



**Ministério da Saúde**  
**Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União**

**Nota Técnica N° 66 /2012 (atualizada em 25 de novembro de 2015)**

Princípio Ativo: **hialuronato de sódio**

Nomes Comerciais<sup>1</sup>: **Polireumin®, Suprahyal®, Suplasyn®, Euflexxa® e Cystistat®.**

**Sumário**

1. O que é o hialuronato de sódio? ..... 2
2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?..... 2
3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED? ..... 3
4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica? .... 3

---

<sup>1</sup> Saliente-se que:

- Receituário com nome de Medicamento de Referência: pode-se dispensar o Medicamento de Referência ou o Medicamento Genérico.

- Receituário com nome de Medicamento Similar: pode-se dispensar apenas o Medicamento Similar.

- Receituário com nome do fármaco (DCB ou DCI): pode-se dispensar qualquer medicamento das três categorias: Referência, Similar e Genérico.

**Nesse sentido, a fim de minimizar o custo das ações judiciais envolvendo medicamentos intercambiáveis, é de salutar importância a observância de possível alteração de prescrição médica.**

**Fontes:** Portaria n° 3.916 de 30 de outubro de 1998; RESOLUÇÃO-RDC N° 16, DE 05/03/2007; Resolução RDC N° 134/2003 e Resolução RDC N° 17, de 05/03/2007; Resolução RDC N° 51, DE 15 DE AGOSTO DE 2007. Lei 9.787, de 10 de fevereiro de 1999.



**Ministério da Saúde**  
**Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União**

5. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?..... 5  
6. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento? ..... 6

A presente Nota Técnica foi elaborada por médicos e farmacêuticos que fazem parte do corpo técnico e consultivo do Ministério da Saúde e possui caráter informativo, não se constituindo em Protocolo Clínico ou Diretriz Terapêutica. A Nota apresenta a política pública oferecida pelo Sistema Único de Saúde - SUS e tem por objetivos subsidiar a defesa da União em juízo e tornar mais acessível, aos operadores jurídicos em geral, informações de cunho técnico e científico, disponibilizadas em documentos oficiais produzidos pelos órgãos competentes do SUS e/ou outras agências internacionais, sem substituí-los.

**1. O que é o hialuronato de sódio<sup>2</sup>?**

O princípio ativo hialuronato de sódio é a substância ativa dos medicamentos com os nomes comerciais acima expostos.

Sua forma de apresentação é em solução injetável de 0,8 mg/mL; 10 mg/mL e 20mg/2mL.

O ácido hialurônico é precursor de uma grande variedade de biopolímeros sacarídeos (glicosaminoglicanos e mucopolissacarídeos), que são componentes importantes de todas as estruturas de tecidos extracelulares, incluindo a cartilagem e o líquido sinovial das articulações. A substância ativa é uma fração específica de ácido hialurônico com um comprimento de cadeia molecular definido, de grande pureza, produzido através da fermentação de bactérias. As propriedades viscoelásticas são similares as do líquido sinovial e produzem uma melhora na função articular. A administração de no espaço sinovial após uma artrocentese favorece a homeostase da articulação.

**2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?**

<sup>2</sup> Informações retiradas do Bulário Eletrônico ANVISA. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/consulta/bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=5178412014&pldAnexo=2102155> [Acesso: 25/11/2015]



**Ministério da Saúde**  
**Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União**

Sim, possui registro. Os usos aprovados pela ANVISA são:

1. Reposição do líquido sinovial
2. Como um suplemento para articulações em osteoartrites..

CASO o medicamento seja usado fora de tais indicações, configurar-se-á uso fora da bula, não aprovado pela ANVISA, isto é, uso terapêutico do medicamento que a ANVISA não reconhece como seguro e eficaz. Nesse sentido, o uso e as consequências clínicas de utilização desse medicamento para tratamento não aprovado e não registrado na ANVISA é de responsabilidade do médico.

**3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED?**

A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED, regulamentada pelo Decreto nº 4.766 de 26 de Junho de 2003, tem por finalidade a adoção, implementação e coordenação de atividades relativas à regulação econômica do mercado de medicamentos, voltados a promover a assistência farmacêutica à população, por meio de mecanismos que estimulem a oferta de medicamentos e a competitividade do setor.

Consoante sítio eletrônico da ANVISA, o medicamento **possui** preço registrado na CMED<sup>3,4</sup>.

