

ENSAIO CLÍNICO PROSPECTIVO E RANDOMIZADO: REGIME ÚNICO E SEMANAL DE VISCOSSUPLEMENTAÇÃO

PROSPECTIVE RANDOMIZED CLINICAL TRIAL: SINGLE AND WEEKLY VISCOSSUPPLEMENTATION

ALEJANDRO AGUSTIN CARRI ZÓBOLI¹, MÁRCIA UCHÔA DE REZENDE¹, GUSTAVO CONSTANTINO DE CAMPOS¹, THIAGO PASQUALIN¹, RENATO FRUCCHI¹, OLAVO PIRES DE CAMARGO¹

RESUMO

Objetivo: Comparar dois regimes de aplicação de um ácido hialurônico (AH) (Osteonil® -TRB Pharma), avaliando se a aplicação única de 6ml deste AH tem a mesma eficácia do regime clássico de três aplicações semanais de 2 ml. **Métodos:** 108 pacientes com osteoartrite de joelhos foram randomizados em dois grupos de 54 pacientes. Os pacientes do grupo U foram submetidos ao procedimento de viscosuplementação com aplicação única de 6ml de ácido hialurônico e 1 ml de hexacetonido de triancinolona. Os pacientes do grupo S foram submetidos a procedimento de viscosuplementação através de três aplicações com 2 ml de ácido hialurônico com uma semana de intervalo entre elas, sendo que na primeira aplicação também foi realizada a infiltração de 1 ml de hexacetonido de triancinolona. Os grupos foram avaliados previamente e com um e três meses de aplicação, respondendo aos questionários de WOMAC, Lequesne, VAS e IKDC. **Resultados:** Não houve diferença estatística entre a aplicação única de 6 ml de AH e a aplicação clássica com três injeções semanais. No entanto, apenas o regime clássico demonstrou melhor estatisticamente significativo em relação aos valores basais de dor. **Conclusão:** Ambos os regimes de aplicação melhoram a função, mas o regime de três aplicações semanais de 2 ml foi mais eficiente na analgesia. **Nível de Evidência I, Estudo Clínico, Prospectivo e Randomizado.**

Descritores: Osteoartrite. Joelho. Ácido hialurônico/administração e dosagem. Ácido hialurônico/uso terapêutico.

ABSTRACT

Objective: To compare two different dosages of an intermediate molecular weight sodium hyaluronate (HA) (Osteonil-TRB Pharma®) assessing whether a single a single 6ml application of this HA has the same effectiveness as the classical three-weekly 2 ml dose. **Methods:** 108 patients with knee osteoarthritis were randomized into two groups of 54 patients each. The groups were designated "single" (S) and "weekly" (W). Patients in group S underwent a viscosupplementation procedure by application of only 6 ml of sodium hyaluronate and 1 ml triamcinolone hexacetonide. Patients in group W underwent the procedure of viscosupplementation through three applications with 2ml sodium hyaluronate with a week interval between them, and the first application was also performed with the infiltration of 1 ml (20mg) of Triamcinolone Hexacetonide. Both groups were assessed before, at one month and three months after application, by responding to the WOMAC, Lequesne, IKDC and VAS questionnaires. **Results:** There was no statistical difference between the single application of 6 ml of sodium hyaluronate and classic application with three weekly injections. However, only the classical regime showed statistically significant improvement in baseline pain (WOMAC pain and VAS). **Conclusion:** Our results suggest that both application schemes improve application function, but the three-weekly regimen of 2 ml was more effective in reducing pain. **Level of Evidence I, Prospective Randomized, Clinical Trial.**

Keywords: Osteoarthritis. Knee. Hyaluronic Acid/administration and dosage. Hyaluronic Acid/therapeutic use.

Citação: Zóboli AAC, Rezende MU, Campos GC, Pasqualin T, Frucchi R, Camargo OP. Ensaio clínico prospectivo e randomizado: Regime único e semanal de viscosuplementação. Acta Ortop Bras. [online]. 2013;21(5): 271-5. Disponível em URL: <http://www.scielo.br/aob>.

Citation: Zóboli AAC, Rezende MU, Campos GC, Pasqualin T, Frucchi R, Camargo OP. Prospective randomized clinical trial: Single and weekly viscosupplementation. Acta Ortop Bras. [online]. 2013;21(5): 271-5. Available from URL: <http://www.scielo.br/aob>.

