



**Análise da utilização de infiltração ou punção intra-articular
com ou sem utilização de imagem para tratamento ou
diagnostico**

Preparado com exclusividade para submissão ao Rol da ANS 2019

Documento principal

<Versão do Relatório 01>

<Abril de 2019>

<XXXX>

Desenvolvido por:

Lucas Miyake Okumura, BPharm, BCPS
Consultor científico, MAPESolutions
E-mail: lucas.okumura@mapesolutions.com

Bruno Salgado Riveros, MSc, PhD
Scientific Chief Office, MAPESolutions
E-mail: bruno.riveros@mapesolutions.com

Marcelo Eidi Nita, MD, MSc, PhD
Chief Scientific Office, MAPESolutions
E-mail: marcelo.nita@mapesolutions.com

Endossado por:

Nome quando houver, caso contrário apagar
Sociedade
E-mail: se houver

Submetido por:

Nome quando houver ou achar necessário, caso contrário apagar
Sociedade
E-mail: se houver

Declaração de conflito de interesse dos autores

Os autores declaram terem sido contratados e remunerados para a elaboração deste parecer técnico-científico sob a premissa de exercerem livremente sua condição de pesquisador e avaliador da tecnologia em questão.

SUMÁRIO

1.	LISTA DE FIGURAS	5
2.	LISTA DE TABELAS	7
3.	LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS	10
4.	RESUMO EXECUTIVO	11
1.	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	14
1.1.	Revisão sistemática no parecer técnico-científico	14
1.2.	Estratégia de busca	15
1.3.	Extração de dados	17
1.4.	Método de análise dos dados	22
2.	QUALIDADE DOS ESTUDOS	23
2.1.	Características clínicas dos pacientes incluídos	24
3.	META ANÁLISE	25
3.1.	Injeção ácido hialurônico (AH) versus Placebo (PI)	25
3.2.	Injeção intra-articular de CE	27
3.3.	Injeção de córtico-esteróide versus ácido hialurônico	29
3.4.	Injeção de CE versus AH versus PI	31
3.5.	Injeção de CE versus AINE	33
3.6.	Injeção de CE versus outros tratamentos	34
3.7.	Injeção de CE versus placebo	35
3.8.	Injeção de Ácido Hialurônico versus Hilano	36
3.9.	Injeção de Plasma rico em plaquetas	37
4.	Meta-análise por quantidade de injeções	39

4.1.	Uma dose de injeção de medicamento	39
4.2.	Duas a quatro doses de injeção de medicamentos	40
4.3.	Cinco ou mais doses de injeção de medicamento	42
4.4.	Meta-análise por tempo de seguimento	43
4.5.	Efeitos adversos	46
4.6.	Melhora da dor	48
4.7.	Melhora da função	50
5	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	52

1. LISTA DE FIGURAS

Figura 1:	Fluxograma de seleção de estudos.....	18
Figura 2:	Gráfico de <i>Box-Plot</i> da injeção de ácido hialurônico por tempo de seguimento do estudo.....	26
Figura 3:	Gráfico de <i>Box-Plot</i> da injeção intra-articular de CE por desfechos.....	28
Figura 4:	Gráfico de <i>Box-Plot</i> da injeção intra-articular de CE versus AH	30
Figura 5:	Gráfico de <i>Box-Plot</i> da injeção intra-articular de CE versus AH versus PI	32
Figura 6:	Gráfico de <i>Box-Plot</i> da injeção intra-articular de CE versus AINE	33
Figura 7:	Gráfico de <i>Box-Plot</i> da injeção intra-articular de CE versus outros medicamentos...34	
Figura 8:	Gráfico de <i>Box-Plot</i> da injeção intra-articular de AH versus placebo.....	35
Figura 9:	Gráfico de <i>Box-Plot</i> da injeção intra-articular de AH versus Hilano	36
Figura 10:	Gráfico de <i>Box-Plot</i> da injeção intra-articular de plasma rico em plaquetas	38
Figura 11:	Gráfico de <i>Box-Plot</i> da injeção intra-articular de uma dose de medicamento	40
Figura 12:	Gráfico de <i>Box-Plot</i> da injeção intra-articular de duas a quatro doses de medicamentos.....	41
Figura 13:	Gráfico de <i>Box-Plot</i> da injeção intra-articular de cinco ou mais doses de medicamentos.....	42
Figura 14:	Gráfico de <i>Box-Plot</i> da injeção intra-articular por uma semana de tratamento.....	45
Figura 15:	Gráfico de <i>Box-Plot</i> da injeção intra-articular por 12 meses de acompanhamento ..45	
Figura 16:	Gráfico de <i>Box-Plot</i> da injeção intra-articular por efeitos adversos.....	47
Figura 17:	Gráfico de <i>Box-Plot</i> da injeção intra-articular por efeitos adversos graves	47

Figura 18:	Gráfico de <i>Box-Plot</i> da injeção intra-articular avaliando a melhora da dor pelo tempo de tratamento	49
Figura 19:	Gráfico de <i>Box-Plot</i> da injeção intra-articular avaliando a melhora da função pelo tempo de tratamento	51
Figura 20:	Modelo de análise de custo-efetividade, com árvore de decisão para as três terapias avaliadas.	Error! Bookmark not defined.
Figura 21:	Custos e quantidade de injeções ou punções intra-articulares ambulatoriais e hospitalares (Jul 2015-dez 2017)	Error! Bookmark not defined.

2. LISTA DE TABELAS

Tabela 1:	Descritores e termos de busca utilizados nas bases de dados.....	16
Tabela 2:	Critérios para escolha dos termos de busca.....	17
Tabela 3:	Estudos selecionados e principais dados extraídos.....	19
Tabela 4:	Qualidade dos estudos incluídos.	23
Tabela 5:	Características dos pacientes incluídos nos estudos.....	24
Tabela 6:	Meta-análise da efetividade da injeção de ácido hialurônico em comparação com injeção salina (placebo)	25
Tabela 7:	Meta-análise da efetividade da injeção intra-articular de córtico-esteróide.....	27
Tabela 8:	Meta-análise da efetividade da injeção intra-articular de córtico-esteróide em comparação com a injeção intra-articular de ácido hialurônico	29
Tabela 9:	Meta-análise da efetividade da injeção intra-articular de córtico-esteróide em comparação com a injeção intra-articular de ácido hialurônico e solução salina (placebo).....	31
Tabela 10:	Meta-análise da efetividade da injeção intra-articular de córtico-esteróide em comparação com a injeção intra-articular de AINE.....	33
Tabela 11:	Meta-análise da efetividade da injeção intra-articular de córtico-esteróide em comparação com outros tratamentos.....	34
Tabela 12:	Meta-análise da efetividade da injeção intra-articular de córtico-esteróide em comparação com a injeção intra-articular de solução salina (placebo)	35
Tabela 13:	Meta-análise da efetividade da injeção intra-articular de ácido hialurônico em comparação com injeção intra-articular de Hilano	36
Tabela 14:	Meta-análise da efetividade da injeção intra-articular de plasma rico em plaquetas	37

Tabela 15:	Meta-análise da efetividade da injeção de uma dose de medicamento intra-articular	39
Tabela 16:	Meta-análise da efetividade da injeção de duas a quatro doses de medicamento intra-articular.....	40
Tabela 17:	Meta-análise da efetividade da injeção de cinco ou mais doses de medicamento intra-articular.....	42
Tabela 18:	Meta-análise da efetividade da injeção de medicamentos intra-articular por tempo de tratamento	43
Tabela 19:	Meta-análise dos efeitos adversos e efeitos adversos graves da injeção de medicamentos intra-articular	46
Tabela 20:	Meta-análise da efetividade da injeção de medicamentos intra-articular na diminuição da dor	48
Tabela 21:	Meta-análise da efetividade da injeção de medicamentos intra-articular na melhora da função física	50
Tabela 22:	Custos diretos relacionados com os procedimentos em estudo. Valores médios em medicamentos e procedimentos acessórios	Error! Bookmark not defined.
Tabela 23:	Análise de sensibilidade dos tratamentos avaliados.....	Error! Bookmark not defined.
Tabela 24:	Razão de Custo-Efetividade incremental para cada procedimento avaliado. ...	Error! Bookmark not defined.
Tabela 25:	População brasileira projetada para os próximos 5 anos. Porcentagem por sexo e faixa etária e número absoluto.	Error! Bookmark not defined.
Tabela 26:	População brasileira, por sexo e faixa etária com diagnóstico de doença articular e ósteo-artrite. Número absoluto por sexo de indivíduos com ao menos um episódio anual de dor ou incapacidade física articular e número absoluto de indivíduos com previsão de utilização de injeção articular.	Error! Bookmark not defined.
Tabela 27:	População base, por ano e por procedimento. Valores em reais .	Error! Bookmark not defined.

