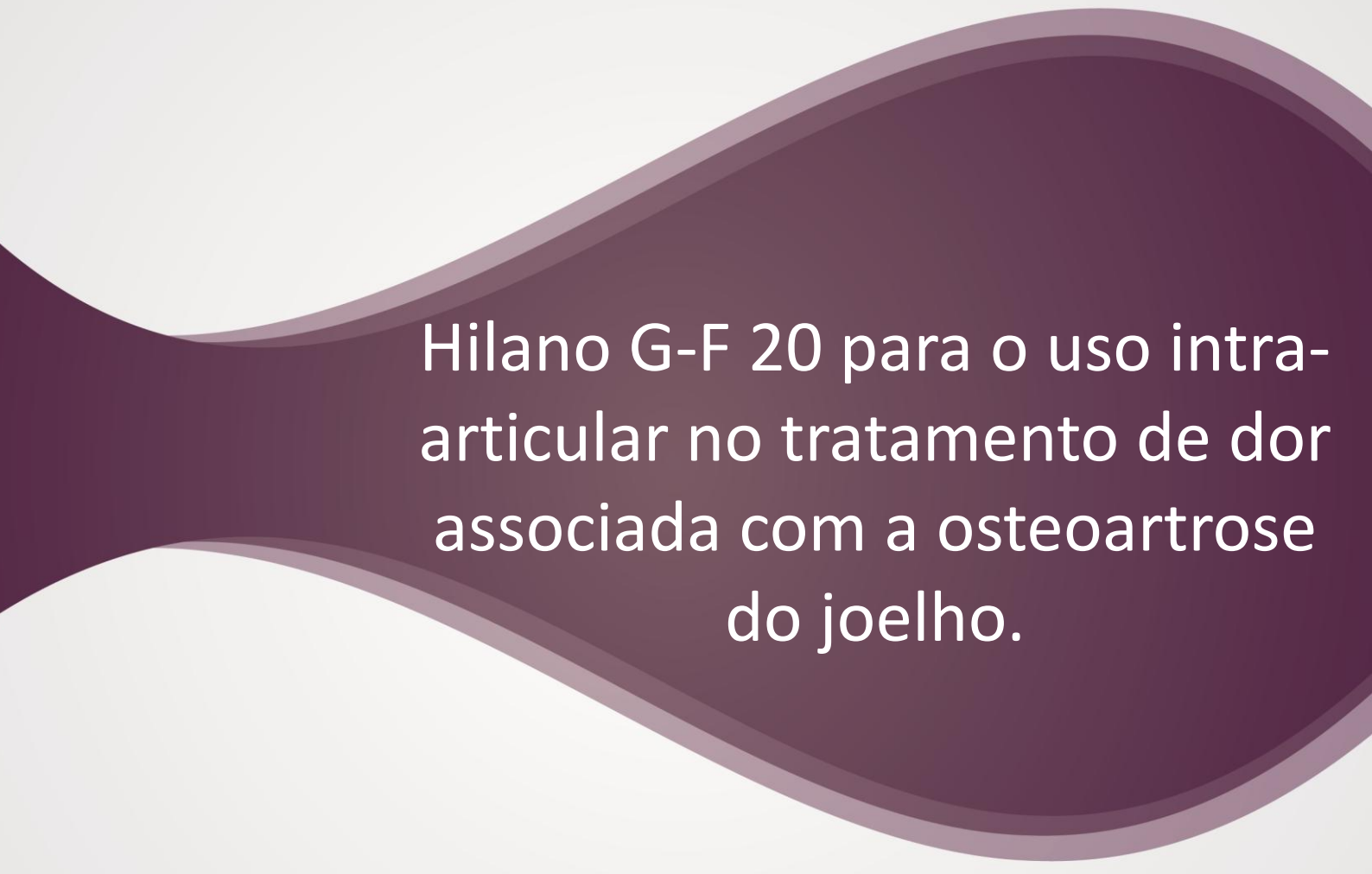


Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde



Hilano G-F 20 para o uso intra-articular no tratamento de dor associada com a osteoartrose do joelho.

Dezembro de 2014

2014 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar, sala 825

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

Home Page: www.saude.gov.br/conitec -> Conitec

CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabe à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) da SCTIE – a gestão e a coordenação das atividades da

CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO	2
2.	A DOENÇA.....	4
3.	TRATAMENTO.....	5
4.	A TECNOLOGIA	6
5.	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	9
6.	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	23
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	26
8.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	26
9.	CONSULTA PÚBLICA	27
10.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	27
11.	DECISÃO.....	27
12.	REFERÊNCIAS	29

1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Hilano G-F 20, nome comercial Synvisc.

Indicação: Para o uso intra-articular no tratamento de dor associada com a osteoartrose do joelho.

Demandante: Ministério Público Federal-Procuradoria da República no Município de Rio Verde em Goiás.

Contexto: Osteoartrose (OA) é uma doença articular degenerativa e progressiva e a forma mais comum de artrite, especialmente em pessoas idosas. Acredita-se que a doença não resulta do processo de envelhecimento, mas de mudanças bioquímicas e estresses biomecânicos que afetam a cartilagem articular, com conseqüente remodelamento ósseo. O ácido hialurônico (AH) é um componente natural das articulações sinoviais, que atua como lubrificante e redutor de impacto. Assim, para melhorar a função biomecânica, foram desenvolvidos diferentes tipos de produtos compostos por ácidos hialurônicos para serem introduzidos na articulação, processo comumente chamado de visco-suplementação.

Evidências: Há vários produtos no mercado para a viscosuplementação, assim foi ampliada a busca nas bases científicas para intervenção: Hilano G-F 20 / Qualquer tipo de ácido hialurônico. Não foi utilizada nenhuma restrição de ano, mas em 2006 foi encontrada uma extensa revisão sistemática com metanálise sobre o assunto feita pela Cochrane Collaboration. Foi concluído que o Hilano G-F 20 é mais eficaz que o placebo, apesar do pequeno tamanho do efeito; o Hilano G-F 20 não é mais eficaz que os AINE's (antiinflamatórios); Hilano G-F 20 não é mais eficaz que o corticóide intra-articular, entretanto, os estudos são confusos quanto ao verdadeiro tamanho do efeito do hilano G-F 20. Os estudos possuem muitas limitações. A partir da evidência analisada, o benefício do Hilano G-F 20 é controverso, principalmente em relação às atuais opções de tratamento disponíveis no SUS. Em curto prazo, o ácido hialurônico parece ser tão eficaz quanto, mas não mais eficaz do que os anti-inflamatórios não esteroidais, em relação aos desfechos subjetivos: dor e função articular. O ácido hialurônico também se mostrou tão eficaz quanto, mas não mais eficaz do que os corticosteroides intra-articulares para aliviar a dor noturna e da dor ao repouso.

Impacto Orçamentário: Foram apresentados cenários que estimam que a população que receberá o tratamento que variam entre 20 e 60% da população total. Dessa forma, pode-se considerar entre 5.124.759 (20% da população de potenciais usuários) e 15.374.276 (60% da população de potenciais usuários), gerando um impacto entre R\$ 5.300.785.592,80 e R\$ 16.465.849.625,60 em 5 anos. Para o cálculo foi considerado o valor do produto de 510,00, utilizando 2 aplicações ao ano.

Recomendação da CONITEC: Considerando que as evidências de eficácia são muito frágeis e não suportam a indicação para incorporação no SUS, além do que o custo do produto é elevado e a doença muito prevalente, o que geraria um impacto orçamentário muito elevado. Os membros da CONITEC presentes na 25ª reunião da CONITEC realizada nos dias 7 e 8/5/2014 deliberaram, por unanimidade, pela não incorporação do produto Synvisc para o uso intra-articular no tratamento de dor associada com a osteoartrose do joelho.

Consulta Pública: A consulta pública foi realizada entre o período de 08/07/2014 até 30/07/2014. Não foram recebidas contribuições na consulta pública do tema.

Deliberação Final: Na 27ª reunião do plenário do dia 07/08/2014 foi recomendado a não incorporação do Hilano G-F 20 para o tratamento da dor associada a osteoartrose de joelho. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 94/2014.

DECISÃO: Não incorporar o hilano G-F 20 para o tratamento da dor associada a osteoartrite de joelho no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS publicada na PORTARIA SCTIE-MS Nº 47, de 16 de DEZEMBRO de 2014 no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 244, de 17 de dezembro de 2014, pág. 79.

2. A DOENÇA

Segundo os descritores da saúde(1)/ Medical Subject Headings(MeSH)(2), osteoartrite (OA) é uma doença articular degenerativa e progressiva e a forma mais comum de artrite, especialmente em pessoas idosas. Acredita-se que a doença não resulta do processo de envelhecimento, mas de mudanças bioquímicas e estresses biomecânicos que afetam a cartilagem articular, com conseqüente remodelamento ósseo. Na literatura estrangeira, é frequentemente chamada de osteoartrose(3,4).

A doença pode ser classificada em primária (idiopática) ou secundária (associada a algum fator de risco conhecido, ex.: trauma musculoesquelético)(3). A articulação do joelho é a mais comum de ser acometida. A dor e a diminuição da função articular estão envolvidas no processo da doença e podem afetar de forma significativa a qualidade de vida desses pacientes(5).

A osteoartrite é uma das disfunções articulares mais frequentes em adultos e idosos(6). É considerada a disfunção musculoesquelética mais prevalente(7) e está entre as 10 doenças que mais impactaram, em relação à carga de doença, a população adulta de países desenvolvidos(8). Uma estimativa dos EUA diz que 1 em cada 7 adultos sofrem ou sofrerão dessa condição ao longo da vida(9). Na China, um estudo sobre OA em pacientes internados acima de 65 anos encontrou prevalência de 9,95% em homens e, 37,75%, em mulheres(10). No Japão, estudo com amostra de pacientes acima de 65 anos encontrou prevalência de 21,6% para OA bilateral e 10% de OA unilateral(11). Uma revisão de diversos estudos sobre prevalência da OA do joelho no mundo todo foi realizado e encontrou prevalências tão baixas como 11% e tão altas como 68%(12). No Brasil, não existem dados precisos sobre sua prevalência(13).

