



Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

Avaliação de Tecnologias em Saúde

**Viscossuplementação no tratamento da
osteoartrite de joelho e quadril:
Polireumin®, Osteonil®, Suprahyal®, Suplasyn®,
Fermathron®, Euflexxa® e RenehaVis®**

Porto Alegre, janeiro de 2020.

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências - Unimed Federação RS

Avaliação de Tecnologias em Saúde

Título: Viscosuplementação no tratamento da osteoartrite de joelho e quadril: Polireumin®, Osteonil®, Suprahyal®, Suplasyn®, Fermathron®, Euflexxa® e RenehaVis®.

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: janeiro/2020.

Síntese da Recomendação

Objetivo: determinar se há evidências científicas na literatura de benefício associado ao uso de viscosuplementação no tratamento da osteoartrite de joelho e quadril, avaliando os seguintes tratamentos: Polireumin®, Osteonil®, Suprahyal®, Suplasyn®, Fermathron®, Euflexxa® e RenehaVis®.

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. Existe controvérsia se diferenças nas formulações do hialuronato influenciam na eficácia. Dentre as formulações disponíveis no mercado estão Polireumin®, Osteonil®, Suprahyal®, Suplasyn®, Fermathron®, Euflexxa® e RenehaVis®.

Sumário das evidências

Osteoartrite de quadril

- Osteonil®
- Osteonil® mostrou equivalência em desfechos clínicos (escores de dor e função) quando comparado a injeção intra-articular de Synvisc®. *Dados baseados em 1 ensaio clínico randomizado.*
- Fermathron®
- Fermathron® mostrou equivalência em desfechos clínicos (escores de dor e função) quando comparado a injeção intra-articular de Hyalubrix®. *Dados baseados em 1 ensaio clínico randomizado.*

Osteoartrite de joelho

- Polireumin®
- Polireumin® mostrou resposta equivalente ou superior em escores de dor e função, quando comparado a placebo (solução salina intra-articular). *Dados baseados em 1 revisão sistemática (14 ECRs) e 3 ensaios clínicos randomizados.*
- Polireumin® mostrou superioridade em desfechos clínicos (escores de dor e função), quando comparado a metilprednisolona. *Dados baseados em 1 revisão sistemática (4 ECRs).*
- Polireumin® mostrou equivalência em desfechos clínicos (escores de dor e função), quando comparado a anti-inflamatórios não esteroides, ozônio intra-articular e Synvisc®. *Dados baseados em 3 ensaios clínicos randomizados.*
- Polireumin® mostrou inferioridade em desfechos clínicos (escores de dor e função), quando comparado a Go-On® (ácido hialurônico). *Dados baseados em 1 ensaio clínico randomizado.*

- Osteonil®
- Osteonil® mostrou equivalência em desfechos clínicos (escores de dor e função), quando comparado a triancinolona, Orthovisc® e Synvisc®. *Dados baseados em 3 ensaios clínicos randomizados.*
- Suprahyal®
- Suprahyal® mostrou equivalência em desfechos clínicos (escores de dor e função, avaliação global do paciente), quando comparado a Monovisc®, Polireumin® e Artz®. *Dados baseados em 3 ensaios clínicos randomizados*
- Suprahyal® mostrou superioridade em desfechos clínicos (escores de dor e função), quando comparado a placebo (solução salina intra-articular). *Dados baseados em 1 ensaio clínico randomizado.*
- Suplasyn®
- Suplasyn® mostrou equivalência em desfechos clínicos (escores de dor e função, avaliação global do paciente), quando comparado a Synvisc®. *Dados baseados em 1 ensaio clínico randomizado.*
- Suplasyn® mostrou resultados conflitantes em relação a desfechos clínicos (escores de dor e função), quando comparado a placebo (solução salina intra-articular). Dois ECRs mostraram superioridade em relação a placebo, enquanto outro ECR mostrou inferioridade em relação a placebo para dor. *Dados baseados em 3 ensaios clínicos randomizados.*
- Fermathron®
- Fermathron® mostrou equivalência em desfechos clínicos (escores de dor e função), quando comparado a placebo e Polireumin®. *Dados baseados em 2 ensaios clínicos randomizados.*
- Euflexxa®
- Euflexxa® mostrou equivalência em desfechos clínicos (escores de dor e função), quando comparado a Synvisc®. *Dados baseados em 1 ensaio clínico randomizado.*
- Euflexxa® mostrou resposta equivalente ou superior em relação a desfechos clínicos (escores de dor e função), quando comparado a placebo (solução salina intra-articular). *Dados baseados em 2 ensaios clínicos randomizados.*
- RenehaVis®
- RenehaVis® mostrou superioridade em desfechos clínicos (escores de dor e função), quando comparado a Synvisc®, Suplasyn® e placebo. *Dados baseados em 1 ensaio clínico randomizado.*

Considerações finais

- 1. O uso de viscosuplementação no tratamento da osteoartrite de joelho e quadril não possui evidência científica robusta 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 entre diferentes formulações de ácido hialurônico. *Recomendação de Grau A.***
- 2. Não parece haver risco de complicações maiores associado ao uso de viscosuplementação em pacientes com osteoartrite de joelho ou quadril. Eventos adversos mais frequentemente relatados incluem artralgia, edema e rigidez articular.**
- 3. Os viscosuplementos que mostraram benefício clínico em ensaios clínicos randomizados, quando comparados a solução salina intra-articular, foram: Polireumin, Suprahyal, Euflexxa e RenehaVis.**

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

Revisão da Literatura e Proposição da Recomendação:

Dr. Vítor Magnus Martins

Dr^a. Mariana Alves Fonseca

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 diferenças nas formulações do hialuronato (alto vs. baixo peso molecular, origem animal vs. sintética, etc) influenciam na eficácia. Dentre as formulações disponíveis no mercado estão Durolane® e Synvisc®, já revisados previamente por esta Câmara Técnica, bem como Polireumin®, Osteonil®, Suprahyal®, Suplasyn®, Fermathron®, Euflexxa® e RenehaVis®.

- Polireumin® (=Hyalgan®, Hyalart®), TRB Pharma, 20 mg/2ml. Hialuronato de origem aviária de baixo peso molecular (500-730 kDa). Conforme a bula, deve ser administrado através de aplicação intra-articular semanal de 2,0 mL, durante 5 semanas, ou a critério médico.
- Osteonil® (=Ostenil®), TRB Pharma, 20 mg/2ml. Hialuronato de origem não-aviária de peso molecular intermediário (1,000–2,000 kDa). Também disponível como Osteonil® Mini (10 mg/2ml) e Osteonil® Plus (40 mg/2ml e acrescido de manitol, que potencialmente auxiliaria na estabilização das cadeias de hialuronato de sódio). Conforme a bula, deve ser administrado uma vez por semana. O ciclo de tratamento

varia de três a cinco semanas (Osteonil®) ou uma a três semanas (Osteonil® Mini e Osteonil® Plus).