**4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica?**

De acordo com revisão sistemática realizada por Medina et al., **não se pode concluir que o ácido hialurônico tem um desempenho melhor do que o placebo de salina** para uma redução da dor ou deficiência no WOMAC (instrumento auto-administrado para pacientes com osteoartrite do joelho ou do quadril para a mensuração da dor, rigidez e função física) . Também **não podemos concluir que o ácido hialurônico melhora a funcionalidade avaliada no Índice de Lequesne** (inquérito composto por perguntas relativas à dor ou desconforto e sobre atividades da vida diária) nos 06 meses pós-tratamento. Em dois estudos incluídos nesta revisão, **os pacientes com placebo realmente mostraram redução**

3 Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home/lut/p/c5/hY\\_bUoMwGISfxQfo5BcITC\\_ThBlix5aBtOdwwpCnlkBKUJmZ4enG8tu5efrOzu6hEi4f6s2vra2eGWqMclbiiAeGPngAAvKHwFLgRdtMYIL5felEr-EME\\_kmHqGy1kUtPxx69ZYa0zGcv07wBzaUTxibo\\_JDKdFckwt0ID32j1nbveYaSAqxMyqmdWWpXxzHdfuiBNjshiz2t-\\_KyZ3164ErdbrFEKk9XFdi8qNnorkQJ5tgWb3xwx3Kfj7fWOn88hsfl24uZzRe8vncN-QbsV67IA!!/71dmy&urilc=wcm%3apath%3a/anvisa+portal/anvisa/pos+uso/comercializacao+pos+uso/regularacao+de+mercado/assunto+de+interesse/mercado+de+medicamentos/listas+de+precos+de+medicamentos+03](http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home/lut/p/c5/hY_bUoMwGISfxQfo5BcITC_ThBlix5aBtOdwwpCnlkBKUJmZ4enG8tu5efrOzu6hEi4f6s2vra2eGWqMclbiiAeGPngAAvKHwFLgRdtMYIL5felEr-EME_kmHqGy1kUtPxx69ZYa0zGcv07wBzaUTxibo_JDKdFckwt0ID32j1nbveYaSAqxMyqmdWWpXxzHdfuiBNjshiz2t-_KyZ3164ErdbrFEKk9XFdi8qNnorkQJ5tgWb3xwx3Kfj7fWOn88hsfl24uZzRe8vncN-QbsV67IA!!/71dmy&urilc=wcm%3apath%3a/anvisa+portal/anvisa/pos+uso/comercializacao+pos+uso/regularacao+de+mercado/assunto+de+interesse/mercado+de+medicamentos/listas+de+precos+de+medicamentos+03). Acesso em: 25/11/2015.

4 ANVISA. Disponível em: < [http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61b903004745787285b7d53fbc4c6735/Lista\\_conformidade\\_020512.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61b903004745787285b7d53fbc4c6735/Lista_conformidade_020512.pdf?MOD=AJPERES)>. Acesso em: 25/11/2015.



**Ministério da Saúde**  
**Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União**

na **deficiência em comparação com os pacientes no grupo do ácido hialurônico**. Ainda de acordo com esta revisão, **os efeitos da injeção de ácido hialurônico parecem ser transitórios e oferecem apenas ligeira melhoria para os pacientes idosos com osteoartrite ligeira a avançada**<sup>5</sup>.

De acordo com revisão sistemática realizada por Lo et al., **a injeção intra-articular de ácido hialurônico tem efeito pequeno quando comparado com um placebo. A presença de viés de publicação sugere ainda que este efeito possa ser superestimado**. Comparado com o ácido hialurônico de baixo peso molecular, o ácido hialurônico de maior peso molecular pode ser mais eficaz no tratamento de osteoartrite de joelho, mas **a heterogeneidade desses estudos impõe limites a conclusões definitivas**<sup>6</sup>.

Em revisão sistemática realizada por Modawal et al., a viscosuplementação intra-articular foi moderadamente eficaz no alívio da dor no joelho em pacientes com osteoartrite de 5 a 7 e 8 a 10 semanas após a última injeção, **mas não de 15 a 22 semanas**<sup>7</sup>.

