

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

Mauricio Anhesini^{1,2}; Adriano Anzai¹; Haroldo Katayama¹; Ighor A. Z. Spir¹; Mary Martins Nery¹; Oswaldo S. Tiezzi¹; Pericles Otani^{1,2}; Wanderley M. Bernardo³ – maio de 2023.

1. Núcleo de MBE da Unimed de 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 de publicação: 22/09/2023

INTRODUÇÃO

Com prevalência mundial estimada de 3%, a osteoartrite está entre os problemas mais frequentes na prática clínica adulta com idade avançada. Considerada uma doença só de desgaste da cartilagem articular por muito tempo, hoje com o avanço na compreensão da doença, 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, desalinhamento 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 joelho (OA) começa com a informação clara e consistente sobre a história da doença aos pacientes, esclarecendo dos 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 viscosuplementação, foi a primeira indicação de uso clínico na ortopedia e traumatologia, com o objetivo de tratar as lesões da cartilagem articular devido seu efeito lubrificante, mecânico e bioquímico, resultando alívio parcial dos sintomas dolorosos 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.

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?

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).

Fontes de informações consultadas e estratégias de busca

As buscas foram realizadas na base Medline (Pubmed), com os seguintes termos: (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;
Ensaio clínico randomizado (ECR);
Sem restrição de período;
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;
Ensaio clínico randomizado (ECR) para avaliação de eficácia.

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 07 desfechos (Evento adversos e clínicos) com prioridade para desfecho categórico e/ou média (dp). Análise de subgrupos: AH

versus CORTICOIDE e AH vs SOLUÇÃO SALINA (SS). Desfechos – WOMAC global – WOMAC dor – WOMAC funcional – KSS global – VAS global. Medidos com variável contínua (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), 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.

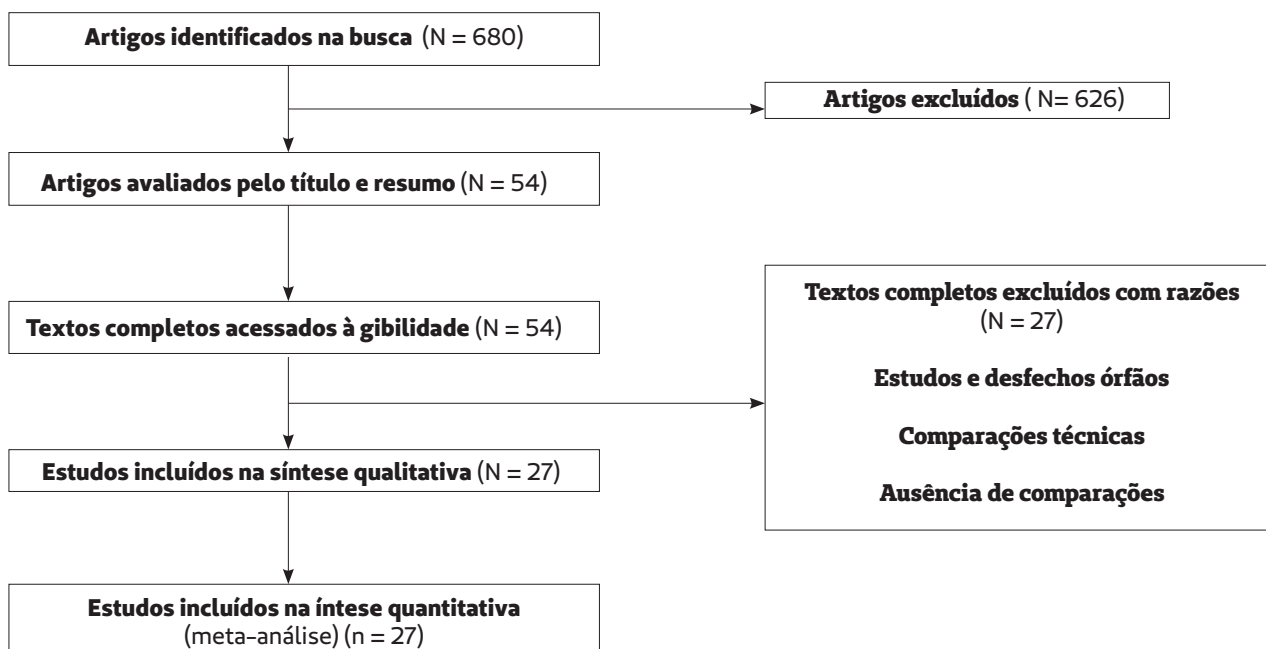


Figura 1: Fluxograma dos trabalhos selecionados

Foram recuperados 680 trabalhos, dos quais atendendo aos critérios de elegibilidade foram selecionados 27 estudos²⁻²⁸, sendo 17 comparações contra solução salina (tabela 1a)²⁻¹⁸ e 10 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).

