Revisão
SISTEMÁTICA

Unimed Fesp

USO DE ÁCIDO HIALURÔNICO INTRA-ARTICULAR EM OSTEOARTRITE OU OSTEOARTROSE DE JOELHO

Mauricio Anhesini [1,2], Adriano Anzai[1]; Haroldo Katayama[1]; Ighor A. Z. Spir[1]; Mary Martins Nery[1]; Oswaldo S. Tiezzi[1]; Pericles Otani[1,2]; Wanderley M. Bernardo[3].

[1]Núcleo de MBE da Unimed Presidente Prudente;
[2]Comitê de MBE da Fesp;
[3]Coordenador do núcleo de MBE da Fesp, professor livre docente da USP, coordenador do Programa Diretrizes da Associação Médica Brasileira e consultor do Conselho Federal de Medicina.
Data da publicação: 22/09/2023

Mauricio Anhesini[1,3]; Adriano Anzai[1]; Haroldo Katayama[1]; Ighor A. Z. Spir[1]; Indyanara I. Barreto[2,3]; Mary Martins Nery[1]; Oswaldo S. Tiezzi[1]; Pericles Otani[1,3]; Wanderley M. Bernardo[3,4].

[1]Núcleo de MBE da Unimed Presidente Prudente;
[2]Comitê de MBE da Fesp;
[3]Coordenador do núcleo de MBE da Fesp, professor livre docente da USP, coordenador do Programa Diretrizes da Associação Médica Brasileira e consultor do Conselho Federal de Medicina.
Atualização: Maio 2024

Introdução

Com prevalência mundial estimada em 3%, a osteoartrite está entre os problemas mais frequentes na prática clínica adulta com idade avançada. Considerada uma doença de apenas desgaste da cartilagem articular por muito tempo, hoje com o avanço na compreensão da patologia, o entendimento é que as alterações fisiopatológicas envolvem as articulações como um todo (cartilagem, osso, membrana sinovial, ligamentos, tecido adiposo e menisco), bem como as vias nervosas de processamento da dor.

As alterações podem surgir devido a cargas mecânicas internas (obesidade) e externas, desa-

linhamento articular (genu varo e genu valgo), fatores metabólicos e genéticos. A carga excessiva no osso pode resultar em lesões da medula com microfraturas, necrose, fibrose e adipócitos, sugestivos de dano e remodelação na área lesada. A sinovite, comumente observada, desempenha um papel importante na destruição articular. Fatores como citocinas pró-inflamatórias (interleucina - IL6), proteína quimioatraente de monócitos, fator de crescimento endotelial vascular, proteína e monocina induzida por interferon Y, são responsáveis pela destruição progressiva devido à estimulação de enzimas de degradação. Os fatores de crescimento estimulam a produção de matriz para remodelação, mas acabam promovendo a formação de osteofitose, assim contribuindo para a esclerose subcondral. As citocinas são as impulsionadoras da destruição articular, mas também os alvos potenciais de intervenção para modificar a progressão da doença. Deve-se também considerar que a cartilagem, por ser o único tecido sem suprimento vascular, nervoso ou linfático, propriedades que condicionam a sua baixa capacidade intrínseca de reparação, dificulta a reparação.

O tratamento da osteoartrose do joelho (OA) começa com a informação clara e consistente sobre a história da doença aos pacientes, esclarecendo os benefícios do exercício, perda de peso e fisioterapia, condutas que têm benefícios bem estabelecidos para reduzir a dor, além dos anti-inflamatórios administrados por via tópica ou oral, que são a espinha dorsal do tratamento farmacológico. Injeções intra-articulares de corticosteroides (IA) fornecem alívio temporário. A injeção de ácido hialurônico (AH) também é oferecida com frequência, embora a evidência de benefício permaneça contestada. Com a descoberta do ácido hialurônico no humor vítreo de bovino em 1934, este passou a desempenhar um papel importante nos processos de reparação de feridas e danos na pele. Assim, o uso de AH na forma de injeções intra-articulares em pacientes com osteoartrite de joelho denominada de viscossuplementação, foi a primeira indicação de uso clínico na ortopedia e traumatologia, com o objetivo de tratar as lesões da cartilagem articular devido ao seu efeito lubrificante, mecânico e bioquímico, resultando em alívio parcial dos sintomas doloro-

sos e melhora da função. O efeito não é imediato, mas a longo prazo.

Atualmente, o uso de AH é amplamente difundido e frequente, mas sem ter evidência clara de benefício e com risco de potenciais danos. Nosso objetivo é avaliar a eficácia clínica e efeitos adversos do tratamento com ácido hialurônico para a dor do joelho causada pela osteoartrite graus II e III, por causarem desconforto e incapacidade nas atividades diárias. Avaliações serão de curto e médio prazo, medido por diferentes escores.

Uma revisão sistemática anterior, conduzida por nossa equipe de pesquisa e publicada em 2023[2], com buscas até dezembro de 2022, identificou 27 ensaios clínicos randomizados (n = 5.917 pacientes) que investigaram o tratamento com ácido hialurônico comparado a solução salina ou esteroides para alívio da dor no joelho decorrente de osteoartrite graus II e III (Sistema de classificação de osteoartrite Kellgren Lawrence). O objetivo deste estudo é atualizar essa revisão sistemática para avaliar se novas evidências foram publicadas nos últimos 2 anos.

Metodologia

Na metodologia expressaremos a questão clínica, a pergunta estruturada (PICO), critérios de elegibilidade dos estudos, fontes de informações consultadas, estratégias de busca utilizadas, método de avaliação crítica (risco de vieses) e de qualidade da evidência, dados a serem extraídos, medidas a serem utilizadas para expressar resultados e o método de análise.

Questão clínica

O uso de ácido hialurônico em aplicação intra-articular para tratamento de osteoartrite de joelho é eficaz e seguro?

Revisão SISTEMÁTICA

Unimed Fesp

Pergunta estruturada

P (população): pacientes com osteoartrite ou osteoartrose de joelho.
I (intervenção): ácido hialurônico de alto ou baixo peso molecular.
C (comparação): placebo ou sham ou esteroide ou cuidados habituais.
O ("outcome"): melhora clínica (global – dor – rigidez – marcha) e eventos adversos.

Fontes de informações consultadas e estratégias de busca

As buscas foram realizadas na base Medline (Pubmed), com os seguintes termos que foram mantidos na atualização, no período de janeiro de 2023 a junho de 2024: *(Osteoarthritis OR Osteoarthritides OR Osteoarthrosis OR Osteoarthroses) AND Knee AND (Viscosupplements OR Viscosupplement OR Visco Supplements OR Viscosupplementation OR Viscosupplementations OR Hyaluronic Acid OR Hyaluronate Sodium) AND Random*.*

Critérios de elegibilidade

Componentes do PICO;
Sem restrição de período inicial, até dezembro de 2022;
Idiomas inglês, espanhol e português;
Texto completo ou resumo com os dados necessários;
Desfechos expressos em número absoluto de eventos ou média/mediana com variação;
Ensaios clínicos randomizados (ECRs) para avaliação de eficácia e segurança.

Critérios de exclusão

Trabalhos observacionais e não comparativos, estudos *in vitro* e/ou animais, séries de casos ou relatos de caso, revisões narrativas ou sistemáticas, *guidelines*.

Risco de vieses e qualidade da evidência

Para ECRs serão avaliados os seguintes riscos de vieses: questão focal, randomização, alocação vendada, duplo cegamento, perdas, análise por intenção de tratamento (ITT), definição dos desfechos, cálculo amostral, interrupção precoce e características prognósticas.

Dados extraídos

Autor, ano de publicação, desenho de estudo, características e número dos pacientes, intervenção, comparação, desfechos (melhora clínica, efeitos adversos). Cada estudo foi descrito individualmente, em uma análise qualitativa da evidência. Avaliação de 7 desfechos (evento adversos e clínicos) com prioridade para desfecho categórico e/ou média (dp). Análise de subgrupos: AH *versus* ESTEROIDE e AH vs SOLUÇÃO SALINA (SS). Desfechos – WOMAC global – WOMAC dor – WOMAC funcional – KSS global – VAS global. Medidos com variável continua (média final ou diferença de média com desvio padrão) e variável dicotômica.

Medidas de resultados

Para as variáveis categóricas utilizaremos números absolutos, porcentagens, risco absoluto, redução ou aumento do risco, número necessário para tratar (NNT) ou de dano (NNH), e intervalo de confiança de 95% (IC95%). Para as variáveis contínuas, utilizaremos médias ou diferença de médias com desvio padrão.

Expressão dos resultados

Se houver possibilidade de agregar os resultados de um ou mais estudos incluídos com relação a um ou mais desfechos comuns será realizada a meta-análise *[software RevMan 5.4 (Cochrane)]*.

Análise da qualidade da evidência

As comparações foram demonstradas em diferença de risco (RD) e intervalo de confiança de 95% (CI 95%). A inconsistência dos efeitos nas intervenções foi avaliada usando I^2. O modelo de efeitos randômicos foi utilizado se $I^2 > 50\%$ e o modelo de efeitos fixos se $I^2 \leq 50\%$. Para acessar possíveis vieses de publicação, o teste de *Egger (funnel plot)* foi analisado para assimetria. A certeza da evidência foi avaliada com a ferramenta de desenvolvimento de diretrizes GRADEpro e classificada como alta, moderada, baixa ou muito baixa.

