CENTRO EDUCACIONAL DE ENSINO SUPERIOR DE PATOS LTDA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE PATOS - UNIFIP
CURSO DE MEDICINA

EFETIVIDADE DO ÁCIDO HIALURÔNICO NA TERAPÊUTICA DE PACIENTES COM OSTEOARTRITE DE JOELHO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

ÉRIKA RUANNA ALENCAR DA SILVA

PATOS-PB
2021

ÉRIKA RUANNA ALENCAR DA SILVA

EFETIVIDADE DO ÁCIDO HIALURÔNICO NA TERAPÊUTICA DE PACIENTES COM OSTEOARTRITE DE JOELHO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina do Centro Universitário de Patos - UNIFIP, como requisito parcial para a obtenção do título em Médico.

Orientadora: Profª Drª Milena Nunes Alves de Sousa.

PATOS-PB

2021

ÉRIKA RUANNA ALENCAR DA SILVA

EFETIVIDADE DO ÁCIDO HIALURÔNICO NA TERAPÊUTICA DE PACIENTES COM OSTEOARTRITE DE JOELHO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina do Centro Universitário de Patos (UNIFIP), como requisito parcial para a obtenção do título de médico.

Aprovada em: 24 de janeiro de 2022

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof.ª Drª. Milena Nunes Alves de Sousa
Orientadora

Prof. Me. Pedro Augusto Dias Timóteo
(Examinador 1)

Prof. Esp. José Bégue Moreira de Carvalho
(Examinador 2)

PATOS-PB
2021

SUMÁRIO

RESUMO **5**
ABSTRACT **5**
1 INTRODUÇÃO **6**
2 METODOLOGIA **8**
3 RESULTADOS **11**
4 DISCUSSÃO **15**
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS **18**
REFERÊNCIAS **19**

EFETIVIDADE DO ÁCIDO HIALURÔNICO NA TERAPÊUTICA DE PACIENTES COM OSTEOARTRITE DE JOELHO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

EFFECTIVENESS OF HYALURONIC ACID IN THE THERAPY OF PATIENTS WITH KNEE OSTEOARTHRITIS: A SYSTEMATIC REVIEW

Érika Ruanna Alencar da Silva [1]

Milena Nunes Alves de Sousa[2]

Resumo: A osteoartrite é uma doença articular crônica degenerativa, figura entre as patologias articulares mais diagnosticadas, sendo a de joelho a mais comum. Dentre as terapêuticas para tratá-la, o uso do ácido hialurônico intra-articular vem se destacando por evitar ou retardar a necessidade de procedimentos mais severos. Diante disso, objetivou-se analisar a efetividade do uso do ácido hialurônico na terapêutica de pacientes com osteoartrite de joelho. Para isso, realizou-se uma revisão sistemática de literatura, cuja problemática questionou "em pacientes com osteoartrite de joelho, o uso de ácido hialurônico comparado à utilização de outras terapias, apresenta melhor efetividade terapêutica?". O desenvolvimento do estudo decorreu de uma pesquisa nas bibliotecas virtuais *US National Library of Medicine National Institutes of Health*, *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*, *Semantic Scholar* e *Science Direct,* a partir dos Descritores em Ciências da Saúde em inglês: *effectiveness, "hyaluronic acid", therapeutics, patient, knee* e *osteoarthritis* e o operador booleano AND, seguido da aplicação dos critérios de inclusão que consideraram os textos completos, do tipo ensaio clínico randomizado, publicados entre os anos de 2015 a 2021. Em seguida, a partir da leitura dos títulos e resumos, além da execução dos critérios de eleição, obteve-se um total de 16 publicações que compuseram a amostragem final. Enquanto resultados alcançados, observou-se uma maior eficácia terapêutica com o uso do ácido hialurônico intra-articular e isolado, independentemente da sua composição, dose e via de administração, para o tratamento da osteoartrite de joelho. Foi evidenciada melhora das dores, da funcionalidade do paciente e uma longa duração do efeito da medicação, tornando imprescindível o seu uso no tratamento desses quadros degenerativos. Com isso, conclui-se a existência da eficácia terapêutica do ácido hialurônico com um período de ação significativamente mais longo do que as outras terapias abordadas, além de o procedimento para as suas aplicações terem se mostrado seguros, com reações adversas leves e de resolução espontânea, colaborando para uma melhor adesão terapêutica dos pacientes. Desse modo, torna-se interessante os especialistas considerarem essa relação custo-efetividade positiva da viscossuplementação para que possam adotá-la cada vez mais nas suas práticas clínicas, melhorando assim, a qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: Osteoartrite; Terapêutica; Ácido hialurônico.

Abstract*: Osteoarthritis is a chronic degenerative joint disease, is among the most diagnosed joint pathologies, with the knee being the most common. Among the therapies to treat it, the use of intra-articular hyaluronic acid has been highlighted to avoid or delay the need for more severe procedures. Therefore, the objective is to analyze the effectiveness of using hyaluronic acid in the therapy of patients with knee osteoarthritis. For this, a systematic review of the literature was carried out, whose problematic questioned "in patients with knee osteoarthritis,*

[1] Graduanda em Medicina no Centro Universitário de Patos (UNIFIP); e-mail: erikaalencarrs@gmail.com.

[2] Doutora e Pós-Doutora em Promoção de Saúde, Pós-Doutora em Sistemas Agroindustriais, Docente no Curso de Medicina do UNIFIP.

does the use of hyaluronic acid, in comparison with the use of other therapies, present better therapeutic effectiveness?". The development of the study resulted from a search in virtual libraries US National Library of Medicine National Institute of Health, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online, Semantic Scholar and Science Direct, from the Descriptors in Health Sciences in English: efficacy, "hyaluronic acid ", therapeutic, patient, knee and osteoarthritis and Boolean operator E, followed by the application of the inclusion criteria that considered the full texts, of the randomized clinical trial type, published between the years 2015 to 2021. reading of the titles and abstracts, in addition to the execution of the election criteria, a total of 16 publications that made up the final sample were obtained. As for the results achieved, a greater therapeutic efficacy was observed with the use of intra-articular and isolated hyaluronic acid, regardless of its composition, dose and route of administration, for the treatment of knee osteoarthritis. Improvement of pain, patient functionality and a long duration of the medication effect were evidenced, making its use essential in the treatment of these degenerative conditions. Thus, the existence of therapeutic efficacy of hyaluronic acid is concluded with a longer period of advanced action than the other therapies addressed, in addition to the procedure for its applications being safe, with mild adverse reactions and spontaneous resolution, collaborating for a better therapeutic adherence of patients. Thus, it is interesting for specialists to consider this cost-effectiveness positive for viscosupplementation so that it can be increasingly adopted in their practices, thus improving the quality of life of patients.

Key words: Osteoarthritis; Therapy; Hyaluronic acid.

1 INTRODUÇÃO

A osteoartrite (OA), ainda conhecida como artrose ou osteoartrose, é uma doença articular crônica degenerativa e multifatorial, ocasionada pelo desequilíbrio homeostático dos seus principais elementos constituintes, levando à limitação funcional e afetando diretamente a qualidade de vida do indivíduo. Ambulatorialmente, é a patologia articular mais diagnosticada e a mais prevalente deste grupo no mundo, sendo as articulações dos joelhos (gonartrite) as mais comumente afetadas (MAIA *et al.*, 2019).