Table 1a - Included studies - Hyaluronic Acid versus Saline Solution - Intra-articular Injection

Author/year	Patients number		Outcomes measured - Instrument		Adverse effects reported	Molecular weight	Injection number	Follow-up weeks
	Hyaluronic Acid	Saline Solution	Pain	Function				
Altman RD 2004	173	174	WOMAC	WOMAC	yes	high	1	24
Altman RD 2009	293	295	WOMAC	WOMAC	yes	high	3	26
Arden N 2013	108	110	WOMAC	WOMAC	yes	Intermediate	1	6
Baltzer AWA 2008	135	107	WOMAC	VAS	yes	high	3	26
Brandt KD 2001	114	112	WOMAC		yes	Intermediate	3	16
Chevalier X 2010	124	129	WOMAC	WOMAC	yes	high	1	26
Day R 2004	116	124	WOMAC		yes	high	5	18
Dougados M 1993	55	55	VAS	Lequesne index	yes	high	4	52

Hangody L 2018	150	69	WOMAC	WOMAC	yes	Intermediate	1	2
Henderson EB 1994	45	46	VAS	VAS	yes	high	4	5
Huang TL 2011	98	100	"Pain on walking (VAS)"	WOMAC	yes	low	5	25
Huskisson EC1999	50	50	"Pain on walking (VAS)"	Lequesne index	yes	high	5	24
Karlsson J 2002	88	66	VAS	Lequesne index	yes	high	3	52
Migliore A 2021	347	345	VAS	Lequesne index	yes	low/high	1	24
Petterson SC 2019	184	185	WOMAC	WOMAC	yes	high	1	26
Pham T 2004	131	85	Global pain (VAS)	Lequesne index	no	Intermediate	3	52
Strand V 2012	251	128	WOMAC		yes	Intermediate	1	1

Tabela 1a – descrição dos estudos comparando ácido hialurônico com solução salina (n: 17)

Foram estudados 1.677 pacientes com osteoartrite ou osteoartrose de joelho, submetidos a injeção intra-articular (IA) de ácido hialurônico (n: 847) comparado a esteróides (n: 830), 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).

Table 1b – Included studies – Hyaluronic Acid versus Steroids – Intra-articular Injection

Author/year	Patients number		Outcomes measured – Instrument		Adverse effects reported	Molecular weight	Injection number	Follow-up weeks
	Hyaluronic Acid	Saline Solution	Pain	Function				
Askari A 2016	71	69	WOMAC	VAS	no	high	high	12
Bisicchia S 2016	75	75	WOMAC		no	high	high	26 and 52
Caborn D 2004	113	102	WOMAC / VAS	WOMAC	no	high	high	26
Maia PAV 2019	16	12	WOMAC	WOMAC	no	high	high	24
Shimizu M 2010	32	29	VAS		no	high	high	24
Skwara A 2009	30	30	VAS	Lequesne index	no	Intermediate	Intermediate	12
Tammachote N 2016	50	49	VAS	WOMAC	yes	high	high	24
Tasciotaoglu F 2003	28	27	VAS	Lequesne index	yes	high	high	26
Housman L 2014	129	132	WOMAC		yes	high	high	26
Leighton R 2014	221	221	WOMAC		yes	Intermediate	Intermediate	26

Tabela 1b – descrição dos estudos comparando ácido hialurônico com esteróides (n: 10)

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).

Table 2a - BIAS RISK - HYALURONIC ACID VERSUS PLACEBO

Author/year	Randomization	Allocation	Double blind	Evaluator blindness	Losses	Prognostic	Outcomes	Intention to treat	Sample	Interruption
Baltzer AWA 2008	Green	Green	Red	Green	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Green
Chevalier X 2010	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Day R 2004	Green	Green	Red	Green	Green	Green	Green	Red	Green	Green
Dougados M 1993	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Pham T 2004	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green	Green	Red	Green	Green
Huskisson EC 1999	Green	Yellow	Red	Green	Red	Green	Green	Red	Green	Green
Karlsson J 2002	Green	Green	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Migliore A 2021	Green	Green	Red	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Green
Altman RD 2004	Green	Green	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Altman RD 2009	Green	Green	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Petterson SC 2019	Green	Green	Yellow	Green	Red	Green	Green	Red	Green	Red
Brandt KD 2001	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Hangody L 2018	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green

Huang TL 2011												
Arden NK 2014												
Henderson EB 1994												
Strand V 2012												
SUBTITLE	Low bias risk					Without information			High Bias Risk			

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 esteróides 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)

Table 2b - BIAS RISK - HYALURONIC ACID VERSUS STEROIDS										
AUTHOR/YEAR	Randomi- zation	Alloca- tion	Double blind	Evalua- tor blind- ness	Losses	Prognostic	Outco- mes	Inten- tion to treat	Sam- ple	Interrup- tion
Askari A 2016										
Maia PAV 2019										
Caborn D 2004										
Tammachote N 2016										
Skwara A 2009										
Bisicchia S 2016										
Shimizu M 2010										

Tasciotaoglu F 2003										
Housman L 2014										
Leighton R 2014										
SUBTITLE	Low bias risk				Without information			High Bias Risk		

Tabela 2b – risco global de vieses nos estudos comparando IA de AH e de esteróides

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).

