dados baseados em 2 ensaios clínicos randomizados.*
- Durolane® mostrou inferioridade em desfechos clínicos (escores de dor e funcionalidade), quando comparado a PRGF-Endoret (plasma rico em fatores de crescimento) intra-articular, em pacientes com osteoartrite do joelho.
 - *Dados baseados em 1 ensaio clínico randomizado.*
- Durolane® se mostrou não-inferior em desfechos clínicos (escores de dor e funcionalidade), quando comparado a metilprednisolona e Artz® (hialuronato de sódio) intra-articular, em pacientes com osteoartrite do joelho.
 - *Dados baseados em 2 ensaios clínicos randomizados.*

7. Considerações finais

1. A utilização de Durolane® não está respaldada por evidência científica robusta que comprove a sua eficácia no tratamento de osteoartrite de joelho e quadril. Os poucos estudos disponíveis apresentam problemas metodológicos, como pequeno número de pacientes e seguimento curto, além de resultados conflitantes. A literatura atual mostra resultados clínicos heterogêneos com Durolane® em comparação a outros tratamentos intra-articulares, como diferentes formulações de ácido hialurônico e corticosteróides. Além disso, alguns estudos mostram uma eficácia clínica de Durolane® comparável a placebo.

(Recomendação de Grau B)

2. Não parece haver risco de complicações maiores associado ao uso de Durolane® em pacientes com osteoartrite de joelho ou quadril.

3. Não há evidências robustas que indiquem algum critério clínico específico para selecionar pacientes com osteoartrite de joelho ou quadril com potencial para se beneficiar de tratamento com Durolane®.

Esta Câmara Técnica se propõe a revisar seu parecer assim que novos estudos estejam disponíveis. Conclusão do parecer: agosto/2019.

Bibliografia:

1. Altman RD et al. Efficacy and safety of a single intra-articular injection of non-animal stabilized hyaluronic acid (NASHA) in patients with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004 Aug;12(8):642-9.
2. Atchia I et al. Efficacy of a single ultrasound-guided injection for the treatment of hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):110-6.
3. Arden NK et al. A randomized saline-controlled trial of NASHA hyaluronic acid for knee osteoarthritis. *Curr Med Res Opin*. 2014 Feb;30(2):279-86.
4. McGrath AF et al. A Comparison of Intra-Articular Hyaluronic Acid Competitors in the Treatment of Mild to Moderate Knee Osteoarthritis. *J Arthritis*. 2013; 2(1):108.
5. Vaquerizo V et al. Comparison of intra-articular injections of plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) versus Durolane hyaluronic acid in the treatment of patients with symptomatic osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Arthroscopy*. 2013 Oct;29(10):1635-43.
6. Leighton R et al. NASHA hyaluronic acid vs. methylprednisolone for knee osteoarthritis: a prospective, multi-centre, randomized, non-inferiority trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Jan;22(1):17-25.
7. Zhang H et al. Comparison of two hyaluronic acid formulations for safety and efficacy (CHASE) study in knee osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, 26-week non-inferiority trial comparing Durolane to Artz. *Arthritis Res Ther*. 2015 Mar 10;17:51.
8. Estades-Rubio FJ et al. Knee Viscosupplementation: Cost-Effectiveness Analysis between Stabilized Hyaluronic Acid in a Single Injection versus Five Injections of Standard Hyaluronic Acid. *Int J Mol Sci*. 2017 Mar 17;18(3). pii: E658.