Apesar de ainda possuir uma etiologia desconhecida, fatores genéticos, idade, sedentarismo e obesidade, sobrecarga mecânica, alterações na composição cartilaginosa e da membrana sinovial são fortemente relacionados à OA (SIRE *et al.*, 2020).

Mundialmente, cerca de 10% e 18% de homens e mulheres idosos apresentam OA sintomática e, entre estes, 80% têm restrição de movimento, enquanto 25% possuem dificuldade para desenvolver atividades cotidianas normalmente. Nesse cenário, em relação à OA de joelho, aproximadamente 250 milhões de pessoas no mundo são afetadas pelo quadro (SUPPAN *et al.*, 2019).

O quadro clínico desta doença caracteriza-se pela degeneração progressiva da cartilagem articular, formação de osteófitos, remodelação do osso subcondral (esclerose e

cistos), propriedades do líquido sinovial alteradas e, consequentemente, inflamação, dor e rigidez nas articulações associados à diminuição da amplitude de movimento (DALLARI *et al.*, 2018). Além disso, considerando que as alterações acometem principalmente o compartimento medial da articulação do joelho, sintomas como fraqueza muscular, danos proprioceptivos e alteração da marcha são fatores relevantes na qualidade de vida dos indivíduos (TANG *et al.*, 2015).

Fisiologicamente, as articulações são compostas por dois ossos cobertos por cartilagem e estabilizadas por músculos, ligamentos e meniscos, de acordo com a sua função. Na OA, a matriz cartilaginosa sofre várias lesões e, por isso, seus componentes responsáveis pelos movimentos de tração ou resistência ao impacto sofrem alterações, resultando em distúrbios que desencadeiam falhas na sua estrutura e funcionalidade (MAUDENS *et al.*, 2018).

A membrana sinovial é responsável pela homeostase e manutenção da lubrificação das articulações pela secreção de biomacromoléculas, como ácido hialurônico. O líquido sinovial do joelho de um indivíduo saudável é composto por água, lubricina, plasma sanguíneo dialisado, mucopolissacarídeos, sais minerais, microcoléculas, proteína e ácido hialurônico, sendo este, o principal componente relacionado à condição da doença. (MAUDENS *et al.*, 2018).

A conduta para pacientes com OA de joelho sintomático, inicialmente corresponde ao tratamento conservador através de medidas não farmacológicas, tais como mudança no estilo de vida, educação, dieta e fisioterapia. Além desse, abordagens medicamentosas também são realizadas, variando desde o uso de analgésicos, opióides, antiinflamatórios e corticóides, aos agentes de infiltração, ambas as terapêuticas objetivando o alívio da dor, manutenção dos movimentos, realização de atividades cotidianas e o retardo da progressão inevitável da doença (MAIA *et al.*, 2019).

Nesse cenário, buscando evitar a necessidade de realização de procedimentos cirúrgicos mais graves, como a substituição total do joelho, na prática médica, destaca-se o uso das terapias infiltrativas e, entre elas, a injeção intra-articular (IA) de ácido hialurônico (HA) ou viscossuplementação, como é conhecida, vendo sendo a mais utilizada (DALLARI *et al.*, 2018).

O ácido hialurônico é o principal constituinte viscoelástico do líquido sinovial que, além da função de lubrificação e amortecimento das articulações também desempenha um papel antiinflamatório, anti-apoptótico e antiangiogênico. O fato de sua concentração e peso molecular estarem reduzidos na componente sinovial de pacientes com OA, resulta em consequente perda da viscoelasticidade e comprometimento das funções cartilaginosas (DALLARI *et al.*, 2018).

Dessa maneira, analisando os custos diretos e indiretos, as reações adversas, o tempo de efeito e os resultados clínicos do quadro do paciente, a terapia com injeção intra-articular de ácido hialurônico vem sendo considerado o tratamento padrão para osteoartrite de joelho (MAIA *et al.*, 2019).

Sendo assim, considerando que o envelhecimento populacional vem aumentando consideravelmente o número de doenças associadas à idade, principalmente as doenças articulares, sendo a osteoartrite a mais comum, podendo acometer também indivíduos mais jovens, o fato de a aplicação do ácido hialurônico intra-articular corresponder a um procedimento simples, ambulatorial e eficaz no alívio da dor e melhora da funcionalidade articular, justifica a escolha do tema proposto para o desenvolvimento deste trabalho.

Soma-se que esta pesquisa pretende auxiliar na escolha das condutas terapêuticas para os casos de osteoartrite de joelho de forma precoce, preventiva e correta, caracterizando-se como objetivo essencial para a melhoria nas condições e qualidade de vida dos pacientes, evitando futuras complicações ou a necessidade de intervenções clínicas mais severas. Assim, o presente estudo objetiva analisar a efetividade do uso do ácido hialurônico na terapêutica de pacientes com osteoartrite de joelho.

2 METODOLOGIA

Revisão Sistemática (RS) de literatura corresponde a um modelo de pesquisa desenvolvido com base em protocolos específicos e que tem como objetivo compreender e destacar a lógica de trabalhos científicos documentais, verificando em um determinado contexto o que tem funcionalidade ou não. Desse modo, apresenta um elevado nível de evidência e importância para o desfecho de situações ambientadas em distintos cenários. (GALVÃO; RICARTE, 2019).

Além disso, de acordo com as Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Revisão Sistemática e Metanálise de Ensaios Clínicos Randomizados (2012), a RS visa principalmente resolver uma determinada questão. Para isso, é desenvolvido um processo mais amplo de revisão de literatura, que analisa e sumariza os estudos e as evidências científicas pertinentes a fim de se obter uma interpretação segura e confiável sobre os resultados e efeitos das intervenções consideradas.

Nesse contexto, o desenvolvimento da revisão sistemática ocorre baseado no cumprimento de sete fases: elaboração de um protocolo de pesquisa, criação da pergunta

norteadora, busca na literatura, seleção dos trabalhos, análise dos estudos, coleta e sínteses dos dados (GALVÃO; PEREIRA, 2014).