INTRODUÇÃO

Viscosuplementação (VS) é uma intervenção relativamente nova no tratamento da osteoartrite (OA), atualmente recomendada pelos principais guias terapêuticos.^{1,2} Trata-se da injeção intra-articular de ácido hialurônico (AH) nas articulações diartrodiais objetivando a melhora da dor e da função,³ viscoindução⁴ e retardo da evolução da doença.⁵

A VS tem boa eficácia de curto prazo devido ao efeito analgésico do AH,⁶ mas também tem ação a longo prazo, com benefícios na dor e função observados no período de seis meses até um ano,^{7,8} além de benefício estrutural.^{9,10} Em relação ao peso molecular, existem produtos considerados de "baixo peso", com peso molecular entre 0,5 e 1x10⁶ Daltons (Da), "alto peso", com 6x10⁶ Da, e "peso molecular intermediário", com peso molecular ao redor de 2x10⁶ Da.³

Todos os autores declaram não haver nenhum potencial conflito de interesses referente a este artigo.

1. Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Trabalho realizado no Grupo de Doenças Osteometabólicas e Degenerativas do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência: Márcia Uchôa de Rezende, Rua Ovídio Pires de Campos, 333 sala 320A - Cerqueira César - 05403-010 - São Paulo, SP, Brasil - email: murezende@uol.com.br

Artigo recebido em 27/06/2013, aprovado em 15/07/2013.

Acta Ortop Bras. 2013;21(5):271-5

Os melhores resultados da VS utilizando-se AH de baixo peso são observados com um regime de aplicação que varia entre três e cinco aplicações semanais, cada uma com 2 a 2,5ml de AH.^{7,8} O AH de alto peso molecular demonstrou eficácia com apenas uma aplicação de 6ml.¹¹ A aplicação única certamente é mais confortável, principalmente pensando no perfil do paciente com OA, geralmente idoso e com mobilidade muitas vezes prejudicada. Este estudo tem por objetivo comparar dois diferentes regimes de aplicação de um AH de peso molecular intermediário (Osteonil® -TRB Pharma), avaliando se a aplicação única de 6ml deste AH tem a mesma eficácia do regime clássico de três aplicações semanais de 2ml.

MATERIAL E MÉTODO

Este estudo foi conduzido no Departamento de Ortopedia e Traumatologia do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (DOT-IOT-HCFMUSP), de acordo com as orientações do CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials). Aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) sob o no. 0199/11. Encontra-se registrado no site *clinicaltrials.org* sob o no. NCT01824485.

Neste ensaio clínico prospectivo e randomizado foram avaliados 108 pacientes com diagnóstico de OA do(s) joelho(s), que já se encontravam em tratamento no grupo de doenças osteometabólicas do IOT-HCFMUSP. 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. 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 desencorajada durante todo o estudo, inclusive no período de sete dias antes do procedimento.

Critérios de inclusão:

- Preencher os critérios diagnósticos de osteoartrite da *American College of Rheumatology*;¹²
- Compreender, 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 seis meses;
- Não ter feito uso de AINH nos últimos sete dias.

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 severa ao procedimento;
- Desenvolvimento de infecção ativa na articulação estudada durante o estudo;
- Usar AINH em qualquer momento.

Uma semana antes da infiltração foram aplicados o termo de consentimento livre e esclarecido, a escala visual analógica de dor (VAS),¹³ os questionários WOMAC,¹⁴ IKDC e Lequesne.¹⁵ A escala visual e os questionários também foram respondidos uma semana após a infiltração (semana 1), quatro semanas após (semana 4) e

12 semanas após (semana 12). Foram avaliadas as radiografias em AP + P com carga do joelho afetado e a graduação radiológica foi realizada por três observadores utilizando-se da classificação de Kellgren e Lawrence.¹⁶ Nos casos de discordância (12 casos) foi considerada a graduação dada pela maioria. Não houve discordância total em nenhum caso.

Os pacientes foram randomizados em dois grupos de 54 pacientes cada. Os grupos foram denominados "única" (U) e "semanal" (S). Os pacientes do grupo U foram submetidos a procedimento de viscosuplementação do joelho artrítico através de aplicação única de 6 ml de AH e 1ml de hexacetonido de triancinolona. Os pacientes do grupo S foram submetidos a procedimento de viscosuplementação do joelho artrítico através de três aplicações com 2 ml de AH com uma semana de intervalo entre elas, sendo que na primeira aplicação também foi realizada a infiltração de 1ml (20mg) de hexacetonido de triancinolona.

