



## Artigo de revisão

# Viscossuplementação no tratamento da osteoartrose do joelho: uma revisão da literatura ☆



Tiago Youssef Ammar, Tomas Araujo Prado Pereira, Saulo Luís Lopes Mistura, André Kuhn, José Idílio Saggin e Osmar Valadão Lopes Júnior\*

Instituto de Ortopedia e Traumatologia de Passo Fundo, Passo Fundo, RS, Brasil

### INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

#### Histórico do artigo:

Recebido em 3 de setembro de 2014

Aceito em 18 de setembro de 2014

On-line em 28 de janeiro de 2015

#### Palavras-chave:

Joelho

Osteoartrite

Ácido hialurônico

Viscossuplementação

### R E S U M O

Avaliar evidências que apoiem ou refutem o uso de viscossuplementação intra-articular no tratamento de pacientes com osteoartrose sintomática de joelho. Foi feita uma revisão da literatura com o uso dos bancos de dados Medline, Pubmed e Cochrane Controlled Trial Register e Cochrane Databases Systematic Reviews (Cochrane Library). Foram considerados apenas estudos com elevado nível de evidências. O estudo incluiu a análise de ensaios clínicos randomizados que incluíram pelo menos 100 pacientes em cada grupo de intervenção, metanálises e revisões sistemáticas. Duas metanálises, cinco revisões sistemáticas e seis ensaios clínicos randomizados preencheram os critérios de inclusão desta revisão. Frente às melhores evidências existentes até o momento, não existe consenso para indicação e até mesmo contra-indicação do uso da viscossuplementação intra-articular em pacientes com osteoartrose sintomática do joelho (nível de evidência I e grau de recomendação A). Futuros estudos com metodologia adequada são necessários para elucidação dessa questão.

© 2014 Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

### Viscosupplementation for treating knee osteoarthritis: review of the literature

#### A B S T R A C T

The aim here was to evaluate the evidence that might support or refute the use of intra-articular viscosupplementation in treating patients with symptomatic knee osteoarthritis. A review of the literature was conducted using the Medline, PubMed and Cochrane Controlled Trial Register databases and Cochrane database systematic reviews (Cochrane Library). Only studies presenting a high level of evidence were taken into consideration. This study included analysis on randomized clinical trials that included at least 100 patients in each intervention group, meta-analyses and systematic reviews. Two meta-analyses, five systematic reviews and six randomized clinical trials fulfilled the inclusion criteria for this review.

#### Keywords:

Knee

Osteoarthritis

Hyaluronic acid

Viscosupplementation

☆ Trabalho feito no Instituto de Ortopedia e Traumatologia de Passo Fundo, Passo Fundo, RS, Brasil.

\* Autor para correspondência.

E-mails: [ovlopesjr@yahoo.com.br](mailto:ovlopesjr@yahoo.com.br), [scjp.iotrs@gmail.com](mailto:scjp.iotrs@gmail.com) (O.V. Lopes Júnior).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbo.2014.09.011>

0102-3616/© 2014 Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

In the light of the best evidence available so far, there is no consensus for indicating or even for contraindicating the use of intra-articular viscosupplementation among patients with symptomatic knee osteoarthritis (level of evidence I and degree of recommendation A). Further studies with appropriate methodology are needed to elucidate this matter.

© 2014 Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

## Introdução

A osteoartrose é caracterizada por dor e disfunção articular progressiva decorrentes de destruição da cartilagem e do osso subcondral e ocorrem redução do espaço articular, inflamação/sinovite e formação de osteófitos periarticulares.<sup>1-4</sup> Dentre as grandes articulações, a do joelho é a mais afetada, resulta em déficit funcional em 10% dos indivíduos acima de 55 anos e em 25% em casos de doença avançada.<sup>5</sup> Atualmente não existem estudos epidemiológicos no Brasil que elucidem com precisão a prevalência da osteoartrose ou os gastos públicos relacionados com a doença. Tendo em vista o aumento importante da expectativa de vida da população brasileira e o aumento da proporção de idosos, deve ser considerada de interesse em saúde pública.<sup>6</sup>

