

VISCOSUPLEMENTAÇÃO

VISCOSUPPLEMENTATION

Márcia Uchôa de Rezende¹, Gustavo Constantino de Campos²

RESUMO

Com o envelhecimento da população mundial, aumenta a cada dia a prevalência das doenças relacionadas à idade, com destaque para a osteoartrite, forma mais comum de doença articular e que, além da alta prevalência, relaciona-se a altos custos médicos e sociais. Dentre as modalidades de tratamento, a viscosuplementação, injeção intra-articular de derivados do ácido hialurônico, vem ganhando cada vez mais destaque. Trata-se de um polissacarídeo de alto peso molecular que possui, além das funções mecânicas de distribuição de peso e lubrificação, propriedades anti-inflamatórias e ação físico-química sobre diversos aspectos da articulação, sendo que tais efeitos são diretamente proporcionais ao peso molecular, concentração e presença de ligações cruzadas da droga utilizada. A viscosuplementação é procedimento simples e pode ser realizada ambulatorialmente. Traz benefício para dor e função, e também altera favoravelmente o curso da doença, melhorando quantitativamente e qualitativamente a cartilagem articular. Apresenta bom perfil de segurança e favorável relação custo-efetividade, sendo indicada tanto para osteoartrite quanto após um procedimento de artroscopia.

Descritores – Ácido Hialurônico/administração & dosagem; Ácido Hialurônico/uso terapêutico; Osteoartrite

ABSTRACT

With the aging of the world's population, the prevalence of age-related diseases is continually increasing, especially osteoarthritis, the most common form of joint disease. In addition to its high prevalence, osteoarthritis has been correlated with high medical and social costs. Among the treatment methods, viscosupplementation (intra-articular injection of hyaluronic acid derivatives) has been gaining more prominence. The substances used are high molecular weight polysaccharides that, in addition to mechanical functions of weight distribution and joint lubrication, have anti-inflammatory properties and physical-chemical action on a variety of joint characteristics. These effects are directly proportional to the molecular weight and concentration of the drug used and any cross-links that may be present in the drug. Viscosupplementation is a simple procedure and can be performed in outpatient clinics. It provides benefits regarding pain and function, and also favorably alters the course of the disease, through quantitatively and qualitatively improving the joint cartilage. It has a good safety profile and favorable cost-effectiveness relationship, and is indicated both for osteoarthritis cases and after an arthroscopic procedure.

Keywords – Hyaluronic Acid/administration & dosage; Hyaluronic Acid /therapeutic use; Osteoarthritis

INTRODUÇÃO

A osteoartrite (OA), forma mais comum de doença articular, é uma patologia de origem multifatorial que leva à degeneração da cartilagem articular, afetando todos os componentes da articulação. É um processo lento, progressivo e desabilitante, com alta prevalência na população adulta. Cerca de 40% dos indivíduos

maiores que 65 anos no Reino Unido sofrem de sintomas associados com OA dos joelhos ou dos quadris⁽¹⁾.

Existem mais de 50 modalidades de tratamento para a gonartrite⁽²⁾. As principais opções de tratamento não cirúrgico incluem manejo farmacológico com analgésicos, anti-inflamatórios não hormonais (AINH)^(2,3), corticosteroides orais, drogas modificadoras da doença

1 – Mestre e Doutora em Ortopedia e Traumatologia pela FMUSP; Chefe do Grupo de Doenças Osteometabólicas do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do HC/FMUSP – São Paulo, SP, Brasil.

2 – Aluno da Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Disciplina de Ortopedia e Traumatologia – São Paulo, SP, Brasil.

Trabalho realizado no Grupo de Doenças Osteometabólicas do IOT-HC-FMUSP.

Correspondência: Rua Ovídio Pires de Campos, 333, Cerqueira César – 05403-010 – São Paulo, SP. E-mail: murezende@uol.com.br

Trabalho recebido para publicação: 19/09/2011, aceito para publicação: 22/09/2011.