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.¹⁷ 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 três dias.

A amostra de pacientes foi estimada calculando-se um n que permitisse poder estatístico de 80% e nível de significância de 5%. Os pacientes foram alocados em dois grupos de 54 pacientes cada (Grupos U e S) através de randomização simples gerada por programa de computador, encontrado no site *www.randomisation.com*. O pesquisador que realizou a randomização não conhecia os pacientes e não participou de nenhuma intervenção.

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 e 12 semanas, não sabiam a que grupo pertenciam os pacientes.

O lado de acometimento e classificação de Kellgreen e Lawrence¹⁶ foram descritas segundo grupos com uso de frequências absolutas e relativas e verificada a existência de associação do lado de acometimento e grupos com uso do teste da razão de verossimilhanças e comparados os graus da classificação de Kellgreen e Lawrence¹⁶ entre os grupos com uso ou testes Mann-Whitney. Foram aplicados testes de normalidade de distribuição de probabilidades, Kolmogorov-Smirnov, para cada escala avaliada segundo grupos e momentos de avaliação, sendo que não houve fuga da suposição de normalidade de distribuição dos dados.

As escalas foram descritas segundo grupos e momentos de avaliação com uso de médias e desvios padrões com os respectivos intervalos com 95% de confiança para as médias e comparadas as escalas entre grupos e momentos com uso de análises de variâncias com medidas repetidas com dois fatores supondo matriz de correlações auto-regressiva de ordem 1 entre os momentos, seguidas de comparações múltiplas de Tukey para comparar os grupos e os momentos dois a dois.

RESULTADOS

Os grupos eram estatisticamente semelhantes segundo lado de acometimento ($p = 0,710$) e segundo classificação de Kellgreen e Lawrence¹⁶ em ambos os lados ($p > 0,05$). (Tabela 1) Os grupos também mostraram-se homogêneos ($p > 0,05$) em relação às avaliações basais. (Tabela 2).

Tabela 1. Descrição do lado de acometimento e classificação de Kellgreen & Lawrence segundo grupos e resultado dos testes estatísticos.

Variável	Grupo						p
	1x6mL		3x2mL		Total		
	N	%	N	%	N	%	
Lado							0,710*
Direito	4	7,5	3	5,8	7	6,7	
Esquerdo	5	9,4	3	5,8	8	7,6	
Bilateral	44	83,0	46	88,5	90	85,7	
Total	53	100	52	100	105	100	
Classificação radiológica de Kellgreen & Lawrence do joelho D							0,503**
I	5	9,4	6	12,0	11	10,7	
II	22	41,5	24	48,0	46	44,7	
III	20	37,7	13	26,0	33	32,0	
IV	6	11,3	7	14,0	13	12,6	
Total	53	100	50	100	103	100	
Classificação radiológica de Kellgreen & Lawrence do joelho E							0,487**
I	6	11,5	3	5,8	9	8,7	
II	22	42,3	30	57,7	52	50,0	
III	15	28,8	14	26,9	29	27,9	
IV	9	17,3	5	9,6	14	13,5	
Total	52	100	52	100	104	100	

* Resultado do teste da razão de verossimilhanças; ** Resultado do teste Mann-Whitney

Tabela 2. Descrição das escalas segundo grupos e momentos avaliados.

