



Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

Avaliação de Tecnologias em Saúde

**Synvisc® (hilano G-F 20) no tratamento da
osteoartrite de joelho e quadril.**

Porto Alegre, novembro de 2019.

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

Avaliação de Tecnologias em Saúde

Título: Synvisc® (hilano G-F 20) 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: novembro/2019.

Síntese da Recomendação

Objetivo: determinar se há evidências científicas na literatura de benefício associado ao uso de Synvisc® (hilano G-F 20) 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. 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 (2 mL cada), com intervalo de uma semana. Synvisc-One é uma formulação administrada através de injeção única (6 mL).

Sumário das evidências

Osteoartrite de quadril

- Synvisc® mostrou equivalência em desfechos clínicos (escores de dor) quando comparado a injeção intra-articular de solução salina, metilprednisolona e hialuronano de baixo peso molecular (Ostenil®). *Dados baseados em 3 ensaios clínicos randomizados.*

Osteoartrite de joelho

- Synvisc® mostrou resposta equivalente ou superior em escores de dor e função, quando comparado a placebo (solução salina intra-articular). A magnitude clínica das respostas nos estudos que demonstraram superioridade de Synvisc® foi modesta. *Dados baseados em 2 revisões sistemáticas e 2 ensaios clínicos randomizados.*

- Synvisc® mostrou inferioridade em desfechos clínicos (escores de dor), quando comparado a Durolane® (ácido hialurônico estabilizado não animal) e HYA-JOINT Plus® (hialuronano). *Dados baseados em 2 ensaios clínicos randomizados.*

- Synvisc® mostrou equivalência em desfechos clínicos (escores de dor e funcionalidade), quando comparado a outras formulações de ácido hialurônico intra-articular, N-acetilcisteína intra-articular, exercícios progressivos no joelho ou AINEs. *Dados baseados em 3 revisões sistemáticas e 1 ensaio clínico randomizado.*

- Synvisc® mostrou resposta equivalente ou superior em desfechos clínicos (escores de dor e funcionalidade), quando comparado a corticosteroíde intra-articular (triacinolona e betametasona). *Dados baseados em 4 ensaios clínicos randomizados.*

- Synvisc® mostrou superioridade em desfechos clínicos (escores de funcionalidade), quando comparado a elétrica nervosa transcutânea (TENS) e cuidados convencionais. *Dados baseados em 2 ensaios clínicos randomizados.*

Considerações finais

1. O uso de Synvisc® no tratamento da osteoartrite de joelho e quadril não possui evidência científica adequada que comprove de forma consistente a sua eficácia. Os estudos disponíveis apresentam problemas metodológicos, como pequeno número de pacientes, seguimento curto, população heterogênea, co-intervenções e ausência de cegamento, além de resultados conflitantes. A literatura atual mostra resultados clínicos heterogêneos com Synvisc® em comparação a outros tratamentos intra-articulares, como diferentes formulações de ácido hialurônico e corticosteroídes. Destaca-se que alguns estudos mostraram eficácia clínica de Synvisc® comparável a solução salina intra-articular, que mostrou considerável efeito placebo. *Recomendação de Grau A.*

2. Não parece haver risco de complicações maiores associado ao uso de Synvisc® em pacientes com osteoartrite de joelho ou quadril. Eventos adversos mais frequentemente relatados incluem artralgia, edema e rigidez articular.

3. Até o presente momento, 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 Synvisc®.

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 Durolane e Synvisc.

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® é um preparado de dose única e deve ser injetado só uma vez por tratamento.

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 (2 mL cada), com intervalo de uma semana. Synvisc-One é uma formulação administrada através de injeção única (6 mL).

3. Objetivo da Recomendação

Determinar se há evidências científicas na literatura de benefício associado ao uso de Synvisc® (hilano G-F 20) 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: 5.