Table 3a - HYALURONIC ACID VS SALINE SOLUTION - Results

AUTHOR/ YEAR	WOMAC - FUNCTION (BASELINE REDUCTION) 26 weeks (Medi- an ± SD) (N)		WOMAC - PAIN (BASELINE REDUCTION) 26 weeks (Medi- an ± SD) (N)		VAS (0 -100) - PAIN (WALKING) 26 to 52 weeks (Median ± SD) (N)		Lequesne's Function- al Index 26 to 52 weeks (Median ± SD) (N)		Adverse events n/N		VAS (0 -100) - PAIN REDUC- TION (REST) 52 weeks (Medi- an ± SD) (N)		WOMAC GLOBAL - PAIN 18 to 26 weeks (Median ± SD) (N)	
	Hyalu- ronic Acid	Saline Solu- tion	Hyalu- ronic Acid	Saline Solu- tion	Hyalu- ronic Acid	Saline Solu- tion	Hyalu- ronic Acid	Saline Solu- tion	Hyalu- ronic Acid	Saline Solution	Hyalu- ronic Acid	Saline Solu- tion	Hyalu- ronic Acid	Saline Solu- tion
Baltzer AWA 2008	3.74 (2.44) (135)	3.94 (2.48) (107)			49.3 (25.9) (135)	48.2 (25.59) (107)			51/135	30/107			3.75 (2.42) (135)	3.93 (2.38) (107)
Baltzer AWA 2008									70/124	79/129			1.43 (0.06) (124)	1.59 (0.058) (129)
Chevalier X 2010													3.84 (3.27) (116)	4.61 (3.14) (124)
Day R 2004					38.9 (30.9) (55)	32.71 (28.8) (55)	4.4(5.1) (55)	2.7 (4.1) (55)	18/55	18/55	17.9 (30.0) (55)	16.9 (23.4) (55)		
Dougados M 1993							20.0 (16.5) (131)	18.9 (16.9) (85)			33.5 (28.5) (131)	34.5 (27.4) (85)		
Pham T 2004					39.4 (27.8) (50)		11.2 (4.4) (50)	12.6 (4.8) (50)	17/50	14/50				
Huskisson EC 1999							4.4 (4.1) (88)	4.7 (4.4) (66)	51/88	50/66				

Revisão SISTEMÁTICA

Karlsson J 2002					29 (24) (347)	33 (24) (345)	7.4 (4.1) (347)	8.2 (4.3) (345)	187/347	180/345				
Migliore A 2021						33 (24) (345)	7.4 (4.1) (347)	8.2 (4.3) (345)	187/347	180/345				
Altman RD 2004	5.82 (12.16) (173)	7.42 (13.52) (174)	2.50 (4.00) (173)	2.89 (4.17) (174)					112/173	114/174				
Altman RD 2009	19.6 (31.27) (293)	15.4 (29.33) (295)	19.2 (26.8) (293)	16.3 (26.8) (295)	30.0 (26.1) (293)	36.1 (28.6) (295)			158/293	168/295				
Petterson SC 2019	32.5 (24.8) (184)	33.1 (25.2) (185)			31.9 (22.0) (184)	30.9 (22.9) (185)			121/184	123/185				
Brandt KD 2001			2.1 (0.7) (114)	2.0 (0.7) (112)					76/114	74/112				
Hangody L 2018			39.5 (22.8) (150)	32.9 (23.6) (69)										
Huang TL 2011			29.28 (1.92) (100)	21.52 (1.94) (98)	17.00 (14.32) (100)	21.53 (15.69) (100)			39/100	48/100				
Arden NK 2014									68/108	69/110				
Henderson EB 1994									21/45	10 de 46				
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

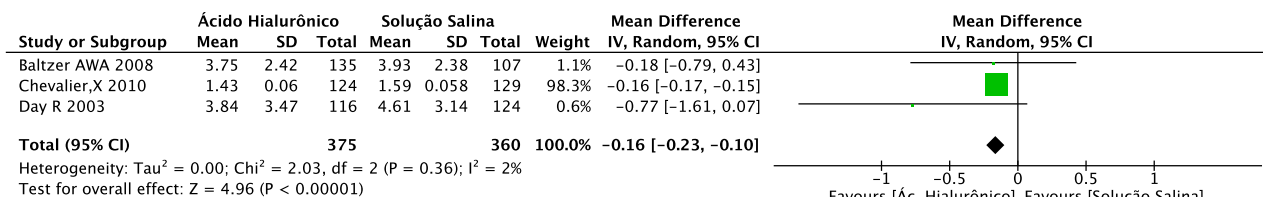


Figura 2 – Western Ontario McMaster University Osteoarthritis (WOMAC global) – IA-AH vs IA-SS

