

Gustavo Constantino de Campos

**Efeito da associação da triancinolona à  
viscossuplementação do joelho**

Tese apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São Paulo  
para obtenção do título de Doutor em  
Ciências

Programa de Ortopedia e Traumatologia  
Orientador: Dra. Márcia Uchôa de  
Rezende

**São Paulo**

**2013**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Campos, Gustavo Constantino de  
Efeito da associação da triancinolona à viscosuplementação do joelho / Gustavo  
Constantino de Campos. -- São Paulo, 2013.  
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.  
Programa de Ortopedia e Traumatologia.  
Orientadora: Márcia Uchôa de Rezende.

Descritores: 1.Osteoartrite do joelho 2.Injeções intra-articulares  
3.Viscosuplementação 4.Ácido hialurônico 5.Corticosteróides 6.Medição da dor  
7.Resultado de tratamento 8.Ensaio clínico 9.Ensaio clínico controlado aleatório  
10.Método duplo-cego

USP/FM/DBD-436/13

## **DEDICATÓRIAS**

A Deus, por estar sempre ao meu lado, a me dar calma e perseverança.

A minha filhinha querida Maria Carolina, por quem desejo sempre tornar-me uma pessoa melhor.

A minha mãe, pelo apoio e pelo carinho.

A meu pai, meu grande exemplo.

As minhas irmãs, pela amizade.

## **AGRADECIMENTOS**

A Dra. Márcia Uchôa, exemplo de dedicação e amor à profissão. Idealizadora e grande incentivadora deste projeto.

Ao Prof. Dr. Olavo Pires de Camargo, pela oportunidade e pelo apoio.

Aos colegas Alexandre Pailo, Renato Frucchi e Tiago Pasqualim, pela amizade e grande ajuda.

A Tania Maria Borges e Rosana Costa, pela atenção e simpatia

Aos pacientes, motivo de tudo.

## **NORMATIZAÇÃO**

## **NORMATIZAÇÃO ADOTADA**

Esta tese de doutorado está de acordo com as seguintes normas:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso e Valéria Vilhena. 3ª. Ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2011

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com o *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Nomina anatômica (1980) do XI Congresso Internacional de Anatomia, México, 1980.



## **SUMÁRIO**

Lista de símbolos e abreviaturas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de quadros

Lista de gráficos

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO.....	01
1.1 Objetivos.....	03
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	04
2.1 Osteoartrite.....	05
2.1.1 Definição.....	05
2.1.2 Epidemiologia.....	08
2.1.3 Classificação.....	09
2.1.3.1 Critérios Clínicos.....	11
2.1.3.2 Critérios Radiológicos.....	12
2.1.4 Fatores de Risco.....	13
2.1.4.1 Idade.....	13
2.1.3.2 Genética.....	14
2.1.4.3 Deficiência estrogênica.....	15
2.1.4.4 Nutrição.....	15
2.1.4.5 Obesidade.....	16
2.1.4.6 Lesões Articulares.....	16
2.1.4.7 Fatores Ocupacionais.....	17
2.1.4.8 Participação em esportes.....	17
2.1.4.9 Alinhamento do membro.....	17
2.1.4.10 Fatores Mecânicos.....	18
2.1.5 Fisiopatologia.....	19
2.2 Tratamento.....	22
2.2.1 Tratamento não-farmacológico.....	23
2.2.2 Tratamento Farmacológico.....	25
2.2.2.1 Uso sistêmico.....	26
2.2.2.1.1 Drogas modificadoras da doença osteoartrite.....	27
2.2.2.2 Uso tópico.....	28
2.2.2.3 Uso Intra-articular.....	28
2.2.2.3.1 Injeção intra-articular de corticosteróides.....	28
2.3 Viscosuplementação.....	29

2.3.1 História.....	29
2.3.2 Propriedades.....	30
2.3.3 Mecanismo de ação.....	31
2.3.4 Benefício Estrutural.....	31
2.3.5 Síntese.....	32
2.3.6 Peso Molecular.....	33
2.3.7 Indicações.....	34
3 MÉTODOS.....	36
3.1 Desenho de estudo.....	37
3.2 Casuística.....	37
3.2.1 Critérios de inclusão.....	38
3.2.2 Critérios de exclusão.....	38
3.3 Questionários.....	39
3.4 Radiografias.....	39
3.5 Intervenção.....	39
3.6 Cálculo da amostra.....	41
3.7 Randomização.....	41
3.8 Cegamento.....	41
3.9 Análise estatística.....	42
4 RESULTADOS.....	45
5 DISCUSSÃO.....	58
6 CONCLUSÃO.....	66
7 ANEXOS.....	68
8 REFERÊNCIAS.....	87

**LISTAS**

## LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

AAOS	American Academy of Orthopaedic Surgeons.....	07
ACR	American College of Rheumatology.....	05
ADAMTS-5	Disintegrina e Metaloproteinase com Motivos de Trombospondina	20
AH	Ácido Hialurônico.....	02
AINH	Anti-Inflamatórios Não Hormonais.....	26
AP	Incidência Ântero-Posterior.....	13
AR	Artrite Reumatóide.....	21
ATP	Adenosina Tri-Fosfato.....	20
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa.....	37
CD44	<i>Cluster of Differentiation 44</i> .....	03
c-fos	Gene de ativação imediata da proteína fos.....	20
COX-2	Ciclo-Oxigenase 2.....	26
cm	centímetros.....	40
Da	Daltons.....	22
DOT	Departamento de Ortopedia e Traumatologia.....	37
DMDOA	Droga Modificadora da Doença Osteoartrite.....	03
EULAR	European League Against Rheumatism.....	23
EVA	Escala Visual Analógica.....	39
FAPESP	Fundação para o Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo.....	37
FDA	Food and Drug Administration.....	07
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.....	37

GAG	Glicosaminoglicana.....	27
GWA	Genome Wide Association.....	14
IA	Intra-articular.....	03
IAs	Intra-articulares.....	02
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.....	02
IL-1 $\beta$	Interleucina 1 Beta.....	19
IL-6	Interleucina 6.....	19
IL-8	Interleucina 8.....	19
IMC	Índice de Massa Corpórea.....	24
K&L	Kellgren and Lawrence.....	08
mg	miligramas.....	22
ml	mililitros.....	22
MMPs	Metaloproteinases.....	19
NO	Óxido Nítrico.....	19
NOS	Óxido Nítrico Sintetase.....	20
OA	Osteoartrite.....	02
OARSI	Osteoarthritis Research Society International.....	07
OMS	Organização Mundial da Saúde.....	08
P	Incidência em Perfil.....	13
PGE2	Prostaglandina E2.....	19
RM	Ressonância Magnética.....	18
SBR	Sociedade Brasileira de Reumatologia.....	06
TENS	Estimulação Elétrica Transcutânea.....	25

TNF- $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral Alfa.....	19
VHS	Velocidade de Hemossedimentação.....	11
VS	Viscossuplementação.....	02
WOMAC	<i>Western Ontario and McMaster Universities</i> .....	39

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1 - Estrutura química do AH.....	30
Figura 2 - Fluxograma do estudo.....	46



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Descrição das características nominais dos pacientes segundo grupos e resultado dos testes de associação.....	43
<b>Tabela 2</b> - Descrição das características numéricas segundo grupos e resultado dos testes de comparação.....	44
<b>Tabela 3</b> - Descrição das escalas segundo grupos e momentos avaliados.....	47
<b>Tabela 4</b> - Resultado das comparações múltiplas da escala WOMAC entre grupos.....	48
<b>Tabela 5</b> - Resultado das comparações múltiplas da escala WOMAC entre momentos.....	49
<b>Tabela 6</b> - Resultado das comparações múltiplas da escala EVA entre grupos.....	50
<b>Tabela 7</b> - Resultado das comparações múltiplas da escala EVA entre momentos.....	51
<b>Tabela 8</b> - Resultado das comparações múltiplas da escala Lequesne entre grupos.....	52
<b>Tabela 9</b> - Resultado das comparações múltiplas da escala Lequesne entre grupos.....	53
<b>Tabela 10</b> - Descrição da ocorrência dos efeitos adversos segundo grupos e resultado dos testes de associação.....	57

## **LISTA DE QUADROS**

<b>Quadro 1</b> - Classificação da Osteoartrite.....	10
<b>Quadro 2</b> - Critérios diagnósticos do ACR para OA.....	11
<b>Quadro 3</b> - Classificação de Ahlback modificada por Keyes.....	13

## LISTA DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1</b> - Perfis médios e respectivos erros padrões do WOMAC segundo grupos.....	54
<b>Gráfico 2.</b> Perfis médios e respectivos erros padrões da EVA segundo grupos.....	55
<b>Gráfico 3.</b> Perfis médios e respectivos erros padrões do Lequesne segundo grupos.....	56

**RESUMO**

CAMPOS, GC. *Efeito da associação da triancinolona à viscosuplementação do joelho* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

O presente estudo destinou-se a avaliar se os resultados clínicos iniciais da viscosuplementação poderiam ser melhorados com a adição de corticosteróide. As injeções intra-articulares são usadas há muitos anos no tratamento da osteoartrite dos joelhos, principalmente com suspensões cristalinas de corticosteróides. A viscosuplementação é uma intervenção relativamente nova, atualmente recomendada no tratamento da osteoartrite. Trata-se da injeção de ácido hialurônico exógeno em articulações diartrodiais, visando, além de restaurar as propriedades reológicas do líquido sinovial, efeitos modificadores da doença osteoartrite. Revisões sistemáticas mostram que a melhora clínica ocorre em duas a cinco semanas após a viscosuplementação. Comparando-se a viscosuplementação com a injeção intra-articular com corticosteróides, dados recentes sugerem maior eficiência no alívio da dor nas quatro primeiras semanas após a infiltração com corticosteróides, similaridade dos procedimentos ao redor da quarta semana e melhores resultados com a viscosuplementação após a oitava semana. Este início de ação mais tardio, associado a relatos de sinovite reacional após a viscosuplementação podem desencorajar médicos e pacientes ao uso desta modalidade de tratamento. No presente estudo foram avaliados 104 pacientes em tratamento para osteoartrite do joelho no grupo de doenças osteometabólicas do Instituto de Ortopedia do Hospital das Clínicas da FMUSP. Os pacientes foram randomizados em dois grupos. Um dos grupos foi denominado VS e recebeu uma única injeção intra-articular de 6ml de

Hylan GF-20 (Synvisc One®-Genzyme) no joelho estudado. O segundo grupo foi denominado VS+T e recebeu uma injeção intra-articular de 6ml de Hylan GF-20 (Synvisc One®-Genzyme) mais 1ml (20mg) de Hexacetonido de Triancinolona (Triancil®-Apsen). Foram aplicados a escala visual analógica de dor (EVA) e os questionários de WOMAC e Lequesne uma semana antes da injeção e após uma, quatro, 12 e 24 semanas. Os dois grupos com 52 pacientes cada eram estatisticamente homogêneos. Na primeira semana, o WOMAC e a EVA apresentaram melhores resultados no Grupo VS+T com diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,01$ ) em relação ao Grupo VS. Na quarta semana não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Ambos apresentaram resultados similares nas semanas 12 e 24. Concluiu-se que a adição de hexacetonido de triancinolona melhorou os resultados clínicos da viscosuplementação no curto prazo, sem interferir nos resultados a longo prazo ou na incidência de efeitos adversos.

Descritores: Osteoartrite do Joelho; Injeções Intra-Articulares; Viscosuplementação; Ácido Hialurônico; Corticosteróides; Medição da Dor; Resultado de Tratamento; Ensaio Clínico; Ensaio Clínico Controlado Aleatório; Método Duplo-Cego

## **SUMMARY**

CAMPOS, GC. *Effect of the addition of corticosteroid to viscosupplementation of the knee* [Thesis]. São Paulo: Medical School, University of São Paulo; 2013.

The present study aims to assess if the initial results of viscosupplementation can be improved by the addition of corticosteroid. Intraarticular injections have been used for many years to treat arthritis and other painful articular disorders, mainly using long-lasting crystalline corticosteroid suspensions. Viscosupplementation is a relatively new intervention that is now widely used and recommended for the treatment of knee osteoarthritis. It is comprised of the injection of exogenous hyaluronic acid in diarthrodial joints, in order to restore the rheological properties of synovial fluid and also to promote osteoarthritis disease-modifying effects. Several placebo-controlled studies reported that clinical improvement began only within two to five weeks after viscosupplementation. When comparing viscosupplementation versus intraarticular injection of corticosteroid, recent data suggest that from baseline to week four, intraarticular steroid were more effective for pain relief. By the fourth week, however, both provided similar relief, but beyond the eighth week, hyaluronic acid provided greater pain reduction. The mechanism of action of hyaluronic acid, with delayed onset of pain/functional improvement, combined with reports of reactional synovitis may discourage physicians and patients regarding this treatment modality. The present study evaluated 104 patients receiving usual care for knee osteoarthritis at the University of São Paulo Medical Center. Patients were randomized to receive either a single intra-articular injection of 6ml of Hylan GF-20 (Synvisc One®-Genzyme) (Group VS) or a single intra-articular injection of 6ml of



Hylan GF-20 (Synvisc One®-Genzyme) plus 1ml (20mg) of Triamcinolone Hexacetonide (Triancil®-Apsen) (Group VS+T). VAS, WOMAC and Lequesne questionnaires were applied one week prior the injection, and after one, four, 12 and 24 weeks. The two groups with 52 patients each were statistically homogeneous. At week one, WOMAC and VAS showed significantly better results for Group VS+T compared to Group VS ( $p < 0,05$ ). At week four the scores did not show statistically significant differences. The groups showed similar results at weeks 12 and 24. In conclusion, the addition of triamcinolone improved first-week symptom and functional scores of viscosupplementation, but not beyond. It did not seem to alter the likelihood of adverse effects.

Descriptors: Osteoarthritis, Knee; Injections, Intra-Articular; Viscosupplementation; Hyaluronic Acid; Adrenal Cortex Hormones; Pain Measurement; Treatment Outcome; Clinical Trial; Randomized Controlled Trial; Double-Blind Method

# **1 INTRODUÇÃO**

## 1 INTRODUÇÃO

A osteoartrite (OA), artrose, ou osteoartrose, forma mais comum de doença articular<sup>1</sup>, é uma patologia de origem multifatorial que leva à destruição da cartilagem articular<sup>2</sup>, além de alterações inflamatórias em toda a articulação<sup>3</sup>. É um processo lento e progressivo, com alta prevalência na população adulta, que causa dor, perda de função e de qualidade de vida, especialmente na população idosa<sup>4</sup>.

Com o progressivo aumento da expectativa de vida, cresce ainda mais a importância desta doença.<sup>5,6</sup> Projeção do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) indica que em 2050, o número de pessoas com mais de 60 anos no Brasil irá ultrapassar 60 milhões <sup>7</sup>.

Existem mais de 50 modalidades de tratamento para a OA dos joelhos<sup>8</sup>. As principais opções incluem manejo não farmacológico, farmacológico, incluindo o uso de injeções intra-articulares (IAs) e tratamento através de cirurgia<sup>9</sup>.

As injeções IAs são usadas há muitos anos para tratar distúrbios articulares dolorosos, especialmente através da injeção de suspensões cristalinas de corticosteróides de longa duração<sup>10</sup>. A viscosuplementação (VS), intervenção relativamente nova, consiste na injeção de ácido hialurônico (AH) exógeno em articulações diartrodiais para o tratamento da OA<sup>11</sup>.

O AH é um polissacarídeo naturalmente produzido pelas células tipo B da membrana sinovial e suas moléculas de elevado peso molecular formam uma solução de alta viscosidade, que serve tanto como um lubrificante quanto como um amortecedor de choques<sup>12</sup>. Apresenta eficácia de curto prazo devido a seu efeito de

alívio da dor<sup>13</sup>, mas também é considerado uma droga modificadora da doença osteoartrite (DMDOA), com benefícios dentro de um período de seis meses a até alguns anos<sup>14</sup>. Acredita-se que o resultado a longo prazo do AH é devido ao seu mecanismo de ação modulador, especialmente através de sua interação com os receptores de membrana do grupo de diferenciação 44 (CD44) dos sinoviócitos<sup>15-17</sup>.

A maioria dos estudos controlados com placebo demonstram melhora clínica apenas dentro de duas a cinco semanas após a injeção intra-articular (IA) de AH<sup>18,19</sup>. Comparando-se VS com injeção IA de corticosteróides, dados atuais sugerem que nas primeiras quatro semanas os corticosteróides IAs são mais eficazes para a dor. A partir da quarta semana, as duas abordagens têm igual eficácia, mas após oito semanas, o AH tem maior eficácia<sup>20</sup>. Além do início de ação tardio, existem relatos de sinovite reacional ao procedimento<sup>21</sup>, o que pode desencorajar médicos e pacientes quanto ao uso da VS. A adição de corticosteróides ao procedimento de viscosuplementação poderia acelerar o alívio sintomático e diminuir a sinovite reacional, trazendo grande benefício ao paciente com OA.

## **1.1 Objetivos**

Avaliar se a adição de triancinolona à viscosuplementação: (1) Melhora os resultados de dor e função das primeiras semanas em comparação à viscosuplementação isolada; (2) Diminui os efeitos adversos da viscosuplementação isolada; (3) Altera os resultados de dor e função com seis meses de viscosuplementação.

## **2 REVISÃO DA LITERATURA**

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Osteoartrite

#### 2.1.1 Definição

A definição de OA é ainda um grande desafio<sup>22</sup>. Substanciais diferenças na prevalência e incidência desta doença podem ocorrer, dependendo se para sua definição forem utilizadas apenas alterações radiográficas, sintomas ou uma combinação de ambos<sup>23</sup>.

O American College of Rheumatology (ACR), em 1986, apresentou uma definição abrangente, englobando diversos aspectos histopatológicos da doença estudados até então<sup>24</sup>:

Clinicamente, a doença é caracterizada por dor articular, sensibilidade, limitação de movimento, crepitação, efusão ocasional, e variáveis graus de inflamação local, mas sem efeitos sistêmicos. Patologicamente, a doença é caracterizada por perda de cartilagem irregularmente distribuída, mais frequente em áreas de sobrecarga, esclerose de osso subcondral, cistos subcondrais, osteófitos marginais, aumento do fluxo sanguíneo metafisário, e variável inflamação sinovial. Histologicamente, a doença é caracterizada precocemente por fragmentação da superfície cartilaginosa, proliferação de condrócitos, fendas verticais na cartilagem, variável deposição de cristais,

remodelação, e eventual violação da linha limítrofe entre cartilagem e osso subcondral por vasos sanguíneos. É também evidente a tentativa de reparo, particularmente com a formação de osteófitos, e mais tarde pela perda total de cartilagem, esclerose e osteonecrose focal do osso subcondral. Biomecanicamente, a doença é caracterizada por alteração das propriedades compressiva e tênsil e redução da permeabilidade hidráulica da cartilagem com aumento de água e edema excessivo. Estas alterações cartilagíneas são acompanhadas por aumento da rigidez do osso subcondral. Bioquimicamente, a doença é caracterizada por redução na concentração de proteoglicanos, possíveis alterações no tamanho e agregação de proteoglicanos, alteração no tamanho e configuração da fibrila colágena, e aumento da síntese e degradação de macromoléculas da matriz.

A Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR), através do Projeto Diretrizes<sup>25</sup>, define a doença da seguinte maneira:

É uma afecção dolorosa das articulações que ocorre por insuficiência da cartilagem, ocasionada por um desequilíbrio entre a formação e a destruição dos seus principais elementos, associada a uma variedade de condições como: sobrecarga mecânica, alterações bioquímicas da cartilagem e membrana sinovial e fatores genéticos. A denominação mais aceita internacionalmente é osteoartrite. O termo artrose ainda é muito utilizado, conhecido e associado aos aspectos

mecânicos. É uma doença crônica, multifatorial, que leva a uma incapacidade funcional progressiva.

Em 2013 a American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) publicou a segunda edição do seu guia de tratamento não artroplástico da OA de joelho<sup>26</sup>, definindo a doença como:

Osteoartrite resulta de um desbalanço entre a destruição e o reparo dos tecidos do órgão articular sinovial que ocorre em consequência de múltiplos fatores de risco incluindo trauma, sobreuso e predisposição genética.

A definição dada, em 2011, pela Osteoarthritis Research Society International (OARSI) em iniciativa conjunta com a agência americana Food and Drug Administration (FDA)<sup>27</sup>, foi:

Baseados nas atuais evidências, OA é geralmente uma doença progressiva nas articulações sinoviais que representa uma falha no reparo de danos articulares resultantes de estresses que podem ter se iniciado por anormalidades em qualquer dos tecidos articulares, incluindo a cartilagem articular, osso subcondral, ligamentos, meniscos (quando presentes), músculos periarticulares, nervos periféricos ou sinóvia. Isso por fim resulta no colapso da cartilagem e osso, levando a sintomas de dor, rigidez e incapacidade funcional.



As definições radiológicas utilizam-se de classificações como a de Kellgren e Lawrence (K&L)<sup>28</sup>, que define a OA com base na presença de osteófitos, diminuição do espaço articular ou uma combinação de ambos.