Essa doença é acompanhada de diversas controvérsias. Ao contrário da crença popular, a OA não é causada pelo envelhecimento e não necessariamente progride ao longo do tempo. No diagnóstico, existe uma baixa associação entre alterações radiológicas e queixa clínica. A fisiopatologia da OA cursa com agressão lenta e cumulativa da estrutura da articulação em resposta ao processo de lesão contínua dessa estrutura, o que ocorre mesmo que o paciente não apresente sintomas.

O diagnóstico é clínico e muito claro. A suspeita diagnóstica se dá se o paciente tem mais do que 45 anos, tem dor relacionada à atividade e sinais de dor matinal após repouso prolongado, que não perdura por mais que 30 minutos. Nessa condição, normalmente não é necessária a solicitação de exames de imagem adicional, mas, quando há dúvidas no diagnóstico ao exame clínico, exames de imagem e de sangue devem ser solicitados(3).

3. TRATAMENTO

No início de 2014, o OA Research Society International (OARSI) publicou uma diretriz, para a qual diversos atores envolvidos com a OA revisaram a literatura e dissertaram sobre os diversos tratamentos aplicados no controle da doença(14). Com a intenção de melhorar os sintomas, como a dor e a perda da função articular, diversas intervenções foram propostas na literatura (14,15) e na prática clínica, a saber: educação e conscientização da doença; fisioterapia (exercícios terapêuticos, eletrotermofototerapia); acupuntura; analgésicos; anti-inflamatórios; uso de órteses para correção biomecânica; infiltrações articulares de corticoides e de ácido hialurônico (AH); uso oral de sulfato de condroitina; orientações para perda de peso (em caso de obesidade), além das pequenas cirurgias artroscópicas até as grandes abordagens cirúrgicas como as artroplastias.

O ácido hialurônico (AH) é um componente natural das articulações sinoviais, que atua como lubrificante e redutor de impacto. Assim, para melhorar a função biomecânica, foram desenvolvidos diferentes tipos de produtos compostos por ácidos hialurônicos para serem introduzidos na articulação, processo comumente chamado de visco-suplementação(16). Observe-se que esses produtos não são considerados medicamentos, pois não interferem em funções metabólicas ou celulares, são substâncias inertes que auxiliam preenchendo espaços articulares e reduzindo o atrito entre essas estruturas.

No sistema brasileiro de saúde pública, todos os tratamentos supracitados estão disponíveis aos portadores de OA, exceto a visco-suplementação e as condroitinas. As injeções intra-articulares de ácido hialurônico e o uso oral de condroitinas não se encontram na lista de tecnologias fornecidas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para uso na OA. Em 1997, o *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o uso de 6 variações do ácido hialurônico(17), mas sua eficácia/efetividade ainda continuam controversas.

4. A TECNOLOGIA

Demandante: Ministério Público Federal-Procuradoria da República no Município de Rio Verde em Goiás.

Nome comercial: SYNVISIC®

Registro na ANVISA: MS 80149670007

Validade do Registro : 14/07/2018

Empresa: GENZYME DO BRASIL LTDA

Princípio ativo: Hilano G-F 20 – Os hilanos são derivados do hialuronato (sal sódico do ácido hialurônico). O ácido hialurônico é uma glicosaminoglicana (GAG) composta de ácido glucurônico e glicosamina, um polissacarídeo de diferentes comprimentos e peso molecular. O hilano G-F 20 é considerado de alto peso molecular (6.0×10^6 daltons).

Diferentes tipos de viscosuplementação(18)

Produto	Empresa	Dosagem por injeção	Número de injeções
<i>Synvisc</i>	<i>Genzyme Biosurgery (USA)</i>	16mg/2ml	3
Hyalgan	Fidia farmaceutici (Italy)	20mg/2ml	3 ou 5
Supartz	Seikagaku Corp. (Japan)	25mg/2,5ml	3 ou 5
Orthovisc	AnikaTherapeutics (USA)	30mg/2ml	3 ou 4
EuFlexxa	Ferring Pharmaceuticals (USA)	10mg/2ml	3
Suplasyn	EMS Sigma Pharma LTDA	20 mg/2ml	3 a 5
Polireumin	TRB Pharma	10 mg/ml	3 a 5
Suprahyal	Zodiac	10 mg/ml	3 a 5

Tabela 1. Diferentes tipos de visco-suplementação disponíveis no mercado

Produtos com AH encontrados na lista da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED):

PRINCÍPIO ATIVO	PRODUTO	APRESENTAÇÃO	PMVG 18%	PMVG 18% - equivalente
HIALURONATO DE SÓDIO	SUPLASYN	20 MG/2ML SOL INJ CT SER PREENCHIDA VD INC X 2,0 ML	144,32	432,96
HIALURONATO DE SÓDIO	EUFLEXXA	10 MG/ML SOL INJ CT 3 SER PRENC VD INC X 2 ML	455,15	455,15
HIALURONATO DE SÓDIO	POLIREUMIN	10 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 2 ML	199,04	597,12
HIALURONATO DE SÓDIO	SUPRAHYAL	10 MG/ML SOL INJ CT SER PREENCH VD INC X 2,5 ML	190,33	570,99

HIALURONATO DE SÓDIO	SYNVISC	20 MG/2ML SOL INJ CT 3 SER PREENCHIDA VD INC X 2,0 ML	170,00*	510,00
Média				513,25

Tabela 2. Lista de preços de produtos encontrados na CMED. O SYNVISC® não se encontra na lista da CMED.* Valor CMED de 2010, sem correção.

O hilano G-F 20 é um líquido injetável viscoelástico, estéril e apirogênico, contendo hilanos, para uso intra-articular (intra-sinovial). É biologicamente similar ao hialuronato. O hialuronato é um componente do líquido sinovial, sendo responsável por sua viscoelasticidade. O SYNVISC® contém hilano A e hilano B (8,0 mg ± 2,0 mg por ml) em solução salina fisiológica tamponada (pH 7,2 ± 0,3). Os hilanos são substâncias inertes, degradadas pelo organismo por meio das mesmas vias do hialuronato.

O produto tem como via de seu efeito terapêutico a visco-suplementação, que tem o objetivo de reduzir a dor e o desconforto, permitindo uma melhor movimentação da articulação. Os estudos *in vitro* demonstram que o hilano G-F 20 protege as células da cartilagem contra certos danos físicos.

Assim sendo, esse produto para a saúde, de uso injetável intra-articular, tem como sua principal hipótese de benefício a diminuição do desgaste articular devido à propriedade viscoelástica que mimetiza o líquido sinovial. A melhora funcional está diretamente ligada à melhora da dor, que pode ser controlada por uma lista grande de medicamentos analgésicos e anti-inflamatórios que já estão disponíveis no SUS.

Embora a aplicação do produto possa ser feita em ambulatório, a realização do procedimento necessita de estrutura mínima para procedimento invasivo intra-articular para que se reduza o risco de infecção articular. Dessa forma, o número de consultas e pedidos de exames pode aumentar significativamente.

3.1 Indicações

O hilano G-F 20 é indicado como substituto temporário e suplemento para o líquido sinovial, apenas para uso intra-articular:

- no tratamento de dor associada com a osteoartrose do joelho;
- no tratamento de dor associada com a osteoartrose do quadril, em pacientes que não respondam a outros tratamentos ou apresentem intolerância ou contraindicação ao uso do mesmo.

3.2 Posologia (Bula)

O regime de dose para o hilano G-F 20 depende da articulação que está sendo tratada:

a) Osteoartrose do joelho - O regime de tratamento recomendado é de três injeções na articulação do joelho, com intervalo de uma semana entre as injeções. Para atingir o efeito máximo, é essencial administrar as três injeções. A dosagem máxima recomendada é de seis injeções no período de seis meses, com um intervalo mínimo de quatro semanas entre os ciclos de tratamento. A duração do efeito nos pacientes que responderam ao tratamento é geralmente de 12 a 26 semanas, embora períodos menores e maiores tenham sido observados. O hilano G-F 20 não produz efeito sistêmico geral.

b) Osteoartrose do quadril - O regime de tratamento inicial recomendado é uma injeção única. Se, entretanto, não for obtido alívio sintomático adequado após essa injeção, recomenda-se administrar uma segunda injeção. Dados clínicos demonstram que os pacientes beneficiam-se a partir da segunda injeção quando administrada entre 1 e 3 meses após a primeira injeção.

3.3 Reações adversas (Bula)

Pode ocorrer dor e/ou inchaço e/ou extravasamento transitório na articulação após injeção intra-articular de SYNVISIC. Em alguns casos, o extravasamento pode ser maior e causar dor acentuada. É importante remover e analisar o fluido para descartar a possibilidade de infecção ou artropatias cristalinas. Essas reações geralmente diminuem dentro de poucos dias. Os benefícios clínicos do tratamento ainda podem ser aparentes após tais reações. Não ocorreram infecções intra-articulares em nenhum dos estudos clínicos e apenas foram relatadas raramente durante o uso clínico de SYNVISIC®. Dados de farmacovigilância identificaram que os seguintes eventos sistêmicos podem ocorrer raramente com a administração de SYNVISIC®: erupção cutânea, urticária, coceira, febre, náusea, cefaléia, tontura, calafrios, câimbra muscular, parestesia, edema periférico, mal-estar, dificuldades respiratórias, rubor e edema facial. Nos estudos clínicos controlados, não houve diferenças estatisticamente significativas no número ou tipos de eventos adversos sistêmicos entre o grupo de pacientes que receberam SYNVISIC e o grupo que recebeu tratamento controle.

5. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Foi realizada uma busca nas bases de dados MedLine via PubMed, na biblioteca Cochrane, via Bireme, e no *Center for Review and Dissemination (CRD)*, via *website*. A tabela 3 resume a busca e mostra os descritores utilizados para realização da pesquisa. Posteriormente, foi feita busca nas bases de dados com o uso dos descritores de forma ampla, utilizando-se um filtro para os tipos de estudo: revisão sistemática e metanálise. Após identificação dos estudos, a seleção dos artigos para análise da evidência foi executada por leitura do título, resumo e do texto integral.