Na avaliação da dor usando o escore WOMAC global (Fig 2), comparando IA-AH (n: 375) e IA-SS (n: 360), foram incluídos três estudos²⁻⁴. 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

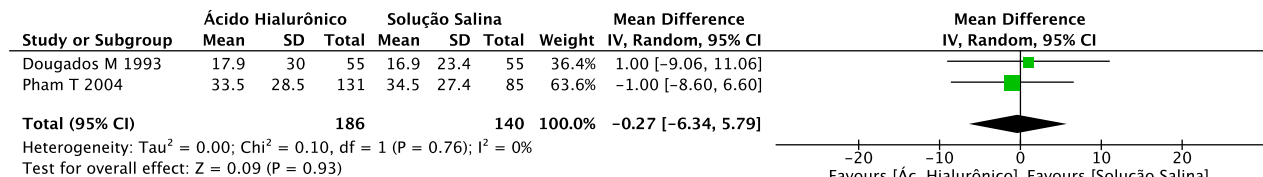


Figura 3 – Diminuição da dor em repouso (VAS) – IA-AH vs IA-SS

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 estudos^{5,6}. 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

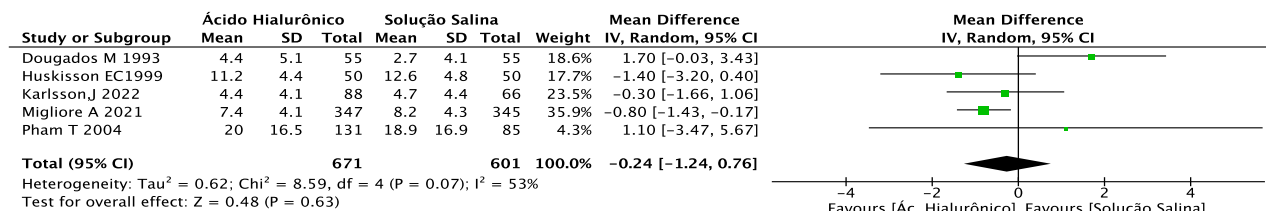


Figura 4 – Índice funcional Lequesne's de 26 e 52 semanas – IA-AH vs IA-SS

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

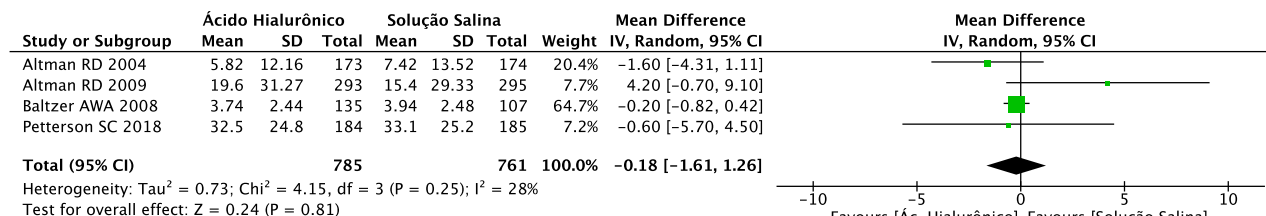


Figura 5 – WOMAC (sub escala funcional) – diminuição do escore – IA-AH vs IA-SS

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

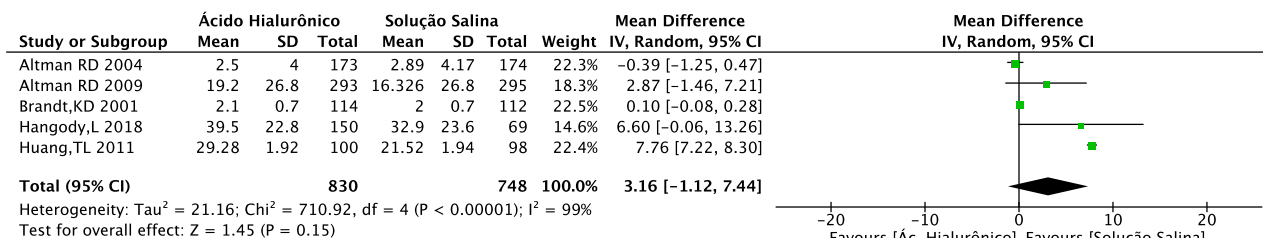


Figura 6 – WOMAC (sub escala dor) – diminuição do escore – IA-AH vs IA-SS

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

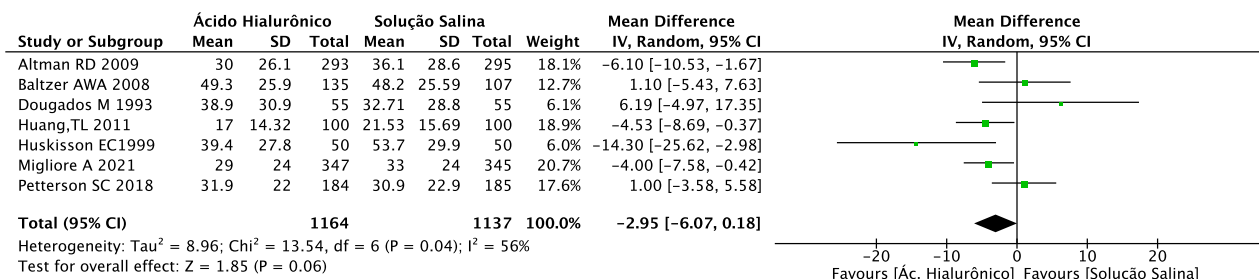


Figura 7 – Diminuição da dor em caminhada (VAS) – IA-AH vs IA-SS

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

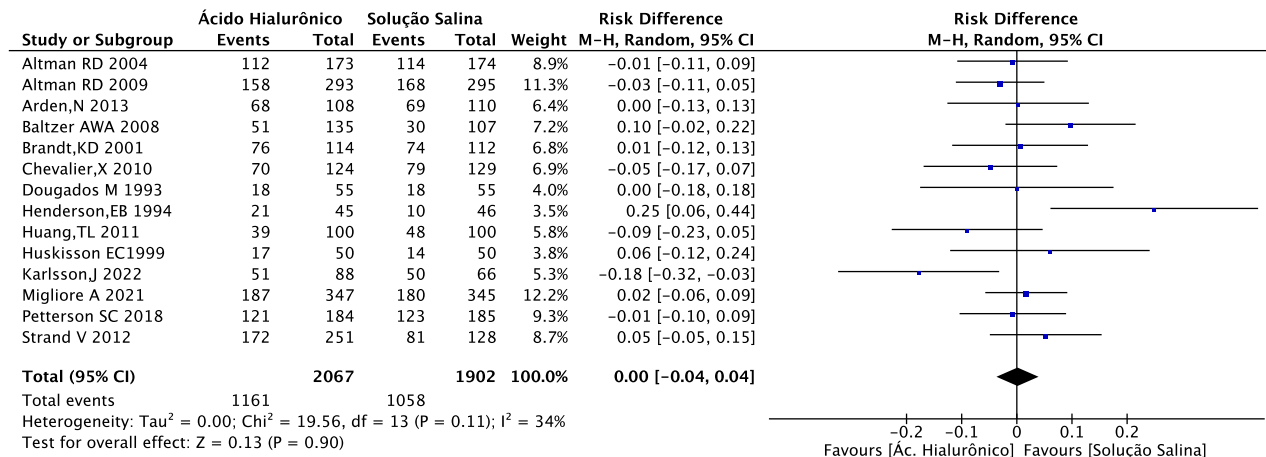


Figura 8 – Eventos adversos – IA-AH vs IA-SS

