

MONOGRAFIA

EFICÁCIA TERAPÊUTICA
DO ÁCIDO HIALURÔNICO
INTRA-ARTICULAR
NO TRATAMENTO DA
OSTEOARTRITE

PROF. DR. OSVANDRÉ LECH - CRM-RS 10.113
DR. JOÃO ARTUR BONADIMAN - CRM-RS 41.403

CRYSTAL
VISC

 Mantecorp
Farmasa

EFICÁCIA TERAPÊUTICA DO ÁCIDO HIALURÔNICO INTRA-ARTICULAR NO TRATAMENTO DA OSTEOARTRITE

Osvandré Lech

CRM-RS 10.113

Chefe do Serviço de Cirurgia do Ombro e Cotovelo do HSVP/IOT, Passo Fundo, RS
Presidente do International Board of Shoulder and Elbow Surgery
Vice-Presidente, Academia Passo-Fundense de Medicina
Ex-Presidente da Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia (2011)

João Artur Bonadiman

CRM-RS 41.403

Bolsista do Instituto Brasil de Tecnologias da Saúde (IBTS)
Membro Titular da Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia
Membro Titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia do Ombro e Cotovelo.

INTRODUÇÃO

O aumento significativo da expectativa média de vida nas últimas décadas gerou um aumento global de doenças degenerativas. Dentre elas, a osteoartrite figura entre as principais neste cenário atual. Estima-se que, em 2040, 30% da população brasileira terão mais de 60 anos, aumentando a incidência de doenças como hipertensão arterial, diabetes melitus, catarata, Alzheimer e outros tipos de doenças demenciais e, principalmente, a osteoartrite.²

A osteoartrite (OA) é uma condição altamente prevalente em nossa população, e se apresenta das mais diversas formas, desde casos assintomáticos até formas graves, gerando severa disfunção funcional e impactando significativamente na qualidade de vida, como dirigir, dormir, praticar atividade física, etc.

Os recursos e custos de saúde associados ao tratamento dessa doença podem ser substanciais. Vários fatores de risco a nível pessoal são reconhecidos, incluindo características sociodemográficas (sexo feminino, raça afro-americana), predisposições genéticas, obesidade, fatores relacionados à dieta e densidade da massa óssea, dentre outros.

Os fatores de risco no nível das articulações incluem formas específicas de ossos/articulações, fraqueza dos músculos flexores da coxa, desalinhamento das articulações, participação em determinadas atividades ocupacionais e esportivas e lesões traumáticas das articulações.³

As modificações do estilo de vida, incluindo a prática regular de atividade física, redução da ingestão calórica e controle do peso corporal, podem colaborar na manutenção de uma articulação saudável.¹

A abordagem terapêutica da osteoartrite varia conforme a articulação em questão, bem como o grau de acometimento.

Para articulações de carga, como joelho e o quadril, a redução ponderal é fundamental. Exercícios físicos com enfoque em reforço muscular que evite o impacto também auxiliam no controle. Em casos severos, o uso de apoio como bengala e muleta auxilia na marcha e previne eventuais quedas causadas pela diminuição da propriocepção e dificuldade na marcha em médias e longas distâncias em decorrência da degeneração articular.

Para articulações sem carga, como o punho, cotovelo e ombro, a manutenção da amplitude articular através de exercícios de alongamento e leve reforço muscular deve ser observada.

Em casos de osteoartrite da primeira articulação carpometacarpal (rizartrose) as órteses podem auxiliar no controle algico.⁴

O tratamento medicamentoso através do uso de analgésico (opioide ou não), anti-inflamatório não-esteroidal, condroitina e glicosamina, colágeno, dentre outros, são opções para o manejo das fases iniciais, de forma adjuvante à reabilitação e educação do paciente.

O manejo abrangente da osteoartrite deve sempre incluir uma combinação de opções de tratamentos direcionados ao objetivo comum de **aliviar a dor e melhorar a função**.