- Suprahyal® (=Adant®), Zodiac, 25 mg/2,5mL. Hialuronato de origem não-aviária de baixo peso molecular (1,200 kDa). A posologia recomendada é de três a cinco injeções intra-articulares, com intervalo de uma semana entre cada uma.
- Suplasyn® (Sigma Farma), 10 mg/ml ou 20 mg/2ml. Hialuronato de origem não-aviária de baixo peso molecular (500-1000 kDa). Recomenda-se a administração de 1 injeção por semana por 3 semanas seguidas, podendo administrar até 6 injeções em casos crônicos.
- Fermathron®, Merck, 20 mg/2mL. Hialuronato de origem não-aviária de baixo peso molecular (1,000 kDa). A posologia é de uma injeção semanal, até o máximo de 5 injeções no espaço da articulação sinovial atingida.
- Euflexxa® (=Nuflexxa®, Arthrease®, BioHy®), Daiichi Sankyo, 20 mg/2mL. Hialuronato de origem não-aviária de alto peso molecular (2400–3600 kDa). Habitualmente, uma dose de 2 mL é injetada no joelho afetado em intervalos semanais durante três semanas, num total de três injeções.
- RenehaVis®, Biolab, 15,4 mg/0,7mL + 7 mg/0,7mL. Composto por 2 soluções de hialuronato de origem não-aviária (alto peso molecular - 2,000 kDa, e baixo peso molecular - 1,000 kDa) em uma seringa de câmara dupla. A dosagem recomendada é de uma injeção no espaço da articulação afetada, uma vez por semana, durante até três semanas.

3. Objetivo da Recomendação

Determinar se há evidências científicas na literatura de benefício associado ao uso de viscosuplementação no tratamento da osteoartrite de joelho e quadril, avaliando os seguintes tratamentos: Polireumin®, Osteonil®, Suprahyal®, Suplasyn®, Fermathron®, Euflexxa® e RenehaVis®.

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: 1.

4.3 Ensaios Clínicos Randomizados: 19.

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
Bellamy 2006	<p>Revisão sistemática (busca até jan/2006).</p> <p>ECRs de viscosuplementação para o tratamento de pessoas com diagnóstico de osteoartrite (OA) de joelho.</p>	<p>Pelo menos uma das quatro medidas de desfecho do conjunto principal do OMERACT III teve que ser relatada [dor, função física, avaliação global do paciente, imagem das articulações (para estudos de um ano ou mais)].</p>	<ul style="list-style-type: none">• Euflexxa® <p>Dois estudos com Euflexxa foram incluídos. Um estudo incluiu uma comparação com placebo (Tamir 2001) e o outro estudo incluiu uma comparação com Synvisc (Kirchner 2006).</p> <p>Tamir et al. relataram um ECR de 20 semanas, controlado por placebo, unicego e aberto, comparando três injeções semanais de Euflexxa a três injeções semanais de solução salina em 49 pacientes com OA do joelho. Neste ECR, foram observados alguns problemas metodológicos: os resultados de dor e rigidez foram relatados como mudança, mas nem os valores de linha de base nem as medidas de dispersão foram relatados, e o estudo foi considerado com pouco poder. Os autores relataram que este estudo não teve poder suficiente para detectar diferenças entre os grupos. Assim, foi considerado inconclusivo quanto à eficácia. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos na proporção de pacientes com dor pós-injeção ou nas perdas, e não houve reações sistêmicas em nenhum dos grupos.</p> <p>Kirchner et al. relataram um ECR duplo-cego de 12 semanas comparando três injeções semanais de</p>

			<p>Euflexxa com três injeções semanais de Synvisc em 321 pacientes com OA do joelho. Para a medida de desfecho primário, a subescala de dor do Índice WOMAC, ambos os grupos relataram melhora estatisticamente significativa em relação à linha de base. Além disso, os critérios de não inferioridade foram atingidos. No que diz respeito aos desfechos secundários, diferenças estatisticamente significativas favoreceram o Euflexxa para a satisfação global do paciente. Com relação à segurança, foi detectada diferença significativa no número de derrames articulares; 0,6% no grupo Euflexxa em comparação com 8,1% no grupo Synvisc.</p> <ul style="list-style-type: none">• Suplasyn® Um ECR foi incluído. Petrella et al. relataram um ECR de 12 semanas, controlado por placebo, duplo-cego, comparando Suplasyn mais placebo (lactose), placebo (lactose mais solução salina), AINE (Arthrotec mais solução salina) e Suplasyn mais AINE em 120 pacientes com OA do joelho (Petrella 2002). <p>Conforme análise dos autores da revisão, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre Suplasyn e placebo para as seguintes medidas de desfecho: dor após caminhar; índice de dor WOMAC OA; índice de função física WOMAC OA; e tempo de caminhada. Foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa, em favor do grupo placebo (solução salina + lactose) em</p>
--	--	--	--

			<p>comparação com o grupo de tratamento (Suplasyn + lactose) para o desfecho primário, dor em repouso (DMP 0,83; IC95% 0,03 a 1,63, P = 0,04). Suplasyn mais lactose foi 25% menos eficaz que solução salina mais lactose no alívio da dor em repouso. Não houve diferença significativa no número de perdas no geral: Suplasyn 17% versus placebo 7%.</p> <p>Não foram detectadas diferenças estatisticamente significativas nas variáveis de eficácia ou segurança entre Suplasyn e AINE.</p> <ul style="list-style-type: none">• Suprahyal® <p>Um ECR foi incluído: uma comparação de Suprahyal® e Polireumin® (Roman 2000). Roman et al. relataram um ECR cegado de seis meses comparando cinco injeções semanais de Suprahyal® com cinco injeções semanais de Polireumin® em 49 pacientes com OA do joelho.</p> <p>A eficácia foi analisada apenas pela avaliação subjetiva do paciente. A única medida de desfecho de eficácia extraída deste estudo foi a avaliação global do paciente (por exemplo, número de pacientes excelente ou bom). Em cada um dos três momentos, não houve diferenças significativas entre os dois grupos: 1 a 4 semanas após a injeção, 43% dos pacientes de Suprahyal® e 37% dos pacientes de Polireumin® foram excelentes ou bons; 5 a 13 semanas após a injeção, 50% dos pacientes de Suprahyal® e 21% dos pacientes de Polireumin® eram excelentes ou bons; e 14 a 26 semanas após a</p>
--	--	--	--

			<p>injeção, 33% dos pacientes de Suprahyal® e 16% dos pacientes de Polireumin® eram excelentes ou bons.</p> <p>O número de pacientes que relataram injeções dolorosas foi quase o dobro no grupo Suprahyal® (6/30, 20%) em comparação com Polireumin® (2/19, 11%). Esta diferença não foi estatisticamente significativa.</p> <ul style="list-style-type: none">• Fermathron® <p>Um ECR foi incluído comparando Fermathron® com Polireumin® (McDonald 2000). Os autores relataram um ECR de seis meses, duplo-cego, realizado em 12 centros na Alemanha, comparando cinco injeções semanais de Fermathron® com cinco injeções semanais de Polireumin® em 256 pacientes com OA do joelho.</p> <p>Os 2 produtos tiveram eficácia semelhante e ambos foram bem tolerados. As três medidas de eficácia extraídas deste estudo foram dor (EVA de 0 a 100 mm), índice de Lequesne (0 a 24) e avaliação global do paciente (muito boa, boa, média, ruim, muito ruim). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os dois produtos para dor ou índice de Lequesne em 1 a 4 ou 5 a 13 semanas após a injeção. Não foi encontrada diferença significativa no número de respondedores entre 5 e 13 semanas após a injeção, com 72,4% no grupo Polireumin® e 69,6% no grupo Fermathron® que relataram sentir-se melhor ou muito melhor.</p>
--	--	--	--