Existem várias opções de tratamento conservador para a osteoartrose. Dentre elas estão redução do peso, fisioterapia, exercícios físicos e dispositivos extra-articulares para assistência à função. As opções de terapia farmacológica (analgésicos comuns, opioides, anti-inflamatórios não esteroidais, corticoides) são voltadas para o alívio da dor. Glicosaminas, diacarina e ácido hialurônico são drogas conhecidas como modificadores da história natural da doença, que promovem melhoria da função e da dor em curto prazo. Contudo, mais estudos são necessários para elucidação da eficiência das drogas para evitar a progressão da doença. Ainda não existe medicamento eficaz para mudar o curso da doença.<sup>7,8</sup>

O líquido sinovial é composto, entre outros elementos, de polissacarídeos que contêm glicosamina e ácido glicurônico e de ácido hialurônico, que é considerado uma molécula-chave na biomecânica articular. O ácido hialurônico é um biopolímero formado pelo ácido glucurônico e a N-acetilglicosamina. De textura viscosa, existe no líquido sinovial, no humor vítreo e no tecido conjuntivo colágeno de numerosos organismos e é uma importante glicosaminoglicana (GAG) na constituição da articulação. Essa molécula é a única GAG não sulfatada. Tem a capacidade de se associar a proteínas para formar agregados moleculares, mas não forma proteoglicanos. Na articulação afetada pela osteoartrose, ocorre redução da concentração e do peso molecular do ácido hialurônico no líquido sinovial, o que altera suas propriedades, diminuiu sua viscosidade, reduziu a capacidade de absorção de choque e lubrificação e leva ao dano da cartilagem e ao aumento dos sintomas.<sup>9-13</sup>

Acredita-se que o mecanismo de ação do ácido hialurônico na articulação está relacionado com a inibição de mediadores inflamatórios e enzimas condrodegenerativas, o que reduz a degradação da cartilagem e aumenta a produção de matriz cartilaginosa.<sup>7,14</sup> As preparações de ácido hialurônico

para uso intra-articular podem ser divididas ainda entre as de baixo e de alto peso molecular. De acordo com alguns estudos, há vantagens em relação ao uso da apresentação de alto peso molecular.<sup>7,8</sup> Apesar dos possíveis benefícios da viscosuplementação, seu uso ainda permanece controverso.

A presente revisão tem como objetivo avaliar as evidências atuais que apoiem ou contraindiquem o uso de viscosuplementação intra-articular com ácido hialurônico no tratamento da osteoartrose do joelho.

## Materiais e métodos

Foi feita uma revisão da literatura nos bancos de dados Medline, Pubmed, Cochrane Controlled Trial Register e Cochrane Databases Systematic Reviews (Cochrane Library). A pesquisa usou como palavras-chaves *viscosupplementation, hyaluronic acid, osteoarthritis, randomised, review e meta-analysis*. Foram incluídos apenas estudos definidos com alta qualidade de evidências (Nível A – segundo Oxford Centre for Evidence Based Medicine),<sup>15</sup> como revisões sistemáticas, metanálises e ensaios clínicos controlados randomizados (ECR). A população de interesse incluiu pacientes com osteoartrose sintomática do joelho em tratamento não cirúrgico para osteoartrose dolorosa.

Critérios de inclusão dos artigos:

- Revisões sistemáticas ou metanálises de ensaios clínicos randomizados que avaliam o uso da viscosuplementação intrarticular para o tratamento de osteoartrose no joelho em humanos;
- Ensaios clínicos randomizados (ECR) controlados que comparam o uso de viscosuplementação com placebo ou outro medicamento, adequadamente desenhados e que incluam pelo menos 100 pacientes em cada intervenção (viscosuplementação, viscosuplementação e placebo).

Critérios de exclusão dos artigos

- Estudos em animais;
- Estudos com menos de 100 pacientes em cada braço de intervenção.

## Resultados

Dos 239 estudos potencialmente elegíveis pesquisados na Medline e no Pubmed (palavras-chaves: *viscosupplementation AND hyaluronic acid*), apenas 13 preencheram os critérios de inclusão. Desses, seis eram ensaios clínicos randomizados, cinco revisões sistemáticas e duas metanálises. Os resumos e