Resultados

Os resultados apresentados serão: diagrama de recuperação e seleção dos estudos (figura 1), características dos estudos [tabela 1 (1a e 1b)], risco de vieses [tabela 2 (2a e 2b)], resultados [tabela 3 (3a e 3b)], análise por desfechos (figuras 2 a 12), qualidade da evidência (tabelas 4 e 5) e síntese da evidência.

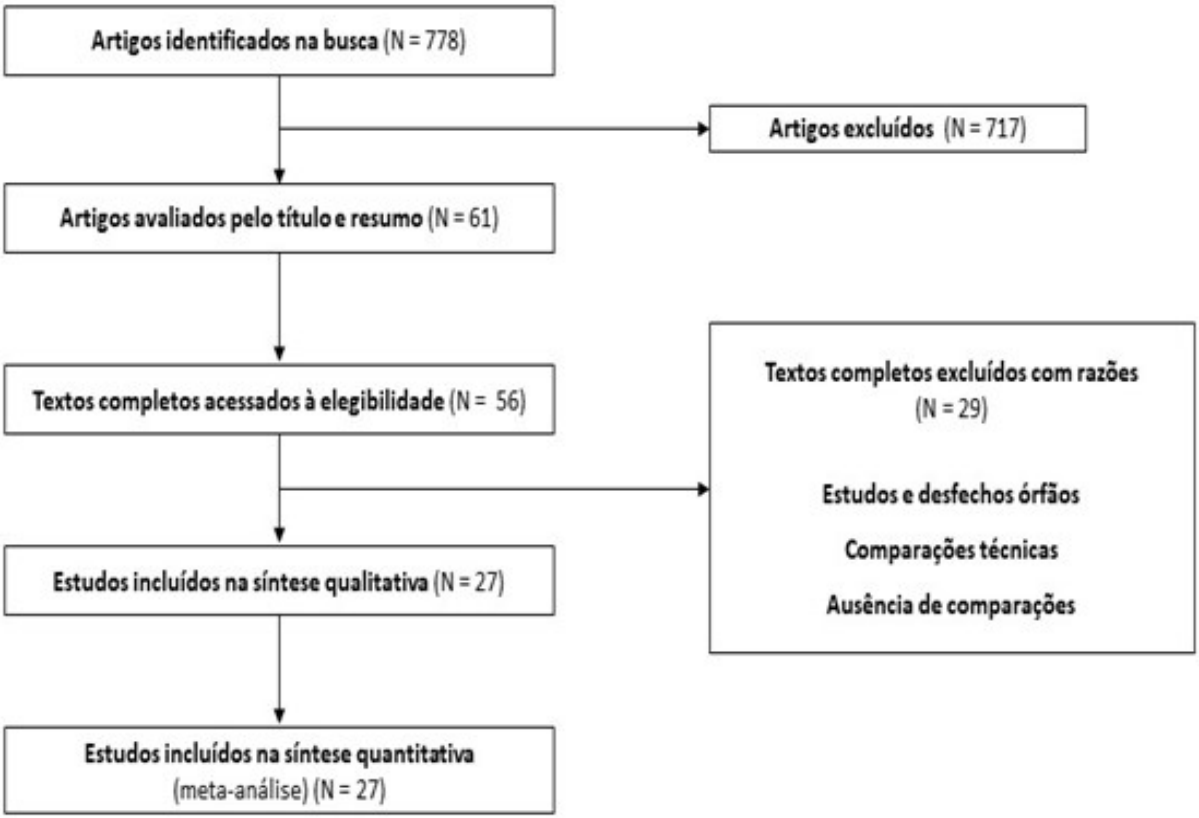


Figura 1: Fluxograma dos trabalhos selecionados

Foram recuperados 778 trabalhos, dos quais atendendo aos critérios de elegibilidade foram selecionados 27 estudos[2-28], sendo 17 comparações contra solução salina (tabela 1a)[2-18] e 11 comparações contra esteroides (tabela 1b).19-28 Os principais motivos de exclusão foram: estudos e desfechos órfãos, comparações técnicas e ausência de comparações.

Características dos estudos incluídos

Foram estudados 5.917 pacientes com osteoartrite ou osteoartrose de joelho, submetidos a injeção intra-articular (IA) de ácido hialurônico (n: 3.101) comparado a solução salina (n: 2.816), seguidos por período entre 8 e 52 semanas. O peso molecular variou de alto a intermediário, e os desfechos medidos foram dor e funcionais (WOMAC, Lequesne Index e VAS) (Tabela 1a).

Unimed Fesp

Characteristics of the 17 large, placebo **(solução salina)** controlled trials									
author/year	study design	nº randomised		instrument of analise		reported AE	Molecular weight	nº of injections	follow-up
		visco (HA)	placebo (sol)	pain	function				
Altman RD 2004	ECR	173	174	WOMAC	WOMAC	yes	high	1	24 semanas
Altman RD 2009	ECR	293	295	WOMAC	WOMAC	yes	high	3	26 semanas
Arden,N 2013	ECR	108	110	WOMAC	WOMAC	yes	Intermediate	1	6 semanas
Baltzer AWA 2008	ECR	135	107	WOMAC	VAS	yes	high	3	26 semanas
Brandt, KD 2001	ECR	114	112	WOMAC		yes	Intermediate	3	16 semanas
Chevalier,X 2010	ECR	124	129	WOMAC	WOMAC	yes	high	1	26 semanas
Day R 2003	ECR	116	124	WOMAC		yes	high	5	18 semanas
Dougados,M 1993	ECR	55	55	VAS	equesne inde	yes	high	4	52 semanas
Hangody,L 2018	ECR	150	69	WOMAC	WOMAC	yes	Intermediate	1	26 semanas
Henderson,EB 1994	ECR	45	46	VAS	VAS	yes	high	4	5 semanas
Huang,TL 2011	ECR	98	100	Pain on walking (VAS)	WOMAC	yes	low	5	25 semanas
Huskisson EC1999	ECR	50	50	Pain on walking (VAS)	Lequesne index	yes	high	5	24 semanas
Karlsson,J 2002	ECR	88	66	VAS	equesne inde	yes	high	3	52 semanas
Migliore A 2021	ECR	347	345	VAS	equesne inde	yes	low/high	1	24 semanas
Petterson SC 2018	ECR	184	185	WOMAC	WOMAC	yes	high	1	26 semanas
Pham,T 2004	ECR	131	85	Global pain (VAS)	equesne inde	no	Intermediate	3	52 semanas
Strand V 2012	ECR	251	128	WOMAC		yes	Intermediate	1	13 semanas

TABELA 1a. Descrição dos estudos comparando ácido hialurônico com solução salina (n: 17).

Foram estudados 1.765 pacientes com osteoartrite ou osteoartrose de joelho, submetidos a IA de ácido hialurônico (n: 891) comparado a esteroides (n: 874), seguidos por período entre 12 e 52 semanas. O peso molecular variou de alto a intermediário e os desfechos medidos foram dor e funcionais (WOMAC, Lequesne Index, kss e VAS) (Tabela 1b).

Characteristics of the 11 large study controlled trials of hyaluronic acid compared to corticoid									
author/year	study design	nº randomised		instrument of analise		reported AE	Molecular weight	nº of injections	follow-up
		visco (HA)	placebo (cort)	pain	function				
Askari,A 2016	ECR	71	69	WOMAC	VAS	no	high	1	12 semanas
Bisicchia 2016	ECR	75	75	WOMAC		no	high	2	5 e 52 semana
Caborn 2004	ECR	113	102	Womac / VAS	womac		high	3	26 semanas
Housman,L 2014	ECR	129	132	WOMAC		yes	high	1	26 semanas
Leighton,R 2014	ECR	221	221	WOMAC		yes	Intermediate	1	26 esmanas
Maia,PAV 2019	ECR	16	12	WOMAC	WOMAC	no	high	1	24 semanas
Shimizu, M 2010	ECR	32	29	VAS		no	high	5 (1)	24 semanas
Skwara,A 2009	ECR	30	30	VAS	Lequesne index	no	Intermediate	1	12 semanas
Tammachote 2016	ECR	50	49	VAS	WOMAC	yes	high	1	24 semanas
Tasciotaoglu 2002	ECR	28	27	VAS	Lequesne index	yes	high	3	26 semanas
Khan TM 2024	ECR	44	44	WOMAC	VAS	no	Intermediate	1	12 semanas

TABELA 1b. Descrição dos estudos comparando ácido hialurônico com esteroides (n: 11).

Risco de vieses

O risco global de vieses nos estudos comparando IA de AH e de solução salina é alto, sendo que a maior parte desse risco esteve concentrada na ausência de cegamento, nas perdas e na falta de análise por intenção de tratamento (Tabela 2a).