Os autores declaram inexistência de conflito de interesses na realização deste trabalho / *The authors declare that there was no conflict of interest in conducting this work*

Este artigo está disponível online nas versões Português e Inglês nos sites: www.rbo.org.br e www.scielo.br/rbort
This article is available online in Portuguese and English at the websites: www.rbo.org.br and www.scielo.br/rbort

osteoartrite (DMDOA)⁽⁴⁾, destacando-se a glicosamina, a condroitina, extrato insaponificável de soja e de abacate e a diacereína; órteses^(5,6), acupuntura, terapia física, terapias de corpo e de mente^(2,7), injeções intra-articulares de corticosteroides⁽⁸⁾ e de ácido hialurônico (viscosuplementação)^(9,10).

VISCOSUPLEMENTAÇÃO

Propriedades

A viscosuplementação (VS) é a injeção de ácido hialurônico (AH) exógeno nas articulações diartrodiais, visando restaurar as propriedades reológicas do líquido sinovial, com objetivo mecânico, analgésico, anti-inflamatório e condroprotetor. O AH é um polissacarídeo de alta viscosidade naturalmente produzido pelas células B da membrana sinovial. Do ponto de vista bioquímico, é classificado dentro dos grupos dos glicosaminoglicanos (GAG's)⁽¹¹⁾. Comporta-se, sob condições fisiológicas, como um sal, sendo, portanto, também denominado de hialuronato de sódio, ou hialuronano⁽¹²⁾. Suas propriedades físicoquímicas 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⁽¹³⁾.

Mecanismo de ação

A articulação osteoartítica apresenta grande ativação dos sinoviócitos, que produzem várias citocinas e enzimas ligadas à doença, como a interleucina (IL)-β1, IL-6, IL-8, TNF-alfa, metaloproteinases, *aggrecanases* e óxido nítrico (NO)⁽¹⁴⁾. O ácido hialurônico é um importante modulador, principalmente através da interação com receptores CD44 presente nos sinoviócitos *fibroblast-like*⁽¹⁵⁾. Portanto, além dos efeitos mecânicos de promover melhor distribuição de forças, diminuir a pressão pelo peso⁽¹⁶⁾ e recuperar as propriedades reológicas do líquido sinovial⁽¹⁷⁾, o ácido hialurônico também atua bioquimicamente, diminuindo a expressão gênica das citocinas e enzimas associadas à OA⁽¹⁴⁾, diminuindo a produção de prostaglandinas⁽¹⁸⁾ e a concentração intra-articular de metaloproteinases⁽¹⁹⁾. Sua presença estimula maior produção de AH pelo sinoviócito⁽²⁰⁾, tem efeito analgésico, diminuindo impulsos nervosos e a sensibilidade nas terminações dos nervos nociceptivos^(21,22), estabiliza a matriz cartilaginosa⁽²³⁾, estimula a proliferação de condrocitos, aumenta a produção de colágeno tipo 2 e agregans pelo condrocito⁽²⁴⁾, além de diminuir a degradação do colágeno tipo 2⁽²⁵⁾.

Benefício estrutural

O efeito estrutural benéfico da VS é observado através de artroscopias *second look*, realizadas um ano após o início do tratamento, nas quais observou-se melhor aspecto visual da superfície articular em comparação com grupo placebo⁽²⁶⁾. Aumento do volume de cartilagem foi constatado através de exames de imagem, e biópsias realizadas antes e depois da VS evidenciaram, após seis meses, reconstituição da camada superficial, melhor qualidade da matriz e maior densidade de condrocitos, com maior número de organelas em seu interior⁽²⁷⁾. Foi observada diminuição da perda de espaço articular um ano após o procedimento, também em comparação ao grupo placebo⁽²⁸⁾. 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⁽²⁹⁻³¹⁾.

Síntese

O AH exógeno é produzido por:

- Origem aviária: a partir de matéria-prima animal (crista de galo). Apresenta potencial alergogênico devido aos antígenos aviários. Produtos de origem aviária do mercado nacional: Polireumin® e Synvisc®; e
- Origem não aviária, ou fermentados: por bactérias (*Streptococcus zooepidemicus*) através da biofermentação. Menor potencial alergogênico. Produtos de origem não aviária do mercado nacional: Suplasyn®, Fermathron®, Orthovisc®, Osteonil® e Viscoséal®.