			<p>Não houve diferença significativa no número de eventos adversos relacionados (Fermathron® 21% versus Polireumin® 14%).</p> <ul style="list-style-type: none">• Polireumin® Vinte e nove ensaios clínicos randomizados foram incluídos com Polireumin®: 14 incluíram comparações com placebo (Altman 1998; Bragantini 1987; Bunyaratavej 2001; Carrabba 1995; Corrado 1995; Creamer 1994; Doumerados 1993; Dougados 1993; Formiguera Sala 1995; Grecomoro 1987; Henderson 1994; Huskisson 1999; Jubb 2003; St. J. Dixon 1988; Tsai 2003), um foi uma comparação contra nenhum tratamento (Miltner 2002; Schneider 1997), um foi uma comparação contra lavagem artroscópica (Forster 2003), um foi uma comparação contra exercício, exercício e ultra-som, e nenhum tratamento apenas com exercícios de aquecimento (Huang 2005), três foram comparações com outros produtos hialuronanos (McDonald 2000; Roman 2000; Brown 2003), cinco foram comparações contra corticosteróides (Frizziero 2002; Leardini 1987; Leardini 1991; Pietrogrande 1991, contra acetato de metilprednisolona; Jones 1995, contra acetato de triamcinolona); uma foi uma comparação contra AINEs (Altman 1998); uma foi uma comparação contra uma preparação homeopática (Zeel Compositum) (Nahler 1998), um foi uma comparação com o éster de ácido polissulfúrico mucopolissacarídeo (Graf 1993), um foi comparado
--	--	--	---

			<p>com terapia convencional (Listrat 1997) e um foi uma comparação dos esquemas de tratamento (Karras 2001). A frequência da injeção variou entre os estudos (3, 4 e 5 injeções semanais).</p> <p>Em estudos comparativos de Polireumin® e placebo, diferenças estatisticamente significativas foram detectadas em 1 a 4 semanas (dor no suporte de peso, dor espontânea, dor em repouso, Índice de Lequesne, número de articulações melhoradas para dor ao caminhar, número de articulações melhoradas para peso sob carga), 5 a 13 semanas (dor no suporte de peso, dor espontânea, dor em repouso, Índice de Lequesne, número de articulações melhoradas para dor ao caminhar, número de articulações melhoradas para peso sob carga, flexão, avaliação global do paciente) e 14 a 26 semanas (dor no apoio ao peso, dor pelo WOMAC). Muitas das diferenças mencionadas foram altamente significativas e clinicamente importantes (DMP para dor (0 a 100 mm) variando de 3,93 a 33,50). Conforme os autores da revisão, essas análises apoiam fortemente as evidências de eficácia do Polireumin®. Não foram detectadas diferenças significativas em relação ao placebo na maioria das variáveis de segurança, embora o número de pacientes com eventos adversos locais e o número de pacientes com eventos adversos relacionados ao tratamento tenham sido significativamente maiores com Polireumin®.</p>
--	--	--	--

			<p>Estudos comparativos de Polireumin® contra metilprednisolona sugerem que Polireumin® é superior a metilprednisolona 5 a 13 semanas após a injeção para intensidade espontânea da dor, número de pacientes com dor moderada a intensa sob carga, número de pacientes com dor moderada ou maior em repouso, flexão, avaliação global do paciente. No geral, essas análises sugerem que o Polireumin® é comparável ou superior em eficácia à metilprednisolona, apesar de o último ter um início de ação mais rápido, mas o primeiro ter uma duração de ação mais longa. As análises dos dados de segurança também apoiaram a segurança do Polireumin®, sem diferenças estatisticamente significativas em relação à metilprednisolona sendo detectada nas variáveis de segurança. O estudo comparativo de Polireumin® contra triancinolona sugere que Polireumin® não é diferente em eficácia em relação à triancinolona, exceto na dor noturna de 14 a 26 semanas. As análises dos dados de segurança apoiaram a segurança do Polireumin®, sem diferenças estatisticamente significativas em relação à triancinolona nas variáveis de segurança. Segundo os autores da revisão, esses dados apóiam a eficácia e a segurança do Polireumin® e mostram algumas vantagens de 5 a 13 semanas após a injeção em favor do Polireumin® sobre a metilprednisolona.</p> <p>O estudo comparativo de Polireumin® contra AINE sugere que Polireumin® é comparável em eficácia à terapia com AINE em 1 a 4 semanas, 5 a 13 semanas</p>
--	--	--	--

			<p>e 14 a 26 semanas após a injeção, com base na dor após caminhada de 15 metros e número de pacientes com dor moderada a acentuada. Houve significativamente menos pacientes com queixas gastrointestinais, mas mais dor no local da injeção com Polireumin®; de outro modo, não houve diferenças estatisticamente detectáveis em segurança.</p> <p>O estudo comparativo de Polireumin® contra o éster de ácido polissulfúrico mucopolissacarídeo detectou diferenças estatisticamente significativas na dor, na classificação de Larson e na avaliação global do paciente, mas nenhuma diferença na função ou amplitude de movimento. Não houve diferença no perfil de segurança. Conforme os autores da revisão, os dados são limitados e nenhuma conclusão pode ser alcançada a partir desta revisão em relação à eficácia e segurança relativas.</p> <p>O estudo comparativo de Polireumin® versus terapia convencional detectou diferenças estatisticamente significativas no escore da artroscopia, mas não nos resultados clínicos em 45 a 52 semanas. Os dados são limitados, mas são de interesse em termos de possíveis efeitos de modificação estrutural.</p> <p>O estudo comparativo de Huang et al. combinando a terapia com Polireumin® a programas de ultrassom e exercício versus fisioterapia sem a co-terapia com</p>
--	--	--	--

			Polireumin® sugeriu benefícios clínicos positivos em algumas variáveis de desfecho no final do estudo e no acompanhamento de 1 ano.
--	--	--	---

Ensaio clínico randomizado			
Estudo	Material e métodos	Desfechos	Resultados
Maheu 2019	<p>Estudo de não-inferioridade.</p> <p>N = 292</p> <p>População: pacientes entre 40 e 85 anos diagnosticados com OA primária do joelho e um grau Ib-III de Kellgren-Lawrence modificado, com resposta insuficiente ou intolerância a analgésicos de primeira linha e medicamentos anti-inflamatórios não esteróides.</p> <p>Intervenção: injeção intra-articular única de Osteonil® Plus vs. Synvisc-One®.</p>	<p>O desfecho primário foi a alteração em 6 meses da linha de base na subescala de dor WOMAC A, com uma margem inferior pré-especificada para não-inferioridade de 8 mm.</p>	<p>A alteração WOMAC A em 6 meses foi de -34,3 mm (IC95% -37,8 a -30,8) e -36,2 mm (IC95% -40,3 a -32,1) para os pacientes dos grupos Osteonil® Plus e Synvisc-One®, respectivamente (P = 0,5). A diferença intergrupos foi de -1,9 mm (IC95% -7,3 a 3,5).</p> <p>Um total de 31,3% dos pacientes injetados relatou um evento adverso emergente do tratamento, incluindo reações no local da injeção (dor, inflamação ou derrame) que ocorreram em 8,5% dos pacientes do grupo Osteonil® Plus versus 13,0% dos pacientes do grupo Synvisc-One®. Nenhuma reação grave foi relatada.</p>
Clementi 2018	<p>N = 54</p> <p>População: pacientes com OA de quadril grau 3 na escala de Kellgren / Lawrence.</p>	<p>Os pacientes foram avaliados clinicamente pelo índice de Lequesne, EVA e escore WOMAC.</p>	<p>Seguimento de 12 meses.</p> <p>Uma melhora clínica foi observada já no primeiro mês após a viscosuplementação nos dois grupos de pacientes (p = 0,002). Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os dois grupos em termos de EVA, WOMAC ou índice de Lequesne no</p>

	Intervenção: injeções intra-articulares de 2 doses de Hyalubrix 60 (ácido hialurônico com um peso molecular entre 1,3 e 3,6 MDa; 60 mg / 4 ml) vs. injeções intra-articulares em dose única de Fermathron S (69 mg / 3,0 ml).		pré-procedimento ou em 1, 3, 6 e 12 meses após a viscosuplementação. Não foram relatadas complicações em nenhum dos dois grupos.
Raeissadat 2018	<p>N = 174</p> <p>População: pacientes com OA sintomática do joelho com dor agravada pelo peso e sintomas com duração de pelo menos 6 meses, apesar dos tratamentos conservadores.</p> <p>Intervenção: 10 mL de ozônio (solução de oxigênio-ozônio com a concentração de 30 µg / mL) vs. Polireumin® (20 mg / 2 mL). Em ambos os grupos, foram realizadas injeções semanais por 3 semanas consecutivas.</p>	Dor, rigidez e função usando a escala visual analógica (EVA) e o questionário WOMAC.	<p>Seguimento de 6 meses.</p> <p>O escore total do WOMAC diminuiu de 40,8 ± 9,8 para 20,4 ± 4,9 (p <0,01) no grupo do ozônio e de 38,5 ± 7,9 para 17,1 ± 4,2 (p <0,01) no grupo do Polireumin®. Uma tendência semelhante foi observada na melhora da dor de acordo com a EVA. Dor, rigidez e função melhoraram significativamente em ambos os grupos, mas nenhuma diferença entre os grupos foi encontrada. Nenhum evento adverso maior foi detectado neste estudo.</p>
Diraçoğlu 2016	<p>N = 40</p> <p>População: pacientes diagnosticados com OA do joelho e classificados com estágio radiológico II ou III de</p>	Escala visual analógica (EVA) para dor e escores WOMAC.	<p>Seguimento foi de 6 meses.</p> <p>Em ambos os grupos, houve melhora significativa nos escores EVA para dor e WOMAC (exceto para rigidez) até o sexto mês em relação aos valores antes da injeção (p <0,001). Não houve diferenças</p>

	<p>acordo com a classificação de Kellgren e Lawrence.</p> <p>Intervenção: injeção intra-articular de dose única de 4 ml de Monovisc (hialuronato, peso molecular 1000–2900 kDa) vs. três injeções intra-articulares consecutivas de 2,5 ml de Suprahyal® com intervalos de uma semana.</p>		<p>estatísticas nos escores EVA para dor e WOMAC após as injeções nos dois grupos.</p>
Xin 2016	<p>N = 229</p> <p>População: pacientes com diagnóstico clínico de OA degenerativa do joelho e escore da escala visual analógica (EVA) para dor ao movimento \geq 30 mm.</p> <p>Intervenção: 5 semanas consecutivas de uma injeção intra-articular semanal de Suprahyal® vs. Artz®.</p>	<p>O desfecho primário de eficácia foi a diminuição dos escores de dor na movimentação através da escala visual analógica (EVA).</p> <p>O secundário desfecho de eficácia foi a diminuição do índice de Lequesne.</p>	<p>Seguimento foi de 6 semanas.</p> <p>As injeções intra-articulares de Suprahyal® e Artz® produziram uma redução significativa nos escores da EVA para dor ao movimento (50,4 e 50,3 mm, respectivamente) e no índice de Lequesne. Não houve diferenças significativas na eficácia e segurança entre os dois medicamentos e foi confirmada a não inferioridade na diminuição do escore da EVA.</p> <p>No grupo Artz®, 26 indivíduos (23,0%) apresentaram eventos adversos (EAs), dos quais seis foram julgados como possivelmente relacionados às drogas. No grupo Suprahyal®, 21 indivíduos (18,1%) apresentaram EAs, dois dos quais foram julgados como possivelmente relacionados às drogas. As diferenças nas incidências de EAs entre os dois grupos não foram estatisticamente significativas ($P > 0,05$). Houve um evento adverso grave (hospitalização devido a</p>

			sintomas exacerbados de hiperplasia prostática com necessidade de prostatectomia a laser trans-uretral) que foi considerado não relacionado ao medicamento utilizado (grupo Artz®). O estudo incluiu cinco casos de dor local (2,18% no total; um no grupo Suprahyal® e os outros quatro no grupo Artz®), dois casos de edema (0,87% no geral; ambos no grupo Artz®) e um caso de erupção cutânea (0,44% no total; no grupo Suprahyal®).
van der Weegen 2015	<p>N = 196</p> <p>População: pacientes com OA do joelho leve a moderada.</p> <p>Intervenção: Fermathron plus (30 mg / 2 mL) vs. placebo (2 mL de solução salina). Ambos os grupos receberam 3 injeções administradas em intervalos semanais.</p>	Escores de dor e função, além de eventos adversos.	Nos dois grupos, os escores funcionais e de dor melhoraram significativamente da linha de base até os 6 meses de acompanhamento. A dor durante a caminhada de 50 metros melhorou de 56,4 para 38,1 no grupo Fermathron plus (P <0,01) e de 58,2 para 39,6 no grupo placebo (P <0,01). O escore WOMAC melhorou de 39,0 para 29,3 pontos no grupo Fermathron plus (P <0,01) e de 40,8 para 28,8 pontos no grupo placebo (P <0,01). No entanto, não houve diferença significativa em nenhum resultado entre os dois grupos em nenhum momento de acompanhamento. Não houve eventos adversos graves em nenhum dos grupos. Dor e rigidez leve a moderada transitória no joelho (1 a 3 dias após a injeção) foram relatadas em 23,2% no grupo Fermathron plus e em 15,6% no grupo placebo (P = 0,13).
Khanasuk 2012	<p>N = 32</p> <p>População: pacientes com osteoartrite primária do joelho, com dor ao caminhar com > 3 de 10 na escala visual analógica</p>	Escala visual analógica (EVA) durante a caminhada, índices WOMAC e Short-Form 36 (SF-36).	<p>Seguimento de 26 semanas.</p> <p>No seguimento de 26 semanas, os pacientes de ambos os grupos apresentaram melhora significativa da EVA durante a caminhada (p <0,01), escore WOMAC (p <0,01) e SF-36 (p <0,05) sem</p>

	<p>(EVA) e com > grau II de classificação radiológica pelos critérios de Kellgren-Lawrence.</p> <p>Intervenção: injeção intra-articular de Synvisc (dose única de 6 ml) vs. Polireumin (dose única de 6 ml).</p>		<p>diferenças estatísticas entre os grupos. Não houve eventos adversos relacionados à injeção intra-articular de ambos os agentes.</p>
<p>Berenbaum 2012</p>	<p>N = 217</p> <p>População: pacientes com OA sintomática de joelho.</p> <p>Intervenção: Polireumin® (20 mg / 2 ml) vs. GO-ON (ácido hialurônico com peso molecular de 800 a 1500 kD, 25 mg / 2,5 ml). Os pacientes receberam 3 injeções semanais.</p>	<p>O desfecho primário foi uma mudança de 6 meses na subescala WOMAC de dor (0-100 mm). Pontos finais secundários incluíam taxas de resposta OARSI-OMERACT.</p>	<p>A dor WOMAC de $47,5 \pm 1,0$ (SE) e $48,8 \pm 1,0$ mm diminuiu $22,9 \pm 1,4$ mm com GO-ON e $18,4 \pm 1,5$ mm com Polireumin® após 6 meses. As diferenças médias (IC95%) na alteração da dor no WOMAC foram de 5,2 (0,9 a 9,6) mm e 4,5 (0,5 a 8,5) mm, respectivamente, favorecendo o GO-ON, satisfazendo os pressupostos de não-inferioridade (limite inferior > -9 mm) e para superioridade estatística (IC95% todos > 0, p = 0,021). Uma proporção mais alta de respondedores OARSI / OMERACT foi observada com GO-ON do que com Polireumin® (73,3% vs. 58,4%, p = 0,001). Ambas as preparações foram bem toleradas.</p>
<p>Huang 2011</p>	<p>N = 200</p> <p>População: pacientes com OA leve a moderada de joelho.</p> <p>Intervenção: 5 injeções semanais de Polireumin® 20 mg / 2 mL vs. 5 injeções semanais de placebo (solução salina 2 mL).</p>	<p>O resultado primário da eficácia foi a mudança da linha de base para a semana 25 na avaliação da dor dos pacientes usando uma escala analógica visual de 100 mm (EVA) durante o teste de caminhada de 50 pés.</p>	<p>O grupo Polireumin® mostrou uma melhora significativamente maior da linha de base à semana 25 na dor pela EVA no teste de caminhada de 50 pés do que o grupo placebo (p = 0,0020). O grupo Polireumin® revelou melhora significativa da linha de base até a semana 25 no escore de dor e função do WOMAC do que o grupo placebo (p = 0,005 e 0,0038, respectivamente). Outros desfechos, como tempo no teste de caminhada de 50 pés e avaliação subjetiva da eficácia, não mostraram diferença</p>

			significativa entre os grupos. Ambas as intervenções foram seguras e bem toleradas.
Navarro-Sarabia 2011	<p>N = 306</p> <p>População: pacientes com osteoartrite do joelho com osteoartrite radiográfica de grau II a III e dor igual ou superior a 55 mm na escala visual analógica (EVA) a qualquer momento durante a semana antes da inclusão.</p> <p>Intervenção: injeções intra-articulares de 2,5 ml de Suprahyal® ou placebo (2,5 ml de solução salina).</p> <p>O estudo consistiu em quatro ciclos de tratamento de cinco injeções semanais cada uma. Os períodos de acompanhamento duraram 6 meses após o primeiro e segundo ciclos e 1 ano após o terceiro e o quarto ciclos, resultando em uma duração total do estudo de 40 meses. Os ciclos repetidos foram administrados independentemente de os pacientes apresentarem sintomas ou não.</p>	Os critérios de resposta da Sociedade Internacional de Pesquisa em Osteoartrite (OARSI) 2004 foram usados para avaliar a eficácia. O consumo de medicamentos de resgate foi um desfecho secundário. Eventos adversos foram registrados para fins de segurança.	<p>No final do seguimento (40 meses), significativamente mais pacientes recebendo Suprahyal® responderam ao tratamento em comparação com placebo, de acordo com os critérios da OARSI 2004 (p = 0,004), sendo o número de respondedores 22% maior no grupo Suprahyal® após os quatro ciclos de tratamento (RR 1,22, IC 95% 1,07 a 1,41). O número de respondedores às injeções de Suprahyal® aumentou progressivamente após cada ciclo de tratamento (de 71,1% para 80,5%), enquanto as respostas ao placebo permaneceram estáveis (de 67,8% para 65,8%).</p> <p>No geral, a medicação de resgate (paracetamol / AINE) foi consumida durante o estudo por 71,1% e 71,7% dos pacientes Suprahyal® e placebo, respectivamente. O paracetamol foi consumido por 48% dos pacientes e a dose diária média durante o estudo sofreu uma redução de 27% no grupo Suprahyal® em comparação com a linha de base versus apenas uma redução de 4% no grupo placebo.</p> <p>O número de pacientes que experimentaram pelo menos um evento adverso foi o mesmo nos dois grupos de tratamento, com uma frequência geral de 83,0%. Vinte e dois pacientes (11 em cada grupo) tiveram um total de 29 eventos adversos relacionados. A maioria deles estava relacionada à</p>

			intervenção do estudo, como sangramento local, dor de intensidade leve ou reação alérgica, nenhum deles considerado grave.
Petrella 2011	<p><i>Seguimento de 2 anos do estudo Petrella 2008 (descrito abaixo)</i></p> <p>N = 200</p> <p>População: pacientes com osteoartrite do joelho com dor na escala visual analógica (EVA) > 45 mm.</p> <p>Intervenção: RenehaVis vs. Suplasyn (2 mL, 10mg/ml) vs. Synvisc (2 mL, 16mg/ml) vs. placebo (2 mL de solução salina).</p> <p>Cada injeção (três) foi realizada com uma semana de intervalo.</p>	<p>O desfecho primário de eficácia foi a melhora na EVA com dor ao caminhar em 40 m. Os desfechos secundários incluíram melhora na EVA com dor no repouso sentado, satisfação global do paciente usando uma escala numérica de 5 pontos, eventos adversos e medicações concomitantes.</p>	<p>Seguimento de 104 semanas.</p> <p>Nas semanas 16, 52 e 104, respectivamente, a mudança na dor (EVA) ao caminhar melhorou significativamente em todos os grupos de tratamento vs. placebo: RenehaVis (89,3%, P <0,001; 87,4%, P <0,001; 88,1%, P <0,001); Suplasyn (81,3%, P <0,001; 78,2%, P <0,001; 77,0%, P <0,001) e Synvisc (79,1%, P <0,001; 81,1%, P <0,001; 79,4%, P <0,001).</p> <p>Nas semanas 16, 52 e 104, em comparação aos valores basais, os pacientes que receberam RenehaVis apresentaram melhora da dor ao caminhar (EVA) significativamente maior (p<0,001) em relação aos outros comparadores ativos, os quais não diferiram entre si. Na avaliação da dor em repouso houve diminuição significativa dos valores de EVA encontrados nas avaliações das semanas 16, 52 e 104 em comparação aos valores basais em todos os três grupos de comparadores ativos, mas os mesmos não diferiram entre si.</p> <p>O índice de satisfação global pelos pacientes foi significativamente maior no grupo RenehaVis comparado com os outros comparadores ativos nas semanas 16, 52 e 104 (p<0,005). Houve menor uso de modalidades terapêuticas concomitantes no grupo dos pacientes que receberam RenehaVis em</p>