### 2.1.2 Epidemiologia

A OA é a forma mais comum de doença articular<sup>1</sup>. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 10% da população mundial acima de 60 anos apresenta graves problemas clínicos decorrentes da OA<sup>29</sup>. A prevalência da OA como um todo é marcadamente correlacionada com a idade. Independente de como ela é definida, é incomum em adultos abaixo de 40 anos e extremamente prevalente acima de 60 anos. Nas mulheres, especialmente após os 50 anos, a OA é mais prevalente do que nos homens e tem distribuição mais difusa<sup>29</sup>.

Nos estudos que se baseiam em critérios clínicos a prevalência de osteoartrite é substancialmente mais baixa do que se observa em estudos que se baseiam em critérios radiológicos. Isto porque a correlação entre a alteração radiográfica e a sintomatologia é pobre<sup>30</sup>. Um levantamento nacional norte-americano encontrou uma prevalência de 37,4% de OA radiológica nos indivíduos acima dos 60 anos<sup>31</sup>. A mesma pesquisa apontou uma prevalência de 12,1% da doença quando considerados sintomas e alterações radiológicas<sup>31</sup>.

Lawrence et al<sup>1</sup> estima uma prevalência de 27 milhões de indivíduos com OA na população adulta dos Estados Unidos.

Senna et al<sup>32</sup>, em 2004, reportou uma prevalência de 4,14% de OA na população brasileira.

A população brasileira de indivíduos acima de 60 anos passou de pouco mais de 7 milhões, em 1980, para 19,2 milhões, em 2010, e, provavelmente, chegará a 60 milhões em 2050<sup>7</sup>. Haverá, portanto, grande aumento do número de casos de OA, já que sua prevalência tem relação direta com o aumento da idade da população.

### **2.1.3 Classificação**

A OA pode ser dividida em primária (idiopática) ou secundária<sup>24</sup> (Quadro 1). A forma idiopática pode ser classificada em localizada ou generalizada (quando acomete três ou mais articulações). Ainda a respeito da OA idiopática do joelho, podemos dividir esta articulação em compartimento medial, compartimento lateral e compartimento patelofemoral.

Quadro 1 - Classificação da Osteoartrite <sup>24</sup>

<b>I. IDIOPÁTICA</b>
<p><b>A. Localizada</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mãos: nódulos de Heberden e Bouchard, artrite erosiva interfalangeana, escafometacarpal, escafotrapezial</li> <li>2. Pés: hallux valgus, hallux rigidus, dedos contraturados, talonavicular</li> <li>3. Joelho               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Compartimento medial</li> <li>b. Compartimento lateral</li> <li>c. Compartimento patelofemoral</li> </ol> </li> <li>4. Quadril               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Excêntrica (superior)</li> <li>b. Concêntrica (axial, medial)</li> <li>c. Difusa (coxae senilis)</li> </ol> </li> <li>5. Coluna               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Apofisária</li> <li>b. Intervertebral (disco)</li> <li>c. Espondilose (osteófitos)</li> <li>d. Ligamentar</li> </ol> </li> <li>6. Outro local</li> </ol> <p><b>B. Generalizada:</b> três ou mais das articulações listadas acima</p>
<b>II. SECUNDÁRIA</b>
<p><b>A. Pós-traumática</b></p> <p><b>B. Congênita</b></p> <p><b>C. Doenças de depósito de cálcio</b></p> <p><b>D. Outras desordens ósseas</b></p> <p><b>E. Outras doenças</b></p>

### 2.1.3.1 Critérios Clínicos

Em 1986, o ACR estabeleceu uma lista critérios diagnósticos para a OA dos joelhos (Quadro 2). Estes critérios são os mais usados atualmente para definir um paciente como portador de OA, e possuem boa reprodutibilidade<sup>33</sup>.

**Quadro 2** - Critérios diagnósticos do ACR para OA<sup>24</sup>

<b>CLÍNICO E LABORATÓRIO</b>	<b>CLÍNICO E RADIOGRÁFICO</b>	<b>CLÍNICO</b>
<p>Dor no joelho e pelo menos 5 dos 9:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Idade &gt;50 anos</li> <li>- Rigidez menor que 30 minutos</li> <li>- Crepitação</li> <li>- Dolorimento ósseo</li> <li>- Alargamento ósseo</li> <li>- Discreto aumento de temperatura</li> <li>- VHS &lt;40mm/hora</li> <li>- Fator Reumatóide &lt;1:40</li> <li>- Líquido Sinovial osteoartrítico</li> </ul> <p>92% sensibilidade 75% especificidade</p>	<p>Dor no joelho e pelo menos um dos três:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Idade &gt;50 anos</li> <li>- Rigidez menor que 30 minutos</li> <li>- Crepitação</li> </ul> <p>e osteófitos</p> <p>91% sensibilidade 86% especificidade</p>	<p>Dor no joelho e pelo menos três dos seis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Idade &gt;50 anos</li> <li>- Rigidez menor que 30 minutos</li> <li>- Crepitação</li> <li>- Dolorimento ósseo</li> <li>- Alargamento ósseo</li> <li>- Discreto aumento de temperatura</li> </ul> <p>95% sensibilidade 69% especificidade</p>

### 2.1.3.2 Critérios Radiológicos

Em 1957, Kellgren e Lawrence<sup>28</sup> propuseram uma classificação radiológica da OA baseados nas seguintes características radiológicas, consideradas evidência da doença:

- a. Formação de osteófitos nas margens da articulação, ou, no caso dos joelhos, nas espinhas tibiais.
- b. Ossículos periarticulares
- c. Estreitamento da cartilagem articular em associação com esclerose do osso subcondral.
- d. Pequenas áreas pseudocísticas com paredes escleróticas geralmente situadas no osso subcondral.
- e. Forma alterada das margens ósseas.

Os autores, então, classificaram a OA em cinco graus:

Grau 0: Nenhuma

Grau 1: Duvidosa

Grau 2: Mínima

Grau 3: Moderada

Grau 4: Grave

Portanto, o Grau 0 indica a ausência de alterações radiográficas de OA, e o Grau 2 indica que a OA está definitivamente presente, com acometimento mínimo. Em 1968, Ahlback elaborou uma classificação radiológica posteriormente modificada por Keyes<sup>34,35</sup>, conforme o Quadro 3:

**Quadro 3** - Classificação de Ahlback<sup>34</sup> modificada por Keyes<sup>35</sup>

<b>Grau 1</b>	Redução do espaço articular
<b>Grau 2</b>	Obliteração do espaço articular
<b>Grau 3</b>	AP - desgaste do platô tibial <5mm P - parte posterior do platô intacta
<b>Grau 4</b>	AP - desgaste do platô tibial entre 5 e 10mm P - desgaste da margem posterior
<b>Grau 5</b>	AP - grave subluxação da tíbia P - subluxação anterior da tíbia

Altman et al elaboraram um atlas radiográfico de OA das mãos, quadris e joelho<sup>36</sup>, na tentativa de padronizar a interpretação dos achados radiográficos para o uso em ensaios clínicos.

#### 2.1.4 Fatores de Risco

##### 2.1.4.1 Idade

A idade é um dos maiores fatores de risco para OA de todas as articulações<sup>37</sup>. O aumento da prevalência e incidência da OA com a idade provavelmente é uma consequência da exposição cumulativa a diversos fatores de risco e de mudanças biológicas que ocorrem com o envelhecimento, e que podem fazer com que a cartilagem articular, assim como outros tecidos articulares, perca a habilidade de manter sua homeostase quando submetida a estresse, resultando na sua perda e destruição, marca registrada da OA<sup>38</sup>. A habilidade do condrocito envelhecido para

produzir e reparar a matriz extracelular é comprometida pelo declínio da atividade dos fatores de crescimento<sup>38</sup>. A senescência dos condrócitos, assim como o estresse oxidativo relacionado à idade têm papel central no envelhecimento da cartilagem através da modulação de vias de sinalização celular que equilibram as atividades anabólicas e catabólicas<sup>38</sup>.

#### 2.1.4.2 Genética

Fatores genéticos são reconhecidamente associados com a OA, e estudos epidemiológicos tem ilustrado há anos a influência da hereditariedade nas formas comuns de OA<sup>39</sup>. Em estudos clássicos realizados em grandes comunidades americanas, como o de Framingham<sup>40</sup>, encontramos indicação sobre a extensão na qual o ambiente externo e o geneticamente determinado têm influência sobre a doença. Estudos com gêmeos mostram uma influência genética de até 65%, independente do ambiente e outros fatores de confusão<sup>41</sup>.

Os estudos genéticos mais recentes, que apresentam abordagem mais adequada para identificar genes de susceptibilidade dentro do complexo espectro genético, tem revelado alguns sinais mais convincentes. A ênfase atual é para os estudos de “genoma de associação ampla” (GWA)<sup>42</sup>. Há dois grandes impedimentos para a detecção de sinais genéticos robustos nas doenças complexas como a OA: (1) O componente genético da OA é provavelmente de natureza polimórfica com cada gene contribuindo com pequeno efeito. (2) A grande heterogeneidade fenotípica encontrada na OA.

#### 2.1.4.3 Deficiência estrogênica

Há evidência crescente de que o estrógeno desempenha papel importante na manutenção da homeostase de tecidos articulares e, portanto, da própria articulação. O aumento dramático na prevalência OA entre as mulheres na pós-menopausa<sup>43</sup>, que está associada com a presença de receptores de estrogênio em tecidos articulares, sugere uma ligação entre OA e perda da função ovariana. Embora grande atenção seja dada ao efeito do estrógeno sobre a cartilagem articular, sua deficiência também afeta outros tecidos articulares envolvidos na OA, como o osso periarticular, membrana sinovial, músculos, ligamentos e cápsula<sup>44</sup>.

#### 2.1.4.4 Nutrição

Fatores nutricionais são de considerável interesse na OA, porém a literatura ainda é conflitante. Um dos mais promissores é a vitamina D. Sua insuficiência faz com que os ossos fiquem finos, quebradiços ou disformes. No estudo de Framingham<sup>45</sup>, os sujeitos com menores níveis de 25-hidroxivitamina D sérica tinham o risco para OA aumentado em três vezes.

Baixa ingestão diária de vitamina C é associada a aumento do risco de progressão da doença, mas não de sua incidência. As vitaminas C e E estão entre os mais poderosos antioxidantes<sup>46</sup>, portanto devem ter efeito benéfico na OA. No entanto, os resultados de um ensaio clínico controlado sobre a influência da vitamina E na OA falharam ao provar benefícios<sup>47</sup>.



#### 2.1.4.5 Obesidade

Sabe-se atualmente que a OA dos joelhos tem grande relação com os ambientes altamente metabólicos e inflamatórios encontrados na obesidade<sup>48</sup>. Citocinas associadas ao tecido adiposo, incluindo adiponectina, leptina e resistina, podem influenciar a OA através da degradação direta da articulação ou pelo controle de processos inflamatórios locais. Ademais, nem toda obesidade irá resultar em OA do joelho. Seu desenvolvimento parece estar fortemente relacionado com a coexistência de desordens no metabolismo lipídico e da glicose. Além disso, a carga na obesidade pode ser detectada por mecanorreceptores nas superfícies dos condrócitos, desencadeando cascatas de sinalização intracelulares de citocinas, fatores de crescimento e metaloproteinases<sup>49</sup>.

#### 2.1.4.6 Lesões Articulares

Fraturas intra-articulares (lesões diretas), lesões meniscais ou ligamentares que geram instabilidade articular podem levar ao o desenvolvimento de OA em um grande percentual dos casos<sup>50,51</sup>. Gelber et al<sup>52</sup> observou, em indivíduos de 65 anos com seguimento médio de 36 anos, incidência cumulativa de OA mais do que duas vezes maior naqueles com história de trauma.

#### **2.1.4.7 Fatores Ocupacionais**

Empregos em que os trabalhadores realizam tarefas repetitivas, sobrecarregando as articulações e fadigando os músculos que as protegem tem risco aumentado para desenvolver OA nestas articulações. Dados do estudo de Framingham sugerem que atividades relacionadas ao trabalho são responsáveis por algo entre 15 e 30% dos casos de OA de joelhos em homens<sup>53</sup>.

#### **2.1.4.8 Participação em esportes**

Atividades esportivas que parecem aumentar o risco de OA incluem aquelas que demandam impacto articular direto, agudo e de alta intensidade como resultado do contato com outros participantes, superfícies ou equipamento<sup>54</sup>. Esforços para diminuir o risco de OA em esportistas devem incluir a avaliação individualizada dos fatores de risco e aconselhamento baseado nessas avaliações, modificação de regras para evitar o contato direto dos esportistas e sobrecarga articular por carga ou movimentos torsionais de alta intensidade, uso de equipamento adequado e treinamento que melhore a estabilidade dinâmica articular.

#### **2.1.4.9 Alinhamento do membro**

O alinhamento do membro é fator chave na distribuição de cargas do joelho. Portanto, pode-se especular que joelhos mau-alinhados terão maior risco de

apresentar OA e, conseqüentemente, maior risco para a progressão da doença do que joelhos com alinhamento neutro<sup>55</sup>.

Em estudo prospectivo, Sharma et al<sup>55</sup> demonstrou que, na presença de OA de joelho, mau-alinhamento anatômico foi fortemente associado com degeneração estrutural acelerada no compartimento submetido às maiores forças compressivas. Joelhos com alinhamento em varo tem um aumento em quatro vezes do risco de progressão da OA no compartimento medial, e aqueles com alinhamento em valgo tem aproximadamente cinco vezes mais risco de progressão da OA lateral<sup>55</sup>. Outro estudo encontrou associação do mau-alinhamento com o tamanho e a progressão das regiões com edema ósseo assim como perda acelerada de cartilagem na ressonância magnética (RM)<sup>56</sup>.

#### **2.1.4.10 Fatores Mecânicos**

A relação entre força muscular e OA é complexa, pode variar de acordo com a articulação estudada e ainda não é totalmente entendida. Fraqueza e atrofia muscular, comumente associadas a OA dos joelhos, eram tidas como produto do desuso causado pela dor. Slemenda et al<sup>57</sup> reportaram OA radiográfica em mulheres assintomáticas e sem atrofia muscular, mas com fraqueza de quadríceps, sugerindo que tal situação poderia ser um fator de risco para o desenvolvimento da OA. Baker et al<sup>58</sup> confirmaram maior frequência de OA patelofemoral e tibiofemoral em indivíduos com maior fraqueza de quadríceps.

### 2.1.5 Fisiopatologia

Fatores de risco como gênero, idade, trauma, uso excessivo, genética e obesidade contribuem para iniciar o processo de lesão nos diferentes componentes da articulação<sup>59</sup>. Então, os processos bioquímicos causadores da osteoartrite envolvendo a cartilagem, osso e sinóvia eventualmente agem em conjunto e destroem estes mesmos três componentes. Já é bem estabelecido que a cartilagem, o osso e a sinóvia são os três principais tecidos atingidos pelos mecanismos patológicos da OA<sup>59</sup>.

A cartilagem tradicionalmente recebe a maior atenção no estudo da OA devido à grosseira destruição encontrada em espécimens patológicos e estudos de imagem, assim como devido a imensa quantidade de processos biológicos nela ativados. Eventos chave que ocorrem na cartilagem incluem o desbalanço metabólico e o surgimento de sinalizadores de degradação, estimulados por cascatas de citocinas, e a produção de mediadores inflamatórios<sup>60</sup>.

Em pacientes com OA, os condrócitos, assim como as células sinoviais, produzem níveis aumentados de citocinas inflamatórias, como a interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), que, por sua vez, diminuem a síntese de colágeno e aumentam mediadores catabólicos, como metaloproteinases (MMPs) e outros mediadores inflamatórios como interleucina 8 (IL-8), interleucina 6 (IL-6), prostaglandina E2 (PGE2) e óxido nítrico (NO)<sup>60,61</sup>. Uma proteína chave no processo patológico da OA é o receptor de membrana CD44. Encontrada na superfície de condrócitos, sinovioblastos e macrófagos, esta proteína é capaz de inibir a síntese de citocinas inflamatórias quando ligada ao AH<sup>17</sup>.

Frequentemente encontramos outros desarranjos biomecânicos, como mau-alinhamento do membro e obesidade, em associação às várias vias bioquímicas de degradação, e que podem tanto predispor quanto perpetuar a OA. Já está claro que alterações biomecânicas induzem e potencializam mudanças bioquímicas, e foi demonstrado que tanto compressão estática quanto dinâmica tendem a aumentar a produção de várias moléculas como aggrecan, fibronectina, MMPs, aggrecanase-2, disintegrina e metaloproteinase com motivos de trombospondina (ADAMTS-5) e gene da ativação imediata da proteína “fos” (c-fos)<sup>62</sup>.

Por consequência, condrócitos de cartilagem submetida a lesões compressivas apresentam expressão gênica que mimetiza de alguma forma a observada após estimulação por IL-1 $\beta$ . Além disso, estresse mecânico, tanto por compressão estática quanto por dinâmica, aumenta a produção de NO pelos condrócitos, assim como a expressão de óxido nítrico sintetase (NOS)<sup>62</sup>. Portanto, *in vivo*, a produção de NO pode ser regulada por fatores biomecânicos. O NO promove degradação da cartilagem através da inibição da síntese de colágeno e proteoglicanos, ativação de MMPs e aumento da susceptibilidade a outros agentes oxidantes<sup>62</sup>.

Os agentes oxidantes, entre eles o NO, promovem apoptose de condrócitos, processos catabólicos e degeneração da matriz. Sendo assim, são causadores de dois importantes eventos patogênicos característicos dos condrócitos osteoartríticos - senescência prematura e apoptose. A senescência é caracterizada por telômeros encurtados, aumento dos níveis de B-galactosidase e decréscimo da produção de adenosina tri-fosfato (ATP) por disfunção mitocondrial<sup>38</sup>. Estes eventos ajudam a

formar o conceito de que a OA é uma doença do envelhecimento prematuro da articulação<sup>38</sup>.

Vários estudos tem focado no papel do osso subcondral na patogênese da OA<sup>63-65</sup>. Apesar de grosseiras nos estágios finais da doença, com a formação de osteófitos e deformidades, as mudanças ósseas ocorrem cedo no curso da doença. Em estudos radiográficos, aumento do “turnover” do osso subcondral ocorreu até cinco anos antes do aparecimento de alterações radiográficas<sup>64</sup>.

As duas principais hipóteses de como as alterações ósseas poderão levar à deterioração da cartilagem são: (1) mudanças na estrutura óssea alteram a distribuição das forças biomecânicas na articulação, o que leva a degeneração da cartilagem; (2) alterações no metabolismo do osso subcondral resultam em liberação de biomedidores que causarão destruição da cartilagem<sup>65</sup>.

Sinovite ocorre mesmo nos estágios iniciais da OA e pode ser subclínica. Estudos artroscópicos demonstram alterações na sinóvia de até 50% dos pacientes com OA, muitos dos quais não apresentavam sinais clínicos de sinovite<sup>66</sup>. Técnicas mais novas utilizando RM de 3 Teslas têm demonstrado que a inflamação sinovial é mais comum do que se imaginava anteriormente<sup>59</sup>.

As mudanças histológicas da sinóvia incluem hipertrofia e hiperplasia sinovial com aumento do número de fileiras de células e infiltração de focos dispersos de linfócitos. Diferentemente da artrite reumatóide (AR), a inflamação sinovial na OA geralmente é encontrada próxima a áreas com osso e cartilagem patologicamente danificados. Esta sinóvia hiperreativa pode liberar proteinases e citocinas capazes de acelerar a destruição articular<sup>59</sup>.

A sinovite também causa alterações nas propriedades reológicas do líquido sinovial articular<sup>67</sup>. O líquido sinovial, um ultrafiltrado do sangue com aditivos produzidos pela sinóvia, tem diversas funções biológicas, como nutrição, lubrificação e proteção da cartilagem articular<sup>68</sup>. Entre as maiores alterações químicas encontradas no líquido sinovial osteoartrítico está a diminuição da concentração e do peso molecular do AH<sup>69</sup>. Em indivíduos normais sua concentração varia entre 1,45 e 3,12mg/ml e o seu peso molecular é de  $6 \times 10^6$  Da. Indivíduos com OA apresentam líquido sinovial com diminuição no peso molecular e concentração de ácido hialurônico, além de alteração em suas propriedades viscoelásticas<sup>69</sup>.

## **2.2 Tratamento**

Até há algumas décadas o tratamento da OA era limitado ao uso de analgésicos simples, anti-inflamatórios, medidas físicas, infiltrações com corticóides e, nos casos refratários, tratamento cirúrgico. O progressivo entendimento da fisiopatologia da OA, a percepção de que o processo não é puramente mecânico e/ou de envelhecimento, e o esclarecimento das vias inflamatórias envolvidas levaram à aplicação clínica de vários outros medicamentos e medidas<sup>70</sup>.

O melhor tratamento da OA requer uma combinação de medidas farmacológicas e não farmacológicas<sup>9</sup>, visando:

- Reduzir a dor e a rigidez articular
- Manter e melhorar a mobilidade articular
- Reduzir a deficiência e a incapacidade física

- Melhorar a qualidade de vida relacionada à saúde
- Limitar a progressão do dano articular
- Educar os pacientes a respeito da natureza da doença e seu tratamento

O tratamento cirúrgico está disponível para aqueles pacientes com doença avançada e que não respondem mais às medidas conservadoras.

Mais de 50 terapias não-farmacológicas, farmacológicas e cirúrgicas para OA de joelho e quadril são descritas na literatura médica<sup>8</sup>. Ao longo dos anos, diversas diretrizes nacionais e internacionais foram desenvolvidas para ajudar os médicos, outros profissionais da saúde e pacientes na escolha da terapêutica para o tratamento da OA de joelho e quadril.