Ainda a respeito de sua síntese, podemos classificar os ácidos hialurônicos em dois tipos:

- hialuronanos: cadeias de moléculas longas, extraídas da crista do galo ou por biofermentação, com peso molecular entre 0,5 e 1,8 x 10⁶Da (Polireumin®, Suplasyn®, Fermathron®, Orthovisc®, Osteonil® e Viscoséal®);
- hilano: molécula de hialuronano quimicamente modificada através de ligações cruzadas, com uma fase líquida de maior peso molecular (cerca de 6x10⁶Da) pela união de fitas longas de hialuronano por pontes cruzadas (*cross-links*) e uma porção sólida (peso molecular infinito) formada por presença ainda maior de pontes (Synvisc®).

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:

- “Baixo peso molecular”, entre 0,5 e 1 x 10⁶Da, entre eles: Suplasyn[®], Polireumin[®], Fermathron[®] e Suprahyal[®];
- “Peso molecular intermediário”, entre 1 e 1,8 x 10⁶Da: Osteonil[®], Orthovisc[®] e Viscoseal[®]; e
- “Alto peso molecular”, com 6x10⁶ Da: Synvisc[®].

O peso molecular, a concentração e a presença de ligações cruzadas têm influência positiva nos resultados da viscosuplementação⁽³²⁾. O assunto, porém, ainda é controverso. A maioria dos trabalhos supracitados a respeito das funções físico-químicas protetoras do AH aponta para um efeito diretamente proporcional ao peso molecular. Porém, grande parte desses 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 1 e 6 x 10⁶Da) impediria o ácido hialurônico de passar do meio intra-articular para o meio intercelular, sendo assim incapaz de agir nos sinoviócitos e condrócitos⁽³³⁾. Segundo esses autores, produtos com peso molecular entre 0,5 e 1 x 10⁶Da teriam os melhores efeitos *in vivo*. No entanto, devido à grande heterogeneidade dos trabalhos, as principais revisões e *guidelines* não apontam vantagem de nenhum produto em relação ao outro^(2,9,10). Em relação à 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.

Indicações

A viscosuplementação é indicada no tratamento da osteoartrite, para a recuperação das propriedades reológicas do líquido sinovial, analgesia, melhora da função e regeneração da cartilagem articular, assim como após uma artroscopia.

Praticamente qualquer articulação osteoartrítica pode ser infiltrada. A grande maioria dos trabalhos diz respeito aos joelhos, mas a injeção intra-articular (IA) de AH também apresenta bons resultados nos quadris, ombros, tornozelos, cotovelos, mãos e pés^(34,35). 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 a frequência das aplicações irá depender das características do produto e da experiência do profissional.

Nos joelhos, o hylan G-F 20 é a única droga que permite aplicação única de 6ml (três ampolas de Synvisc Classic[®] ou uma ampola de Synvisc One[®])⁽³⁶⁾. Já os hialuronanos devem ter uma ampola aplicada semanal-

mente, 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^(9,37). 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), provavelmente devido à presença das ligações cruzadas, o que pode explicar a obtenção de bons resultados com apenas uma aplicação⁽³⁸⁾. Há um estudo aplicando três doses de um hialuronato com 1,3 x 10⁶ Da (15mg/ml – 2ml por ampola – Orthovisc[®]) imediatamente pós-artroscopia, mostrando a melhora dos resultados da artroscopia pela injeção IA de AH⁽³⁹⁾. Porém, além do hylan G-F 20, nenhuma outra apresentação disponível no Brasil estudou o efeito da injeção de múltiplas doses em uma, duas ou três injeções semanais para realmente provar que pode ser injetado em uma única vez com resultados iguais ou superiores.

Por outro lado, a injeção IA de ácido hialurônico de dois milhões de Daltons diluídos em 10ml (Viscoseal[®]) imediatamente após artroscopia mostrou que os resultados funcionais e de analgesia obtidos pela artroscopia eram mantidos mesmo após dois anos de artroscopia muito mais no grupo injetado do que no que fora apenas operado⁽⁴⁰⁾. A artroscopia lava o filme de ácido hialurônico que reveste e protege a camada superficial da cartilagem articular e alguns dias são necessários para a sinóvia voltar a produzir este ácido hialurônico de revestimento/proteção. A VS pós-artroscopia tem a função de repor este filme, além das propriedades analgésicas e anti-inflamatórias já citadas, diminuindo a dor inflamatória causada pela agressão cirúrgica. O cuidado principal aqui é o de fechar bem os portais artroscópicos, porque esta propriedade anti-inflamatória do AH injetado após a artroscopia vai inibir a resposta inflamatória de cicatrização e pode gerar uma fistula sinovial pelo portal artroscópico.

RESULTADOS

Os resultados clínicos da VS são relevantes e seu benefício já é bem estabelecido. As meta-análises e revisões sistemáticas comprovam sua eficácia, demonstrando significância estatística na comparação ao placebo, sendo que os melhores resultados da VS ocorrem entre a quinta e 13^a semanas. A VS também apresenta eficácia superior à da IA com corticosteroides, principalmente a partir da quinta semana. Nas quatro primeiras semanas não há superioridade, provavelmente devido à ação rápi-

da e potente dos corticosteroides que atuam paralisando diretamente a atividade inflamatória da articulação, enquanto o ácido hialurônico tem papel considerado mais “modulador”. Os benefícios da infiltração com corticosteroides, no entanto, desaparecem após duas a quatro semanas, e a partir da quinta semana já ocorre diferença estatisticamente significativa em favor da VS, podendo seu benefício durar de seis meses até dois anos. Sabe-se que a associação das drogas, ou seja, a infiltração de corticosteroides juntamente com ácido hialurônico, melhora os resultados iniciais da VS⁽⁴¹⁾. Sabe-se também que alivia mais a dor que o uso de acetaminofeno e tem efeito de tratamento semelhante ao uso de inibidores da COX2 (do ponto de vista de analgesia)^(42,43).

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. A lavagem articular prévia melhora os resultados⁽⁴⁴⁾, assim como respeitar corretamente o regime de aplicação conforme o tipo de AH utilizado. O posicionamento intra-articular da agulha no momento da infiltração é fundamental, sendo a injeção do medicamento fora do interior da articulação aventada como a principal causa de maus resultados. Os efeitos adversos poderão ocorrer em cerca de 4,2% dos pacientes, e apresentam-se como derrame, artralgia, calor e eritema articular⁽⁴⁵⁾. Nestes casos, o tratamento, como em qualquer crise aguda de artrite, deve ser feito com gelo, repouso, elevação do membro e uso de medicação anti-inflamatória se não houver contraindicação. Se for necessário, pode-se puncionar a articulação. A análise do líquido sinovial irá confirmar que não se trata de infecção. Após o controle da reação alérgica/inflama-

tória, fica o efeito da viscosuplementação. A *pseudo-sepsis*, isto é, uma sinovite asséptica exuberante, com calor e grande derrame articular, que pode acontecer após a infiltração, aparentemente é mais frequente com a infiltração de hialano e com a de hialuronano de origem aviária. Não se sabe se devido às ligações cruzadas do hialano, ou a uma reação alérgica às proteínas do galo. Mas, sem dúvida, as outras complicações estão mais relacionadas à infiltração não intra-articular do ácido hialurônico.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É fundamental ter em mente que o tratamento da OA não é escalonado e sim multimodal. As causas da OA devem ser identificadas, bem como a gravidade. Desvios mecânicos devem ser corrigidos. Medicamentos não compensam o desvio de eixo. 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. O tratamento habitual da OA é melhorado pela adição da viscosuplementação e é custoeefetivo. Não sabemos se há um produto melhor, mas sabemos que há produtos de características diferentes. Acreditamos ser importante que o médico conheça o ácido hialurônico que pretende utilizar, respeitando as suas características, e ter em mente quais são os seus objetivos (analgesia, condroproteção, praticidade, segurança), para otimizar ao máximo a viscosuplementação. Em 2012 deve ser apresentado um estudo nacional mostrando que a viscosuplementação é custoeefetiva também no Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Dawson J, Linsell L, Zondervan K, Rose P, Randall T, Carr A, et al. Epidemiology of hip and knee pain and its impact on overall health status in older adults. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(4):497-504.
2. 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.
3. Thomas A, Eichenberger G, Kempton C, Pape D, York S, Decker AM, et al. Recommendations for the treatment of knee osteoarthritis, using various therapy techniques, based on categorizations of a literature review. *J Geriatr Phys Ther*. 2009;32(1):33-8.
4. 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.
5. Hinman RS, Bennell KL. Advances in insoles and shoes for knee osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21(2):164-70.
6. Beaudreuil J, Bendaya S, Faucher M, Coudeyre E, Ribinik P, Revel M, et al. Clinical practice guidelines for rest orthosis, knee sleeves, and unloading knee braces in knee osteoarthritis. *Joint Bone Spine*. 2009;76(6):629-36.
7. Selfe TK, Innes KE. Mind-Body Therapies and Osteoarthritis of the Knee. *Curr Rheumatol Rev*. 2009;5(4):204-211.
8. 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(10):638-46.
9. 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.
10. Divine JG, Zazulak BT, Hewett TE. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: a systematic review. *Clin Orthop Relat Res*. 2007;455:113-22.
11. Fransson L. Mammalian Glycosaminoglycans. In: Aspinall G, editor. *The Polysaccharides*. St Louis, Missouri, USA: Academic Press, Inc.; 1985. p 337-51.
12. Meyer K. Chemical structure of hyaluronic acid. *Fed Proc*. 1958;17(4):1075-7.
13. Prieto JG, Pulido MM, Zapico J, Molina AJ, Gimeno M, Coronel P, et al. Comparative study of hyaluronic derivatives: rheological behavior, mechanical and chemical degradation. *Int J Biol Macromol*. 2005;35(1-2):43-9.