A hierarquia recomendada de manejo deve consistir em métodos não farmacológicos, inicialmente, como perda de peso, atividade física e dispositivos auxiliares, como bengala; a seguir, medicação analgésica e, por fim, procedimentos cirúrgicos.

Com frequência o primeiro passo é esquecido ou não é suficientemente enfatizado, em detrimento à saúde articular dos pacientes.⁵

Dentre as inúmeras alternativas disponíveis para o tratamento da osteoartrite, a viscosuplementação figura entre uma das principais e mais eficazes opções e tem recebido crescente aceitação na última década.

A viscosuplementação consiste na injeção intra-articular de derivados do Ácido Hialurônico (AH) e tornou-se um dos principais meios de tratamento local da osteoartrite, juntamente com a injeção de corticosteroide, porém sem os riscos dos indesejáveis efeitos colaterais. A viscosuplementação com AH é usada com segurança em humanos há mais de 30 anos, principalmente na osteoartrite do joelho e com indicações cada vez mais

AS AÇÕES DO ÁCIDO HIALURÔNICO

O Ácido Hialurônico (AH) é um componente natural da cartilagem e do líquido sinovial. É um polissacarídeo composto por sequências moleculares de repetição contínua de ácido β -D-glucurônico e β -DN-acetilglucosamina, com uma massa molecular no líquido sinovial normal variando de 6.500 a 10.900 Kilo Dalton (kDa).⁶

No joelho adulto normal, há, aproximadamente, 2 ml de líquido sinovial, com concentração de hialuronato de 2,5 a 4,0 mg/ml. O hialuronato é responsável pela fluidez do líquido sinovial, permitindo que atue como lubrificante ou amortecedor sob as forças exercidas sobre si.

Na osteoartrite, o AH sinovial é despolimerizado (massa molecular, 2700 a 4500 kDa¹⁴) e eliminado em taxas mais altas do que o normal.

No joelho saudável, a distribuição de AH obedece a proporção de 64% na cartilagem hialina, 19% no líquido sinovial e 7% na membrana sinovial.⁵

A injeção de Ácido Hialurônico (AH) exógeno intra-articular tem o objetivo não apenas de restaurar as propriedades mecânicas da cartilagem e do fluido sinovial, mas também de obter alguns efeitos biológicos. O AH é absorvido por receptores articulares específicos, proporcionando inúmeros efeitos benéficos:

- Ação anti-inflamatória moderada
- Redução da produção enzimática induzida por citocinas
- Ação antioxidante
- Efeito anabolizante da cartilagem
- Analgesia direta por mascaramento dos nociceptores articulares.

As suas propriedades visco-indutivas podem ser responsáveis pela eficácia prolongada do AH exógeno injetado, apesar de seu curto tempo de permanência na articulação, pois é rapidamente degradado após a injeção.

EFICÁCIA E BENEFÍCIOS DA APLICAÇÃO DO ÁCIDO HIALURÔNICO

Os benefícios da viscosuplementação estendem-se a inúmeras articulações. Além do joelho, pode-se aplicar no quadril, ombro (Fig. 1), tornozelo (Fig. 2), articulação metacarpofalangeana e também na articulação temporomandibular (ATM).

O maior benefício do AH encontra-se nos casos de osteoartrite moderada, (Kellgren e Lawrence graus II e III), qualquer que seja a articulação. Alguns estudos, no entanto, relataram eficácia em osteoartrite de joelho altamente avançada (grau IV), em que a injeção de AH pôde fornecer alívio provisório previamente à artroplastia.



Fig. 1: Imagem radiográfica evidenciando Osteoartrite Glenoumeral. Fonte: Acerto do autor.



Fig. 2: Imagem radiográfica evidenciando Osteoartrite Tibiotalar. Fonte: Acerto do autor.



Fig. 3: Radiografia de Pelve evidenciando Osteoartrite em Quadril Bilateral.
Fonte: Acerto do autor.