O ACR e a Liga Europeia contra o Reumatismo (EULAR) desenvolveram recomendações para otimizar o tratamento da OA de joelho e quadril baseados numa combinação de consensos de especialistas e revisões sistemáticas<sup>71,72</sup>. No Brasil, a SBR, através do Projeto Diretrizes, formulou, em 2003, um consenso para o tratamento da OA<sup>25</sup>. Mais recentemente, a Sociedade Internacional para Pesquisa da Osteoartrite (OARSI) publicou seu guia de recomendações<sup>8,9</sup>, com metodologia mais rígida e baseada em trabalhos de maior qualidade, e que conta com revisões regulares na medida em que novos ensaios clínicos vão sendo publicados sobre o assunto<sup>73</sup>.

### **2.2.1 Tratamento não-farmacológico**

Todos os pacientes com OA de joelho devem ter acesso à informação e educação quanto aos objetivos do tratamento e a importância de mudanças no estilo



de vida, exercícios, adequação das atividades, redução de peso e outras medidas para diminuir o impacto sobre as articulações lesadas. O foco inicial deve ser em autocuidado e tratamentos dirigidos ao paciente ao invés de terapias passivas realizadas por profissionais de saúde<sup>9</sup>. Posteriormente, deve ser dada ênfase no incentivo para aderência ao regime terapêutico não-farmacológico.

Chodosh et al<sup>74</sup> em ensaio clínico randomizado com 439 pacientes portadores de OA promoveu melhora na dor articular e estado funcional de pacientes apenas através do contato regular por via telefônica.

Pacientes devem ser encorajados a praticar e manter prática regular de exercícios aeróbios, de fortalecimento muscular e de ganho de amplitude de movimento. Pacientes com OA sintomática podem se beneficiar do encaminhamento à fisioterapia para avaliação e instrução de exercícios apropriados para reduzir a dor e aumentar a capacidade funcional<sup>75</sup>.

A relação entre o índice de massa corpórea (IMC) e OA de joelhos é de grande relevância, pois a obesidade, importante fator de risco para OA, é potencialmente modificável. Uma recente revisão sistemática avaliou 36 estudos sobre essa relação e encontrou risco positivo do IMC para o desenvolvimento da OA em todos eles<sup>76</sup>. Além disso, esse aspecto da doença merece atenção devido ao grande aumento de sobrepeso e obesidade observados mundialmente nas últimas décadas. A perda de peso reduz a dor e melhora a função física dos pacientes com OA e deve ser encorajada<sup>77</sup>.

O uso de bengalas e andadores também é recomendado para OA sintomática dos joelhos em todas as diretrizes existentes<sup>8</sup>. Os pacientes devem ser instruídos para

utilizar corretamente uma bengala ou muleta na mão contralateral, sendo muitas vezes preferíveis andadores para aqueles pacientes com doença bilateral<sup>78</sup>. O uso de órteses ou palmilhas também é indicado para pacientes com desvio de eixo em varo ou valgo<sup>79</sup>.

Medidas fisioterápicas como estimulação elétrica transcutânea (TENS), calor e crioterapia são amplamente usadas no tratamento de pacientes com OA. O calor pode ser administrado por uma variedade de técnicas, incluindo diatermia e aplicação de calor local ou imersão em água morna ou banhos de parafina, enquanto que a crioterapia é geralmente administrada sob a forma de compressas de gelo ou massagem com gelo. A termoterapia, de uma forma ou de outra, é recomendada em sete das 10 diretrizes existentes em que estas modalidades são consideradas. Porém as evidências que suportam tais terapias são muito limitadas<sup>8</sup>.

Acupuntura é modalidade de tratamento com comprovado benefício no alívio da dor na OA<sup>80</sup>. Outras terapias do corpo e da mente, como yoga, tai chi e qi gong também podem ser usadas no tratamento da OA, com evidência de melhora<sup>81</sup>.

### **2.2.2 Tratamento Farmacológico**

O uso de medicamentos é complementar às medidas não farmacológicas. Entre os medicamentos disponíveis para o tratamento da OA há os que são essencialmente analgésicos e que não interferem no curso da doença; bem como os anti-inflamatórios, controversos por seus efeitos colaterais e pelo seu papel na OA, porém, com propriedades analgésicas e anti-inflamatórias indiscutíveis; e, por fim, as

drogas modificadores da doença osteoartrite, que retardam a evolução da OA<sup>70</sup>. As medicações podem ser sistêmicas (uso oral, subcutâneo, intramuscular ou endovenoso), de uso tópico e de uso intra-articular.

#### **2.2.2.1** Uso sistêmico

O Paracetamol (na dosagem de até quatro gramas por dia) pode ser um efetivo analgésico inicial para tratar pacientes com sintomas leves e moderados. Sua eficácia e segurança são bem estabelecidas para seu uso na OA<sup>82</sup>, porém, na ausência de resposta adequada ou na presença de sintomas graves de dor e/ou inflamação, outras drogas devem ser consideradas.

Pacientes com OA sintomática podem fazer uso de anti-inflamatórios não hormonais (AINH) na menor dose possível e pelo menor tempo possível, e seu uso prolongado deverá ser evitado<sup>83</sup>. Tanto os agentes ciclo-oxigenase 2 (COX-2) seletivos quanto os não seletivos devem ser usados com cautela nos pacientes com fatores de risco para doença cardiovascular<sup>9</sup>.

O uso de opióides fracos também pode ser considerado para pacientes com dor refratária, quando outros agentes farmacológicos tiverem sido inefetivos ou contraindicados<sup>9</sup>. Avouac et al<sup>84</sup> forneceu evidências de eficácia e segurança aceitáveis em ensaios clínicos randomizados de curta duração.

### 2.2.2.1.1 Drogas modificadoras da doença osteoartrite

Um dos grandes desafios no tratamento farmacológico da OA é encontrar drogas capazes de reverter, estacionar, ou pelo menos retardar o curso da doença. Neste sentido, busca-se ainda o correto entendimento de qual seria o desfecho primário para demonstrar a falha no tratamento conservador<sup>85</sup>. O método recomendado atualmente para o estudo da progressão da doença é o uso da medida do espaço articular e seu estreitamento observados em radiografias<sup>86</sup>. A RM também vem sendo utilizada mais recentemente para este fim<sup>87</sup>.

Entre as drogas modificadoras da doença osteoartrite, destacam-se: a diacereína, que atua principalmente pela inibição dos efeitos da IL-1<sup>88</sup>; a glicosamina, que participa da síntese das glicosaminoglicanas (GAGs), proteoglicanas e hialuronato da cartilagem articular, com resultados controversos dependendo da formulação utilizada<sup>89</sup>; a condroitina, que apesar de bom perfil analgésico demonstrou pequena (porém significativa) redução na diminuição da espaço articular<sup>90</sup>; a associação de ambas, com benefícios demonstrados em pacientes com dor moderada e grave<sup>91</sup>, mas que também apresenta resultados conflitantes, com um estudo demonstrando prejuízo na absorção da glucosamina quando combinada à condroitina<sup>92</sup>.

Os extratos insaponificáveis de soja e de abacate são comprovadamente inibidores de IL-1, IL-6, IL-8 e metaloproteases *in vitro* e estimuladores do condrócito *in vitro*. Seu uso reduz a dor, o uso de analgésicos e melhora a função de pacientes com OA de joelhos<sup>93</sup>. A cloroquina apresenta efeito de supressão da

produção de NO induzida por IL-1<sup>94</sup>. Inicialmente sua indicação foi para osteoartrite erosiva de mão e, posteriormente, passou a ser usada em outras formas da doença OA. Por tratar-se de droga com efeitos colaterais que necessitam acompanhamento profilático, deverá apenas ser manuseada por profissionais com experiência com a utilização desta droga<sup>25</sup>.

#### **2.2.2.2** Uso tópico

Capsaicina e AINH tópicos podem ser utilizados como terapias adjuvantes ou terapias alternativas, e são recomendados nas diretrizes mais recentes<sup>73</sup>. Estudos mostram que estas drogas podem ser tão efetivas e mais seguras do que os AINH de uso oral<sup>95</sup>.

#### **2.2.2.3** Uso Intra-articular

##### **2.2.2.3.1** Injeção intra-articular de corticóides

O tratamento através da injeção IA de corticosteróide foi realizado pela primeira vez na Filadélfia por Hollander, em 1951<sup>96</sup>. Miller et al publicou em 1958 o primeiro ensaio clínico com o uso IA de corticosteróides na OA<sup>97</sup>. Atualmente, esta modalidade de tratamento é amplamente recomendada para pacientes com OA dos joelhos<sup>9,71,72</sup>, particularmente na presença de sinais inflamatórios com derrame articular. Nestes casos, a simples punção articular com o esvaziamento do derrame

gera grande alívio sintomático<sup>98</sup>. O uso IA de corticosteróides oferece alta concentração da droga no sítio primário da patologia (a articulação), onde a substância irá interferir com diversas funções imunológicas locais. Em particular, o corticosteróide regula para baixo a expressão de moléculas de adesão e inibe receptores celulares de transcrição, diminuindo a produção de citocinas inflamatórias como IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ <sup>99,100</sup>.

Apesar relatos de condrotoxicidade<sup>101,102</sup> trata-se de modalidade de tratamento segura<sup>103</sup>, de ação rápida, com melhora da dor já na primeira semana e que pode durar até três ou quatro semanas<sup>104</sup>. Não há evidência de benefício sintomático a longo prazo com a injeção intra-articular de corticosteróides<sup>104</sup>.

## **2.3 Viscosuplementação**

### **2.3.1 História**

O ácido hialurônico existe em diversos organismos, e quando não ligado a outras moléculas, liga-se à água tomando uma consistência gelatinosa<sup>105</sup>. Foi isolado pela primeira vez em 1934, por Karl Meyer<sup>106</sup>. A substância química, até então desconhecida, foi encontrada no corpo vítreo de olhos de bovinos, e possuía uma molécula de ácido urônico. Utilizando a palavra grega "hyalos", que significa vidro, Meyer propôs o nome ácido hialurônico<sup>105</sup>.

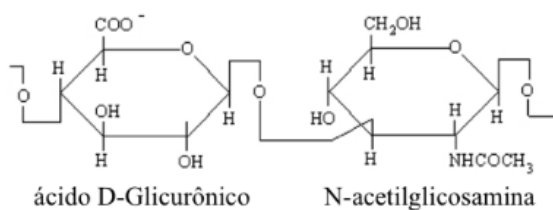
Balazs popularizou o nome ácido hialurônico, utilizando este nome para abranger as diferentes formas que a molécula pode tomar: a forma ácida, como ácido

hialurônico, e a forma de sal, como o hialuronato de sódio, e é considerado o pioneiro no uso desta substância para o tratamento da osteoartrite<sup>69</sup>.

### 2.3.2 Propriedades

O AH é um polissacarídeo de alta viscosidade naturalmente produzido pelas células B da membrana sinovial<sup>105</sup>. É composto por repetições de dissacarídeos de N-acetilglicosamina e ácido glicurônico, ligados alternadamente por ligações glicosídicas beta-1,4 e beta-1,3<sup>105</sup> (figura 1).

**Figura 1** - Estrutura química do AH (adaptado de Necas et al.<sup>105</sup>)



No corpo humano, o AH ocorre em sua forma de sal (hialuronato) e é encontrado em altas concentrações no tecido conectivo, entre eles a pele, cordão umbilical, líquido sinovial e humor vítreo. Também pode ser encontrado nos pulmões, rins, cérebro e músculos. Suas propriedades fisicoquímicas são determinadas por sua massa molecular e conformação espacial. As moléculas de alto peso molecular de AH se entrelaçam, formando uma solução de alta viscosidade, que serve tanto como lubrificante quanto como amortecedor de choques<sup>12</sup>.

### 2.3.3 Mecanismo de ação

A articulação osteoartrítica apresenta grande ativação dos sinoviócitos, que produzem várias citocinas e enzimas ligadas à doença, como a IL- $\beta$ 1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , metaloproteinases, aggrecanases e óxido nítrico (NO)<sup>60</sup>. O ácido hialurônico é um importante modulador, principalmente através da interação com receptores CD44 presente nos sinoviócitos “*fibroblast-like*”<sup>15</sup>. Portanto, além dos efeitos mecânicos de promover melhor distribuição de forças, diminuir a pressão pelo peso e recuperar as propriedades reológicas do líquido sinovial<sup>107</sup>, o ácido hialurônico também atua bioquimicamente, diminuindo a expressão gênica das citocinas e enzimas associadas a OA<sup>15</sup>, diminuindo a produção de prostaglandinas<sup>17</sup> e a concentração intra-articular de metaloproteinases<sup>108</sup>. Sua presença estimula maior produção de AH pelo sinoviócito<sup>109</sup>, tem efeito analgésico, diminuindo impulsos nervosos e a sensibilidade nas terminações dos nervos nociceptivos<sup>13</sup>, estabiliza a matriz cartilaginosa<sup>110</sup>, estimula a proliferação de condrócitos e aumenta a produção de colágeno tipo 2 e agrecans pelo condrócito<sup>111,112</sup>.

### 2.3.4 Benefício Estrutural

O efeito estrutural benéfico da VS foi observado através de artroscopias “*second look*” realizadas 1 ano após o início do tratamento, nas quais observou-se melhor aspecto visual da superfície articular em comparação com grupo placebo<sup>113</sup>. Biópsias realizadas antes e depois da VS evidenciaram, após 6 meses, reconstituição



da camada superficial, melhor qualidade da matriz e maior densidade de condrócitos, com maior número de organelas em seu interior<sup>114</sup>. Foi observada diminuição da perda de espaço articular 1 ano após o procedimento, também em comparação a grupo placebo<sup>115</sup>. Do ponto de vista econômico é cada vez maior o número de trabalhos demonstrando que, se incorporada ao tratamento da OA de joelhos, a VS pode apresentar boa relação custo-efetividade, sendo inclusive capaz de retardar a realização de uma prótese total do joelho<sup>116-119</sup>.

### 2.3.5 Síntese

O AH exógeno é produzido<sup>120</sup>:

1. Origem aviária: a partir de matéria prima animal (crista de galo). Apresenta potencial alergogênico devido aos antígenos aviários;
2. Origem não aviária, ou fermentados: por bactérias (*Streptococcus zooepidermicus*) através da biofermentação. Menor potencial alergogênico.

Ainda a respeito de sua síntese, podemos classificar os ácidos hialurônicos em dois tipos<sup>120</sup>:

1. Hialuronanos: Cadeias de moléculas longas, extraídas da crista do galo ou por biofermentação, com peso molecular entre 0,5 e  $3 \times 10^6$  Da;
2. Hilano: Molécula de Hialuronano quimicamente modificada através de ligações cruzadas, com uma fase líquida de maior peso molecular (cerca de  $6 \times 10^6$  Da) pela união de fitas longas de hialuronano por pontes

(“*cross-links*”) e uma porção sólida (peso molecular infinito) formada por uma presença ainda maior de pontes.

### 2.3.6 Peso Molecular

Em relação ao peso molecular, apesar de todos os ácidos hialurônicos utilizados na ortopedia serem considerados de alto peso molecular, podemos classificar os produtos atuais em<sup>121</sup>:

1. “Baixo” peso molecular, entre 0,5 e  $1 \times 10^6$  Da;
2. “Peso molecular intermediário”, entre 1 e  $3 \times 10^6$  Da;
3. “Alto peso molecular”, com  $6 \times 10^6$  Da.

O peso molecular, a concentração e a presença de ligações cruzadas, tem influência positiva nos resultados da viscosuplementação<sup>120</sup>. O assunto, porém, ainda é controverso. Apesar da maioria dos trabalhos a respeito das funções físico-químicas protetoras do AH apontar para um efeito diretamente proporcional ao peso molecular, grande parte destes trabalhos são experiências *in vitro*, e alguns autores acreditam que o efeito *in vivo* não seria o mesmo, pois justamente o excessivo tamanho molecular (entre 3 e  $6,9 \times 10^6$  Da) impediria o ácido hialurônico de passar do meio intra-articular para o meio intercelular, sendo assim incapaz de agir nos sinoviócitos e condrócitos<sup>122</sup>. Segundo estes autores, produtos com peso molecular entre 0,5 e  $1 \times 10^6$  Da teriam os melhores efeitos *in vivo*. No entanto, devido à grande heterogeneidade dos trabalhos, as principais revisões e *guidelines* não apontam vantagem para nenhum produto em relação ao outro<sup>18,19,123</sup>. Em relação a dor, pode-

se afirmar com maior segurança que tanto os resultados *in vitro* quanto *in vivo* apontam para uma relação direta entre peso molecular e analgesia<sup>124</sup>.

### 2.3.7 Indicações

A VS é indicada no tratamento da OA, para a recuperação das propriedades reológicas do líquido sinovial, analgesia, melhora da função e regeneração da cartilagem articular, assim como após uma artroscopia. Apresenta efeitos adversos em cerca de 4,2% dos pacientes, que consistem numa sinovite reacional ao procedimento<sup>125,126</sup>.

Praticamente qualquer articulação osteoartrítica pode ser infiltrada. A grande maioria dos trabalhos diz respeito aos joelhos, mas a injeção IA de AH também apresenta bons resultados nos quadris, ombros, tornozelos, cotovelos, mãos e pés<sup>127</sup>. A VS é realizada ambulatorialmente, e o regime de aplicação é bem estabelecido apenas para os joelhos, sendo ainda objeto de discussão para as outras articulações, nas quais a quantidade a ser aplicada e frequência das aplicações irá depender das características do produto e da experiência do profissional.

Nos joelhos, o Hylan GF-20 é a única droga que demonstrou igual eficácia quando aplicado semanalmente (2 ml por aplicação) ou em regime de única aplicação de 6 ml<sup>128</sup>. Já os hialuronanos devem ter uma ampola aplicada semanalmente, por três a cinco semanas, sendo que os melhores resultados encontrados na literatura referem-se a trabalhos que utilizaram o regime de uma aplicação semanal durante cinco semanas<sup>18,19</sup>. O Hialuronato de sódio apresenta meia

vida intra-articular de 13 horas, enquanto a meia vida do Hylan G-F 20 é de 1,5 dia (fase líquida) e 8,8 dias (fase sólida)<sup>129</sup>, provavelmente devido a presença das ligações cruzadas, o que pode explicar a obtenção de bons resultados com apenas uma aplicação.

### **3 MÉTODOS**

### 3 MÉTODOS

Este estudo foi conduzido no Departamento de Ortopedia e Traumatologia (DOT) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) sob o no. 0073/10 (Anexo A). Encontra-se registrado no *site* [clinicaltrials.org](http://clinicaltrials.org). Este estudo também contou com apoio financeiro, sendo totalmente custeado por verba da fundação para o amparo à pesquisa do estado de São Paulo (FAPESP).

#### 3.1 Desenho de estudo

Ensaio clínico prospectivo duplo-cego randomizado.

#### 3.2 Casuística

Foram avaliados 104 pacientes com diagnóstico de OA do(s) joelho(s), que já encontravam-se em tratamento no grupo de doenças osteometabólicas do instituto de ortopedia e traumatologia do hospital das clínicas da FMUSP. Nosso tratamento habitual consiste em educação através de aulas, apostilas, material audiovisual e orientação com médicos ortopedistas, nutricionista, psicóloga, terapeuta ocupacional, fisioterapeuta, educador físico e assistente social<sup>130</sup>. Todos os pacientes, excetuando-se aqueles com contra-indicações, fazem uso de analgésicos de demanda (paracetamol e codeína). De acordo com o alinhamento dos joelhos também indica-

se o uso de palmilhas. Nenhum paciente faz uso rotineiro de AINH, e sua utilização foi proibida durante todo o estudo, inclusive num período de sete dias antes do procedimento.

### **3.2.1 Critérios de inclusão:**

- preencher os critérios diagnósticos de osteoartrite da American College of Rheumatology<sup>24</sup>
- compreender e concordar e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.
- ausência de história de fratura prévia no joelho a ser estudado;
- ausência de história de cirurgia anterior no joelho a ser estudado;
- ausência de histórico de alergia a qualquer das substâncias utilizadas;
- não ter realizado qualquer infiltração no joelho estudado nos últimos 6 meses;
- estar em tratamento no grupo há pelo menos 6 meses.

### **3.2.2 Critérios de exclusão:**

- submeter-se a cirurgia no joelho estudado durante o período de acompanhamento;
- necessitar de nova infiltração no joelho estudado durante o período de acompanhamento.
- reação grave ao procedimento
- desenvolvimento de infecção ativa na articulação estudada durante o estudo.
- uso de AINH em qualquer momento do estudo

### 3.3 Questionários

Uma semana antes da infiltração foram aplicados o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo B), a escala visual analógica de dor (EVA)<sup>131</sup> (Anexo C), os questionários de Western Ontario McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)<sup>132</sup> (Anexo D) e de Lequesne<sup>133</sup> (Anexo E). A escala visual analógica e os questionários também foram respondidos uma semana após a infiltração (semana 1), quatro semanas após (semana 4), 12 semanas após (semana 12) e 24 semanas após (semana 24).

### 3.4 Radiografias

Foram avaliadas as radiografias em AP + P com carga do joelho afetado e a classificação radiológica foi realizada por três observadores utilizando-se da classificação de Kellgren e Lawrence<sup>134</sup>. No caso de divergência entre os observadores, foi considerada a classificação dada pela maioria. Não houve total divergência entre os três observadores em nenhum caso.