Tabela 28: Proposta de redução para a utilização de injeções intra-articulares de córtico-esteroides com substituição para medicação oral. População alvo estimada para a faixa etária, por ano. Valores em reais..... **Error! Bookmark not defined.**

3. LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

Sigla/Abreviatura	Significado
ACE	Análise de custo-efetividade
AIO	Análise de impacto orçamentário
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	Avaliação de tecnologias em saúde
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Novas Tecnologias no SUS
NHS	<i>National Health Service</i>
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PVM	Prolapso da válvula mitral
RCEI	Relação de custo-efetividade incremental
SBU	<i>Swedish Council on Health Technology Assessment</i>

4. RESUMO EXECUTIVO

Título
Análise da utilização de infiltração ou punção intra-articular com ou sem utilização de imagem para tratamento ou diagnóstico
Motivo da solicitação
Avaliação da população alvo da terapia, bem como da melhor dosagem, frequência de aplicações e intervalo entre o tratamento. Avaliação de possíveis efeitos adversos e da efetividade da terapia, para melhor proposição de estratégia de atendimento
Especialidade envolvida
Ortopedistas
Descrição da Tecnologia
Injeção ou punção intra-articular para tratamento ou diagnóstico, com ou sem auxílio por imagem para tratamento de doenças ósteo-articulares, artrites, atrofes, inflamações por depósitos minerais (gota) ou infecções articulares bacterianas ou fúngicas.
Justificativa
Aumento da frequência de utilização, diminuição de intervalos de aplicação, aumento da faixa etária que utiliza a tecnologia e necessidade de atualização
População-alvo
Pacientes adultos, acima de 49 anos, com doença articular crônica ou aguda, portador de dor, edema, rubor ou calor, irresponsável ao tratamento tradicional, medicamentoso não invasivo.
Descrição da evidência científica clínica
O tratamento invasivo não está totalmente comprovado como superior ao tratamento medicamentoso não invasivo (analgésicos, corticóides via oral, AINEs, etc) e outras terapias como exercícios, órteses de posicionamento, hidroterapia, etc. Estudos mostram ainda potenciais efeitos adversos com a utilização da terapia invasiva.
Qualidade da evidência
Revisões sistemáticas e meta-análises de estudos clínicos randomizados.
Descrição das avaliações econômicas
Avaliações econômicas de custo-efetividade de injeções intra-articulares, incluindo ácidos hialurônicos e seus similares para suplementação visco-elástica, injeções de cortico-esteroides e comparações com placebo, medicação oral e imunoterápicos
Recomendação
Diante da literatura científica atual, com base no conhecimento médico disponível e amparado pelas evidências clínicas, revisões sistemáticas e meta-análise de ensaios clínicos randomizados e na análise de custo-efetividade e análise de impacto orçamentário, as diretrizes de utilização para o uso de injeções articulares para fins terapêuticos com ou sem auxílio por imagem tem sua proposta de utilização para: - Pacientes com doença articular crônica em uma ou mais articulações, com sinais e sintomas de dor, edema, rubor, calor ou limitação de movimentos, combinados ou exclusivamente. Prazo de cronicidade dos pacientes do estudo 2,1 a 9,6 anos); - Com idade acima de 49 anos (média=61,2, desvio-padrão=10,4; mínimo=45, máximo=75); - Como tratamento alternativo ou segundo tratamento, após utilização de tratamento tradicional medicamentoso não invasivo, sendo os mais comuns analgésicos, AINEs,

corticoides via oral e outros) ou tratamento não medicamentoso sendo os mais comuns terapias físicas (exercícios de fortalecimento, alongamentos), hidroterapia, relaxamento, utilização de órteses para correção e reeducação postural, combinados ou isoladamente com medicamentos orais;

- Limitado ao máximo de 3 a 4 injeções/procedimentos por ano, respeitando-se o intervalo de 3 a 4 meses entre as aplicações, segundo dosagem mínima recomendada na literatura médica.
- Não recomendamos a utilização de suplementação visco-elástica (hylan, hylano, outros) como medicação indicada, pela baixa efetividade, comparada ao placebo (solução salina) e ao cortico-esteróide intra-articular.

1. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Esta seção se dedica ao preenchimento do Bloco VI do Formrol, onde são explicitados o acrônimo PICOS e o PTC é anexado.

1.1. Revisão sistemática no parecer técnico-científico

Esta revisão sistemática adere às diretrizes do Ministério da Saúde para condução de revisão sistemática e ao PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

Foi desenvolvida uma revisão sistemática com metanálise em rede, para responder à seguinte pergunta clínica:

Em ensaios clínicos randomizados e coortes comparativas por meio da técnica de pareamento por escores de propensão (propensity score matching), qual dentre as tecnologias disponíveis no mercado (SL-AVR, TAVI ou C-AVR) é mais efetiva e segura?

De forma específica e clara, a revisão sistemática contou com o seguinte acrônimo PICOS:

- a. População: pacientes com doença articular aguda ou grave, osteoartrite, artrite reumatoide ou artrite gotosa.
- b. Intervenção: infiltração ou punção articular para tratamento ou diagnóstico com ou sem auxílio por imagem.
- c. Comparadores: Tratamento conservador, medicamento com ou sem treinamento ou exercício físico, órteses, alongamentos, alongamentos ou reeducação postural.
- d. Desfechos (outcomes): diminuição da dor, aumento da capacidade física, efeitos adversos, efeitos adversos graves, ausência de efeito.
- e. Tipos de estudo (study type): Revisões sistemáticas, meta-análises, ensaios clínicos controlados randomizados e estudos observacionais comparativos.

A presente revisão sistemática e meta-análise incluiu recentes revisões sistemáticas com meta-análise de ECRs que fizeram comparações entre fármacos injetados diretamente intra-articular com ou sem comparação com medicamentos via oral, exercícios físicos ou outros tipos de terapia, que incluíam dados de efetividade relativos a dor ou alteração física e funcional. Não houve limitação de data de publicação, língua, ou país de origem dos estudos.

Importante ressaltar a escolha por ensaios clínicos controlados randomizados e coortes comparativas de forma a produzir uma evidência com maior consistência metodológica para se analisar qual tecnologia é mais efetiva e segura. Em especial ao último desenho de estudo, foi restringido aos estudos com escores de propensão (PSM), uma vez que os mesmos possuem potencial de reduzir o viés de seleção, o qual é intrínseco aos estudos observacionais onde os pesquisadores podem selecionar os pacientes de forma arbitrária. Neste sentido, PSM possui capacidade de mimetizar o benefício da randomização de estudos clínicos, com a vantagem de retratar os resultados de um ambiente menos controlado e mais cotidiano.

1.2. Estratégia de busca

Nesta atualização de revisão sistemática, foi realizada busca em Pubmed, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CCTR), *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR), *ACP Journal Club* e *Database of Abstracts of Review of Effectiveness* (DARE). Na Tabela 1 se encontra a estratégia de busca nos sítios acima, onde foram utilizados combinações e variações de termos indexados (ex.: mesh terms).

Tabela 1. Descritores e termos de busca utilizados nas bases de dados

População	Search (((((((human) OR adult) OR male) OR female) AND arthritis) OR Synovitis) OR Rheumatic Diseases) OR Joint Diseases) OR Aged) OR osteoarthritis) Sort by: Best Match
Intervenção	Search (((((Arthroscopy) OR Corticosteroid injection) OR treatment) OR intra-articular injection) OR Punctures) Sort by: Best Match
Comparador	Search (((((Arthritis) OR Synovitis) OR Osteoarthritis) OR Rheumatic Diseases) OR Joint Diseases) Sort by: Best Match
Desfecho	Search (((((((Adverse effects of intra-articular corticosteroid injections) OR (Indications and contraindications of injectable corticosteroids)) OR Injectable corticosteroid dose) OR Injection techniques) OR Mechanism of action of injectable corticosteroids) OR Pharmacology of injectable corticosteroids) OR Steroid dose Sort by: Best Match
Tipo de estudo	Search (((((((Practice Guidelines as Topic) OR Biotechnology/methods) OR Fluoroscopy/standards) OR Practice Patterns, Physicians) OR Fluoroscopy/methods) OR Suction/methods) OR systematic review) OR Randomized Controlled Trials as Topic Sort by: Best Match

1.3. Extração de dados

Após encontrar a literatura base para este parecer, dois pesquisadores independentes realizaram: (1) leitura de resumos e título; (2) leitura na íntegra dos artigos considerados elegíveis; (3) inclusão dos mesmos após consenso ou decisão de um terceiro revisor. A Tabela 3 ilustra os dados extraídos.

Tabela 2: Critérios para escolha dos termos de busca

População	Pacientes com osteo-artrite crônica ou aguda, artrite reumatoide crônica ou aguda, de uma ou múltiplas articulações, infecção articular ou inflamação articular
Intervenção	Injeção ou punção articular, com ou sem utilização de imagem, para diagnóstico ou tratamento
Comparador	Tratamento conservativo, medicamentoso ou tradicional, terapias físicas, órteses de posicionamento ou auxílio, hidroterapia, fortalecimento muscular, alongamentos ou outras terapias alternativas
Desfechos	Os principais desfechos de interesse foram a diminuição da dor, diminuição da restrição física e aumento de mobilidade. Também foram buscados os desfechos: dosagem recomendada, frequência de utilização, faixa etária beneficiada, riscos, morbidades ou comorbidades, complicação, efeitos adversos, efeitos adversos graves e falha na resolução da dor ou de sintomas físicos
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas, meta-análises e ECRs.

A criteriosa seleção de estudos levou à inclusão de 17 artigos para serem metanalisados. Foram excluídos 3 estudos, sendo que um deles versava somente sobre medicação via oral e dois deles não contavam com dados apresentados em OR ou RR. Figura 1.