Os critérios de inclusão foram:

Desenho do estudo: revisão sistemática com metanálise

População: pacientes com osteoartrite de joelhos

Intervenção: Qualquer tipo de ácido hialurônico (viscosuplementação)

Comparador: Placebo, corticoides intra-articulares, analgésico e anti-inflamatórios orais.

Outcome/Desfecho: Todos os estudos selecionados deveriam conter pelo menos uma medida de desfecho recomendada para estudos de OA (ex. Dor, Função)

Os estudos foram excluídos se não apresentassem critérios para a seleção dos artigos ou se a revisão apresentasse estudos em animais ou fossem revisões sistemáticas com síntese descritiva. Como, em 2006, uma revisão sistemática Cochrane, abrangente, avaliou de forma rigorosa todos os estudos de ensaios clínicos randomizados (ECR) que foram usados em revisões anteriores a 2006, na síntese da evidência, serão descritos somente os estudos de revisão sistemática com metanálise a partir de 2006. A última revisão da Cochrane Collaboration, realizada no início do ano de 2014, não modificou a conclusão do estudo. Não foram analisados ensaios clínicos randomizados (ECR) de forma isolada, devido ao grande número de revisões sistemáticas atualizadas. Optou-se por avaliar a qualidade somente das revisões sistemáticas com metanálise, por esses serem o nível 1A de evidência científica. A Tabela 4 resume os estudos achados e os estudos recuperados para análise da evidência de eficácia/efetividade e segurança.

Tabela 3 – Busca por estudos clínicos			
Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
Medline (via PubMed)	"hyaluronic acid" AND "osteoarthritis" AND "Knee" AND ((systematic[<i>sb</i>] OR Meta-Analysis[<i>ptyp</i>]))	56	6
Cochrane (via Bireme)	Ácido Hialurônico e Osteoartrite	26	0
CRD	Osteoarthritis AND knee AND hyaluronic acid	35	1
Total			7

Tabela 3 – Busca por estudos clínicos

Os sete artigos selecionados passaram por análise crítica, GRADE, e a eficácia foi extraída de forma objetiva da metanálise realizada pelos estudos. A seguir, na tabela 4, pode-se encontrar o resumo dos achados nos estudos selecionados.

Tabela 4 – Apresentação resumida dos resultados dos estudos selecionados			
Ácido Hialurônico (AH) vs. Placebo (Solução salina)			
Estudo	Desenho	Desfechos	Resultados
<i>Miller e Block, 2013(17)</i>	Revisão sistemática e Metanálise	Dor Função	Comparada ao grupo placebo, a injeção de ácido hialurônico diminuiu a dor no joelho em 0,43, em 4-13 semanas, e 0,38, entre a 14ª e a 26ª semana (medida pela diferença média ponderada). Para a função do joelho, a melhora foi de 0,34 e 0,32, respectivamente. O viés de publicação foi evidente, tanto para análise da dor no joelho, como para a função do joelho.
<i>Rutjes e col., 2012(19)</i>	Revisão sistemática e Metanálise	Dor Função	89 estudos envolvendo 12.667 adultos cumpriram os critérios de inclusão. 68, tiveram um controle sham, 40 tiveram uma duração de seguimento superior a 3 meses. No geral, 71 estudos (9.617 pacientes) mostraram que a viscosuplementação reduz a dor moderadamente (tamanho do efeito, -0,037 [IC de 95%, -0,46 a -0,28]). Houve importante heterogeneidade entre os ensaios e o gráfico do funil demonstrou-se assimétrico: tamanho do experimento, avaliação de resultados cego e status de publicação foram associados com o tamanho do efeito. 5 ensaios inéditos (1.149 pacientes) apresentaram um tamanho de efeito de -0,03 (IC95% -0,14 a 0,09). 18 grandes ensaios com avaliação cega de resultados (5.094 pacientes) apresentaram um tamanho efeito clinicamente irrelevante de -0,11 (IC 95% -0,18 a -0,04). 6 estudos (811 pacientes) mostraram que a viscosuplementação aumentou, embora não

			estatisticamente significativa , o risco de surtos (risco relativo de 1,51 [IC95% 0,84 a 2,72]). 14 ensaios (3667 pacientes) mostraram que a viscosuplementação aumentou o risco de eventos adversos graves (risco relativo de 1,41 [IC95% 1,02 a 1,97]).
<i>Colen e col., 2012(20)</i>	Revisão sistemática e Metanálise	Dor	Na metanálise (MA) que comparou o SYNVISCO® contra o placebo (solução salina) não houve diferença estatística. A MA que comparou qualquer tipo de ácido hialurônico mostrou discreto benefício na dor (o efeito não foi superior ao limite de relevância clínica).
<i>Bannuru e col., 2011(21)</i>	Revisão sistemática e Metanálise	Dor	Dor: n=15, semana 4 (0,27 IC95% 0,04 a 0,49); n=7, semana 8 (0,34 IC95% 0,02 a 0,67); n=6, semana 24 (0,20 IC95% 0,03 a 0,37) .
<i>Bellamy e col., 2006(22)</i>	Revisão sistemática e Metanálise	Dor Função	Diversos resultados. Descrição mais adiante no texto.
Ácido Hialurônico (AH) vs. AINE's			
Estudo	Desenho	Desfechos	Resultados
<i>Bannuru e col., 2014(23)</i>	Revisão sistemática e Metanálise	Dor (EVA)	5 RCT (712 participantes) contribuíram para a análise da dor. Ambos os grupos apresentaram melhora da linha de base. A análise encontrou um tamanho de efeito (ES) de -0,07 (IC 95%: -0,24 a 0,10) no final do estudo. Não há diferenças estatisticamente significativas entre os grupos na 4ª e 12ª semanas, em relação à função [ES= -0,08 (IC 95%: -0,39 a 0,23)].
<i>Bellamy e col., 2006(22)</i>	Revisão sistemática e Metanálise	Dor Função	Descrição abaixo no texto. Diversos resultados
Ácido Hialurônico (AH) vs. Corticosteroides			
Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
<i>Bannuru e col., 2009(24)</i>	Revisão sistemática e Metanálise	Dor Função	Os 7 estudos elegíveis incluíram 606 participantes. Na semana 2, o tamanho do efeito foi de -0,39 (intervalo de confiança de 95% [IC 95%], -0,65 a -0,12), favorecendo corticosteroides; na semana 4, o ES foi de 0,01 (IC de 95% -0,23 a 0,21), sugerindo eficácia igual. Na semana 8, o tamanho do efeito foi de 0,22 (IC de 95% -0,05 a 0,49), a favor do ácido hialurônico, e na semana 12 foi de 0,35 (IC de 95% 0,03 a 0,66), em favor do ácido hialurônico. Na semana 26, a magnitude do efeito foi de 0,39 (IC de 95% 0,18 a 0,59), favorecendo o ácido hialurônico.
<i>Bellamy e col.,</i>	Revisão	Dor	Diversos resultados. Descrição abaixo

2006(22)	sistemática e Metanálise	Função	no texto.
----------	--------------------------	--------	-----------

Tabela 4. Apresentação resumida dos resultados dos estudos selecionados

Estudos de REVISÃO SISTEMÁTICA e META-ANÁLISES

Ácido Hialurônico (AH) vs. placebo (Solução salina)

Miller e Block (2013) estudaram a eficácia do AH comparado com placebo. Os autores encontraram 1653 artigos, mas, considerando os critérios de exclusão, 29 artigos foram selecionados por serem ensaios clínicos randomizados controlados por grupo placebo, totalizando 4866 indivíduos randomizados em dois grupos na meta-análise: o grupo AH (n=2673) e o grupo placebo (n=2193). Os estudos incluídos com grupo ativo de AH foram variados quanto ao tipo de AH. A saber, 18 estudos (Hyalgan®), 9 estudos (Synvisc®); 6 estudos (Supartz/Artzal®), 3 estudos (Orthovisc®), 1 estudo (Gel-One® e Euflexxa®). A média de idade foi 64 anos (53 – 74), sendo 65% do sexo feminino. Os resultados da comparação entre o grupo AH e o grupo placebo mostraram diferenças moderadas a favor do grupo AH, em relação à melhora da dor e da função articular. Os resultados foram medidos pela diferença média ponderada. Os resultados podem ser vistos na figura 1. Importante salientar que a heterogeneidade entre os estudos incluídos na metanálise foi alta $I^2 > 73%$ para dor e $> 54%$ para o desfecho função articular. Os autores não encontraram aumento dos efeitos adversos no grupo AH e concluíram que a injeção intra-articular do AH é segura e eficaz em pacientes sintomáticos de OA, quando comparados com o placebo(17).

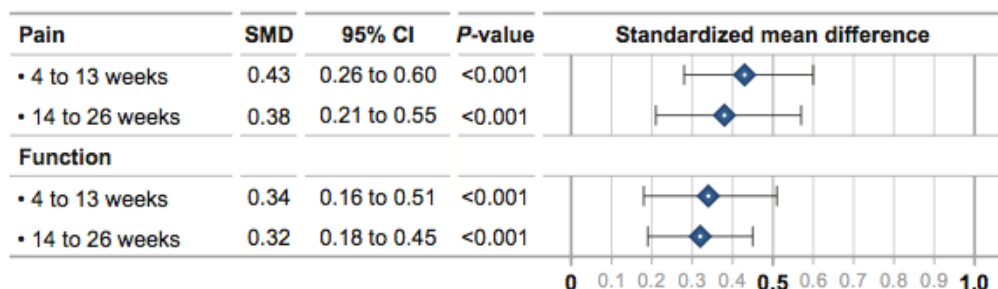


Figura 1. Mostra o pequeno efeito do AH comparado ao grupo placebo.