4.3 Ensaios Clínicos Randomizados: 12.

5. Síntese dos Estudos

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

Revisões sistemáticas e metanálises			
Estudo	Material e métodos	Desfechos	Resultados
Dai 2019	<p>Revisão sistemática e metanálise (busca até jul/2017).</p> <p>ECRs avaliando pacientes com osteoartrite (OA) de joelho tratados com ácido hialurônico (AH) vs. hilano G-F 20 intra-articular.</p>	<p>Desfecho primário foi escore de dor na escala visual analógica (EVA) e escores de dor e função WOMAC.</p>	<p>Vinte e um ECRs envolvendo 3.058 pacientes foram incluídos. O tamanho da população variou de 30 a 660, com um total de 3.058 pacientes (3.177 joelhos) compreendendo 1.403 (1.459 joelhos) no grupo hilano e 1.655 (1.718 joelhos) no grupo AH. Oito dos estudos tiveram um acompanhamento total de 12 meses, oito tiveram um acompanhamento de 6 meses, três tiveram um acompanhamento total de 3 meses e dois tiveram um acompanhamento de 1 mês.</p> <p>A análise combinada sugeriu que, em comparação com o AH, hilano foi associado a alívio da dor e melhora da função semelhantes em pacientes com OA de joelho (EVA para dor: diferença média [DM], -3,04; intervalo de confiança de 95% [IC], - 9,13 a 3,04; p = 0,33; I2 = 76%. Escore de dor WOMAC: MD, 0,23; IC95%, -0,25 a 0,70; p = 0,35; I2 = 0%. Escore de função WOMAC: MD, -0,47; IC95%, -6,81 a 5,88; p = 0,88; I2 = 84%).</p> <p>Não foi encontrada diferença significativa na comparação dos pacientes quanto a eventos adversos relacionados ao tratamento. Quanto aos desfechos primários (dor e função WOMAC, EVA para dor), a diferença entre hilano e AH não alcançou os valores mínimos de diferença</p>

			cl clinicamente importante relatados anteriormente (-13,4 para EVA para dor, -2,0 para dor WOMAC e -7,7 para função WOMAC).
Zhao 2016	<p>Revisão sistemática e metanálise (busca até fev/2016).</p> <p>ECRs avaliando pacientes com osteoartrite (OA) de joelho tratados com ácido hialurônico de baixo peso molecular (AHBPM) vs. hilano G-F 20 intra-articular.</p>	Os desfechos relacionados à dor e os eventos adversos relacionados ao tratamento dos estudos analisado foram agrupados para metanálise; outros resultados funcionais foram incluídos na análise qualitativa.	<p>Vinte estudos com um total de 3034 pacientes e 3153 joelhos foram incluídos, com uma taxa de perdas total de 7,2%.</p> <p>A diferença média ponderada (ADM) do resultado geral foi de -2,67, com um IC95% sobreposto ao nulo (-5,62 a 0,29). Os resultados relacionados à dor em 2 a 3 meses alcançaram uma diferença estatisticamente significativa em favor do hilano GF 20 (diferença média [DM] -2,63; IC95% - 4,88 a -0,38), porém não houve diferença no seguimento de 4-12 meses. Nenhuma diferença significativa foi alcançada para outras análises de grupo e subgrupo.</p> <p>Não houve diferença significativa na comparação dos pacientes quanto a eventos adversos relacionados ao tratamento (sete estudos; 2025 pacientes; P = 0,13) ou eventos adversos relacionados ao tratamento (seis estudos; 1633 pacientes; P = 0,14).</p>
Pai 2014	<p>Revisão sistemática e metanálise (busca até jul/2013).</p> <p>ECRs que estudaram o efeito do hilano G-F 20 em pacientes com OA dolorosa do joelho, em comparação a placebo.</p>	Escala visual analógica (EVA) para dores de sustentação de peso nos joelhos em pacientes acompanhados por no mínimo 6 meses.	<p>Seis ECRs controlados por placebo foram identificados na revisão sistemática, dos quais dois estudos preencheram os critérios de inclusão na metanálise [N (joelhos) = 269].</p> <p>A metanálise demonstrou que, no seguimento de 6 meses, não houve diferença significativa entre o hilano G-F 20 e o controle em termos de redução na</p>