**Tabela 1 – Resumos dos ECR avaliados**

Estudo (ref#)	Nível de evidência	Tipo de estudo	Parâmetros avaliados	Resultados e conclusões
16	1 A	ECR, controlado, DB N = 253 Hylan G-F 20 x placebo	Womac c/ dor Avaliação em 4, 8, 12, 18, 26 sem	Hylan G-F 20 é seguro e efetivo no alívio da dor.
17	1 A	ECR, controlado, DB N = 306 Ácido hialurônico x placebo	Dor e funcionalidade Seguimento de 40 meses	Repetição de ciclos do IAHA não apenas melhoram os sintomas da osteoartrite de joelho no período entre os ciclos tem um bom efeito em até pelo menos um ano após a última infiltração.
18	1 A	ECR, controlado, DB N = 117 Hylan G-F 20 x solução salina fisiológica	Womac c/ dor	Hylan G-F foi efetivo e mais bem tolerado no tratamento da osteoartrite crônica idiopática
19	1 A	ECR, multicêntrico, aberto N = 255	Womac c/ dor, efeitos adversos	Hylan G-F resulta em benefícios para o joelho e saúde em geral, reduzindo os níveis de terapias associadas (Aine) e as reações adversas sistêmicas
20	1 A	ECR, randomização simples N = 392 Intra-articular Hylan G-F 20, hialuronato de sódio	Womac c/ dor e satisfação do paciente avaliadas em 6 sem, 3, 6 e 12 meses	Ambos tratamentos oferecem redução da dor. A efetividade clínica e satisfação do paciente são melhores com o uso do Hylan G-F 20
21	1 A	ECR, controlado, SB N = 660 Hylan, ácido hialurônico	Womac c/ dor	Sem evidências de diferenças entre Hylan e HA. Relata não ter razão para o uso de Hylan em paciente com osteoartrose tendo em vista o custo e os efeitos adversos locais

ECR, ensaio clínico randomizado; DB, estudo com cegamento duplo; HA, ácido hialurônico; IAHA, intra-articular hyaluronid acid; SB, estudo com cegamento simples.

comentários dos estudos avaliados estão inseridos nos [tabelas 1 e 2](#).<sup>16-28</sup>

## Discussão

A osteoartrose é a forma mais comum de artrite em paciente acima de 50 anos e o joelho está entre as articulações mais comumente acometidas. Por ser uma articulação de carga, a alteração da sua biomecânica leva a importante morbidade e limitação funcional.<sup>6</sup> Com o aumento da expectativa de vida da população brasileira, a osteoartrose tende a se tornar um problema de saúde pública. Não há no Brasil estudo direcionado a avaliar a prevalência da osteoartrose nem os gastos públicos envolvidos no seu tratamento.<sup>6</sup> Nos Estados Unidos, a venda de medicamentos para o tratamento da doença movimentou US\$ 760 milhões em 2004.<sup>29</sup>

As opções de terapia farmacológica para gonartrose disponíveis atualmente visam a promover o alívio da dor e a melhoria funcional. Ainda não existem medicamentos disponíveis no mercado que comprovadamente influenciem na progressão da doença.<sup>7,8</sup>

Em indivíduos com osteoartrose, o ácido hialurônico no líquido sinovial sofre redução na sua concentração e no seu peso molecular, o que leva a perda da viscosidade e, conseqüentemente, das funções de lubrificação e absorção de choque, o que contribui para a progressão da degeneração articular e ativação das vias inflamatórias.<sup>13,30</sup> A viscosuplementação com ácido hialurônico foi desenvolvida para promover um

alívio mais duradouro da dor, recuperação funcional e para retardar a progressão da doença.<sup>17</sup> Diferentes mecanismos têm sido propostos para justificar o seu efeito, tais como o estímulo para produção de ácido hialurônico endógeno, a supressão da degradação da matriz cartilaginosa e a supressão da resposta inflamatória a interleucina-1. Para aumentar ainda mais a sua viscosidade e diminuir o *clearance* articular, foram criados compostos de ácido hialurônico quimicamente modificados para ter um peso molecular mais alto (cerca de  $23 \times 10^7$  daltons) assim como uma meia-vida maior, o que teoricamente aumentaria o potencial e a duração do seu efeito.<sup>31-35</sup>