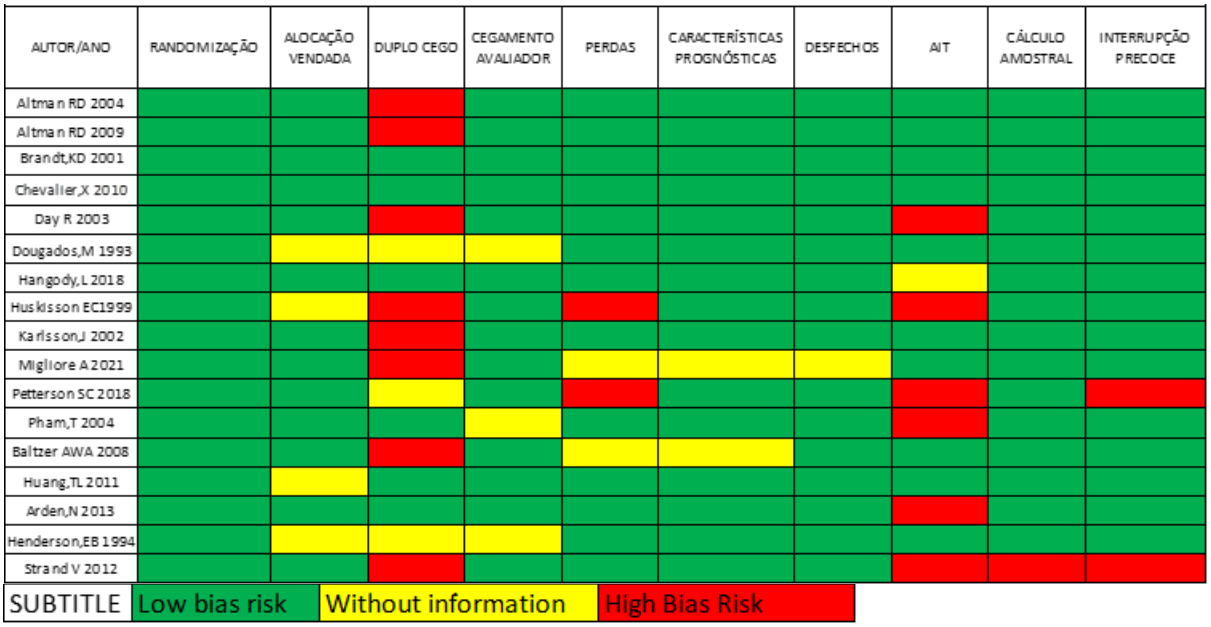
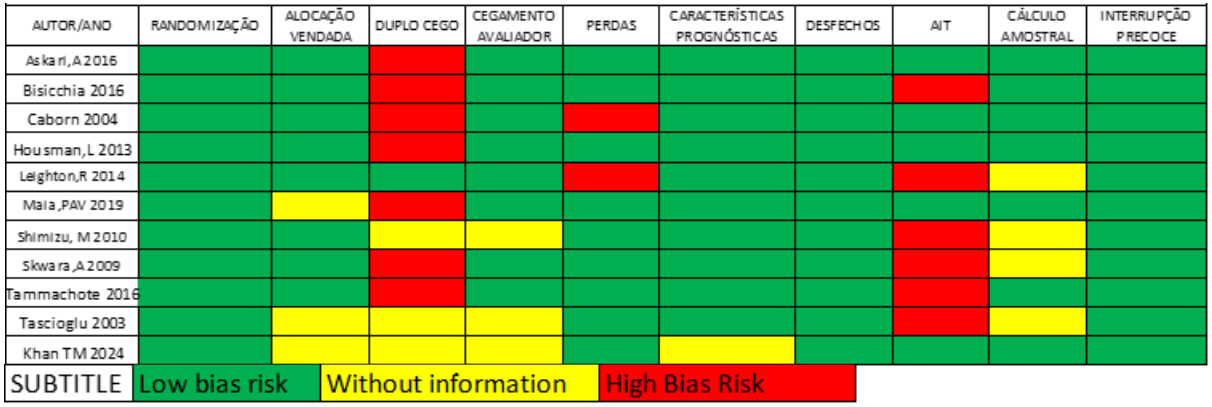


TABELA 2a. Risco global de vieses nos estudos comparando IA de AH e de solução salina.

O risco global de vieses nos estudos comparando IA de AH e de esteroides é alto, sendo que a maior parte desse risco esteve concentrada na ausência de cegamento, nas perdas e na falta de análise por intenção de tratamento (Tabela 2b).



AUTOR/ANO	RANDOMIZAÇÃO	ALOCAÇÃO VENDADA	DUPLO CEGO	CEGAMENTO AVALIADOR	PERDAS	CARACTERÍSTICAS PROGNÓSTICAS	DESFECHOS	AIT	CÁLCULO AMOSTRAL	INTERRUPÇÃO PRECOCE
Askari,A 2016										
Bisicchia 2016										
Caborn 2004										
Housman,L 2013										
Leighton,R 2014										
Maia,PAV 2019										
Shimizu, M 2010										
Skwara,A 2009										
Tammachote 2016										
Tascioglu 2003										
Khan TM 2024										

SUBTITLE | Low bias risk | Without information | High Bias Risk

Tabela 2b. Risco global de vieses nos estudos comparando IA de AH e de esteroides.

Resultados da análise quantitativa por comparação e por desfechos (meta-análise)

COMPARAÇÃO ENTRE IA DE AH (IA-AH) E DE SOLUÇÃO SALINA (IA-SS) – FIGURAS 2 A 8

Nesta comparação e análise, foi possível agregar o resultado de 17 estudos, em relação a 7 desfechos: WOMAC global para dor, dor em repouso (VAS), índice funcional (Lequesne), WOMAC (funcional), WOMAC (dor), dor (VAS) em caminhada, eventos adversos (Tabela 3a).

Tabela 3: descrição dos resultados por desfechos (AH vs Solução salina) JOELHO

AUTOR/ANO	WOMAC - FUNCIONAL Diminuição do score da BL 26 semanas.		WOMAC - DOR Diminuição da linha de bases em 25/26 semanas Mediatdp		VAS (0-100) DOR em caminhada 25 E 52 * semanas Mediatdp		Índice funcional Lequesne's 26 e 52 semanas Mediatdp		Eventos adversos		VAS DOR Diminuição da dor em repouso 52 semanas Mediatdp		WOMAC global dor em 18* e 26 semanas. Mediatdp	
	AH	Solução salina	AH	Solução salina	AH	Solução salina	AH	Solução salina	AH	Solução salina	AH	Solução salina		
Altman RD 2004	5,82(12,16) N(173)	7,42(13,52)(N174)	2,50(4,00)(N 173)	2,89(4,17)(N 174)					112/173	114/174				
Altman RD 2009	19,6(31,27)(N293)	15,4(29,33)(N295)	19 ,2(26,8)(N 293)	16 ,3(26,8)(N 295)	30,0(26,1)(N293)	36 ,1(28,6)(N 295)			158/293	168/295				
Arden, N 2013									68/108	69/110				
Baltzer AWA 2008	3,74(2,44)(N135)	3,94(2,48)(N107)			49,3(25,9)(N135)	48 ,2(25,59)(N 107)			51/135	30/107			3,75(2,42)(N 135)	3,93(2,38)(N107)
Brandt, KD 2001			2.1(0.7) N114	2.0(0.7) N112					76/114	74/112				
Chevalier, X 2010									70/124	79/129			1,43(0,06) N124	1,58(0,058) N129
Day R 2003													3,84(3,27)(N116)	4,61(3,14)(N124)
Dougados, M 1993					38,9(30,9) N55	32 ,7(28,8) N55 *	4,4(5,1) N55	2,7(4,1) N65	18/55	18/65	17,9(30,0) N55	16,9(23,4) N65		
Hangody, L 2018			39 ,5(22,8)(N150)	32,9(23,6)(N69)										
Henderson, EB 1994									21/45	10 de 46				
Huang, TL 2011			29,28(1.92) (N100)	21,52(1,94)(N98)	17,00(14,32) N100	21 ,53(15,69)(N100			39/100	48/100				
Huskisson EC 1999					39 ,4(27,8)(N50)	53,7(29,9)(N50)	11 ,2(4,4)(N50)	12,6(4,8)(N50)	17/50	14/50				
Karlsson, J 2002							4,4(4,1) N88	4,7(4,4) N66	51/88	50/66				
Migliore A 2021					29(24) (N347)	33(24)(N345)	7,4(4,1)(N347)	8 ,2(4,3)(N345)	187/347	180/345				
Pettersen SC 2018	32,5(24 ,8)(N184)	33,1(25,2) (N185)			31,9(22,0)(N184)	30 ,9(22,9) (N185)			121/184	123/185				
Pham, T 2004							20.0(16.5)(N131)	18.9(16.9)(N85)			33,5(28,5)(N131)	34,5(27,4)(N85)		
Strand V 2012									172/251	81/128				

Tabela 3a. Descrição dos resultados por desfechos (IA-AH versus IA-SS).

WOMAC GLOBAL PARA DOR DE 18 A 26 SEMANAS – IA-AH VS IA-SS – FIGURA 2

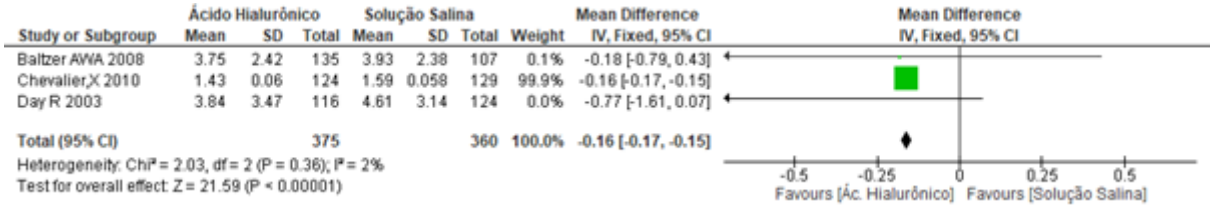


Figura 2. *Western Ontario McMaster University Osteoarthritis* (WOMAC global) – IA-AH vs IA-SS.
Na avaliação da dor usando o escore WOMAC global (Fig 2), comparando IA-AH (n: 375) e IA-SS (n: 360), foram incluídos três estudos[2-4]. Na análise foi identificado benefício do AH com redução média do escore de -0,16 [IC95% -0,23, -0.10][2-4]. A qualidade da evidência é muito baixa (Tabela 4).