De acordo com revisão realizada pelo Escritório Federal Suíço de Saúde Pública o efeito do tratamento foi melhor em pacientes **mais jovens** ( $p < 0,03$ ), foi melhor com **mais injeções** por ciclo ( $< 0,005$ ), e **tende a ser melhor em homens e em pacientes com menor gravidade** dos sintomas da osteoartrite<sup>8</sup>.

Em revisão sistemática realizada por Bellamy et al., a restrição no tamanho das amostras de pacientes nos estudos **impedem qualquer comentário definitivo sobre a segurança** de produtos da classe do ácido hialurônico<sup>9</sup>.

As diretrizes do Colégio Americano de Reumatologia recomendam o tratamento inicial da artrose com medidas não-farmacológicas, havendo evidências crescentes de que os pacientes beneficiam-se com perda de peso, terapia física, fortalecimento muscular e exercício aeróbico. Fisioterapia e terapia ocupacional desempenham um papel central na

5 MEDINA, J.M. et al; Knee osteoarthritis: Should your patient opt for hyaluronic acid injection?. The Journal of Family Practice August 2006 · Vol. 55, No. 8

6 Lo GH, LaValley M, McAlindon T, Felson DT. Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. JAMA. 2003 Dec 17;290(23):3115-21.

7 Modawal A, Ferrer M, Choi HK, Castle JA. Hyaluronic acid injections relieve knee pain. J Fam Pract. 2005 Sep;54(9):758-67.

8 Use of Hyaluronan in osteoarthritis of the knee (Sodium hyaluronate for intra-articular injection) Medical Technology Unit - Swiss Federal Office of Public Health

9 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. 2005 Apr 18;(2):CD005321.



**Ministério da Saúde**  
**Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União**

gestão de pacientes com limitações funcionais. Estudo recente demonstrou a eficácia de um programa de exercícios para melhorar a força muscular, mobilidade e coordenação em pacientes com osteoartrose de joelho ou de quadril. Neste estudo, os pacientes randomizados para o grupo do exercício não só tiveram melhora da dor e incapacidade, mas também relataram tomar menos paracetamol e recorridos a menos visitas ao médico por 12 semanas após a entrada<sup>10</sup>.

De acordo com o Projeto Diretrizes para o tratamento da osteoartrite (artrose)<sup>11</sup>, a terapia medicamentosa de primeira escolha é o **paracetamol**, em pacientes com manifestação leve ou moderada. Em pacientes que apresentam quadro inflamatório evidente, podem ser indicados antiinflamatórios como o **ibuprofeno, prednisona, prednisolona e dexametasona**.

Cumprе informar que de acordo com revisão sistemática realizada por Bannuru et al., do início até 4 semanas de tratamento, **a aplicação de corticosteróides intra-articular parece ser relativamente mais eficaz para a dor do que o ácido hialurônico intra-articular**<sup>12</sup>.

#### **5. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?**

São conhecidas as seguintes reações adversas:

Reações adversas relacionadas com qualquer tipo de injeção intra-articular: -

Reações inflamatórias locais (reações leves como dor, calor, vermelhidão e inchaço). -

Infecções nas articulações.

Reações adversas relacionadas ao uso intra-articular de produtos contendo ácido hialurônico: -

---

10 American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. 2000 Update. *Arthritis Rheum* 2000;43(9):1905-15.

11 COIMBRA, I. B.; PASTOR, E. H.; GREVE, J. M. D.; PUCCINELLI, M. L. C.; FULLER, R.; CAVALCANTI, F. S.; MACIEL, F. M. B.; HONDA, E. Projeto Diretrizes - Osteoartrite (artrose): Tratamento. Sociedade Brasileira de Reumatologia, 2003. Disponível em: [http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto\\_diretrizes/077.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/077.pdf)

12 Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, Price LL, Schmid CH, McAlindon TE. *Arthritis Rheum*. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. 2009 Dec 15;61(12):1704-11.



**Ministério da Saúde**  
**Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União**

Reações alérgicas aos traços de proteínas e endotoxinas usualmente limitada à erupção e coceira. –

Reações inflamatórias locais ocorrem mais frequentemente com produtos de alto peso molecular e derivados da crista do galo. Reações adversas relacionadas ao uso intra-articular –

Reações alérgicas podem ocorrer, porém com baixa frequência. –

Reações inflamatórias locais (dor, inchaço, e vermelhidão) podem raramente ocorrer. A articulação afetada pode exibir uma leve reação local, tal como dor, sensação de calor, hipertermia, vermelhidão, derrame, irritação e tumefação/inflamação.