Rutjes e col., em 2012, estudaram a eficácia e a segurança do AH comparado ao grupo placebo. Oitenta e nove estudos cumpriram os critérios de inclusão, envolvendo 12.667

adultos. Destes, 57 ensaios foram publicados em revistas científicas, 23 em conferências, 2 em folhetos e 1 em um capítulo de livro. Seis ensaios clínicos envolvendo 1357 indivíduos não foram publicados, sendo 2 financiados pela Anika Therapeutics, 2 pela Seikagaku, 1 pela Genzyme e 1 pela Sanofi-Aventis. Sessenta e oito ensaios clínicos tinham controle com grupo placebo e somente 40 estudos acompanharam os pacientes por 3 meses. Por fim, para análise da dor, 71 estudos foram incluídos, envolvendo 9.617 pacientes que foram randomizados. Os participantes tiveram a média de idade entre 50 e 72 anos (mediana 63 anos) e a mediana do sexo feminino foi de 67%. Os resultados mostraram que a visco-suplementação reduziu a dor moderadamente (tamanho do efeito, -0,37 [IC de 95%, -0,46 para -0,28]. Como referência, para interpretação dos dados nesse estudo, -0,37 é igual a uma diferença de 0,9cm na EVA. Houve importante heterogeneidade entre os ensaios e a análise do gráfico do funil demonstrou-se assimétrica ($p < 0,05$). Uma análise estratificada foi realizada e todos os indicadores de qualidade tenderam a diminuir o tamanho do efeito. Cinco ensaios não publicados pela indústria (1.149 pacientes) apresentaram um tamanho de efeito sem diferença estatisticamente significativa: -0,03 (IC95% -0,14 a 0,09). Dezoito grandes ensaios com avaliação cega de resultados (5.094 pacientes) apresentaram um tamanho efeito clinicamente irrelevante de -0.11 (IC95% -0,18 a -0,04).

Em relação à segurança, seis estudos (811 pacientes) mostraram que a visco-suplementação aumentou, embora não estatisticamente significativo, o risco de surtos (RR= 1,51 [IC95% 0,84 a 2,72]). Quatorze ensaios (3667 pacientes) mostraram que a visco-suplementação aumentou o risco de eventos adversos graves (RR= 1,41 [IC95% 1,02 a 1,97]). Esse estudo foi o único que recuperou dados de estudos não publicados, principalmente os de segurança. Além disso, foi o único que objetivamente determinou o limite de superioridade do ensaio, com o uso parametrizado em diferença clínica minimamente relevante que corresponde à faixa azul demonstrada no gráfico (19). Ver figura 2.

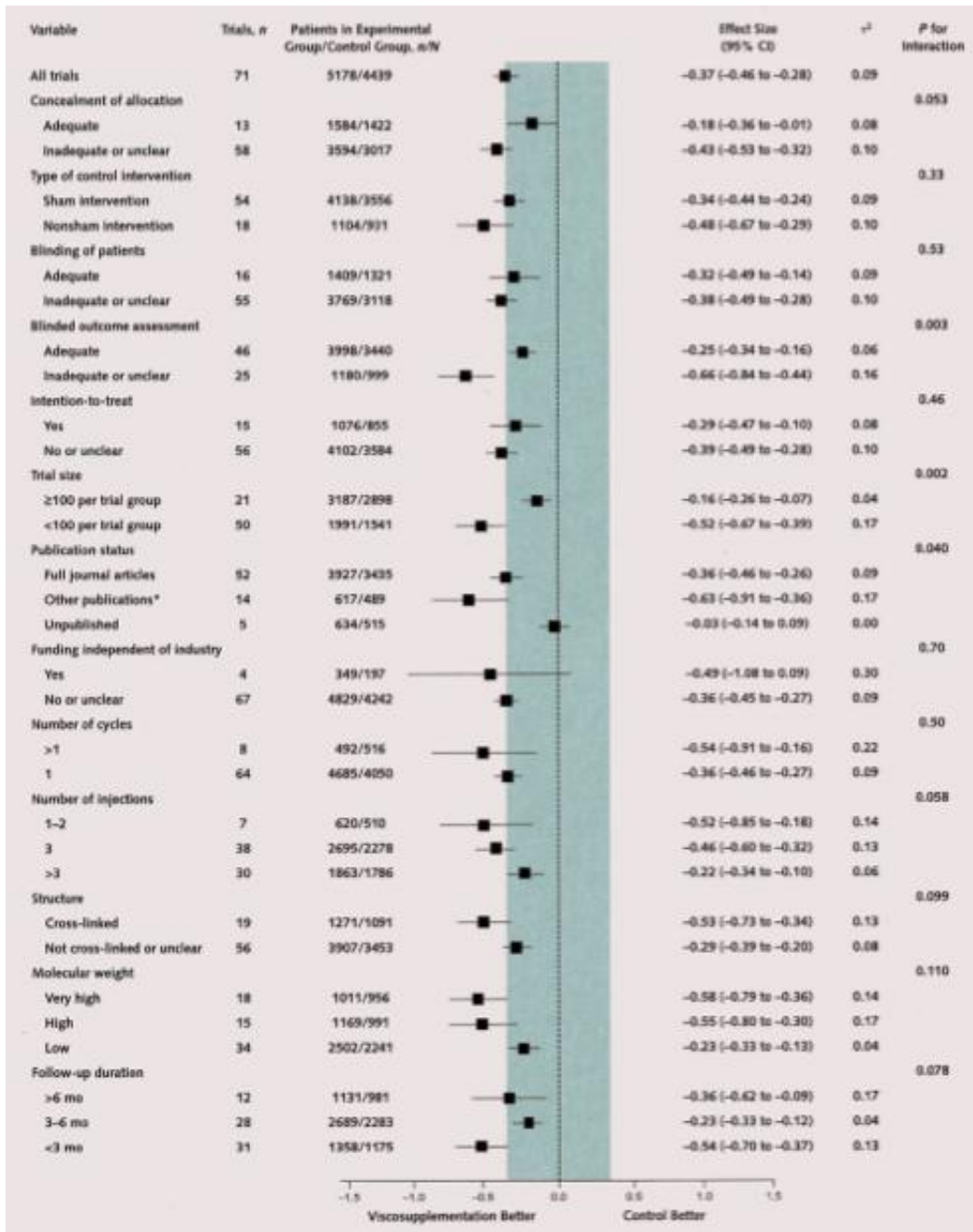


Figura 2. Forest plot do estudo de Rutjes e col(19). mostrando o efeito do AH em comparação ao grupo controle.

Colen e col.(2012) estudaram a eficácia do AH. Dos 516 potenciais ensaios elegíveis, foram selecionados, após aplicação do critério de exclusão, 74 ECR, sendo que somente 37 artigos comparavam AH vs. Placebo. Entretanto, somente 18 estudos comparando AH vs. placebo puderam ser usados para metanálise do desfecho da dor. A metanálise mostrou um efeito de redução da dor de -10,20 (IC95% -15,97 a -4,42) e com alta heterogeneidade entre os estudos, I²=92%(20). Mais detalhes do resultado podem ser vistos na figura 3, abaixo.

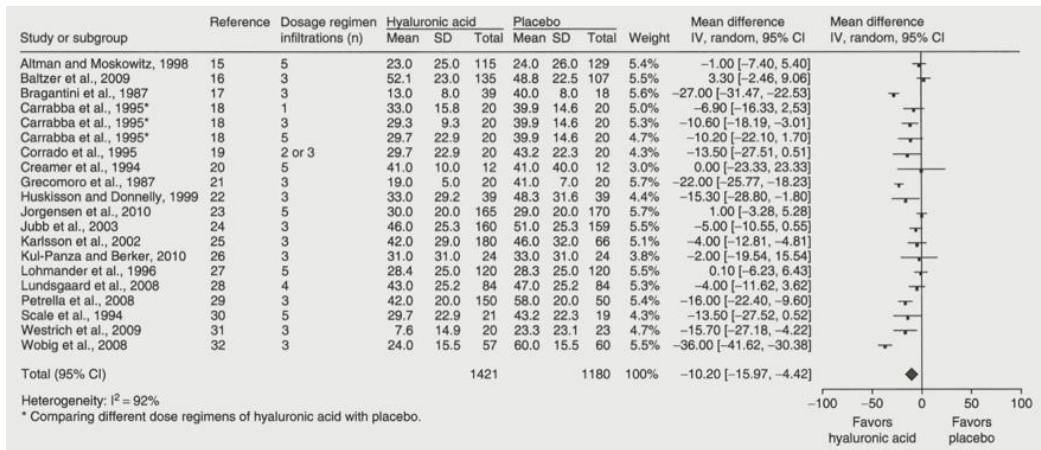


Figura 3. Forest plot retirado do estudo de Colen e col(20). Mostrando o efeito do AH em relação ao placebo.

Na sub-análise, retirados os estudos que usavam AH, exceto o Synvisc®, os autores identificaram que a melhora não foi estatisticamente significativa com o uso do Synvisc® comparado ao placebo. Ver figura 4.

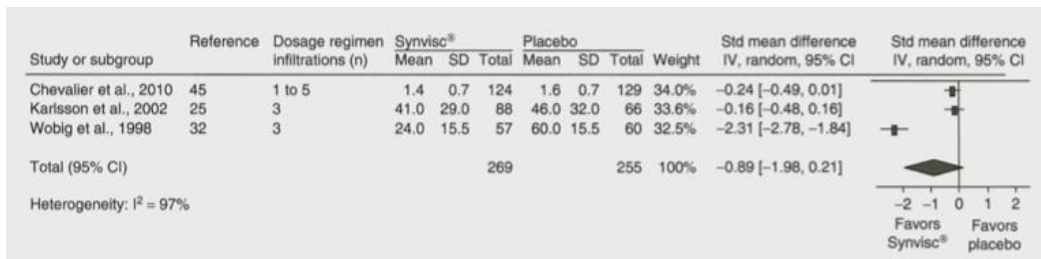


Figura 4. Forest plot retirado do estudo de Colen e col(20). mostra a comparação do Synvisc® em relação ao placebo. Note que a heterogeneidade é muito alta entre os estudos. Os autores concluem que o AH é efetivo para alívio da dor, mas tem um efeito modesto quando comparado ao placebo, sendo que o efeito encontrado não é superior a uma diferença mínima clinicamente relevante.