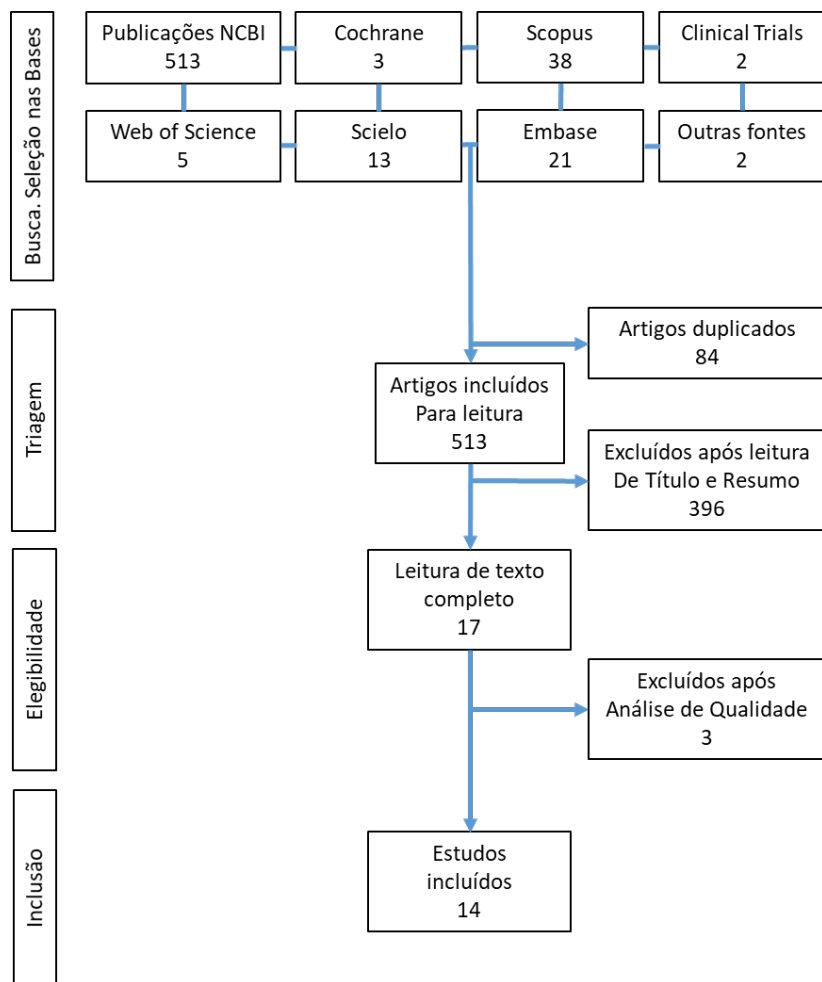


Figura 1: Fluxograma de seleção de estudos

Tabela 3: Estudos selecionados e principais dados extraídos

Ref	Estudo	Autor	Ano	Desenho	Objetivo	Tratamento	População	N. pacientes (n. estudos)	Dose	Tempo de seguimento	Desfecho
33	The efficacy of multiple versus single hyaluronic acid injections: systematic review and meta-analysis. ³³	Concoff A, Sancheti P, Niazi F, Shaw P, Rosen AJ.	2017	Revisão Sistemática e Meta-análise	Eficácia	injeção CE vs AH vs PL	Pacientes com osteoartrite	5848	1 2 – 4 >5	3 e 6 meses	Melhora e função
34	Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: A meta-analysis. ³⁴	He WW, Kuang MJ, Zhao J, Sun L, Lu B, Wang Y, Ma JX, Ma XL.	2017	Revisão Sistemática e Meta-análise	Eficácia e segurança	Injeção CE vs AH	Pacientes com osteoartrite	1794	-	1 a 6 meses	Melhora e função
35	The temporal effect of platelet-rich plasma on pain and physical function in the treatment of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. ³⁵	Shen L, Yuan T, Chen S, Xie X, Zhang C.	2017	Revisão Sistemática e Meta-análise	Eficácia	Injeção PRP	Pacientes com osteoartrite	1423	-	3, 6 e 12 meses	Melhora e função
36	Comparative safety profile of hyaluronic acid products for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. ³⁶	Bannuru RR, Osani M, Vaysbrot EE, McAlindon TE.	2016	Revisão Sistemática e Meta-análise	Segurança	Injeção AH vs AINE	Pacientes com osteoartrite	13032	-	-	Dor e seg
37	Steroid Injection and Nonsteroidal Anti-inflammatory Agents for Shoulder Pain: A PRISMA Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. ³⁷	Sun Y, Chen J, Li H, Jiang J, Chen S.	2015	Revisão Sistemática e Meta-análise	Eficácia e riscos associados	injeção CE vs AINE	Pacientes com dor articular	465	-	-	Complicações, melhora e função

Continua

Continuação

Ref	Estudo	Autor	Ano	Desenho	Objetivo	Tratamento	População	N. pacientes (n. estudos)	Dose	Tempo de seguimento	Desfechos
38	A systematic review and meta-analysis regarding the use of corticosteroids in septic arthritis. ³⁸	Farrow L.	2015	Revisão Sistemática e Meta-análise	Eficácia e segurança	Injeção CE	Pacientes com artrite séptica	349	1		Inflamação e sintomas
39	Treatments for shoulder impingement syndrome: a PRISMA systematic review and network meta-analysis. ³⁹	Dong W, Goost H, Lin XB, Burger C, Paul C, Wang ZL, Zhang TY, Jiang ZC, Welle K, Kabir K.	2015	Revisão Sistemática e Meta-análise	Eficácia	Injeção CE vs outros tto	Pacientes com síndrome de impacto	2300 (33)	-	-	Melhora da dor e melhora física
40	Therapeutic effects of hyaluronate injections in patients with chronic painful shoulder: a meta-analysis of randomized controlled trials. ⁴⁰	Saito S, Furuya T, Kotake S.	2010	Revisão Sistemática e Meta-análise	Eficácia e segurança	Injeção AH vs PL	Pacientes com dor crônica em ombro	2120 (19)	-	-	Complicações, melhora da dor e melhora funcional
41	Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. ⁴¹	Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, Price LL, Schmid CH, McAlindon TE.	2009	Revisão Sistemática e Meta-análise	Eficácia	Injeção CE vs AH	Pacientes com osteoartrite	606 (7)	-	2 semanas, 1, 3 e 6 meses	Melhora da dor
42	Hylan versus hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. ⁴²	Reichenbach S, Blank S, Rutjes AW, Shang A, King EA, Dieppe PA, Jüni P, Trelle S.	2007	Revisão Sistemática e Meta-análise	Eficácia	Injeção de AH vs HY	Pacientes com osteoartrite	2085 (13)	-	-	Melhora da dor e efeitos adversos

Continua

Continuação

Ref	Estudo	Autor	Ano	Desenho	Objetivo	Tratamento	População	N. pacientes (n. estudos)	Dose	Tempo de seguimento	Desfechos
36	Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. ³⁶	Arrich J, Piribauer F, Mad P, Schmid D, Klaushofer K, Müllner M.	2005	Revisão Sistemática e Meta-análise	Eficácia	Injeção AH vs PL	Pacientes com osteoartrite	1159 (22)	-	1, 3 e 6 meses	Melhora da dor, melhora da dor em repouso e melhora funcional
43	Intra-articular steroid injections for painful knees. Systematic review with meta-analysis. ⁴³	Godwin M, Dawes M.	2004	Revisão Sistemática e Meta-análise	Eficácia	Injeção CE	Pacientes com osteoartrite	312 (5)	-	1 semana, 1 e 2 meses	Melhora da dor e falha no tratamento
44	Meta-analysis of short-term low dose prednisolone versus placebo and non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis. ⁴⁴	Gøtzsche PC, Johansen HK.	1998	Revisão Sistemática e Meta-análise	Eficácia	Injeção CE vs AINE injeção CE vs PL	Pacientes com artrite reumatóide	663 (10)	-	-	Melhora da dor e melhora funcional

1.4. Método de análise dos dados

Os desfechos de interesse foram sumarizados por meio de odds ratio (OR). Para a metanálise foi utilizado modelo de efeitos randômicos para minimizar o impacto da diversidade das populações de pacientes em cada estudo.

A metanálise utilizou método bayesiano, MCMC (Markov Chain Monte Carlo) em software livre R-Project (Unidade de Bioestatística MRC, Cambridge, Reino Unido). A análise bayesiana permite comparações diretas e indiretas entre os tratamentos (TAVI, SL-AVR e C-AVR).

Um teste de convergência foi realizado para cada análise, verificando se o erro de Monte Carlo era inferior a 5% do desvio padrão das estimativas de efeito ou a variância entre os estudos. A convergência foi alcançada para todas as análises em 20.000 corridas “burn in” e 30.000 execuções de modelos.

Os resultados foram reportados por meio de “ranking de probabilidades” (11). Este método permite representar visualmente as probabilidades de cada intervenção cirúrgica ser mais efetiva ou segura (SUCRA, xxxxxx). Por exemplo, um SUCRA de 0,5 significa que existe uma chance de 50% de que a respectiva intervenção seja a melhor opção para alcançar a menor taxa de um resultado clínico indesejável. Os resultados das metanálises também foram expressos em gráficos de floresta.

<http://jtd.amegroups.com/article/view/26030/19826>

2. QUALIDADE DOS ESTUDOS

Para avaliação dos estudos, dois revisores independentes analisaram a qualidade dos ensaios clínicos controlados e coortes por meio da adaptação dos principais itens de duas ferramentas consolidadas da literatura para se determinar a qualidade de estudos: risk of bias da Cochrane Collaboration e Newcastle-Ottawa Scale. Para tanto, os revisores avaliaram se houve risco de viés em seis domínios considerados críticos e com potencial de aumentar ou reduzir a qualidade dos estudos incluídos. **Pode-se afirmar que em relação à descrição das perdas de pacientes e a análise dos dados, respectivamente, apenas XX/XX e XX/XX reportaram adequadamente tais pontos críticos, aumentando o risco de viés global dos estudos.**

Commented [L01]:

Tabela 4: Qualidade dos estudos incluídos.

Autor	População	Desfechos	Análise	Follow-up	Perdas	Confundidores
Concoff A, Sancheti P, Niazi F, Shaw P, Rosen J.	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	N/C
He WW, Kuang MJ, Zhao J, Sun L, Lu B, Wang Y, Ma JX, Ma XL.	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	N/C
Shen L, Yuan T, Chen S, Xie X, Zhang C.	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	N/C
Bannuru RR, Osani M, Vaysbrot EE, McAlindon TE.	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	N/C
Sun Y, Chen J, Li H, Jiang J, Chen S.	Sim	Sim	Sim	N/C	Sim	N/C
Farrow L.	Sim	Sim	Sim	N/C	Sim	N/C
Dong W, Goost H, Lin XB, Burger C, Paul C, Wang ZL, Zhang TY, Jiang ZC, Welle K, Kabir K.	Sim	Sim	Sim	N/C	Sim	N/C
Saito S, Furuya T, Kotake S.	Sim	Sim	Sim	N/C	Sim	N/C
Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, Price LL, Schmid CH, McAlindon TE.	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	N/C
Reichenbach S, Blank S, Rutjes AW, Shang A, King EA, Dieppe PA, Jüni P, Trelle S.	Sim	Sim	Sim	N/C	Sim	N/C
Arrich J, Piribauer F, Mad P, Schmid D, Klaushofer K, Müllner M.	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	N/C
Godwin M, Dawes M.	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	N/C
Gøtzsche PC, Johansen HK.	Sim	Sim	Sim	N/C	Sim	N/C

N/A, não aplicável. NC, não está claro.

2.1. Características clínicas dos pacientes incluídos

Tabela 5: Características dos pacientes incluídos nos estudos.

