



APRIMORAMENTO
DA GESTÃO DE
TECNOLOGIAS NO SUS

PLATAFORMA DE
TRADUÇÃO,
INTERCÂMBIO E
APROPRIAÇÃO SOCIAL
DO CONHECIMENTO

REVISÃO RÁPIDA



Glicosamina para osteoartrite de joelho

Sumário

Resumo Executivo -----	3
Contexto -----	3
Registro da tecnologia na Anvisa -----	3
Estágio de incorporação ao SUS -----	4
Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais --	4
Pergunta -----	4
Métodos -----	4
Critérios de inclusão e de seleção -----	4
Definição das estratégias e realização das buscas -----	5
Seleção das evidências -----	5
Avaliação da qualidade das evidências -----	5
Evidências -----	6
Síntese dos resultados -----	8
Conclusão -----	8
Referências -----	8
Identificação dos responsáveis pela elaboração -----	9
Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração -----	9
Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado -----	9

Resumo Executivo

Tecnologia

A glicosamina é uma molécula naturalmente presente no organismo humano como glicosamina 6-fosfato e é o fator mais importante para a biossíntese de substâncias com papel fundamental na formação das superfícies articulares. Como a glicosamina estimula a síntese de proteoglicanos da cartilagem, ela acaba inibindo sua deterioração provocada pela osteoartrose e ajuda a manter um equilíbrio entre os processos catabólicos e anabólicos da cartilagem, tornando mais lento o processo degenerativo.

Indicação

A osteoartrite (artrose) é uma doença degenerativa que se caracteriza pelo desgaste da cartilagem articular e por alterações ósseas, entre elas diminuição do espaço intra-articular e de osteófitos.

Pergunta

Nesta revisão rápida avaliamos se a glicosamina é eficaz na melhora da dor e sintomas relacionados à osteoartrite de joelho.

Métodos

Para responder à pergunta PICO, realizamos buscas em duas bases de dados eletrônicas, Pubmed e NICE Evidence, seguindo estratégias de buscas predefinidas. As revisões sistemáticas localizadas foram avaliadas segundo sua qualidade metodológica seguindo critérios da ferramenta AMSTAR.

Resultados

Foram identificadas 121 referências utilizando as estratégias de busca. Entre estas, foram localizadas 38 revisões sistemáticas, abordando diferentes variações da temática. Foram selecionadas 13 referências para análise do texto completo e três estudos (uma revisão sistemática com dados individuais de pacientes e duas análises de comparação indireta) foram selecionados.

Conclusão

A glicosamina demonstra benefícios clínicos relativos à melhora da dor e melhora funcional em pacientes com osteoartrite de joelho. Esses benefícios são maiores em pacientes mais graves, com relatos de dor mais grave à linha de base. Logo, uma vez que a dor poderia ser facilmente medida de forma ambulatorial, recomenda-se a utilização de glicosamina intra-articular a curto prazo naqueles pacientes com maior potencial de benefício clínico.

Contexto

Registro da tecnologia na Anvisa

O medicamento glicosamina (sulfato) está registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)¹, em 19 processos de registro, com diferentes marcas, englobando medicamento de referência, genéricos e similares. O medicamento está registrado sob diferentes apresentações e suas indicações são²:

- Tratamento de artrose (doença degenerativa nas articulações) ou osteoartrite (inflamação grave das articulações com lesão óssea) primária e secundária e suas manifestações.
 - A glicosamina é uma molécula naturalmente presente no organismo humano como glicosamina 6-fosfato e é o fator mais importante para a biossíntese de uma classe de compostos como glicolipídeos, glicoproteínas, glicosaminoglicanos e proteoglicanos. Essas substâncias têm um papel fundamental na formação das superfícies articulares. Como a glicosamina estimula a síntese de proteoglicanos da cartilagem, ela acaba inibindo sua deterioração provocada pela osteoartrose e ajuda a manter um equilíbrio entre os processos catabólicos e anabólicos da cartilagem, tornando mais lento o processo degenerativo².
- Em geral, o conceito de osteoartrite é o mesmo que osteoartrose, artrose ou doença articular degenerativa.
 - No conjunto das doenças agrupadas sob a designação de “reumatismos”, a osteoartrite é a mais frequente, representando cerca de 30 a 40% das consultas em ambulatórios de Reumatologia. Além deste fato, sua importância pode ser demonstrada através dos dados da previdência social no Brasil, pois é responsável por 7,5% de todos os afastamentos do trabalho; é a segunda doença entre as que justificam o auxílio-inicial, com 7,5% do total; é a segunda também em relação ao auxílio-doença (em prorrogação) com 10,5%; é a quarta a determinar aposentadoria (6,2%). A osteoartrite (artrose) é uma doença que se caracteriza pelo desgaste da cartilagem articular e por alterações ósseas, entre elas os osteófitos³.

Estágio de incorporação ao SUS

A glicosamina não está disponível no Sistema Único de Saúde no âmbito federal.

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Osteoartrite de joelho está na lista de protocolos prioritários a serem publicados em 2017⁴ pelo Ministério da Saúde. Até agora (agosto de 2017) não há regras claras para tratamento e dispensação de medicamentos para essa condição de saúde pelo Sistema Único de Saúde (SUS) nacionalmente. Da mesma forma, não foram localizados outros protocolos publicados no âmbito nacional.

Pergunta

A glicosamina é eficaz na melhora da dor e sintomas relacionados à osteoartrite de joelho?

P: Pacientes com osteoartrite de joelho

I: Glicosamina

C: Outros anti-inflamatórios disponíveis no Sistema Único de Saúde, placebo

O: Eficácia: melhora da dor e sintomas

S: Revisões sistemáticas ou ensaios clínicos randomizados

Métodos

Critérios de inclusão e de seleção

Os critérios de inclusão para esta revisão rápida são revisões sistemáticas ou, na falta delas, ensaios clínicos randomizados que avaliaram a utilização da glicosamina no tratamento farmacológico da osteoartrite de joelho, visando a melhora da dor ou melhora dos sintomas relacionados.

Definição da estratégia e realização das buscas

Foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados eletrônicas: Pubmed e NICE Evidence. As estratégias de busca utilizadas foram baseadas nos termos do acrônimo PICOS. As estratégias são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Estratégias de busca e bases utilizadas

Base de dados	Estratégias de busca	Identificados
Pubmed Clinical Queries Systematic Reviews	systematic[sb] AND ((“Glucosamine”[Mesh] OR glucosamine[tiab]) AND (“Osteoarthritis, Knee”[Mesh] OR “knee osteoarthritis”[tiab] OR osteoarthritis[tiab]))	105
NICE Evidence Systematic Reviews	Glucosamine AND “Knee Osteoarthritis”	16

^a Filtro para *Health Technology Assessments*

Seleção das evidências

Foram identificadas 121 referências utilizando as estratégias de busca descritas. Entre essas, foram localizadas 38 revisões sistemáticas, abordando diferentes indicações, diferentes regiões de acometimento da osteoartrite, além de estabelecerem comparação com diversos comparadores. Com a aplicação dos critérios de inclusão previamente estabelecidos, foram selecionadas 13 referências para análise do texto completo. Uma revisão sistemática (com dados individuais de pacientes) e duas análises de comparação indireta foram selecionadas.

Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas selecionadas foi avaliada utilizando o score proposto pela ferramenta Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews (AMSTAR)⁵ e está apresentada na Tabela 3.

Evidências

As características e as evidências dos artigos incluídos estão presentes na Tabela 2.