Navarro-Sarabia et al.,<sup>17</sup> em um ensaio clínico randomizado controlado, multicêntrico, com 40 meses de seguimento, denominado The Amelia Project, avaliaram 306 pacientes com mais de 45 anos com osteoartrose do joelho (grau II e III de Kellgren-Lawrence com espaço articular mínimo de 2 mm). Foram feitos quatro ciclos de injeção intra-articular de ácido hialurônico ou placebo. Os pacientes foram avaliados quanto à melhoria clínica e funcional e quanto aos efeitos colaterais. Os autores concluíram que o tratamento é seguro e que houve melhoria sintomatológica e funcional significativa em relação ao grupo controle, com efeito mantido mesmo após um ano da última aplicação.<sup>17</sup>

Chevalier et al.<sup>16</sup> avaliaram 253 pacientes com osteoartrose primária sintomática de joelho com mais de 40 anos em um estudo multicêntrico, randomizado e duplo cego, com 26 semanas de seguimento. Os pacientes receberam uma única aplicação de um composto de alto peso molecular (Hylan G-F 20) ou placebo. A segurança do tratamento e

**Tabela 2 – Resumo dos estudos de metanálise e revisão sistemática avaliados**

Estudo (ref#)	Nível de evidência	Tipo de estudo	Parâmetros avaliados	Resultados e conclusões
22	1 A	Revisão sistemática 5 séries de caso e 13 ECR HA alto peso molecular	Dor	HA alto peso molecular é efetivo no tratamento da dor contínua nos pacientes com osteoartrite de joelho. Tem início de ação mais lento, mas efeitos mais longos que os esteroides intra-articulares
23	1 A	Revisão sistemática 14 estudos HA, placebo, hialuronato de sódio	Womac c/ dor e funcionalidade	Não é recomendado o uso de HA em pacientes com osteoartrite sintomática de joelho
24	1 A	Revisão sistemática 9 ECR HA intra-articular X placebo	Dor Avaliada 1, 5-7, 8-12 e 15-22 semanas após a injeção do HA	HA tem um efeito modesto na dor de pacientes com osteoartrite de joelho em 5-7 e 8-10 semanas após a injeção, mas não tem efeito após 15-22 semanas.
25	1 A	Revisão sistemática 7 ECR, 6 séries de caso e 1 estudo transversal Hylan G-F 20, placebo, Aines, hialuronato de sódio	Dor, funcionalidade do joelho	Hylan G-F melhora a dor e a funcionalidade do joelho em curto prazo.
26	1 A	Revisão sistemática 67 ECR Diversas classes de HA x placebo	Dor e funcionalidade do joelho	Viscossuplementação é efetiva no tratamento da osteoartrite de joelho diminui a dor e com há melhoria da funcionalidade.
27	1 A	Metanálise 29 ECR IAHA aprovado nos Estados Unidos	Dor e funcionalidade 4-13 e 14-26 semanas após infiltração	IAHA é seguro e eficaz nos pacientes com osteoartrite de joelho sintomática
28	1 A	Metanálise 89 estudos HA ou derivado, placebo	Dor e funcionalidade	O benefício da viscossuplementação na melhora da dor e funcionalidade do joelho é mínimo ou não existente. Seu uso deve ser desencorajado tendo em vista os efeitos adversos locais aumentados.

ECR, ensaio clínico randomizado; DB, estudo com cegamento duplo; HA, ácido hialurônico; IAHA, intra-articular hyaluronic acid.

a repercussão clínica (WOMAC index) foram avaliadas e os autores concluíram que o tratamento é seguro e que houve melhoria clínica significativa nos pacientes submetidos a viscossuplementação.

Assim como no estudo citado anteriormente, em um estudo randomizado e multicêntrico, Raynauld et al.<sup>19</sup> avaliaram, por um ano, 255 pacientes que receberam ácido hialurônico de alto peso molecular ou placebo. Os autores encontraram uma diferença significativa (maior do que 20% no escore Womac) entre os grupos, o que demonstra benefícios com a viscossuplementação. Outros ECR que usaram ácido hialurônico de alto peso molecular listados na [tabela 1](#) também concluem que houve melhoria clínica significativa.<sup>18</sup>

Considerando o peso molecular do ácido hialurônico a ser usado, dois estudos compararam o uso de ácido hialurônico e alto e baixo peso molecular para o tratamento da osteoartrite. Segundo Raman et al.,<sup>20</sup> o uso do ácido hialurônico de alto peso (Hylan G-F 20) tem a vantagem de um efeito mais duradouro, mas com eficácia clínica e tolerabilidade semelhante às outras apresentações. Jüni et al.<sup>21</sup> concluíram, em seu ensaio clínico que comparou três apresentações do ácido

hialurônico para o tratamento da osteoartrite do joelho, que não há diferença significativa determinada pelo diferente peso molecular do ácido hialurônico.