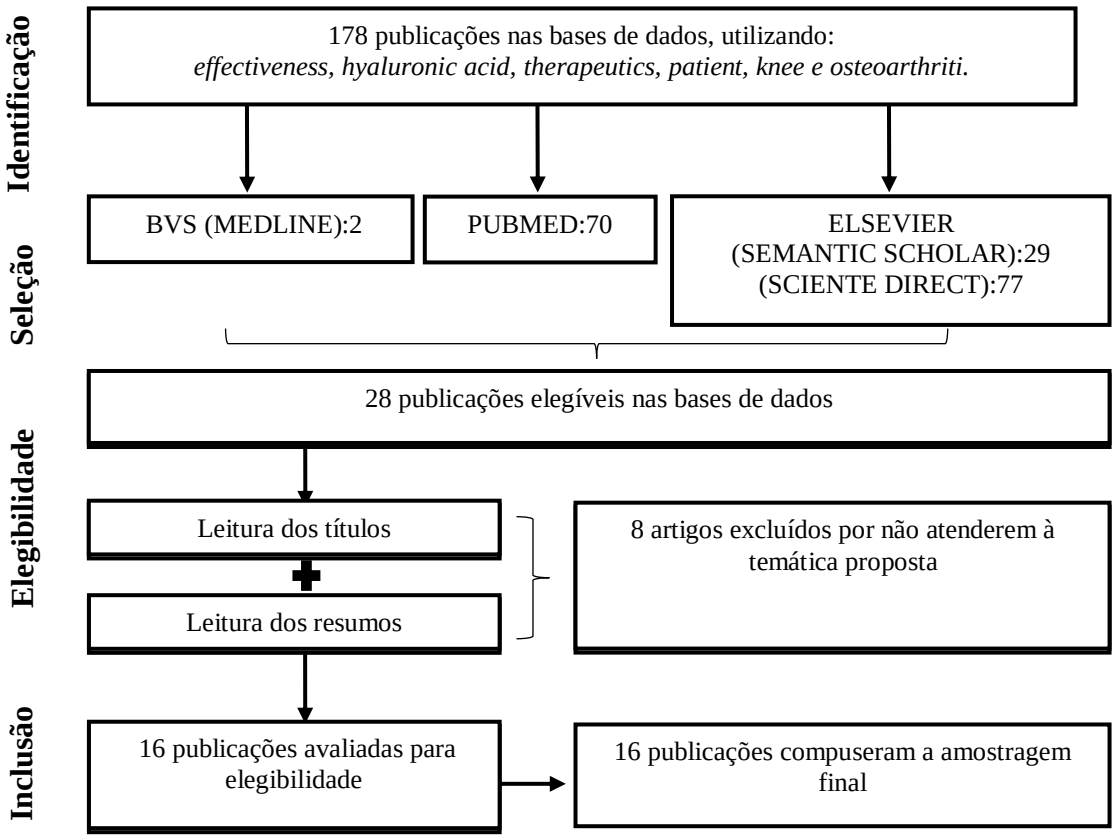
Acertadas estas etapas, definiu-se a questão norteadora através da utilização da estratégia PICO, com seus devidos correspondentes: população (P) pacientes com osteoartrite de joelho, a intervenção (I), o uso de ácido hialurônico, a comparação (C) com outras terapias e o desfecho (O) efetividade. Desse modo, a questão base formulada foi: Em pacientes com osteoartrite de joelho, o uso de ácido hialurônico comparado à utilização de outras terapias, apresenta melhor efetividade terapêutica?

Em seguida, determinaram-se e aplicaram-se os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS)/ Medical Subject Headings (MeSH) em inglês, que foram: *effectiveness, hyaluronic acid, therapeutics, patient, knee e osteoarthritis.* Com isso, a associação dos componentes da estratégica PICO e a aplicação dos operadores booleanos a partir do DeCS permitiu a coleta dos dados da seguinte maneira: *effectiveness AND "hyaluronic acid" AND therapeutics AND patient AND knee AND osteoarthritis,* seguido da aplicação dos critérios de inclusão, que corresponderam aos trabalhos serem ensaios clínicos randomizados publicados entre os anos de 2015 a 2021, considerando textos completos.

Com isso, realizaram-se pesquisas nas bibliotecas virtuais *US National Library of Medicine National Institutes of Health* (PUBMED) identificando-se 70 artigos, na *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) acessado pela Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) foram encontrados 2 trabalhos e, a *Semantic Scholar* e *Science Direct*, ambos acessados pela ELSEVIER, apontaram 29 e 77 artigos respectivamente.

Por conseguinte, utilizando-se a recomendação PRISMA, avaliaram-se os artigos e as bases de dados por meio da leitura dos títulos e resumos, bem como por meio da execução dos critérios de eleição, em que, 16 publicações compuseram a amostragem final, sendo excluídos os trabalhos que não correspondiam à temática proposta (Fluxograma 1).

Fluxograma 1: Estruturação de seleção dos artigos para a revisão sistemática



Os artigos selecionados serão organizados de acordo com suas características gerais, utilizando-se: autores, ano de publicação, título, tipo de estudo, amostra, terapêutica e tempo e, considerando-se os aspectos metodológicos, os estudos também serão categorizados de acordo com os autores, ano de publicação, objetivo principal e resultados.

Para analisar a qualidade metodológica dos estudos elegíveis, será utilizado o *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), que corresponde a um sistema que foi desenvolvido por um grupo de pesquisadores com o objetivo de analisar e classificar a qualidade dos estudos e das suas evidências e que pode ser utilizado de maneira universal e com transparência (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

A qualidade da evidência é classificada em níveis alto, moderado, baixo e muito baixo e os artigos selecionados neste trabalho são do tipo ensaio clínico randomizado, considerado o tipo de estudo mais adequado quando se trata de questões relacionadas à intervenção, caracterizando-se como alta, a evidência dos artigos selecionados neste estudo.

Baseando-se no sistema GRADE, a realização da leitura integrada e aos pares, das publicações presentes na amostragem final, tornará possível uma análise da qualidade de evidência desses trabalhos e, nesse contexto, será verificada a presença de critérios que, quando

presentes, reduzem a qualidade de evidência: limitações metodológicas, inconsistência, evidência indireta, imprecisão, qualidade e viés de publicação.

3 RESULTADOS

De acordo com os trabalhos selecionados e organizados no quadro 1, observa-se um total de (n=16) caracterizados como ensaios clínicos randomizados, todos incluídos no recorte temporal metodológico e, a maioria publicado nos anos de 2016, 2017, 2018 e 2020.

Quadro 1: Caracterização dos artigos selecionados quanto a autores, ano, título e tipo do estudo.

Autor/Ano	Título	Tipo de estudo
Raeissadat *et al.* (2020)	Platelet-Rich Plasma-Derived Growth Factor vs Hyaluronic Acid Injection in the Individuals with Knee Osteoarthritis: A One Year Randomized Clinical Trial	Ensaio clínico randomizado
Lisi *et al.* (2017)	Treatment of knee osteoarthritis: platelet-derived growth factors vs. hyaluronic acid. A randomized controlled trial	Ensaio clínico randomizado
Tang *et al.* (2015a)	Intra-articular intervention by hyaluronic acid for knee osteoarthritis can modify locomotor pattern of muscle activity	Ensaio clínico randomizado
Sire *et al.* (2020)	Long-term effects of intra-articular oxygen-ozone therapy versus hyaluronic acid in older people affected by knee osteoarthritis: A randomized single-blind extension study	Ensaio clínico randomizado
Suppan *et al.* (2020)	One-year follow-up of efficacy and cost of repeated doses versus single larger dose of intra-articular hyaluronic acid for knee osteoarthritis	Ensaio clínico randomizado
Dallari *et al.* (2018)	Efficacy of Intra-articular Polynucleotides Associated With Hyaluronic Acid Versus Hyaluronic Acid Alone in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Randomized, Double-Blind, Controlled Clinical Trial	Ensaio clínico randomizado
Maia *et al.* (2019)	Viscosupplementation improves pain, function and muscle strength, but not proprioception, in patients with knee osteoarthritis: a prospective randomized trial	Estudo prospectivo randomizado
Hermans *et al.* (2019)	The effectiveness of high molecular weight hyaluronic acid for knee osteoarthritis in patients in the working age: a randomised controlled trial	Ensaio clínico randomizado
Martino *et al.* (2018)	Platelet-Rich Plasma Versus Hyaluronic Acid Injections for the Treatment of Knee Osteoarthritis: Results at 5 Years of a Double-Blind, Randomized Controlled Trial	Ensaio clínico randomizado
Tang *et al* (2015b)	Kinetics features changes before and after intra-articular hyaluronic acid injections in patients with knee osteoarthritis	Ensaio clínico randomizado
Petterson *et al.* (2018)	Single intra-articular injection of lightly cross-linked hyaluronic acid reduces knee pain in symptomatic knee osteoarthritis: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial	Estudo clínico randomizado
Suppan *et al.* (2017)	Randomized controlled trial comparing efficacy of conventional and new single larger dose of intra-articular viscosupplementation in management of knee osteoarthritis	Estudo prospectivo randomizado
Goncars *et al.* (2017)	The comparison of knee osteoarthritis treatment with single-dose bone marrow-derived mononuclear cells vs. hyaluronic acid injections	Ensaio clínico prospectivo randomizado
Cole *et al.* (2016)	Hyaluronic Acid Versus Platelet-Rich Plasma A Prospective, Double-Blind Randomized Controlled Trial Comparing Clinical Outcomes and Effects on Intraarticular Biology for the Treatment of Knee Osteoarthritis	Estudo prospectivo randomizado
Ricci *et al.* (2016)	Clinical comparison of oral administration and viscosupplementation of hyaluronic acid (HA) in early knee osteoarthritis	Ensaio clínico randomizado

Dıraçoglu *et al.* (2016)	Single versus multiple dose hyaluronic acid: Comparison of the results	Ensaio clínico randomizado

Fonte: Dados de pesquisa, 2021.

Todos os ensaios utilizaram o ácido hialurônico em pelo menos uma de suas abordagens terapêuticas analisadas e a maioria durou no mínimo seis meses (n=6), analisando uma amostra variável de indivíduos com um mínimo de 37 e máximo de 369 (Quadro 2).

Quadro 2: Caracterização metodológica – amostra, intervenção e tempo - dos artigos selecionados para compor a RS.

Autor/Ano	Amostra	Intervenção	Tempo
Raeissadat *et al.* (2020)	102 candidatos	1:Injeção intra-articular de fator de crescimento derivado de plasma rico em plaquetas 2:Injeção intra-articular de ácido hialurônico	12 meses
Lisi *et al.* (2017)	58 pacientes	1:Injeção intra-articular de plasma autólogo rico em plaquetas 2:Injeção intra-articular de ácido hialurônico	12 meses
Tang *et al.* (2015a)	40 indivíduos	1:Injeção intra-articular de ácido hialurônico	6 meses
Sire *et al.* (2020)	42 indivíduos	1:Terapia de oxigênio-ozônio intra-articular 2: Injeção intra-articular de ácido hialurônico	31 semanas
Suppan *et al.* (2020)	127 pacientes	1:Injeção intra-articular de ácido hialurônico	12 meses
Dallari *et al.* (2018)	100 pacientes	1:Injeção intra-articular de polinucleotídeos associados ao ácido hialurônico 2:Injeção intra-articular de ácido hialurônico	12 meses
Maia *et al.* (2019)	44 pacientes	1:Injeção intra-articular de ácido hialurônico 2:Injeção intra-articular de ácido hialurônico+corticoide 3: Corticoide intra-articular	6 meses
Hermans *et al.* (2019)	156 indivíduos	Grupo de intervenção: ácido hialurônico intra-articular com alto peso molecular + cuidado usual não cirúrgico Grupo 2: cuidados habituais não cirúrgicos	52 semanas
Martino *et al.* (2018)	192 pacientes	1: Infiltração intra-articular de plasma rico em plaquetas 2: injeção intra-articular de ácido hialurônico	64,3 meses
Tang *et al* (2015b)	37 indivíduos	Injeções bilaterais intra-articulares de ácido hialurônico	6 meses
Petterson *et al.* (2018)	369 pacientes	1: injeção intra-articular de ácido hialurônico reticulado 2: injeção intra-articular de solução salina	26 semanas
Suppan *et al.* (2017)	127 pacientes	1: Injeção única intra-articular de ácido hialurônico (5 ml) 2: 03 injeções intra-articulares de ácido hialurônico (2,5 ml/dose)	3 meses
Goncars *et al.* (2017)	56 pacientes	1: injecções intra-articulares de ácido hialurônico 2: injeções intra-articulares de hialuronato de sódio 3: injeções com monoderivados de medula óssea	12 meses
Cole *et al.* (2016)	111 pacientes	1: Injeções intra-articulares de plasma rico em plaquetas 2: injeções intra-articulares de ácido-hialurônico	24 semanas
Ricci *et al.* (2016)	60 pacientes	1: injeções intra-articulares de ácido hialurônico 2: ácido hialurônico (uso oral)	3 meses
Dıraçoglu *et al.* (2016)	40 indivíduos	1: injeção intra-articular de ácido hialurônico ligeiramente reticulado (dose única) 2: três injeções intra-articulares ácido hialurônico linear padrão	6 meses

Fonte: Dados de pesquisa, 2021.

No quadro 3, tem-se objetivos e principais achados dos estudos. Analisando os selecionados, todos objetivaram verificar a eficácia do ácido hialurônico na terapia da

osteoartrite de joelho através do uso e aplicação de diferentes protocolos e terapêuticas que forneceram por fim, as informações dos resultados finais.

Ao considerar os resultados obtidos, a maioria dos trabalhos demonstrou maior eficácia terapêutica com o uso de ácido hialurônico injetável, intra-articular e isolado, principalmente no início dos estudos. Entre os resultados totais (n=16), apenas (n=3) estudos não mostraram superioridade na eficácia terapêutica do ácido hialurônico injetável quando comparados nos distintos trabalhos com: injeções intra-articulares de fator de crescimento derivado de plasma rico em plaquetas e injeções de plasma rico em plaquetas.

Constatou-se, também, que o tratamento da osteoartrite de joelho com doses únicas de ácido hialurônico injetável são tão eficazes e seguras quanto a terapia com múltiplas aplicações. Exceto em (n=1) estudo, que apontou melhores resultados com a administração de um esquema de três doses de ácido hialurônico, devido sua propriedade molecular linear.

Quadro 3: Caracterização geral dos artigos selecionados para compor a RS.

