Visco-suplementação no tratamento da OA

Revisão de evidencias – junho 2019

CLARICE ALEGRE PETRAMALE

Contexto

- Injeções intra-articulares de HA (viscossuplementação), entre muitas outras opções são usadas no tratamento da OA com as finalidades de:
  - Reduzir a dor
  - Melhorar a funcionalidade da articulação afetada
  - Melhorar a qualidade de vida
  - Postergar a necessidade de substituir a articulação por próteses.
- Na FDA os produtos de HA (vários) são registrados como produtos para a saúde.
- Na Anvisa, a escolha de registrar como medicamento ou produto para a saúde é do fabricante.
- Os HA estão na lista A de produtos do Intercâmbio UNIMED

Evidências sobre HA

- Estudos pequenos, com alto risco de viéses tem sido usados para demonstração de que o benefício é superior ao placebo.
- Inúmeras RS desses artigos estão disponíveis na literatura.
- Quando se retiram das RS os estudos com alto risco de viés, o benefício desaparece ou é marginal.
- A CONITEC avaliou a matéria em 2014 e recomendou pela não incorporação de HA intra-articular no SUS
- O Rol da ANS prevê desde 2010 um procedimento genérico de infiltração intra-articular de medicamentos no qual se inclui HA.
- TUSS 30713137.

A demanda da UNIMED Brasil

- Atualização das evidências sobre HA e outros tratamentos para a OA
- Busca das recomendações sobre HA intra-articular em outros países
- Elaboração de PTC
- Apresentação da matéria à CTNMBE para deliberação
- Encaminhamento à CNA e ANS
- Orientação aos associados sobre o melhor tratamento conservador para OA

Pergunta de Pesquisa

P (população)	Pacientes com osteoartrite de joelhos (OA)
I (intervenção)	Qualquer tipo de ácido hialurônico (viscosuplementação)
C (comparador)	Placebo, corticóides intra-articulares, analgésicos e anti-inflamatórios orais
O (outcomes /desfechos)	Desfecho recomendados para estudos de OA (ex. Dor, Função)

Método de Busca

- Com base no relatório da CONITEC, foi realizada uma pesquisa nas bases Pubmed, Cochrane e Lilacs entre 01/01/2014 a 04/06/2019, de forma a verificar a existência de novos artigos após a publicação daquele parecer.
- Foram incluídos somente revisões sistemáticas com metanálise, com preferência para as de maior qualidade, mais atualizadas e que estudaram ampla gama de terapias.
- Não foram incluídos estudos com comparadores considerados experimentais (ex: PRP, ozonioterapia), nem artigos que avaliavam diferentes posologias da VS (dosagem e número de aplicações)

Estratégia de busca de artigos, resultados, artigos excluídos e incluídos

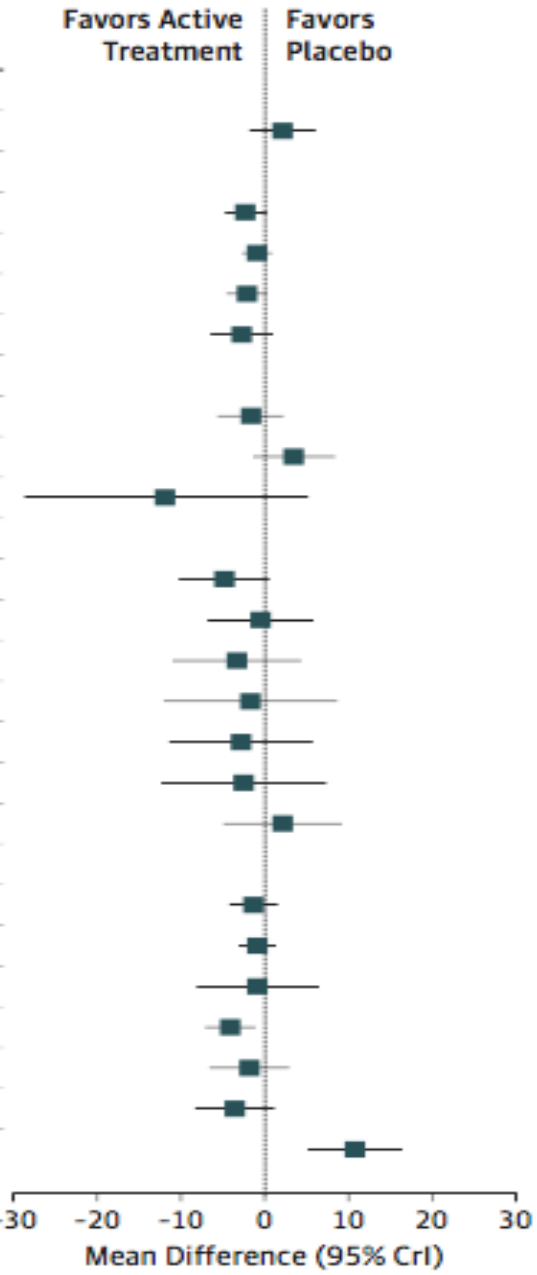
Base	Termos	Resultados	Artigos incluídos	Artigos excluídos
Pubmed- Busca por revisões sistemáticas com metanálises – Publicação entre 01/01/2014 a 04/06/2019	"hyaluronic acid"[All Fields] AND "osteoarthritis"[All Fields] AND "Knee"[All Fields] AND (systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp]) AND ("2014/01/01"[PDAT]: "2019/06/04"[PDAT])	71	02	69 artigos: 8 RS sem metanálise; 50 não atende PICO; 11 estudos com poucos comparadores
Cochrane - Busca por revisões sistemáticas com metanálises – Publicação entre 01/01/2014 a 04/06/2019	MeSH descriptor: [Osteoarthritis, Knee] explode all trees MeSH descriptor: [Hyaluronic Acid] explode all trees #1 and #2	2	0	2 artigos: Não atende PICO
Lilacs - Busca por revisões sistemáticas com metanálises – Publicação entre 01/01/2014 a 04/06/2019	ácido hialuronico joelho AND (instance:"regional") AND (db:("LILACS") AND year_cluster:("2014" OR "2015" OR "2016" OR "2018" OR "2017"))	16	0	16 artigos: 1 estudo: RS sem metanálise; 16 não atende PICO