Bannuru e col. (2011) estudaram a eficácia do AH comparado ao placebo. Os pesquisadores identificaram 1257 artigos relacionados ao uso do AH em pacientes com OA. Após critério de exclusão, 49 ECR foram utilizados para a metanálise do desfecho relacionado à dor, totalizando 6962 pacientes, e 16 ECR foram selecionados para a metanálise do desfecho relacionado à função articular, envolvendo 2571 pacientes, nos quais a proporção do sexo feminino variou entre 28 e 100% e a amplitude de idade foi de 45 a 72 anos. Para descrição dos resultados da metanálise, os autores utilizaram a estatística g de Hedges com correção para pequenas amostras para o cálculo do tamanho do efeito, os valores positivos indicam

benefício a favor do grupo AH. Na análise dos desfechos relacionados à dor, o AH mostrou-se eficaz em relação ao placebo(21). Os valores podem ser observados na figura 5, abaixo. O ponto crítico desse estudo é o uso de diferentes estudos na análise em cada série temporal, fazendo uso de ajustes para aproximar o seguimento diversificado de cada estudo. Além disso, é possível observar a grande heterogeneidade dos estudos incluídos, que variou o teste I^2 de 56% a 83% em cada análise, e em diversos estudos pode ser vista perda de pacientes maior que 50%.

Semanas	Todos os ensaios			Ensaos de alta qualidade		
	n	Tamanho do efeito	I^2 (%)	n	Tamanho do efeito	I^2
4	44	0,31(0,17 a 0,45)	75%	14	0,27(0,04 a 0,49)	75%
8	26	0,46(0,28 a 0,65)	75%	7	0,34(0,02 a 0,67)	83%
12	31	0,25(0,15 a 0,36)	60%	12	0,29(0,13 a 0,45)	75%
16	15	0,20(0,11 a 0,30)	7%	8	0,22(0,09 a 0,36)	0%
24	20	0,21(0,10 a 0,31)	32%	6	0,20(0,03 a 0,37)	56%

Figura 5. Dados retirados do estudo de Bannuru e col.(21) que mostram o tamanho do efeito do uso de AH em relação ao uso do placebo ao longo da semana 4, 8, 12, 16 e 24. Note que os autores realizaram uma sub-análise separando os estudos de alta qualidade. Os autores concluíram que o AH mostra eficácia já na 4ª semana, atinge o seu pico da eficácia na 8ª semana e na 24ª semana tem perda da eficácia mas ainda apresenta resíduo detectável do seu efeito. Adaptado de Bannuru e col.(2011)

Bellamy e col. (2006) realizaram uma extensa revisão sistemática com metanálise e encontraram 76 ensaios clínicos que utilizaram AH para o tratamento da OA de joelho. Desses, 40 ensaios estudaram o AH vs. placebo. Os autores analisaram as evidências dos diversos tipos de viscosuplementação separadamente, pois há diferença no peso molecular dos diferentes tipos de ácido hialurônico que hipoteticamente pode alterar a eficácia. Desta forma, 9 ecr compararam o hilano G-F 20 com o placebo. Diferença estatisticamente significativa a favor do hilano G-F 20 em comparação com placebo foram encontradas em relação ao desfecho dor sob carga de peso. Entre a 1ª e a 4ª semana após a injeção houve um uma redução na dor de -12,54 (IC95% -12,54 a -20,39), isso representa de 4 a 24% de eficácia sobre o placebo. Entre a 5ª e a 13ª semana, o hilano G-F 20 demonstrou superioridade, -22,70 (IC95% -35,24 a -9,68), atingindo o maior efeito e, entre as semanas 14 e 26, também houve diferença estatisticamente significante em relação ao placebo, -20,70 (IC95% -35,56 a -5,83). Além disso, os resultados mostraram resultados a favor do hilano G-F 20 quando comparados ao placebo

em diversas mensurações da dor, como a dor noturna e a dor ao repouso. Os mesmos resultados também foram apresentados na avaliação da função articular(22). Ver figura 6 e figura 7.

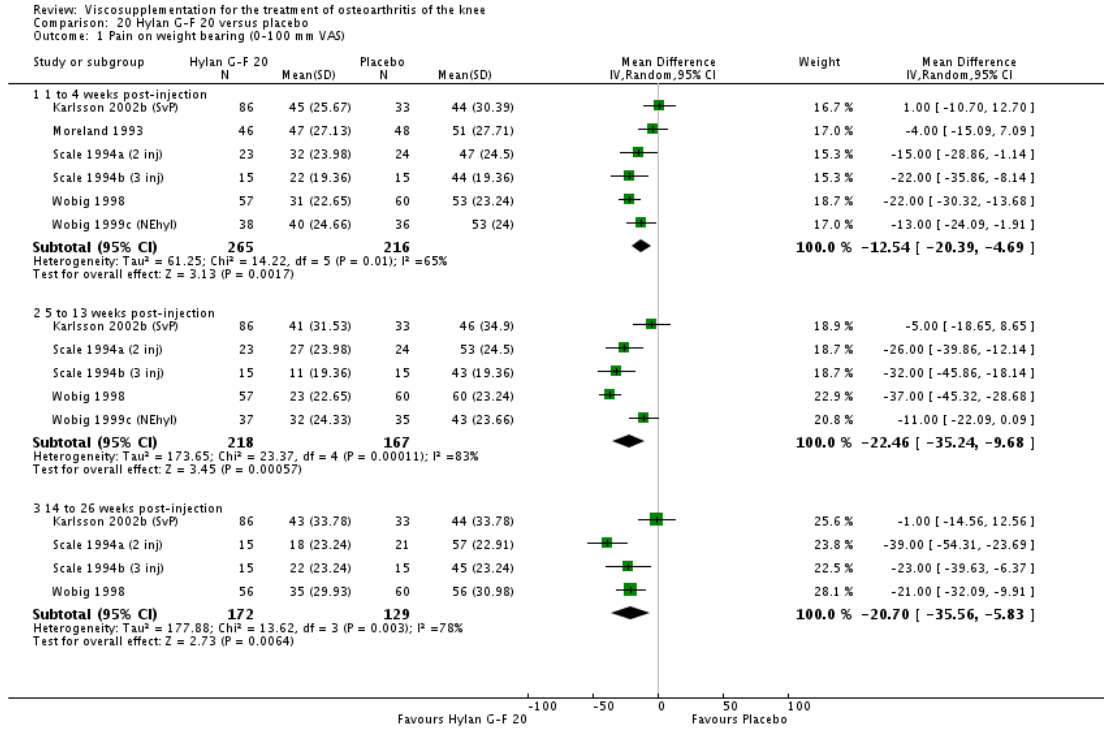


Figura 6. Forest plot do estudo de Bellamy e col.(22) mostrando o tamanho do efeito do AH quando comparado ao placebo em relação a dor

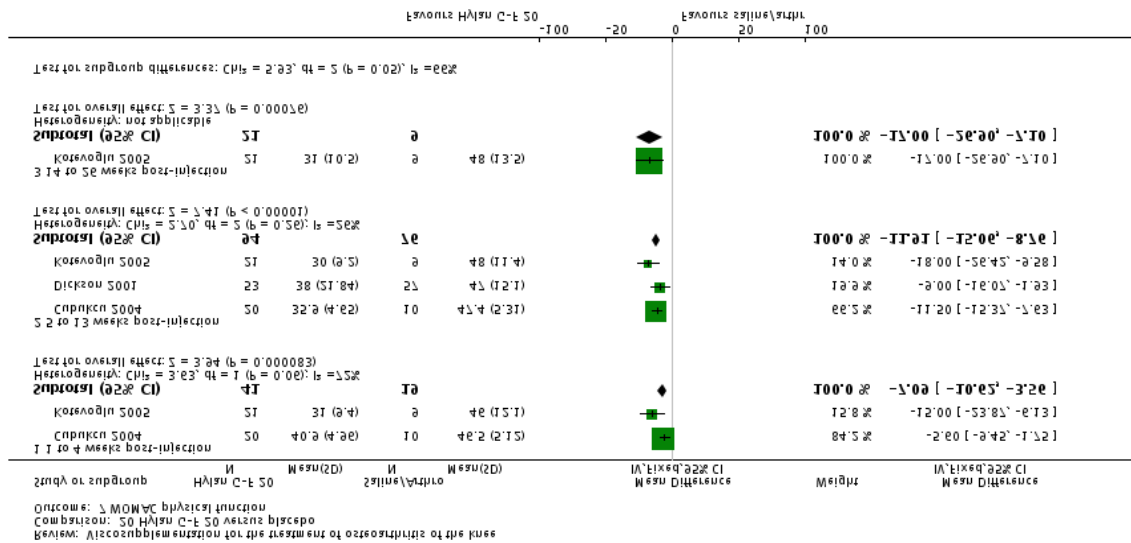


Figura 7. Forest plot do estudo de Bellamy e col.(22) mostrando o tamanho do efeito do AH quando comparado ao placebo em relação a função articular.

Ácido Hialurônico (AH) vs. Anti-Inflamatório Não Esteroidais (AINE's)

Bannuru e col.(2014) estudaram a eficácia do AH comparado ao uso de AINE's. Os autores encontraram 727 estudos, mas somente 5 ensaios clínicos foram usados para análise após os critérios de exclusão, totalizando 712 pacientes randomizados em dois grupos: grupo ácido hialurônico (n=357) ou grupo tratamento com AINE's (n=355). A média da idade variou entre 61 e 67 anos e a proporção do sexo feminino variou entre 36 e 68%. O resultado da metanálise demonstra que a injeção intra-articular de ácido hialurônico não demonstrou superioridade em relação ao uso de AINE's. Os resultados podem ser encontrados na tabela 3 a seguir. Ambos os tratamentos demonstraram melhora moderada em relação à linha de base. Nessa revisão, que envolveu 5 ensaios clínicos, 3 foram reportados como duplo-cego e três eram abertos. O cegamento para desfechos que dependem de análise subjetiva pode comprometer os resultados de forma significativa.

Seguimento	estudos (n)	Pacientes (n)	Tamanho do efeito (IC95%)	I ²
Final do ensaio	5	712	-0,07 (-0,24 a 0,10)	16%, baixo
4 semanas	3	547	0,01 (-0,15 a 0,18)	0%
12 semanas	4	541	-0,05(-0,28 a 0,17)	30%, baixo

Tabela 3. Resultados do estudo de Bannuru e col.(23), mostrando o efeito do AH comparado ao uso de AINE's.