			<p>comparação aos outros grupos de comparadores ativos nas avaliações realizadas nas semanas 16, 52 e 104.</p> <p>Não houve relato da ocorrência de eventos adversos graves em nenhum dos grupos analisados. Eventos adversos não graves incluíram dor e edema no local de injeção (21%), eritema no local de injeção (12%) e rigidez no joelho índice (7%). Pacientes em uso de RenehaVis e de Suplasyn não relataram eventos adversos; pacientes em uso de Synvisc tiveram 2 reações locais na semana 52 e 1 na semana 104.</p>
Jørgensen 2010	<p>N = 337</p> <p>População: pacientes com osteoartrite do joelho e uma pontuação no índice de Lequesne igual ou superior a 10.</p> <p>Intervenção: injeção intra-articular de 2 ml de Polireumin® (10 mg / ml) vs. injeção intra-articular de 2 ml de solução salina. Ambos os grupos receberam cinco injeções em intervalos de 1 semana.</p>	<p>O tempo até recorrência foi o desfecho primário de eficácia.</p>	<p>Seguimento de 1 ano.</p> <p>O tempo até recorrência não mostrou efeito significativo do tratamento (análise ITT, p = 0,26). Para a população ITT, o tempo médio de recorrência foi de 172 dias para Polireumin® e 204 dias para placebo. Mudança da linha de base na dor pelo índice de Lequesne e EVA 50 m não mostrou efeito do tratamento. O consumo de paracetamol, a avaliação global dos pacientes, as taxas de resposta e os eventos adversos não mostraram diferença significativa entre os grupos. A adesão ao tratamento foi de 95% no grupo Polireumin® e 99% no grupo placebo. Nenhum problema de segurança foi registrado.</p>
Skwara 2009	<p>N = 42</p> <p>População: pacientes com osteoartrite degenerativa</p>	<p>Para avaliação clínica, foram utilizados os seguintes escores; Knee Society Score, Lequesne Score e, para o resultado</p>	<p>Seguimento foi de 12 semanas.</p> <p>Foi evidenciada melhora significativa para escala de dor e escores clínicos em ambos os grupos. A EVA</p>

	<p>unilateral verificada radiograficamente do joelho grau II ou III, de acordo com a classificação de Kellgren e Lawrence, dor de pelo menos 40 mm em uma escala visual analógica de 100 mm (EVA) no momento do exame, dor persistente por pelo menos 6 meses e um escore de Lequesne de pelo menos 10 pontos.</p> <p>Intervenção: cinco injeções intra-articulares uma vez por semana de Osteonil® 2 ml vs. Volon A10® 1 ml (10 mg de triancinolona, 10 mg/ml).</p>	<p>primário, a escala visual analógica para dor (EVA).</p>	<p>para dor diminuiu no grupo Osteonil® de 53,1 mm na consulta de triagem para 23,2 mm na consulta pós-tratamento e aumentou para 33,6 mm na consulta de acompanhamento. Os resultados no EVA para dor no grupo Volon A10® mostraram um declínio significativo de 37,4 mm (p <0,001) na visita pós-tratamento. Posteriormente, regrediu cerca de 11,5 mm para 32,0 mm na consulta de acompanhamento. Porém, a comparação entre os dois grupos não revelou diferenças significativas para os escores e parâmetros clínicos.</p>
<p>Altman 2009 (FLEXX trial)</p>	<p>N = 588</p> <p>População: pacientes com OA crônica de joelho.</p> <p>Intervenção: 3 injeções semanais de Euflexxa (20 mg/2 ml) vs. placebo (solução salina intra-articular).</p>	<p>O desfecho primário de eficácia foi a mudança da linha de base para a semana 26 após um teste de caminhada de 50 pés na escala visual analógica (EVA).</p> <p>A segurança foi avaliada monitorando e relatando sinais vitais, exame físico do joelho alvo após a injeção, eventos adversos e medicações concomitantes.</p>	<p>Seguimento de 26 semanas.</p> <p>No grupo Euflexxa, os escores médios da EVA diminuíram 25,7 mm, em comparação com 18,5 mm no grupo controle. Isso correspondeu a uma redução média de 53% da linha de base para Euflexxa e uma redução de 38% para solução salina. A diferença nas médias foi de -6,6 mm (P = 0,002).</p> <p>As injeções de solução salina e Euflexxa foram bem toleradas, com baixa incidência de eventos adversos que foram igualmente distribuídos entre os grupos. As reações no local da injeção foram</p>

			relatadas por 1 (<1%) sujeito no grupo salino e 2 (1%) no grupo Euflexxa.
Petrella 2008	<p>N = 200</p> <p>População: pacientes com osteoartrite do joelho com dor na escala visual analógica (EVA) > 45 mm.</p> <p>Intervenção: RenehaVis vs. Suplasyn (2 mL, 10mg/ml) vs. Synvisc (2 mL, 16mg/ml) vs. placebo (2 mL de solução salina).</p> <p>Cada injeção (três) foi realizada com uma semana de intervalo.</p>	<p>O desfecho primário de eficácia foi a melhora na EVA com dor ao caminhar em 40 m. Os desfechos secundários incluíram melhora na EVA com dor no repouso sentado, satisfação global do paciente usando uma escala numérica de 5 pontos, eventos adversos e medicações concomitantes.</p>	<p>Seguimento de 16 semanas.</p> <p>Ao início do estudo, a média basal do valor de EVA em repouso (sentado) foi de 54,7± 11,6mm, IC95% (41,4 – 58,5) e (EVA) ao caminhar de 76,7± 9,4mm, IC95% (72,1 – 82,2).</p> <p>Nas semanas 4, 12 e 16, respectivamente, a mudança na dor (EVA) ao caminhar se mostrou significativamente melhor em todos os grupos de tratamento versus placebo: RenehaVis (79,6%, p <0,001; 85,6, p <0,001; 89,3%, p <0,001); Suplasyn (73,6%, p <0,001; 76,4, p <0,001; 81,3%, p <0,001) e Synvisc (69,1%, p <0,001; 81,0, p <0,001; 79,1%, p <0,001).</p> <p>Os pacientes no grupo RenehaVis tiveram uma melhora significativamente maior (p <0,007) na dor (EVA) ao caminhar em 3 semanas (após a segunda injeção) em comparação com todos os grupos, os quais não diferiram uns dos outros. Essa diferença foi persistente em 16 semanas.</p> <p>A dor (EVA) em repouso foi significativamente reduzida em todos os três grupos de viscosuplementos a partir do valor basal nas semanas 4, 12 e 16. Entretanto, não houve diferença significativa entre os grupos.</p>