RS Selecionada: **Gregori et al – 2018**

- Revisão sistemática e metanálise em rede de ECRs de intervenções farmacológicas a longo prazo (12 meses ou mais) para tratamento da OAJ.
- O desfecho primário foi a redução de dor em 12 meses.
- Os desfechos secundários: melhoria da função física e estrutura articular.
- 47 ECR; total de 22.037 pacientes.
- 33 intervenções farmacológicas diferentes:
- Analgésicos, antioxidantes, agentes de ação óssea, anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs), medicamentos de aplicação intrarticulares como ácido hialurônico e corticosteroides, drogas de ação lenta como glucosamina e sulfato de condroitina e “supostos modificadores de doença” como cindunistat e sprifermin.

Figure 3. Forest Plot for the Estimates of Long-term Treatment Effects of Interventions on Knee Pain That Excluded Trials at High Risk of Bias

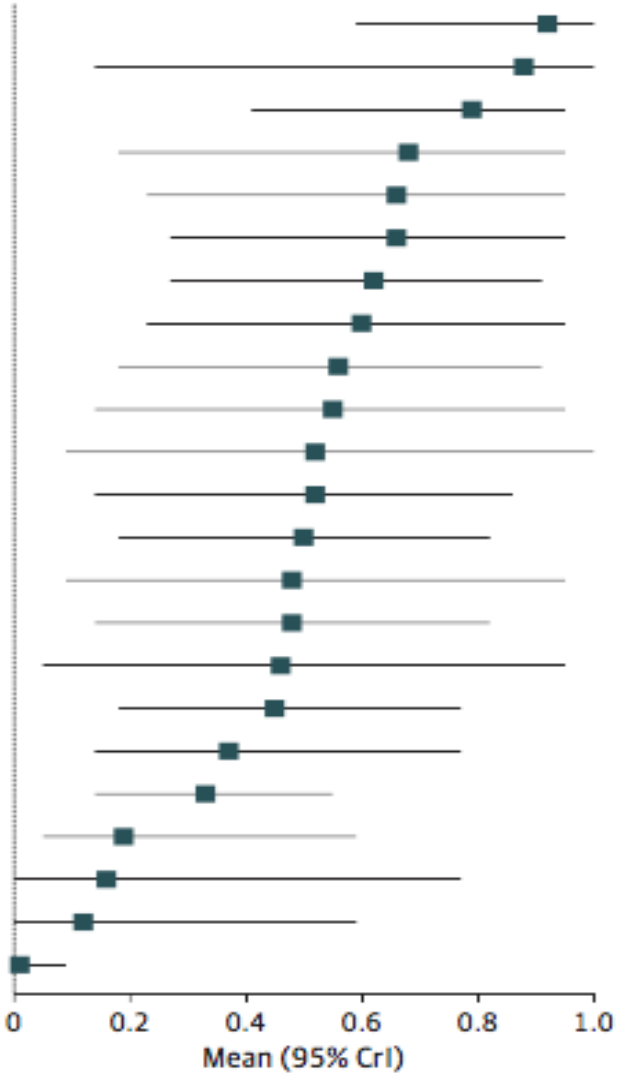
Type of Intervention	No. of Trials	No. of Patients	Mean Difference (95% CrI)
Antioxidants			
Vitamin E	1	59	2.13 (-1.77 to 6.08)
Bone-acting agents			
Calcitonin	1	695	-2.24 (-4.73 to 0.22)
Risedronate	2	2047	-0.93 (-2.70 to 0.85)
Strontium ranelate	1	899	-2.11 (-4.55 to 0.34)
Vitamin D	2	310	-2.73 (-6.48 to 1.00)
Intra-articular hyaluronate and corticosteroid injections			
Hyaluronic acid	5	605	-1.68 (-5.67 to 2.25)
Triamcinolone	1	70	3.50 (-1.41 to 8.44)
Hyaluronic acid plus triamcinolone	1	16	-11.91 (-28.71 to 5.11)
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs			
Celecoxib	3	690	-4.81 (-10.26 to 0.55)
Diclofenac	4	860	-0.47 (-6.85 to 5.82)
Etoricoxib	2	780	-3.28 (-11.04 to 4.40)
Licofelone	1	147	-1.66 (-12.08 to 8.68)
Naproxen	3	624	-2.82 (-11.38 to 5.71)
Nimesulide	1	183	-2.53 (-12.38 to 7.31)
Rofecoxib	1	516	2.12 (-4.93 to 9.27)
Symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis and putative disease-modifying agents			
Chondroitin sulfate	5	731	-1.31 (-4.17 to 1.50)
Cindunistat	1	971	-0.92 (-3.17 to 1.34)
Diacerein	1	85	-0.90 (-8.16 to 6.45)
Glucosamine sulfate	2	207	-4.10 (-7.14 to -1.12)
Glucosamines	2	286	-1.81 (-6.56 to 2.95)
Glucosamines plus chondroitin sulfate	2	280	-3.60 (-8.31 to 1.09)
Sprifermin	1	122	10.78 (5.16 to 16.40)