Tabela 2. Características dos estudos incluídos

Estudo	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações	Evidência
Van Middlekoop <i>et al.</i> , 2016 ⁶	Avaliar a eficácia dos glicocorticoides intra-articulares para osteoartrite de joelho ou de quadril em subgrupos específicos de pacientes com dor intensa e sinais inflamatórios, usando dados individuais de pacientes, a partir de ensaios clínicos.	Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e metanálise de dados individuais de pacientes. O desfecho primário foi a gravidade da dor no seguimento de curto prazo (até 4 semanas).	Foram incluídos sete ensaios clínicos randomizados (N=620). Pacientes com dor basal grave tiveram uma redução significativa da dor a curto prazo, mas não a médio e longo prazo, em comparação com pacientes com dor menos intensa na linha de base (diferença média 13,91; Intervalo de Confiança – IC95% 1,50; 26,31) em comparação com placebo.	Os autores selecionaram 43 publicações elegíveis (13 duplicatas). Dos 30 estudos potencialmente disponíveis, apenas sete autores concordaram em compartilhar os dados dos pacientes.	9/11
Zeng <i>et al.</i> , 2015 ⁷	Investigar a eficácia e a segurança da glicosamina, condroitina, as duas em associação, ou celecoxibe no tratamento da osteoartrite do joelho.	Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e análise de comparação indireta (<i>network metanalysis</i>).	Foram incluídos 54 estudos abrangendo 16.427 pacientes. Glicosamina mais condroitina, glicosamina isolada e celecoxibe foram mais eficazes do que o placebo no alívio da dor e na melhora da função articular. Em relação ao alívio da dor, o celecoxibe foi eleito como mais provável de ser a melhor opção de tratamento (82%), estando a associação entre glicosamina e condroitina em segundo lugar (74%). Todas as opções de tratamento mostraram melhora clinicamente significativa da dor inicial, mas apenas glicosamina e condroitina apresentaram melhora clinicamente significativa a partir da função basal. Tanto a glicosamina quanto a condroitina em monoterapia alcançaram redução estatisticamente significativa no estreitamento do espaço articular.	Avaliar a eficácia dos glicocorticoides intra-articulares para osteoartrite de joelho ou de quadril em subgrupos específicos de pacientes com dor intensa e sinais inflamatórios, usando dados individuais de pacientes, a partir de ensaios clínicos.	11/11

Continua

Conclusão

Kongtharvonskul et al., 2015⁸	Comparar resultados clínicos relevantes (com relação a escalas de dor) entre diacereína, glicosamina e placebo.	Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e análise de comparação indireta (<i>network metanalysis</i>).	Foram incluídos 31 estudos. Em comparação com o placebo, a glicosamina apresentou melhora significativa nas escalas de dor de WOMAC total, WOMAC dor, WOMAC função, e Lequesne. A metanálise da rede sugere que a diacereína e a glicosamina são igualmente eficazes para alívio da dor na osteoartrite de joelho, mas que a primeira tem mais efeitos colaterais.	Os desfechos estudados dizem respeito a escalas subjetivas de dor. Não houve avaliação de outros desfechos clínicos ou funcionais.	8/11
---	---	---	--	--	------

ISRN: Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina e Noradrenalina; OR: odds ratio; RS: Revisão Sistemática; ECRs: Ensaio Clínico Randomizado; RR: Risco Relativo; HRSD: *Hamilton Rating Scale for Depression*; MADRS: *Montgomery and Asberg Rating Scale*; CDRS-R: *Children's Depression Rating Scale-Revised*; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%.

Tabela 3. Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas

Estudos	AMSTAR item											# Sim
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Van Middlekoop <i>et al.</i> , 2016 ⁶	S	S	S	S	N	S	S	S	S	N	S	9/11
Zeng <i>et al.</i> , 2015 ⁷	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	11/11
Kongtharvonskul <i>et al.</i> , 2015 ⁸	S	S	N	N	N	S	S	S	S	S	S	8/11

Legenda: N: Não; NA: Não se aplica; S: Sim. # Sim: número de Sim; AMSTAR item: 1. A pergunta da revisão está bem estruturada? 2. A seleção de estudos e a extração de dados foram pareadas? 3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente? 4. Houve busca na literatura cinzenta? 5. Os estudos incluídos e excluídos estão relacionados? 6. Os estudos incluídos estão descritos? 7. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada? 8. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões? 9. Os métodos usados para agrupar os resultados foram adequados? 10. A probabilidade de viés de publicação foi estimada? 11. Os potenciais conflitos de interesse foram informados?