Se estes sintomas ocorrerem, deve se descansar a articulação afetada e aplicar gelo localmente. Os sintomas desaparecem em poucos dias na maioria dos pacientes. Em alguns casos, as reações locais leves tais como dor, irritação, edema/inflamação e derrame podem se intensificar e adquirir um grau mais severo como expressão de uma hipersensibilidade. Nestes casos, uma intervenção terapêutica pode ser necessária, por exemplo, a aspiração de líquido sinovial.

As reações adversas locais podem ser acompanhadas por reações sistêmicas tais como febre, calafrios, reações cardiovasculares, e, em casos isolados, reações anafiláticas.

Em circunstâncias extremamente raras, foram relatados aparecimento de erupções cutâneas/prurido, urticária, sinovite, e uma queda na pressão arterial, após a administração

**O uso deve ser interrompido se reações adversas forem observadas<sup>2</sup>.**

## **6. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento?**

Esse medicamento não está incluído na lista de Assistência Farmacêutica do SUS.



**Ministério da Saúde**  
**Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União**

Alternativamente, o SUS oferece: **paracetamol, ibuprofeno, prednisona, prednisolona, dexametasona e hidrocortisona**, no âmbito do **Componente Básico da Assistência Farmacêutica**, que é a primeira linha de cuidado medicamentoso do sistema. Esse Componente é regulamentado pela Portaria GM/MS nº 1.555, de 30 de julho de 2013. Segundo tal norma, editada em consenso com todos os Estados e Municípios, cabe à União, aos Estados e aos Municípios o financiamento conjunto dos medicamentos fornecidos pelo referido componente, sendo que **os Estados, o Distrito Federal e os Municípios são responsáveis pela seleção, programação, aquisição, armazenamento, controle de estoque e prazos de validade, distribuição e dispensação dos medicamentos e insumos desse Componente, constantes dos Anexos I e IV da RENAME vigente, conforme pactuação nas respectivas CIB<sup>13</sup>.**

Salienta-se que a União, os Estados e os Municípios são os gestores do SUS com responsabilidade, competência e legitimidade para orientar e organizar as políticas de saúde pública brasileiras, pautadas pelos princípios da universalidade, integralidade e equidade. Por meio dessas políticas são disponibilizados procedimentos, medicamentos e outros insumos importantes, visando o tratamento e a redução das principais doenças e agravos da população brasileira. **Tais procedimentos, incluindo os medicamentos, são padronizados mediante análises técnico-científicas a partir das melhores evidências disponíveis e acompanhadas por estudos de impacto financeiro para o Sistema público de saúde brasileiro. Esse processo é fundamental para a disponibilização de medicamentos eficazes, seguros e com uma relação custo-benefício adequada.** Porém, acima de qualquer mérito, o Ministério da Saúde visa, sempre, o fornecimento de procedimentos em saúde que sejam **eficazes e seguros**, ou seja, procedimentos que proporcione a formação, proteção e recuperação da saúde da população, estabelecidos pelo artigo 196 da Constituição brasileira.

Acrescenta-se que o Ministério da Saúde constituiu, sob a coordenação operacional da Secretaria de Atenção à Saúde (SAS), grupo formado por técnicos (GT) dessa Secretaria, do Departamento de Assistência Farmacêutica/SCTIE, do Departamento de Ciência e Tecnologia/SCTIE e da Comissão para a Incorporação de Tecnologias em Saúde

---

<sup>13</sup> Comissões Intergestores Bipartite (CIB), são instâncias colegiadas integradas por representantes das Secretarias Estaduais de Saúde e das Secretarias Municipais de Saúde, responsáveis pela pactuação do financiamento e resolução de outras questões pertinentes à gestão no âmbito estadual.



**Ministério da Saúde**  
**Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União**

(CITEC/SCTIE), para a elaboração de novos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) e para a atualização daqueles já existentes. Após elaboração, os Protocolos são submetidos à Consulta Pública para que a comunidade científica, profissionais de saúde, usuários do SUS e demais interessados possam colaborar em sua construção. Após o período da Consulta Pública, publica-se a versão final do Protocolo que terá vigência nacional e servirá como conduta diagnóstica, terapêutica e de acompanhamento da doença em questão no âmbito do SUS.