			EVA para dores de sustentação de peso. (Diferença média -12,96 (IC 95%: -35,48 a 9,56). Os testes Z utilizados para testar o efeito geral mostraram que a diferença entre os grupos não foi significativa.
Brander 2009	Revisão sistemática (busca até set/2007). ECRs avaliando pacientes com osteoartrite de joelho tratados com hilano G-F 20 intra-articular vs. outros tratamentos, com pelo menos 100 pacientes incluídos.	Desfechos funcionais.	Oito estudos (N = 1674), 2 dos quais foram controlados por placebo, preencheram os critérios de inclusão e foram revisados. Todos os pacientes receberam três injeções intra-articulares semanais de hilano G-F 20. Os comparadores incluíram terapia convencional, exercício progressivo, corticosteróides intra-articulares, anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) com hilano G-F 20 ou AINEs com artrocentese. Hilano G-F 20 melhorou significativamente a função física pelo WOMAC versus cuidados convencionais / apropriados ou corticosteróide. Em relação a solução salina, hilano GF 20 demonstrou resposta equivalente ou superior em escores de função. Hilano GF 20 mostrou melhora funcional semelhante em comparação com exercícios progressivos no joelho ou AINEs.
<i>Nota dos revisores: as limitações da análise de hilano vs. cuidados apropriados incluíram a ausência de controle intra-articular e a potencial variabilidade dos cuidados apropriados atribuídos pelo médico (incluíram medicamentos, fisioterapia, medidas de suporte, artroscopia e substituição total de articulação).</i>			
Reichenbach 2007	Revisão sistemática e metanálise (busca até nov/2006). ECRs avaliando pacientes com osteoartrite de joelho tratados	Os tamanhos dos efeitos foram calculados a partir das diferenças nas médias dos desfechos relacionados à dor entre os grupos de tratamento e controle no final do estudo.	Treze estudos com um total de 2.085 pacientes contribuíram para a metanálise. O tamanho do efeito combinado foi de 0,27 (IC95% -0,55 a 0,01) em favor de hilano, mas a heterogeneidade entre os estudos foi alta (I ² = 88%). Estudos com pacientes cegados, ocultação

	com ácido hialurônico (AH) vs. hilano G-F 20 intra-articular.		adequada de alocação e uma análise de intenção de tratar tiveram tamanhos de efeito próximos da nulidade. As metanálises sobre segurança revelaram um risco aumentado associado ao hilano para quaisquer eventos adversos locais (risco relativo [RR] 1,91; IC95% 1,04, 3,49; I2 = 28%) e recorrência de dor (RR 2,04; IC95% 1,18, 3,53; I2 = 0%). As definições de eventos adversos locais variaram entre os estudos e incluíram de dor, edema e calor a reações inflamatórias graves do joelho tratado.
--	---	--	---

Ensaio clínico randomizado			
Estudo	Material e métodos	Desfechos	Resultados
Brander 2019	<p>N = 357</p> <p>População: pacientes com osteoartrite dolorosa de quadril e um escore de dor WOMAC 5-8.</p> <p>Intervenção: injeção única de 6 mL de hilano G-F 20 vs. placebo (solução salina intra-articular).</p>	<p>As medidas de desfecho incluíram “dor ao caminhar” (WOMAC-A1 e -A), auto-avaliação global do paciente (PTGA), taxa de resposta WOMAC-A1 (+ ≥2 pontos na escala de classificação numérica) e eventos adversos (EAs) em 26 semanas.</p>	<p>Foram incluídos 357 pacientes (hilano G-F 20: 182; solução salina: 175).</p> <p>Ambos os grupos demonstraram melhora significativa da dor ao longo de 26 semanas (P <0,0001); a redução da dor induzida por soro fisiológico foi de 35%. Os escores WOMAC-A e PTGA também melhoraram significativamente (P <0,0001). Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos nos escores do WOMAC-A1 (hilano G-F 20: -2,19 ± 0,16; solução salina: -2,26 ± 0,17) ou respondedores do WOMAC-A1 (41-52%).</p> <p>As taxas de EA relacionadas ao tratamento no quadril alvo foram semelhantes (hilano G-F 20: 23</p>