Estudo	Autor	Idade	Sexo	Diagnóstico
The efficacy of multiple versus single hyaluronic acid injections: a systematic review and meta-analysis. ³³	Concoff A, Sancheti P, Niazi F, Shaw P, Rosen J.	-	-	Osteoartrite de joelho
Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: A meta-analysis. ³⁴	He WW, Kuang MJ, Zhao J, Sun L, Lu B, Wang Y, Ma JX, Ma XL.	49 – 75,9	673 homens 1121 mulheres	Osteoartrite de joelho
The temporal effect of platelet-rich plasma on pain and physical function in the treatment of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. ³⁵	Shen L, Yuan T, Chen S, Xie X, Zhang C.	53,1 ± 11,6 66,5 ± 11,3	27,3% a 97,1% (feminino)	Osteoartrite de joelho
Comparative safety profile of hyaluronic acid products for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. ³⁶	Bannuru RR, Osani M, Vaysbrot EE, McAlindon TE.	45 – 75 anos	28% a 100% (feminino)	Osteoartrite de joelho
Steroid Injection and Nonsteroidal Anti-inflammatory Agents for Shoulder Pain: A PRISMA Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. ³⁷	Sun Y, Chen J, Li H, Jiang J, Chen S.	-	-	Dor no ombro Tendinite ombro Capsulite adesiva
A systematic review and meta-analysis regarding the use of corticosteroids in septic arthritis. ³⁸	Farrow L.	Crianças adolescentes	e -	
Treatments for shoulder impingement syndrome: a PRISMA systematic review and network meta-analysis. ³⁹	Dong W, Goost H, Lin XB, Burger C, Paul C, Wang ZL, Zhang TY, Jiang ZC, Welle K, Kabir K.	Estágio I - < 25 anos Estágio II – 25-40 anos Estágio III - > 40 anos	-	Síndrome do impacto do ombro
Therapeutic effects of hyaluronate injections in patients with chronic painful shoulder: a meta-analysis of randomized controlled trials. ⁴⁰	Saito S, Furuya T, Kotake S.	-	-	Periartrite escápulo-umeral
Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. ⁴¹	Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, Price LL, Schmid CH, McAlindon TE.	50 – 65	53% - 100% (feminino)	Osteoartrite de joelho
Hylan versus hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. ⁴²	Reichenbach S, Blank S, Rutjes AW, Shang A, King EA, Dieppe PA, Jüni P, Trelle S.	54 – 71 4 – 7,7 (tempo de sintomas)	-	Osteoartrite de joelho
Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. ³⁶	Arrich J, Piribauer F, Mad P, Schmid D, Klaushofer K, Müllner M.	52,5 – 72,1	50% a 80% (feminino)	Osteoartrite de joelho
Intra-articular steroid injections for painful knees. Systematic review with meta-analysis. ⁴³	Godwin M, Dawes M.	65 – 70,6		Ósteo artrite
Meta-analysis of short-term low dose prednisolone versus placebo and non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis. ⁴⁴	Gøtzsche PC, Johansen HK.	55 2,1 – 9,6 (tempo de doença)	66% (feminino)	

3. META ANÁLISE

A partir dos dados extraídos da revisão sistemática, foram propostos modelos para a realização de meta-análises. Foram utilizados os dados de efetividade em termos de razão de chances (*Odds-Ratio*) dos principais desfechos de interesse do estudo, como efetividade na diminuição da dor, melhora da função, frequência de complicações, efeitos adversos e efeitos adversos graves, dose ou número de injeções e tempo de acompanhamento do tratamento. Os principais tratamentos foram a injeção de córtico-esteroides intra-articular, injeção de ácido hialurônico e a comparação destes tratamentos com diferentes dosagens e tempos com a administração de placebo. A grande maioria dos estudos apresentou um ou mais dados sobre tratamentos específicos, porém alguns estudos incluídos na revisão mostraram uma grande abrangência de tratamentos, dosagens e tempos de acompanhamento.

3.1. Injeção ácido hialurônico (AH) versus Placebo (PI)

A meta-análise dos estudos que avaliaram a efetividade da injeção intra-articular de AH em comparação com injeção placebo (salina) mostraram diferença significativa na melhora da dor e melhora da dor em repouso, em estudos sem especificação de tempo de tratamento e em estudos que avaliaram o tratamento após 6 meses. Tabela 6.

Tabela 6: Meta-análise da efetividade da injeção de ácido hialurônico em comparação com injeção salina (placebo)

Injeção AH vs PI	Estimativa de efeito		Teste de Heterogeneidade	
	OR (IC95%)	Valor de <i>p</i>	Valor de <i>p</i>	I ² (%)
Desfecho				
Complicação	0.700 (-0.080 – 1.480)	0,079	1	0,0
Melhora da dor	0.306 (0.188 – 0.425)	<0,001	0,005	51,3
Melhora da dor em repouso	-10.563 (-12.501 - -8.625)	<0,001	<0,001	94,2
Melhora funcional	-0.059 (-0.135 – 0.018)	0,132	<0,001	60,5
Total agrupado	0.041 (-0.022 – 0.105)	0,204	<0,001	83,4
Tempo de Seguimento				
Sem especificação	0,580 (0,440 – 0,770)	<0,001	0,559	0,00
1 mês	0,670 (0,530 – 0,850)	0,922	0,003	66,3
3 meses	0,650 (0,480 – 0,850)	0.057	0,009	55,8
6 meses	0,740 (0,650 – 0,850)	0.038	0,005	63,5
Total agrupado	0,041 (-0,022 – 0,105)	0,204	<0,001	83,4

O gráfico de Forest Plot do tempo de seguimento dos estudos avaliando injeção intra-articular de ácido hialurônico está abaixo.

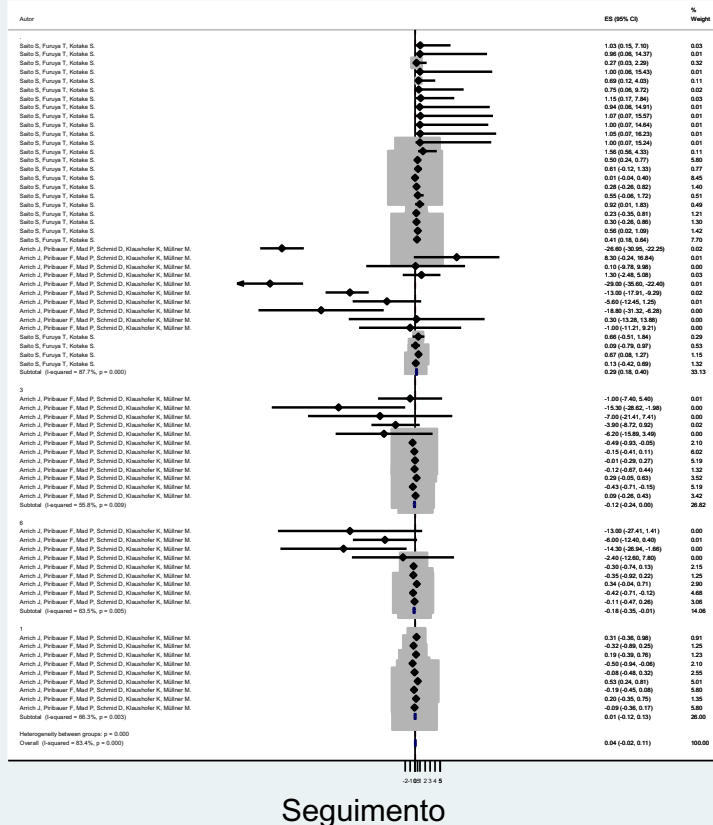


Figura 2: Gráfico de Box-Plot da injeção de ácido hialurônico por tempo de seguimento do estudo

3.2. Injeção intra-articular de CE

Houve diferença estatística nos dados de efetividade da injeção intra articular de córtico-esteróides com relação a melhora da dor nos tratamentos por uma semana, um mês e três meses de tratamento. Houve também dado significativo em relação a falha no tratamento da dor, ou seja, não efetividade do tratamento em alguns estudos.

Os dados de todos os estudos incluídos na meta-análise estão descritos abaixo:

Tabela 7: Meta-análise da efetividade da injeção intra-articular de córtico-esteróide

Injeção CE	Estimativa de efeito		Teste de Heterogeneidade	
	OR (IC95%)	Valor de <i>p</i>	Valor de <i>p</i>	I ² (%)
Desfecho				
Falha no tratamento da dor	0.241 (0.112 – 0.369)	<0.001	0.864	0,0
Melhora da dor	-10.996 (-15.766 - -6.226)	<0.001	0.155	37,7
Total agrupado	0.232 (0.104 – 0.361)	<0.001	0.002	60,1
Tempo de Seguimento				
1 semana	0.217 (0.032 – 0.402)	0.022	0.224	78,7
1 mês	0.215 (0.033 – 0.397)	0.021	<0.001	31,4
2 meses	0.873 (0.072 – 1.673)	0.033	0.529	0,0
Total agrupado	0.232 (0.104 – 0.361)	<0.001	0.002	60,1

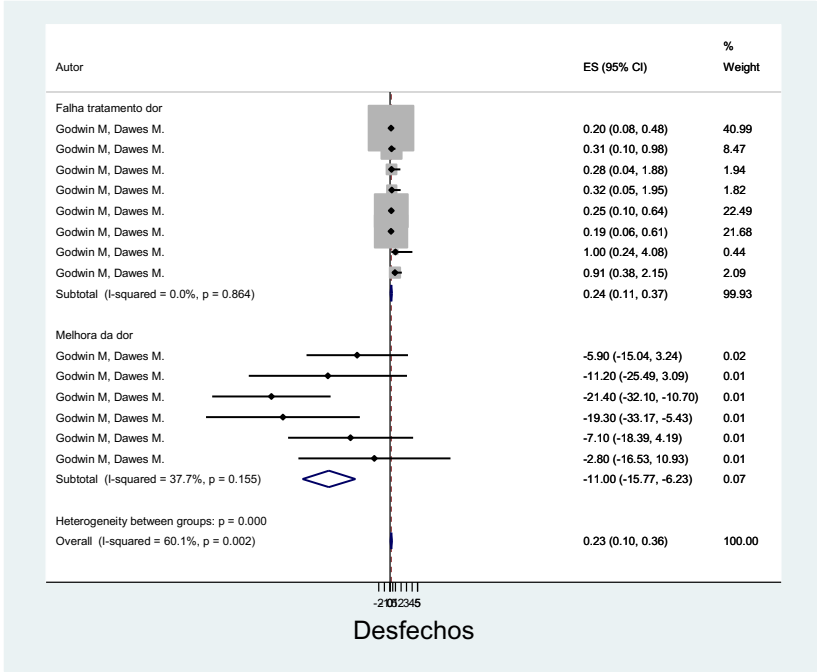


Figura 3: Gráfico de *Box-Plot* da injeção intra-articular de CE por desfechos

3.3. Injeção de córtico-esteróide versus ácido hialurônico

Houve diferença estatística a favor da injeção de CE em relação a injeção de AH para a melhora funcional e no tratamento por 2 semanas.