Na avaliação dos eventos adversos entre IA-AH e IA-SS foram incluídos quatorze estudos com 2067 pacientes no grupo AH (intervenção) e 1902 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 ESTERÓIDES (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).

Table 3b – HYALURONIC ACID VS STEROIDS – Results

AUTHOR/ YEAR	WOMAC - PAIN 12 weeks (Median ± SD) (N)		WOMAC - PAIN (BASELINE REDUCTION) 26 weeks (Median ± SD) (N)		VAS (0 -100) - PAIN 12 weeks (Median ± SD) (N)		VAS (0 -100) - PAIN 26 weeks (Median ± SD) (N)		WOMAC GLOBAL 26 weeks (Median ± SD) (N)		WOMAC GLOBAL 52 weeks (Median ± SD) (N)		Adverse events n/N	
	Hyal- uronic Acid	Saline Solu- tion	Hyal- uronic Acid	Saline Solu- tion	Hyal- uronic Acid	Saline Solu- tion	Hyal- uronic Acid	Saline Solu- tion	Hyal- uronic Acid	Saline Solu- tion	Hyal- uronic Acid	Saline Solu- tion	Hyal- uronic Acid	Saline Solu- tion
Askari A 2016	13.22 (4.24) (71)	12.60 (3.69) (69)			6.7 (2.01) (71)	6.56 (2.15) (69)								
Maia PAV 2019	14.3 (3.6) (16)	7.1 (3.9) (12)												
Caborn D 2004			0.7 (0.1) (113)	0.4 (0.1) (102)			28.0 (2.5) (113)	12.4 (2.6) (102)	18.4 (1.7) (113)	10.4 (1.8) (102)			87/113	71/102
Tam- machote N 2016			21 (15) (55)	21 (19) (55)			24 (22) (55)	21 (22) (55)						
Skwara A 2009					44.0 (22.3) (30)	45.8 (27.8) (30)								
Bisicchia S 2016							4.0 (2.0) (75)	5.0 (1.0) (75)	27.3 (10.8) (75)	36.0 (7.1) (75)	39.6 (17.9) (75)	42.3 (7.5) (75)		