			pacientes [12,8%]; solução salina: 12 [7,0%]). A maioria dos EAs foram de gravidade leve a moderada. A artralgia foi o EA mais comum no quadril alvo.
Campos 2017	<p>N = 143 joelhos</p> <p>População: pacientes com osteoartrite grave de joelho.</p> <p>Intervenção:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupo 1: injeção intra-articular de triancinolona (1 mL, 20 mg/mL) - Grupo 2: hilano GF 20 (6 mL) - Grupo 3: triancinolona + hilano GF 20 (1 mL de triancinolona e 6 mL de hilano GF20) 	Os resultados foram avaliados usando os escores de Lysholm e KSS antes do tratamento e após um, três e seis meses.	As comparações intra-grupo revelaram melhora nos escores de Lysholm em todos os grupos na avaliação de um mês em relação aos níveis pré-tratamento ($p < 0,01$). Os escores aos seis meses foram significativamente menores do que os observados nas avaliações de acompanhamento anteriores ($p < 0,05$), mas ainda maiores que os níveis pré-tratamento ($p < 0,05$). Os escores do KSS também melhoraram após um mês em relação aos níveis pré-tratamento ($p < 0,01$). Essa melhora ainda estava presente aos três e seis meses após o tratamento no grupo corticosteroíde ($p > 0,05$). Porém, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de tratamento nos escores avaliados ($p > 0,05$). Não foram relatadas complicações graves.
Ozcamdalli 2017	<p>N = 20</p> <p>População: pacientes com osteoartrite leve a moderada de joelho (Kellgren-Lawrence grau 2-3).</p> <p>Intervenção: hilano G-F 20 (3 mL, dose única) vs. N-acetilcisteína intra-articular (NAC) (3 mL, dose única).</p>	O status funcional e dor foram avaliados antes e 6 semanas após a injeção, usando os escores WOMAC e EVA. Concentrações pré e pós-tratamento de proteína C reativa (PCR) sérica, condroitina-6-sulfato do líquido sinovial (C-6S), metaloproteinase-matriz 3 (MMP-3), telopeptídeo C-terminal reticulado de colágeno	<p>Houve melhores nos escores de WOMAC de EVA em ambos os grupos, porém sem diferença estatisticamente significativa entre eles ($P > 0,05$).</p> <p>Tanto o hilano quanto NAC produziram reduções comparáveis em TOS e MMP-3. NAC foi mais eficaz na redução de C-6S e CTX-II ($P < 0,05$). Não foram observados efeitos no TAC.</p>

		tipo 2 (CTX-II), status oxidante total (TOS) e concentração antioxidante total (TAC) foram obtidos.	
Sun 2017	<p>N = 132</p> <p>População: pacientes com osteoartrite de joelho (Kellgren-Lawrence grau 2 ou 3).</p> <p>Intervenção: hilano G-F 20 (Synvisc-One, 6 mL, 8 mg/mL) vs. hialuronano (HYA-JOINT Plus, 3 mL, 20 mg/mL).</p>	O desfecho primário foi a mudança da linha de base no escore de dor na EVA aos 6 meses.	<p>Seguimento de 6 meses.</p> <p>Um total de 121 pacientes estava disponível para a análise de intenção-de-tratar aos 6 meses. Ambos os grupos tiveram uma melhora significativa nos escores EVA, WOMAC e Lequesne em cada visita de seguimento (p <0,001). Os pacientes que receberam HYA-JOINT Plus apresentaram uma melhora significativamente maior no escore de dor da EVA em 1, 3 e 6 meses em comparação com aqueles tratados com Synvisc-One (diferença média ajustada: -12,0, -8,5 e -6,6; p = 0,001, 0,033 e 0,045, respectivamente). Não houve diferenças significativas entre os grupos em nenhum dos desfechos secundários, exceto nos escores de rigidez do WOMAC em 6 meses, que favoreceu o tratamento com HYA-JOINT Plus (p = 0,043). Não ocorreram eventos adversos graves após as injeções.</p>
Tammachote 2016	<p>N = 99</p> <p>População: pacientes com osteoartrite de joelho sintomáticos a despeito de tratamento usual.</p> <p>Intervenção: injeção intra-articular de triancinolona (1</p>	Os desfechos primários foram severidade da dor no joelho, função do joelho e amplitude de movimento em 6 meses.	No seguimento de 6 meses, em comparação com os pacientes que receberam hilano G-F 20, os pacientes que receberam triancinolona tiveram uma melhora semelhante na dor no joelho, na função do joelho e na amplitude de movimento. A diferença na pontuação média dos desfechos entre os grupos foi, em relação à dor no joelho, uma EVA de 3 pontos (IC95% -6 a 11 pontos); com relação à função do joelho, um escore WOMAC de 0 pontos