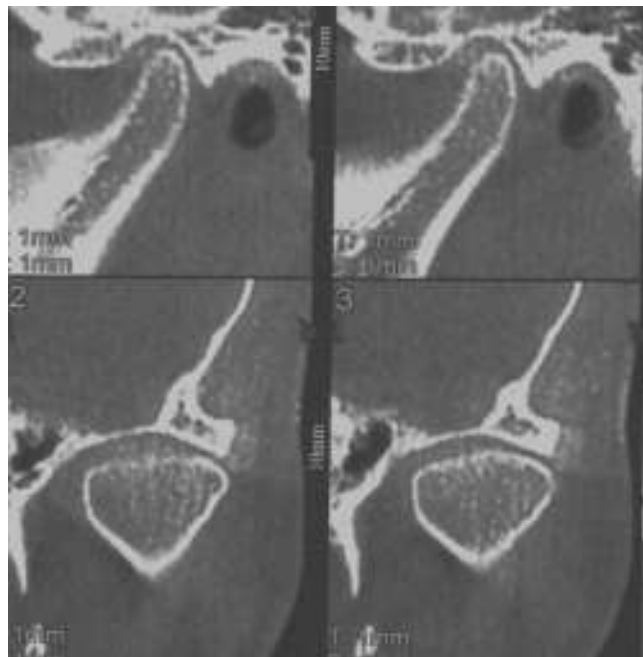


Fig. 4: Imagem tomográfica evidenciando Osteoartrite da Articulação Temporomandibular. Fonte: Acerto do autor.

Recentemente, Acuña e Cols., publicaram uma revisão sistemática avaliando 5.864 pacientes que receberam viscosuplementação para tratamento da osteoartrite do quadril, concluindo que o AH pode atingir uma redução da dor de forma satisfatória e melhora funcional⁷ (Fig. 3). Em 2020, Stasko e Cols. confirmam a eficácia e segurança do Ácido Hialurônico para tratamento de patologias da ATM, com resultados comparáveis à artroscopia.⁸ (Fig. 4 e 5)