Variável	Momento	1x6mL					3x2mL				
		Média	DP	IC (95%)		N	Média	DP	IC (95%)		N
				Inferior	Superior				Inferior	Superior	
IKDC	Pré	36,68	15,05	32,6	40,7	53	33,58	12,32	30,2	36,9	52
	1 mês	39,54	14,72	35,4	43,7	48	41,35	13,88	37,4	45,3	48
	3 meses	36,18	12,03	32,8	39,5	49	37,75	14,29	33,7	41,8	47
WOMAC	Pré	43,83	16,30	39,4	48,2	53	45,71	16,84	41,1	50,3	52
	1 mês	42,17	17,08	37,3	47,0	48	34,73	16,43	30,1	39,4	48
	3 meses	45,59	14,93	41,4	49,8	49	39,53	18,77	34,2	44,9	47
WOMAC (Dor)	Pré	8,36	3,78	7,3	9,4	53	8,90	3,08	8,1	9,7	52
	1 mês	8,44	3,41	7,5	9,4	48	6,69	3,35	5,7	7,6	48
	3 meses	9,00	3,51	8,0	10,0	49	7,91	3,91	6,8	9,0	47
VAS	Pré	53,43	21,07	47,8	59,1	53	60,25	20,12	54,8	65,7	52
	1 mês	48,43	22,66	42,0	54,8	48	40,30	28,18	32,3	48,3	48
	3 meses	56,02	21,86	49,9	62,1	49	52,73	22,82	46,2	59,3	47
Lequesne	Pré	12,15	3,54	11,2	13,1	53	11,93	3,61	11,0	12,9	52
	1 mês	10,68	3,89	9,6	11,8	48	10,37	4,35	9,1	11,6	48
	3 meses	11,99	3,83	10,9	13,1	49	11,40	4,37	10,2	12,7	47
PCS	Pré	32,93	6,63	31,1	34,7	53	32,35	7,76	30,2	34,5	52
	1 mês	36,10	8,43	33,7	38,5	48	35,03	8,00	32,8	37,3	48
	3 meses	33,88	5,61	32,3	35,5	48	34,18	8,40	31,8	36,6	47
MCS	Pré	46,30	10,85	43,4	49,2	53	48,23	12,71	44,8	51,7	52
	1 mês	45,06	11,93	41,7	48,4	48	47,02	13,89	43,1	50,9	48
	3 meses	47,35	11,72	44,0	50,7	48	46,72	11,03	43,6	49,9	47

Os resultados das escalas foram ilustrados com uso de gráficos de perfis médios com os respectivos intervalos com 95% de confiança e os testes foram realizados com nível de significância de 5%. (Figuras 1 a 6) A Figura 1 sugere aumento (melhora) do IKDC após um mês em ambos os grupos e pequena redução após três meses. Apenas o grupo que recebeu a aplicação semanal (Grupo S) apresentou melhora nos questionários WOMAC e sua subescala de dor

(WOMAC dor) ao longo do tratamento, principalmente durante o primeiro mês. (Tabela 3, Figuras 2 e 3) Mesmo havendo redução estatisticamente significativa apenas nesse grupo ($p < 0,001$), em nenhum momento foi possível diferir os grupos com relação às escalas WOMAC e WOMAC dor ($p > 0,05$).

A Tabela 4 mostra que a escala visual analógica de dor (VAS) apresentou redução em ambos os grupos, (Figura 4) com diminuição estatisticamente do pré para um mês apenas no grupo que recebeu aplicação fracionada (Grupo S) ($p < 0,001$). Em nenhum momento houve diferença estatisticamente significativa nos valores médios de dor entre os grupos ($p > 0,05$).

A Figura 5 mostra que ambos os grupos reduzem a pontuação do questionário Lequesne após um mês, com retorno próximo ao valor inicial após três meses. Pela Figura 6, ambos os grupos apresentam aumento (melhora) no componente físico (PCS) do questionário SF-36 de qualidade de vida.

Em suma, não houve diferença estatística entre a aplicação única de 6 ml de hialuronato de sódio e a aplicação clássica com três injeções semanais. No entanto, apenas o regime clássico demonstrou melhora estatisticamente significativa em relação aos valores basais de dor (WOMAC dor e VAS)

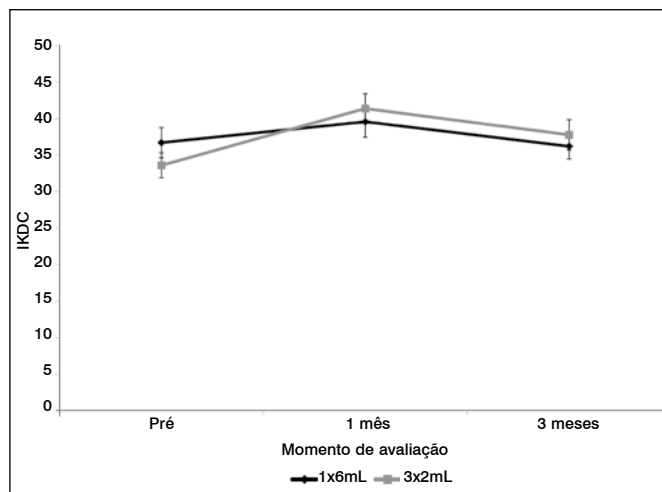


Figura 1. Perfis médios e respectivos erros padrões do questionário IKDC segundo grupos.