	mL, 40 mg) vs. hilano GF 20 (6 mL).		<p>IC95% -8 a 6 pontos); e, em relação à amplitude de movimento, flexão de -1 grau (IC95% -5 a 2 graus) e extensão de 0 grau (IC95% -0,5 a 0,5 grau). Ambos os grupos apresentaram melhora na dor, função do joelho e amplitude de movimento durante os 6 meses de acompanhamento ($p < 0,0001$).</p> <p>Não houve evento adverso sistêmico grave em nenhum dos grupos. Um paciente do grupo hilano G-F 20 relatou dor no joelho (pontuação na EVA de 50 pontos) e edema no dia 2 após a injeção, aliviada por medicação analgésica. Não houve reação local aguda ou infecção neste estudo.</p>
McGrath 2013	<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 animal) vs. Synvisc (hilano G-F 20).</p>	Desfecho primário foi escore de dor na escala visual analógica (EVA) em 3 meses.	<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 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>
Chevalier 2010	<p>N = 253</p> <p>População: pacientes com osteoartrite dolorosa de joelho</p>	O desfecho primário foi a mudança da linha de base ao longo de 26 semanas no escore de dor WOMAC A.	<p>Seguimento de 26 semanas.</p> <p>Um total de 253 pacientes (Kellgren-Lawrence grau II ou III) foi randomizado. Os pacientes que</p>

	<p>e um escore de dor WOMAC A1 = 2 ou 3.</p> <p>Intervenção: hilano G-F 20 (6 mL) vs. placebo (solução salina intra-articular).</p>		<p>receberam hilano G-F 20 apresentaram melhora estatisticamente superior nos escores de dor do WOMAC A, quando comparado a placebo (-0,84, variação percentual média de 36% vs. -0,69, variação percentual média de 29%, respectivamente; p = 0,047).</p> <p>Não houve evento adverso grave no joelho alvo ou evento adverso grave relacionado ao tratamento ou ao procedimento do estudo. A frequência geral de evento adverso foi comparável entre os dois grupos de tratamento (hilano G-F 20, n = 70, 56,9%; placebo, n = 79, 60,8%). Os eventos adversos mais comumente relatados foram dor no joelho alvo, rigidez articular, derrame articular e edema articular.</p>
Spitzer 2010	<p>N = 313</p> <p>População: pacientes com osteoartrite dolorosa de quadril (grau II ou III de Kellgren-Lawrence - KLG).</p> <p>Intervenção: hilano G-F 20 (2 injeções intra-articulares de 2 mL administradas com 2 semanas de intervalo) vs. acetato de metilprednisolona - AMP (1 injeção intra-articular de 2 mL de AMP - 40 mg, seguida por uma injeção simulada 2 semanas depois).</p>	Desfecho primário de eficácia foi escala WOMAC A (dor).	<p>A pontuação para o WOMAC A melhorou significativamente nos pacientes que receberam hilano G-F 20 (diferença média -16,62) e AMP (diferença média -13,59) durante o período de 26 semanas, em comparação com a linha de base, independentemente do KLG, porém sem diferença entre os grupos (p = 0,3591).</p> <p>A incidência geral de eventos adversos foi semelhante entre hilano G-F 20 (n = 79; 51%) e AMP (n = 76; 49%). Dez por cento (n = 16) e 13% (n = 21) dos pacientes tiveram eventos considerados possivelmente, provavelmente ou definitivamente relacionados ao tratamento com hilano G-F 20 e AMP, respectivamente. Eventos adversos locais no quadril alvo ocorreram em 21</p>