### 3.5 Intervenção

Os pacientes foram randomizados em dois grupos de 52 pacientes cada, denominados Grupo VS e Grupo VS+T. Os pacientes do Grupo VS foram submetidos a procedimento de viscosuplementação do joelho artrítico através de



infiltração de 6 ml de Hylan GF-20 (Synvisc One®-Genzyme). Os pacientes do Grupo VS+T foram submetidos a procedimento de viscosuplementação do joelho artrítico através de infiltração de 6 ml de Hylan GF-20 (Synvisc One®-Genzyme) e de 1 ml (20mg) de Hexacetonido de Triancinolona (Triancil®-Apsen).

Todos os procedimentos foram realizados em ambiente ambulatorial utilizando-se a mesma técnica. A infiltração do joelho foi realizada com o paciente sentado com os joelhos a 90 graus e pernas para fora da maca. A via de acesso escolhida para a injeção articular foi a anterolateral<sup>135</sup>. Após antisepsia com solução de clorexidina alcoólica, foi feito botão anestésico com 2 ml de xilocaína no ponto de acesso, localizado 2 cm distal ao polo inferior da patela e lateral ao tendão patelar. A punção articular foi feita com agulha Jelco 18 1-1/4". O correto posicionamento intra-articular da agulha foi verificado através da saída de líquido sinovial pela mesma, ou, na ausência deste, através de outros sinais como presença de vapor no bulbo da agulha, sensação tátil, facilidade na infiltração das drogas e experiência do pesquisador<sup>136</sup>. Na presença de derrame articular, seu esvaziamento foi realizado antes da infiltração dos medicamentos. Foram infiltrados, no Grupo VS, 6 ml de Hylan GF-20 e, no Grupo VS+T, 1 ml de Hexacetonido de Triancinolona seguido de 6 ml de Hylan GF-20. Os procedimentos foram efetuados por três pesquisadores com experiência em viscosuplementação. Logo após o procedimento os pacientes foram liberados sem restrições, com orientação de uso de paracetamol 500mg de 6/6 horas por 3 dias. O uso de AINH foi proibido durante o estudo.

### 3.6 Cálculo da amostra

A amostra de pacientes foi estimada calculando-se um  $n$  que permitisse poder estatístico de 80% e nível de significância de 5%. Este cálculo foi feito através do site [www.lee.dante.br](http://www.lee.dante.br). Considerando-se os desvios padrões encontrados em trabalhos anteriores<sup>137</sup>, encontramos um  $n$  de 43 para cada grupo. Aumentamos em 20% este valor devido à possibilidade de desistências/exclusões, estimando uma necessidade de 52 pacientes por grupo.

### 3.7 Randomização

Foram escolhidos aleatoriamente 104 pacientes dentre os 147 que preenchiem os critérios de inclusão. Estes pacientes foram alocados em dois grupos de 52 pacientes cada (Grupo VS e Grupo VS+T) através de randomização simples gerada por programa de computador (disponível gratuitamente no site [www.randomization.com](http://www.randomization.com)). O pesquisador que realizou a randomização não conhecia os pacientes e não participou de nenhuma intervenção.

### 3.8 Cegamento

Os três pesquisadores que realizaram as infiltrações não tiveram contato em nenhum outro momento com os pacientes. Os pesquisadores que aplicaram os

questionários, tanto no momento pré-procedimento, quanto nos retornos com uma, quatro, 12 e 24 semanas, não sabiam a que grupo pertenciam os pacientes.

Não foi permitido aos pacientes saber a que grupo pertenciam. Não foi permitido aos pacientes ver o que estava sendo infiltrado através do uso de um protetor para sol utilizado em parabrisas automotivos.

### **3.9 Análise estatística**

Para verificar diferenças com relação às características nominais descrevemos as características segundo grupos com uso de freqüências absolutas e relativas e verificamos a existência de associação com uso de testes qui-quadrado ou testes exatos de Fisher ou testes da razão de verossimilhanças quando a amostra foi insuficiente para aplicação do teste qui-quadrado.

As características numéricas foram descritas segundo grupos com uso de medidas resumo (média, desvio padrão, mediana, mínimo, máximo) e comparadas entre os grupos com uso de testes t-Student.

As escalas de dor e funcionalidade foram descritas segundo grupos e momentos de avaliação com uso de medidas resumo e comparados os valores entre grupos e momentos com uso de análises de variâncias com medidas repetidas com dois fatores supondo matriz de correlações auto-regressiva de ordem um entre os momentos, seguidas de comparações múltiplas de Tukey para comparar os grupos e os momentos dois a dois.

As características nominais dos pacientes (gênero, raça e grau de artrose) não apresentaram associação estatisticamente significativa com os grupos de pacientes ( $p>0,05$ ), ou seja, os grupos eram estatisticamente homogêneos para as características nominais avaliadas (Tabela 1).

**Tabela 1.** Descrição das características nominais dos pacientes segundo grupos e resultado dos testes de associação.

VARIÁVEL	GRUPO VS		GRUPO VS+T		TOTAL		p
	n	%	n	%	n	%	
<b>Gênero</b>							<b>0,819</b>
Masculino	13	25,0	12	23,1	25	24,0	
Feminino	39	75,0	40	76,9	79	76,0	
<b>Raça</b>							<b>0.823#</b>
Oriental	1	1,9	1	1,9	2	1,9	
Branco	33	63,5	36	69,2	69	66,3	
Negro	4	7,7	5	9,6	9	8,7	
pardo	14	26,9	10	19,2	24	23,1	
<b>Kellgren &amp; Lawrence</b>							<b>0,969</b>
1	7	13,5	6	11,5	13	12,5	
2	14	26,9	16	30,8	30	28,8	
3	18	34,6	18	34,6	36	34,6	
4	13	25,0	12	23,1	25	24,0	

Resultado do teste qui-quadrado

# Resultado do teste exato de Fisher

As características numéricas avaliadas foram em média estatisticamente iguais nos dois grupos de pacientes ( $p > 0,05$ ), ou seja, os grupos eram estatisticamente homogêneos para as características numéricas avaliadas (Tabela 2).

**Tabela 2-** Descrição das características numéricas segundo grupos e resultado dos testes de comparação.

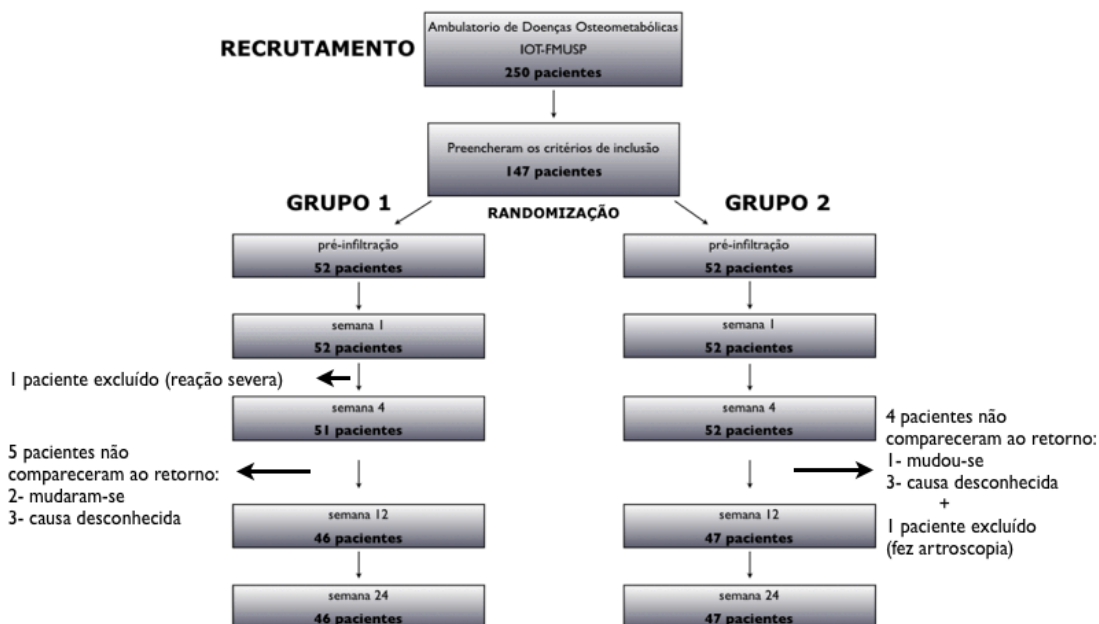
VARIÁVEL	GRUPO	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	IC (95%)		n	p
				MIN	MAX		
Idade	VS	60,75	11,71	57,49	64,01	52	0,062
	VS+T	64,65	9,14	62,11	67,20	52	
Peso	VS	79,63	14,60	75,57	83,70	52	0,136
	VS+T	75,77	11,47	72,58	78,96	52	
Altura	VS	1,63	0,09	1,60	1,65	52	0,773
	VS+T	1,62	0,08	1,60	1,64	52	
IMC	VS	30,18	5,24	28,72	31,64	52	0,157
	VS+T	28,87	4,08	27,73	30,00	52	

## **4 RESULTADOS**

## 4 RESULTADOS

Entre janeiro de 2011 e março de 2011, foram avaliados 104 pacientes do grupo de doenças osteometabólicas do IOT - HC - FMUSP, alocados aleatoriamente em dois grupos de 52 pacientes cada (Grupo VS e Grupo VS+T). O estudo encerrou-se em outubro de 2011, data do último retorno de 24 semanas. A figura 2 exibe o fluxograma do estudo:

**Figura 2** - Fluxograma do estudo



**Tabela 3.** Descrição das escalas segundo grupos e momentos avaliados.

VARIÁVEL MOMENTO	GRUPO VS					GRUPO VS+T					
	Média	DP	IC (95%)		n	Média	DP	IC (95%)		n	
			inf	sup				inf	sup		
<b>WOMAC</b>	pré	50,2	16	45,7	54,7	52	54,54	18	49,7	59,4	52
	semana 1	45,8	19	40,7	51	52	34,38	20	28,8	40	52
	semana 4	39	18	34	44	51	31,75	18	26,9	36,6	52
	semana12	34,5	19	28,8	40,2	46	36,43	17	31,6	41,3	47
	semana24	36,7	19	31,1	42,4	46	38,11	17	33,2	43	47
<b>EVA</b>	pré	67,3	20	61,7	72,9	52	70,21	24	63,6	76,8	52
	semana 1	55,3	27	47,9	62,7	52	38,52	25	31,7	45,4	52
	semana 4	50,4	24	43,6	57,2	51	37,40	25	30,4	44,4	52
	semana12	46,2	26	38,4	54	46	46,70	24	39,7	53,7	47
	semana24	49,4	22	42,7	56,1	46	50,15	23	43,3	57	47
<b>Lequesne</b>	pré	13,2	4	12,2	14,3	52	13,86	4,2	12,7	15	52
	semana 1	11,9	4	10,7	13	52	10,93	4,7	9,61	12,3	52
	semana 4	11	4	9,80	12,1	51	9,70	4,1	8,55	10,9	52
	semana12	9,73	4	8,52	10,9	46	10,87	3,8	9,74	12	47
	semana24	10,3	4	9,02	11,6	46	11,45	3,7	10,4	12,5	47

Não houve diferença estatística entre os grupos para os valores pré-infiltração dos três escores, com  $p > 0,05$  ( tabela 3).



**Tabela 4** - Resultado das comparações múltiplas da escala WOMAC entre grupos.

GRUPO	COMPARAÇÃO	DIFERENÇA MÉDIA ESTIMADA	ERRO PADRÃO	IC (95%)		p	
				INF	SUP		
<b>VS</b>	pré - semana 1	4,38	2,08	-2,23	11,00	0,522	
	pré - semana 4	11,46	2,68	2,93	19,99	<b>0,001</b>	
	pré - semana 12	15,56	3,07	5,79	25,32	<b>&lt;0,001</b>	
	pré - semana 24	13,38	3,28	2,94	23,82	<b>0,002</b>	
	semana 1 - semana 4	7,08	2,10	0,41	13,75	<b>0,028</b>	
	semana 1 - semana 12	11,17	2,76	2,40	19,95	<b>0,003</b>	
	semana 1 - semana 24	9,00	3,10	-0,86	18,85	0,108	
	semana 4 - semana 12	4,10	2,19	-2,87	11,06	0,689	
	semana 4 - semana 24	1,92	2,79	-6,97	10,80	>0,999	
	semana12 -semana 24	-2,18	2,20	-9,18	4,83	0,993	
	<b>VS+T</b>	pré - semana 1	20,15	2,08	13,54	26,77	<b>&lt;0,001</b>
		pré - semana 4	22,79	2,67	14,30	31,28	<b>&lt;0,001</b>
pré - semana 12		17,08	3,05	7,37	26,78	<b>&lt;0,001</b>	
pré - semana 24		15,76	3,26	5,39	26,14	<b>&lt;0,001</b>	
semana 1 - semana 4		2,63	2,08	-3,98	9,25	0,960	
semana 1 - semana 12		-3,08	2,74	-11,79	5,64	0,982	
semana 1 - semana 24		-4,39	3,08	-14,18	5,40	0,918	
semana 4 - semana 12		-5,71	2,17	-12,61	1,19	0,206	
semana 4 - semana 24		-7,02	2,77	-15,83	1,78	0,251	
semana12 -semana 24		-1,31	2,18	-8,25	5,62	>0,999	

Pela Tabela 4, observou-se, no grupo VS, redução significativa do WOMAC à partir da quarta semana em relação aos valores pré-infiltração ( $p < 0,05$ ). O Grupo VS+T apresentou redução média estatisticamente significativa em todos os retornos em comparação aos valores pré-infiltração ( $p < 0,05$ ), sendo que o valor médio do WOMAC na primeira semana foi estatisticamente menor no Grupo VS+T em comparação ao Grupo VS ( $p = 0,038$ ) (Tabela 5).

**Tabela 5** - Resultado das comparações múltiplas da escala WOMAC entre momentos.

MOMENTO	COMPARAÇÃO	DIFERENÇA MÉDIA ESTIMADA	ERRO PADRÃO	IC (95%)		p
				INF	SUP	
pré	VS - VS+T	-4,33	3,50	-15,45	6,80	0,966
semana 1	VS - VS+T	11,44	3,50	0,32	22,56	<b>0,038</b>
semana 4	VS - VS+T	7,00	3,51	-4,16	18,15	0,602
semana 12	VS - VS+T	-2,81	3,62	-14,32	8,71	0,999
semana 24	VS - VS+T	-1,94	3,66	-13,69	9,71	>0,999

**Tabela 6.** Resultado das comparações múltiplas da EVA entre grupos.

GRUPO	COMPARAÇÃO	DIFERENÇA MÉDIA ESTIMADA	ERRO PADRÃO	IC (95%)		p
				INF	SUP	
<b>VS</b>	pré - semana 1	11,98	3,24	1,67	22,29	<b>0,009</b>
	pré - semana 4	17,03	4,01	4,26	29,81	<b>0,001</b>
	pré - semana 12	21,17	4,45	7,00	35,34	<b>&lt;0,001</b>
	pré - semana 24	17,39	4,69	2,47	32,30	<b>0,009</b>
	semana 1 - semana 4	5,05	3,26	-5,33	15,44	0,872
	semana 1 - semana 12	9,19	4,12	-3,93	22,31	0,438
	semana 1 - semana 24	5,41	4,53	-9,00	19,81	0,973
	semana 4 - semana 12	4,14	3,40	-6,67	14,94	0,969
	semana 4 - semana 24	0,35	4,21	-13,04	13,75	>0,999
	semana12 -semana 24	-3,78	3,51	-14,95	7,38	0,987
<b>VS+T</b>	pré - semana 1	31,69	3,24	21,38	42,00	<b>&lt;0,001</b>
	pré - semana 4	32,81	3,99	20,10	45,52	<b>&lt;0,001</b>
	pré - semana 12	23,30	4,45	9,14	37,46	<b>&lt;0,001</b>
	pré - semana 24	19,87	4,62	5,16	34,57	<b>0,001</b>
	semana 1 - semana 4	1,12	3,24	-9,19	11,42	>0,999
	semana 1 - semana 12	-8,29	4,12	-21,50	4,71	0,572
	semana 1 - semana 24	-11,83	4,46	-26,01	2,36	0,197
	semana 4 - semana 12	-9,51	3,39	-20,30	1,28	0,138
	semana 4 - semana 24	-12,94	4,13	-26,07	0,19	0,057
	semana12 -semana 24	-3,43	3,42	-14,31	7,45	0,992

**Tabela 7.** Resultado das comparações múltiplas da EVA entre grupos momentos.

MOMENTO	COMPARAÇÃO	DIFERENÇA MÉDIA ESTIMADA	ERRO PADRÃO	IC (95%)		p
				INF	SUP	
pré	VS - VS+T	-2,94	4,68	-17,82	11,94	>0,999
semana 1	VS - VS+T	16,77	4,68	1,89	31,65	<b>0,014</b>
semana 4	VS - VS+T	12,83	4,69	-2,10	27,77	0,164
semana 12	VS - VS+T	-0,81	4,89	-16,38	15,33	>0,999
semana 24	VS - VS+T	-0,46	4,96	-16,26	15,33	>0,999

A Tabela 6 mostra que a EVA reduz significativamente do momento pré para os demais momentos em ambos os grupos ( $p < 0,05$ ). No grupo VS+T a redução média é quantitativamente maior, sendo que na primeira semana o valor médio da EVA é estatisticamente menor no Grupo VS+T em comparação ao Grupo VS ( $p = 0,014$ ) (Tabela 7).

**Tabela 8-** Resultado das comparações múltiplas da escala Lequesne entre grupos.

GRUPO	COMPARAÇÃO	DIFERENÇA MÉDIA ESTIMADA	ERRO PADRÃO	IC (95%)		p	
				INF	SUP		
<b>VS</b>	pré - semana 1	1,38	0,48	-0,15	2,90	0,117	
	pré - semana 4	2,22	0,62	0,25	4,18	<b>0,014</b>	
	pré - semana 12	3,38	0,70	1,14	5,63	<b>&lt;0,001</b>	
	pré - semana 24	2,80	0,76	0,38	5,21	<b>0,010</b>	
	semana 1 - semana 4	0,84	0,48	-0,70	2,38	0,775	
	semana 1 - semana 12	2,01	0,63	-0,01	4,03	0,053	
	semana 1 - semana 24	1,42	0,72	-0,86	3,70	0,615	
	semana 4 - semana 12	1,17	0,50	-0,43	2,77	0,378	
	semana 4 - semana 24	0,58	0,65	-1,48	2,65	0,997	
	semana12 -semana 24	-0,59	0,52	-2,24	1,07	0,961	
	<b>VS+T</b>	pré - semana 1	2,92	0,48	1,40	4,45	<b>&lt;0,001</b>
		pré - semana 4	4,15	0,61	2,20	6,11	<b>&lt;0,001</b>
		pré - semana 12	2,84	0,70	0,60	5,08	<b>0,003</b>
		pré - semana 24	2,27	0,75	-0,11	4,66	0,076
semana 1 - semana 4		1,23	0,48	-0,30	2,76	0,237	
semana 1 - semana 12		-0,09	0,63	-2,10	1,93	>0,999	
semana 1 - semana 24		-0,65	0,71	-2,90	1,60	0,996	
semana 4 - semana 12		-1,32	0,50	-2,92	0,28	0,213	
semana 4 - semana 24		-1,88	0,64	-3,91	0,15	0,095	
semana12 -semana 24		-0,56	0,51	-2,17	1,05	0,983	

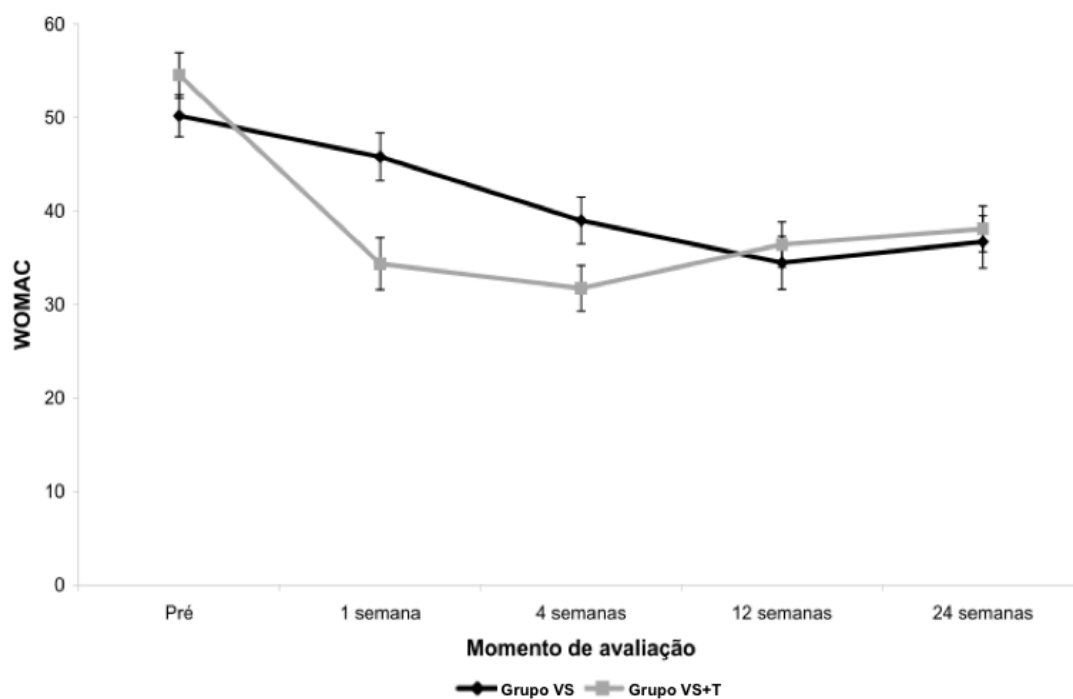
**Tabela 9-** Resultado das comparações múltiplas da escala Lequesne entre grupos.