Estimates are expressed on a 0 to 100 scale. Point estimates refer to the posterior mean. The bars indicate 95% credibility intervals (CrIs).

Figure 4. Surface Under the Cumulative Ranking Curve for Knee Pain That Excluded Trials at High Risk of Bias

Type of Intervention	No. of Trials	Mean (95% CrI)
Glucosamine sulfate	2	0.92 (0.59-1.00)
Hyaluronic acid plus triamcinolone	1	0.88 (0.14-1.00)
Celecoxib	3	0.79 (0.41-0.95)
Vitamin D	2	0.68 (0.18-0.95)
Glucosamines plus chondroitin sulfate	2	0.66 (0.23-0.95)
Calcitonin	1	0.66 (0.27-0.95)
Strontium ranelate	1	0.62 (0.27-0.91)
Etoricoxib	2	0.60 (0.23-0.95)
Glucosamines	2	0.56 (0.18-0.91)
Naproxen	3	0.55 (0.14-0.95)
Nimesulide	1	0.52 (0.09-1.00)
Hyaluronic acid	5	0.52 (0.14-0.86)
Chondroitin sulfate	5	0.50 (0.18-0.82)
Diacerein	1	0.48 (0.09-0.95)
Cindunistat	1	0.48 (0.14-0.82)
Licofelone	1	0.46 (0.05-0.95)
Risedronate	2	0.45 (0.18-0.77)
Diclofenac	4	0.37 (0.14-0.77)
Placebo	21	0.33 (0.14-0.55)
Rofecoxib	1	0.19 (0.05-0.59)
Vitamin E	1	0.16 (0-0.77)
Triamcinolone	1	0.12 (0-0.59)
Sprifermin	1	0.01 (0-0.09)



The surface under the cumulative ranking curve would be 0 when a treatment is certain to be the worst and 1 when a treatment is certain to be the best.[27] The bars indicate 95% credibility intervals.

Limitações

- Houve grande incerteza em relação a todas as estimativas.
- Apenas 13 das 33 intervenções foram estudadas em dois ou mais ensaios e houve poucas comparações diretas.
- Menos de 60% dos ensaios incluíram mais de 100 participantes por grupo, o que pode introduzir viés devido a pequenos efeitos do estudo.
- 30% dos estudos eram de baixa qualidade metodológica e apresentavam alto risco de viés. Uma análise de subgrupo excluindo esses estudos resultou na perda de uma associação significativa de celecoxibe com melhora na dor.
- Os dados foram agrupados após pelo menos 12 meses de acompanhamento. No entanto, evidências de alguns dos estudos incluídos que tiveram medições repetidas mostraram que os padrões de dor estabilizaram após 12 meses.
- Por falta de estudos de comparação direta estimou-se uma probabilidade de classificação de eficácia entre as diferentes terapias, mas tem limitações e os resultados devem ser interpretados com cautela.
- A segurança não foi uma medida de resultado no presente estudo.
- A metanálise de rede não considerou intervenções não farmacológicas ou baseadas em procedimentos.

Conclusão

- Esta revisão sistemática e metanálise de rede estudou múltiplas intervenções em pacientes com osteoartrite do joelho e pelo menos 12 meses de acompanhamento,
- Houve incerteza em torno das estimativas do tamanho do efeito no controle da dor para todas as comparações feitas com placebo.
- ECRs maiores são necessários para resolver a incerteza em torno da eficácia dos medicamentos e tratamentos para a osteoartrite do joelho.

Systematic Review for Effectiveness of Hyaluronic Acid in the Treatment of Severe Degenerative Joint Disease (DJD) of the Knee – AHRQ- 2015 Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) EUA

- Parecer da (AHRQ), com objetivo de avaliar o uso de injeções intra-articulares de HA em indivíduos com OAJ. Os desfechos analisados foram melhorias na função e qualidade de vida, assim como a eliminação ou retardo na necessidade de substituição total do joelho (65 anos ou mais).
- Foram incluídos 63 artigos no parecer; 25 ECRs estudaram desfechos de função, qualidade de vida, artroplastia e/ou eventos adversos; 20 séries de casos ou estudos de coorte prospectivos e 18 relatos de caso foram avaliados para eventos adversos.
- Três ECRs e 13 estudos observacionais estudaram a necessidade de artroplastia do joelho após a administração de injeções de HA.

Resultados- AHRQ

- um ECR estudou o adiamento da cirurgia e encontrou um atraso não significativo em comparação com placebo; dois ECRs estudaram o mesmo desfecho, porem apenas como desfecho secundário;
- Dezoito ECRs com pacentes acima de 65 anos ou mais relataram resultados funcionais da injeção intra-articular de HA: a análise combinada de dez estudos controlados por placebo mostrou diferença média de -0,23 (IC95% - 0,34, -0,02) favorecendo o HA aos 6 meses de seguimento. A durabilidade do efeito não pôde ser avaliada devido à curta duração da maioria dos estudos.
- Poucos ensaios head to head avaliaram a superioridade de um produto versus outro. Três ECRs que compararam as mudanças na QV em participantes tratados com HA e placebo não relataram diferenças entre o tratamento ativo e o placebo.
- Duas revisões sistemáticas recentes e de alta qualidade que conduziram metanálise dos efeitos do AH sobre a dor e a função (agrupando 71 e 52 ECRs para o desfecho da dor, respectivamente) mostraram um efeito significativo e clinicamente importante do HA, mas uma análise de subgrupo que incluiu apenas os estudos com baixo risco de viés reduziu o efeito médio do AH para menos que a diferença estabelecida como clinicamente significativa.
- Estudos de HA intra-articular relataram poucos eventos adversos graves, sem diferença estatisticamente significativa nas taxas de eventos adversos graves ou não graves entre os grupos tratados com HA e com placebo.

Implicações para Tomada de Decisão Clínica e Política- AHRQ

As evidências identificadas para o presente estudo são insuficientes para apoiar uma decisão sobre a eficácia da injeção intra-articular de HA com base em adiar ou evitar uma cirurgia de substituição da articulação .

- Além disso, a força da evidência é insuficiente quanto à eficácia do HA para melhorar a qualidade de vida ou função na população de 65 anos ou mais.

Busca complementar

- Guidelines de Agências de ATS
- NICE
- Austrália-
- Canadá
- Brasil
- AHRQ (EUA) Agency for Healthcare Research and Quality
- Cochrane: Revisão sistemática com metaanálise: exercicio físico para OA.

Revisão Cochranne- exercícios para a OAJ- atualizada em 2015

- Evidências de alta qualidade indicam que o exercício proporciona benefícios mantidos por pelo menos dois a seis meses após a interrupção do tratamento formal em termos de redução da dor
- Evidências de qualidade moderada mostram melhora na função física .A magnitude do efeito moderada (dois a seis meses), mas comparável às intervenções medicamentosas.
- Os intervalos de confiança em torno dos resultados agrupados demonstrados para redução da dor e melhoria da função física demonstram efeito clinicamente importante.
- Como os participantes da maioria dos estudos estavam cientes de seu tratamento, isso pode ter contribuído para sua melhora.
- Apesar da falta de cegamento, não diminuímos a qualidade da evidência, sendo improvável que novas pesquisas nessa área alterem as conclusões de nossa análise.

Immediate post-treatment effects of exercise for osteoarthritis of the knee

Patient or population: patients with knee OA
Settings: clinic or community
Intervention: land-based exercise
Comparison: no exercise

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	No exercise	Land-based exercise				
Pain Self-report questionnaires. Scale from 0-100 (0 represents no pain)	Mean pain in the control groups was **44 points**	Mean pain in intervention groups was **0.49 standard deviations lower** (0.39-0.59 lower) This translates to an absolute mean reduction of 12 (10-15) points compared with control group on a 0-100 scale[a]		3537 (44 studies)	⊕⊕⊕⊕ **High**	SMD -0.49 (-0.39 to -0.59) Absolute reduction in pain 12% (10%-15%); relative change 27% (21%-32%)[a] NNTB 4 (3-5)[b]
Physical function Self-report questionnaire. Scale from 0-100 (0 represents no physical disability)	Mean physical function in control groups was **38 points**	Mean physical function in intervention groups was **0.52 standard deviations lower** (0.39-0.64 lower) This translates to an absolute mean improvement of 10 (8-13) points on a 0-100 scale[c]		3913 (44 studies)	⊕⊕⊕○ **Moderate**[d]	SMD -0.52 (-0.39 to -0.64) Absolute improvement 10% (8%-13%); relative improvement 26% (20%-32%)[c] NNTB 4 (3-5)[b]
Quality of life Self-report questionnaire. Scale from 0-100 (100 is maximum quality of life)	Mean quality of life in control groups was **43 points**	Mean quality of life in intervention groups was **0.28 standard deviations higher** (0.15-0.4 higher) This translates to an absolute improvement of 4 (2-5) points on a 0-100 scale[e]		1073 (13 studies)	⊕⊕⊕⊕ **High**	SMD 0.28 (0.15-0.40) Absolute improvement 4% (2%-5%); relative improvement 9% (5%-13%)[e] NNTB 8 (5-14)[b]
Study withdrawals or dropouts	153 per 1000	137 per 1000		4607 (44 studies)	⊕⊕⊕⊕ **High**	OR 0.93 (0.75-1.15) Absolute risk reduction: 1% fewer events with exercise (2% fewer-2% more); relative risk reduction 6% fewer events with exercise (21% fewer-12% more) NNTH n/a[b]

Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Random, 95% CI	Year
-0.6	1.9	26	-1.1	1.9	20	1.8%	0.26 [-0.33, 0.84]	1989
-0.76	1.7	49	-0.31	1.6	19	2.1%	-0.27 [-0.80, 0.27]	1989
-1.38	1.99	47	-0.1	2.31	45	2.7%	-0.59 [-1.01, -0.17]	1992
-6.1	4.9	10	0.4	6.7	10	0.9%	-1.06 [-2.01, -0.11]	1996
-1.4	2.32	15	1.03	1.55	15	1.2%	-1.20 [-1.98, -0.41]	1997
-3	3.9	11	-0.1	6.7	12	1.1%	-0.50 [-1.34, 0.33]	1998
-27.4	28.7	54	-11.7	28.5	59	2.9%	-0.55 [-0.92, -0.17]	1998
-43.54	80.3	49	-28.49	80.3	49	2.8%	-0.19 [-0.58, 0.21]	1999
-1.44	2	59	-0.59	2.2	65	3.1%	-0.40 [-0.76, -0.04]	1999
-0.7	24.1	45	4	21.2	37	2.6%	-0.20 [-0.64, 0.23]	2000
-129.63	91	33	-33.83	111.5	36	2.2%	-0.93 [-1.43, -0.43]	2000
-10.6	19.5	83	1.5	19.4	43	2.9%	-0.62 [-0.99, -0.24]	2001
-79	88	22	-20	93	22	1.8%	-0.64 [-1.25, -0.03]	2001
-1.53	3.2	67	0.02	3.2	35	2.7%	-0.48 [-0.90, -0.07]	2002
-20.9	8.3	17	0.7	4.6	6	0.5%	-2.74 [-4.02, -1.47]	2002
-1.6	1.5	99	-0.4	1.6	33	2.8%	-0.78 [-1.19, -0.38]	2003
-2.45	3.9	22	0.61	5.1	21	1.7%	-0.66 [-1.28, -0.05]	2003
-1.19	2.94	21	-0.05	2.55	20	1.7%	-0.41 [-1.02, 0.21]	2003
-0.7	1.69	16	0.03	1.27	18	1.5%	-0.48 [-1.17, 0.20]	2004
-1.2	1.6	30	-0.5	1.7	32	2.2%	-0.42 [-0.92, 0.09]	2005
-1.8	14	30	0.3	15	31	2.2%	-0.14 [-0.65, 0.36]	2005
-2.2	1.7	73	-2	2.1	67	3.3%	-0.10 [-0.44, 0.23]	2005
-1.56	3.4	93	-0.41	2.8	89	3.5%	-0.37 [-0.66, -0.07]	2006
-1.67	3.28	41	-0.5	2.37	36	2.5%	-0.40 [-0.85, 0.05]	2007
-9	12	53	-1.75	12.8	54	2.9%	-0.58 [-0.97, -0.19]	2008
-2.2	4.1	29	-0.2	1.8	15	1.7%	-0.56 [-1.20, 0.07]	2009
-2.6	2.6	45	-0.4	2.7	44	2.6%	-0.82 [-1.26, -0.39]	2010
-62.5	296	11	0	35	12	1.1%	-0.29 [-1.12, 0.53]	2012
-2.3	1.3	24	-0.9	1.5	17	1.6%	-0.99 [-1.65, -0.33]	2012
		1174			962	62.7%	**-0.50 [-0.62, -0.38]**	