Bellamy e col. (2006) realizaram uma extensa revisão sistemática com metanálise e encontraram 76 ensaios clínicos que utilizaram AH para o tratamento da OA de joelhos. Seis ensaios estudaram o AH vs. AINE's. Os autores analisaram as evidências dos diversos tipos de visco-suplementação separadamente, pois há diferença no peso molecular dos diferentes tipos de ácido hialurônico. Desta forma, somente 2 ECR compararam o hilano G-F 20 com AINE's. Os resultados demonstraram que não houve diferença estatisticamente significativa em nenhuma das medidas de eficácia em relação à EVA, em nenhum dos períodos estudados (5 a 13 semanas e entre a 14ª e a 26ª semana após a injeção) em relação ao desfecho da dor ao movimento, dor ao repouso, dor durante a noite e da dor global. A análise do *software* RevMan diferiu da publicação original de Adams(1995). A publicação relatou uma diferença estatisticamente significativa (valor $p < 0,05$) a favor de hilano G-F 20 sobre AINE's na dor em repouso, entre a 5ª e a 13ª semana, enquanto a análise do *software* RevMan não detectou diferença (valor $p = 0,6$). Não houve diferenças estatisticamente significativas na função física

medidas no índice de WOMAC, sub-escala função física, e no índice de Lequesne entre a 5ª e a 13ª semana após a injeção intra-articular de AH(22). Ver Figura 8 e Figura 9.

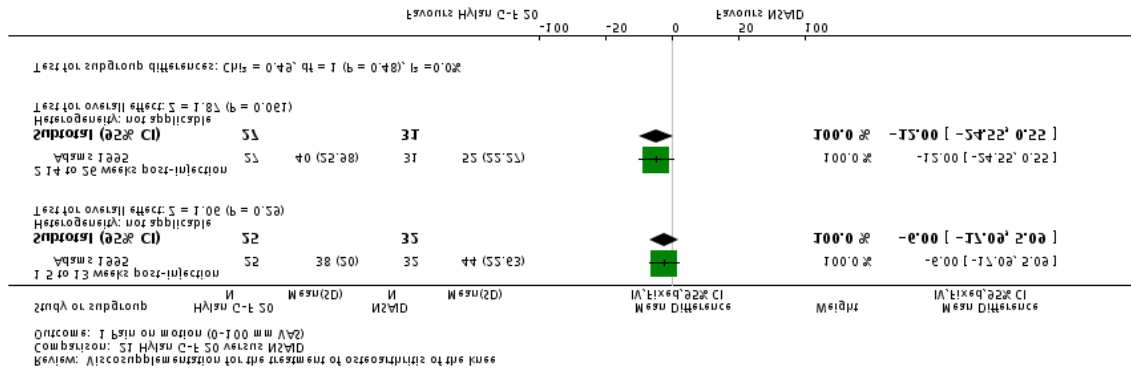


Figura 8. Forest plot do estudo de Bellamy e col.(22) mostrando o tamanho do efeito do AH quando comparado ao uso de AINE's em relação a dor.

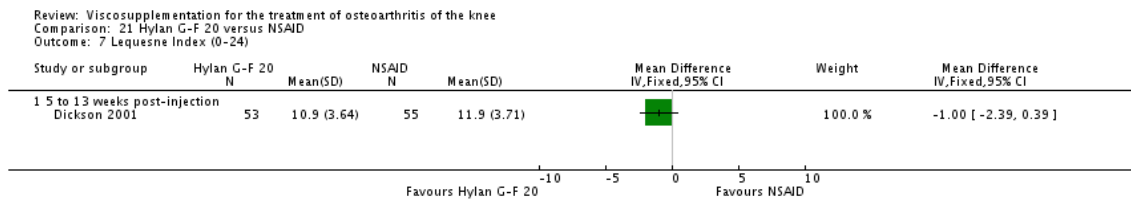


Figura 9. Forest plot do estudo de Bellamy e col.(22) mostrando o tamanho do efeito do AH quando comparado ao uso de AINE's em relação a função (índice de Lequesne).

Ácido Hialurônico (AH) vs. Corticosteroides

Bannuru e col. (2009) selecionaram sete ensaios clínicos randomizados, totalizando 606 sujeitos (representando 610 joelhos). 312 sujeitos (101 homens, 211 mulheres) foram alocados para o braço ácido hialurônico e 294 sujeitos (298 joelhos, 99 homens, 195 mulheres) receberam corticosteroides. Os corticosteroides demonstraram superioridade no controle da dor, -0,39 (IC95% -0,65 a -0,12) na segunda semana após a injeção intra-articular, mas, na semana 4, o benefício do corticosteroide foi perdido, -0,01 (IC95% -0,23 a 0,21). Na 12ª semana e na 26ª semana o benefício no alívio da dor foi a favor do AH, 0,35(IC95% 0,03 a 0,66) e 0,39 (IC95% 0,18 a 0,59), respectivamente. No entanto, os resultados dessa metanálise, que variam ao longo do tempo, advém de ensaios diferentes, a semana 12 e 26 são provenientes de somente 2 ensaios clínicos(24).

Bellamy e col. (2006) realizaram uma extensa revisão sistemática com metanálise e encontraram 76 ensaios clínicos que utilizaram AH para o tratamento da OA de joelhos. 10 ECR estudaram o AH vs. corticoide. Os autores analisaram as evidências dos diversos tipos de viscosuplementação separadamente, pois há diferença no peso molecular dos diferentes tipos de ácido hialurônico. Dessa forma, somente 1 ensaio comparou o uso do hilano G-F 20 com o uso de corticoesteróides. Uma diferença estatisticamente significativa a favor de hilano G-F 20 em comparação com o corticoide triancinolona hexacetonido foi encontrada para a dor no caminhar sobre uma superfície plana. No ensaio de Caborn, 2004, foi encontrada uma diferença na média ponderada de -0.40 (IC 95% -0,65 a - 0,15, valor P= 0,002), entre a 5ª e a 13ª semana pós-injeção, e -0.40 (IC95% -0,68 a -0,12 , valor P 0,005) entre a 14ª e a 26ª semana após a injeção. O hilano G-F 20 foi 17% mais eficaz do que o corticoide triancinolona. Diferença estatisticamente significativa também foi encontrada a favor de hilano G-F 20 em comparação com o corticoide para a função, mensurada pelo índice de WOMAC, -5.00 (IC 95% -8,86 a -1,14 , p=0,01) entre a 5ª e a 13ª semana pós-injeção e -5,20 (IC95% -9,10 a -1,30, p=0,009) entre a 14ª e a 26ª semana após a injeção intra-articular. Isso indica que o AH hilano G-F 20 foi em média 17% mais eficaz do que o corticoide. A diferença estatisticamente significativa a favor do hilano G-F 20 foi encontrada para a mensuração do índice de WOMAC, -7,40 (IC95% -12,74 a -2,06, p=0,007) entre a 5ª e a 13ª semana após a injeção e -7,30 (IC95% -12,76 a -1,84, p=0,009) entre a 14ª e a 26ª semana(22).

Limitações gerais dos estudos

Em 2007, Campbell e col.(25) publicaram um estudo que discutiu por que as revisões sistemáticas e as metanálises sobre o uso do AH na articulação do joelho eram divergentes. Os autores identificaram que os estudos selecionados nas revisões não eram sempre os mesmos e, provavelmente, isso era devido aos diferentes critérios de busca dos estudos de revisão. Apesar das revisões sistemática/metanálise terem utilizados métodos similares para extração dos dados, os desfechos escolhidos e o seguimento escolhido para extrair os dados foram diferentes entre os estudos, necessitando de ajustes que diferiram em cada estudo. Além disso, foi identificado que nem sempre houve avaliação da qualidade dos estudos incluídos. Por fim, os autores mostraram que diferentes métodos estatísticos na síntese dos resultados geraram estimativas do efeito conflitantes.

Outro ponto a ser levantado é que muitos estudos selecionados nas revisões utilizaram ensaios clínicos randomizados, mas nem todos tinham como método o cegamento ou duplo-

cegamento. Rutjes e col.(19) realizaram uma sub-análise e identificaram que os ensaios sem cegamento tinham o tamanho do efeito superior aos estudos cegados. No caso dos desfechos avaliados, dor e função serem variáveis com alto grau de subjetividade, tanto em relação ao paciente quanto ao avaliador, o não cegamento pode criar viés de aferição. Dessa forma, todos os resultados encontrados podem ter algum viés na magnitude do efeito. Interessante observar os resultados encontrados por Rutjes e col.(19), que analisaram 5 ensaios clínicos não publicados, e demonstraram que as injeções de viscosuplementação não foram superiores ao placebo, tamanho do efeito -0,033 (IC95% -0,14 a 0,09), resultado calculado por diferença na média ajustada, assim caracterizando um viés de publicação que impacta diretamente sobre a magnitude do efeito nas revisões sistemáticas realizadas.

Além disso, Printz e col.(26) analisaram os possíveis conflitos de interesse dos estudos de viscosuplementação. Os autores encontraram 48 ensaios clínicos e 62,5% apresentavam conflito direto, pois eram financiados pelo próprio fabricante do produto em uso, em 31,3% não foi possível identificar conflitos declarados e somente 6,2% não foram financiados pela indústria farmacêutica. Todos estudos em que ao menos um autor do estudo tinha conflito de interesse com a indústria fabricante do produto apresentaram resultados favoráveis. Em 35% dos estudos em que os eram autores não declararam conflito de interesse com a indústria, os resultados indicaram que o AH não foi mais efetivo que o placebo.