			(13%) pacientes tratados com hilano GF 20 e em 27 (17%) pacientes tratados com AMP, e foram considerados relacionados ao tratamento em 13 pacientes (8%) e 11 pacientes (7%), respectivamente. Os eventos adversos mais frequentemente relatados foram artralgia, rigidez articular e dor nas extremidades.
Paker 2006	<p>N = 60</p> <p>População: pacientes com osteoartrite dolorosa de joelho (grau II ou III de Kellgren-Lawrence).</p> <p>Intervenção: hilano G-F 20 (1 injeção semanal durante 3 semanas) vs. estimulação elétrica nervosa transcutânea – TENS (20 minutos de cada vez, 5 vezes por semana, durante 3 semanas).</p>	<p>A gravidade da doença foi medida com o Índice de Lequesne. A eficácia em termos de dor, estado funcional e qualidade de vida foi avaliada através dos escores WOMAC e SF-36.</p>	<p>Seguimento de 6 meses.</p> <p>Os escores de dor do WOMAC diminuíram no primeiro mês e a melhora continuou durante o período de seguimento nos dois grupos, porém sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Os escores de limitação da função física do WOMAC diminuíram em ambos os grupos após o tratamento ($P < 0,0001$); esse declínio continuou ao longo do estudo. No entanto, o grupo hilano exibiu uma melhora estatisticamente significativa no sexto mês em comparação com o grupo TENS ($P < 0,05$). A rigidez pelo WOMAC diminuiu no grupo TENS durante o primeiro mês ($P < 0,007$) - um benefício que continuou ao longo do estudo. Os resultados funcionais e totais de Lequesne da linha de base e após 6 meses não mostraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Não houve diferença significativa nos escores do SF-36 após o tratamento nos dois grupos.</p> <p>Não foram relatados eventos adversos graves no grupo hilano ou no grupo TENS.</p>

Tikiz 2005	<p>N = 43</p> <p>População: pacientes com osteoartrite de quadril e escore de dor na escala visual analógica (EVA) maior que 50/100, índice de Lequesne maior que 6 e persistência da dor por mais de 3 meses a despeito de todos os métodos conservadores.</p> <p>Intervenção: hilano G-F 20 (Synvisc, 2 mL) vs. hialuronano de baixo peso molecular (Ostenil, 2 mL). Três injeções foram realizadas em cada paciente em intervalos de 1 semana.</p>	<p>Os desfechos primários foram avaliados no 1º, 3º e 6º mês por EVA, WOMAC e Lequesne.</p>	<p>Seguimento de 6 meses.</p> <p>As injeções intra-articulares produziram uma redução significativa nos índices de EVA, WOMAC e Lequesne nos dois grupos. Após três injeções, a melhora foi proeminente no 1º mês e mantida por 6 meses nos dois grupos. A redução percentual foi de 38 e 40% (p <0,001) no escore de dor na EVA, 43 e 40% no WOMAC (p <0,001) e 47 e 49% no índice de Lequesne (p <0,001) nos grupos hialuronano e hilano G-F 20 no sexto mês, respectivamente. No entanto, não houve diferenças significativas nos desfechos entre as medidas no 1º, 3º e 6º mês entre os dois grupos (p > 0,05). Nenhum efeito adverso sistêmico foi registrado. Efeitos adversos locais consistindo em dor e / ou edema foram observados em 3 de 32 quadris (9%) injetados com hialuronano e em 3 de 24 quadris (12,5%) injetados com hilano G-F 20.</p>
Çubukçu 2005	<p>N = 30</p> <p>População: pacientes com osteoartrite dolorosa de joelho. Dor no joelho persistindo por mais de 1 ano e dor acima de 40/100, de acordo com EVA, por mais de 15 dias no último mês foram critérios de inclusão do estudo.</p> <p>Intervenção: hilano G-F 20 (2 mL) vs. placebo (solução salina)</p>	<p>Escores de função e dor (WOMAC, EVA).</p>	<p>Seguimento de 8 semanas.</p> <p>Quando comparado ao placebo, foi encontrada uma diferença significativa em todos os parâmetros clínicos. Após as injeções de hilano, um efeito analgésico significativo foi observado desde a 3ª semana, continuando até a 8ª semana, e melhora funcional foi observada na 8ª semana.</p> <p>Nenhum efeito adverso sistêmico foi observado.</p>