MOMENTO	COMPARAÇÃO	DIFERENÇA MÉDIA ESTIMADA	ERRO PADRÃO	IC (95%)		p
				INF	SUP	
pré	VS - VS+T	-0,62	0,80	-3,16	1,93	0,999
semana 1	VS - VS+T	0,93	0,80	-1,62	3,48	0,977
semana 4	VS - VS+T	1,32	0,80	-1,23	3,88	0,824
semana 12	VS - VS+T	-1,16	0,83	-3,80	1,48	0,927
semana 24	VS - VS+T	-1,14	0,84	-3,83	1,55	0,942

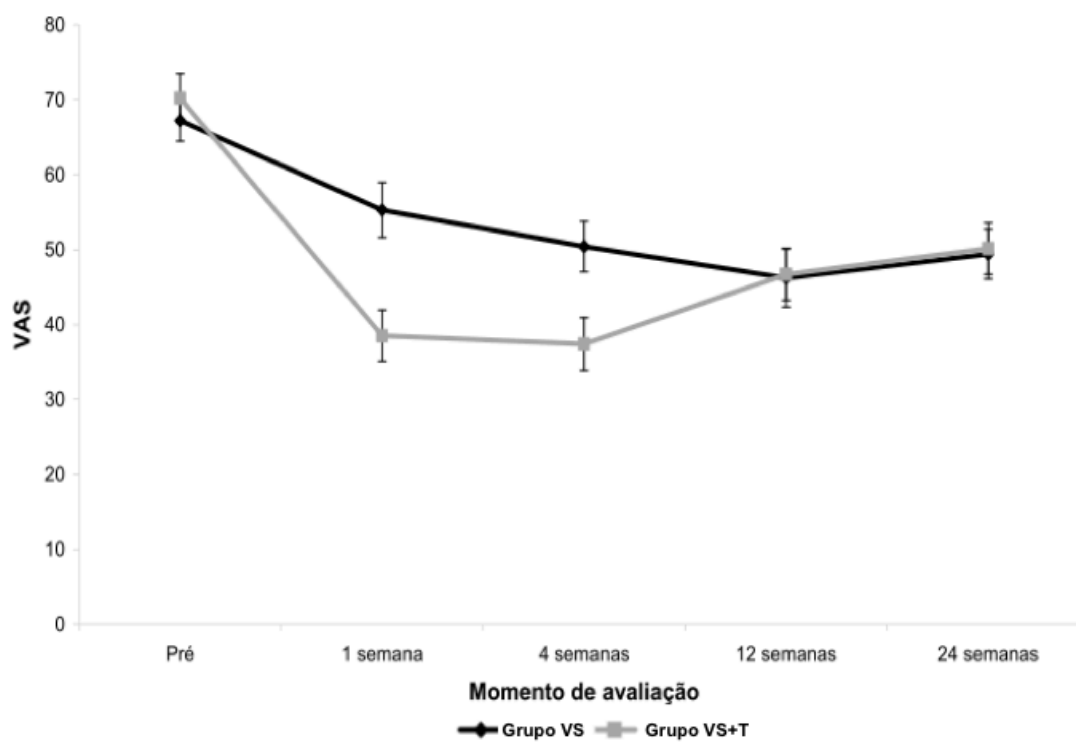
No Grupo VS o valor médio de Lequesne reduziu com significância estatística do pré para os momentos a partir da 4ª semana ( $p < 0,05$ ) (Tabela 8). No Grupo VS+T a redução média do pré para as demais semanas já ocorreu com significância estatística a partir da primeira semana ( $p < 0,05$ ), porém, na 24ª semana o valor médio do Lequesne neste grupo não mais apresenta diferença estatisticamente significativa em relação ao valor pré ( $p = 0,076$ ). Não houve diferença estatística entre os grupos em nenhum momento (Tabela 9).

Os Gráficos 1 e 2 demonstraram redução mais acentuada e mais precoce nos resultados do WOMAC e EVA no grupo VS+T. O Gráfico 3 não demonstrou diferença no Lequesne entre os grupos, mas parece que os comportamentos do Lequesne ao longo das avaliações não foi o mesmo.

**Gráfico 1** - Perfis médios e respectivos erros padrões do escore WOMAC segundo grupos.

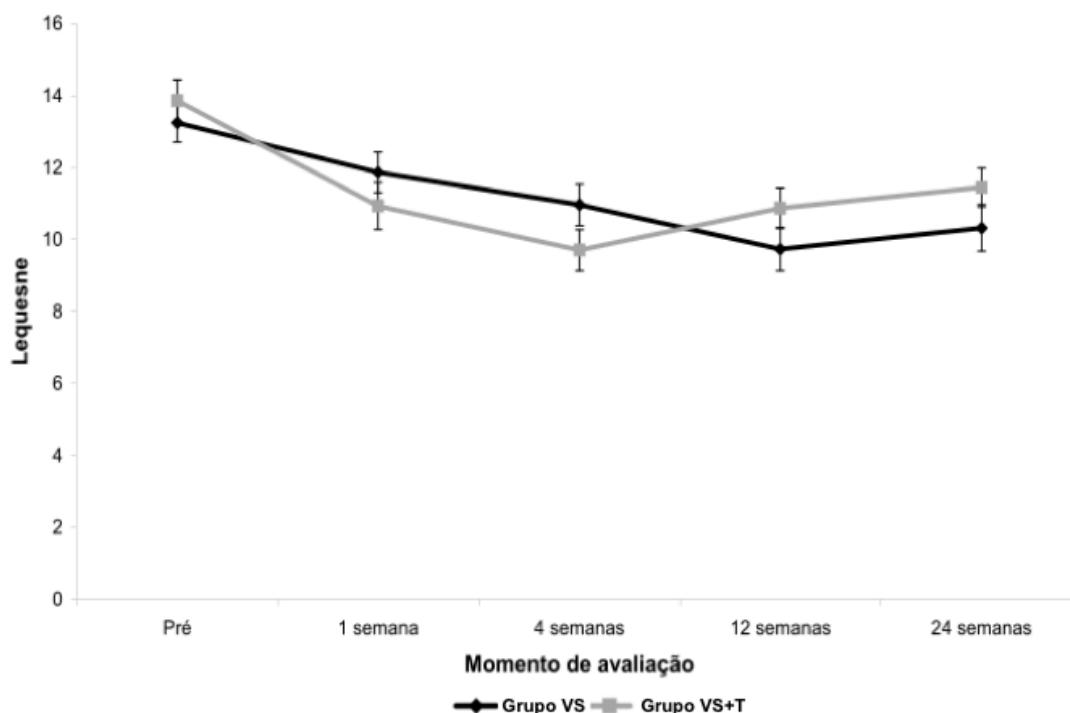


**Gráfico 2.** Perfis médios e respectivos erros padrões da EVA segundo grupos.





**Gráfico 3.** Perfis médios e respectivos erros padrões do escore Lequesne segundo grupos.



Não existiu correlação estatisticamente significativa com as alterações nas escalas de WOMAC, EVA e Lequesne e as características numéricas (idade, peso, altura e IMC) e nominais (gênero, raça e grau de artrose)

Não existiu diferença estatística entre os grupos quanto à ocorrência de efeitos adversos (EA) ao procedimento de VS (Tabela 10). Do total de pacientes, 17,3% relataram algum tipo de dor ou desconforto após a infiltração, e 4,8% apresentaram derrame articular. Apenas um paciente do Grupo VS apresentou muita dor e grande derrame articular e foi submetido à punção com esvaziamento do derrame e infiltração com corticosteróide para alívio dos sintomas. Este paciente foi

excluído do restante do estudo. Todos os outros pacientes com efeitos adversos apresentaram sintomas leves e foram tratados com gelo, analgésicos e repouso.

**Tabela 10** - Descrição da ocorrência dos efeitos adversos segundo grupos e resultado dos testes de associação.

Efeitos Adversos		Grupo 1		Grupo 2		Total		p
		n	%	n	%	n	%	
Dor	sim	8	13,5	11	21,2	18	17,3	0,300
	não	44	86,5	41	78,8	86	82,7	
Derrame	sim	3	5,8	2	3,8	5	4,8	>0,999 *
	não	49	94,2	50	96,2	99	95,2	

Resultado do teste qui-quadrado

\* Resultado do teste exato de Fisher

Cinco pacientes do Grupo VS não compareceram aos retornos com 12 e 24 semanas (dois mudaram-se e três por causa desconhecida). No Grupo VS+T, quatro pacientes também não compareceram ao retorno com 12 e 24 semanas (um mudou-se e três por causa desconhecida) e um paciente foi excluído pois submeteu-se a artroscopia do joelho estudado.

## **5 DISCUSSÃO**

## 5 DISCUSSÃO

Sabe-se que os condrócitos osteoartríticos são deficientes em receptores para glicocorticóides<sup>61</sup>. Esta diminuição na responsividade aos glicocorticóides circulantes pode estar entre os fatores que levam ao aumento da síntese de citocinas e metaloproteinases na articulação osteoartrítica. Apesar de utilizados basicamente para aliviar os sintomas, existem evidências em modelos animais que sugerem que o uso de corticóides na OA pode trazer efeitos protetores, diminuindo a gravidade das lesões na cartilagem e o tamanho dos osteófitos<sup>99</sup>.

Os benefícios e a duração do efeito de uma única injeção intra-articular de corticosteróide são dependentes da droga utilizada. Os efeitos mais prolongados são observados nas composições menos solúveis<sup>104</sup>. A opção pelo hexacetonido de triancinolona foi pelo seu perfil de eficácia e segurança, além de apresentar melhores resultados em relação ao acetono de triancinolona<sup>100</sup>.

Existe ainda certa preocupação em relação a possibilidade de destruição articular com o uso IA de corticosteróides. Essa destruição seria decorrente de condrotoxicidade<sup>101</sup>, principalmente quando utilizados em combinação com agentes anestésicos<sup>102</sup>, ou ainda pelo uso inadequado da articulação proporcionado pela analgesia gerada pelo procedimento. A literatura atual, no entanto, possui suficiente evidência em favor da sua segurança<sup>104</sup>. Estudo prospectivo e randomizado com acompanhamento de dois anos não observou perda de espaço articular após o uso trimestral de hexacetonido de triancinolona<sup>103</sup>.

Em relação ao benefício estrutural na articulação osteoartrítica proporcionado pelas propriedades modificadoras da doença osteoartrite do ácido hialurônico, não podemos ter certeza de qual será a influência da adição de hexacetonido de triancinolona ao Hylan GF-20, apesar da similaridade dos resultados clínicos após 24 semanas. Isto porque neste estudo não foi utilizado qualquer método objetivo para avaliar a progressão da doença, como a avaliação do espaço articular por radiografias<sup>86</sup>, estudos de imagem avançados, como ressonância magnética (RM)<sup>85,87</sup>, ou ainda técnicas mais invasivas como visualização direta da cartilagem por artroscopia<sup>113</sup> ou biópsias<sup>114</sup>.

No entanto, pode-se especular que, além da melhora sintomática nas primeiras quatro semanas, a adição de corticosteróides à VS poderia potencializar o efeito modificador da doença OA. Mais estudos devem ser realizados a esse respeito.

O presente estudo não teve grupo placebo. Consideramos que a eficácia em relação ao placebo, tanto da VS, quanto da IA de corticosteróides isoladamente, já está comprovada pela literatura<sup>18-20,104</sup>. Desta maneira fomos capazes de conduzir um estudo cujo grupo controle também recebeu tratamento, o que nos proporcionou um ensaio clínico sem o problema ético de submeter pacientes a um tratamento placebo.

A classificação radiológica da OA dos joelhos utilizada no presente estudo foi a de Kellgren & Lawrence, por ser mais sensível a estágios mais iniciais da OA. A classificação de Albach<sup>34</sup>, modificada por Keyes<sup>35</sup>, muito utilizada pelos ortopedistas, refere-se apenas a OA do compartimento medial do joelho e possui maior utilidade para programação cirúrgica em casos de osteoartrite mais avançada.

Para se ter uma idéia, o grau 1 de Ahlback já corresponde ao grau 3 da classificação de K&L.

Os pacientes incluídos no estudo não podiam fazer uso de AINH. Os AINH podem, a curto prazo, diminuir a dor da OA dos joelhos com resultados discretamente melhores do que o placebo, mas a literatura atual não dá suporte para o seu uso a longo prazo nesta patologia<sup>83</sup>. Pelo potencial de sérios eventos adversos, sobretudo na população idosa, nossos pacientes não fazem uso rotineiro desta classe de medicamentos, e tal restrição foi mantida para evitar interferência nos resultados do procedimento estudado.

Em relação ao uso de outros medicamentos, os pacientes do presente estudo mantiveram a medicação que já estavam em uso. A grande maioria já fazia uso de paracetamol e/ou codeína conforme a necessidade. Essas medidas, além das não farmacológicas citadas anteriormente, consistem no que consideramos como o “tratamento habitual” oferecido aos pacientes que frequentam nosso ambulatório<sup>130</sup>. Vale ressaltar que, para a inclusão neste estudo, os pacientes já deveriam estar fazendo uso destas medicações/medidas há pelo menos seis meses.

Durante o estudo o uso de analgésicos continuou livre. O objetivo foi a condução de um estudo pragmático, com enfoque não apenas na eficácia e segurança do procedimento, mas inserindo a VS num contexto de mundo real<sup>119</sup>. Foi solicitado aos pacientes o preenchimento de um diário para o controle da quantidade de analgésicos utilizados (anexo G), não havendo diferença entre os grupos.

Os escores clínicos utilizados neste estudo para avaliação dos pacientes com osteoartrite, foram o WOMAC e Lequesne, além da EVA. São as ferramentas mais

comumente utilizadas para a avaliação de pacientes com OA e possuem versões validadas para a língua portuguesa<sup>132,133</sup>. Tais questionários não permitem a individualização de um joelho em relação ao outro em doente que possua doença bilateral. Sendo assim, nos casos de osteoartrite bilateral, ambos os joelhos foram tratados com a mesma droga. No entanto, optamos por considerar em nossos resultados apenas o joelho relatado pelo paciente como o pior.

A escolha do Hylan GF-20 (Synvisc One®-Genzyme) deveu-se a alguns fatores. Trata-se da droga que tem o maior peso molecular, e, aparentemente, o maior poder analgésico. É o AH que permanece por maior tempo no meio intraarticular<sup>129</sup>, permitindo, talvez por isso, aplicação única de 6 ml<sup>128</sup>. Além da facilidade logística, diminuição de custos e maior conforto tanto para o médico quanto para o paciente, a aplicação única também diminui a probabilidade de ocorrência de sinovite reacional, visto que a maioria delas ocorre em reaplicações, e praticamente não existem relatos de eventos como este na primeira aplicação do Hylan GF-20<sup>125</sup>.

Um fator primordial para o sucesso do procedimento de VS é o posicionamento correto da agulha em situação intra-articular, pois a injeção do AH em ambiente extra-articular, além de não permitir a interação adequada da droga com seu tecido alvo, causa dor. Estudos com fluoroscopia apontam para um erro de posicionamento em até 29% das injeções<sup>136</sup>. A via de acesso escolhida no presente estudo foi a anterolateral, via de escolha utilizada em nosso grupo, e que apresenta maior índice de acurácia segundo alguns autores<sup>135</sup>.

Existe apenas um estudo na literatura avaliando a associação de corticosteróides à viscosuplementação. Em 2006, Ozturk et al<sup>137</sup> comparou a

infiltração de AH com ou sem corticosteróides. Por ser o único trabalho da literatura com desenho semelhante, utilizamos o desvio padrão encontrado para os desfechos primários (EVA e WOMAC) para o cálculo amostral do presente estudo. Apesar de tratar-se de ensaio clínico prospectivo e randomizado, aquele estudo apresentou algumas limitações metodológicas, sendo a maior delas o número de pacientes analisados. Os autores avaliaram apenas 40 pacientes, sendo 24 no grupo que recebeu viscosuplementação isolada e 16 no grupo que recebeu viscosuplementação associada a corticosteróides. Esta amostra impossibilitou a obtenção de resultados com poder estatístico e nível de significância adequados.

O presente estudo demonstrou que, embora todos os pacientes tenham apresentado melhora estatisticamente significativa para dor e função, os resultados da EVA e dos questionários clínicos diminuíram mais precocemente e para valores inferiores no grupo que associou o corticosteróide ao ácido hialurônico. Este fenômeno pode ser explicado justamente pela presença intra-articular do corticosteróide, que apresenta maior rapidez de ação e superioridade nos resultados do curto prazo<sup>20,104</sup>. Esta também é a provável explicação para a diferença de padrão das curvas observadas nos gráficos, que demonstram uma curva mais suave no Grupo VS, denotando o mecanismo de ação mais lento e modulador do ácido hialurônico. Após quatro semanas, provavelmente pelo fim do efeito do corticosteróide, as curvas, assim como os valores dos resultados de ambos os grupos, tornam-se similares.



A literatura mostra melhores resultados da VS em pacientes com menor grau radiológico de OA<sup>125</sup>, porém o presente estudo não encontrou qualquer relação entre o grau inicial de OA e a magnitude dos resultados.

Efeitos adversos à VS podem ocorrer em cerca de 4,2% dos pacientes, e apresentam-se como derrame, artralgia, calor e eritema articular<sup>126</sup>. O fator desencadeante para essa reação inflamatória é desconhecido. Por ocorrer com maior frequência quando o AH utilizado é o Hilano, aventase que a sinovite pode representar uma reação alérgica ao produto de origem aviária, ou ainda uma sinovite granulomatosa em reação a corpo estranho intra-articular, causada pelo maior peso molecular desta substância devido a presença de ligações cruzadas em sua conformação<sup>123</sup>. Nestes casos, o tratamento, como em qualquer crise aguda de artrite, deve ser feito com gelo, repouso, elevação do membro e uso de medicação analgésica. Se for necessário, pode-se puncionar a articulação, e, em casos mais agudos, pode-se fazer uma IA com corticosteróide. A análise do líquido sinovial irá confirmar que não se trata de infecção. Após o controle da reação alérgica/inflamatória, fica o efeito da viscosuplementação<sup>125</sup>.

No presente estudo apenas um paciente do Grupo VS apresentou reação grave ao procedimento, apresentando muita dor e volumoso derrame ao retorno com uma semana. Seu joelho foi puncionado, com o esvaziamento do derrame, e recebeu injeção IA de 1 ml de hexacetonido de triancinolona, sendo assim, excluído do estudo. Todos os outros eventos adversos foram de menor magnitude, e as medicações de escape utilizadas foram paracetamol, codeína, além da orientação de

gelo e repouso, com resolução dos sintomas em todos os pacientes. Não houve diferença estatística entre os grupos com relação aos efeitos adversos.

É importante ter em mente que o tratamento da OA não é escalonado e sim multimodal. O paciente deve ser educado sobre sua doença e estimulado a assumir um comportamento ativo no seu tratamento. A doença não tem cura, mas tem controle pela dieta, exercícios físicos, uso de órteses, e a administração de medicamentos. Os resultados do “tratamento habitual” da OA são melhorados pela adição da viscosuplementação e este procedimento é custo-efetivo<sup>116,118</sup>. Não se deve aguardar a falha de outras opções de tratamento para se pensar em VS, pois sabe-se que os pacientes que mais se beneficiarão com este tratamento são aqueles cuja doença é inicial (menor grau de OA) e que utilizam mais ativamente as articulações<sup>19</sup>.

## **6 CONCLUSÃO**

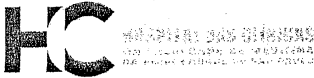
## **6 CONCLUSÃO**

A adição de 1 ml de hexacetonido de triancinolona melhorou os resultados precoces de dor e função e não interferiu na ocorrência de efeitos adversos ou nos resultados de 6 meses da viscosuplementação.

**7 ANEXOS**

## 7 ANEXOS

## Anexo A- Aprovação do protocolo de pesquisa



## APROVAÇÃO

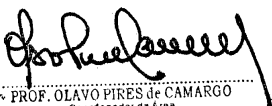
A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 12/05/2010, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0073/10**, intitulado: **"ESTUDO PROSPECTIVO E RANDOMIZADO AVALIANDO O EFEITO DA ASSOCIAÇÃO DA TRIANCINOLONA À VISCOSUPLEMENTAÇÃO PÓS-LAVAGEM DO JOELHO"** apresentado pelo Departamento de **ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

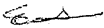
Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Dra. Márcia Uchôa de Rezende**  
 Pesquisador (a) Executante: **Gustavo Constantino de Campos**

CAPPesq, 13 de Maio de 2010

Orientador:  
*Prof. Olavo Pires de Camargo*

  
**PROF. OLAVO PIRES de CAMARGO**  
Coordenador da Área  
Ortopedia e Traumatologia

  
**Prof. Dr. Eduardo Massad**  
**Presidente da Comissão**  
**de Ética para Análise de**  
**Projetos de Pesquisa**

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovidio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo - SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492 e-mail: cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br

## Anexo B - Termo de consentimento livre e esclarecido (página 1 de 3)

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE <sup>1</sup>  
DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

**MODELO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME: .....
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: ..... SEXO: M  F
- DATA NASCIMENTO: ...../...../.....
- ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....
- BAIRRO: ..... CIDADE: .....
- CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....) .....
2. RESPONSÁVEL LEGAL .....
- NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE: ..... SEXO: M  F
- DATA NASCIMENTO: ...../...../.....
- ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....
- BAIRRO: ..... CIDADE: .....
- CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....) .....