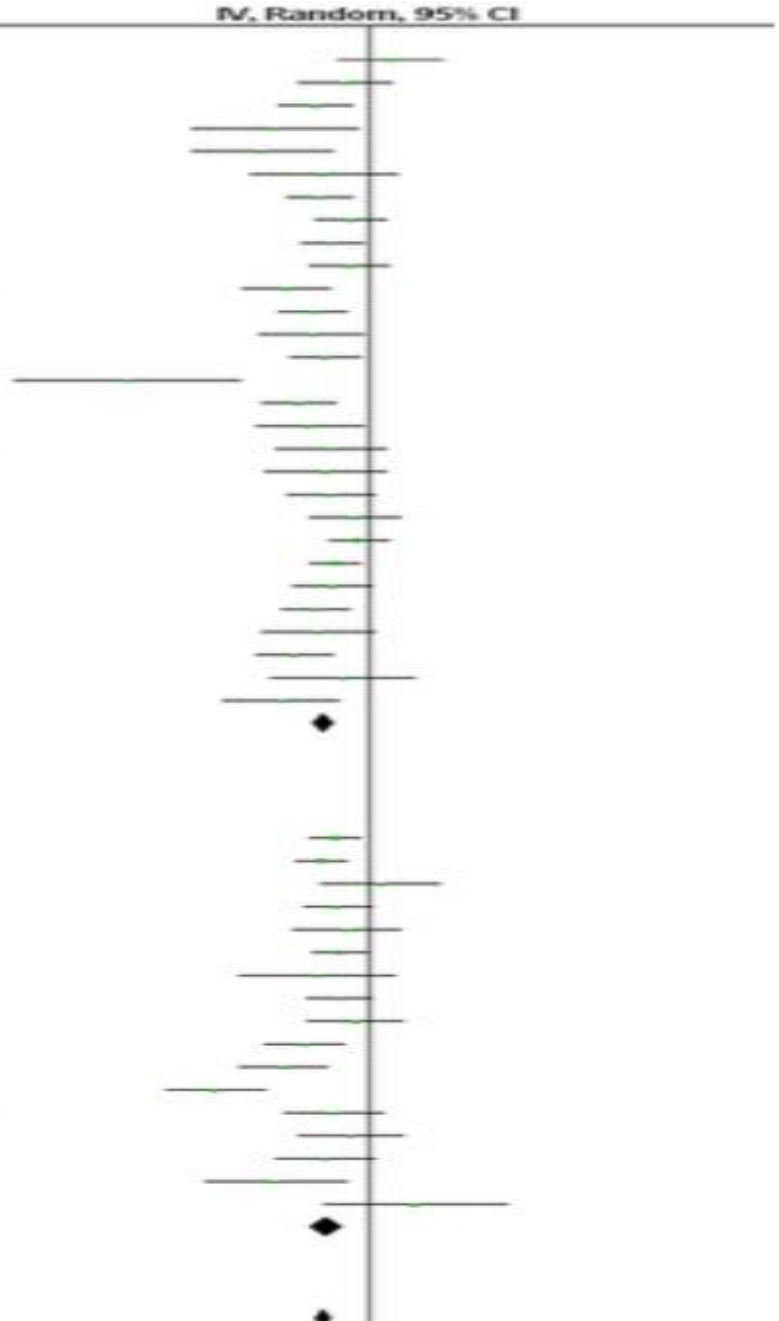
= 0.04; Chi² = 46.73, df = 28 (P = 0.01); I² = 40%
Z = 8.22 (P < 0.00001)

at scores

2.21	0.72	146	2.46	0.61	75	3.6%	-0.36 [-0.64, -0.08]	1997
2.14	0.6	144	2.46	0.61	75	3.6%	-0.53 [-0.81, -0.24]	1997
1.35	0.93	17	1.2	0.95	17	1.5%	0.16 [-0.52, 0.83]	2003
4.9	3.4	68	6.2	4.3	43	2.9%	-0.34 [-0.73, 0.04]	2004
15.39	5.7	22	16.64	4.7	19	1.7%	-0.23 [-0.85, 0.38]	2007
37.33	21.1	79	44.41	23.2	74	3.3%	-0.32 [-0.64, 0.00]	2007
71.1	110.1	11	138.2	112.6	10	1.0%	-0.58 [-1.46, 0.30]	2008
22.55	20.68	61	29.59	23.44	56	3.0%	-0.32 [-0.68, 0.05]	2008
38	12.5	25	39.7	12	27	2.0%	-0.14 [-0.68, 0.41]	2008
4.8	3.1	68	7.1	3.4	30	2.5%	-0.71 [-1.16, -0.27]	2008
4.2	3	36	7.3	3.4	36	2.3%	-0.96 [-1.45, -0.47]	2009
3.35	1.8	47	6.5	1.8	24	1.9%	-1.73 [-2.30, -1.16]	2010
7	7.5	25	10	7.5	25	2.0%	-0.39 [-0.95, 0.17]	2010
3.8	2.7	20	4.4	3.7	25	1.8%	-0.18 [-0.77, 0.41]	2011
24	15	26	32	18	26	2.0%	-0.48 [-1.03, 0.08]	2011
18.6	13.4	13	34.3	15.9	15	1.2%	-1.03 [-1.83, -0.23]	2012
10.78	4.31	10	8.33	4.36	6	0.8%	0.54 [-0.50, 1.57]	2012
		818			**583**	**37.3%**	**-0.47 [-0.65, -0.29]**	

= 0.08; Chi² = 38.16, df = 16 (P = 0.001); I² = 58%
Z = 5.03 (P < 0.00001)