Os dados de todos os estudos incluídos na meta-análise estão descritos abaixo:

Tabela 8: Meta-análise da efetividade da injeção intra-articular de córtico-esteróide em comparação com a injeção intra-articular de ácido hialurônico

CE versus AH	Estimativa de efeito	Teste de Heterogeneidade		
	OR (IC95%)	Valor de <i>p</i>	Valor de <i>p</i>	I ² (%)
Desfecho				
Melhora da dor	0.075 (-0.014 – 0.164)	0.097	<0,001	66,6
Melhora funcional	-0.290 (-0.474 - -0.106)	0.002	<0,001	85,0
Total agrupado	0.006 (-0.074 – 0.086)	0.885	<0,001	79,5
Tempo de Seguimento				
2 semanas	-0.378 (-0.559 - -0.197)	<0,001	0,112	46,6
1 mês	0.135 (-0.011 – 0.280)	0,069	<0,001	71,9
3 meses	0.023 (-0.149 – 0.194)	0,795	<0,001	88,1
6 meses	0.044 (-0.125 – 0.214)	0.610	<0,001	81,0
Total agrupado	0.006 (-0.074 – 0.086)	0.885	<0,001	79,5

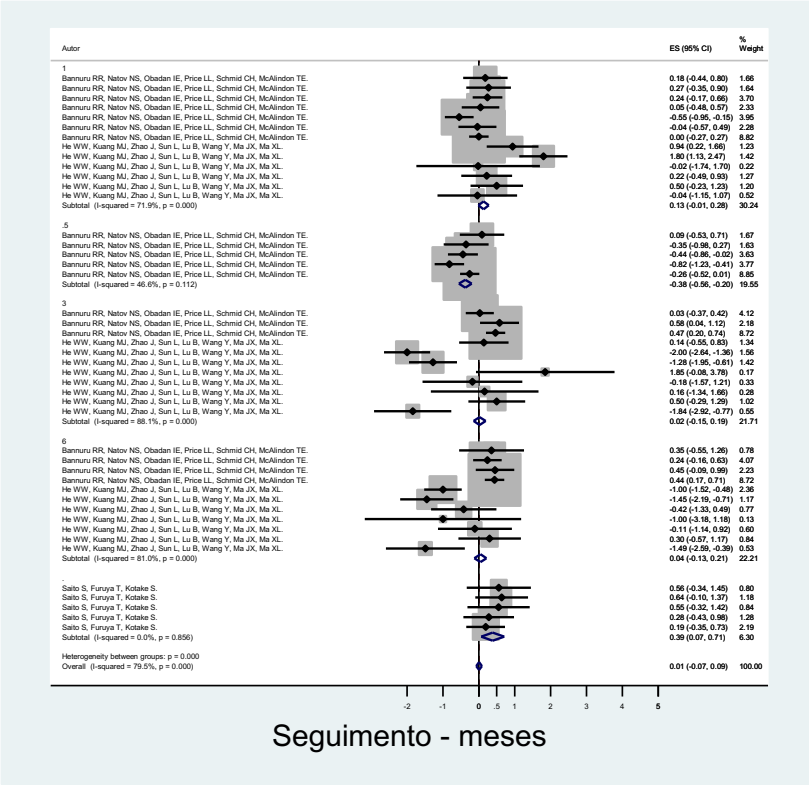


Figura 4: Gráfico de Box-Plot da injeção intra-articular de CE versus AH

3.4. Injeção de CE versus AH versus PI

O tratamento com injeção intra-articular de CE também se mostrou efetivo na comparação com AH e placebo em relação a efetividade geral, pelo tempo de tratamento de 3 e 6 meses e em todas as doses utilizadas nos estudos (1, 2 a 4 e 5 ou mais doses). Os dados da meta-análise também mostraram que a CE promove maiores eventos adversos e eventos adversos graves em comparação com AH e Placebo.

Tabela 9: Meta-análise da efetividade da injeção intra-articular de córtico-esteróide em comparação com a injeção intra-articular de ácido hialurônico e solução salina (placebo)

CE x AH x PI	Estimativa de efeito	Teste de Heterogeneidade		
	OR (IC95%)	Valor de <i>p</i>	Valor de <i>p</i>	I ² (%)
Desfecho				
Efetividade geral	-0.241 (-0.302 - -0.180)	<0,001	<0,001	76,4
Efeitos adversos	0.978 (0.887 – 1.068)	<0,001	0.886	0,0
Efeitos adversos graves	0.656 (0.304 – 0.988)	<0,001	0.787	0,0
Total agrupado	0.149 (0.099 – 0.199)	<0,001	<0,001	92,8
Tempo de Seguimento				
3 meses	-0.400 (-0.528 - -0.272)	<0,001	<0,001	70,4
6 meses	-0.195 (-0.264 - -0.126)	<0,001	<0,001	77,8
Total agrupado	0.149 (0.099 – 0.199)	<0,001	<0,001	92,8
Dose				
1 dose	0.370 (0.262 – 0.477)	<0,001	<0,001	93,1
2 – 4 doses	0.180 (0.113 – 0.247)	<0,001	<0,001	95,3
5 ou mais doses	-0.127 (-0.231 - -0.024)	0,016	0,004	55,5
Total agrupado	0.149 (0.099 – 0.199)	<0,001	<0,001	92,8

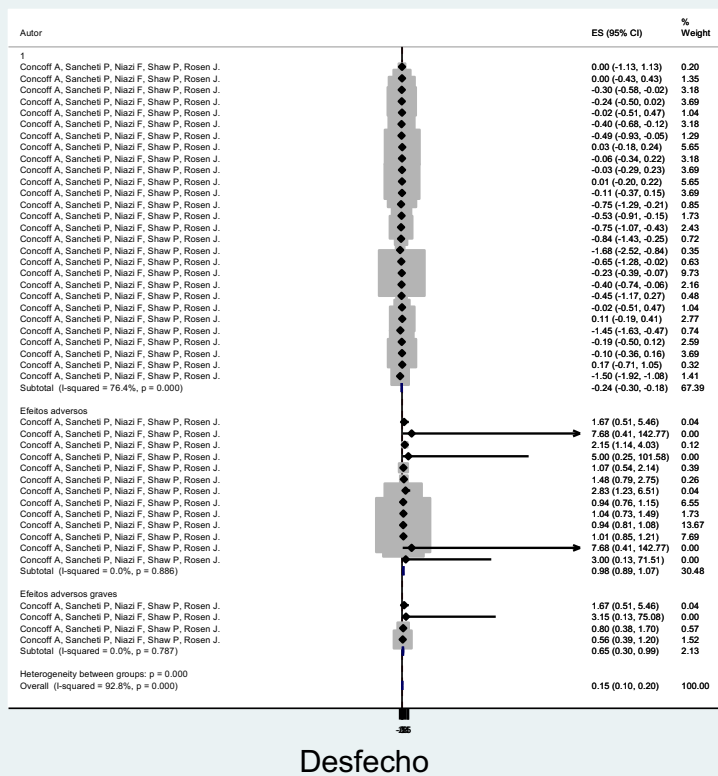


Figura 5: Gráfico de Box-Plot da injeção intra-articular de CE versus AH versus PI

3.5. Injeção de CE versus AINE

Na comparação da injeção de CE intra-articular com AINE, houve melhora estatística na dor e melhora funcional.

Tabela 10: Meta-análise da efetividade da injeção intra-articular de córtico-esteróide em comparação com a injeção intra-articular de AINE

Injeção de CE versus AINE	Estimativa de efeito	Teste de Heterogeneidade		
	OR (IC95%)	Valor de p	Valor de p	I ² (%)
Desfecho				
Complicação	0.456 (-0.956 – 1.869)	0,527	0,930	0,0
Melhora da dor	-0.218 (-0.366 - -0.069)	0.004	<0,001	95,6
Melhora funcional	0.237 (0.027 – 0.447)	0.027	<0,001	87,2
Total agrupado	-0.062 (-0.183 – 0.058)	0.311	<0,001	91,7

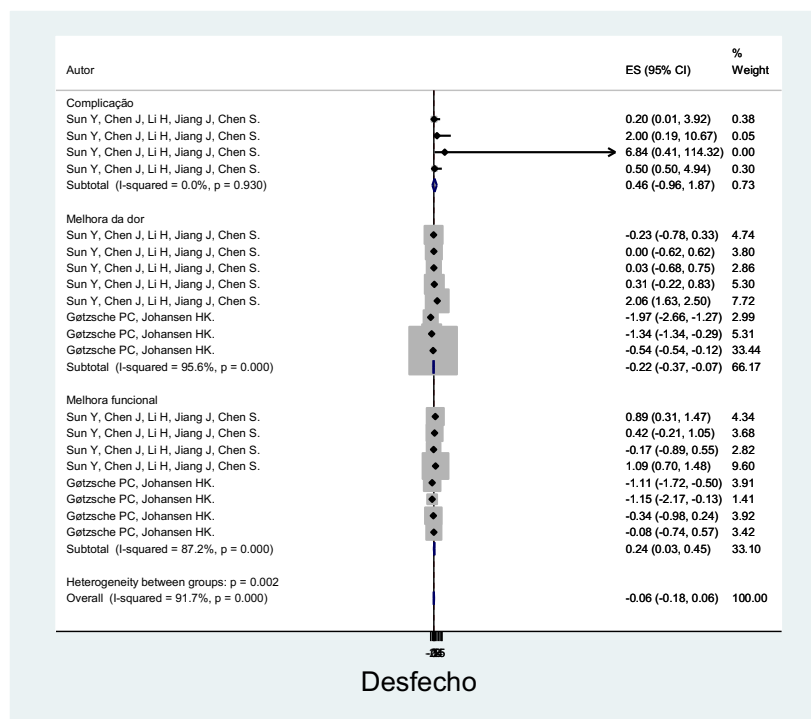


Figura 6: Gráfico de Box-Plot da injeção intra-articular de CE versus AINE

3.6. Injeção de CE versus outros tratamentos

Houve melhora estatística após a injeção intra-muscular de CE em comparação com outros tratamentos (terapia física, exercícios de fortalecimento, alongamentos, reeducação, etc) apenas em relação a melhora funcional, não havendo resposta significativa em relação a melhora da dor.

Tabela 11: Meta-análise da efetividade da injeção intra-articular de córtico-esteróide em comparação com outros tratamentos

Injeção CE vs outros	Estimativa de efeito	Teste de Heterogeneidade		
	OR (IC95%)	Valor de p	Valor de p	I ² (%)
Desfecho				
Melhora da dor	0.341 (-0.192 – 0.875)	0.210	0.022	64,9
Melhora funcional	13.359 (4.692 – 22.027)	0.003	0.395	0,0
Total agrupado	0.390 (-0.142 – 0.923)	0.151	0.002	71,1

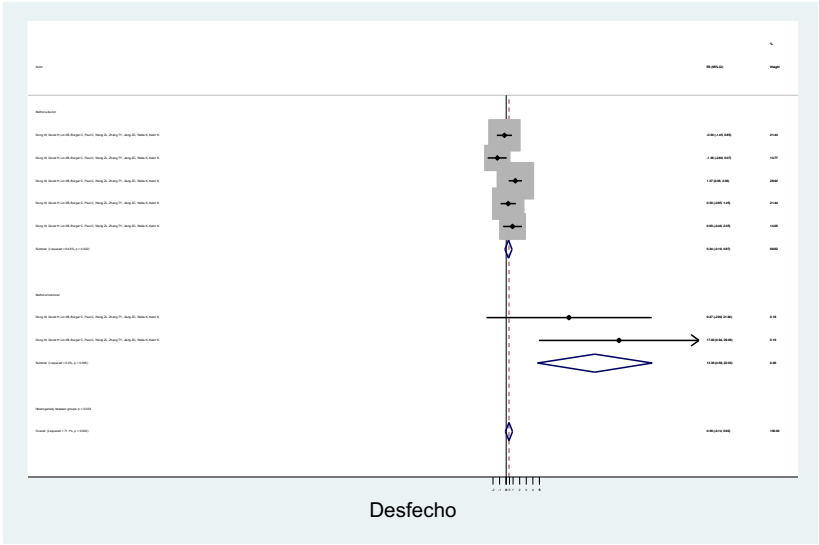


Figura 7: Gráfico de Box-Plot da injeção intra-articular de CE versus outros medicamentos

3.7. Injeção de CE versus placebo

Na comparação com o tratamento placebo (injeções salinas), houve melhora significativa da dor, e melhor funcional.

Tabela 12: Meta-análise da efetividade da injeção intra-articular de córtico-esteróide em comparação com a injeção intra-articular de solução salina (placebo)

Injeção AH vs Placebo	Estimativa de efeito	Teste de Heterogeneidade		
	OR (IC95%)	Valor de <i>p</i>	Valor de <i>p</i>	I ² (%)
Desfecho				
Melhora da dor	-1.353 (-1.631 - -1.075)	<0.001	<0.001	89,0
Melhora funcional	-1.230 (-1.509 - -0.951)	<0.001	0.002	70,5
Total agrupado	-1.292 (-1.489 - -1.095)	<0.001	<0.001	81,8

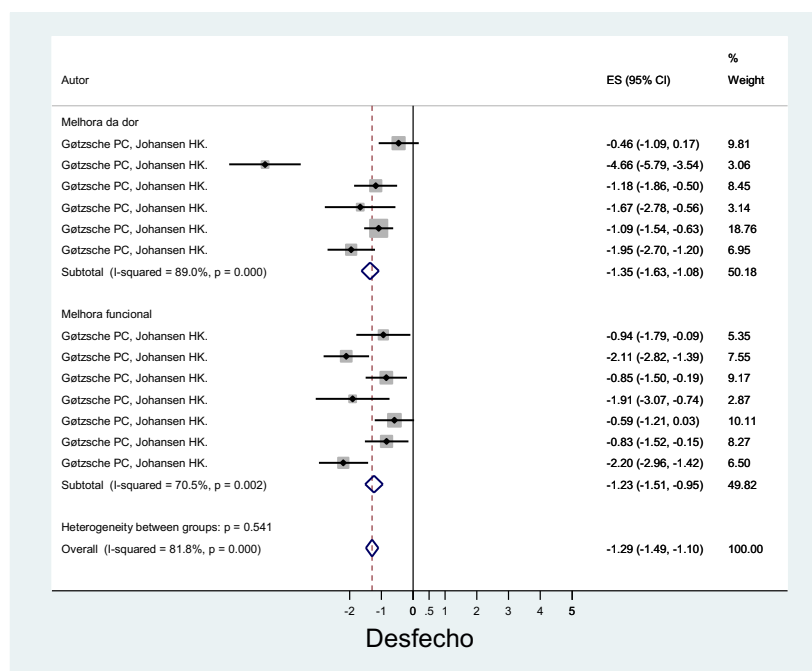


Figura 8: Gráfico de Box-Plot da injeção intra-articular de AH versus placebo

3.8. Injeção de Ácido Hialurônico versus Hilano

Injeções intra-articulares de AH em comparação com injeção intra-articular de Hilano se mostraram efetivos significativamente em relação a melhora da dor, porém apresentando maiores efeitos adversos.

Tabela 13: Meta-análise da efetividade da injeção intra-articular de ácido hialurônico em comparação com injeção intra-articular de Hilano

Injeção AH vs Hy	Estimativa de efeito	Teste de Heterogeneidade		
	OR (IC95%)	Valor de p	Valor de p	I ² (%)
Desfecho				
Efeitos adversos	1.520 (1.012 – 1.029)	<0.001	0.961	0,0
Melhora da dor	-0.256 (-0.344 - -0.168)	<0.001	<0.001	87,9
Total agrupado	-0.204 (-0.291 - -0.117)	<0.001	<0.001	82,7

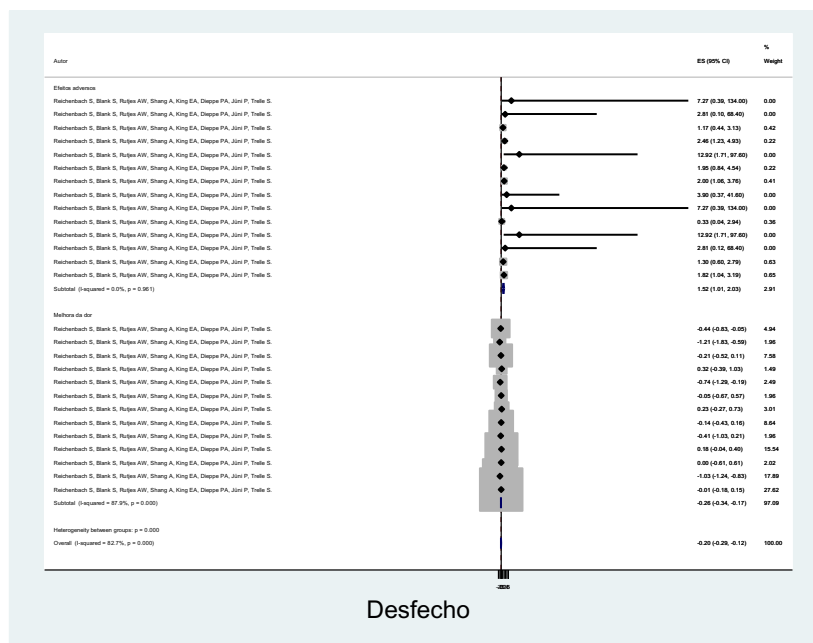


Figura 9: Gráfico de Box-Plot da injeção intra-articular de AH versus Hilano

3.9. Injeção de Plasma rico em plaquetas

A injeção de PRP se mostrou efetivo no tratamento da dor e na melhora funcional em todos os tempos de tratamento, 3, 6, 12 meses e nos estudos sem especificação de tempo, porém apresentando maiores efeitos adversos em comparação com o tratamento tradicional, medicamentoso, não invasivo.

Tabela 14: Meta-análise da efetividade da injeção intra-articular de plasma rico em plaquetas

Injeção PRP	Estimativa de efeito	Teste de Heterogeneidade		
	OR (IC95%)	Valor de <i>p</i>	Valor de <i>p</i>	I ² (%)
Desfecho				
Melhora funcional	-10.832 (-11.903 - -9.762)	<0.001	<0.001	0,0
Efeitos adversos	1.003 (0.726 – 1.281)	<0.001	0.978	0,0
Melhora da dor	-2.602 (-2.931 - -2.274)	<0.001	<0.001	93,0
Total agrupado	-0.889 (-1.097 - -0.681)	<0.001	<0.001	96,6
Tempo de Seguimento				
Sem especificação	1.003 (0.726 – 1.281)	<0.001	0.978	0,0
3 meses	-2.796 (-3.492 - -2.100)	<0.001	<0.001	94,3
6 meses	-2.969 (-3.436 - -2.501)	<0.001	<0.001	97,0
12 meses	-4.061 (-4.596 - -3.527)	<0.001	<0.001	93,8
Total agrupado	-0.889 (-1.097 - -0.681)	<0.001	<0.001	96,6