	intra-articular). Três injeções foram realizadas em cada paciente em intervalos de 1 semana.		
Leopold 2003	<p>N = 100</p> <p>População: pacientes com osteoartrite dolorosa de joelho.</p> <p>Intervenção: hilano G-F 20 (2 mL, 3 injeções realizadas em intervalos de 1 semana) vs. corticosteróide (acetato de betametasona + fosfato dissódico de betametasona: uma injeção no momento da inclusão, e poderia ser solicitado mais uma injeção a qualquer momento durante o estudo).</p>	Escores WOMAC, EVA e KSS.	<p>Seguimento de 6 meses.</p> <p>Tanto o grupo tratado com o corticosteróide quanto o grupo tratado com hilano GF-20 demonstraram melhora nos escores basais do WOMAC (uma diminuição mediana de 55 a 40 pontos e de 54 a 44 pontos, respectivamente; $p < 0,01$ para ambos). Os escores KSS não melhoraram significativamente nos pacientes que receberam o corticosteróide (mediana de 58 a 70 pontos; $p = 0,06$) ou naqueles que receberam o hilano G-F 20 (mediana de 58 a 68 pontos; $p = 0,15$). Os escores da EVA melhoraram nos pacientes que receberam hilano G-F 20 (mediana de 70 a 52 mm; $p < 0,01$), mas não nos pacientes que receberam corticosteróide (mediana de 64 a 52 mm; $p = 0,28$). No entanto, não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos de tratamento em relação aos resultados do WOMAC, do sistema KSS ou da EVA no seguimento de 6 meses.</p> <p>Um paciente do grupo hilano G-F 20 foi retirado devido a uma reação local aguda que se desenvolveu 24h após a injeção. Não houve reações locais agudas no grupo corticosteróide. Não houve infecções neste estudo.</p>

6. Sumário das evidências

Osteoartrite de quadril

- Synvisc® mostrou equivalência em desfechos clínicos (escores de dor) quando comparado a injeção intra-articular de solução salina, metilprednisolona e hialuronano de baixo peso molecular (Ostenil®).
 - *Dados baseados em 3 ensaios clínicos randomizados.*

Osteoartrite de joelho

- Synvisc® mostrou resposta equivalente ou superior em escores de dor e função, quando comparado a placebo (solução salina intra-articular). A magnitude clínica das respostas nos estudos que demonstraram superioridade de Synvisc® foi modesta.
 - *Dados baseados em 2 revisões sistemáticas e 2 ensaios clínicos randomizados.*
- Synvisc® mostrou inferioridade em desfechos clínicos (escores de dor), quando comparado a Durolane® (ácido hialurônico estabilizado não animal) e HYA-JOINT Plus® (hialuronano).
 - *Dados baseados em 2 ensaios clínicos randomizados.*
- Synvisc® mostrou equivalência em desfechos clínicos (escores de dor e funcionalidade), quando comparado a outras formulações de ácido hialurônico intra-articular, N-acetilcisteína intra-articular, exercícios progressivos no joelho ou AINEs.
 - *Dados baseados em 3 revisões sistemáticas e 1 ensaio clínico randomizado.*
- Synvisc® mostrou resposta equivalente ou superior em desfechos clínicos (escores de dor e funcionalidade), quando comparado a corticosteróide intra-articular (triancinolona e betametasona).
 - *Dados baseados em 4 ensaios clínicos randomizados.*
- Synvisc® mostrou superioridade em desfechos clínicos (escores de funcionalidade), quando comparado a elétrica nervosa transcutânea (TENS) e cuidados convencionais.
 - *Dados baseados em 2 ensaios clínicos randomizados.*

7. Considerações finais

1. O uso de Synvisc® no tratamento da osteoartrite de joelho e quadril não possui evidência científica adequada que comprove de forma consistente a sua eficácia. Os estudos disponíveis apresentam problemas metodológicos, como pequeno número de pacientes, seguimento curto, população heterogênea, co-intervenções e ausência de cegamento, além de resultados conflitantes. A literatura atual mostra resultados clínicos heterogêneos com Synvisc® em comparação a outros tratamentos intra-articulares, como diferentes formulações de ácido hialurônico e corticosteróides. Destaca-se que alguns estudos mostraram eficácia clínica de Synvisc® comparável a solução salina intra-articular, que mostrou considerável efeito placebo.