			<p>O uso de modalidades terapêuticas concomitantes na semana 4 foi baixo, e não foi diferente entre os grupos tratados com viscosuplementos. Em contraste, no grupo placebo houve aumento significativo ($p < 0,001$) no uso de analgésicos nas semanas 4, 12 e 16, enquanto que significativamente mais pacientes do grupo Suplasyn usaram modalidades concomitantes na semana 16 quando comparados com os outros grupos tratados com hialuronato ($p < 0,05$). O índice de satisfação global pelos pacientes foi significativamente maior no grupo RenehaVis comparado com outros grupos na semana 16 ($p < 0,005$).</p> <p>Não houve relato de eventos adversos graves. Os eventos adversos relatados foram dor e edema no local de injeção (21%), eritema no local de injeção (12%) e rigidez no joelho índice (7%). Não houve diferença entre os grupos para nenhum destes eventos relatados.</p>
Lundsgaard 2008	<p>N = 251</p> <p>População: pacientes acima de 59 anos com dor no joelho acima de 20 mm em uma escala visual analógica de 100 mm (EVA) que não respondeu satisfatoriamente a analgésicos.</p> <p>Intervenção: hialuronato 2 mL (Polireumin®, 10,3 mg/mL) vs.</p>	<p>O desfecho primário foi dor no movimento.</p>	<p>Seguimento de 26 semanas.</p> <p>A idade média dos pacientes foi de 69,4 anos; 55% eram mulheres. Os efeitos do Polireumin®, solução salina fisiológica 20 mL e solução salina fisiológica 2 mL não diferiram significativamente na redução da dor no joelho, na função do joelho ou no consumo de analgésicos. Os resultados de EVA e KOOS melhoraram significativamente ao longo do tempo ($p < 0,0005$), independentemente do grupo</p>

	solução salina fisiológica 20 mL (distensão) vs. solução salina fisiológica 2 mL (placebo).		de intervenção. Nenhum evento adverso foi relatado.
Jüni 2007	<p>N = 660</p> <p>População: pacientes com OA de joelho confirmada radiograficamente (grau 2 de Kellgren / Lawrence) que eram sintomáticos por pelo menos 6 meses e relataram dor na maioria dos dias nos 3 meses anteriores.</p> <p>Intervenção: os pacientes foram alocados aleatoriamente para receber 1 ciclo de 3 injeções intra-articulares de 2 ml por joelho tratado de 1 das 3 preparações a seguir:</p> <p>1) Synvisc, ou 2) Orthovisc, ou 3) Osteonil.</p> <p>As injeções foram administradas em intervalos semanais.</p>	<p>O desfecho primário foi a alteração no escore de dor WOMAC em 6 meses. As medidas de desfecho secundário incluíram eventos adversos locais (derrames ou crises) nos joelhos injetados. Durante os meses de 7 a 12, foi oferecido aos pacientes um segundo ciclo de viscosuplementação.</p>	<p>O alívio da dor foi semelhante nos três grupos. A diferença nas alterações entre a linha de base e os 6 meses entre o hilano (Synvisc) e os hialuronatos combinados (Orthovisc e Osteonil) foi de 0,1 no escore de dor do WOMAC (IC95% [IC95% 0,2 a 0,3]). Não foram observadas diferenças relevantes em nenhum dos resultados secundários de eficácia, e as análises estratificadas não forneceram evidências de diferenças nos efeitos entre os diferentes grupos de pacientes. Houve uma tendência a mais eventos adversos locais no grupo Synvisc do que nos grupos de hialuronato durante o primeiro ciclo (diferença de 2,2% [IC95% 2,4 a 6,7]), e essa tendência se tornou mais pronunciada durante o segundo ciclo (diferença 6,4% [IC95% 0,6 a 12,2]).</p>
Petrella 2006	<p>N = 106</p> <p>População: pacientes com OA do joelho confirmada</p>	<p>A avaliação de eficácia primária incluiu o escore WOMAC para dor no joelho (escore na semana 3).</p>	<p>Na linha de base, os escores do WOMAC para dor no joelho foram semelhantes entre os grupos Suplasyn e placebo, $20,0 \pm 12,1$ versus $20,6 \pm 12,3$, respectivamente. Na semana 3, ambos os grupos</p>

	<p>radiologicamente e escore EVA de dor em repouso > 45 cm em um joelho.</p> <p>Intervenção: injeções intra-articulares de 2 mL usando Suplasyn 20 mg/ml ou placebo (solução salina) foram administradas uma vez por semana, durante 3 semanas.</p>		<p>apresentaram uma melhora significativa ($p < 0,05$) nas pontuações médias da linha de base; no entanto, os pacientes que receberam Suplasyn apresentaram uma melhora significativamente maior (mudança média $8,0 \pm 9,9$) em comparação com o placebo (mudança média $2,8 \pm 7,9$; $p < 0,02$). Melhora significativa ($p < 0,05$) nos escores WOMAC de dor, rigidez, função física e qualidade de vida foram observadas na semana 3 no grupo Suplasyn em comparação ao placebo.</p>
Tikiz 2005	<p>N = 43 pacientes (56 quadris)</p> <p>População: pacientes com OA de quadril com grau radiológico de Kellgren não superior a 3, escore de dor de pelo menos 50 mm (EVA), índice de Lequesne maior que 6 e persistência da dor por mais de 3 meses.</p> <p>Intervenção: injeções intra-articulares de Osteonil 2,0 ml vs. injeções intra-articulares de Synvisc 2,0 ml. Três injeções eram realizadas em cada paciente em intervalos de 1 semana.</p>	<p>Durante o período de seguimento de 6 meses, os desfechos primários foram avaliados no 1º, 3º e 6º mês pelos índices de EVA, WOMAC e Lequesne.</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 Osteonil e Synvisc no sexto mês, respectivamente. No entanto, não houve diferenças significativas nos resultados 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 dos 32 quadris (9%) injetados com Osteonil e em 3 dos 24 quadris (12,5%) injetados com Synvisc.</p>

6. Sumário das evidências

Osteoartrite de quadril

- **Osteonil®**

- Osteonil® mostrou equivalência em desfechos clínicos (escores de dor e função) quando comparado a injeção intra-articular de Synvisc®.

- *Dados baseados em 1 ensaio clínico randomizado.*

- **Fermathron®**

- Fermathron® mostrou equivalência em desfechos clínicos (escores de dor e função) quando comparado a injeção intra-articular de Hyalubrix®.

- *Dados baseados em 1 ensaio clínico randomizado.*

Osteoartrite de joelho

- **Polireumin®**

- Polireumin® mostrou resposta equivalente ou superior em escores de dor e função, quando comparado a placebo (solução salina intra-articular).

- *Dados baseados em 1 revisão sistemática (14 ECRs) e 3 ensaios clínicos randomizados.*

- Polireumin® mostrou superioridade em desfechos clínicos (escores de dor e função), quando comparado a metilprednisolona.