DOR EM REPOUSO (VAS) – IA-AH VS IA-SS – FIGURA 3

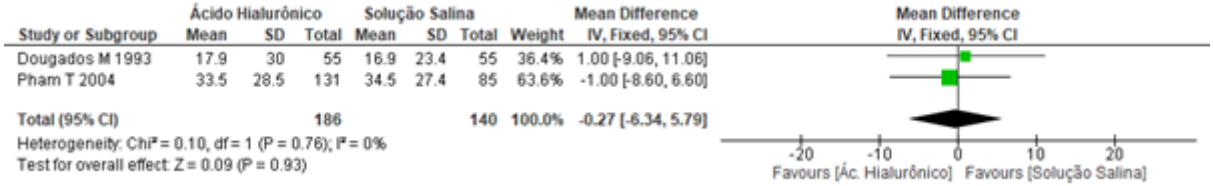


Figura 3. Diminuição da dor em repouso (VAS) – IA-AH vs IA-SS.
Na avaliação de dor em repouso usando o escore VAS (Fig 3), comparando IA-AH (n: 186) e IA-SS (n:140), foram incluídos dois estudos5,6. Na análise não foi identificada diferença na dor entre as comparações -0.27 [-6.34, +5.79]. A qualidade da evidência é muito baixa (Tabela 4).

ÍNDICE FUNCIONAL LEQUESNE'S DE 26 A 52 SEMANAS – IA-AH VS IA-SS – FIGURA 4

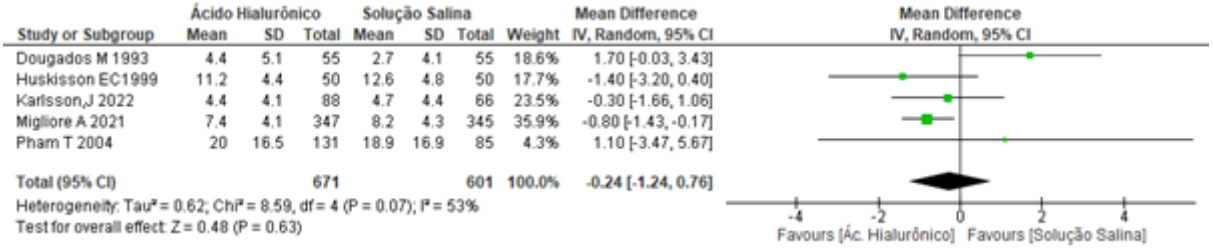


Figura 4. Índice funcional Lequesne's de 26 e 52 semanas – IA-AH vs IA-SS.
Na avaliação funcional Lequesne's (Fig 4), comparando IA-AH (n: 671) e IA-SS (n: 601), foram incluídos cinco estudos[5-9]. Na análise não foi identificada diferença na função entre as comparações -0.24 [IC95% -1.24, + 0.76]. A qualidade da evidência é muito baixa (Tabela 4).

WOMAC – SUB ESCALA FUNCIONAL (BASELINE ATÉ 26 SEMANAS) – IA-AH VS IA-SS FIGURA 5

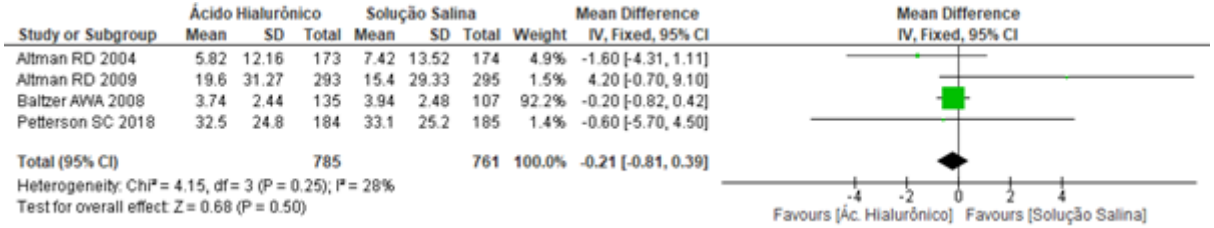


Figura 5. WOMAC (sub escala funcional) – diminuição do escore – IA-AH vs IA-SS.
Na avaliação funcional (WOMAC), comparando IA-AH (n: 785) e IA-SS (n: 761), foram incluídos quatro estudos[2,10-12]. Na análise não foi identificada diferença na função (WOMAC) entre as comparações -0.18 [IC95% -1.61, +1.26] [2,10-12]. A qualidade da evidência é muito baixa (Tabela 4).

WOMAC – SUB ESCALA DOR (BASELINE ATÉ 26 SEMANAS) – IA-AH VS IA-SS – FIGURA 6

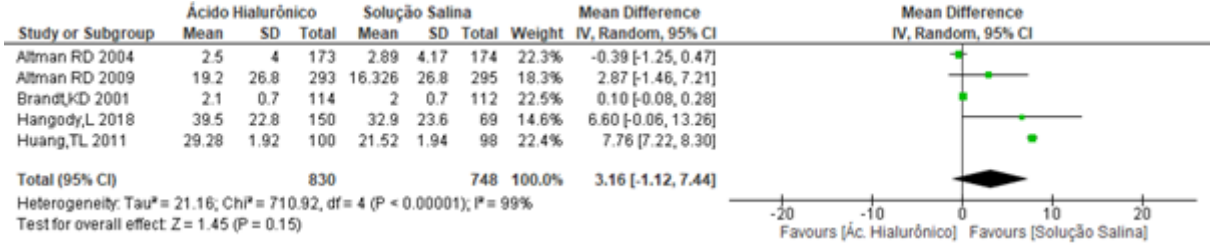


Figura 6. WOMAC (sub escala dor) – diminuição do escore – IA-AH vs IA-SS.
Na avaliação de dor (WOMAC), comparando IA-AH (n: 830) e IA-SS (n: 748), foram incluídos cinco estudos[10-11,13-15]. Na análise não foi identificada diferença na função (WOMAC) entre as comparações +3.16 [IC95% -1.12, +7.44][10-11,13-15]. Qualidade da evidência muito baixa (Tabela 4).

DOR EM CAMINHADA EM 26 A 52 SEMANAS (VAS) – IA-AH VS IA-SS – FIGURA 7

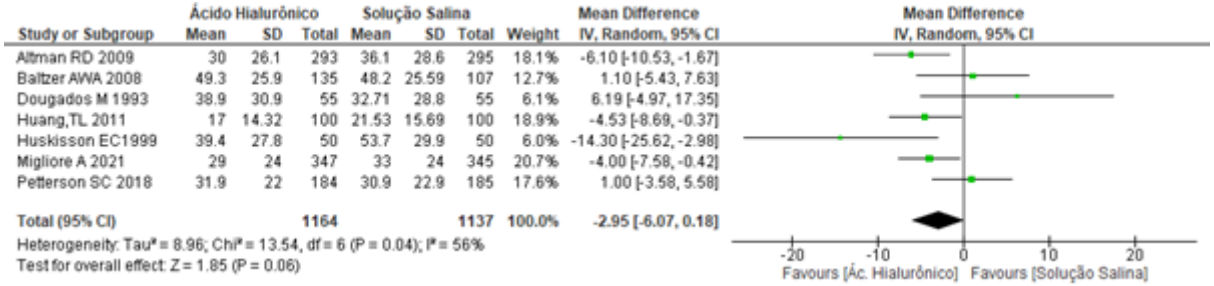


Figura 7. Diminuição da dor em caminhada (VAS) – IA-AH vs IA-SS.
Na avaliação de dor em caminhada usando o escore VAS (Fig 7), comparando IA-AH (n: 1164) e IA-SS (n: 1137), foram incluídos sete estudos[2,5,7,9,11,12,15]. Na análise não foi identificada diferença na dor entre as comparações -2.95 [-6.07, +0.18]. A qualidade da evidência é muito baixa (Tabela 4).