**DADOS SOBRE A PESQUISA**

**1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA ESTUDO PROSPECTIVO E RANDOMIZADO AVALIANDO O EFEITO DA ASSOCIAÇÃO DA TRIANCINOLONA À VISCOSUPLEMENTAÇÃO DO JOELHO**

PESQUISADOR : Gustavo Constantino de Campos  
 CARGO/FUNÇÃO: Médico..... INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 112058  
 UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto de Ortopedia e Traumatologia

**3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:**

- RISCO MÍNIMO  RISCO MÉDIO
- RISCO BAIXO  RISCO MAIOR

**4. DURAÇÃO DA PESQUISA :** cerca de 40 semanas

## Anexo B - Termo de consentimento livre e esclarecido (página 2 de 3)

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE<sup>2</sup>  
DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

O (A) Sr. (Sra.) apresenta artrose do joelho, uma doença que lhe danificou o joelho e causa dor e dificuldades para movimentação. Existem vários métodos de tratamento para a artrose do joelho, dentre eles o que damos o nome de "Viscosuplementação". A Viscosuplementação é a injeção de um medicamento denominado ácido hialurônico dentro do seu joelho, com objetivo de melhorar a dor e evitar um tratamento cirúrgico. O objetivo deste estudo é esclarecer qual o melhor entre 2 tipos de tratamento com "Viscosuplementação".

Estudaremos 2 tipos de tratamento:

1- A injeção no joelho de 6ml de Synvisc.

2- A injeção no joelho de 6 ml de Synvisc associada a 1 ampola de outro medicamento chamado triancinolona).

O sr. (sra.) será sorteado para um dos dois tipos de tratamento. Todos eles possuem eficácia comprovada.

O procedimento será realizado no ambulatório deste hospital por médico ortopedista com experiência. Trata-se da punção do seu joelho, sob anestesia local, e infiltração da medicação em estudo. O sr. (sra.) será liberado (a) imediatamente após o procedimento, sem restrições.

O sr. também responderá a três questionários para podermos avaliar a resposta ao tratamento. Estes questionários contêm perguntas sobre dor, sobre qualidade de vida e sobre a capacidade do seu joelho e serão aplicados antes do procedimento, e com 1, 4, 12 e 24 semanas após o procedimento.

Não há benefício direto para o participante deste estudo. Somente no final do estudo poderemos concluir se a benefício de um tratamento em relação ao outro.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Gustavo Constantino de Campos, que pode ser encontrado no endereço Rua Ovídio Pires de Campos, 333, setor de ambulatórios, telefone 30696000. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: [cappesq@hcnet.usp.br](mailto:cappesq@hcnet.usp.br).

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente. O Sr.(Sra.) terá o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das



## Anexo B - Termo de consentimento livre e esclarecido (página 3 de 3)

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE SÃO PAULO-HCFMUSP** <sup>3</sup>

pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. O pesquisador irá utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **ESTUDO PROSPECTIVO E RANDOMIZADO AVALIANDO O EFEITO DA ASSOCIAÇÃO DA TRIANCINOLONA À VISCOSUPLEMENTAÇÃO DO JOELHO**.

Eu discuti com o Dr. Gustavo Constantino de Campos, sobre a minha decisão em participar neste estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

-----  
Assinatura do paciente/representante legal      Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

-----  
Assinatura da testemunha      Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

-----  
Assinatura do responsável pelo estudo      Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

## Anexo C - Escala visual analógica da dor (EVA)

### ESCALA VISUAL ANALÓGICA DA DOR (EVA)

Marque com um traço sobre a linha abaixo a intensidade da dor do seu joelho nos últimos 3 dias:

(sem dor) 0 \_\_\_\_\_ 100 (dor insuportável)

## Anexo D - Questionário de WOMAC

**ÍNDICE WOMAC PARA SEVERIDADE DA OSTEOARTROSE DO JOELHO**Qual a intensidade da sua **Dor**?

	<b>Nenhuma</b>	<b>Leve</b>	<b>Moderada</b>	<b>Forte</b>	<b>Severa</b>
1. Andando no plano	( )	( )	( )	( )	( )
2. Subindo ou descendo escadas	( )	( )	( )	( )	( )
3. À noite deitado na cama	( )	( )	( )	( )	( )
4. Em repouso	( )	( )	( )	( )	( )
5. De pé	( )	( )	( )	( )	( )

Qual a intensidade da sua **RIGIDEZ** no JOELHO (sensação de restrição, dificuldade de movimentação - não é dor.) ?

	<b>Nenhuma</b>	<b>Leve</b>	<b>Moderada</b>	<b>Forte</b>	<b>Severa</b>
1. Rigidez pela manhã	( )	( )	( )	( )	( )
2. Rigidez ao longo do dia	( )	( )	( )	( )	( )

**Função física** - Qual o grau de **dificuldade** que você sente para:

	<b>Nenhuma</b>	<b>Leve</b>	<b>Moderada</b>	<b>Forte</b>	<b>Severa</b>
1. Descer escadas	( )	( )	( )	( )	( )
2. Subir escadas	( )	( )	( )	( )	( )
3. Levantar-se da cadeira	( )	( )	( )	( )	( )
4. Ficar de pé	( )	( )	( )	( )	( )
5. Inclinar-se até o chão	( )	( )	( )	( )	( )
6. Caminhar no plano	( )	( )	( )	( )	( )
7. Entrar e sair do carro	( )	( )	( )	( )	( )
8. Fazer compras	( )	( )	( )	( )	( )
9. Por as meias	( )	( )	( )	( )	( )
10. Levantar-se da cama	( )	( )	( )	( )	( )
11. Tirar as meias	( )	( )	( )	( )	( )
12. Deitado na cama	( )	( )	( )	( )	( )
13. Entrar e sair do banho	( )	( )	( )	( )	( )
14. Sentado	( )	( )	( )	( )	( )
15. Sentar e levantar-se do vaso sanitário	( )	( )	( )	( )	( )
16. Atividades domésticas pesadas	( )	( )	( )	( )	( )
17. Atividades domésticas leves	( )	( )	( )	( )	( )

**TOTAL:**

## Anexo E - Questionário de Lequesne (página 1 de 2)

**QUESTIONÁRIO ALGOFUNCIONAL DE LEQUESNE**

**Sobre o que o sr.(sra) sente, assinale com X uma resposta por questão:**

**Dor ou desconforto durante o descanso noturno:**

- nenhum ou insignificante
- somente em movimento ou em certas posições
- mesmo sem movimento

**Rigidez matinal ou dor que diminui após se levantar**

- 1 minuto ou menos
- mais de 1 minuto porém menos de 15 minutos
- mais 15 minutos

**Dor ou desconforto depois de andar por 30 minutos**

- Não
- Sim

**Dor ou desconforto enquanto anda**

- nenhuma
- somente depois de andar alguma distância
- logo depois de começar a andar e aumenta se continuar a andar
- depois de começar a andar, não aumentando

**Dor ou desconforto enquanto se levanta da cadeira, sem ajuda dos braços**

- Não
- Sim

**Máxima distância caminhada/andada (pode caminhar com dor):**

- sem limite
- mais de 1 km, porém com alguma dificuldade
- aproximadamente 1 km (em + ou - 15 minutos)
- de 500 a 900 metros (aproximadamente 8 a 15 minutos)
- de 300 a 500 metros
- de 100 a 300 metros
- menos de 100 metros

**Necessidade de apoio**

- Não usa bengala ou muleta
- com uma bengala ou muleta
- com 2 muletas ou 2 bengalas

## Anexo E - Questionário de Lequesne (página 2 de 2)

**Atividades do dia-a-dia/vida diária****Consegue subir um andar de escadas**

- ( ) Sem dificuldade:
- ( ) Com pouca dificuldade:
- ( ) Com dificuldade:
- ( ) Com muita dificuldade:
- ( ) Incapaz:

**Consegue descer um andar de escadas**

- ( ) Sem dificuldade:
- ( ) Com pouca dificuldade:
- ( ) Com dificuldade:
- ( ) Com muita dificuldade:
- ( ) Incapaz:

**Consegue agachar-se ou ajoelhar-se**

- ( ) Sem dificuldade:
- ( ) Com pouca dificuldade:
- ( ) Com dificuldade:
- ( ) Com muita dificuldade:
- ( ) Incapaz:

**Consegue andar em chão irregular / esburacado**

- ( ) Sem dificuldade:
- ( ) Com pouca dificuldade:
- ( ) Com dificuldade:
- ( ) Com muita dificuldade:
- ( ) Incapaz:

## Anexo F - Questionário sobre efeitos adversos

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP  
INSTITUTO DE ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA  
GRUPO DE DOENÇAS OSTEOMETABÓLICAS

## FICHA CLÍNICA - Protocolo de Viscosuplementação

\_\_\_\_\_ DATA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Dt Nasc.: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
ETIQUETA Idade: \_\_\_\_\_  
Sexo: ( )Masc. ( )Fem.  
Raça: ( ) Branca  
( ) Negra  
( ) Amarela  
( ) Parda  
\_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_Kg Altura: \_\_\_\_\_ Joelho: ( )E ( )D

## APÓS O PROCEDIMENTO VOCÊ SENTIU/NOTOU?

DOR ( ) SIM por quantos dias? ( )  
( ) NÃO

INCHAÇO NO JOELHO ( ) SIM por quantos dias? ( )  
( ) NÃO



## Anexo H - Artigo publicado (página 1 de 8)

Clin Orthop Relat Res (2013) 471:613–620  
DOI 10.1007/s11999-012-2659-y

Clinical Orthopaedics  
and Related Research®  
A Publication of The Association of Bone and Joint Surgeons®

CLINICAL RESEARCH

## Adding Triamcinolone Improves Viscosupplementation: A Randomized Clinical Trial

Gustavo Constantino de Campos MD,  
Marcia U. Rezende MD, PhD, Alexandre F. Pailo MD,  
Renato Frucchi MD, Olavo Pires Camargo MD, PhD

Received: 3 June 2012 / Accepted: 11 October 2012 / Published online: 26 October 2012  
© The Association of Bone and Joint Surgeons® 2012

### Abstract

**Background** Intraarticular injections, mainly using long-lasting corticosteroid suspensions, have long been used to treat knee osteoarthritis. Viscosupplementation is a relatively new approach with injection of a variety of agents. When comparing viscosupplementation with intraarticular injections of corticosteroids from baseline to the fourth week, steroids have been more effective for pain relief. By the fourth week they provide similar relief, but beyond that viscosupplementation appears to provide greater pain reduction. The delayed onset of symptomatic improvement combined with reports of reactive synovitis may discourage physicians and patients.

**Questions/Purposes** We therefore addressed three questions: Does the addition of triamcinolone to viscosupplementation (1) improve first-week pain and function

compared with viscosupplementation alone, (2) diminish adverse effects of viscosupplementation alone, and (3) alter 6-month pain and function of viscosupplementation alone?

**Methods** We prospectively enrolled 104 patients with knee osteoarthritis and randomized them to receive either a single intraarticular injection (6 mL) of hylan GF-20 (Group viscosupplementation [Group VS]), or a single intraarticular injection of hylan GF-20 (6 mL) and 1 mL (20 mg) of triamcinolone hexacetonide (Group VS + T). VAS, WOMAC™, and Lequesne questionnaires were completed at baseline and at Weeks 1, 4, 12, and 24.

**Results** At Week 1 the WOMAC and VAS scores were lower in Group VS + T, compared with Group VS. There was no difference regarding the adverse effects. At Weeks 4, 12, and 24 there were no differences in the groups.

**Conclusions** The addition of triamcinolone hexacetonide improves first-week symptom and functional scores of viscosupplementation, but not beyond. It does not seem to increase the likelihood of adverse effects.

**Level of Evidence** Level I, therapeutic study. See Guidelines for Authors for a complete description of levels of evidence.

The institution of all the authors has received, during the study period, funding from the São Paulo Research Foundation (FAPESP) (Sao Paulo, Brazil).

All ICMJE Conflict of Interest Forms for authors and Clinical Orthopaedics and Related Research editors and board members are on file with the publication and can be viewed on request.

*Clinical Orthopaedics and Related Research* neither advocates nor endorses the use of any treatment, drug, or device. Readers are encouraged to always seek additional information, including FDA-approval status, of any drug or device prior to clinical use. Each author certifies that his or her institution approved the human protocol for this investigation, that all investigations were conducted in conformity with ethical principles of research, and that informed consent for participation in the study was obtained.

G. C. de Campos (✉), M. U. Rezende, A. F. Pailo, R. Frucchi,  
O. P. Camargo  
Orthopaedics and Traumatology Department, University of São  
Paulo General Hospital, Rua Ovídio Pires de Campos,  
333, 3o. Andar, São Paulo 05403-010, Brazil  
e-mail: gustavoccampos@terra.com.br

### Introduction

Intraarticular injections have been used for many years to treat arthritis and other painful articular disorders, mainly using long-lasting crystalline corticosteroid suspensions [16]. Viscosupplementation is a relatively new intervention that is now widely used and recommended for the treatment of knee osteoarthritis (OA) [3, 7, 11, 21, 31]. It is comprised of the injection of exogenous hyaluronic acid (HA) in diarthrodial joints. HA is a polysaccharide, naturally produced by B synoviocytes of the synovial membrane, and its



## Anexo H - Artigo publicado (página 2 de 8)

high-weight molecules contribute to form a high-viscosity solution, which serves as a lubricant and shock absorber [2, 25], among other functions. Viscosupplementation reportedly relieves pain [13] but it also is considered a disease-modifying OA drug [14, 29] with benefits that have been observed in a period of 6 months to 2 years [22]. It is believed that the long-term effectiveness of HA is attributable to its modulating action in the inflammatory process that occurs in the osteoarthritic joint and in its interaction with the CD44 synoviocytes receptors [28, 30].

Clinical trials [8, 29] and meta-analyses [3, 7, 11] have documented improvement in pain and function with viscosupplementation. Several placebo-controlled studies [4, 7, 11] showed an improvement began only within 2 to 5 weeks after the procedures. When comparing viscosupplementation with intraarticular injection of corticosteroids, Bannuru et al. [4] suggested that from baseline to Week 4, intraarticular steroids were more effective for pain relief. By the fourth week, however, both provided similar relief, but beyond the eighth week, exogenous HA provided greater pain reduction. The mechanism of action of HA with delayed onset of pain and functional improvement, combined with reactive synovitis [12], may discourage some physicians and patients from commonly using this treatment.

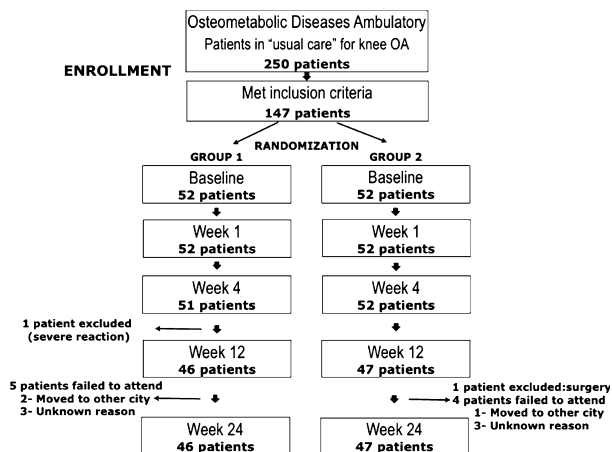
We therefore addressed three questions: Does the addition of triamcinolone to viscosupplementation (1) improve first-week pain and function compared with viscosupplementation alone, (2) diminish adverse effects of viscosupplementation alone, and (3) alter 6-month pain and function of viscosupplementation alone?

### Patients and Methods

This prospective, double-blind parallel, group-controlled trial was conducted under the principles of the Helsinki Declaration and approved by the Ethics Committee for the Analysis of Research Projects (CAPPesq) under protocol number 0073/10. To meet the eligibility requirements, a patient had to have: (1) met the American College of Rheumatology criteria for knee OA [1]; (2) no previous fractures of the index knee; (3) no previous surgeries on the index knee; (4) no allergies to any of the substances used; (5) no rheumatoid arthritis; (6) no intraarticular injection in the index knee in the past 6 months; (7) been receiving usual care for OA for at least 6 months; and (8) been able to understand and agree with the informed consent. The exclusion criteria included: (1) undergoing surgery during the study; (2) receiving an intraarticular injection during the study; (3) having a severe reaction to the procedure; and (4) having an articular infection of the index joint develop during the study.

At the time of the study there were approximately 250 patients being treated for knee OA at the Osteometabolic Diseases Group at the University of São Paulo Medical Center (Fig. 1). All patients in our department receive the same treatment protocol, which we call usual care for knee OA. Usual care consists of patient education through lectures, handouts, audiovisual material, and guidance given by orthopaedic surgeons, nutritionists, psychologists, occupational therapists, physical therapists, physical educators, and social workers. All patients, except those with

**Fig. 1** The flow of our study is shown in this diagram.



## Anexo H - Articulo publicado (página 3 de 8)

Volume 471, Number 2, February 2013

Adding Steroids to Viscosupplementation 615

**Table 1.** Nominal characteristics by groups

Variable	Group VS		Group VS + T		Total		p value
	Number	%	Number	%	Number	%	
Gender							0.819
Male	13	25	12	23	25	24	
Female	39	75	40	77	79	76	
Race							0.823*
Asian	1	2	1	2	2	2	
White	33	63	36	69	69	66	
Black	4	8	5	10	9	9	
Mixed	14	27	10	19	24	23	
Kellgren & Lawrence grade [18]							0.969
1	7	13	6	11	13	12	
2	14	27	16	31	30	29	
3	18	35	18	35	36	35	
4	13	25	12	23	25	24	

VS = viscosupplementation; VS + T = viscosupplementation plus triamcinolone; all p values were calculated using the chi-square test except for \* which is a likelihood ratio.

contraindications, take analgesics (on demand), such as paracetamol and codeine. According to the knee alignment, we also may recommend insoles. We do not routinely give NSAIDs to our patients. Of the approximately 250 patients, 147 met the eligibility criteria for our study, and 104 were randomly selected with a computer-generated program. All invited patients agreed to participate. Patients were recruited between January 2011 and March 2011. All patients were evaluated clinically and received intraarticular injections between March 2011 and April 2011. The trial ended by October 2011, Week 24 of the followup.

One week before the procedure, patients who met the eligibility criteria responded to VAS, WOMAC<sup>TM</sup> [5], and Lequesne questionnaires [20]. Anthropometric data also were collected, such as age, gender, race, height, weight, and BMI. All patients had plain radiographs of their knees including AP with unilateral weightbearing, lateral, and patellar axial views). Three of us (GCC, AFP, RF) examined all radiographs to classify the severity of OA using the Kellgren and Lawrence scheme [18]. In 34 cases there was interobserver disagreement. In all those cases, we considered the level of classification given by the majority (two observers). None of the radiographs resulted in total discordance (three different classifications).

Patients were randomly divided into two groups of 52 patients. Randomization was performed by a computer-generated program (available at: <http://www.randomization.com/>). Group viscosupplementation (Group VS) received a single intraarticular injection of 6 mL of hylan GF-20 (FDA-approved). The group with viscosupplementation and triamcinolone (Group VS + T) received an intraarticular injection of 6 mL of hylan GF-20 and 1 mL (20 mg) triamcinolone

hexacetonide (FDA approved). The sample size was estimated by calculating a number to allow statistical power of 80% and a significance level of 5%. Bannuru et al. [4] found, 2 weeks after injection, an effect size of 0.39 favoring corticosteroid alone versus viscosupplementation. To be able to detect a difference of at least 25% in groups, we established the value of 10 for the difference to be detected, which is a value commonly used for studies using VAS and WOMAC<sup>TM</sup>. Considering the SDs reported in a previous study [23] and an estimation of 20% of dropouts and exclusions, we calculated 52 patients per group. The investigator (MUR) who gave the questionnaires was blinded (unaware of the patient's group and did not perform any injections).

To determine if the groups differed with respect to the nominal variables (gender, race, and Kellgren and Lawrence grade), we used absolute and relative frequencies, and checked for association with chi-square or Fisher exact tests when the likelihood ratio sample was insufficient to use the chi-square test. The quantitative characteristics were described as groups with the use of summary measures (mean, SD, median, minimum, maximum), and the groups were compared using Student's t-test. There were no differences between the groups in nominal (Table 1) and numeric characteristics (Table 2).

All procedures were performed in an outpatient setting with the patients receiving local anesthesia. The joint punctures were performed by three orthopaedic surgeons (GCC, AFP, RF) who had experience in viscosupplementation. If present, knee effusion was extracted before the injection. Patients were blinded (blocked from watching the procedures by the use of a windscreen sunshade and did not know to which group they were assigned). Patients with

## Anexo H - Articulo publicado (página 4 de 8)

616 de Campos et al.