- *Dados baseados em 1 revisão sistemática (4 ECRs).*

- Polireumin® mostrou equivalência em desfechos clínicos (escores de dor e função), quando comparado a anti-inflamatórios não esteroides, ozônio intra-articular e Synvisc®.

- *Dados baseados em 3 ensaios clínicos randomizados.*

- Polireumin® mostrou inferioridade em desfechos clínicos (escores de dor e função), quando comparado a Go-On® (ácido hialurônico).

- *Dados baseados em 1 ensaio clínico randomizado.*

- **Osteonil®**
 - Osteonil® mostrou equivalência em desfechos clínicos (escores de dor e função), quando comparado a triancinolona, Orthovisc® e Synvisc®.
 - *Dados baseados em 3 ensaios clínicos randomizados.*

- **Suprahyal®**
 - Suprahyal® mostrou equivalência em desfechos clínicos (escores de dor e função, avaliação global do paciente), quando comparado a Monovisc®, Polireumin® e Artz®.
 - *Dados baseados em 3 ensaios clínicos randomizados.*
 - Suprahyal® mostrou superioridade em desfechos clínicos (escores de dor e função), quando comparado a placebo (solução salina intra-articular).
 - *Dados baseados em 1 ensaio clínico randomizado.*

- **Suplasyn®**
 - Suplasyn® mostrou equivalência em desfechos clínicos (escores de dor e função, avaliação global do paciente), quando comparado a Synvisc®.
 - *Dados baseados em 1 ensaio clínico randomizado.*

 - Suplasyn® mostrou resultados conflitantes em relação a desfechos clínicos (escores de dor e função), quando comparado a placebo (solução salina intra-articular). Dois ECRs mostraram superioridade em relação a placebo, enquanto outro ECR mostrou inferioridade em relação a placebo para dor.
 - *Dados baseados em 3 ensaios clínicos randomizados.*

- **Fermathron®**
 - Fermathron® mostrou equivalência em desfechos clínicos (escores de dor e função), quando comparado a placebo e Polireumin®.
 - *Dados baseados em 2 ensaios clínicos randomizados.*

- **Euflexxa®**
 - Euflexxa® mostrou equivalência em desfechos clínicos (escores de dor e função), quando comparado a Synvisc®.
 - *Dados baseados em 1 ensaio clínico randomizado.*

- Euflexxa® mostrou resposta equivalente ou superior em relação a desfechos clínicos (escores de dor e função), quando comparado a placebo (solução salina intra-articular).

➤ *Dados baseados em 2 ensaios clínicos randomizados.*

- **RenehaVis®**

- RenehaVis® mostrou superioridade em desfechos clínicos (escores de dor e função), quando comparado a Synvisc®, Suplasyn® e placebo.

➤ *Dados baseados em 1 ensaio clínico randomizado.*

7. Considerações finais

1. O uso de viscosuplementação no tratamento da osteoartrite de joelho e quadril não possui evidência científica robusta 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 entre diferentes formulações de ácido hialurônico.

(Recomendação de Grau A)

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

3. Os viscosuplementos que mostraram benefício clínico em ensaios clínicos randomizados, quando comparados a solução salina intra-articular, foram: Polireumin, Suprahyal, Euflexxa e RenehaVis.

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: janeiro/2020.

Bibliografia:

1. Bellamy N. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Apr 19;(2):CD005321.
2. Maheu E. A single intra-articular injection of 2.0% non-chemically modified sodium hyaluronate vs 0.8% hylan G-F 20 in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: A 6-month, multicenter, randomized, controlled non-inferiority trial. *PLoS One.* 2019 Dec 10;14(12):e0226007.
3. Clementi D. Efficacy of a single intra-articular injection of ultra-high molecular weight hyaluronic acid for hip osteoarthritis: a randomized controlled study. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2018 Jul;28(5):915-922.
4. Raeissadat SA. Intra-articular ozone or hyaluronic acid injection: Which one is superior in patients with knee osteoarthritis? A 6-month randomized clinical trial. *J Pain Res.* 2018 Jan 4;11:111-117.
5. Dıraçoğlu D. Single versus multiple dose hyaluronic acid: Comparison of the results. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2016 Nov 21;29(4):881-886.
6. Xin Y. The efficacy and safety of sodium hyaluronate injection (Adant®) in treating degenerative osteoarthritis: a multi-center, randomized, double-blind, positive-drug parallel-controlled and non-inferiority clinical study. *Int J Rheum Dis.* 2016 Mar;19(3):271-8.
7. van der Weegen W. No difference between intra-articular injection of hyaluronic acid and placebo for mild to moderate knee osteoarthritis: a randomized, controlled, double-blind trial. *J Arthroplasty.* 2015 May;30(5):754-7.
8. Khanasuk Y. Prospective randomized trial comparing the efficacy of single 6-ml injection of hylan G-F 20 and hyaluronic acid for primary knee arthritis: a preliminary study. *J Med Assoc Thai.* 2012 Oct;95 Suppl 10:S92-7.
9. Berenbaum F. A randomised, double-blind, controlled trial comparing two intra-articular hyaluronic acid preparations differing by their molecular weight in symptomatic knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012 Sep;71(9):1454-60.
10. Huang TL. Intra-articular injections of sodium hyaluronate (Hyalgan®) in osteoarthritis of the knee. a randomized, controlled, double-blind, multicenter trial in the Asian population. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011 Oct 6;12:221.
11. Navarro-Sarabia F. A 40-month multicentre, randomised placebo-controlled study to assess the efficacy and carry-over effect of repeated intra-articular injections of hyaluronic acid in knee osteoarthritis: the AMELIA project. *Ann Rheum Dis.* 2011 Nov;70(11):1957-62.
12. Petrella RJ. Long term efficacy and safety of a combined low and high molecular weight hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Rheumatology Reports* 2011; 3:e4.
13. Jørgensen A. Intra-articular hyaluronan is without clinical effect in knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind study of 337 patients followed for 1 year. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jun;69(6):1097-102.
14. Skwara A. Changes of gait patterns and muscle activity after intraarticular treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a prospective, randomised, doubleblind study. *Knee.* 2009 Dec;16(6):466-72.

15. Altman RD. A double-blind, randomized, saline-controlled study of the efficacy and safety of EUFLEXXA for treatment of painful osteoarthritis of the knee, with an open-label safety extension (the FLEXX trial). *Semin Arthritis Rheum.* 2009 Aug;39(1):1-9.
16. Petrella RJ. Combining two hyaluronic acids in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Rheumatol.* 2008 Aug;27(8):975-81.
17. Lundsgaard C. Intra-articular sodium hyaluronate 2 mL versus physiological saline 20 mL versus physiological saline 2 mL for painful knee osteoarthritis: a randomized clinical trial. *Scand J Rheumatol.* 2008 Mar-Apr;37(2):142-50.
18. Jüni P. Efficacy and safety of intraarticular hylan or hyaluronic acids for osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2007 Nov;56(11):3610-9.
19. Petrella RJ. A prospective, randomized, double-blind, placebo controlled study to evaluate the efficacy of intraarticular hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.* 2006 May;33(5):951-6.
20. 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.