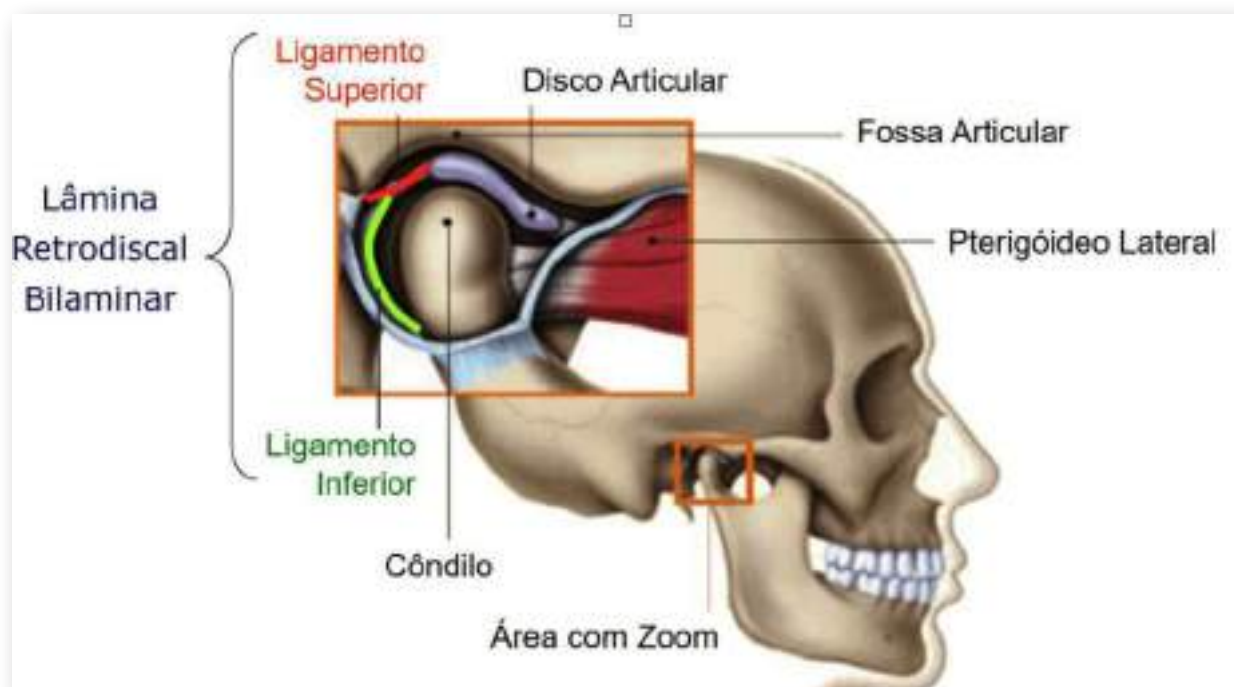


Fig. 5: Representação da Articulação Temporomandibular. Fonte: Acerto do autor.

REVISANDO A CORRETA APLICAÇÃO INTRA-ARTICULAR

De modo geral, a viscosuplementação é um procedimento rápido, acessível e seguro.^{4,6,7} Sugere-se algumas orientações para realização da viscosuplementação de modo geral, segundo Boyer e Cols.⁶:

- Ampla lavagem da área com clorexidina degermante, seguido por clorexidina líquida (idêntico à antisepsia pré-operatória);
- Agulha de calibre apropriado para a articulação;
- Aspiração de qualquer líquido sinovial;
- Injeção lenta e sem resistência;
- Mobilização articular após a injeção;
- 24 horas de repouso relativo (sem esporte ou esforço com o membro)
- Se um anestésico intra-articular local for usado, a lidocaína deve ser em baixa dosagem e baixa concentração (0,5%), devido aos seus efeitos bacteriostáticos e possíveis condrotóxicos.⁽⁵⁾

Em algumas articulações de acesso mais complexo (quadril, ombro, polegar), a orientação do uso de radioscopia (com ou sem contraste) ou ultrassonografia é recomendada.

O método por ultrassom possui vantagens sobre a radioscopia, pois é isento de radiação e detecta derrames profundos; no entanto, requer um operador treinado e assepsia especial.^{4,5}

A quantidade de Ácido Hialurônico que pode ser aplicada, também varia em cada articulação. O joelho tolera de 2 a 6ml (Fig. 6), quadril e ombro 2 a 4ml, tornozelo 2 a 3ml e articulação metacarpofalangeana entre 0,5 a 1ml.⁵

Segundo evidências recentes objetivando a profilaxia da infecção, recomenda-se aguardar um intervalo médio de 6 - 7 meses entre o tratamento por viscosuplementação e a realização de uma videoartroscopia ou uma artroplastia total.⁹



Fig. 6: Aplicação intra-articular na região supero-lateral em Joelho Direito.
Fonte: Acerto do autor.

O Crystalvisc é um Ácido Hialurônico sintético, com peso molecular intermediário: 1,3-1,8 Kilo Dalton (KDa), viscosidade 100 Pascal Segundo (Pa.s) e alta concentração (21mg por mL). Atua como substituto temporário e suplemento do líquido sinovial, por meio da viscosuplementação, com ciclo de tratamento entre 6 a 12 meses.

O Crystalvisc é um produto destinado a aplicação intra-articular para tratamento da osteoartrite em joelho, ombro, base do polegar, tornozelo e articulação temporomandibular (ATM). As suas características moleculares permitem a restauração das propriedades biomecânicas naturais da articulação, melhorando a dor e a mobilidade articular por um longo período, de semanas até meses, com efeito mais duradouro em comparação ao uso de corticoide intra-articular.^{5,10,11}



Fig. 7: Articulação trapeziometacarpiana evidenciando Rizartrose Eaton e Littler grau 2. Fonte: Acerto do autor.