Shimizu M 2010							21.5 (19.3)	22.6 (18.3)						
Tasciotoag- lu F 2003							23.56 (10.11)	26.46 (14.30)					16/30	13/30
Housman L 2014													91/130	81/132
Leighton R 2014													50/221	9/221

Tabela 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

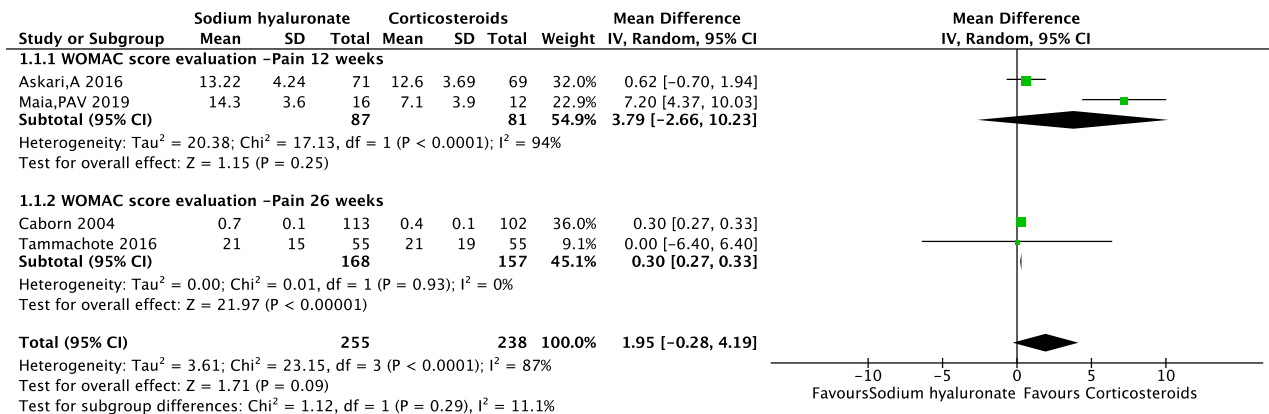


Figura 9 – Escore WOMAC dor (12 e 26 semanas) – IA-AH versus IA-E

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

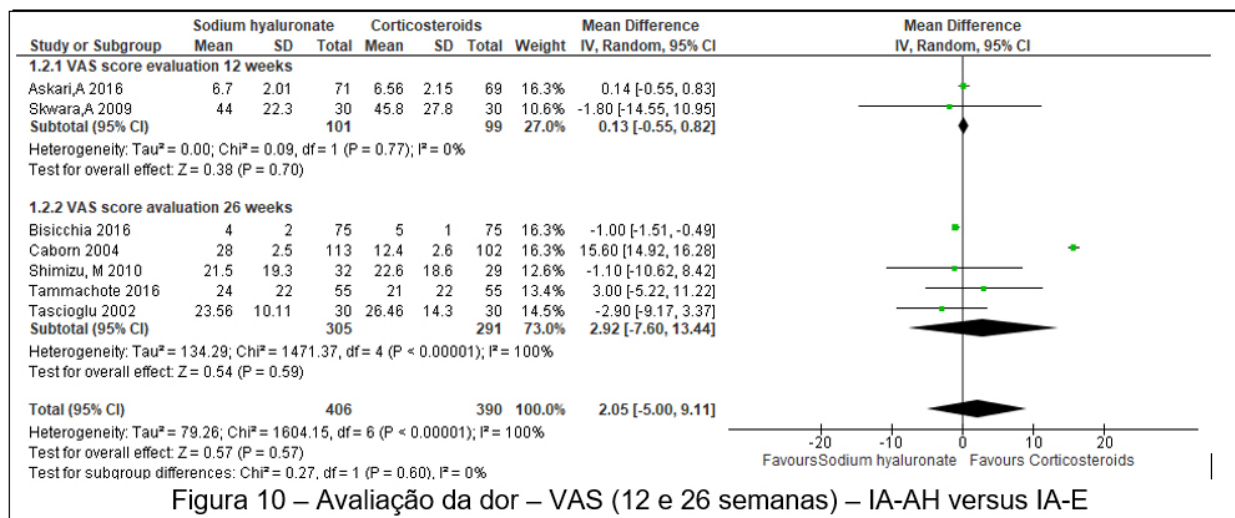


Figura 10 – Avaliação da dor – VAS (12 e 26 semanas) – IA-AH versus IA-E

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

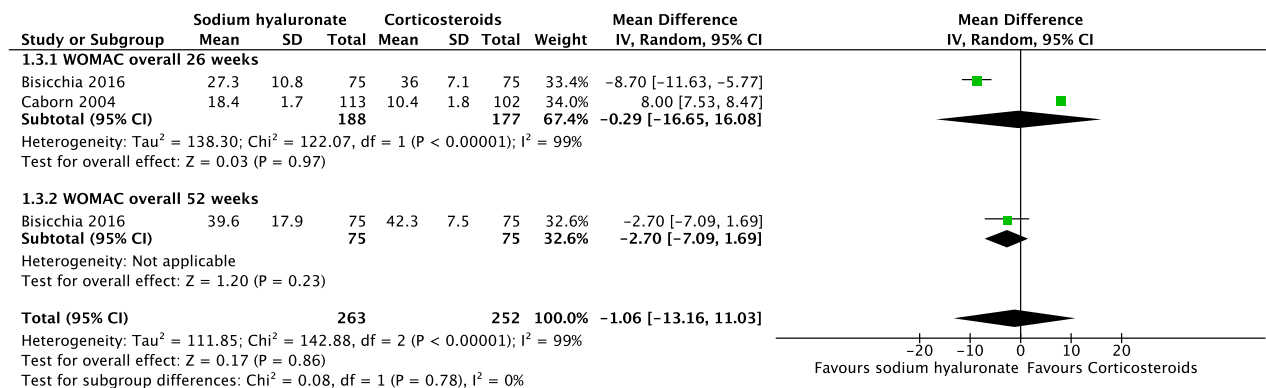


Figura 11 – Avaliação da dor – WOMAC global (26 e 52 semanas) – IA-AH versus IA-E

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

Study or Subgroup	Sodium hyaluronate		Corticosteroids		Weight	Risk Difference M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Caborn 2004	87	113	71	102	23.3%	0.07 [-0.04, 0.19]
Housman,L 2013	91	130	81	132	24.3%	0.09 [-0.03, 0.20]
Leighton,R 2014	50	221	9	221	45.4%	0.19 [0.12, 0.25]
Tascioglu 2002	16	30	13	30	7.0%	0.10 [-0.15, 0.35]
Total (95% CI)		494		485	100.0%	0.13 [0.06, 0.20]
Total events	244		174			
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 4.70, df = 3 (P = 0.19); I ² = 36%						
Test for overall effect: Z = 3.62 (P = 0.0003)						

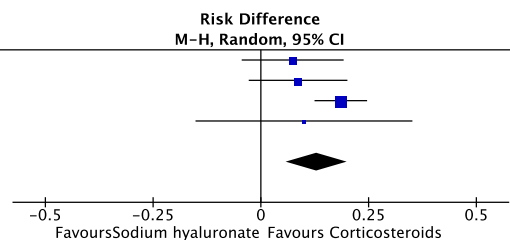


Figura 12 – Eventos adversos – IA-AH versus IA-E

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).

Qualidade da evidência por comparação e desfecho (Tabelas 4 e 5)

TABLE 4 - Question: Knee Infiltration with Hyaluronic Acid versus Saline Solution - GRADE