EVENTOS ADVERSOS – IA-AH VS IA-SS – FIGURA 8

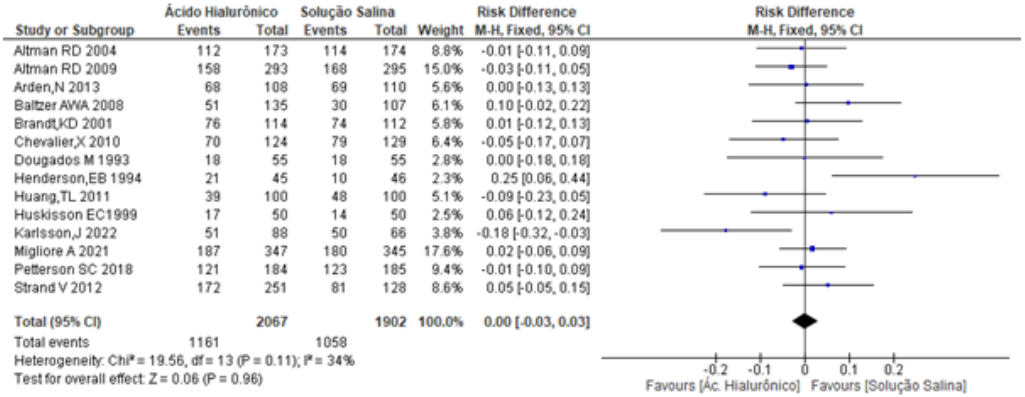


Figura 8. Eventos adversos – IA-AH vs IA-SS.
Na avaliação dos eventos adversos entre IA-AH e IA-SS foram incluídos 14 estudos com 2.067 pacientes no grupo AH (intervenção) e 1.902 no grupo SS (controle). Não houve diferença no risco de eventos adversos 0.00 [IC95% -0.04, +0.04][2,3,5-7,9-13,15-18]. A qualidade da evidência é muito baixa (Tabela 4).

COMPARAÇÃO ENTRE IA DE AH (IA-AH) E DE ESTEROIDES (IA-E) – FIGURAS 9 A 12

Nesta comparação e análise, foi possível agregar o resultado de 10 estudos, em relação a 4 desfechos: WOMAC (dor) (12 e 26 semanas), dor em repouso (VAS) (12 e 26 semanas), WOMAC global para dor, eventos adversos (Tabela 3b).

AUTOR/ANO	Taxas de resposta à dor WOMAC 12 semanas. Media±dp		Taxas de resposta à dor WOMAC 26 semanas		Taxas de resposta à dor VAS 12 semanas Media±dp		Taxas de resposta WOMAC total 26 semanas Media±dp		Taxas de resposta WOMAC total 52 semanas Media±dp		Eventos adversos	
	AH	Corticoide	AH	Corticoide	AH	Corticoide	AH	Corticoide	AH	Corticoide	AH	Corticoide
Askari,A 2016	13,22(4,24)N71	12.60(3.69)N69			6.70(2.01)(N71)	6.56(2.15)(N69)						
Bisicchia 2016							27.3(10.8)(N75)	36.0(7.1)(N75)	39.6(17.9)(N75)	42.3(7.5)(N75)		
Caborn 2004			0.7(0.1)(N113)	0.4(0.1)(N102)			18.4(1.7)(N113)	10.4(1.8)(N102)			87/113	71/102
Housman,L 2013											91/130	81/132
Leighton,R 2014											50/221	9/221
Maia,P AV 2019	14,3(3,6)(N16)	7,1(3,9)(N12)										
Shimizu, M 2010												
Sikwara,A 2009					44,0(22,3)(N30)	45,8(27,8)(N30)						
Tammachote 2016			21(15)N55	21(19)N55								
Tascioglu 2002											16/30	13/30
KhanTM 2023*	57.46 ± 7.10(N44)	63.08 ± 8.76 (N44)			3.10 ± 1.33 (N44)	4.80 ± 1.20 (N44)						

Figura 3b. Descrição dos resultados por desfechos (IA-AH versus IA-E).

ESCORE WOMAC DOR (12 E 26 SEMANAS) – IA-AH VERSUS IA-E – FIGURA 9

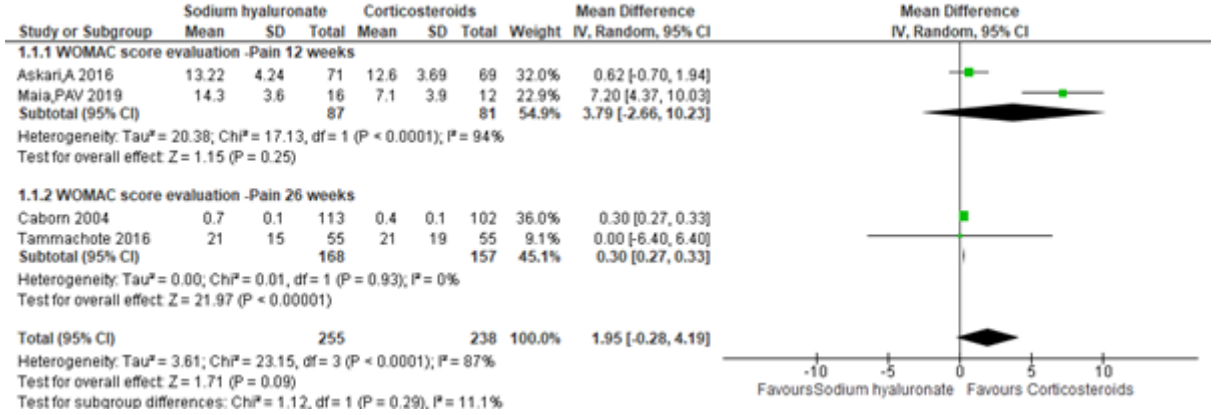


Figura 9. Escore WOMAC dor (12 e 26 semanas) – IA-AH versus IA-E.

Na avaliação da dor usando o escore WOMAC, comparando IA-AH e IA-E, foram incluídos dois estudos na avaliação de 12 semanas (87 pacientes no grupo IA-AH e 81 no grupo de IA-E), e incluídos dois estudos na avaliação de 26 semanas (168 pacientes no grupo IA-AH e 157 no grupo IA-E). O resultado na análise de subgrupos por tempo de seguimento não identifica diferença entre as comparações em 12 semanas: 3.79 [IC95% -2.66, +10.23] e resulta em aumento no escore de dor com o ácido hialurônico em 0.30 [IC95% +0.27, +0.33] em 26 semanas. Na análise global (independente do tempo de seguimento) não se identificou diferença entre as comparações: 1.95 [-0.28, +4.19] (Figura 9)[19-22]. Qualidade alta da evidência (Tabela 5).

AVALIAÇÃO DA DOR (VAS) EM 12 E 26 SEMANAS – IA-AH VERSUS IA-E – FIGURA 10

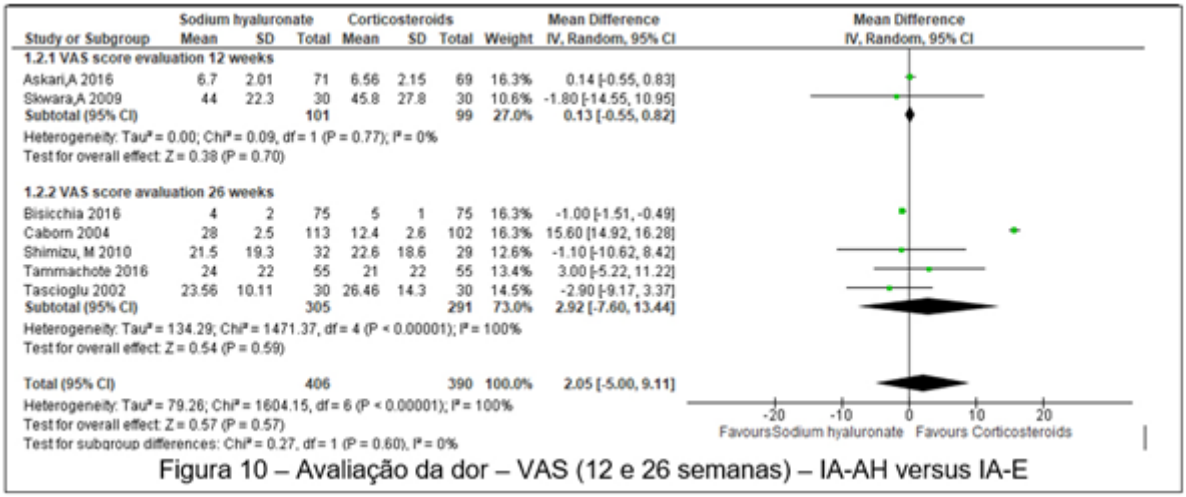


Figura 10. Avaliação da dor – VAS (12 e 26 semanas) – IA-AH versus IA-E.
Na avaliação da dor pelo score VAS comparando IA-AH e IA-E, foram incluídos dois estudos na avaliação de 12 semanas (101 pacientes no grupo IA-AH e 99 no grupo IA-E), e em 26 semanas foram incluídos cinco estudos (305 pacientes no grupo IA-AH e 291 no grupo IA-E). Não foram identificadas diferenças no escore, no seguimento de 12 semanas [0.13 (IC95% -0.55, +0.82)], 26 semanas [2.92 (IC95% -7.60, +13.44)], ou na análise global independente do tempo de seguimento [2.05 (IC95% -5,00, +9.11)] (Figura 10)[19-26]. Qualidade da evidência baixa (Tabela 5).