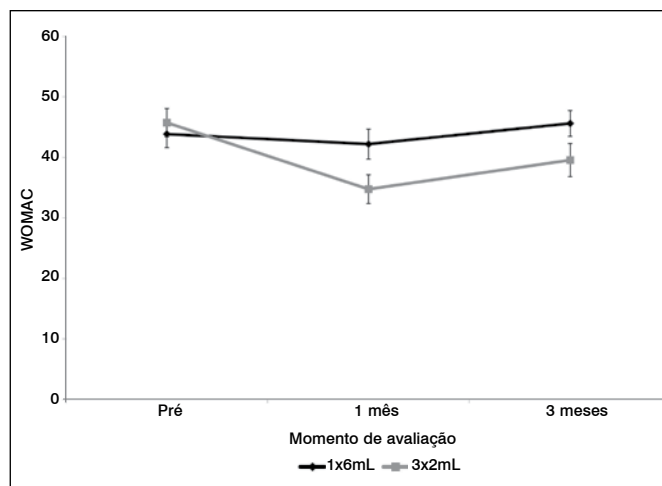


Figura 2. Perfis médios e respectivos erros padrões do questionário WOMAC segundo grupos.

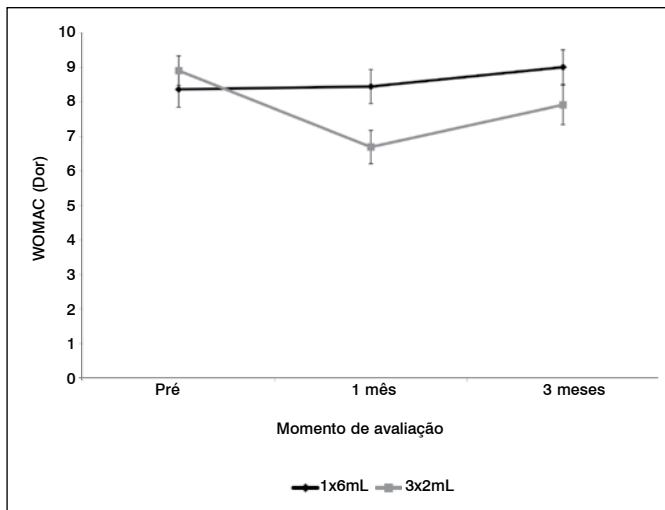


Figura 3. Perfis médios e respectivos erros padrões do questionário WOMAC Dor segundo grupos.

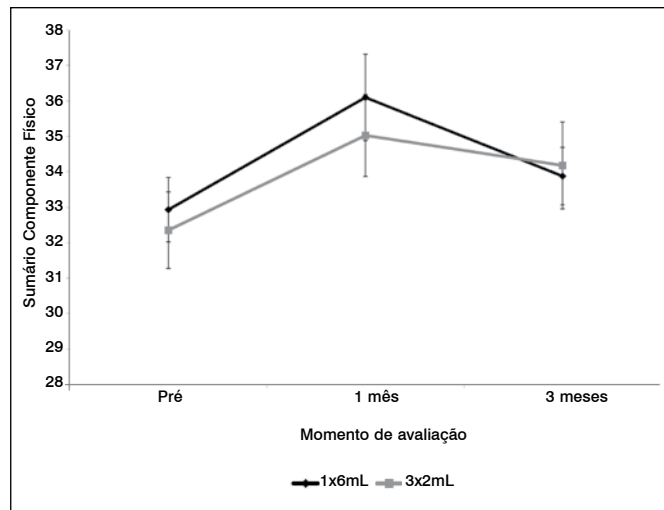


Figura 6. Perfis médios e respectivos erros padrões do componente físico (PCS) do questionário de qualidade de vida SF-36 segundo grupos.