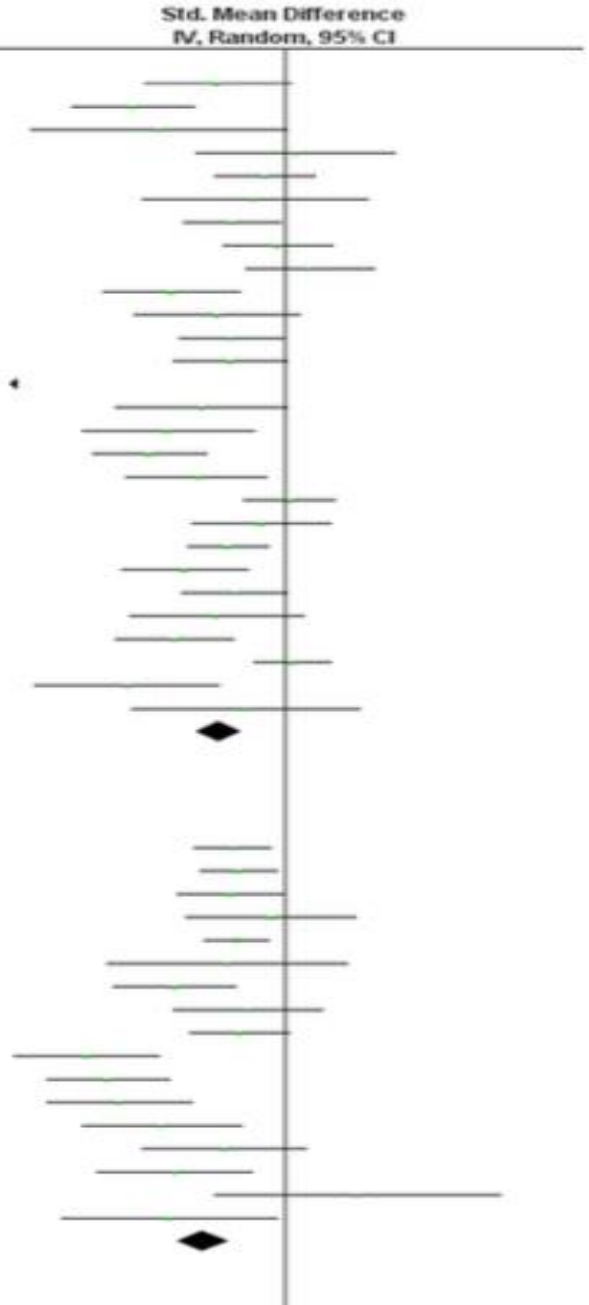
		1992			**1545**	**100.0%**	**-0.49 [-0.59, -0.39]**	