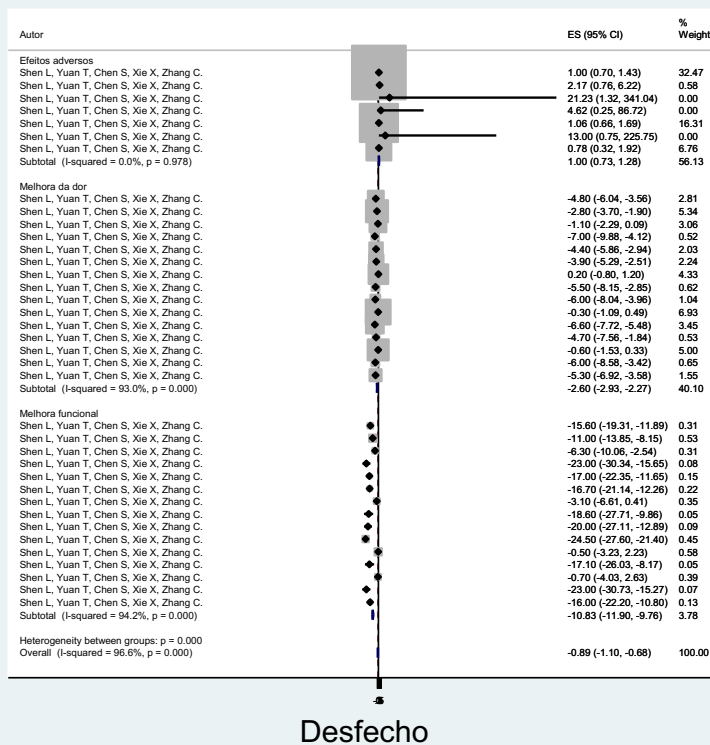


Figura 10: Gráfico de Box-Plot da injeção intra-articular de plasma rico em plaquetas

4. Meta-análise por quantidade de injeções

4.1. Uma dose de injeção de medicamento

Procuramos também avaliar o comportamento da efetividade geral no tratamento da dor e função das injeções intra-articulares em relação a quantidade de injeções necessárias.

Os dados da meta-análise mostram que a utilização de apenas uma dose não é efetiva para a resolução dos problemas dos pacientes, porém, em relação ao tempo, mostra efetividade em estudos que não levaram em consideração o tempo de acompanhamento para avaliação desta efetividade.

Tabela 15: Meta-análise da efetividade da injeção de uma dose de medicamento intra-articular

1 dose	Estimativa de efeito	Teste de Heterogeneidade		
	OR (IC95%)	Valor de <i>p</i>	Valor de <i>p</i>	I ² (%)
Desfecho				
Efetividade geral	-0.035 (-0.174 – 0.103)	0.617	0.780	93,1
Efeitos adversos	0.984 (0.814 – 1.155)	<0.001	0.370	4,5
Total agrupado	0.370 (0.262 – 0.477)	<0.001	<0.001	0,0
Tempo de Seguimento				
Sem especificação	0.984 (0.814 – 1.155)	<0.001	0.370	4,5
3 meses	-0.030 (-0.290 – 0.230)	0.821	-	0,0
6 meses	-0.037 (-0.201 – 0.126)	0.654	0.482	0,0
Total agrupado	0.370 (0.262 – 0.477)	<0.001	<0.001	93,1

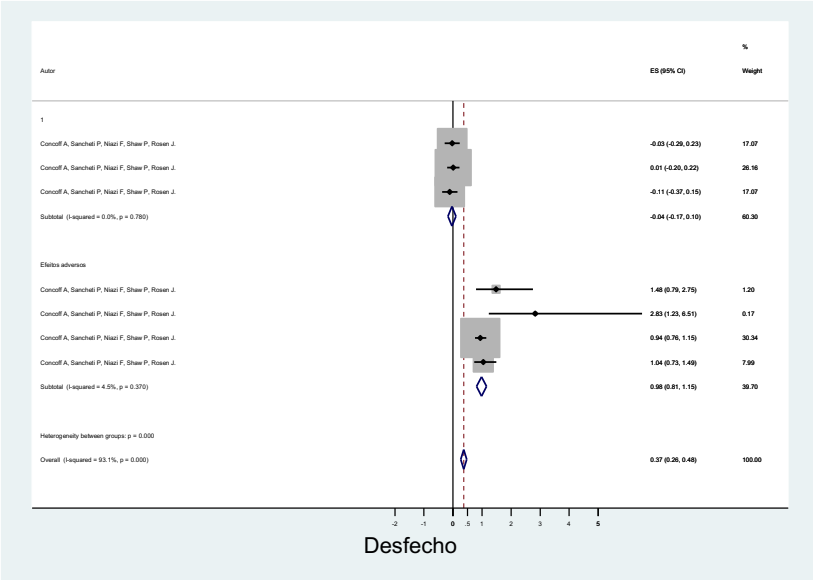


Figura 11: Gráfico de Box-Plot da injeção intra-articular de uma dose de medicamento

4.2. Duas a quatro doses de injeção de medicamentos

A utilização de 2 a 4 doses únicas de injeções intra-articulares mostrou-se efetiva, em estudos que não avaliaram o tempo de acompanhamento, e em estudos que acompanharam os pacientes por 3 e 6 meses após o tratamento. Os dados também mostram que entre 2 a 4 injeções já há aumento de efeitos adversos e efeitos adversos graves entre os pacientes.

Tabela 16: Meta-análise da efetividade da injeção de duas a quatro doses de medicamento intra-articular

2 – 4 doses	Estimativa de efeito		Teste de Heterogeneidade	
	OR (IC95%)	Valor de p	Valor de p	I ² (%)
Desfecho				
Efetividade geral	-0.380 (-0.469 - -0.291)	<0.001	<0.001	82,0
Efeitos adversos	0.965 (0.857 – 1.073)	<0.001	0.936	0,0
Efeitos adversos graves	0.626 (0.280 – 0.971)	<0.001	0.544	0,0
Total agrupado	0.180 (0.113 – 0.247)	<0.001	<0.001	95,3
Tempo de Seguimento				
Sem especificação	0.935 (0.832 – 1.038)	<0.001	0.525	0,0
3 meses	-0.743 (-0.935 - -0.550)	<0.001	0.289	19,1
6 meses	-0.282 (-0.383 - -0.182)	<0.001	<0.001	85,0
Total agrupado	0.180 (0.113 – 0.247)	<0.001	<0.001	95,3

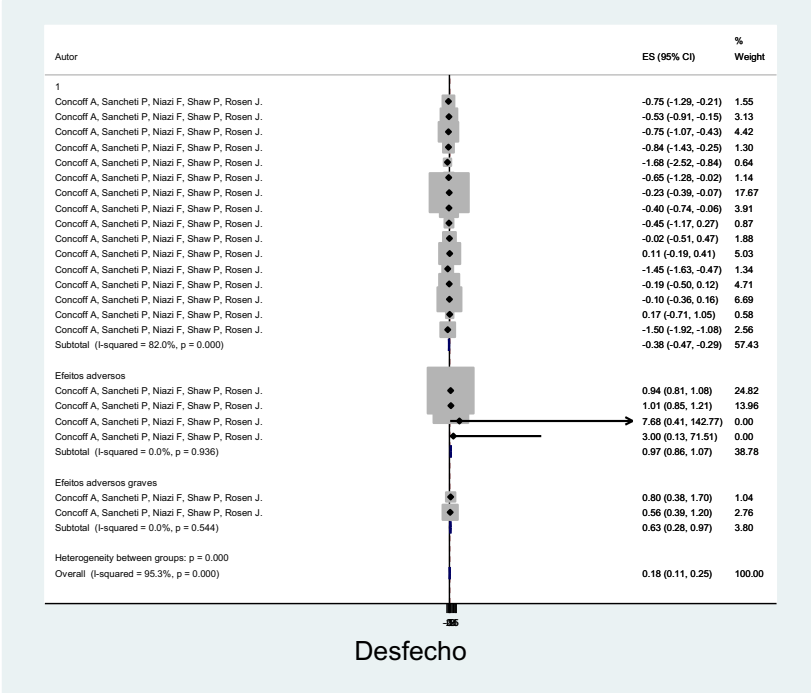


Figura 12: Gráfico de Box-Plot da injeção intra-articular de duas a quatro doses de medicamentos

4.3. Cinco ou mais doses de injeção de medicamento

Pacientes que utilizaram entre 5 ou mais injeções intra-articulares mostraram aumento da efetividade geral (dor e movimentação), em estudos até 6 meses após a utilização do medicamento. Os dados mostram também aumento significativo da ocorrência de efeitos adversos nestes pacientes.

Tabela 17: Meta-análise da efetividade da injeção de cinco ou mais doses de medicamento intra-articular

5 ou mais doses	Estimativa de efeito	Teste de Heterogeneidade		
	OR (IC95%)	Valor de p	Valor de p	I ² (%)
Desfecho				
Efetividade geral	-0.166 (-0.271 - -0.062)	0,002	0.210	26,3
Efeitos adversos	1.350 (0.677 – 2.024)	<0.000	0.779	0,0
Efeitos adversos graves	1.676 (-0.793 – 4.146)	0.183	0.938	0,0
Total agrupado	-0.127 (-0.231 - -0.024)	0.016	0.004	55,5
Tempo de Seguimento				
Sem especificação	1.373 (0.723 – 2.022)	<0.001	0.935	0,0
3 meses	-0.202 (-0.432 – 0.028)	0.085	0.486	0,0
6 meses	-0.157 (-0.275 - -0.039)	0.009	0.098	46,2
Total agrupado	-0.127 (-0.231 - -0.024)	0.016	0.004	55,5

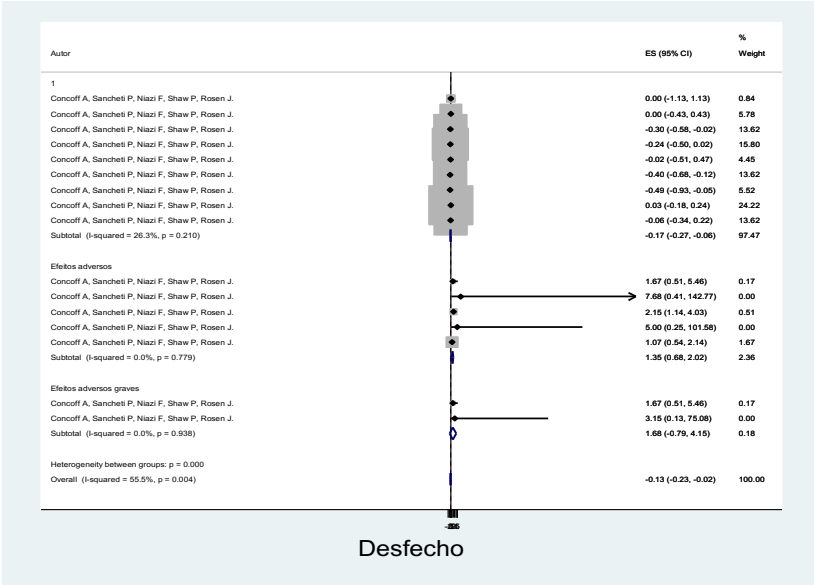


Figura 13: Gráfico de Box-Plot da injeção intra-articular de cinco ou mais doses de medicamentos

4.4. Meta-análise por tempo de seguimento

Foram avaliados os efeitos do tempo de tratamento em relação a efetividade geral, melhora da dor, melhora funcional e, em alguns estudos, a relação do tempo com a dose utilizada. Os dados da meta-análise mostraram que os efeitos da injeção intra-articular permanecem mesmo após 12 meses do tratamento, com melhora significativa da dor e da função. Os dados mostram que há efetividade na resolução da dor ou da função em todos os tempos de tratamento, com maior melhora funcional após 12 meses do tratamento (OR -12.356; IC95% -14.124 - -10.558) e maior melhora da dor após uma semana do tratamento (OR -10.617; IC95% -29.088 - -12.145).