Síntese dos resultados

Os estudos selecionados mostraram benefícios clínicos da utilização de glicosamina intra-articular, na redução da dor e na melhora funcional em pacientes com osteoartrite de joelho. No curto prazo, observou-se benefício em termos de dor da glicosamina intra-articular em comparação com o placebo (diferença média – DM= 18,72; Intervalo de Confiança – IC95% 13,04; 24,41) e com o ácido hialurônico (DM=9,38; IC95% 5,66; 13,09). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas a longo prazo⁶.

Análises de subgrupos entre pacientes com osteoartrite de joelho revelaram resultados da glicosamina intra-articular na redução da dor comparada a placebo a curto prazo (DM =13,93; IC95% 6,41; 21,46), mas não a médio prazo (DM=6,90; IC95% 0,66; 14,47). Quando comparada à injeção de ácido hialurônico, somente foram encontrados resultados positivos a curto prazo. Pacientes mais graves, com relato de dor grave na articulação acometida na linha de base (estimativa de efeito ajustado: 28,54; IC95% 13,56; 43,51), beneficiam-se mais da glicosamina intra-articular a curto prazo que aqueles com dor menos grave na linha de base (14,97; IC95% 9,57; 20,37)⁶.

Conclusão

A glicosamina demonstra benefícios clínicos relativos à melhora da dor e melhora funcional em pacientes com osteoartrite de joelho. Esses benefícios são maiores em pacientes mais graves, com relatos de dor mais grave à linha de base. Logo, uma vez que a dor poderia ser facilmente medida de forma ambulatorial, recomenda-se a utilização de glicosamina intra-articular a curto prazo naqueles pacientes com maior potencial de benefício clínico.

Referências

1. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas – Medicamentos. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=8510>. Acessado em: 15/08/2017.
2. ANVISA. Bulário eletrônico. Sulfato de glicosamina. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=254622014&pIdAnexo=1934729. Acessado em: 15/08/2017.

3. Sociedade Brasileira de Reumatologia. Osteoartrite (Artrose). Disponível em: <http://reumatologia.org.br/2016/02/01/osteoartrite-artrose/>. Acessado em: 15/08/2017.
4. Brasil. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – CONITEC. Ministério prioriza novos protocolos clínicos. Disponível em: <http://conitec.gov.br/ultimas-noticias-3/16654-conitec-prioriza-novos-protocolos-clinicos>. Acessado em: 10/08/2017.
5. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, Henry DA, Boers M. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of clinical epidemiology*. 2009 Oct 31;62(10):1013-20.
6. van Middelkoop M, Arden NK, Atchia I, Birrell F, Chao J, Rezende MU, Lambert RG, Ravaud P, Bijlsma JW, Doherty M, Dziedzic KS. The OA Trial Bank: meta-analysis of individual patient data from knee and hip osteoarthritis trials show that patients with severe pain exhibit greater benefit from intra-articular glucocorticoids. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2016 Jul 31;24(7):1143-52.
7. Zeng C, Wei J, Li H, Wang YL, Xie DX, Yang T, Gao SG, Li YS, Luo W, Lei GH. Effectiveness and safety of Glucosamine, chondroitin, the two in combination, or celecoxib in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Scientific reports*. 2015;5.
8. Kongtharvonskul J, Anothaisintawee T, McEvoy M, Attia J, Woratanarat P, Thakkinstian A. Efficacy and safety of glucosamine, diacerein, and NSAIDs in osteoarthritis knee: a systematic review and network meta-analysis. *European journal of medical research*. 2015 Mar 13;20(1):24.

■ Identificação dos responsáveis pela elaboração

Fernanda de Oliveira Laranjeira

Doutora em Ciências da Saúde

Universidade de Brasília, Campus Darcy Ribeiro, Faculdade de Farmácia

Email: flaranjeira.oliveira@gmail.com

Telefone: 61 99637-4225

■ Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração

A autora afirma não haver conflitos de interesse a serem declarados.

► **Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado**