



Artigo Original

Estudo prospectivo e randomizado que avalia a adição de corticoide à viscosuplementação: três meses de seguimento

Gustavo Constantino de Campos,^{a,*} Márcia Uchôa de Rezende,^b Alexandre Felício Pailo,^c Renato Frucchi,^c Thiago Pasqualim,^c e Olavo Pires de Camargo^d

^aAluno da Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Disciplina de Ortopedia e Traumatologia, São Paulo, SP, Brasil.

^bMestre e Doutora em Ortopedia e Traumatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Chefe do Grupo de Doenças Osteometabólicas do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

^cMédicos Ortopedistas do Departamento de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

^dProfessor Titular do Departamento de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Trabalho realizado no Laboratório de Investigação Médica do Sistema Musculoesquelético (LIM41) do Departamento de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 28 de junho de 2012

Aceito em 3 de agosto de 2012

Palavras-chave:

Adrenal cortex hormones

Clinical trial

Controlled clinical trial

Double-blind method

Hyaluronic acid

Injections, intra-articular

Osteoarthritis, knee

Pain measurement

Treatment outcome

Viscosupplementation

R E S U M O

Objetivo: Avaliar se há melhora dos resultados iniciais da viscosuplementação com a adição de corticosteroide. **Métodos:** Foram avaliados 104 pacientes em tratamento para osteoartrite do joelho no Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente para receber uma única injeção intra-articular de 6 mL de Hylan GF-20 (Grupo 1) ou uma injeção intra-articular de 6 mL de Hylan GF-20, mais 1 mL (20 mg) de hexacetono de triancinolona (Grupo 2). Foram aplicados a escala visual analógica de dor (VAS) e os questionários de WOMAC e Lequesne antes da infiltração e após uma, quatro e 12 semanas. **Resultados:** As medidas basais dos dois grupos com 52 pacientes cada não apresentaram diferença estatística. Após uma semana, o WOMAC e a VAS mostraram resultados significativamente melhores para o Grupo 2 em relação ao Grupo 1 ($p < 0,05$). Com quatro semanas os resultados não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Os grupos apresentaram resultados semelhantes na 12ª semana. **Conclusão:** A adição de hexacetono de triancinolona melhora os resultados de curto prazo da viscosuplementação.

© 2013 Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. Publicado pela Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

*Autor para correspondência: Rua Louis Pasteur, 75, casa 25, Parque Alto Taquaral, Campinas, SP, Brasil. CEP: 13087-773

E-mail: gustavoccampos@terra.com.br (G.C. Campos)

Adding corticosteroid to viscosupplementation: three-month follow-up clinical trial

A B S T R A C T

Keywords:

Adrenal cortex hormones
Clinical trial
Controlled clinical trial
Double-blind method
Hyaluronic acid
Injections, intra-articular
Osteoarthritis, knee
Pain measurement
Treatment outcome
Viscosupplementation

Objective: To assess if the initial results of viscosupplementation are improved by the addition of corticosteroid. **Design:** We evaluated 104 patients receiving usual care for knee osteoarthritis at the Universidade de São Paulo Medical Center. Patients were randomized to receive either a single intra-articular injection of 6 mL of Hylan GF-20 (Group 1) or a single intra-articular injection of 6 mL of Hylan GF-20 plus 1 mL (20 mg) of Triamcinolone Hexacetonide (Group 2). VAS, WOMAC and Lequesne questionnaires were applied at weeks zero (prior the injection), and after one, four, and 12 weeks. **Results:** The baseline measurements of the two groups with 52 patients each were not statistically different. At week one, WOMAC and VAS showed significantly better results for Group 2 compared to Group 1 ($p < 0,05$). At week four the scores did not show a statistically significant differences. The groups showed similar results at week 12. **Conclusion:** The addition of Triamcinolone Hexacetonide improves the short term symptom/functional scores of viscosupplementation.

© 2013 Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

A osteoartrite (OA), forma mais comum de doença articular,¹ é uma patologia de origem multifatorial que leva à destruição da cartilagem articular, além de alterações inflamatórias em toda a articulação.² Com o progressivo aumento da expectativa de vida, cresce ainda mais a importância dessa patologia, não apenas no tocante à saúde, mas também no que se refere aos custos gerados pela doença. No Brasil, projeção do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) indica que em 2050 a parcela de pessoas com mais de 65 anos, que em 2000 era de apenas 5% da população, aumentará para aproximadamente 18%.³

Existem mais de 50 modalidades de tratamento para a OA dos joelhos.⁴ As principais opções de tratamento incluem manejo não farmacológico, manejo farmacológico,⁵ uso de injeções intra-articulares (IAs) e tratamento por meio de cirurgia.⁶

As IAs têm sido usadas há muitos anos para tratar distúrbios articulares dolorosos, especialmente por meio da injeção de suspensões cristalinas de corticosteroides de longa duração.⁷ A viscosupplementação (VS), intervenção relativamente nova, consiste na injeção de ácido hialurônico (AH) exógeno em articulações diartrodiais para o tratamento da OA.⁸

O AH é um polissacarídeo naturalmente produzido pelas células tipo B da membrana sinovial e suas moléculas de elevado peso molecular formam uma solução de alta viscosidade, que serve tanto como um lubrificante quanto como um amortecedor de choques.⁹ A VS tem uma eficácia de curto prazo por causa do seu efeito de alívio da dor, mas também é considerada uma droga modificadora da doença osteoartrite (DMDOA), com benefícios dentro de um período de seis meses a até alguns anos.¹⁰ Acredita-se que o resultado a longo prazo do AH é devido ao seu mecanismo de ação modulador, especialmente por meio de sua interação com os receptores CD44 dos sinoviócitos.¹¹

A maioria dos estudos controlados com placebo demonstra melhoria clínica dentro de duas a cinco semanas após a injeção intra-articular (IA) de AH.¹² Ao comparar VS com injeção IA de corticosteroides, os dados atuais sugerem que nas primeiras quatro semanas os corticosteroides IAs parecem ser relativamente mais eficazes para a dor. A partir da quarta semana as duas abordagens têm igual eficácia, mas após oito semanas o AH tem uma maior eficácia.¹³ O início tardio, combinado com relatos de sinovite reacional ao procedimento, pode desencorajar médicos e pacientes quanto ao uso da VS.

Objetivo

Avaliar se podemos melhorar os resultados clínicos iniciais da viscosupplementação por meio da adição de corticosteroide.

Métodos

Este estudo foi conduzido no Departamento de Ortopedia e Traumatologia do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (DOT-IOT-HCFMUSP), de acordo com as orientações do CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials). Aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) sob o n.º. 0073/10. Encontra-se registrado no site clinicaltrials.org. Este estudo foi totalmente custeado por verba da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp) (2010/11450-9).

Neste ensaio clínico prospectivo duplo-cego randomizado foram avaliados 104 pacientes com diagnóstico de OA do(s) joelho(s), que já se encontravam em tratamento no grupo de doenças osteometabólicas do IOT-HCFMUSP. Nosso tratamento habitual consiste em educação por meio de aulas, apostilas, material audiovisual e orientação com médicos

ortopedistas, nutricionista, psicóloga, terapeuta ocupacional, fisioterapeuta, educador físico e assistente social. Todos os pacientes, excetuando-se aqueles com contraindicações, fazem uso de analgésicos de demanda (paracetamol e codeína). De acordo com o alinhamento dos joelhos, também se indica o uso de palmilhas. Nenhum paciente faz uso rotineiro de anti-inflamatórios não hormonais (AINH) e seu uso foi desencorajado durante todo o estudo, até no período de sete dias antes do procedimento.

Critérios de inclusão

- preencher os critérios diagnósticos de osteoartrite da American College of Rheumatology;¹⁴
- compreender, concordar com e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido;
- ausência de história de fratura prévia no joelho a ser estudado;
- ausência de história de cirurgia anterior no joelho a ser estudado;
- ausência de histórico de alergia a qualquer das substâncias usadas;
- não ter realizado qualquer infiltração no joelho estudado nos últimos seis meses;
- estar em tratamento no grupo há pelo menos seis meses;
- não ter feito uso de AINH nos últimos sete dias.

Critérios de exclusão

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

Uma semana antes da infiltração foram aplicados o termo de consentimento livre e esclarecido, a escala analógica visual de dor (VAS),¹⁵ os questionários WOMAC¹⁶ e Lequesne.¹⁷ A escala visual e os questionários também foram respondidos uma semana após a infiltração (semana um), quatro semanas após (semana quatro) e 12 semanas após (semana 12). Foram avaliadas as radiografias em AP + P com carga do joelho afetado e a classificação radiológica foi realizada por três observadores com o uso da classificação de Kellgren e Lawrence.¹⁸

A amostra de pacientes foi estimada com o cálculo de um n que permitisse poder estatístico de 80% e nível de significância de 5%. Os pacientes foram randomizados em dois grupos de 52 pacientes cada (Grupos 1 e 2) por meio de randomização simples gerada por programa de computador. O pesquisador que fez a randomização não conhecia os pacientes e não participou de nenhuma intervenção. Os três pesquisadores que fizeram as infiltrações não tiveram contato em nenhum outro momento com os pacientes. Os pesquisadores que aplicaram os questionários, tanto no momento pré-procedimento quanto nos retornos com uma, quatro e 12 semanas, não sabiam a que grupo

pertenciam os pacientes. Não foi permitido aos pacientes saber a que grupo pertenciam ou ver o que estava sendo infiltrado.

Os pacientes do Grupo 1 foram submetidos a procedimento de viscosuplementação do joelho artrítico por meio de infiltração de 6 mL de Hylan GF-20. Os pacientes do Grupo 2 foram submetidos a procedimento de viscosuplementação do joelho artrítico por meio de infiltração com 6 mL de Hylan GF-20 e 1 mL (20 mg) de hexacetono de triancinolona.

Todos os procedimentos foram feitos em ambiente ambulatorial com o uso da mesma técnica. A infiltração do joelho foi feita com o paciente sentado com os joelhos a 90 graus e pernas para fora da maca. A via de acesso escolhida para a injeção articular foi a anterolateral.¹⁹ Os procedimentos foram efetuados por três pesquisadores com experiência em viscosuplementação. Logo após o procedimento os pacientes foram liberados sem restrições, com orientação de uso de paracetamol 500 mg de 6/6 horas por três dias.

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

As características quantitativas foram descritas segundo grupos com uso de medidas resumo (média, desvio padrão, mediana, mínimo, máximo) e comparadas entre os grupos com o uso do teste t de Student.

As escalas de dor e funcionalidade foram descritas segundo grupos e momentos de avaliação com o uso de medidas resumo e comparados os valores entre grupos e momentos com uso de análises de variâncias com medidas repetidas, com dois fatores que supunham matriz de correlações autorregressivas de ordem 1 entre os momentos, seguidas de comparações múltiplas de Tukey para comparar os grupos e os momentos dois a dois. A figura 1 exhibe o fluxograma do estudo.

A tabela 1 descreve as características nominais dos pacientes segundo grupos e os resultados dos testes de associação. Nessa tabela observa-se que as características avaliadas não apresentaram associação estatisticamente significativa com os grupos de pacientes ($p > 0,05$), ou seja, os grupos eram homogêneos para as características nominais avaliadas.

A tabela 2 descreve as características numéricas dos pacientes segundo grupos e os resultados dos testes de associação. Nessa tabela observa-se que as características avaliadas são em média estatisticamente iguais nos dois grupos de pacientes ($p > 0,05$).

As características numéricas dos escores pré-operatórios foram em média estatisticamente iguais nos dois grupos de pacientes com $p > 0,05$ (tabela 3).

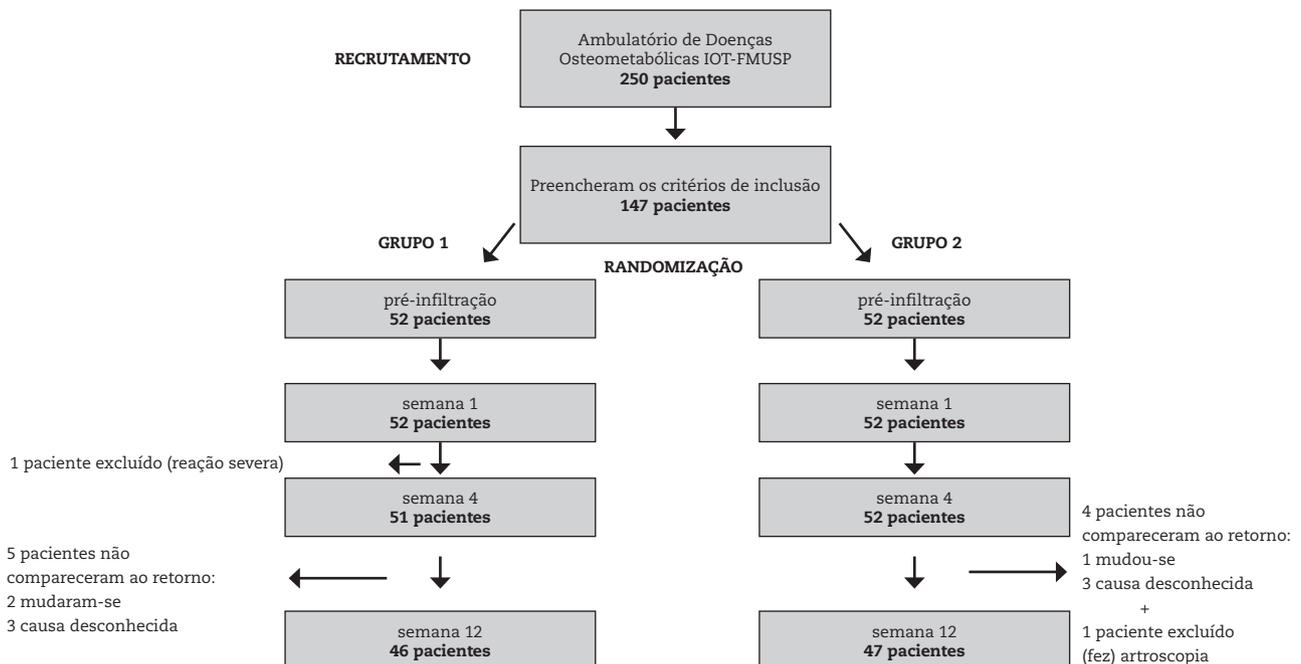
A tabela 3 apresenta os resultados para os questionários VAS, WOMAC, WOMAC dor e Lequesne em todos os momentos avaliados.

A figura 2 apresenta os resultados do questionário WOMAC, com redução estatisticamente significativa no Grupo 1 a partir da quarta semana em relação ao pré ($p < 0,05$). O Grupo 2 apresenta redução média estatisticamente significativa do pré para as demais semanas ($p < 0,05$) e estabiliza. O valor médio do WOMAC na semana um foi estatisticamente menor no Grupo 2 em comparação com o Grupo 1 ($p = 0,038$).

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

Variável	Grupo 1		Grupo 2		Total		p
	n	%	n	%	n	%	
Gênero							0,819
Masculino	13	25	12	23,1	25	24	
Feminino	39	75	40	76,9	79	76	
Etnia							0,823#
Oriental	1	1,9	1	1,9	2	1,9	
Branco	33	63,5	36	69,2	69	66,3	
Negro	4	7,7	5	9,6	9	8,7	
Pardo	14	26,9	10	19,2	24	23,1	
Kellgreen & Lawrence							0,969
1	7	13,5	6	11,5	13	12,5	
2	14	26,9	16	30,8	30	28,8	
3	18	34,6	18	34,6	36	34,6	
4	13	25	12	23,1	25	24	

Resultado do teste qui-quadrado; # resultado do teste exato de Fisher.

**Figura 1 - Fluxograma do estudo.**

Pela figura 3 observa-se que a escala de dor (VAS) apresenta resultados com redução estatisticamente significativa do pré para os demais momentos em ambos os grupos ($p < 0,05$), porém no Grupo 2 a redução média é quantitativamente maior. Na semana um o valor médio da escala de dor foi

significativamente menor no Grupo 2 em comparação com o Grupo 1 ($p = 0,014$).

Na figura 4, o valor médio de Lequesne reduz com significância estatística do pré para os momentos a partir da quarta semana ($p < 0,05$) no Grupo 1. No Grupo 2 a

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

Variável	Grupo	Média	DP	IC (95%)		n	p
				MIN	MAX		
Idade	1	60,75	11,71	57,49	64,01	52	0,062
	2	64,65	9,14	62,11	67,2	52	
Peso	1	79,63	14,6	75,57	83,7	52	0,136
	2	75,77	11,47	72,58	78,96	52	
Altura	1	1,63	0,09	1,6	1,65	52	0,773
	2	1,62	0,08	1,6	1,64	52	
IMC	1	30,18	5,24	28,72	31,64	52	0,157
	2	28,87	4,08	27,73	30	52	

Tabela 3 - Descrição das escalas segundo grupos e momentos avaliados

Variável	Momento	Média	DP	IC (95%)		n	Média	DP	IC (95%)		n
				inf	sup				inf	sup	
WOMAC	Pré	50,21	16,15	45,71	54,71	52	54,54	17,58	49,65	59,43	52
	Semana 1	45,83	18,52	40,67	50,98	52	34,38	20,04	28,81	39,96	52
	Semana 4	39	17,87	33,97	44,03	51	31,75	17,58	26,86	36,64	52
	Semana 12	34,48	19,25	28,76	40,19	46	36,43	16,5	31,58	41,27	47
	Semana 24	36,72	19,05	31,06	42,37	46	38,11	16,72	33,2	43,01	47
WOMAC dor	Pré	9,94	3,64	8,93	10,96	52	10,85	3,68	9,82	11,87	52
	dor	8,87	4,54	7,6	10,13	52	7,04	4,37	5,82	8,25	52
	Semana 4	7,68	3,95	6,52	8,84	51	6,92	4,28	5,74	8,1	52
	Semana 12	6,74	3,7	5,64	7,84	46	7,02	3,6	5,97	8,08	47
VAS	Semana 24	7,33	3,72	6,22	8,43	46	7,47	3,37	6,48	8,46	47
	Pré	67,27	20,08	61,68	72,86	52	70,21	23,59	63,64	76,78	52
	Semana 1	55,29	26,52	47,91	62,67	52	38,52	24,65	31,66	45,38	52
	Semana 4	50,41	24,1	43,63	57,19	51	37,4	25,24	30,38	44,43	52
Lequesne	Semana 12	46,22	26,18	38,44	53,99	46	46,7	23,51	39,71	53,68	47
	Semana 24	49,41	21,94	42,74	56,08	46	50,15	23,46	43,26	57,04	47
	Pré	13,24	3,85	12,17	14,31	52	13,86	4,18	12,69	15,02	52
	Semana 1	11,86	4,05	10,74	12,99	52	10,93	4,73	9,61	12,25	52
Lequesne	Semana 4	10,96	4,13	9,8	12,12	51	9,7	4,12	8,55	10,85	52
	Semana 12	9,73	4,05	8,52	10,93	46	10,87	3,79	9,74	12	47
Lequesne	Semana 24	10,32	4,27	9,02	11,62	46	11,45	3,7	10,36	12,53	47

redução média do pré para as demais semanas já ocorre com significância estatística a partir da primeira semana ($p < 0,05$), porém na semana 24 o valor médio do Lequesne nesse grupo se iguala estatisticamente ao valor pré ($p = 0,076$). Não há diferença estatística entre os grupos em nenhum momento.

As figuras de 2 a 4 sugerem redução mais precoce nas escalas WOMAC e VAS no Grupo 2. A figura 3 não sugere diferença no Lequesne entre os grupos, mas parece que os comportamentos do Lequesne ao longo das avaliações não é o mesmo.

Não existiu diferença estatística entre os grupos quanto à ocorrência de efeitos adversos (EA) ao procedimento de VS (tabela 4). Do total de pacientes, 17,3% relataram algum tipo de dor ou desconforto após a infiltração e 4,8% apresentaram derrame articular. Apenas um paciente do Grupo 1 apresentou muita dor e grande derrame articular e foi submetido à punção com esvaziamento do derrame e infiltração com corticosteroide para alívio dos sintomas. Esse paciente foi excluído do restante do estudo. Todos os outros pacientes com efeitos adversos apresentaram sintomas leves e foram tratados com gelo, analgésicos e repouso.

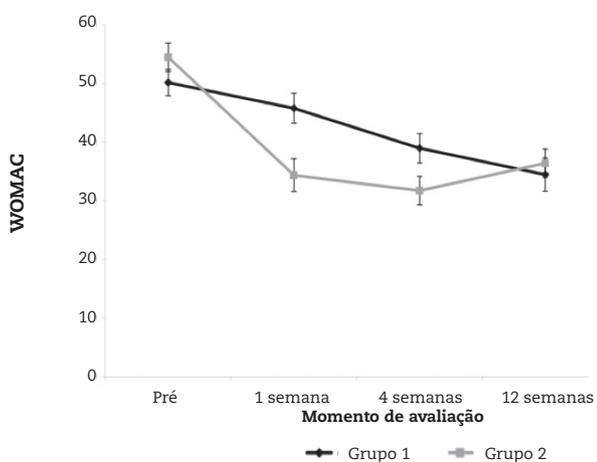


Figura 2 - Perfis médios e respectivos erros padrões do escore WOMAC segundo grupos.

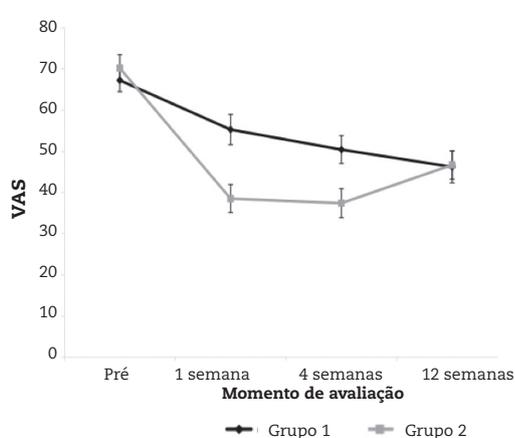


Figura 3 - Perfis médios e respectivos erros padrões do escore VAS segundo grupos.

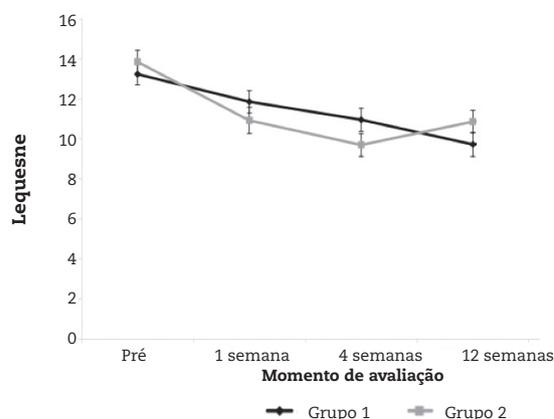


Figura 4 - Perfis médios e respectivos erros padrões do escore Lequesne segundo grupos.

Tabela 4 - Descrição da ocorrência dos efeitos adversos segundo grupos e resultado dos testes de associação

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

Discussão

Foi observada melhoria em todos os pacientes, mas os valores da VAS e do WOMAC diminuíram para níveis inferiores e mais cedo no grupo que associou corticosteroide à VS (Grupo 2). Esse fenômeno pode ser explicado pelo mecanismo de ação mais rápido do corticoide, como observado na literatura.^{13,20} As figuras de 2 a 4 mostraram dois padrões de curvas diferentes para cada grupo nas primeiras quatro semanas, provavelmente por causa do efeito da corticosteroide. O Grupo 1 mostrou uma curva mais suave, denotando o mecanismo mais “modulador” de ação da AH. Após quatro semanas os resultados são semelhantes.

Não se pode ter certeza de como a adição de corticosteroides afeta o efeito modificador da doença do AH, apesar do resultado clínico semelhante. Para avaliar a progressão da doença não foram usados métodos objetivos, tais como espaço articular (JSW)^{2,21} ou estudos avançados de imagem, como ressonância nuclear magnética (RNM).²² Há também preocupação sobre a condrotoxicidade dos corticosteroides IA, mas uma revisão da literatura mostra evidências de segurança suficiente sobre esse assunto.²³ Ensaio clínico com dois anos de seguimento

observou ausência de perda de espaço articular após IA de hexacetonido de triancinolona em intervalos de três meses.²⁴

Os condrócitos osteoartíticos são deficientes em receptores de glucocorticoides²⁵ e a fraca resposta aos corticosteroides circulantes pode ser um dos fatores envolvidos com os níveis mais elevados de citocinas e metaloproteinases na articulação OA. Portanto, além de melhorar os resultados iniciais de VS, pode-se especular que a adição de hexacetonido de triancinolona poderia mesmo afetar os resultados a longo prazo de forma positiva. Mais estudos são necessários sobre esse assunto.

O presente estudo tem algumas limitações. O uso de analgésicos ou qualquer tratamento não farmacológico não foi controlado. Acreditamos que a VS é um procedimento que não deve excluir qualquer outro tipo de tratamento OA, farmacológico ou não. Mantivemos o tratamento habitual e os pacientes foram encorajados a continuar a usar qualquer medicamento que estavam usando antes de VS, como descrito anteriormente. Este é um estudo pragmático, que foca não apenas na eficácia ou segurança, mas tenta inserir VS em um contexto do mundo real, com o conceito de eficácia.²⁶

Como mencionado anteriormente, escores clínicos, tais como WOMAC e Lequesne, não são capazes de individualizar um joelho do outro quando o paciente tem OA bilateral. Portanto, no presente estudo, os pacientes com doença bilateral tiveram os dois joelhos tratados com a mesma droga e apenas o joelho relatado como "pior" pelo paciente foi considerado. A literatura mostra melhores resultados para VS em pacientes com OA menos grave,²⁷ ou seja, níveis mais baixos de K&L, mas os nossos resultados não mostraram associação estatística.

O presente estudo não tem um grupo placebo com injeção salina. Existem vários estudos comparando placebo vs VS, bem como comparando injeção placebo vs corticosteroides. Nosso objetivo é melhorar os resultados de VS, pois acreditamos que a questão de sua eficácia já está respondida na literatura de hoje.^{12,20} Com isso, o presente estudo contou com grupo controle que também recebeu tratamento (VS), o que evitou os problemas éticos do uso de um grupo placebo.

A maioria dos produtos de AH disponíveis no mercado tem de ser administrada por meio de três a cinco injeções semanais. O regime adotado para este estudo foi uma única injeção de 6 mL de Hylan GF-20, que só é aceito para esse produto em particular.²⁸ Com relação ao tipo de AH usado para VS, não há evidência convincente de superioridade de um produto sobre o outro em relação ao peso molecular, à concentração ou ao número de ligações cruzadas.^{12,20} Acreditamos que os resultados do presente estudo podem ser extrapolados para procedimento VS em geral.

Os efeitos adversos (AE) podem ocorrer em 4,2% dos pacientes, tais como derrame do joelho, dor, calor e eritema.²⁹ O presente estudo observou uma taxa mais elevada de dor e uma taxa semelhante de derrame. Curiosamente, não houve diferença estatística entre os grupos de AE. Outro resultado inesperado foi a ausência, em uma semana, de uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos, quando usa a subescala de dor do WOMAC ($p = 0,324$), ao contrário do encontrado para o comparação com o WOMAC total no mesmo momento. Isso pode comprovar o bom efeito analgésico da VS.