14. 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.
15. Takeshita S, Mizuno S, Kikuchi T, Yamada H, Nakimi O, Kumagai K. The in vitro effect of hyaluronic acid on IL-1 β production in cultured rheumatoid synovial cells. *Biomed Res*. 1997;18(3):187-94.
16. Peyron JG, Balazs EA. Preliminary clinical assessment of Na-hyaluronate injection into human arthritic joints. *Pathol Biol (Paris)*. 1974;22(8):731-6.
17. Bagga H, Burkhardt D, Sambrook P, March L. Longterm effects of intra-articular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 2006;33(5):946-50.
18. Yasuda T. Hyaluronan inhibits prostaglandin E2 production via CD44 in U937 human macrophages. *Tohoku J Exp Med*. 2010;220(3):229-35.
19. Sasaki A, Sasaki K, Kontinen YT, Santavirta S, Takahara M, Takei H, et al. Hyaluronate inhibits the interleukin-1 β -induced expression of matrix metalloproteinase (MMP)-1 and MMP-3 in human synovial cells. *Tohoku J Exp Med*. 2004;204(2):99-107.
20. 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.
21. Gomis A, Pawlak M, Balazs EA, Schmidt RF, Belmonte C. Effects of different molecular weight elastoviscous hyaluronan solutions on articular nociceptive afferents. *Arthritis Rheum*. 2004;50(1):314-26.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Conrozier T, Walliser-Lohse A, Richette P et al. Intra articular injections of Hylan GF-20 reduce type 2 collagen degradation in patients with knee osteoarthritis: the biovisco study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(Suppl 3):281.
26. Listrat V, Ayrat 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.
27. 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.
28. 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.
29. Mazières 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.
30. 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):113-121.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Conrozier T, Vignon E. Is there evidence to support the inclusion of viscosupplementation in the treatment paradigm for patients with hip osteoarthritis? *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(5):711-6.
35. Itokazu M, Matsunaga T. Clinical evaluation of high-molecular-weight sodium hyaluronate for the treatment of patients with periarthritis of the shoulder. *Clin Ther*. 1995;17(5):946-55.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Heybeli N, Doral MN, Atay OA, Leblebicioğlu G, Uzümcügil A. [Intra-articular sodium hyaluronate injections after arthroscopic debridement for osteoarthritis of the knee: a prospective, randomized, controlled study]. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2008;42(4):221-7.
40. Hempfling H. Intra-articular hyaluronic acid after knee arthroscopy: a two-year study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2007;15(5):537-46.
41. Bjordal JM, Klovning A, Ljunggren AE, Slørdal L. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Eur J Pain*. 2007;11(2):125-38.
42. Campos GC, Rezende MU, Pailo AF, Pasqualim T, Camargo OP. Evaluation of the effect of adding corticosteroid to viscosupplementation: a prospective and randomized study [poster 511]. In: World Congress on Osteoarthritis, San Diego, CA, 2011.
43. Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, Catton M, Hochberg MC, Wells G. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD004257.
44. Vad VB, Bhat AL, Sculco TP, Wickiewicz TL. Management of knee osteoarthritis: knee lavage combined with hylan versus hylan alone. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003;84(5):634-7.
45. 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.