Quase todos os estudos mostraram que não houve efeitos adversos graves relacionados à viscosuplementação, mas há casos relatados na literatura de infecção devido ao procedimento de infusão intra-articular do produto. No entanto, o estudo de Rutjes e col.(19), que identificou o viés de publicação, conseguiu recuperar alguns resultados dos efeitos adversos sérios relacionados ao uso da AH não publicados. Ver figura 10

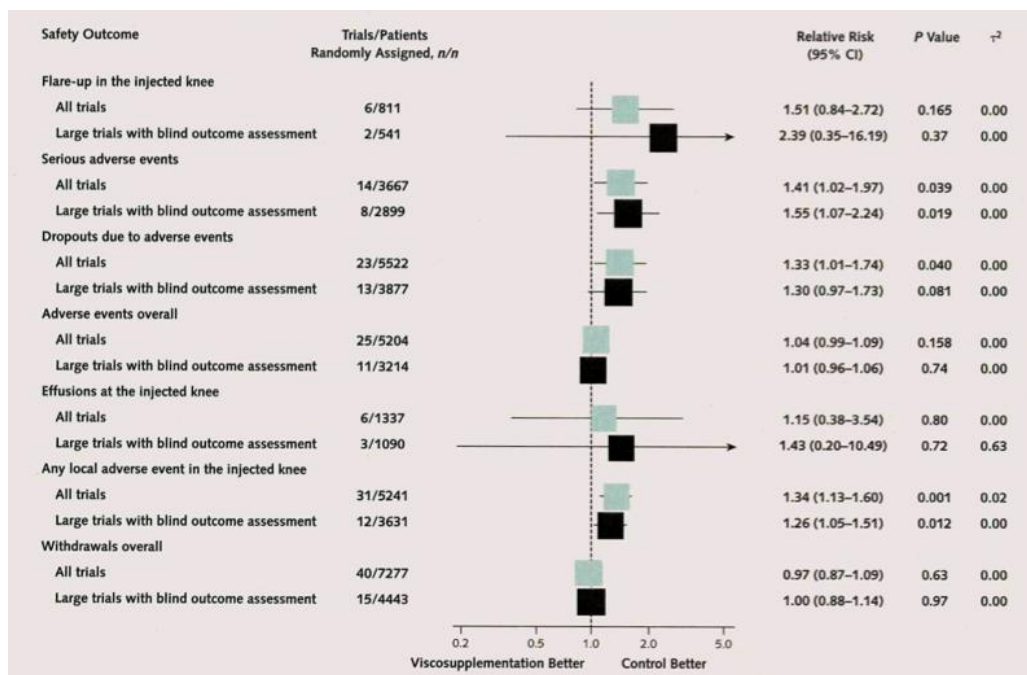


Figura 10. Forest plot retirado do estudo de Rutjes e col.(19) mostrando que alguns efeitos adversos foram significativos. Na cor verde o resultado de todos os ensaios. A cor preta indica sub-análise com inclusão de grandes ensaios com avaliação do desfecho cego.

Um ponto essencial para decisões no âmbito da saúde pública, e talvez o maior problema de todos os estudos analisados, é que nenhum dos estudos utilizou desfechos de relevância, como número de cirurgias ortopédicas evitadas ou mudança na história natural da doença devido ao uso do AH, nos quais todo o racional dessa terapia se apoia.

OUTRAS AGÊNCIAS

Apesar de diversas diretrizes internacionais incluírem o uso de visco-suplementação no arsenal de tratamento da OA do joelho quando o paciente não responde aos tratamentos recomendados – analgésico/AINE's , fisioterapia (eletrotermofototerapia, exercícios de fortalecimento e exercícios aeróbicos) e perda de peso (no caso de obesidade) –, a maioria das agências de incorporação não recomendaram a incorporação dos produtos.

- ✓ CADTH (Canadá) - Não recomenda a incorporação;
- ✓ IECS (Argentina) - Concluiu que há evidência de alta qualidade, mas que os resultados são conflitantes. Não infere sobre a incorporação;
- ✓ MSAC (Austrália) - Não recomenda a incorporação;

- ✓ NICE (Reino Unido) - Não tem avaliação de recomendação da viscosuplementação e ainda não recomenda a ingestão de nenhuma glicosaminoglicana.

6. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A visco-suplementação é usada para alívio dos sintomas, mas não há estudos de longo prazo que mostrem a eficácia e a segurança da infiltração articular com AH de forma repetida. Os estudos mostram resultados de efeito de 6 meses a 12 meses na melhora da dor e da função. O uso repetido pode ser feito quando o paciente retorna com os mesmos sinais e sintomas. Na prática clínica, o seu uso é indicado a cada 6 meses se o sintoma retornar após esse período.

No Brasil, não há estudo que identifique a prevalência da OA de joelhos, assim será utilizada a prevalência encontrada no estudo de Pereira e col(12) que realizaram uma metanálise de estudos de prevalência ao redor do mundo, envolvendo 72 estudos. Os resultados da prevalência encontrada na literatura foi tão baixa como 6,3% (Grécia), até tão alta como 70,8% (Japão). O resultado geral da metanálise pode ser visto na figura 10, a seguir.

Definição da OA de joelho		<45 anos		45 a 59 anos		≥ 60anos	
		Fem	Masc	Fem	Masc	Fem	Masc
Auto-reportada	Número de estudos	6	6	0	0	0	0
	Prevalência (IC95%)	13,1 (12,5 a 13,7)	9,4 (8,8 a 10)	Dados insuficientes		Dados insuficientes	
	Heterogeneidade (I2)	95,50%	94,70%				
Radiográfico	Número de estudos	9	7	6	6	8	6
	Prevalência (IC95%)	30,5 (29,4 a 31,5)	30,4 (29 a 31,7)	41,2 (39,9 a 42,6)	31,3 (29,7 a 32,9)	45,1 (43,8 a 46,3)	33,4 (31,9 a 35)
	Heterogeneidade (I2)	99,30%	99,40%	99,10%	99,50%	98,10%	97,90%
Sintomas	Número de estudos	4	4	4	4	4	4
	Prevalência (IC95%)	13,2 (12,4 a 14)	7,6 (6,8 a 8,4)	22,7 (20,8 a 24,6)	8 (6,6 a 9,3)	15,7 (14,8 a 16,6)	8,8 (8,1 a 9,6)
	Heterogeneidade (I2)	98,30%	99,10%	95,30%	0%	90,50%	81,90%
Total	Número de estudos	19	17	10	10	12	10
	Prevalência (IC95%)	19,7 (19,2 a 20,2)	17,4 (16,8 a 18)	36,9 (35,7 a 38)	26,9 (25,6 a 28,1)	33,6 (32,8 a 34,5)	24,3 (23,3 a 25,3)
	Heterogeneidade (I2)	99,30%	99,70%	99,10%	99,40%	99,60%	99,60%

Figura 10. Prevalência da OA de joelho. Tabela adaptada do estudo de Pereira e col(12).

Sendo assim, a tabela 5 projeta o impacto orçamentário do uso da visco-suplementação dos próximos 5 anos. A tabela 5 mostra o número de potenciais usuários da visco-suplementação gerado a partir da população total e dos dados da prevalência média retirada do estudo de Pereira e col. Mas, como nem todos os pacientes tem acesso ou irão optar por esse tratamento, mesmo se disponível, foi projetado de 20 a 60% de alcance da população potencial de uso e um *Market-share* de 10 a 30% ao longo dos 5 anos.

BRASIL - População (IBGE)		2014						Total
		202.478.800						
População por faixa etária (IBGE)	30 aos 45 anos		45 aos 59 anos		acima de 60 anos		50,18%	
	feminino	masculino	feminino	masculino	feminino	masculino		
	11,57%	11,43%	7,81%	8,02%	6,34%	5,01%		
Prevalência da OA joelhos								
Média mundial	19,70%	17,40%	36,90%	26,90%	33,60%	24,30%		
IC95% limite inferior	19,20%	16,80%	35,70%	25,60%	32,80%	23,30%		
IC95% limite superior	20,20%	18,00%	38,00%	28,10%	34,50%	25,30%		
Potenciais usuários	4.615.079	4.026.939	5.835.216	4.368.237	4.313.284	2.465.038	25.623.793	
IC95% limite inferior	4.497.945	3.888.079	5.645.453	4.157.133	4.210.587	2.363.596	24.762.793	
IC95% limite superior	4.732.213	4.165.799	6.009.166	4.563.103	4.428.819	2.566.480	26.465.579	
n aplicações anuais	2							
custo da droga por aplicação	R\$510,00							
Impacto orçamentário								
<i>Usuários SUS</i>	20%	30%	40%	50%	60%	<i>improvável</i>		
Market Share								
ano 1 (10%)	R\$522.725.384,94	R\$784.088.077,41	R\$1.045.450.769,88	R\$1.306.813.462,35	R\$1.568.176.154,82	-	-	
ano 2 (15%)	R\$784.088.077,41	R\$1.176.132.116,11	R\$1.568.176.154,82	R\$1.960.220.193,52	R\$2.352.264.232,23	-	-	
ano 3 (20%)	R\$1.045.450.769,88	R\$1.568.176.154,82	R\$2.090.901.539,76	R\$2.613.626.924,70	R\$3.136.352.309,64	-	-	
ano 4 (30%)	R\$1.568.176.154,82	R\$2.352.264.232,23	R\$3.136.352.309,64	R\$3.920.440.387,05	R\$4.704.528.464,46	-	-	
ano 5 (30%)	R\$1.380.345.205,76	R\$2.352.264.232,23	R\$3.136.352.309,64	R\$3.920.440.387,05	R\$4.704.528.464,46	-	-	
TOTAL	R\$5.300.785.592,80	R\$8.232.924.812,80	R\$10.977.233.083,74	R\$13.721.541.354,67	R\$16.465.849.625,60	-	-	

Tabela 5. Impacto orçamentário, utilizando a média da prevalência das diversas formas de diagnóstico da OA.

Na tabela 6, o número de potenciais usuários da visco-suplementação é gerado a partir da população total e dos dados da prevalência de pacientes sintomáticos, valor retirado do estudo de Pereira e col. Mas, como nem todos os pacientes tem acesso ou irão optar por esse tratamento, mesmo se disponível, foi projetado de 20 a 60% de alcance da população potencial de uso e um *Market-share* de 10 a 30% ao longo dos 5 anos.