Bellamy et al.,<sup>26</sup> em uma revisão sistemática de 76 estudos de qualidade mediana, chegaram à conclusão de que a viscossuplementação é segura e leva a melhoria clínica e funcional significativa quando comparada com o placebo. Referem ainda que o efeito é mais duradouro em relação ao uso intra-articular de corticosteroides. Muitos estudos inclusos nessa revisão não tinham delineamento adequado.

Aggarwal e Sempowski,<sup>22</sup> após revisão de cinco séries de casos e de 13 ECRs, concluíram que o uso de viscossuplementação para osteoartrite de joelho de leve a moderada intensidade, sintomática, com ácido hialurônico de alto peso molecular demonstra benefícios significativos em relação à melhoria clínica e quanto à durabilidade do efeito. Demonstram ainda uma boa tolerabilidade ao tratamento e, que, quando comparado com o uso de corticoide intra-articular, apresenta pico de ação mais tardio e efeito mais duradouro. Miller et al.<sup>27</sup> analisaram o efeito e a segurança da viscossuplementação em pacientes com osteoartrite do

joelho e totalizaram uma amostra de 4.866 indivíduos em 29 ECRs. Foram excluídos estudos com delineamentos inadequados ou com amostras insuficientes. Os autores concluíram que a viscosuplementação é eficaz na melhoria clínica e funcional, além de segura.

Rutjes et al.,<sup>28</sup> em uma metanálise, avaliaram 89 estudos e 12.667 participantes com osteoartrose do joelho. A conclusão dos autores foi devido à falta de evidências de melhoria clínica e funcional significativa, além do potencial risco de efeitos adversos graves, a viscosuplementação deve ser desencorajada no tratamento da gonartrose.

Segundo o Guideline de 2013 para tratamento da osteoartrose do joelho<sup>23</sup> da American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS), após uma metanálise que envolveu 14 ECRs, há forte evidência para não recomendar o uso de ácido hialurônico intra-articular, porque todos os estudos comparativos com grupo controle mostraram uma incerteza quanto à aplicação clínica e prática do tratamento. Cinco dos sete estudos avaliados, sobre peso molecular, apresentavam pacientes que talvez não representassem a condição geral da população com osteoartrose de joelho. Essa metanálise foi criticada pelo estudo de Miller et al.<sup>27</sup> devido à confusão na análise dos dados e quanto ao uso de compostos não aprovados nos Estados Unidos.

### Considerações finais

O padrão do tratamento da osteoartrose com o uso de ácido hialurônico é extremamente variável entre os estudos. Há diferenças nas preparações usadas, no número de aplicações, na dose injetada por aplicação e na quantidade de ciclos, além da diferença de tempo entre eles. O perfil dos pacientes analisados em cada estudo também varia, alterna pacientes jovens com artrose leve com pacientes idosos com artrose grave. Os parâmetros para análise de melhoria clínica e funcional também mudam entre os estudos. Muitos não dispõem de grupo controle e ainda há carência de estudos que comparem a viscosuplementação com outros tratamentos. A maioria dos estudos tem qualidade ruim e delineamentos inadequados.

### Conclusão

Diante das evidências existentes atualmente, ainda não existe uma base sólida para indicação ou até mesmo contraindicação do uso de viscosuplementação intra-articular com ácido hialurônico ou seus derivados no tratamento da osteoartrose sintomática do joelho.

### Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

### REFERÊNCIAS

- Dieppe PA, Lohmander LS. Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis. *Lancet*. 2005;365(9463):965-73.
- Holbrook AM. (Chair) for the Ontario Musculoskeletal Therapy Review Panel. In: Ontario treatment guidelines for osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and acute musculoskeletal injury. Toronto: Queen's Printer of Ontario; 2000.
- Badley E, DesMeules M. Arthritis in Canada: an ongoing challenge. Ottawa: Health Canada; 2003.
- Felson DT. An update on the pathogenesis and epidemiology of osteoarthritis. *Radiol Clin North Am*. 2002;42(1):1-9.
- Peat G, McCarney R, Croft P. Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of primary health care. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(2):91-7.
- Ministério da Saúde do Brasil. Rede Interagencial de Informações para a Saúde. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/ibd2009/matriz.htm>
- American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. *Arthritis Rheum*. 2000;43(9):1905-15.
- Manek NJ, Lane NE. Osteoarthritis: current concepts in diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2000;61(6):1795-804.
- Ayral X. Injections in the treatment of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2001;15(4):609-26.
- George E. Intra-articular hyaluronan treatment for osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1998;57(11):637-40.
- Simon LS. Viscosupplementation therapy with intra-articular hyaluronic acid. Fact or fantasy? *Rheum Dis Clin North Am*. 1999;25(2):345-57.
- Fam H, Bryant JT, Kontopoulou M. Rheological properties of synovial fluids. *Biorheology*. 2007;44(2):59-74.
- Dahl LB, Dahl IM, Engström-Laurent A, Granath K. Concentration and molecular weight of sodium hyaluronate in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and other arthropathies. *Ann Rheum Dis*. 1985;44(12):817-22.
- Wen DY. Intra-articular hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis. *Am Fam Physician*. 2000;62(3):565-70.
- Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Disponível em: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>
- 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.
- 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.
- Wobig M, Dickhut A, Maier R, Vetter G. Viscosupplementation with hylan G-F 20: a 26-week controlled trial of efficacy and safety in the osteoarthritic knee. *Clin Ther*. 1998;20(3):410-23.
- Raynauld JP, Tarrance GW, Band PA, Goldsmith CH, Tugwell P, Walker V, 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 1 of 2): clinical results. *Osteoarthritis Cartilage*. 2002;10(7):506-17.
- Raman R, Dutta A, Day N, Sharma HK, Shaw CJ, Johnson GV. Efficacy of Hylan G-F 20 and Sodium Hyaluronate in the treatment of osteoarthritis of the knee - A prospective randomized clinical trial. *Knee*. 2008;15(4):318-24.
- Jüni P, Reichenbach S, Trelle S, Tschannen B, Wandel S, Jordi B, et al. Viscosupplementation Trial Group. Efficacy and safety of intraarticular hylan or hyaluronic acids for osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2007;56(11):3610-9.



22. Aggarwal A, Sempowski IP. Hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis. Systematic review of the literature. *Can Fam Physician*. 2004;50:249-56.
23. Treatment of osteoarthritis of the knee – Evidence-based guideline. 2 ed. Rosemont: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 2013.
24. Modawal A, Ferrer M, Choi HK, Castle JA. Hyaluronic acid injections relieve knee pain. *J Fam Pract*. 2005;54(9):758-67.
25. Espallargues M, Pons JM. Efficacy and safety of viscosupplementation with Hylan G-F 20 for the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review. *Int J Technol Assess Health Care*. 2003;19(1):41-56.
26. 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.
27. Miller LE, Block JE. US-Approved intra-articular hyaluronic acid injections are safe and effective in patients with knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized, saline-controlled trials. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2013;6:57-63.
28. Rutjes AW, Jüni P, Da Costa BR, Trelle S, Nüesch E, Reichenbach S. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;157(3):180-91.
29. United States Committee on Health, Education, Labor, and Pensions. Subcommittee on Aging. Centre of Disease Control's role in combating the burden of arthritis. Washington: Department of Health and Human Services; 2004.
30. Balazs EA, Denlinger JL. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl*. 1993;39:3-9.
31. 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.
32. Bagga H, Burkhardt D, Sambrook P, March L. Longterm effects of intraarticular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 2006;946-50.
33. Ghosh P. The role of hyaluronic acid (hyaluronan) in health and disease: interactions with cells, cartilage, and components of synovial fluid. *Clin Exp Rheumatol*. 1994;12(1):75-82.
34. Yasui T, Akatsuka M, Tobetto K, Hayaishi M, Ando T. The effect of hyaluronan on interleukin-1 alpha-induced prostaglandin E2 production in human osteoarthritic synovial cells. *Agents Actions*. 1992;37(1-2):155-6.
35. Monfort J, Nacher M, Montell E, Vila J, Verges J, Benito P. Chondroitin sulfate and hyaluronic acid (500-730 kda) inhibit stromelysin-1 synthesis in human osteoarthritic chondrocytes. *Drugs Exp Clin Res*. 2005;31(2):71-6.