Um dos principais diferenciais do Crystalvisc é a alta concentração (21 mg/ml), o que permite a administração de menores volumes, possibilitando a administração em articulações de menor espaço articular, como a articulação trapeziometacarpiana (Fig .7) e a temporomandibular. (Fig. 2 e 3)^{10,11}

A viscosidade do Crystalvisc destaca-se pelas suas propriedades: estudos mostram que a viscosidade de um líquido sinovial em uma articulação saudável varia entre 1 a 175 Pa.s em comparação a uma articulação osteoartítica que varia entre 0,1 a 1 Pa.s. O Crystalvisc possui uma viscosidade de 100 Pa.s, a qual permite restabelecer os níveis próximos ao fisiológico em uma articulação já deteriorada.¹²

O peso molecular intermediário do Crystalvisc propicia excelente tolerabilidade e com a mesma eficácia do AH de alto peso molecular. Dessa forma, é possível sua administração em articulações distintas, entre ombro, quadril, joelhos e ATM e até articulação trapeziometacarpiana.^{13,14}

CASO CLÍNICO

M.C.B, advogado, 38 anos, IMC 28 Kg/m², reparo do ligamento cruzado anterior e meniscectomia parcial lateral do joelho direito há 17 anos. Dor progressiva no joelho direito há 6 anos, agravando-se há 1 ano.

Exame físico: Mobilidade 0°- 110° / crepitação +++/4 / edema +/4 / sem sinais flogísticos / sem sinais de instabilidade severa.

Exame radiológico: sinais de osteoartrite tricompartmental moderada. (Fig. 8)

Conduta: Orientado perda ponderal com a supervisão de nutricionista, iniciado tratamento conservador com fisioterapia motora para reforço muscular. Evitar carga axial excessiva. Prescrito LisadorDip 6/6h, Maxsulid 12/12h por 15 dias e Novotram 50mg 8/8h se dor intensa.



Fig.8: Radiografia de Joelho Direito em AP e Perfil com carga. Fonte: Acerto do autor.

Retorno após 4 semanas, paciente refere melhora de 60% dos sintomas em relação à primeira consulta. Orientado manter reforço muscular e retornar em 8 semanas.

Na revisão de 8 semanas o paciente refere que os sintomas intensificaram, sendo necessário uso de Novotram 50mg por inúmeras ocasiões. Optou-se, então, por viscosuplementação com Crystalvisc, 2ml intra-articular, uma vez por semana durante 3 semanas. Foi também orientado a manter o reforço muscular, associado a exercícios de propriocepção e evitar impactos.

Após 3 meses, paciente retorna referindo melhora sintomática significativa, não sendo necessário o uso de medicação analgésica após a viscosuplementação. Observou-se um ganho de flexão de 10° em relação à consulta prévia à viscosuplementação. Foi orientado a manter o reforço muscular diário em casa, iniciar ciclismo e natação e retorno em 6 meses.

A osteoartrite estará cada vez mais presente na rotina diária do ortopedista devido à ampliação ao acesso aos métodos de diagnóstico e tratamento e ao aumento da expectativa média de vida da população. Estratégias terapêuticas que visem aprimorar o tratamento conservador e postergar a necessidade de abordagem cirúrgica estão cada vez mais em evidência e são preferidas pelos pacientes. A viscosuplementação é uma alternativa segura e eficaz para esse manejo.

O Crystalvisc reúne propriedades adequadas para aliviar os sintomas e manter ou ampliar a mobilidade articular em casos de osteoartrite do joelho, ombro, base do polegar, tornozelo e articulação temporomandibular. Com alta concentração de 21mg/mL, o produto assegura eficácia e durabilidade de 6 a 12 meses.