Autor/ Ano	Objetivo principal	Resultados
Raeissad *et al.* (2020)	Comparar injeções intra-articulares de fator de crescimento derivado de plasma rico em plaquetas e ácido hialurônico, em relação ao seu efeito sobre a dor e a função do paciente com osteoartrite do joelho, bem como seus perfis de segurança.	Houve um efeito sobre a dor e a função dos pacientes estatisticamente mais significativa no grupo que utilizaram injeções intra-articular de fator de crescimento derivado de plasma rico em plaquetas.
Lisi *et al.* (2017)	Comparar a eficácia do plasma rico em plaquetas ativado contra o ácido hialurônico em injeções intra-articulares para pessoas com osteoartrite do joelho.	O plasma rico em plaquetas ativadas intra-articular, quando comparado com as injeções de ácido hialurônico, mostrou maior eficácia em reduzir a dor e o dano articular, além de melhorar a função e qualidade de vida do paciente.
Tang *et al.* (2015a)	Investigar e comparar o padrão de ativação muscular dos membros inferiores de indivíduos normais com o de pacientes com osteoartrite de joelho, após as aplicações de injeções intra-articulares de ácido hialurônico.	A injeção intra-articular de ácido hialurônico é uma opção de tratamento disponível, pois diminui efetivamente a contração e melhora a atividade motora dos músculos das extremidades inferiores.
Sire *et al.* (2020)	Avaliar a eficácia e segurança a longo prazo de injeções intra-articulares de oxigênio-ozônio e ácido hialurônico em termos de dor e funcionamento em pacientes com osteoartrite de joelho.	Ambas as terapias podem ser comparáveis em termos de eficácia e segurança na redução da dor em pacientes com osteoartrite de joelho. Porém, as injeções intra-articulares de ácido hialurônico mostraram-se mais significativas na redução da dor.
Suppan *et al.* (2020)	Comparar a eficácia e os custos da administração de dose única e doses repetidas de ácido hialurônico intra-articular 12 meses após o tratamento.	A administração da dose única de ácido hialurônico intra-articular é tão eficaz como as doses repetidas e ainda o custo total do tratamento é reduzido.
Dallari *et al.* (2018)	Avaliar se injeções intra-articulares de polinucleotídeos combinado com ácido hialurônico intra-articular é mais eficaz na melhora da dor e função dos joelhos afetados por osteoartrite, do que as de ácido hialurônico isolado.	As injeções de polinucleotídeos combinado com ácido hialurônico intra-articular são mais eficazes em melhorar a dor e função dos joelhos afetados pela osteoartrite do que as injeções de ácido hialurônico intra-articular isolado.

Maia *et al.* (2019)	Avaliar os resultados clínicos da infiltração intra-articular de ácido hialurônico e corticóide isoladamente e em combinação, no tratamento da osteoartrite do joelho.	As injeções de ácido hialurônico isoladamente foram mais efetivas no tratamento da osteoartrite de joelho.
Hermans *et al.* (2019)	Avaliar a eficácia do uso do ácido hialurônico de alto peso molecular intra-articular associado aos cuidados usuais não cirúrgicos em comparação com apenas os cuidados usuais não cirúrgicos no tratamento de pacientes com osteoartrite de joelho em idade produtiva.	As injeções intra-articulares de ácido hialurônico de alto peso molecular associado aos cuidados usuais não cirúrgicos demonstraram maior eficácia.
Martino *et al.* (2018)	Comparar os resultados encontrados após o uso de injeções intra-articulares de plasma rico em plaqueta versus injeções de ácido hialurônico no tratamento da osteoartrite de joelho.	O ácido hialurônico forneceu uma melhora clínica geral dos quadros. Porém, ambos os tratamentos foram eficazes na melhoria funcional do joelho ao longo do tempo.
Tang *et al* (2015b)	Examinar as características cinéticas em pacientes com osteoartrite de joelho após injeções intra-articulares de ácido hialurônico em diferentes períodos de tempo.	As injeções de ácido hialurônico intra-articulares podem fornecer alívio significativo da dor e melhora na função de atividade diária para pacientes com osteoartrite de joelho.
Petterson *et al.* (2018)	Demonstrar a segurança e eficácia do Monovisc™ no alívio da dor nas articulações em pacientes com osteoartrite do joelho em comparação à injeção de solução salina.	O Monovisc ™ é um tratamento seguro e eficaz para reduzir a dor no joelho em pacientes com osteoartrite.
Suppan *et al.* (2017)	Explorar a possibilidade de usar uma única injeção de ácido hialurônico para aumentar a conveniência do paciente enquanto manutenção da eficácia terapêutica.	O estudo confirma boa eficácia, tolerabilidade e segurança de uma dose maior de injeção intra-articular no joelho.
Goncars *et al.* (2017)	Comparar os métodos de tratamento da articulação do joelho com osteoartrite, usando injeção intra-articular de células mononucleares autólogas derivadas da medula óssea e injeções de ácido hialurônico, observando a prevalência de efeitos adversos em ambos os grupos.	A injeção intra-articular de células mononucleares derivadas da medula óssea é um método seguro, sem efeitos colaterais e com melhora clínica estatisticamente significativa. Quando comparado ao tratamento com injeções intra-articulares de ácido hialurônico, melhor alívio da dor em longo prazo foi observado.
Cole *et al.* (2016)	Comparar os efeitos clínicos e biológicos de uma injeção intra-articular de plasma rico em plaquetas com os de uma injeção intra-articular de ácido hialurônico.	Foi encontrada uma melhora significativa da dor e função com o uso de injeções de plasma rico em plaquetas, bem como as de ácido hialurônico.
Ricci *et al.* (2016)	Conduzir um estudo sobre os efeitos clínicos na administração de ácido hialurônico injetado e oral.	Foi sugerida uma terapia combinada primeiro com infiltração local e depois com a composição oral.
Dıraçoglu *et al.* (2016)	Comparar a eficácia de três injeções intra-articulares de ácido hialurônico com uma única injeção em pacientes com osteoartrite de joelho.	A administração de três doses demonstrou ter sido significativamente superior a dose única no tratamento de osteoartrite de joelho.

Fonte: Dados de pesquisa, 2021.

Entre os ensaios clínicos randomizados selecionados para compor essa amostra (n=16) e, considerando o sistema GRADE e os fatores que diminuem o nível de evidência de um estudo presentes no quadro 4, verificou-se que 3 trabalhos apresentaram nível de evidência moderado devido presença de viés de publicação. Os demais (n=13), no entanto, foram considerados todos de alto nível de evidência.

Quadro 4: Fatores que diminuem o nível de evidência dos estudos conforme sistema GRADE

Autor/Ano	Limitações metodológicas	Inconsistência dos resultados	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Nível de evidência
Raeissadat *et al.* (2020)	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Alto
Lisi *et al.* (2017)	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Alto
Tang *et al* (2015a)	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Alto
Sire *et al.* (2020)	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Alto
Suppan *et al.* (2020)	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Alto
Dallari *et al.* (2018)	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Alto
Maia *et al.* (2019)	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Alto
Hermans *et al.* (2019)	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Alto
Martino *et al.* (2018)	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Alto
Tang *et al* (2015b)	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Alto
Petterson *et al.* (2018)	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Moderado
Suppan *et al.* (2017)	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Moderado
Goncars *et al.* (2017)	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Alto
Cole *et al.* (2016)	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Moderado
Ricci *et al.* (2016)	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Alto
Dıraçoglu *et al.* (2016)	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Alto

Fonte: Dados de pesquisa, 2021.

4 DISCUSSÃO

O presente estudo foi desenvolvido para avaliar a eficácia do uso de injeções intra-articulares de ácido hialurônico em pacientes com osteoartrite de joelho. Por ser considerada a doença articular degenerativa mais frequente e diagnosticada entre as doenças reumatológicas ambulatoriais, fica evidente que o principal objetivo do seu tratamento é aliviar os sintomas presentes e evitar a progressão do quadro de degeneração, atrasando ou excluindo a necessidade de realização de cirurgia, além de proporcionar melhor funcionalidade e qualidade de vida aos pacientes (SUPPAN *et al.*, 2020).

Por isso, na prática clínica, cada vez mais estão sendo adotadas as terapias infiltrativas intra-articulares, sendo as injeções de ácido hialurônico uma das mais utilizadas, que atua na recuperação das propriedades viscoelásticas do fluido sinovial e exerce um efeito protetor

contra a erosão cartilaginosa, além de oferecer alívio mais duradouro da dor (DALLARI *et al.*, 2018).