DOR

FUNÇÃO

Study or Subgroup	Exercise Mean	Exercise SD	Exercise Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI	Year
1.2.1 Change scores									
Minor 1989	-0.89	2.5	49	0.33	2.5	19	2.2%	-0.48 [-1.02, 0.05]	1989
Kovar 1992	-2.4	2.27	47	0.24	2.49	45	2.5%	-1.10 [-1.54, -0.66]	1992
Schilke 1996	-3.66	3.3	10	-0.42	3.5	10	1.2%	-0.91 [-1.84, 0.02]	1996
Bautch 1997	-2.82	7.78	15	-3.49	8.17	15	1.6%	0.08 [-0.63, 0.80]	1997
van Baar 1998	-1.3	5.7	54	-0.5	5.6	59	2.7%	-0.14 [-0.51, 0.23]	1998
Rogind 1998	-3	3.3	11	-2	5.3	12	1.4%	-0.22 [-1.04, 0.60]	1998
Peloquin 1999	-1.5	2.4	59	-0.54	2.6	65	2.8%	-0.38 [-0.74, -0.02]	1999
Maurer 1999	-106.9	390.1	49	-88.3	390.1	49	2.6%	-0.05 [-0.44, 0.35]	1999
Hopman-Rock 2000	-0.8	4.6	37	-1.7	5.2	34	2.4%	0.18 [-0.28, 0.65]	2000
Deyle 2000	-402.51	339.56	33	-98.17	393.9	36	2.3%	-0.82 [-1.31, -0.32]	2000
Baker 2001	-272	295	22	-119	323	22	1.9%	-0.49 [-1.09, 0.11]	2001
Fransen 2001	-7.7	19.9	83	0.1	20.5	43	2.7%	-0.39 [-0.76, -0.01]	2001
Topp 2002	-4.16	10.9	87	0.17	10.9	35	2.6%	-0.39 [-0.81, 0.02]	2002
Gur 2002	-13.8	4.1	17	1	2.5	6	0.6%	-3.77 [-5.29, -2.26]	2002
Foley 2003	-2.81	7.89	21	2.1	8.1	20	1.9%	-0.60 [-1.23, 0.03]	2003
Song 2003	-11.09	12	22	-1.33	10.6	21	1.9%	-0.84 [-1.47, -0.22]	2003
Huang 2003	-2	1.6	39	-0.4	1.7	33	2.6%	-0.98 [-1.39, -0.57]	2003
Huang 2005	-1.5	1.4	30	-0.5	1.7	32	2.2%	-0.63 [-1.14, -0.12]	2005
Bennell 2005	-7.8	8.7	73	-8.2	10	67	2.9%	0.04 [-0.29, 0.37]	2005
Thorstensson 2005	-2	12	30	0.6	18	31	2.3%	-0.17 [-0.67, 0.34]	2005
Hay 2006	-4.79	10.8	95	-0.8	8.5	90	3.0%	-0.41 [-0.70, -0.12]	2006
Fransen 2007	-5.04	10.25	41	2.07	9.06	36	2.4%	-0.72 [-1.19, -0.26]	2007
Lim 2008	-6.5	10.6	53	-2.6	10.9	54	2.7%	-0.36 [-0.74, 0.02]	2008
Lee 2009	-9.4	14.4	29	-2.7	10.8	15	1.9%	-0.49 [-1.13, 0.14]	2009
Bennell 2010	-8.07	7.7	45	-1.9	7.6	44	2.5%	-0.80 [-1.23, -0.37]	2010
Kao 2012	3.2	34	114	1.5	20.3	91	3.1%	0.06 [-0.22, 0.33]	2012
Chang 2012	-10.7	5.9	24	-4.5	4.4	17	1.7%	-1.14 [-1.81, -0.47]	2012
Simao 2012	-100	740	11	75	463	12	1.4%	-0.28 [-1.10, 0.55]	2012
Subtotal (95% CI)			**1240**			**1013**	**62.0%**	**-0.47 [-0.63, -0.31]**	
Heterogeneity: Tau² = 0.12; Chi² = 84.69, df = 27 (P < 0.00001); I² = 68%									
Test for overall effect: Z = 5.78 (P < 0.00001)									
1.2.2 End of treatment scores									
Ettinger 1997a/b	1.72	0.48	144	1.9	0.48	75	3.1%	-0.37 [-0.66, -0.09]	1997
Ettinger 1997a/b	1.74	0.48	144	1.9	0.48	75	3.1%	-0.33 [-0.61, -0.05]	1997
Hughes 2004	17.3	12.6	58	22.3	12.8	43	2.7%	-0.39 [-0.78, -0.01]	2004
Brismée 2007	39.5	12.96	22	40.69	11.89	19	1.9%	-0.09 [-0.71, 0.52]	2007
Hurley 2007	20	18.5	229	25.9	13.6	113	3.3%	-0.35 [-0.57, -0.12]	2007
An 2008	347.5	383.8	11	511.8	381.6	10	1.3%	-0.41 [-1.28, 0.46]	2008
Jan 2008	14.8	8.9	58	22.5	10.9	30	2.5%	-0.80 [-1.24, -0.36]	2008
Lund 2008	35.9	11.5	25	38.9	11	27	2.1%	-0.26 [-0.81, 0.28]	2008
Doi 2008	13.69	13.47	51	18.59	16.38	56	2.8%	-0.33 [-0.69, 0.04]	2008
Lin 2009	10.1	8.3	36	24.9	11.8	36	2.2%	-1.44 [-1.96, -0.91]	2009
Jan 2009	11.2	10.1	71	25	11.8	35	2.5%	-1.28 [-1.72, -0.84]	2009
Salli 2010	20.65	8.9	47	32.6	11.6	24	2.2%	-1.20 [-1.73, -0.66]	2010
Bezalel 2010	25	10	25	34	10	25	2.0%	-0.89 [-1.47, -0.30]	2010
Foroughi 2011	13.3	9.4	20	18.1	12	25	2.0%	-0.43 [-1.03, 0.16]	2011
Wang 2011	18	14	26	31	18	26	2.1%	-0.79 [-1.36, -0.23]	2011
Bruce-Brand 2012	33.91	12.91	10	26.11	15.33	6	1.0%	0.53 [-0.50, 1.57]	2012
Salacinski 2012	15.8	13.9	13	28.9	16.2	15	1.5%	-0.84 [-1.62, -0.06]	2012
Subtotal (95% CI)			**1020**			**640**	**38.0%**	**-0.59 [-0.78, -0.40]**	
Heterogeneity: Tau² = 0.10; Chi² = 47.46, df = 16 (P < 0.0001); I² = 66%									
Test for overall effect: Z = 6.00 (P < 0.00001)									



POSIÇÃO DAS AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS:

- NICE (Reino Unido): Não possui avaliação formal da VS. Entretanto, no seu guideline de tratamento de OA, a agência recomenda que as injeções de HA não devem ser indicadas .
- CADTH (Canadá): uma revisão rápida de literatura realizada em 2017, concluiu que existe uma quantidade substancial de evidências investigando HA em adultos com OA do joelho, entretanto não existem evidências robustas que apoiem sua eficácia . Não Recomenda
- MSAC (Austrália): Não recomenda a VS

Sociedades médicas

- Diretrizes AMB 2003 (não encontrada atualização) – indica a visco-suplementação para os graus II e III da OAJ
- American Academy of Orthopedic Surgeons: não recomenda a VS desde 2013.

CONSIDERAÇÕES FINAIS:

- A principal população estudada tem OA do joelho, porém poucos ECR presentes declararam o estágio da OA e/ou a falha terapias anteriores.
- Poucos estudos avaliam exercícios em comparação com a VS nos casos de OA de joelho.
- A revisão da Cochrane realizada em 2015 sobre o efeito de exercícios em OA de joelhos demostra que existem evidências de alta qualidade que esta intervenção é eficaz na redução da dor e melhora da função, sendo sustentadas por 2 a 6 meses.
- As conclusões sobre as injeções de HA na OA de joelho se mantém desde o parecer elaborado pela Conitec em 2014.
- Os estudos com alto risco de viés demostram pequenos ganhos na função e dor, não havendo diferenças significativas quando comparados com placebo, corticoides intra-articulares, analgésicos e anti-inflamatórios orais.

Obrigada!