WOMAC GLOBAL PARA DOR EM 26 E 52 SEMANAS – IA-AH VERSUS IA-E – FIGURA 11

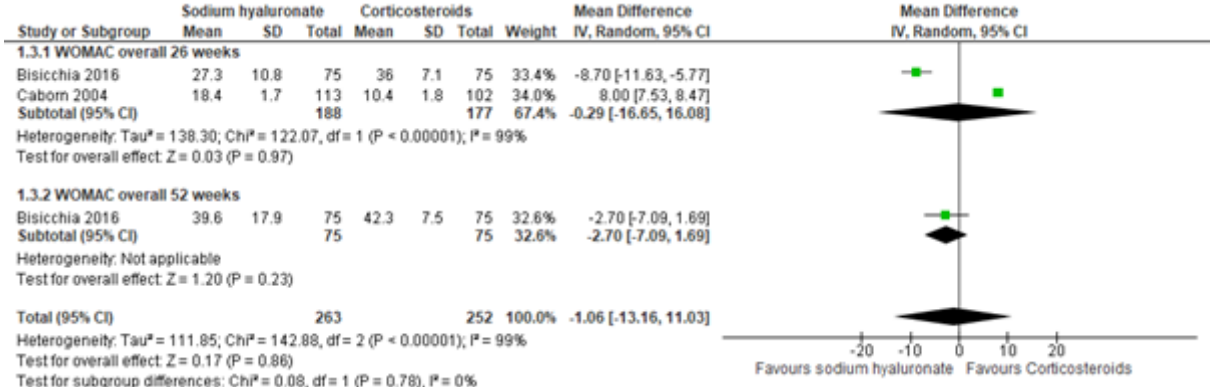


Figura 11. Avaliação da dor – WOMAC global (26 e 52 semanas) – IA-AH versus IA-E.
Na avaliação da dor (escore WOMAC global), comparando IA-AH e IA-E, foram incluídos dois estudos no seguimento de 26 semanas (188 pacientes no grupo IA-AH e 177 no grupo IA-E), e um estudo em 52 semanas de seguimento (75 pacientes nos grupos IA-AH e IA-E). Não houve diferença entre os dois grupos nos seguimentos de 26 [-0.29 (IC95% -16.65, +16.08)], ou 52 semanas [-2.70 (IC95% -7,09, +1.69)], ou na avaliação global [-1.06 (IC95% -13.16, +11.03)] (Figura 11)21,24. Qualidade da evidência moderada (Tabela 5).

EVENTOS ADVERSOS – IA-AH VERSUS IA-E – FIGURA 12

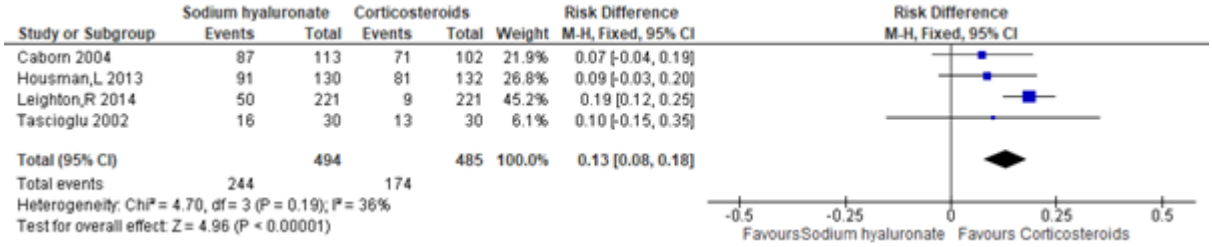


Figura 12. Eventos adversos – IA-AH versus IA-E.
Na avaliação de eventos adversos, na comparação entre IA-AH e IA-CT, foram incluídos quatro estudos (494 pacientes no grupo IA-AH e 485 no grupo IA-E). A análise demonstra que há aumento no risco de eventos adversos com o ácido hialurônico de 13% [IC95% 6% a 20%][21,26-28]. Qualidade da evidência moderada (Tabela 5).

INCLUÍDO NA ATUALIZAÇÃO ECR – KHAN TM –2024 – COMPARAÇÃO *ACID HYALURONIC* COM *STEROID*. DESFECHO NA SEGUNDA SEMANA PELO *SCORE* VAS.

Grupo 1 – ácido hialurônico. Grupo 2 – esteroide.

INTERVALO DE CONFIANÇA BILATERAL		95%		
	TAMANHO DA AMOSTRA	MÉDIA	DESV. PAD.	ERRO PAD.
GRUPO 1	44	3.6	0.9	
GRUPO 2	44	2.55	1.44	

	ESTATÍSTICAS *F*	*GL*(NUMERADOR, DENOMINADOR)	VALOR-P[1]
TESTE DE IGUALDADE DE VARIÂNCIAP[2]	2.56	43,43	0.002606

DESFECHO EM 3 MESES PELO *SCORE* VAS

DADOS DE ENTRADA				
INTERVALO DE CONFIANÇA BILATERAL		95%		
	TAMANHO DA AMOSTRA	MÉDIA	DESV. PAD.	ERRO PAD.
GRUPO 1	44	3.1	1.33	
GRUPO 2	44	4.81	1.2	

	ESTATÍSTICAS *F*	*GL*(NUMERADOR, DENOMINADOR)	VALOR-P[1]
TESTE DE IGUALDADE DE VARIÂNCIAP[2]	1.2284	43,43	0.5029

DESFECHO NA SEGUNDA SEMANA PELO *SCORE WOMAC*

DADOS DE ENTRADA				
INTERVALO DE CONFIANÇA BILATERAL		95%		
	TAMANHO DA AMOSTRA	MÉDIA	DESV. PAD.	ERRO PAD.
GRUPO 1	44	60.23	4.09	
GRUPO 2	44	55.8	8.08	

	ESTATÍSTICAS *FGL* (NUMERADOR, DENOMINADOR)	VALOR-P[1]
TESTE DE IGUALDADE DE VARIÂNCIAP[2]	3.9028 43,43	0.00001835

DESFECHO EM 3 MESES PELO *SCORE*

DADOS DE ENTRADA				
INTERVALO DE CONFIANÇA BILATERAL		**95%**		
	TAMANHO DA AMOSTRA	**MÉDIA**	**DESV. PAD.**	**ERRO PAD.**
GRUPO 1	44	57.46	7.16	
GRUPO 2	44	63.08	8.76	

	ESTATÍSTICAS *FGL* (NUMERADOR, DENOMINADOR)	VALOR-P[1]
TESTE DE IGUALDADE DE VARIÂNCIAP[2]	1.49686 43,43	0.1900

Para o grupo do esteroide, as pontuações médias de VAS em várias visitas de pacientes sugeriram que os corticosteroides forneceram melhora aguda e de curto prazo em pacientes com KOA.
"Os efeitos dos corticosteroides no tratamento da KOA são agudos e de curta duração porque alteram o mecanismo inflamatório por um curto período, enquanto os benefícios do HA são graduais e duradouros, pois desempenham um papel na reconstrução da cartilagem articular e do fluido sinovial das articulações que duram mais [7–10]. Portanto,

recomendamos corticosteroides para o tratamento agudo da KOA, enquanto o HA para o tratamento de longo prazo da KOA".
O Test t para duas amostras independentes o esteroide tem melhora tanto no escore VAS quanto WOMAC em avaliação nas 2 semanas com valor p 0.002606 e 0.00001835, respectivamente. Na avaliação de três meses os valores de p 0.5029 pelo escore VAS e p 0.1900 no WOMAC sem significância.

Unimed Fesp

QUALIDADE DA EVIDÊNCIA POR COMPARAÇÃO E DESFECHO (TABELAS 4 E 5)

TABLE 4 – QUESTION: KNEE INFILTRATION WITH HYALURONIC ACID VERSUS SALINE SOLUTION – GRADE

CERTAINTY ASSESSMENT							N° DE PACIENTES		EFEITO		*CERTAINTY*	IMPORTÂNCIA
N° DOS ESTUDOS	DELINEAMENTO DO ESTUDO	RISCO DE VIÉS	INCONSISTÊNCIA	EVIDÊNCIA INDIRETA	IMPRECISÃO	OUTRAS CONSIDERAÇÕES	INFILTRAÇÃO DO JOELHO	PLACEBO	RELATIVO (95% CI)	ABSOLUTO (95% CI)		
***WOMAC GLOBAL* PARA DOR DE 18 A 26 SEMANAS**												
3	ensaios clínicos randomizados	grave[a,b]	grave[c]	não grave	grave[d]	nenhum	375	360	-	MD **0.16 menor** (0.23 menor para 0.1 menor)	⨁◯◯◯ Muito Baixa	
***ESCORE VAS* PARA DIMINUIÇÃO DA DOR EM REPOUSO – 52 SEMANAS**												
2	ensaios clínicos randomizados	grave[a,b]	grave[c]	não grave	grave[d]	nenhum	186	140	-	MD **0.27 menor** (6.34 menor para 5.79 mais alto)	⨁◯◯◯ Muito Baixa	