Ao considerar sua eficácia na diminuição da contração e melhorando a resposta motora dos grupos musculares inferiores e, consequentemente, a possibilidade de um padrão de marcha eficiente, o ácido hialurônico corresponde a uma opção bastante significativa para o tratamento da osteoartrite (TANG *et al.*, 2015).

Entretanto, independente das características ou vias de administração do ácido hialurônico, Ito *et al.* (2019) colocaram que as terapias farmacológicas para a terapêutica da osteoartrite devem seguir uma abordagem multifatorial, não havendo apenas prescrição medicamentosa isoladamente para o controle da doença, tornando relevante inclusive associar a realização de exercícios físicos para ajudar na melhora das dores.

Nesse contexto, Hermans *et al.* (2019) apontaram que a combinação entre a terapia intra-articular com ácido hialurônico de alto peso molecular e a adoção de cuidados usuais não cirúrgicos no tratamento da osteoartrite em pacientes com idades produtivas dispôs de resultados significativos, melhorando o quadro geral desses indivíduos. Nesses casos, apesar de as aplicações de ácido hialurônico de alto peso molecular terem provocado erupções e sinais de uma crise de osteoartrite de joelho, a melhora dos pacientes superou esses efeitos adversos.

Ao associar injeções intra-articulares de polinucleotídeos moleculares com ácido hialurônico, os efeitos tróficos e viscoelásticos desses componentes, respectivamente, foram potencializados e demonstraram uma melhora mais significativa dos aspectos clínicos e redução da dor por um período de tempo maior do que as injeções de ácido hialurônico isolado (DALLARI *et al.*, 2018).

Maia *et al.* (2019), porém, demonstraram que a terapia infiltrativa com ácido hialurônico isolado possui maior eficácia na melhora da dor, rigidez, funcionalidade e, forças extensora e flexora dos joelhos em pacientes com osteoartrite, quando comparado ao seu uso em terapias infiltrativas em associação com corticóides e até com a utilização de corticoides isolados.

No entanto, Kolasinski *et al.* (2020) recomendaram condicionalmente a injeção intra-articular de corticoide em relação a outros injetáveis semelhantes, incluindo o ácido hialurônico, considerando que a eficácia dessas injeções de corticoide é consideravelmente superior a de outros agentes. Ademais, a adição de corticoide à terapia com ácido hialurônico oferece melhora da dor e recuperação da função de maneira mais rápida, intensa e eficaz, evitando prejuízos dos resultados em longo prazo, podendo também potencializar os benefícios da viscossuplementação por meio de um tratamento prévio da articulação (REZENDE; CAMPOS; PAILO, 2013).

Em discussão semelhante, Ricci *et al.* (2016) apontaram que o uso de ácido hialurônico oral após a realização de terapias com o ácido hialurônico injetável pode melhorar os resultados do tratamento dos pacientes com osteoartrite apresentando resultados benéficos durante um curto período de tempo. No entanto, em uma perspectiva de uso isolado, a terapêutica oral mostrou-se menos eficaz do que a injetável.

Importante frisar que uso intra-articular de ácido hialurônico para o tratamento da osteoartrite de joelho demonstrou alívio da dor na primeira semana após o início das aplicações, além de ter mantido o efeito até seis meses após a última injeção, melhorando o grau de incapacidade e função articular dos indivíduos (TANG *et al.*, 2015). Resultado obtido também com o uso do Monovisc^{TM}, ácido hialurônico levemente reticulado, em dose única (SIRE *et al.*, 2020) e verificado em outro estudo que comparou a eficácia do ácido hialurônico injetável com infiltrações de oxigênio-ozônio (PETTERSON *et al.*, 2018).

Pacientes tratados com doses únicas de injeções intra-articulares de ácido hialurônico (5ml), apresentaram eficácia, tolerabilidade e segurança tão significativas quanto os que receberam três injeções com concentrações reduzidas (2,5ml), administradas semanalmente, ambas as terapias mostrando eficácia nos casos de dor e melhora da função física dos indivíduos com osteoartrite de joelho (SUPPAN *et al.*, 2017).

Contrariamente e ao considerar que tais produtos apresentam tipos, composições e meios de preparo distintos, Diraçoglu *et al.* (2016) ressaltaram que a aplicação de três injeções de ácido hialurônico com estrutura molecular linear foi mais eficaz, porém de segurança não analisada, em relação a dosagem única do mesmo, baseando-se nesse caso, na melhora das propriedades viscoelásticas e no maior tempo de analgesia relatado pelos pacientes.

É relevante enfatizar que a terapêutica com dose única chega a ser até 30% mais barata do que o tratamento com dosagens múltiplas, reduzindo ainda potencialmente o risco de complicações e efeitos adversos nos locais da injeção, melhorando o bem estar do paciente e não sobrecarregando os serviços de saúde onde são realizados os procedimentos (SUPPAN *et al.*, 2020).

Em longo prazo, apesar de terem demonstrado ser igualmente eficazes, melhorando a dor e o estado funcional do joelho, as terapias infiltrativas com ácido hialurônico mostraram resultados superiores na melhora do quadro geral da osteoartrite quando comparados com o tratamento através das injeções de plasma rico em plaqueta (MARTINO *et al.*, 2018). Em contrapartida, Cole *et al.* (2016) evidenciaram que o plasma rico em plaquetas mostrou maior eficácia na diminuição dos fatores inflamatórios existentes nos joelhos, podendo melhorar significativamente os sintomas dessa patologia.

Nesse contexto, Raeissadat *et al.* (2020) demonstraram que o plasma rico em fator de crescimento apresentou melhora da dor e do quadro geral do paciente após 12 meses de tratamento quando comparado à viscossuplementação. Já o plasma rico em plaquetas ativadas foi mais eficaz do que ácido hialurônico injetável em reduzir os danos e melhorar a função das cartilagens afetadas, aliviando os sintomas dolorosos (LISI *et al.*, 2017).

O fator preocupante na eficácia do uso do ácido hialurônico intra-articular na redução das dores da osteoartrite é que, com o alívio dos sintomas, ocorre melhora da marcha e consequentes alterações nos mecanismos que protegem as articulações durante a ativação do quadríceps e do joelho. Com esse efeito inibitório da dor provocado pela medicação, durante a caminhada, por exemplo, as estruturas articulares podem ficar sobrecarregadas e contribuírem para a piora do processo articular degenerativo que ocorre na osteoartrite (TANG *et al.*, 2015b).

Por fim, considerando as informações apresentadas previamente, o número de estudos encontrados e o fato de a grande maioria destes ter apresentado nível alto de evidência, além de uma média de 103 pacientes analisados em um recorte temporal relevante, pode-se asseverar a eficácia e segurança do uso do ácido hialurônico para a terapêutica da osteoartrite de joelho, em especial quando em preparações injetáveis administradas via intra-articular. No entanto, a magnitude do efeito clínico para as diferentes composições do ácido hialurônico podem variar e, quanto a isso, ainda são necessárias mais pesquisas para comprovar quais apresentações oferecem mais eficácia e segurança no manejo dessa doença.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A maioria dos estudos selecionados demonstrou a eficácia terapêutica do ácido hialurônico em injeções, aplicadas em regiões intra-articulares no tratamento de pacientes com osteoartrite de joelho, independentemente da dose ou de associações com outros compostos e terapias. Os ensaios que resultaram em efeitos mais significativos, apontaram melhoras nos quadros de dor, desenvolvimento funcional do paciente e maior período de tempo de alívio e controle dos sintomas com o uso da viscossuplementação.

Um número reduzido de ensaios apontaram outros compostos como sendo mais eficazes do que o ácido hialurônico e, mesmo assim, não negaram os efeitos positivos do uso do ácido hialurônico utilizados nas terapias comparativas. Dessa forma, é imprescindível evidenciar a importância do uso do ácido hialurônico no tratamento da osteoartrite de joelho, destacando seus benefícios para a melhora e controle de quadros progressivamente degenerativos que afetam tantos indivíduos atualmente.

REFERÊNCIAS

ALTMAN, Roy *et al*. Efficacy and safety of repeated courses of hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis: a systematic review. **Seminars In Arthritis And Rheumatism**, v. 48, n. 2, p. 168-175, out. 2018. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0049017217306509?via%3Dihub. Acesso em: 02 abr. 2021.

BHANDARI, Mohit *et al*. Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a canadian evidence-based perspective**. Therapeutic Advances In Musculoskeletal Disease**, v. 9, n. 9, p. 231-246, set. 2017. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1759720X17729641. Acesso em: 02 abr. 2021.

BOWMAN, Eric N *et al*. Hyaluronic acid injections for osteoarthritis of the knee: predictors of successful treatment. **International Orthopaedics**, v. 42, n. 4, p. 733-740, 3 jan. 2018. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/s00264-017-3731-8. Acesso em: 31 mar. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas:** Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde [livro online]. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_sistema_grade.pdf . Acesso em: 03 abr. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados.** Brasília: Ministério da Saúde, 2012. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_sistematica.pdf. Acesso em: 03 abr. 2021.

CHEN, Di *et al*. Osteoarthritis: toward a comprehensive understanding of pathological mechanism. **Bone Research**, v. 5, n. 1, p. 327-345, 17 jan.2017. Disponível em: https://www.nature.com/articles/boneres201644. Acesso em: 15 abr. 2021.

COLE, Brian J *et al*. Hyaluronic Acid Versus Platelet-Rich Plasma: a prospective, double-blind randomized controlled trial comparing clinical outcomes and effects on intra-articular biology for the treatment of knee osteoarthritis. **The American Journal Of Sports Medicine**, v. 45, n. 2, p. 339-346, 21 out. 2016. Disponíevel em: https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0363546516665809. Acesso em: 25 abr. 2021.

CUTOLO, Maurizio *et al*. Commentary on recent therapeutic guidelines for osteoarthritis. **Seminars In Arthritis And Rheumatism**,v. 44, n. 6, p. 611-617, jun. 2015. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.12.003. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0049017214003266. Acesso em: 26 abr. 2021.

DALLARI, Dante *et al*. Efficacy of Intra-articular Polynucleotides Associated With Hyaluronic Acid Versus Hyaluronic Acid Alone in the Treatment of Knee

Osteoarthritis. **Clinical Journal Of Sport Medicine**, v. p. 1-7, 10 abr. 2018. Disponível em: https://journals.lww.com/cjsportsmed/Fulltext/2020/01000/Efficacy_of_Intra_Articular_Polynucleotides.1.aspx. Acesso em: 01 jun. 2021.

DIRAÇOGLU, Demirhan *et al*. Single versus multiple dose hyaluronic acid: comparison of the results. **Journal Of Back And Musculoskeletal Rehabilitation**, v. 29, n. 4, p. 881-886, 21 nov. 2016. Disponível em: https://content.iospress.com/articles/journal-of-back-and-musculoskeletal-rehabilitation/bmr714. Acesso em: 02 ago. 2021.

GALVÃO, Maria Cristiane Barbosa; RICARTE, Ivan Luiz Marques. Revisão sistemática da literatura: conceituação, produção e publicação. **Logeion: Filosofia da Informação**, v. 6, n. 1, p. 57-73, 15 set. 2019. Disponível em: http://revista.ibict.br/fiinf/article/view/4835. Acesso em: 15 jul. 2021.

GALVÃO, Taís Freire; PEREIRA, Mauricio Gomes. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 23, n. 1, p. 183-184, mar. 2014. Disponível em: https://www.scielo.br/j/ress/a/yPKRNymgtzwzWR8cpDmRWQr/?format=pdf&lang=pt. Acesso em: 17 mai. 2021.

GONCARS, Valdis *et al*. The comparison of knee osteoarthritis treatment with single-dose bone marrow-derived mononuclear cells vs. hyaluronic acid injections. **Medicina**, v. 53, n. 2, p. 101-108, 2017. Disponível em: https://www.mdpi.com/1648-9144/53/2/101/htm. Acesso em: 17 ago. 2021.

HERMANS, Job *et al*. The effectiveness of high molecular weight hyaluronic acid for knee osteoarthritis in patients in the working age: a randomised controlled trial. **BMC Musculoskelet Disord**, v. 20, p. 196, mai.2019. Disponível em: https://bmcmusculoskeletdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12891-019-2546-8. Acesso em: 28 jul. 2021.

ITO, Cynthia *et al*. Causas, consequências e tratamento da osteoartrite do joelho e quadril: revisão sistemática. **Arquivos do Mudi**, v. 23, n. 3, p. 455-466, dez. 2019. Disponível em: https://periodicos.uem.br/ojs/index.php/ArqMudi/article/view/51570. Acesso em: 19 jun. 2021.

JOHNSON, Victoria L.; HUNTER, David J.. The epidemiology of osteoarthritis. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 28, n. 1, p. 5-15, fev.2014. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24792942/. Acesso em: 22 mai. 2021.

KOLASINSKI, Sharon L *et al*. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. **Arthritis & Rheumatology,** v. 72, n. 2, p. 220-233, fev. 2020. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.41142. Acesso em: 13 set. 2021.

LISI, Claudio *et al*. Treatment of knee osteoarthritis: platelet-derived growth factors vs. hyaluronic acid. a randomized controlled trial. **Clinical Rehabilitation**, v. 32, n. 3, p. 330-339, 8 ago. 2017. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0269215517724193. Acesso em: 16 set. 2021.

MAHEU, Emmanuel; RANNOU, François; REGINSTER, Jean-Yves. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: evidence from real-life setting trials and surveys. **Seminars In Arthritis And Rheumatism**, v. 45, n. 4, p. 28-33, fev. 2016. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0049017215002863. Acesso em: 22 ago. 2021.

MAIA, Phelippe Augusto Valente *et al*. Viscosupplementation improves pain, function and muscle strength, but not proprioception, in patients with knee osteoarthritis: a prospective randomized trial. **Clinics**, São Paulo , v. 74, e1207, 2019 . Disponível em: https://www.scielo.br/j/clin/a/vyDmQMGL3HxrxPYB4ZPV8Np/?lang=en. Acesso em: 27 mai. 2021.

MARTINO, Alessandro di *et al*. Platelet-Rich Plasma Versus Hyaluronic Acid Injections for the Treatment of Knee Osteoarthritis: results at 5 years of a double-blind, randomized controlled trial. **The American Journal Of Sports Medicine**, v. 47, n. 2, p. 347-354, 13 dez. 2018. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0363546518814532. Acesso em: 25 set. 2021.