Conclusão

A adição de 1ml de hexacetonido de triancinolona melhorou significativamente os resultados de dor e função no curto prazo da viscosuplementação.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, Arnold LM, Choi H, Deyo RA, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):26-35.
2. Martel-Pelletier J, Boileau C, Pelletier JP, Roughley PJ. Cartilage in normal and osteoarthritis conditions. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22(2):351-84
3. Projeção da população do Brasil por sexo e idade – 1980-2050 [database on the Internet. IBGE. 2008. Available from: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2008/projecao.pdf.
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. Rezende MU, Gobbi RG. Tratamento medicamentoso da osteoartrose do joelho. *Rev Bras Ortop.* 2009;44(1):14-9.
6. Camanho GL. Tratamento da Osteoartrose do Joelho. *Rev Bras Ortop.* 2001;36(5):135-40.
7. Hollander JL. The use of intra-articular hydrocortisone, its analogs and its higher esters in arthritis. *Ann N Y Acad Sci.* 1955;61(2):511-6.
8. Rezende MU, Campos GC. Viscosuplementação. *Rev Bras Ortop.* 2012;47(2):158-62.
9. Prieto JG, Pulido MM, Zapico J, Molina AJ, Gimeno M, Coronel P, et al. Comparative study of hyaluronan derivatives: rheological behaviour, mechanical and chemical degradation. *Int J Biol Macromol.* 2005;35(1-2):63-9.
10. 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 hyaluronan acid in knee osteoarthritis: the AMELIA project. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(11):1957-62.
11. Yasuda T. Hyaluronan inhibits prostaglandin E2 production via CD44 in U937 human macrophages. *Tohoku J Exp Med.* 2010;220(3):229-35.
12. 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.
13. Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, Price LL, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(12):1704-11.

14. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum.* 1986;29(8):1039-49.
15. Carlsson AM. Assessment of chronic pain. I. Aspects of the reliability and validity of the visual analogue scale. *Pain.* 1983;16(1):87-101.
16. Fernandes MI. Tradução e validação do questionário de qualidade de vida específico para osteoartrose WOMAC (Western Ontario McMaster Universities) para a língua portuguesa. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2003.
17. Marx FC, Oliveira LM, Bellini CG, Ribeiro MCC. Tradução e validação cultural do questionário algo funcional de Lequesne para osteoartrite de joelhos e quadris para a língua portuguesa. *Rev Bras Reumatol.* 2006;46(4):253-60.
18. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1957;16(4):485-93.
19. Esenyel C, Demirhan M, Esenyel M, Sonmez M, Kahraman S, Senel B, et al. Comparison of four different intra-articular injection sites in the knee: a cadaver study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2007;15(5):573-7.
20. 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.
21. Reichmann WM, Maillefert JF, Hunter DJ, Katz JN, Conaghan PG, Losina E. Responsiveness to change and reliability of measurement of radiographic joint space width in osteoarthritis of the knee: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011;19(5):550-6.
22. Hunter DJ, Zhang W, Conaghan PG, Hirko K, Menashe L, Li L, et al. Systematic review of the concurrent and predictive validity of MRI biomarkers in OA. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011;19(5):557-88.
23. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Intra-articular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(2):CD005328.
24. Raynauld JP, Buckland-Wright C, Ward R, Choquette D, Haraoui B, Martel-Pelletier J, et al. Safety and efficacy of long-term intra-articular steroid injections in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48(2):370-7.
25. DiBattista JA, Martel-Pelletier J, Wosu LO, Sandor T, Antakly T, Pelletier JP. Glucocorticoid receptor mediated inhibition of interleukin-1 stimulated neutral metalloprotease synthesis in normal human chondrocytes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72(2):316-26.
26. Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(5):499-505.
27. Lussier A, Cividino AA, McFarlane CA, Olszynski WP, Potashner WJ, De Medicis R. Viscosupplementation with hylan for the treatment of osteoarthritis: findings from clinical practice in Canada. *J Rheumatol.* 1996;23(9):1579-85.
28. 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.
29. 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.