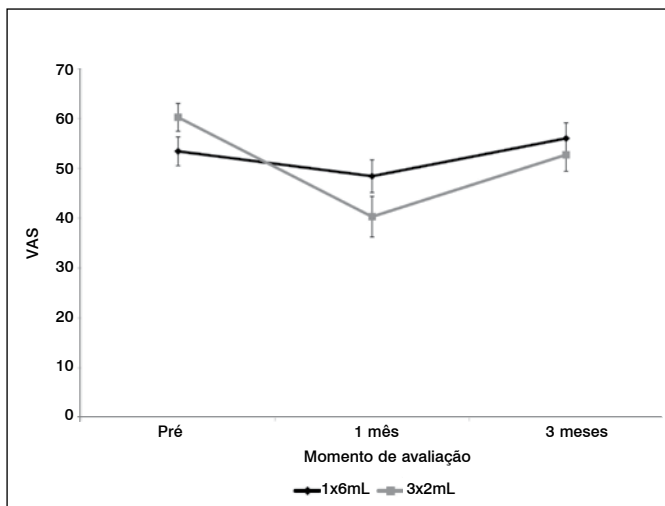


Figura 4. Perfis médios e respectivos erros padrões da escala VAS segundo grupos.

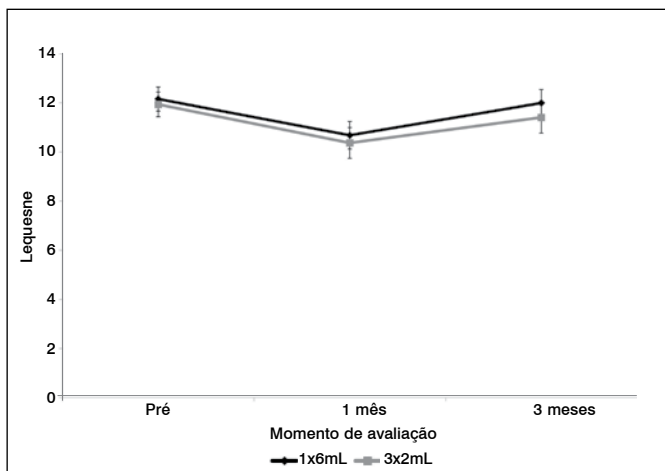


Figura 5. Perfis médios e respectivos erros padrões do escore de Lequesne segundo grupos.

Tabela 3. Resultado das comparações múltiplas da escala WOMAC entre grupos e momentos.

Grupo/Momento	Comparação	Diferença média	Erro padrão	Valor t	GL	p
1x6mL	Pré - 1 mês	2,81	2,20	1,28	188	0,797
	Pré - 3 meses	-1,06	2,73	-0,39	188	0,999
	1 mês - 3 meses	-3,86	2,24	-1,73	188	0,517
3x2mL	Pré - 1 mês	11,09	2,21	5,03	188	<0,001
	Pré - 3 meses	6,40	2,77	2,31	188	0,197
Pré	1x6mL - 3x2mL	-4,69	2,27	-2,07	188	0,308
	1x6mL - 3x2mL	-1,88	3,28	-0,57	188	0,993
1 mês	1x6mL - 3x2mL	6,40	3,37	1,90	188	0,405
3 meses	1x6mL - 3x2mL	5,57	3,39	1,64	188	0,572

Tabela 4. Resultado das comparações múltiplas da escala VAS entre grupos e momentos.

Grupo/Momento	Comparação	Diferença média	Erro padrão	Valor t	GL	p
1x6mL	Pré - 1 mês	6,61	3,45	1,92	188	0,396
	Pré - 3 meses	-1,96	4,08	-0,48	188	0,997
	1 mês - 3 meses	-8,58	3,52	-2,44	188	0,149
3x2mL	Pré - 1 mês	19,79	3,46	5,71	188	<0,001
	Pré - 3 meses	7,62	4,15	1,84	188	0,444
Pré	1x6mL - 3x2mL	-12,17	3,56	-3,42	188	0,010
	1x6mL - 3x2mL	-6,82	4,45	-1,53	188	0,643
1 mês	1x6mL - 3x2mL	6,36	4,60	1,38	188	0,737
3 meses	1x6mL - 3x2mL	2,77	4,63	0,60	188	0,991

DISCUSSÃO

Viscossuplementação continua um tratamento controverso para a osteoartrite dos joelhos, seja pelo início tardio da melhora sintomática e funcional, seja pela existência de diferentes produtos com diferentes regimes de aplicação. A literatura ainda apresenta resultados bastante heterogêneos.^{7,8} Este é o primeiro estudo nacional a avaliar a eficácia de um AH de peso molecular intermediário (Osteonil® - TRB Pharma) comparando o regime de aplicação clássico (três aplicações semanais) ao regime de aplicação única, já utilizado em produtos de maior peso molecular.¹¹