STUDIES NUMBER	STUDY DESIGN	CERTAINTY ASSESSMENT					PATIENTS NUMBER		EFFECT		CERTAINTY	IMPOR-TANCE
		BIAS RISK	INCON-SIS-TENCE	INDIRECT EVI-DENCE	IMPRECI-SION	OTHER CON-SIDER-ATIONS	HYAL-URONIC ACID	SALINE SOLUTION	RELA-TIVE (95% CI)	ABSOLUTE (95% CI)		
WOMAC global - pain - 18 to 26 weeks												
3	Randomized Clinical Trials	serious ^{a,b}	serious ^c	not serious	serious ^d	none	375	360	-	MD 0.16 lower (0.23 lower to 0.1 lower)	⊕○○○ Very low	
VAS - pain reduction (rest) - 52 weeks												
2	Randomized Clinical Trials	serious ^{a,b}	serious ^c	not serious	serious ^d	none	186	140	-	MD 0.27 lower (6.34 lower to 5.79 higher)	⊕○○○ Very low	

CERTAINTY ASSESSMENT							PATIENTS NUMBER		EFFECT		CERTAIN- TY	IMPOR- TANCE
STUD- IES NUM- BER	STUDY DE- SIGN	BIAS RISK	INCON- SIS- TENCE	INDIRECT EVI- DENCE	IMPRECI- SION	OTHER CON- SIDER- ATIONS	HYAL- URONIC ACID	SALINE SOLUTION	RELA- TIVE (95% CI)	ABSOLUTE (95% CI)		
Lequesne's Functional Index - 26 and 52 weeks												
5	Random- ized Clini- cal Trials	serious ^{a,b}	seri- ousc	not serious	seri- ousd	none	671	601	-	MD 0.24 lower (1.24 low- er to 0.76 higher)	⊕○○○ Very low	
WOMAC - FUNCTIONAL - REDUCTION from Base Line - 26 weeks												
4	Random- ized Clini- cal Trials	serious ^{a,b}	seri- ousc	not serious	seri- ousd	none	785	761	-	MD 0.18 lower (1.61 low- er to 1.26 higher)	⊕○○○ Very low	
WOMAC - PAIN - REDUCTION from Base Line - 26 weeks												
5	Random- ized Clini- cal Trials	serious ^{a,b}	seri- ousc	not serious	seri- ousd	none	830	748	-	MD 3.16 higher (1.12 low- er to 7.44 higher)	⊕○○○ Very low	