Novotram - Cloridrato de tramadol 50 mg. Cápsula dura. MS 1.7817.0843. VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS. INDICAÇÕES: indicado para tratamento da dor de intensidade moderada a grave. CONTRAINDICAÇÕES: é contraindicado a pacientes que apresentam hipersensibilidade a tramadol ou a qualquer componente da fórmula; é também contraindicado nas intoxicações agudas por álcool, hipnóticos, analgésicos, opioides, outros psicotrópicos, pacientes em tratamento com inibidores da MAO, pacientes que foram tratados com esses fármacos nos últimos 14 dias, em pacientes com epilepsia não controlada adequadamente com tratamento e para tratamento de abstinência de narcóticos. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Novotram deve ser usado com cautela nas seguintes condições: dependência aos opioides; ferimentos na cabeça; choque, distúrbio do nível de consciência de origem não estabelecida, pacientes com distúrbios da função respiratória ou do centro respiratório; pressão intracraniana aumentada. Novotram pode elevar o risco de convulsões em pacientes tomando concomitantemente outras medicações que reduzam o limiar para crises convulsivas. Pacientes com epilepsia, ou aqueles susceptíveis a convulsões, somente deveriam ser tratados com tramadol sob circunstâncias inevitáveis. Novotram apresenta um baixo potencial de dependência. No uso em longo prazo, pode-se desenvolver tolerância e dependência física e psíquica. Embora o tramadol seja um agonista opioide, tramadol não pode suprimir os sintomas da síndrome de abstinência da morfina. Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas. O cloridrato de tramadol é um medicamento classificado na categoria de risco de gravidez C. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Tramadol não é recomendado durante a amamentação. Este produto contém o corante amarelo de TARTRAZINA que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: não deve ser combinado com inibidores da MAO, fármacos depressores do sistema nervoso central (SNC), álcool, carbamazepina, inibidores seletivos da recaptação de serotonina, inibidores da receptação de serotonina e norepinefrina, antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos e outros fármacos que diminuam o limiar para crises convulsivas, mirtazapina, derivados cumarínicos, fármacos inibidores do CYP3A4, antiemético antagonista 5-HT3. REAÇÕES ADVERSAS: Muito comum ($\geq 10\%$): náusea e tontura. Comum ($\geq 1\%$ e $< 10\%$): dor de cabeça, sonolência, constipação, boca seca, vômito, hiperidrose e fadiga. POSOLOGIA: a dose total diária de 400mg de cloridrato de tramadol não deve ser excedida, exceto em circunstâncias clínicas especiais. Adultos e adolescentes acima de 12 anos de idade: 50 – 100mg de cloridrato de tramadol a cada 4 ou 6 horas. Pacientes idosos: em pacientes idosos acima de 75 anos a eliminação pode ser prolongada. Portanto, se necessário, o intervalo entre as doses deve ser aumentado de acordo com os requerimentos do paciente. Pacientes com insuficiência renal/diálise e hepática: em pacientes com insuficiência renal e/ou hepática a eliminação de tramadol é atrasada. Nestes pacientes deve-se considerar o uso de intervalos maiores entre as doses de acordo com os requerimentos dos pacientes. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA. MB01/17. MATERIAL DESTINADO EXCLUSIVAMENTE AO PROFISSIONAL DA SAÚDE. AGO/21.