(Recomendação de Grau A)

2. Não parece haver risco de complicações maiores associado ao uso de Synvisc® em pacientes com osteoartrite de joelho ou quadril. Eventos adversos mais frequentemente relatados incluem artralgia, edema e rigidez articular.

3. Até o presente momento, 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 Synvisc®.

Esta avaliação e suas conclusões foram elaboradas em conjunto com o médico consultor. Esta Câmara Técnica se propõe a revisar seu parecer assim que novos estudos estejam disponíveis. Conclusão do parecer: novembro/2019.

Bibliografia:

1. Dai WL. Efficacy and Safety of Hylan versus Hyaluronic Acid in the Treatment of Knee Osteoarthritis. *J Knee Surg*. 2019 Mar;32(3):259-268. *Int J Mol Sci*. 2017 Mar 17;18(3). pii: E658.
2. Zhao H. Hylan G-F 20 Versus Low Molecular Weight Hyaluronic Acids for Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis. *BioDrugs*. 2016 Oct;30(5):387-396.
3. Pai SK. Are intra-articular injections of Hylan G-F 20 efficacious in painful osteoarthritis of the knee? A systematic review & meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2014 Aug;68(8):1041-7.
4. Brander VA. Functional improvement with hylan G-F 20 in patients with knee osteoarthritis. *Phys Sportsmed*. 2009 Oct;37(3):38-48.
5. Reichenbach S. Hylan versus hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2007 Dec 15;57(8):1410-8.
6. Brander V. Evaluating the use of intra-articular injections as a treatment for painful hip osteoarthritis: a randomized, double-blind, multicenter, parallel-group study comparing a single 6-mL injection of hylan G-F 20 with saline. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Jan;27(1):59-70.
7. Campos ALS. Viscosupplementation in patients with severe osteoarthritis of the knee: six month follow-up of a randomized, double-blind clinical trial. *Int Orthop*. 2017 Nov;41(11):2273-2280.
8. Ozcamdalli M. Comparison of Intra-articular Injection of Hyaluronic Acid and N-Acetyl Cysteine in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Pilot Study. *Cartilage*. 2017 Oct;8(4):384-390.
9. Sun SF. Comparison of Single Intra-Articular Injection of Novel Hyaluronan (HYA-JOINT Plus) with Synvisc-One for Knee Osteoarthritis: A Randomized, Controlled, Double-Blind Trial of Efficacy and Safety. *J Bone Joint Surg Am*. 2017 Mar 15;99(6):462-471.
10. Tammachote N. Intra-Articular, Single-Shot Hylan G-F 20 Hyaluronic Acid Injection Compared with Corticosteroid in Knee Osteoarthritis: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2016 Jun 1;98(11):885-92.
11. 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.
12. Chevalier X. Single, intra-articular treatment with 6 ml hylan G-F 20 in patients with symptomatic primary osteoarthritis of the knee: a randomised, multicentre, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69(1):113-9.
13. Spitzer AI. Hylan G-F 20 improves hip osteoarthritis: a prospective, randomized study. *Phys Sportsmed*. 2010 Jun;38(2):35-47.
14. Paker N. Comparison of the therapeutic efficacy of TENS versus intra-articular hyaluronic acid injection in patients with knee osteoarthritis: a prospective randomized study. *Adv Ther*. 2006 Mar-Apr;23(2):342-53.
15. Tikiz C. Comparison of the efficacy of lower and higher molecular weight viscosupplementation in the treatment of hip osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 2005 Jun;24(3):244-50.

16. Cubukçu D. Hylan G-F 20 efficacy on articular cartilage quality in patients with knee osteoarthritis: clinical and MRI assessment. *Clin Rheumatol.* 2005 Aug;24(4):336-41.
17. Leopold SS. Corticosteroid compared with hyaluronic acid injections for the treatment of osteoarthritis of the knee. A prospective, randomized trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2003 Jul;85(7):1197-203.