STUDIES NUMBER	STUDY DESIGN	CERTAINTY ASSESSMENT					PATIENTS NUMBER		EFFECT		CERTAINTY	IMPORTANCE
		BIAS RISK	INCONSISTENCE	INDIRECT EVIDENCE	IMPRECISION	OTHER CONSIDERATIONS	HYALURONIC ACID	SALINE SOLUTION	RELATIVE (95% CI)	ABSOLUTE (95% CI)		
VAS 0-100 PAIN (walking) - 26 to 52 weeks												
7	Randomized Clinical Trials	serious ^{a,b}	serious ^c	not serious	serious ^d	none	1164	1137	-	MD 2.95 lower (6.07 lower to 0.18 higher)	⊕○○○ Very low	
Adverse Events												
14	Randomized Clinical Trials	serious ^{a,b}	serious ^c	not serious	serious ^d	none	1161/2067 (56.2%)	1058/1902 (55.6%)	l	0 less by 1.000	⊕○○○ Very low	

CI: Confidence interval; **MD:** Mean difference

a. without intention to treat analysis

b. unblinded

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

Defechos: 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.

TABLE 5 - Question: Knee Infiltration with Hyaluronic Acid versus Steroids - GRADE

CERTAINTY ASSESSMENT							PATIENTS NUMBER		EFFECT		CERTAIN- TY	IMPOR- TANCE
STUD- IES NUM- BER	STUDY DE- SIGN	BIAS RISK	INCON- SIS- TENCE	INDIRECT EVI- DENCE	IMPRECI- SION	OTHER CON- SIDER- ATIONS	HYAL- URONIC ACID	SALINE SOLUTION	RELA- TIVE (95% CI)	ABSO- LUTE (95% CI)		
WOMAC score evaluation - Pain												
4	Random- ized Clini- cal Trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	255	238	-	MD 1.95 higher (0.28 lower to 4.19 higher)	⊕⊕⊕⊕ High	
VAS score evaluation - Pain												
7	Random- ized Clinical Trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	406	390	-	MD 2.05 higher (5 lower to 9.11 higher)	⊕⊕○○ low	
WOMAC overall												
2	Randomi- zed Clinical Trials	not se- rious	seriou- sa	not serious	not serious	none	150	150	-	MD 1.06 lower (13.16 lower to 11.03 higher)	⊕⊕⊕○ Moder- ate	

CERTAINTY ASSESSMENT							PATIENTS NUMBER		EFFECT		CERTAIN- TY	IMPOR- TANCE
STUD- IES NUM- BER	STUDY DE- SIGN	BIAS RISK	INCON- SIS- TENCE	INDIRECT EVI- DENCE	IMPRECI- SION	OTHER CON- SIDER- ATIONS	HYAL- URONIC ACID	SALINE SOLUTION	RELA- TIVE (95% CI)	ABSO- LUTE (95% CI)		
Adverse events												
4	Randomi- zed Clinical Trials	not se- rious	seriou- sa	not serious	not serious	none	244/494 (49.4%)	174/485 (35.9%)	-	130 less by 1.000 (200 less to 60 less)	⊕⊕⊕○ Moder- ate	

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 esteróides, 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 esteróides.

Referências

1. Katz J N, MD, MSc^{1,2,3}, Kaetlyn R. Arant, BA¹, Richard F. Loeser. M *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. 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
3. 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.
4. 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.

Referências

5. Dougados M, Nguyen M, Lustrat 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.
6. 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.
7. Huskisson EC, Donnelly S. Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 Jul;38(7):602-7. PubMed [citation]
8. 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.
9. Migliore A, Blicharski T, Plebanski R, Zegota Z. Knee Osteoarthritis Pain Management with an Innovative High and Low Molecular Weight Hyaluronic Acid Formulation (HA-HL): A Randomized Clinical Trial. *Rheumatol Ther (2021)* 8:1617-1636 <https://doi.org/10.1007/s40744-021-00363-3>.
10. Altman RD, Akermark C, Beaulieu AD, Schnitzer T. Efficacy and safety of a single intra-articular injection of non-animal 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.
11. 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.

Referências

12. 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.
13. 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.
14. Hangody L, Szody R, Lukaszik 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.

Referências

19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.

Revisão SISTEMÁTICA

Referências

26. Tasciotoaglu F, Oner C. Efficacy of intra-articular sodium hyaluronate in the treatment of knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 2003 May;22(2):112-7.

27. 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.

28. 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.