Clinical Orthopaedics and Related Research<sup>®</sup>**Table 2.** Numeric characteristics by groups

Variable	Group	Mean	SD	CI (95%)		Number	p value
				Minimum	Maximum		
Age (years)	VS	61	12	57	64	52	0.062
	VS + T	65	9	62	67	52	
Weight (kg)	VS	80	15	76	84	52	0.136
	VS + T	76	11	73	79	52	
Height (m)	VS	1.63	0.09	1.60	1.65	52	0.773
	VS + T	1.62	0.08	1.60	1.64	52	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	VS	30	5.24	29	32	52	0.157
	VS + T	29	4.08	28	30	52	

VS = viscosupplementation; VS + T = viscosupplementation plus triamcinolone; calculation of p values was done using the chi-square test.

**Table 3.** Score results by groups and moments

Variable	Score	Moment	Group VS				Group VS + T			
			Mean	SD	CI (95%)		Mean	SD	CI (95%)	
					Inferior	Superior			Inferior	Superior
WOMAC <sup>™</sup>		Prestudy	50	16	46	55	55	18	50	60
		Week 1	46	19	41	51	34	20	29	40
		Week 4	39	18	34	44	32	18	27	37
		Week 12	34	19	29	40	36	16	32	41
		Week 24	37	19	31	42	38	17	33	43
VAS		Prestudy	67	20	62	73	70	24	64	77
		Week 1	55	27	48	63	39	25	32	45
		Week 4	50	24	44	57	37	25	30	44
		Week 12	46	26	39	54	46	24	40	54
		Week 24	49	22	43	56	50	23	43	57
Lequesne [20]		Prestudy	13	3.8	12	14	14	4.1	13	15
		Week 1	12	4	11	13	11	4.7	9.6	12
		Week 4	11	4.1	10	12	9.7	4.1	8.5	11
		Week 12	10	4	8.5	11	11	3.7	9.7	12
		Week 24	10	4.2	9	12	11	3.7	10	13

VS = viscosupplementation; VS + T = viscosupplementation plus triamcinolone.

bilateral disease had both knees treated with the same drug, but only one knee (reported by the patient as the worst) was included in the study. All patients were discharged immediately after the procedures without any restrictions and with a prescription of 500 mg paracetamol that was to be administered every 6 hours for 3 days. All patients continued to receive usual care. The use of NSAIDs was forbidden.

The VAS, WOMAC<sup>™</sup>, and Lequesne questionnaires were given again at the scheduled visits at Weeks 1, 4, 12, and 24. The primary outcomes were improvements in knee pain and function, as expressed by the results of the questionnaires. Secondary outcomes were the presence of adverse effects (knee pain, effusion, or erythema at

Week 1), and any correlation between the anthropometric data and the clinical outcomes.

The pain and functionality scales were described according to groups and times of assessments using summary measures. We compared the values between groups at each followup using ANOVA, followed by Tukey's multiple comparison, to compare groups and followups, two by two.

### Results

Baseline scores were similar ( $p = 0.062$  to  $p = 0.969$ ) between the groups. At Week 1, Group VS + T showed improvement in all the scores (Table 3), with a difference

## Anexo H - Artículo publicado (página 5 de 8)

Volume 471, Number 2, February 2013

Adding Steroids to Viscosupplementation 617

from baseline. Group VS showed mild improvement at Week 1 (Table 3), with a difference from baseline ( $p = 0.009$ ) only in VAS. Comparing the two groups, Group VS + T showed lower levels in WOMAC<sup>TM</sup> ( $p = 0.038$ ) and VAS ( $p = 0.014$ ) at Week 1.

Seventeen percent of all patients reported knee pain or discomfort and 4.8% had joint effusions after the injections. There were no differences between the groups (Table 4). One patient in Group VS presented with severe effusion and pain at Week 1 and was treated with arthrocentesis and an intraarticular corticosteroid injection. This patient was excluded from the study. All other cases of adverse events were mild, and the symptoms were relieved with ice, rest, and analgesics.

During the followup, the difference between the groups decreased and at Weeks 4, 12, and 24 there were no differences between the groups in any score. At 6 months followup, both groups showed similar values in WOMAC<sup>TM</sup> ( $p > 0.999$ ), VAS ( $p > 0.999$ ), and Lequesne index ( $p = 0.942$ ).

**Table 4.** Adverse effects

Adverse effects	Group VS		Group VS + T		Total		p value
	Number	%	Number	%	Number	%	
Pain	-	44	86	41	79	86	0.300
	+	8	14	11	21	18	
Effusion	-	49	94	50	96	99	> 0.999*
	+	3	6	2	4	5	

VS = viscosupplementation; VS + T = viscosupplementation plus triamcinolone; chi-square test was used to calculate p values except for \* which was calculated using Fisher's exact test.

**Table 5.** Comparison of the literature

Study	Comparison	Followup		
		< 4 weeks	4–12 weeks	> 12 weeks
Bannuru et al. [3]*	VS versus placebo	0.31	0.46	0.21
Bannuru et al. [4]*	VS versus steroid	-0.39	-0.01	0.22
Bellamy et al. [6] <sup>§</sup>	Steroid versus placebo	21.91	7.10 <sup>#</sup>	7.30 <sup>#</sup>
Bellamy et al. [7] <sup>§</sup>	VS versus placebo	12.54 <sup>†</sup>	22.46 <sup>†</sup>	20.70 <sup>†</sup>
Divine et al. [11] <sup>§</sup>	VS versus placebo	5.4 <sup>#</sup>	10.4	11.0
Current study <sup>§</sup>	VS + T versus VS	16.77	12.83	-0.46 <sup>#</sup>

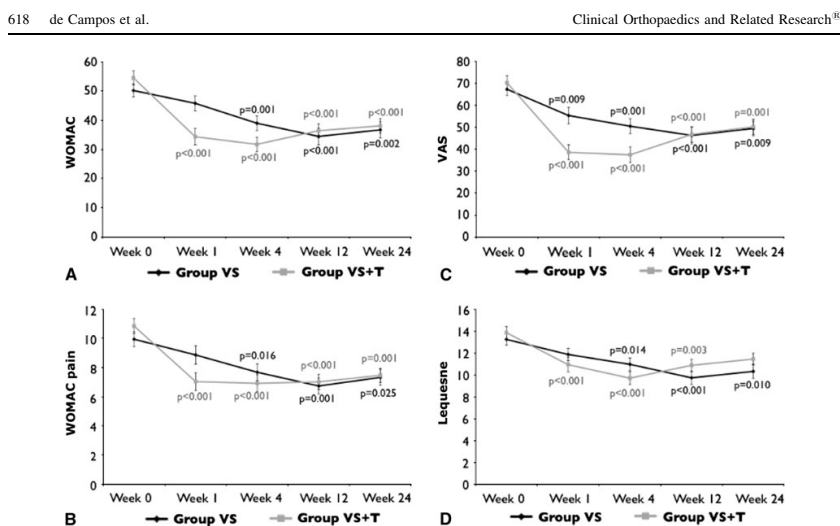
VS = viscosupplementation; VS + T = viscosupplementation plus triamcinolone; \* results expressed as effect size. Positive result favors viscosupplementation and a negative result favors control group; <sup>§</sup> results expressed as weighted mean difference (VAS decrease in Group VS/steroid minus VAS decrease in placebo group); <sup>†</sup> mean difference (VAS decrease in Group VS + T minus VAS decrease in Group VS); <sup>‡</sup> pain on weightbearing; <sup>#</sup> no statistically significant differences detected.

**Discussion**

Viscosupplementation remains a controversial OA treatment option, especially because of the delayed onset of pain and functional improvement. Adding corticosteroids to the procedure could speed the relief of symptoms owing to its fast mechanism of action. We therefore addressed three questions: Does the addition of triamcinolone to viscosupplementation (1) improve first-week pain and function compared with viscosupplementation alone, (2) diminish adverse effects of viscosupplementation alone, and (3) alter 6-month pain and function of viscosupplementation alone?

Our study had some limitations. First, we did not limit the use of analgesics or any other nonpharmacologic treatment. We believe that viscosupplementation is a procedure that should not exclude any other type of treatment for OA, therefore, patients received usual care but were asked to keep track of the use of analgesics, with no differences between groups. Second, clinical scores, such as the WOMAC<sup>TM</sup> and Lequesne, cannot distinguish one knee from another when the patient has bilateral OA. Therefore, patients with bilateral disease had both knees treated with the same drug and only the knee reported as the worst by the patient was considered and classified with the Kellgren and Lawrence grade. Third, we had no saline injection placebo group. Several studies [3, 7, 8, 11, 22] have compared viscosupplementation versus placebo and intraarticular corticosteroid versus placebo [6, 15, 26] (Table 5). We also were able to have a control group that received treatment (VS), conducting a study without the ethical issues of using a placebo group. Fourth, most of the HA products are supposed to be administered three to five times on a weekly injection basis. The regimen adopted for this study was a single injection of 6 mL of hylan GF-20, which is accepted only for this particular product [8]. Fifth, there was concern regarding the chondrotoxicity of

## Anexo H - Artigo publicado (página 6 de 8)



**Fig. 2A–D** The graphs show the mean results with respective standard errors for (A) WOMAC<sup>™</sup>, (B) WOMAC<sup>™</sup> pain subscale, (C) VAS, and (D) Lequesne index. At Week 1, there are differences in WOMAC<sup>™</sup> ( $p = 0.038$ ) and VAS ( $p = 0.014$ ) favoring Group VS

+ T. P values on the graph relate only to differences between the scores at followup and baseline, not differences in scores between the groups.

intraarticular corticosteroid injections [24], but after a review of the literature [6, 15] we concluded there was enough safety evidence on this matter. One 2-year followup randomized clinical trial showed no loss of joint space width after the intraarticular injection of triamcinolone hexacetonide at 3-month intervals [26]. Sixth, no objective methods were performed to evaluate disease progression, such as joint space width [27] or MRI [9, 17]. It would bring complexity and the necessity of a longer followup.

We observed improvement in all patients, but the VAS and WOMAC<sup>™</sup> scores decreased to lower levels and sooner in Group VS + T. This phenomenon can be explained by the faster pain relief and function improvement for intraarticular corticosteroid injections [4, 6, 15]. The charts (Fig. 2) showed two different curve patterns for each group until Week 4, probably owing to the effect of the corticosteroid. Group VS showed a smoother curve, denoting the more modulating mechanism of action of the HA.

Adverse events, such as knee effusion, pain, heat, and erythema, may occur in approximately 4.2% of the patients [19]. HA injections also may lead to an acute arthritis [12] owing to an allergic reaction or foreign body reaction. The addition of triamcinolone should reduce the frequency and severity of such reactions. In our study, one patient from

Group VS had a severe reaction. Both groups had a higher rate of pain and similar rate of effusions, as seen in the literature (ranging from 0.1% to 8.1% [3, 7, 19]). However, there was no difference between the groups regarding adverse events. Since the pseudoseptic reaction is a rare event [12], it might be necessary to have a larger number of patients to reach any conclusion on that matter.

We found no differences in WOMAC<sup>™</sup>, VAS, and Lequesne values at 6 months' followup. Despite the similar clinical outcomes, we do not know whether the addition of steroids will affect the disease modification effect of the HA. The osteoarthritic chondrocytes are deficient in glucocorticoid receptors, and a poor response to circulating steroids may be one of the factors involved with the higher levels of cytokines and metalloproteinases in an osteoarthritic joint [10]. Therefore, in addition to improving first-week pain and function scores of viscosupplementation, one can speculate that triamcinolone could positively affect the action in disease progression. More studies are needed on this matter. Regarding the type of HA used for viscosupplementation, there is no convincing evidence of one product being superior over another regarding molecular weight, concentration, or the number of crosslinks [3, 11]. We believe that our results can be extrapolated to the viscosupplementation procedure in general.

## Anexo H - Artigo publicado (página 7 de 8)

Volume 471, Number 2, February 2013

Adding Steroids to Viscosupplementation 619

The addition of 1 mL of triamcinolone hexacetonide improved the first-week symptom and functional scores of viscosupplementation, and it did not alter its adverse effects or the 6-month symptom and functional improvement.

**Acknowledgments** We thank Rogerio Ruscitto do Prado MSc, for helping with the statistical analysis.

## References

- Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, Christy W, Cooke TD, Greenwald R, Hochberg M et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum*. 1986;29:1039–1049.
- Balazs EA, Watson D, Duff IF, Roseman S. Hyaluronic acid in synovial fluid: I. Molecular parameters of hyaluronic acid in normal and arthritis human fluids. *Arthritis Rheum*. 1967;10:357–376.
- Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis: meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19:611–619.
- Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, Price LL, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2009;61:1704–1711.
- Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol*. 1988;15:1833–1840.
- Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;CD005328.
- 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*. 2006;CD005321.
- Chevalier X, Jerosch J, Goupille P, van Dijk N, Luyten FP, Scott DL, Baillieux F, Pavelka K, 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;69:113–119.
- Conaghan PG, Hunter DJ, Maillefert JF, Reichmann WM, Losina E. Summary and recommendations of the OARSI FDA osteoarthritis Assessment of Structural Change Working Group. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19:606–610.
- DiBattista JA, Martel-Pelletier J, Wosu LO, Sandor T, Antakly T, Pelletier JP. Glucocorticoid receptor mediated inhibition of interleukin-1 stimulated neutral metalloproteinase synthesis in normal human chondrocytes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72:316–326.
- Divine JG, Zazulak BT, Hewett TE. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: a systematic review. *Clin Orthop Relat Res*. 2007;455:113–122.
- Goldberg VM, Coutts RD. Pseudoseptic reactions to hylan viscosupplementation: diagnosis and treatment. *Clin Orthop Relat Res*. 2004;419:130–137.
- Gomis A, Miralles A, Schmidt RF, Belmonte C. Intra-articular injections of hyaluronan solutions of different elastoviscosity reduce nociceptive nerve activity in a model of osteoarthritic knee joint of the guinea pig. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009;17:798–804.
- Guidolin DD, Ronchetti IP, Lini E, Guerra D, Frizziero L. Morphological analysis of articular cartilage biopsies from a randomized, clinical study comparing the effects of 500–730 kDa sodium hyaluronate (Hyalgan) and methylprednisolone acetate on primary osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2001;9:371–381.
- Hepper CT, Halvorson JJ, Duncan ST, Gregory AJ, Dunn WR, Spindler KP. The efficacy and duration of intra-articular corticosteroid injection for knee osteoarthritis: a systematic review of level I studies. *J Am Acad Orthop Surg*. 2009;17:638–646.
- Hollander JL, Brown EM Jr, Jessar RA, Brown CY. Hydrocortisone and cortisone injected into arthritic joints: comparative effects of and use of hydrocortisone as a local antiarthritic agent. *JAMA*. 1951;147:1629–1635.
- Hunter DJ, Zhang W, Conaghan PG, Hirkko K, Menashe L, Li L, Reichmann WM, Losina E. Systematic review of the concurrent and predictive validity of MRI biomarkers in OA. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19:557–588.
- Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1957;16:485–493.
- Kemper F, Gebhardt U, Meng T, Murray C. Tolerability and short-term effectiveness of hylan G-F 20 in 4253 patients with osteoarthritis of the knee in clinical practice. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:1261–1269.
- Lequesne MG. The algofunctional indices for hip and knee osteoarthritis. *J Rheumatol*. 1997;24:779–781.
- Lussier A, Cividino AA, McFarlane CA, Olszynski WP, Potashner WJ, De Medicis R. Viscosupplementation with hylan for the treatment of osteoarthritis: findings from clinical practice in Canada. *J Rheumatol*. 1996;23:1579–1585.
- Navarro-Sarabia F, Coronel P, Collantes E, Navarro FJ, de la Serna AR, Naranjo A, Gimeno M, Herrero-Beaumont G. A 40-month multicentre, randomised placebo-controlled study to assess the efficacy and carry-over effect of repeated intra-articular injections of hyaluronic acid in knee osteoarthritis: the AMELIA project. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1957–1962.
- Ozturk C, Atamaz F, Hegguler S, Argin M, Arkun R. The safety and efficacy of intraarticular hyaluronan with/without corticosteroid in knee osteoarthritis: 1-year, single-blind, randomized study. *Rheumatol Int*. 2006;26:314–319.
- Papachristou G, Anagnostou S, Katsoris T. The effect of intra-articular hydrocortisone injection on the articular cartilage of rabbits. *Acta Orthop Scand Suppl*. 1997;275:132–134.
- Prieto JG, Pulido MM, Zapico J, Molina AJ, Gimeno M, Coronel P, Alvarez AI. Comparative study of hyaluronic derivatives: rheological behaviour, mechanical and chemical degradation. *Int J Biol Macromol*. 2005;35:63–69.
- Raynauld JP, Buckland-Wright C, Ward R, Choquette D, Haraoui B, Martel-Pelletier J, Uthman I, Khy V, Tremblay JL, Bertrand C, Pelletier JP. Safety and efficacy of long-term intraarticular steroid injections in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48:370–377.
- Reichmann WM, Maillefert JF, Hunter DJ, Katz JN, Conaghan PG, Losina E. Responsiveness to change and reliability of measurement of radiographic joint space width in osteoarthritis of the knee: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19:550–556.
- Wang CT, Lin YT, Chiang BL, Lin YH, Hou SM. High molecular weight hyaluronic acid down-regulates the gene expression of osteoarthritis-associated cytokines and enzymes in fibroblast-like synoviocytes from patients with early osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14:1237–1247.
- Wang Y, Hall S, Hanna F, Wluka AE, Grant G, Marks P, Feletar M, Cicuttini FM. Effects of Hylan G-F 20 supplementation on cartilage preservation detected by magnetic resonance imaging in osteoarthritis of the knee: a two-year single-blind clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011;12:195.

## Anexo H - Artículo publicado (página 8 de 8)

620 de Campos et al.

Clinical Orthopaedics and Related Research®

30. Yasuda T. Hyaluronan inhibits prostaglandin E2 production via CD44 in U937 human macrophages. *Tohoku J Exp Med.* 2010;220:229–235.
31. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, Bierma-Zeinstra S, Brandt KD, Croft P, Doherty M, Dougados M, Hochberg M, Hunter DJ, Kwoh K, Lohmander LS, Tugwell P. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: Part III. Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010;18:476–499.

## **8 REFERÊNCIAS**



## 8 REFERÊNCIAS

1. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, Arnold LM, Choi H, Deyo RA, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):26-35.
2. Martel-Pelletier J, Boileau C, Pelletier JP, Roughley PJ. Cartilage in normal and osteoarthritis conditions. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22(2):351-84.
3. de Lange-Brokaar BJ, Ioan-Facsinay A, van Osch GJ, Zuurmond AM, Schoones J, Toes RE, et al. Synovial inflammation, immune cells and their cytokines in osteoarthritis: a review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012;20(12):1484-99.
4. Morales-Torres J, Reginster JY, Hochberg MC. Rheumatic and musculoskeletal diseases and impaired quality of life: a challenge for rheumatologists. *J Rheumatol.* 1996;23(1):1-3.
5. Bitton R. The economic burden of osteoarthritis. *Am J Manag Care.* 2009;15(8 Suppl):S230-5.
6. Le TK, Montejano LB, Cao Z, Zhao Y, Ang D. Health care costs in US patients with and without a diagnosis of osteoarthritis. *J Pain Res.* 2012;5:23-30.
7. Projeção da população do Brasil por sexo e idade - 1980-2050. IBGE. 2008; [http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao\\_da\\_populacao/2008/projecao.pdf](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2008/projecao.pdf).

8. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part I: critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15(9):981-1000.
9. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16(2):137-62.
10. Hollander JL. The use of intra-articular hydrocortisone, its analogs and its higher esters in arthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 1955;61(2):511-6.
11. Peyron JG. A new approach to the treatment of osteoarthritis: viscosupplementation. *Osteoarthritis Cartilage*. 1993;1(2):85-7.
12. Prieto JG, Pulido MM, Zapico J, Molina AJ, Gimeno M, Coronel P, et al. Comparative study of hyaluronic derivatives: rheological behaviour, mechanical and chemical degradation. *Int J Biol Macromol*. 2005;35(1-2):63-9.
13. Gomis A, Miralles A, Schmidt RF, Belmonte C. Intra-articular injections of hyaluronan solutions of different elastoviscosity reduce nociceptive nerve activity in a model of osteoarthritic knee joint of the guinea pig. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009;17(6):798-804.
14. Navarro-Sarabia F, Coronel P, Collantes E, Navarro FJ, de la Serna AR, Naranjo A, et al. A 40-month multicentre, randomised placebo-controlled

- study to assess the efficacy and carry-over effect of repeated intra-articular injections of hyaluronic acid in knee osteoarthritis: the AMELIA project. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(11):1957-62.
15. Wang CT, Lin YT, Chiang BL, Lin YH, Hou SM. High molecular weight hyaluronic acid down-regulates the gene expression of osteoarthritis-associated cytokines and enzymes in fibroblast-like synoviocytes from patients with early osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006;14(12):1237-47.
  16. Julovi SM, Yasuda T, Shimizu M, Hiramitsu T, Nakamura T. Inhibition of interleukin-1beta-stimulated production of matrix metalloproteinases by hyaluronan via CD44 in human articular cartilage. *Arthritis Rheum.* 2004;50(2):516-25.
  17. Yasuda T. Hyaluronan inhibits prostaglandin E2 production via CD44 in U937 human macrophages. *Tohoku J Exp Med.* 2010;220(3):229-35.
  18. 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.* 2006(2):CD005321.
  19. Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis--meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011;19(6):611-9.
  20. Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, Price LL, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the

- treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(12):1704-11.
21. Goldberg VM, Coutts RD. Pseudoseptic reactions to hylan viscosupplementation: diagnosis and treatment. *Clin Orthop Relat Res.* 2004(419):130-7.
  22. Nelson AE, Jordan JM. Defining osteoarthritis: a moving target. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012;20(1):1-3.
  23. Pereira D, Peleteiro B, Araujo J, Branco J, Santos RA, Ramos E. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011;19(11):1270-85.
  24. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum.* 1986;29(8):1039-49.
  25. Coimbra IB, Pastor EH, Greve JMD, Puccinelli MLC, Fuller R, Cavancanti FS, et al. Osteoartrite (Artrose): Tratamento. *Rev Bras Reumatol.* 2004;44(6):450-3.
  26. Jevsevar DS. Treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline, 2nd edition. *J Am Acad Orthop Surg.* 2013;21(9):571-6.
  27. Lane NE, Brandt K, Hawker G, Peeva E, Schreyer E, Tsuji W, et al. OARSI-FDA initiative: defining the disease state of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011;19(5):478-82.

28. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1957;16(4):494-502.
29. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ.* 2003;81(9):646-56.
30. Creamer P, Hochberg MC. Why does osteoarthritis of the knee hurt--sometimes? *Br J Rheumatol.* 1997;36(7):726-8.
31. Dillon CF, Rasch EK, Gu Q, Hirsch R. Prevalence of knee osteoarthritis in the United States: arthritis data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1991-94. *J Rheumatol.* 2006;33(11):2271-9.
32. Senna ER, De Barros AL, Silva EO, Costa IF, Pereira LV, Ciconelli RM, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol.* 2004;31(3):594-7.
33. Bellamy N, Klestov A, Muirden K, Kuhnert P, Do KA, O'Gorman L, et al. Perceptual variation in categorizing individuals according to American College of Rheumatology classification criteria for hand, knee, and hip osteoarthritis (OA): observations based on an Australian Twin Registry study of OA. *J Rheumatol.* 1999;26(12):2654-8.
34. Ahlback S. Osteoarthrosis of the knee. A radiographic investigation. *Acta Radiol Diagn (Stockh).* 1968;Suppl 277:7-72.
35. Keyes GW, Carr AJ, Miller RK, Goodfellow JW. The radiographic classification of medial gonarthrosis. Correlation with operation methods in 200 knees. *Acta Orthop Scand.* 1992;63(5):497-501.

36. Altman RD, Gold GE. Atlas of individual radiographic features in osteoarthritis, revised. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15 Suppl A:A1-56.
37. Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of osteoarthritis. *Clin Geriatr Med*. 2010;26(3):355-69.
38. Loeser RF. Aging and osteoarthritis: the role of chondrocyte senescence and aging changes in the cartilage matrix. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009;17(8):971-9.
39. Kellgren JH, Lawrence JS, Bier F. Genetic Factors in Generalized Osteo-Arthrosis. *Ann Rheum Dis*. 1963;22:237-55.
40. Felson DT, Couropmitree NN, Chaisson CE, Hannan MT, Zhang Y, McAlindon TE, et al. Evidence for a Mendelian gene in a segregation analysis of generalized radiographic osteoarthritis: the Framingham Study. *Arthritis Rheum*. 1998;41(6):1064-71.
41. Spector TD, Cicuttini F, Baker J, Loughlin J, Hart D. Genetic influences on osteoarthritis in women: a twin study. *BMJ*. 1996;312(7036):940-3.
42. Meulenbelt I. Osteoarthritis year 2011 in review: genetics. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(3):218-22.
43. Srikanth VK, Fryer JL, Zhai G, Winzenberg TM, Hosmer D, Jones G. A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005;13(9):769-81.
44. Roman-Blas JA, Castaneda S, Largo R, Herrero-Beaumont G. Osteoarthritis associated with estrogen deficiency. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(5):241.

45. McAlindon TE, Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Aliabadi P, Weissman B, et al. Relation of dietary intake and serum levels of vitamin D to progression of osteoarthritis of the knee among participants in the Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1996;125(5):353-9.
46. Frei B. Reactive oxygen species and antioxidant vitamins: mechanisms of action. *Am J Med.* 1994;97(3A):5S-13S; discussion 22S-8S.
47. Wluka AE, Stuckey S, Brand C, Cicuttini FM. Supplementary vitamin E does not affect the loss of cartilage volume in knee osteoarthritis: a 2 year double blind randomized placebo controlled study. *J Rheumatol.* 2002;29(12):2585-91.
48. Sowers MR, Karvonen-Gutierrez CA. The evolving role of obesity in knee osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22(5):533-7.
49. Mundermann A, Dyrby CO, Andriacchi TP. Secondary gait changes in patients with medial compartment knee osteoarthritis: increased load at the ankle, knee, and hip during walking. *Arthritis Rheum.* 2005;52(9):2835-44.
50. Giannoudis PV, Tzioupis C, Papathanassopoulos A, Obakponovwe O, Roberts C. Articular step-off and risk of post-traumatic osteoarthritis. Evidence today. *Injury.* 2010;41(10):986-95.
51. McDermott I. Meniscal tears, repairs and replacement: their relevance to osteoarthritis of the knee. *Br J Sports Med.* 2011;45(4):292-7.
52. Gelber AC, Hochberg MC, Mead LA, Wang NY, Wigley FM, Klag MJ. Joint injury in young adults and risk for subsequent knee and hip osteoarthritis. *Ann Intern Med.* 2000;133(5):321-8.

53. Felson DT, Hannan MT, Naimark A, Berkeley J, Gordon G, Wilson PW, et al. Occupational physical demands, knee bending, and knee osteoarthritis: results from the Framingham Study. *J Rheumatol*. 1991;18(10):1587-92.
54. Molloy MG, Molloy CB. Contact sport and osteoarthritis. *Br J Sports Med*. 2011;45(4):275-7.
55. Sharma L, Chmiel JS, Almagor O, Felson D, Guermazi A, Roemer F, et al. The role of varus and valgus alignment in the initial development of knee cartilage damage by MRI: the MOST study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(2):235-40.
56. Hayashi D, Englund M, Roemer FW, Niu J, Sharma L, Felson DT, et al. Knee malalignment is associated with an increased risk for incident and enlarging bone marrow lesions in the more loaded compartments: the MOST study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(11):1227-33.
57. Slemenda C, Brandt KD, Heilman DK, Mazzuca S, Braunstein EM, Katz BP, et al. Quadriceps weakness and osteoarthritis of the knee. *Ann Intern Med*. 1997;127(2):97-104.
58. Baker KR, Xu L, Zhang Y, Nevitt M, Niu J, Aliabadi P, et al. Quadriceps weakness and its relationship to tibiofemoral and patellofemoral knee osteoarthritis in Chinese: the Beijing osteoarthritis study. *Arthritis Rheum*. 2004;50(6):1815-21.
59. Krasnokutsky S, Attur M, Palmer G, Samuels J, Abramson SB. Current concepts in the pathogenesis of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16 Suppl 3:S1-3.



60. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Abramson SB. Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implication for the selection of new therapeutic targets. *Arthritis Rheum.* 2001;44(6):1237-47.
61. DiBattista JA, Martel-Pelletier J, Wosu LO, Sandor T, Antakly T, Pelletier JP. Glucocorticoid receptor mediated inhibition of interleukin-1 stimulated neutral metalloprotease synthesis in normal human chondrocytes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72(2):316-26.
62. Fitzgerald JB, Jin M, Grodzinsky AJ. Shear and compression differentially regulate clusters of functionally related temporal transcription patterns in cartilage tissue. *J Biol Chem.* 2006;281(34):24095-103.
63. Sulzbacher I. Osteoarthritis: histology and pathogenesis. *Wien Med Wochenschr.* 2013;163(9-10):212-9.
64. Dieppe P, Cushnaghan J, Young P, Kirwan J. Prediction of the progression of joint space narrowing in osteoarthritis of the knee by bone scintigraphy. *Ann Rheum Dis.* 1993;52(8):557-63.
65. Baker-LePain JC, Lane NE. Role of bone architecture and anatomy in osteoarthritis. *Bone.* 2012;51(2):197-203.
66. Ayral X, Dougados M, Lustrat V, Bonvarlet JP, Simonnet J, Amor B. Arthroscopic evaluation of chondropathy in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.* 1996;23(4):698-706.
67. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis Cartilage.* 2013;21(1):16-21.

68. Jay GD, Torres JR, Warman ML, Laderer MC, Breuer KS. The role of lubricin in the mechanical behavior of synovial fluid. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(15):6194-9.
69. Balazs EA, Watson D, Duff IF, Roseman S. Hyaluronic acid in synovial fluid. I. Molecular parameters of hyaluronic acid in normal and arthritis human fluids. *Arthritis Rheum*. 1967;10(4):357-76.
70. Rezende MU, Gobbi RG. Tratamento medicamentoso da osteoartrose do joelho. *Rev Bras Ortop*. 2009;44(1):14-9.
71. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(4):455-74.
72. Pendleton A, Arden N, Dougados M, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, et al. EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2000;59(12):936-44.
73. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(4):476-99.

74. Chodosh J, Morton SC, Mojica W, Maglione M, Suttorp MJ, Hilton L, et al. Meta-analysis: chronic disease self-management programs for older adults. *Ann Intern Med.* 2005;143(6):427-38.
75. Roddy E, Zhang W, Doherty M. Aerobic walking or strengthening exercise for osteoarthritis of the knee? A systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(4):544-8.
76. Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, Jordan KP. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010;18(1):24-33.
77. Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(4):433-9.
78. Jones A, Silva PG, Silva AC, Colucci M, Tuffanin A, Jardim JR, et al. Impact of cane use on pain, function, general health and energy expenditure during gait in patients with knee osteoarthritis: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(2):172-9.
79. Brouwer RW, Jakma TS, Verhagen AP, Verhaar JA, Bierma-Zeinstra SM. Braces and orthoses for treating osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(1):CD004020.
80. Manheimer E, Cheng K, Linde K, Lao L, Yoo J, Wieland S, et al. Acupuncture for peripheral joint osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(1):CD001977.

81. Selfe TK, Innes KE. Mind-Body Therapies and Osteoarthritis of the Knee. *Curr Rheumatol Rev.* 2009;5(4):204-11.
82. Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, Catton M, Hochberg MC, Wells G. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(1):CD004257.
83. Bjordal JM, Ljunggren AE, Klovning A, Slordal L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ.* 2004;329(7478):1317.
84. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Efficacy and safety of opioids for osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007;15(8):957-65.
85. Conaghan PG, Hunter DJ, Maillefert JF, Reichmann WM, Losina E. Summary and recommendations of the OARSI FDA osteoarthritis Assessment of Structural Change Working Group. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011;19(5):606-10.
86. Reichmann WM, Maillefert JF, Hunter DJ, Katz JN, Conaghan PG, Losina E. Responsiveness to change and reliability of measurement of radiographic joint space width in osteoarthritis of the knee: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011;19(5):550-6.
87. Hunter DJ, Zhang W, Conaghan PG, Hirko K, Menashe L, Li L, et al. Systematic review of the concurrent and predictive validity of MRI biomarkers in OA. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011;19(5):557-88.

88. Martin G, Bogdanowicz P, Domagala F, Ficheux H, Pujol JP. Rhein inhibits interleukin-1 beta-induced activation of MEK/ERK pathway and DNA binding of NF-kappa B and AP-1 in chondrocytes cultured in hypoxia: a potential mechanism for its disease-modifying effect in osteoarthritis. *Inflammation*. 2003;27(4):233-46.
89. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Robinson V, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(2):CD002946.
90. Hochberg MC, Zhan M, Langenberg P. The rate of decline of joint space width in patients with osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of chondroitin sulfate. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(11):3029-35.
91. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2006;354(8):795-808.
92. Jackson CG, Plaas AH, Sandy JD, Hua C, Kim-Rolands S, Barnhill JG, et al. The human pharmacokinetics of oral ingestion of glucosamine and chondroitin sulfate taken separately or in combination. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(3):297-302.
93. Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Symptomatic efficacy of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16(4):399-408.

94. Vuolteenaho K, Kujala P, Moilanen T, Moilanen E. Aurothiomalate and hydroxychloroquine inhibit nitric oxide production in chondrocytes and in human osteoarthritic cartilage. *Scand J Rheumatol.* 2005;34(6):475-9.
95. Lin J, Zhang W, Jones A, Doherty M. Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2004;329(7461):324.
96. Hollander JL. Intra-articular hydrocortisone in arthritis and allied conditions; a summary of two years' clinical experience. *J Bone Joint Surg Am.* 1953;35-A(4):983-90.
97. Miller JH, White J, Norton TH. The value of intra-articular injections in osteoarthritis of the knee. *J Bone Joint Surg Br.* 1958;40-B(4):636-43.
98. Lundsgaard C, Dufour N, Fallentin E, Winkel P, Gluud C. Intra-articular sodium hyaluronate 2 mL versus physiological saline 20 mL versus physiological saline 2 mL for painful knee osteoarthritis: a randomized clinical trial. *Scand J Rheumatol.* 2008;37(2):142-50.
99. Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Protective effects of corticosteroids on cartilage lesions and osteophyte formation in the Pond-Nuki dog model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 1989;32(2):181-93.
100. Zulian F, Martini G, Gobber D, Agosto C, Gigante C, Zacchello F. Comparison of intra-articular triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(10):1254-9.

101. Papacrhistou G, Anagnostou S, Katsorhis T. The effect of intraarticular hydrocortisone injection on the articular cartilage of rabbits. *Acta Orthop Scand Suppl.* 1997;275:132-4.
102. Farkas B, Kvell K, Czompoly T, Illes T, Bardos T. Increased chondrocyte death after steroid and local anesthetic combination. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468(11):3112-20.
103. Raynauld JP, Buckland-Wright C, Ward R, Choquette D, Haraoui B, Martel-Pelletier J, et al. Safety and efficacy of long-term intraarticular steroid injections in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48(2):370-7.
104. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(2):CD005328.
105. Necas J, Bartosikova L, Brauner P, Kolar J. Hyaluronic acid (hyaluronan): a review. *Veterinirni Medicina.* 2008;53(8):397-411.
106. Meyer K, Palmer JW. The polysaccharide of the vitreous humor. *J Biol Chem.* 1934;107:629-34.
107. Bagga H, Burkhardt D, Sambrook P, March L. Longterm effects of intraarticular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.* 2006;33(5):946-50.
108. Sasaki A, Sasaki K, Konttinen YT, Santavirta S, Takahara M, Takei H, et al. Hyaluronate inhibits the interleukin-1beta-induced expression of matrix

- metalloproteinase (MMP)-1 and MMP-3 in human synovial cells. *Tohoku J Exp Med.* 2004;204(2):99-107.
109. Smith MM, Ghosh P. The synthesis of hyaluronic acid by human synovial fibroblasts is influenced by the nature of the hyaluronate in the extracellular environment. *Rheumatol Int.* 1987;7(3):113-22.
110. Kato Y, Mukudai Y, Okimura A, Shimazu A, Nakamura S. Effects of hyaluronic acid on the release of cartilage matrix proteoglycan and fibronectin from the cell matrix layer of chondrocyte cultures: interactions between hyaluronic acid and chondroitin sulfate glycosaminoglycan. *J Rheumatol Suppl.* 1995;43:158-9.
111. Ehlers EM, Behrens P, Wunsch L, Kuhnel W, Russlies M. Effects of hyaluronic acid on the morphology and proliferation of human chondrocytes in primary cell culture. *Ann Anat.* 2001;183(1):13-7.
112. Li P, Raitcheva D, Hawes M, Moran N, Yu X, Wang F, et al. Hylan G-F 20 maintains cartilage integrity and decreases osteophyte formation in osteoarthritis through both anabolic and anti-catabolic mechanisms. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012;20(11):1336-46.
113. Listrat V, Ayral X, Patarnello F, Bonvarlet JP, Simonnet J, Amor B, et al. Arthroscopic evaluation of potential structure modifying activity of hyaluronan (Hyalgan) in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage.* 1997;5(3):153-60.
114. Guidolin DD, Ronchetti IP, Lini E, Guerra D, Frizziero L. Morphological analysis of articular cartilage biopsies from a randomized, clinical study



- comparing the effects of 500-730 kDa sodium hyaluronate (Hyalgan) and methylprednisolone acetate on primary osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2001;9(4):371-81.
115. Jubb RW, Piva S, Beinat L, Dacre J, Gishen P. A one-year, randomised, placebo (saline) controlled clinical trial of 500-730 kDa sodium hyaluronate (Hyalgan) on the radiological change in osteoarthritis of the knee. *Int J Clin Pract*. 2003;57(6):467-74.
  116. Mazieres B, Bard H, Ligier M, Bru I, d'Orsay GG, Le Pen C. Medicoeconomic evaluation of hyaluronic acid for knee osteoarthritis in everyday practice: the MESSAGE study. *Joint Bone Spine*. 2007;74(5):453-60.
  117. Waddell DD, Bricker DC. Total knee replacement delayed with Hylan G-F 20 use in patients with grade IV osteoarthritis. *J Manag Care Pharm*. 2007;13(2):113-21.
  118. Torrance GW, Raynauld JP, Walker V, Goldsmith CH, Bellamy N, Band PA, et al. A prospective, randomized, pragmatic, health outcomes trial evaluating the incorporation of hylan G-F 20 into the treatment paradigm for patients with knee osteoarthritis (Part 2 of 2): economic results. *Osteoarthritis Cartilage*. 2002;10(7):518-27.
  119. Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(5):499-505.
  120. Milas M, Rinaudo M, Roure I, Al-Assaf S, Phillips GO, Williams PA. Comparative rheological behavior of hyaluronan from bacterial and animal

- sources with cross-linked hyaluronan (hylan) in aqueous solution. *Biopolymers*. 2001;59(4):191-204.
121. Rezende MU, Campos GC. Viscosuplementação. *Rev Bras Ortop*. 2012;47(2):158-62.
  122. Ghosh P, Guidolin D. Potential mechanism of action of intra-articular hyaluronan therapy in osteoarthritis: are the effects molecular weight dependent? *Semin Arthritis Rheum*. 2002;32(1):10-37.
  123. Reichenbach S, Blank S, Rutjes AW, Shang A, King EA, Dieppe PA, et al. Hylan versus hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2007;57(8):1410-8.
  124. Wobig M, Bach G, Beks P, Dickhut A, Runzheimer J, Schwieger G, et al. The role of elastoviscosity in the efficacy of viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a comparison of hylan G-F 20 and a lower-molecular-weight hyaluronan. *Clin Ther*. 1999;21(9):1549-62.
  125. Lussier A, Cividino AA, McFarlane CA, Olszynski WP, Potashner WJ, De Medicis R. Viscosupplementation with hylan for the treatment of osteoarthritis: findings from clinical practice in Canada. *J Rheumatol*. 1996;23(9):1579-85.
  126. Kemper F, Gebhardt U, Meng T, Murray C. Tolerability and short-term effectiveness of hylan G-F 20 in 4253 patients with osteoarthritis of the knee in clinical practice. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(8):1261-9.
  127. Conduah AH, Baker CL, Baker CL. Managing joint pain in osteoarthritis: safety and efficacy of hylan G-F 20. *J Pain Res*. 2009;2:87-98.

128. Chevalier X, Jerosch J, Goupille P, van Dijk N, Luyten FP, Scott DL, et al. 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;69(1):113-9.
129. Brown TJ, Laurent UB, Fraser JR. Turnover of hyaluronan in synovial joints: elimination of labelled hyaluronan from the knee joint of the rabbit. *Exp Physiol.* 1991;76(1):125-34.
130. Rezende MU, de Campos GC, Pailo AF, Frucchi R, Pasqualin T, Camargo OP. PARQVE-Project Arthritis Recovering Quality of Life by Means of Education Short-term Outcome in a Randomized Clinical Trial. *J Arthritis.* 2013;2(2):113.
131. Carlsson AM. Assessment of chronic pain. I. Aspects of the reliability and validity of the visual analogue scale. *Pain.* 1983;16(1):87-101.
132. Fernandes MI. Tradução e validação do questionário de qualidade de vida específico para osteoartrose WOMAC (Western Ontario McMaster Universities) para a língua portuguesa. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2003.
133. Marx FC, Oliveira LM, Bellini CG, Ribeiro MCC. Tradução e validação cultural do questionário algofuncional de Lequesne para osteoartrite de joelhos e quadris para a língua portuguesa. *Rev Bras Reumatol.* 2006;46(4):253-60.
134. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1957;16(4):485-93.

135. Esenyel C, Demirhan M, Esenyel M, Sonmez M, Kahraman S, Senel B, et al. Comparison of four different intra-articular injection sites in the knee: a cadaver study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2007;15(5):573-7.
136. Jackson DW, Evans NA, Thomas BM. Accuracy of needle placement into the intra-articular space of the knee. *J Bone Joint Surg Am.* 2002;84-A(9):1522-7.
137. Ozturk C, Atamaz F, Hepguler S, Argin M, Arkun R. The safety and efficacy of intraarticular hyaluronan with/without corticosteroid in knee osteoarthritis: 1-year, single-blind, randomized study. *Rheumatol Int.* 2006;26(4):314-9.