MATERIAL DESTINADO EXCLUSIVAMENTE AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Partridge L, Deelen J, Slagboom PE. Facing up to the global challenges of ageing. *Nature*. 2018 Sep;561(7721):45-56.
2. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html>. Acesso em: julho, 2021.
3. Vina ER, Kwok CK. Epidemiology of osteoarthritis: literature update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018 Mar;30(2):160-167
4. Kolasinski SL, Neogi T, e cols. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Feb;72(2):149-162.
5. Legré-Boyer V. Viscosupplementation: techniques, indications, results. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2015 Feb;101(1 Suppl):S101-8.
6. Hunter DJ. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med*. 2015 Mar 12;372(11):1040-7.
7. Acuña AJ, Samuel LT, Jeong SH, Emara AK, Kamath AF. Viscosupplementation for hip osteoarthritis: Does systematic review of patient-reported outcome measures support use? *J Orthop*. 2020 Mar 25;21:137-149.
8. Stasko J, Statelova D, Janickova M, Mikuskova K, Bacinsky M, Sokol J, Frlickova Z, Hvizdos D, Malachovsky I. Hyaluronic acid application vs arthroscopy in treatment of internal temporomandibular joint disorders. *Bratisl Lek Listy*. 2020;121(5):352-357.
9. OrthoEvidence. Infection Risk for Total Knee Arthroplasty following Injections and Arthroscopy of the Knee: How long should we wait?. *OE Insights*. 2021 May No82. Available from https://myorthoevidence.com/Insight/Show/82?vgo_ee=nCt%2B9%2BBWtFCsWWz5udIAuA%3D%3D
10. Instrução de uso do produto Crystalvisc.
11. Fuchs S, Mönikes R, Wohlmeiner A, Heyse T. Intra-articular hyaluronic acid compared with corticoid injections for the treatment of rhizarthrosis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006 Jan;14(1):82-8.
12. Nicholls M, Manjoo A, Shaw P, Niazi F, Rosen J. A Comparison Between Rheological Properties of Intra-articular Hyaluronic Acid Preparations and Reported Human Synovial Fluid. *Adv Ther*. 2018 Apr;35(4):523-530.
13. Vázquez-Morales E, Verdugo-Meza RA, Godínez-Alvarado M, Chávez-Covarrubias G. Eficacia de la viscosuplementación con ácido hialurónico de alto y de mediano peso molecular en pacientes con gonartrosis sintomática grados II-III [Efficacy of viscosupplementation with high and medium molecular weight hyaluronic acid in patients with symptomatic gonarthrosis grades II-III]. *Acta Ortop Mex*. 2019 May-Jun;33(3):166-168. Spanish.
14. De Lucia O, Pierannunzi LM, Pregnotato F, Verduci E, Crotti C, Valcamonica E, Pisoni L, Comi D, Lonati PA, Meroni PL, Murgo A. Effectiveness and Tolerability of Repeated Courses of Viscosupplementation in Symptomatic Hip Osteoarthritis: A Retrospective Observational Cohort Study of High Molecular Weight vs. Medium Molecular Weight Hyaluronic Acid vs. No Viscosupplementation. *Front Pharmacol*. 2019 Sep 24;10:1007.
15. NETTER, Frank H.. Atlas de Anatomia Humana. 2ed. Porto Alegre: Artmed, 2000.

LANÇAMENTO
**CRYSTAL
VISC**

**CONFORTO
E QUALIDADE**
COM DURABILIDADE
E AMPLA INDICAÇÃO.

TORNOZELO*

**CARPO/
METACARPO***

OMBRO*

ATM*

JOELHO*

QUADRIL*

**MAIOR CONFORTO
AO MÉDICO E PACIENTE.***

Alta concentração possibilita
menos infiltrações garantindo
durabilidade de até 12 meses.¹

**MAIOR SEGURANÇA E MENOS
DOR NA APLICAÇÃO.*^{2,3}**

Origem sintética e
menor taxa de disparo de
nociceptores articulares.*^{2,3}



Concentração
**42mg/
2ml**

*Comparado a AM de alto peso molecular. Crystalvisc: Produto para uso único a injetável®. R026220007. Referências Bibliográficas: 1. Bann SJ, et al. Injection Intra-articular Única de Ácido Hialurônico em Je Artros de Rodilla. Estudio Multicéntrico Prospectivo Aleatorio (ART-ONE) do Tratamiento Comparativo Post-Hoc con Placebo. Curr Ther Res Clin Exp. 2019; 90:69-83. 2. Marshall RW. Intra-articular Hyaluronan Therapy. Curr Opin Rheumatol. 2001;5(2):146-54. 3. Goldwire MA, Soria LA. Intra-articular hyaluronate acids for osteoarthritis of the knee. Drugs Ther Perspect. 2020;36:440-450. 4. Instrução de uso do produto Crystalvisc. Agosto/2021.