MAUDENS, Pierre; JORDAN, Olivier; ALLÉMANN, Eric. Recent advances in intra-articular drug delivery systems for osteoarthritis therapy. **Drug Discovery Today**,v. 23, n. 10, p. 1761-1775, out. 2018. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1359644618300461. Acesso em: 20 jun. 2021.

MIGLIORE,Alberto; PROCOPIO, Simone. Effectiveness and utility of hyaluronic acid in osteoarthritis. **Clinical Cases In Mineral And Bone Metabolism**, v. 12, n. 3 p. 31-33, 2015. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4469223/. Acesso em: 19 jul. 2021.

ORTIZ, Pablo Eduardo; VALLEJO, Viviana Helena; RAHAL, Sheila Canavese. Cartilagem articular, patogênese e tratamento da osteoartrite. **Veterinária e Zootecnia**, v. 26, p. 1-12, 14 nov. 2019. Revista Veterinaria e Zootecnia. Disponível em: https://rvz.emnuvens.com.br/rvz/article/view/425. Acesso em: 27 jun. 2021.

PACCA, Daniel Moreira *et al* . Prevalência de dor articular e osteoartrite na população obesa brasileira. **ABCD Arq Bras Cir Dig**, São Paulo , v. 31, n. 1, e1344, 2018. Disponível em: https://www.scielo.br/j/abcd/a/K5KQ3R9LrwLhPKm7XfKvDgG/?lang=pt&format=html. Acesso em: 19 jul. 2021.

PETTERSON, Stephanie C.; PLANCHER, Kevin D. Single intra-articular injection of lightly cross-linked hyaluronic acid reduces knee pain in symptomatic knee osteoarthritis: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. **Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy**, v. 27, n. 6, p. 1992-2002, 29 ago. 2018. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/s00167-018-5114-0. Acesso em: 20 set. 2021.

RAEISSADAT, Seyed Ahmad *et al*. Platelet-Rich Plasma-Derived Growth Factor vs Hyaluronic Acid Injection in the Individuals with Knee Osteoarthritis: a one year randomized clinical trial. **Journal Of Pain Research**, v. 13, p. 1699-1711, jul. 2020.

http://dx.doi.org/10.2147/jpr.s210715. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7354951/. Acesso em: 07 nov. 2021.

REZENDE, Marcia; CAMPOS, Gustavo; PAILO, Alexandre. Cartilagem articular e osteoartrose. **Acta Ortop Bras**, São Paulo, v. 2, n. 21, p. 120-122, 05 jan. 2013. Disponível em: https://www.scielo.br/j/aob/a/wSLfqHbYjphBVLdqBCMdP4z/abstract/?lang=pt. Acesso em: 05 nov. 2021.

RICCI, M *et al*. Clinical comparison of oral administration and viscosupplementation of hyaluronic acid (HA) in early knee osteoarthritis. **Musculoskeletal Surgery**, v. 101, n. 1, p. 45-49, 28 set. 2016. Disponível em: https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s12306-016-0428-x.pdf. Acesso em: 22 out. 2021.

SANTILLI, Valter *et al*. Hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: injection therapies innovations. **Clinical Cases In Mineral And Bone Metabolism**, v. 2, n. 13, p. 131-134, out. 2016. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5119711/. Acesso em: 18 nov. 2021.

SIRE, Alessandro de *et al*. Long-term effects of intra-articular oxygen-ozone therapy versus hyaluronic acid in older people affected by knee osteoarthritis: a randomized single-blind extension study. **Journal Of Back And Musculoskeletal Rehabilitation**, v. 33, n. 3, p. 347-354, 21 maio 2020. Disponível em: https://content.iospress.com/articles/journal-of-back-and-musculoskeletal-rehabilitation/bmr181294. Acesso em: 22 nov. 2021.

SUPPAN, Vijaya Kumar L *et al*. One-year follow-up of efficacy and cost of repeated doses versus single larger dose of intra-articular hyaluronic acid for knee osteoarthritis. **Journal Of Orthopaedic Surgery**, v. 28, n. 1, p. 230949901989502, 1 jan. 2020. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2309499019895029. Acesso em: 25 out. 2021.

SUPPAN, Vijaya Kumar L *et al*. Randomized controlled trial comparing efficacy of conventional and new single larger dose of intra-articular viscosupplementation in management of knee osteoarthritis. **Journal Of Orthopaedic Surgery**, v. 25, n. 3, p. 230949901773162, set. 2017. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28946838/. Acesso em: 27 out. 2021.

TANG, Alice Chu-Wen *et al*. Intra-articular intervention by hyaluronic acid for knee osteoarthritis can modify locomotor pattern of muscle activity. **Clinical Neurology And Neurosurgery**, v. 129, p. 16-20, fev. 2015. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0303846715300068. Acesso em: 25 nov. 2021.

TANG, Alice Chu-Wen *et al*. Kinetics features changes before and after intra-articular hyaluronic acid injections in patients with knee osteoarthritis. **Clinical Neurology And Neurosurgery**, v. 129, p. 21-26, fev. 2015. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S030384671530007X. Acesso em: 28 nov. 2021.

VALDES, Ana M; SPECTOR, Tim D. The genetic epidemiology of osteoarthritis. **Current Opinion In Rheumatology**, v. 22, n. 2, p. 139-143, mar. 2010. Disponível em:

https://journals.lww.com/corheumatology/Abstract/2010/03000/The_genetic_epidemiology_of_osteoarthritis.6.aspx. Acesso: 17 set. 2021.

Foi aprovado na edição anual da revista digital Acadêmico Mundo de dezembro de 2021.

A Revista Acadêmico Mundo informa que o artigo: **EFETIVIDADE DO ÁCIDO HIALURÔNICO NA TERAPÊUTICA DE PACIENTES COM OSTEOARTRITE DE JOELHO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**, cuja autoria é de **Érika Ruanna Alencar da Silva** e **Milena Nunes Alves de Sousa**.

A revista declara que foi aprovado na edição anual de dezembro de 2021.

RAM – Revista Acadêmico Mundo. ISSN eletrônico 23181494 (números publicados a partir de 2013).

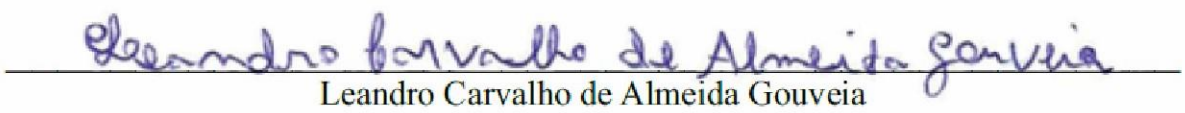
https://www.academicomundo.com/revista-digital/edições/especiais

24 de dezembro de 2021.

Editor da revista:

Leandro Carvalho de Almeida Gouveia

Doutorando em Desenvolvimento Regional e Urbano (UNIFACS Laureate International Universities). Mestre em Desenvolvimento Humano e Responsabilidade Social, Especialista em Metodologia do Ensino Superior, Bacharel em Turismo, Licenciatura em Geografia, Gestor de Negócios em Turismo e Guia de Turismo Regional, Nacional e da América do Sul. Membro do grupo de pesquisa: Turismo e Meio Ambiente da UNIFACS. Membro do Conselho Editorial do Comitê do Stricto Sensu e Diretor de Marketing (UNIFACS). Editor da Revista Acadêmico Mundo.


Leandro Carvalho de Almeida Gouveia