O presente estudo apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar, apesar de limitar o uso de AINEs, nós não limitamos o uso

de analgésicos ou qualquer outro tratamento não farmacológico, pois acreditamos que a viscosuplementação não deve ser tratamento único na OA. Portanto, os pacientes continuaram a receber o “tratamento habitual” com a orientação de fazer um diário do uso dos analgésicos, que não demonstrou diferença entre os grupos. Segundo, questionários clínicos como o WOMAC e Lequesne não distinguem um joelho do outro quando o paciente apresenta artrose bilateral. Por isso, nos casos de doença bilateral, tratamos os dois joelhos com o mesmo regime de aplicação mas apenas o joelho apontado como “pior” pelo paciente foi considerado. Terceiro, não contamos com grupo controlado por placebo. Este é um estudo de não-inferioridade, ou seja, nosso objetivo era avaliar se encontraríamos os mesmos resultados obtidos com o regime de aplicação clássico através do regime de aplicação única.

No presente estudo adicionamos 1 ml de hexacetonido de triancinolona à primeira aplicação em ambos os grupos. A adição de corticosteróides melhora os resultados de curto prazo da VS, sem alterar os efeitos adversos ou os resultados de longo prazo,¹⁸ por isso é padrão em nosso serviço.

Ambos os grupos apresentaram melhora após a viscosuplementação, principalmente no primeiro mês. Em nenhum momento houve diferença estatística entre os grupos. No entanto, apenas o grupo submetido ao regime clássico de aplicação (Grupo S) apresentou melhora estatisticamente significativa nos questionários WOMAC, WOMAC dor e VAS. O regime de aplicação semanal, portanto, mostrou analgesia superior ao de aplicação única. Isto provavelmente deveu-se ao tempo de permanência da droga na articulação. O benefício sintomático e estrutural promovido pela

viscosuplementação é obtido com um único ciclo de tratamento, seja ele composto por três a cinco aplicações semanais, como na maioria dos hialuronatos, seja através de uma aplicação única, no caso do hialano. Portanto, o tempo de contato da articulação com a droga poderá definir a magnitude das alterações por ela promovidas. Sabe-se que a meia vida do hialuronato na articulação é de 13 horas, o que leva a um tempo de permanência de cerca de sete dias na articulação.¹⁹ Assim, através de três a cinco aplicações semanais, promove-se um tempo de contato da articulação com a droga entre 21 e 35 dias. Atualmente, a única droga cuja aplicação única é recomendada apresenta meia vida intra-articular de oito dias, com permanência na articulação de cerca de 40 dias.²⁰ Provavelmente por este motivo, a utilização do hialuronato de peso molecular intermediário em regime de aplicação única pode não promover tempo suficiente de contato da droga com a articulação. Assim sendo, pode-se especular que um tratamento com cinco aplicações semanais poderia trazer um resultado ainda melhor. Mais estudos são necessários a esse respeito.

CONCLUSÃO

Nossos resultados sugerem que ambos os regimes de aplicação melhoram a função, mas o regime de 3 aplicações semanais de 2 ml foi mais eficiente na melhora da dor.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o laboratório TRB Pharma por ter doado as medicações utilizadas neste estudo.

REFERÊNCIAS

1. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, et al. OARS 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.
2. 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.
3. Rezende MU, Campos GC. Viscosuplementação. *Rev Bras Ortop*. 2012;47(2):158-62.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Carlsson AM. Assessment of chronic pain. I. Aspects of the reliability and validity of the visual analogue scale. *Pain*. 1983;16(1):87-101.
14. Fernandes MI. Tradução e validação do questionário de qualidade de vida específico para osteoartrite WOMAC (Western Ontario McMaster Universities) para a língua portuguesa. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2003.
15. 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.
16. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1957;16(4):485-93.
17. 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.
18. de Campos GC, Rezende MU, Pailo AF, Frucchi R, Camargo OP. Adding triamcinolone improves viscosupplementation: a randomized clinical trial. *Clin Orthop Relat Res*. 2013;471(2):613-20.
19. Brandt KD, Smith GN, Jr., Simon LS. Intraarticular injection of hyaluronan as treatment for knee osteoarthritis: what is the evidence? *Arthritis Rheum*. 2000;43(6):1192-203.
20. Jackson DW, Simon TM. Intra-articular distribution and residence time of Hylan A and B: a study in the goat knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14(12):1248-57.