CERTAINTY ASSESSMENT							Nº DE PACIENTES		EFEITO		*CERTAINTY*	IMPORTÂNCIA
Nº DOS ESTUDOS	DELINEAMENTO DO ESTUDO	RISCO DE VIÉS	INCONSISTÊNCIA	EVIDÊNCIA INDIRETA	IMPRECISÃO	OUTRAS CONSIDERAÇÕES	INFILTRAÇÃO DO JOELHO	PLACEBO	RELATIVO (95% CI)	ABSOLUTO (95% CI)		
ÍNDICE FUNCIONAL *LEQUESNE'S* 26 E 52 SEMANAS												
5	ensaios clínicos randomizados	grave[a,b]	grave[c]	não grave	grave[d]	nenhum	671	601	-	MD **0.24 menor** (1.24 menor para 0.76 mais alto)	⨁◯◯◯ Muito Baixa	
***WOMAC* – FUNCIONAL DIMINUIÇÃO DO *SCORE DA BASE LINE* – 26 SEMANAS**												
4	ensaios clínicos randomizados	grave[a,b]	grave[c]	não grave	grave[d]	nenhum	785	761	-	MD **0.18 menor** (1.61 menor para 1.26 mais alto)	⨁◯◯◯ Muito Baixa	
WOMAC – DOR DIMINUIÇÃO DA LINHA DE BASES EM 26 SEMANAS												
5	ensaios clínicos randomizados	grave[a,b]	grave[c]	não grave	grave[d]	nenhum	830	748	-	MD **3.16 mais alto** (1.12 menor para 7.44 mais alto)	⨁◯◯◯ Muito Baixa	

CERTAINTY ASSESSMENT							Nº DE PACIENTES		EFEITO		CERTAINTY	IMPORTÂNCIA
Nº DOS ESTUDOS	DELINEAMENTO DO ESTUDO	RISCO DE VIÉS	INCONSISTÊNCIA	EVIDÊNCIA INDIRETA	IMPRECISÃO	OUTRAS CONSIDERAÇÕES	INFILTRAÇÃO DO JOELHO	PLACEBO	RELATIVO (95% CI)	ABSOLUTO (95% CI)		
VAS 0-100 DOR EM CAMINHADA 25 E 52 SEMANAS												
7	ensaios clínicos randomizados	grave[a,b]	grave[c]	não grave	grave[d]	nenhum	1164	1137	-	MD **2.95 menor** (6.07 menor para 0.18 mais alto)	⨁◯◯◯ Muito Baixa	
EVENTOS ADVERSOS												
14	ensaios clínicos randomizados	grave[a,b]	grave[c]	não grave	grave[d]		1161/2067 (56.2%)	1058/1902 (55.6%)	não estimável	**0 menos por 1.000** (de 40 menos para 40 mais)	-	

CI: *Confidence interval; MD: Mean difference*
a. *without intention to treat analysis*
b. *unblided*
c. *high heterogeneity*
d. *large confidence interval*

TABELA 4 – GRADE DE QUALIDADE DA EVIDÊNCIA
Infiltração do Joelho comparando Acido Hialuronico a Solução Salina (placebo) na Osteoartrite.
Desfechos: *WOMAC* global para dor, Dor em repouso (VAS), Índice funcional *(Lequesne), WOMAC* (funcional), *WOMAC* (dor), dor (VAS) em caminhada, Eventos adversos
CI: Confidence interval; MD: Mean difference
a. ausência de análise por intenção de tratamento, b. ausência de cegamento,
c. Heterogeneidade alta, d. Intervalo de confiança longo.

Unimed Fesp

TABLE 5

QUESTION: KNEE INFILTRATION WITH HYALURONIC ACID VERSUS STEROIDS - GRADE

CERTAINTY ASSESSMENT							N° DE PACIENTES		EFEITO		*CERTAINTY*	IMPORTÂNCIA
N° DOS ESTUDOS	DELINEAMENTO DO ESTUDO	RISCO DE VIÉS	INCONSISTÊNCIA	EVIDÊNCIA INDIRETA	IMPRECISÃO	OUTRAS CONSIDERAÇÕES	*WOMAC SCORE EVALUATION - PAIN*	PLACEBO	RELATIVO (95% CI)	ABSOLUTO (95% CI)		
WOMAC SCORE EVALUATION - PAIN												
4	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	255	238	-	MD **1.95 mais alto** (0.28 menor para 4.19 mais alto)	⨁⨁⨁⨁ Alta	
WOMAC SCORE EVALUATION - PAIN - WOMAC SCORE EVALUATION -PAIN 12 WEEKS												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	87	81	-	MD **3.79 mais alto** (2.66 menor para 10.23 mais alto)	⨁⨁⨁⨁ Alta	
WOMAC SCORE EVALUATION - PAIN - WOMAC SCORE EVALUATION -PAIN 26 WEEKS												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	168	157	-	MD **0.3 mais alto** (0.27 mais alto para 0.33 mais alto)	⨁⨁⨁⨁ Alta	

Revisão SISTEMÁTICA

Unimed Fesp

CERTAINTY ASSESSMENT							Nº DE PACIENTES		EFEITO		CERTAINTY	IMPORTÂNCIA
Nº DOS ESTUDOS	DELINEAMENTO DO ESTUDO	RISCO DE VIÉS	INCONSISTÊNCIA	EVIDÊNCIA INDIRETA	IMPRECISÃO	OUTRAS CONSIDERAÇÕES	*WOMAC SCORE EVALUATION - PAIN*	PLACEBO	RELATIVO (95% CI)	ABSOLUTO (95% CI)		
VAS SCORE EVALUATION - PAIN												
7	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave[a]	não grave	grave[b]	nenhum	406	390	-	MD **2.05 mais alto** (5 menor para 9.11 mais alto)	⨁⨁◯◯ Baixa	
VAS SCORE EVALUATION - PAIN - VAS SCORE EVALUATION 12 WEEKS												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave[a]	não grave	grave[b]	nenhum	101	99	-	MD **0.13 mais alto** (0.55 menor para 0.82 mais alto)	⨁⨁◯◯ Baixa	
VAS SCORE EVALUATION - PAIN - VAS SCORE AVALUATION 26 WEEKS												
5	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave[a]	não grave	grave[b]	nenhum	305	291	-	MD **2.92 mais alto** (7.6 menor para 13.44 mais alto)	⨁⨁◯◯ Baixa	

CERTAINTY ASSESSMENT							Nº DE PACIENTES		EFEITO		CERTAINTY	IMPORTÂNCIA
Nº DOS ESTUDOS	DELINEAMENTO DO ESTUDO	RISCO DE VIÉS	INCONSISTÊNCIA	EVIDÊNCIA INDIRETA	IMPRECISÃO	OUTRAS CONSIDERAÇÕES	*WOMAC SCORE EVALUATION - PAIN*	PLACEBO	RELATIVO (95% CI)	ABSOLUTO (95% CI)		
WOMAC OVERALL												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave[a]	não grave	não grave	nenhum	150	150	-	MD **5.93 menor** (11.8 menor para 0.07 menor)	⨁⨁⨁◯ Moderada	
WOMAC OVERALL - WOMAC OVERALL 26 WEEKS												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave[a]	não grave	não grave	nenhum	75	75	-	MD **8.7 menor** (11.63 menor para 5.77 menor)	⨁⨁⨁◯ Moderada	
WOMAC OVERALL - WOMAC OVERALL 52 WEEKS												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave[a]	não grave	não grave	nenhum	75	75	-	MD **2.7 menor** (7.09 menor para 1.69 mais alto)	⨁⨁⨁◯ Moderada	

CERTAINTY ASSESSMENT							Nº DE PACIENTES		EFEITO		CERTAINTY	IMPORTÂNCIA
Nº DOS ESTUDOS	DELINEAMENTO DO ESTUDO	RISCO DE VIÉS	INCONSISTÊNCIA	EVIDÊNCIA INDIRETA	IMPRECISÃO	OUTRAS CONSIDERAÇÕES	*WOMAC SCORE EVALUATION - PAIN*	PLACEBO	RELATIVO (95% CI)	ABSOLUTO (95% CI)		
ADVERSE EVENTS												
4	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave[a]	não grave	não grave	nenhum	244/494 (49.4%)	174/485 (35.9%)	-	**130 menos por 1.000** (de 200 menos para 60 menos)	⨁⨁⨁◯ Moderada	

CI: *Confidence interval; MD: Mean difference*
a. High Heterogeneity

TABELA 5 – GRADE DE QUALIDADE DA EVIDÊNCIA
Infiltração do Joelho comparando Acido Hialuronico a Esteróides na Osteoartrite.
Desfechos: WOMAC (dor) (12 e 26 semanas), Dor em repouso (VAS) (12 e 26 semanas), WOMAC global para dor, Eventos adverso
CI: Confidence interval; MD: Mean difference
a. ausência de análise por intenção de tratamento
b. ausência de cegamento
c. Heterogeneidade alta
d. Intervalo de confiança longo

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

Foram realizadas 7 análises (7 desfechos) na comparação entre injeção intra-articular com ácido hialurônico e solução salina, e 4 análises (4 desfechos) na comparação com esteroides, com seguimento em tempos diferentes (8 semanas a 52 semanas). Em apenas 2 desfechos houve diferença de efeito entre as comparações:

1. *Na comparação entre Ácido Hialurônico e Solução Salina: redução no escore Western Ontario McMaster University Osteoarthritis (WOMAC global) de 0.16 pontos favorável ao ácido hialurônico, em uma escala que varia de 0 a 96 pontos;*

2. *Aumento de eventos adversos em 13% (NNH: 8) com o uso de Ácido hialurônico na comparação com esteroides;*

3. *Único estudo[3]0 incluído na atualização na comparação AH vs Esteroide o esteroide tem melhora de escore melhor que o AH em avaliação de 2 semanas. Na avaliação de três meses os valores não diferença com significância.*

Esta atualização confirma os achados anteriores e reforça a ausência de evidências de alta qualidade que sustentem o uso de ácido hialurônico no tratamento de osteoartrite de joelho.