BRASIL - População (IBGE)		2014						Total
		202.478.800						
População por faixa etária (IBGE)	30 aos 45 anos		45 aos 59 anos		acima de 60 anos		Total	
	feminino	masculino	feminino	masculino	feminino	masculino		
	11,57%	11,43%	7,81%	8,02%	6,34%	5,01%	50,18%	
Prevalência da OA joelhos								
Média mundial(sintomaticos)	13,20%	7,60%	22,70%	8,00%	15,70%	8,80%		
IC95% limite inferior	12,40%	6,80%	20,80%	6,60%	14,80%	8,10%		
IC95% limite superior	14,00%	8,40%	24,60%	9,30%	16,60%	9,60%		
Potenciais usuários	3.092.337	1.758.893	3.589.686	1.299.104	2.015.433	892.689	12.648.142	
IC95% limite inferior	2.904.923	1.573.746	3.289.228	1.071.761	1.899.899	821.679	11.561.236	
IC95% limite superior	3.279.752	1.944.039	3.890.144	1.510.208	2.130.968	973.842	13.728.954	
n aplicações anuais	2							
Custo da droga por aplicação	R\$510,00							
Impacto orçamentário								
Usuários SUS	20%	30%	40%	50%	60%	improvável		
Market Share								
ano 1 (10%)	R\$258.022.095,99	R\$387.033.143,98	R\$516.044.191,98	R\$645.055.239,97	R\$774.066.287,96	-	-	
ano 2 (15%)	R\$387.033.143,98	R\$580.549.715,97	R\$774.066.287,96	R\$967.582.859,96	R\$1.161.099.431,95	-	-	
ano 3 (20%)	R\$516.044.191,98	R\$774.066.287,96	R\$1.032.088.383,95	R\$1.290.110.479,94	R\$1.548.132.575,93	-	-	
ano 4 (30%)	R\$774.066.287,96	R\$1.161.099.431,95	R\$1.548.132.575,93	R\$1.935.165.719,91	R\$2.322.198.863,89	-	-	
ano 5 (30%)	R\$1.380.345.205,76	R\$1.161.099.431,95	R\$1.548.132.575,93	R\$1.935.165.719,91	R\$2.322.198.863,89	-	-	
TOTAL	R\$3.315.510.925,67	R\$4.063.848.011,81	R\$5.418.464.015,75	R\$6.773.080.019,69	R\$8.127.696.023,62	-	-	

Tabela 6. Impacto orçamentário utilizando a prevalência de pacientes sintomáticos.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança da visco-suplementação, em especial do hilano G-F 20, SYNVISC®, ácido hialurônico de alto peso molecular, para o tratamento da osteoartrite do joelho, é baseada em tipos de estudos com nível de evidência 1A, com ressalvas.

A partir da evidência analisada, o benefício do hilano G-F 20 é controverso, principalmente em relação às atuais opções de tratamento disponíveis no SUS. Em curto prazo, o ácido hialurônico parece ser tão eficaz quanto, mas não mais eficaz do que os anti-inflamatórios não esteroidais, em relação aos desfechos subjetivos: dor e função articular. O ácido hialurônico também se mostrou tão eficaz quanto, mas não mais eficaz do que os corticosteroides intra-articulares para aliviar a dor noturna e a dor ao repouso.

O produto, desde 2009, está registrado na ANVISA como produto para a saúde, não como medicamento, por ser produto inerte e que não interfere nos processos intra-articulares. No entanto, as infiltrações articulares tem risco inerente ao procedimento, podendo levar a sérias infecções se não forem observados os preceitos de higiene e antisepsia.

8. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Devido à fragilidade dos dados apresentados acerca das evidências atualmente disponíveis sobre o tema, ao custo elevado e à alta prevalência da doença, o que geraria um impacto orçamentário muito elevado, os membros da CONITEC, presentes na 25ª reunião do plenário realizada nos dias 07 e 08/05/2014, decidiram, por unanimidade, não recomendar a incorporação do Hilano G-F 20 para o uso intra-articular no tratamento de dor associada com a osteoartrose do joelho.

9. CONSULTA PÚBLICA

O Relatório da proposta de não incorporação do Hilano G-F 20 para o uso intra-articular no tratamento de dor associada com a osteoartrose do joelho foi disponibilizado em consulta pública entre o período de 08/07/2014 até 30/07/2014 para manifestação da sociedade civil a respeito da recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – CONITEC. Não foram recebidas contribuições na consulta pública do tema.

10. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 07/08/2014 deliberaram, por unanimidade, por não recomendar a incorporação do Hilano G-F 20 para o tratamento da dor associada a osteoartrose de joelho.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 94/2014.

11. DECISÃO

PORTARIA SCTIE-MS Nº 47, de 16 de DEZEMBRO de 2014.

Torna pública a decisão de não incorporar o hilano G-F 20 para o tratamento da dor associada a osteoartrite de joelho no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica não incorporado o hilano G-F 20 para o tratamento da dor associada a osteoartrite de joelho no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://portal.saude.gov.br/conitec>.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 244, de 17 de dezembro de 2014, pág. 79.

12. REFERÊNCIAS

1. BIREME. Definição de Descritores em ciência da saúde [Internet]. [cited 2014 Apr 27]. Available from: <http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver/>
2. PubMed. Medical Subject Headings (MeSH).
3. Kalunian, KC.; Tugwell P. UpToDate [Internet]. 2014 [cited 2014 Apr 24]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-classification-of-osteoarthritis?source=search_result&search=osteoartrite&selectedTitle=1%7E150
4. American College of Rheumatology. Clinical Practice Guidelines - Osteoarthritis [Internet]. Available from: http://www.rheumatology.org/Practice/Clinical/Guidelines/Clinical_Practice_Guidelines/
5. NICE NI for H and CE. Osteoarthritis [Internet]. Available from: <http://publications.nice.org.uk/osteoarthritis-cg177>
6. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, Arnold LM, Choi H, Deyo RA, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. Arthritis Rheum [Internet]. 2008 Jan [cited 2014 Mar 19];58(1):26–35. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3266664&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
7. Picavet HSJ, Hazes JMW. Prevalence of self reported musculoskeletal diseases is high. Ann Rheum Dis [Internet]. 2003 Jul [cited 2014 Apr 28];62(7):644–50. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1754612&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
8. Murray CJL, Lopez AD. Measuring the global burden of disease. N Engl J Med [Internet]. 2013 Aug 1 [cited 2014 Mar 20];369(5):448–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23902484>
9. Losina E, Weinstein AM, Reichmann WM, Burbine SA, Solomon DH, Daigle ME, et al. Lifetime risk and age at diagnosis of symptomatic knee osteoarthritis in the US. Arthritis Care Res (Hoboken) [Internet]. 2013 May [cited 2014 Apr 10];65(5):703–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23203864>
10. Huang KQ, Li CS, Lin ZQ, Feng GF, Wang XH, Fu WZ, et al. Knee osteoarthritis prevalence in hospitalized elderly patients: a retrospective study. J Long Term Eff Med Implants [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Apr 28];23(2-3):261–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24579864>
11. Nishimura A, Hasegawa M, Wakabayashi H, Yoshida K, Kato K, Yamada T, et al. Prevalence and characteristics of unilateral knee osteoarthritis in a community sample

- of elderly Japanese: do fractures around the knee affect the pathogenesis of unilateral knee osteoarthritis? *J Orthop Sci* [Internet]. 2012 Sep [cited 2014 Apr 4];17(5):556–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22729871>
12. Pereira D, Peleteiro B, Araújo J, Branco J, Santos RA, Ramos E. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage* [Internet]. 2011 Nov [cited 2014 Mar 21];19(11):1270–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21907813>
 13. Coimbra IGJPCFMFHE. Osteoartrite (Artrose): Tratamento. *Rev Bras Reum.* 2004;44(6):450–3.
 14. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage* [Internet]. 2010 Apr [cited 2014 Mar 25];18(4):476–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20170770>
 15. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* [Internet]. 2014 Mar [cited 2014 Mar 21];22(3):363–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24462672>
 16. Balazs EA, Denlinger JL. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl* [Internet]. 1993 Aug [cited 2014 Apr 27];39:3–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8410881>
 17. Miller LE, Block JE. US-Approved Intra-Articular Hyaluronic Acid Injections are Safe and Effective in Patients with Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Saline-Controlled Trials. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Mar 27];6:57–63. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3767581&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 18. Dagenais S. Intra-articular hyaluronic acid (viscosupplementation) for knee osteoarthritis. *Issues Emerg Health Technol* [Internet]. 2006 Nov [cited 2014 Apr 27];(94):1–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17096501>
 19. Rutjes AWS, Jüni P, da Costa BR, Trelle S, Nüesch E, Reichenbach S. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* [Internet]. 2012 Aug 7 [cited 2014 Apr 25];157(3):180–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22868835>
 20. Colen S, van den Bekerom MPJ, Mulier M, Haverkamp D. Hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis with emphasis on the efficacy of different products. *BioDrugs* [Internet]. 2012 Aug 1 [cited 2014 Apr 22];26(4):257–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22734561>
 21. Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis--meta-analysis.

- Osteoarthritis Cartilage [Internet]. 2011 Jun [cited 2014 Mar 29];19(6):611–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21443958>
22. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2006 Jan [cited 2014 Apr 23];(2):CD005321. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16625635>
 23. Bannuru RR, Vaysbrot EE, Sullivan MC, McAlindon TE. Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2013 Oct 14 [cited 2014 Mar 29];43(5):593–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24216297>
 24. Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, Price LL, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2009 Dec 15 [cited 2014 Apr 22];61(12):1704–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19950318>
 25. Campbell J, Bellamy N, Gee T. Differences between systematic reviews/meta-analyses of hyaluronic acid/hyaluronan/hylan in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* [Internet]. 2007 Dec [cited 2014 Apr 25];15(12):1424–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17448701>
 26. Printz JO, Lee JJ, Knesek M, Urquhart AG. Conflict of interest in the assessment of hyaluronic acid injections for osteoarthritis of the knee: an updated systematic review. *J Arthroplasty* [Internet]. 2013 Sep [cited 2014 Apr 22];28(8 Suppl):30–33.e1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23890521>