Referências

1. Katz J N, Kaetlyn RA Arant, Richard FL. Diagnosis and treatment of hip and knee osteoarthritis: A review JAMA. 2021 February 09; 325(6): 568–578. doi:10.1001/jama.2020.22171
2. Anhesini M, Anzai A, Katayama H, Spir IAZ, Nery MM, Tiezzi OS, Otani P, Bernardo WM. Use of intra-articular hyaluronic acid in knee osteoarthritis or osteoarthritis. Rev Assoc Med Bras. 2023 Oct;69(8):e2023D698. https://doi.org/10.1590/1806-9282.2023d698.
3. Baltzer, AWA, Moser C, Jansen S A, Krauspe R. Autologous conditioned serum (Orthokine) is an effective treatment for knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2009 Feb;17(2):152-60. doi: 10.1016/j.joca.2008.06.014. Epub 2008 Jul 31
4. Chevalier X, Jerosch J, Goupille P, van Dijk N. Single, intra-articular treatment with 6 ml hylan G-F 20 in patients with symptomatic primary osteoarthritis of the knee: a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Rheum Dis. 2010 Jan;69(1):113-9. doi: 10.1136/ard.2008.094623.
5. Day R, Brooks P, Conaghan PG, Petersen M; Multicenter Trial Grou. A double blind, randomized, multicenter, parallel group study of the effectiveness and tolerance of intraarticular hyaluronan in osteoarthritis of the knee. J Rheumatol. 2004 Apr;31(4):775-82.
6. Dougados M, Nguyen M, Listrat V, Amor B. High molecular weight sodium hyaluronate (hyalectin) in osteoarthritis of the knee: a 1 year placebo-controlled trial. Osteoarthritis Cartilage. 1993 Apr;1(2):97-103.
7.Pham T, Le Henanff A, Ravaud P, Dieppe P, Paolozzi L, Dougados M. Evaluation of the symptomatic and structural efficacy of a new hyaluronic acid compound, NRD101, in comparison with diacerein and placebo in a 1 year randomised controlled study in symptomatic knee osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 2004 Dec;63(12):1611-7. Epub 2004 Aug 26.
8. Huskisson EC, Donnelly S. Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee. Rheumatology (Oxford). 1999 Jul;38(7):602-7. PubMed [citation
9. Karlsson J, Sjögren LS, Lohmander LS. Comparison of two hyaluronan drugs and placebo in patients with knee osteoarthritis. A controlled, randomized, double-blind, parallel-design multicentre study. Rheumatology (Oxford). 2002 Nov;41(11):1240-8.
10. Migliore A, Blicharski T, Plebanski R, Zegota Z. Knee Osteoarthritis Pain Management with an Innovative Highand Low Molecular Weight Hyaluronic Acid Formulation (HA-HL): A Randomized Clinical Trial. Rheumatol Ther (2021) 8:1617–1636. doi: 10.1007/s40744-021-00363-3.
11. Altman RD, Akermark C, Beaulieu AD, Schnitzer T. Efficacy and safety of a single intra-articular injection of

nonanimal stabilized hyaluronic acid (NASHA) in patients with osteoarthritis of the knee. OsteoArthritis and Cartilage (2004) 12, 642e649 2004 doi: 10.1016/j.joca.2004.04.010.
12. Altman RD, Rosen JE, Bloch DA, Hatoum H. A double-blind, randomized, saline-controlled study of the efficacy and safety of EUFLEXXA for treatment of painful osteoarthritis of the knee, with an open-label safety extension (the FLEXX trial). Semin Arthritis Rheum. 2009 Aug;39(1):1-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2009.04.00.
13. Petterson SC, Plancher KD. Single intra-articular injection of lightly cross-linked hyaluronic acid reduces knee pain in symptomatic knee osteoarthritis: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2019 Jun;27(6):1992-2002. doi: 10.1007/s00167-018-5114-0.
14. Brandt KD, Block JA, Michalski JP, Moreland LW, Caldwell JR, Lavin PT. Efficacy and safety of intraarticular sodium hyaluronate in knee osteoarthritis. ORTHOVISC Study Group. Clin Orthop Relat Res. 2001 Apr;(385):130-43.
15. Hangody L, Szody R, Lukasik P, Zgadzaj W. Intraarticular Injection of a Cross-Linked Sodium Hyaluronate Combined with Triamcinolone Hexacetonide (Cingal) to Provide Symptomatic Relief of Osteoarthritis of the Knee: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Clinical Trial. Cartilage. 2018 Jul;9(3):276-283. doi: 10.1177/1947603517703732.
16. Huang TL, Chang CC, Lee CH, Chen SC. Intra-articular injections of sodium hyaluronate (Hyalgan®) in osteoarthritis of the knee. a randomized, controlled, double-blind, multicenter trial in the Asian population. BMC Musculoskelet Disord. 2011 Oct 6; 12:221. doi: 10.1186/1471-2474-12-221.
17. Arden NK, Åkermark C, Andersson M, Todman MG. A randomized saline-controlled trial of NASHA hyaluronic acid for knee osteoarthritis. Curr Med Res Opin. 2014 Feb;30(2):279-86. doi: 10.1185/03007995.2013.855631.
18. Henderson EB, Smith EC, Pegley F, Blake DR. Intra-articular injections of 750 kD hyaluronan in the treatment of osteoarthritis: a randomised single centre double-blind placebo-controlled trial of 91 patients demonstrating lack of efficacy. Ann Rheum Dis. 1994 Aug;53(8):529-34.
19. Strand V, Baraf H S B, Lavin P T, Lim S. A multicenter, randomized controlled trial comparing a single intra-articular injection of Gel-200, a new cross-linked formulation of hyaluronic acid, to phosphate buffered saline for treatment of osteoarthritis of the knee. Osteoarthritis Cartilage. 2012 May;20(5):350-356. doi: 10.1016/j.joca.2012.01.013. Epub 2012 Feb.
20. Askari A, Gholami T, NaghiZadeh MM, Farjam M. Hyaluronic acid compared with corticosteroid injections for the treatment of osteoarthritis of the knee: a randomized control trail. Springerplus. 2016 Apr 12; 5:442. doi: 10.1186/s40064-016-2020-0.
21. Maia PAV, Cossich VRA, Salles-Neto JI, Aguiar DP, de Sousa EB. Viscosupplementation improves pain, function and muscle strength, but not proprioception, in patients with knee osteoarthritis: a prospective randomized trial. Clinics (Sao Paulo). 2019 Nov 25;74:e1207. doi: 10.6061/clinics/2019/e1207.

22. Caborn D, Rush J, Lanzer W, Parenti D, A randomized, single-blind comparison of the efficacy and tolerability of hylan G-F 20 and triamcinolone hexacetonide in patients with osteoarthritis of the knee J Rheumatol. 2004 Feb;31(2):333-4.
23. Tammachote N, Kanitnate S, Yakumpor T, Panichkul P. Intra-Articular, Single-Shot Hylan G-F 20 Hyaluronic Acid Injection Compared with Corticosteroid in Knee Osteoarthritis: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. J Bone Joint Surg Am. 2016 Jun 1;98(11):885-92. doi: 10.2106/JBJS.15.00544.
24. Skwara A, Ponelis R, Tibesku CO, Rosenbaum D. Gait patterns after intraarticular treatment of patients with osteoarthritis of the knee--hyaluronan versus triamcinolone: a prospective, randomized, doubleblind, monocentric study. Eur J Med Res. 2009 Apr 16;14(4):157-64.
25.Bisicchia S, Bernardi G, Tudisco C. HYADD 4 versus methylprednisolone acetate in symptomatic knee osteoarthritis: a single-centre single blind prospective randomised controlled clinical study with 1-year follow-up. Clin Exp Rheumatol. 2016 Sep-Oct;34(5):857-863.
26. Shimizu M, Higuchi H, Takagishi K, Shinozaki. Clinical and biochemical characteristics after intra-articular injection for the treatment of osteoarthritis of the knee: prospective randomized study of sodium hyaluronate and corticosteroid. J Orthop Sci. 2010 Jan;15(1):51-6. doi: 10.1007/s00776-009-1421-0.
27. Tasciotaoglu F, Oner C. Efficacy of intra-articular sodium hyaluronate in the treatment of knee osteoarthritis. Clin Rheumatol. 2003 May;22(2):112-7.
28.Housman L, Arden N, Schnitzer TJ, Birbara C. Intra-articular hylastan versus steroid for knee osteoarthritis. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2014 Jul;22(7):1684-92. doi: 10.1007/s00167-013-2438-7.
29. Leighton R, Akermark C, Therrien R, Richardson JB. NASHA hyaluronic acid vs. methylprednisolone for knee osteoarthritis: a prospective, multi-centre, randomized, non-inferiority trial. Osteoarthritis Cartilage. 2014 Jan;22(1):17-25. doi: 10.1016/j.joca.2013.10.009.
30. Khan TM, Mehmood MZ, Riaz J, Nawaz Z. Comparison of the Effectiveness of Intra-articular Infiltration of Hyaluronic Acid and Corticosteroids in the Management of Knee Osteoarthritis: A Prospective Comparative Study. Cureus. 2023 Dec 13;15(12):e50449. doi: 10.7759/cureus.50449.