Tabela 18: Meta-análise da efetividade da injeção de medicamentos intra-articular por tempo de tratamento

1 semana de tratamento	Estimativa de efeito	Teste de Heterogeneidade		
	OR (IC95%)	Valor de p	Valor de p	I ² (%)
Desfecho				
Falha no tratamento da dor	0.227 (0.042 – 0.412)	0.016	0.986	0,0
Melhora da dor	-10.617 (-29.088 - -12.145)	<0.001	0.814	0,0
Total agrupado	0.217 (0.032 – 0.402)	0.022	<0.001	78,7
2 semanas de tratamento	Estimativa de efeito	Teste de Heterogeneidade		
	OR (IC95%)	Valor de p	Valor de p	I ² (%)
Desfecho				
Melhora da dor	-0.378 (-0.559 - -0.197)	<0.001	0.112	46,6
Total agrupado	-0.378 (-0.559 - -0.197)	<0.001	0.112	46,6
4 semanas de tratamento	Estimativa de efeito	Teste de Heterogeneidade		
	OR (IC95%)	Valor de p	Valor de p	I ² (%)
Desfecho				
Melhora funcional	0.103 (-0.014 – 0.221)	0.083	<0.001	75,5
Falha no tratamento da dor	0.219 (0.037 – 0.401)	0.018	0.656	0,0
Melhora da dor	-0.024 (-0.185 – 0.138)	0.774	0.098	40,4
Total agrupado	0.094 (0.010 – 0.178)	0.029	<0.001	66,5
2 meses de tratamento	Estimativa de efeito	Teste de Heterogeneidade		
	OR (IC95%)	Valor de p	Valor de p	I ² (%)
Desfecho				
Falha no tratamento da dor	0.926 (0.122 – 1.729)	0.024	0.934	0,0
Melhora da dor	-5.365 (-14.086 – 3.355)	0.228	0.635	0,0
Total agrupado	0.873 (0.072 – 1.673)	0.033	0.529	0,0
3 meses de tratamento	Estimativa de efeito	Teste de Heterogeneidade		
	OR (IC95%)	Valor de p	Valor de p	I ² (%)
Desfecho				
Efetividade geral	-0.400 (-0.528 - -0.272)	<0.001	<0.001	70,4
Melhora da dor	0.161 (-0.037 – 0.359)	0.111	<0.001	89,4
Melhora funcional	-0.222 (-0.337 - -0.108)	<0.001	<0.001	89,8
Total agrupado	-0.228 (-0.307 - -0.150)	<0.001	<0.001	88,0

Continua

Continuação

Dose				
Sem especificação	-0.126 (-0.225 - -0.027)	0.013	<0.001	89,7
1 dose	-0.030 (-0.290 - 0.230)	0.821	-	-
2 – 4 doses	-0.743 (-0.935 - -0.550)	<0.001	0.289	19,1
5 ou mais doses	-0.202 (-0.432 - 0.028)	0.085	0.486	0,0
Total agrupado	-0.228 (-0.307 - -0.150)	<0.001	<0.001	88,0
6 meses de tratamento		Teste de Heterogeneidade		
	OR (IC95%)	Valor de p	Valor de p	I² (%)
Desfecho				
Efetividade geral	-0.195 (-0.264 - -0.126)	<0.001	<0.001	77,8
Melhora da dor	-0.021 (-0.206 - 0.165)	0.828	<0.001	94,4
Melhora funcional	-0.394 (-0.543 - -0.244)	<0.001	<0.001	95,1
Total agrupado	-0.209 (-0.268 - -0.149)	<0.001	<0.001	92,6
Dose				
Sem especificação	-0.247 (-0.364 - -0.131)	<0.001	<0.001	94,7
1 dose	-0.037 (-0.201 - 0.126)	0.654	0.482	0,0
2 – 4 doses	-0.282 (-0.382 - -0.182)	<0.001	<0.001	85,0
5 ou mais doses	-0.157 (-0.275 - -0.039)	0.009	0.098	46,2
Total agrupado	-0.209 (-0.268 - -0.149)	<0.001	<0.001	92,6
12 meses de tratamento		Teste de Heterogeneidade		
	OR (IC95%)	Valor de p	Valor de p	I² (%)
Desfecho				
Melhora da dor	-3.227 (-3.787 - -2.666)	<0.001	<0.001	85,9
Melhora funcional	-12.356 (-14.124 - -10.558)	<0.001	<0.001	83,8
Total agrupado	-4.061 (-4.596 - -3.527)	<0.001	<0.001	93,8

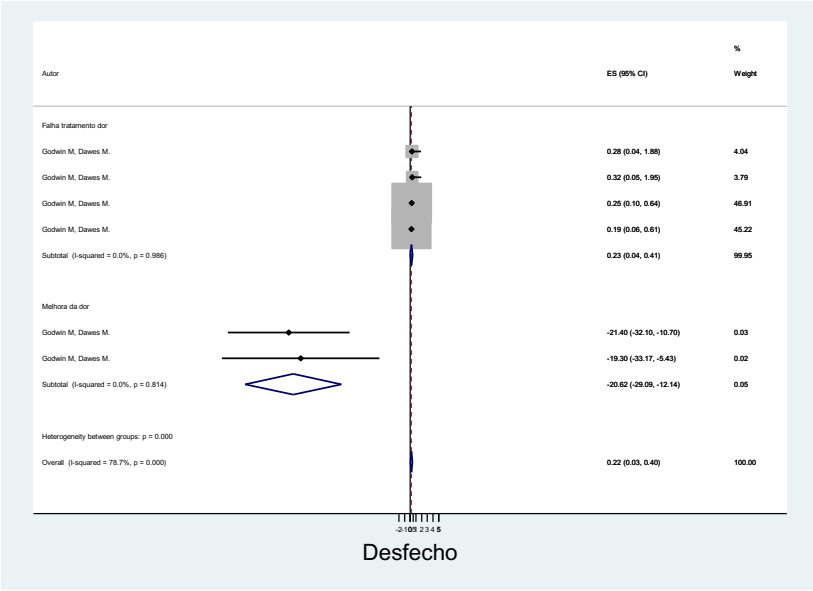


Figura 14: Gráfico de Box-Plot da injeção intra-articular por uma semana de tratamento

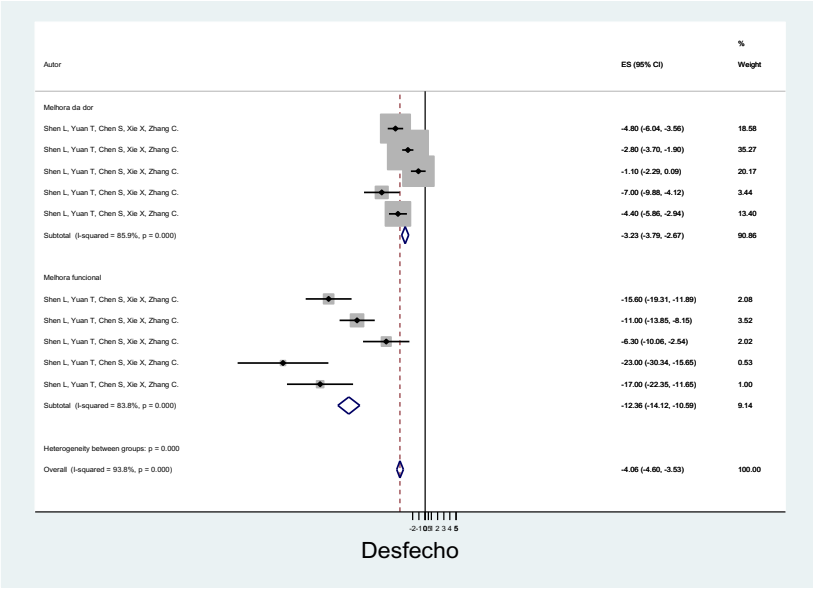


Figura 15: Gráfico de Box-Plot da injeção intra-articular por 12 meses de acompanhamento

4.5. Efeitos adversos

Os dados extraídos dos estudos permitiram a análise dos efeitos adversos e efeitos adversos graves resultantes do tratamento com injeções intra-articulares, em relação a quantidade de doses de medicamentos injetados.

Todos os modelos de tratamento aumentam significativamente o risco de efeitos adversos e efeitos adversos graves, em comparação com o tratamento tradicional, medicamentoso, não invasivo. Quanto maior a quantidade de injeções, maior o risco de ocorrência de efeitos adversos e efeitos adversos graves, com exceção do tratamento entre 2 a 4 injeções, com risco não significativo para efeitos adversos graves.

Tabela 19: Meta-análise dos efeitos adversos e efeitos adversos graves da injeção de medicamentos intra-articular

Efeitos adversos	Estimativa de efeito	Teste de Heterogeneidade		
	OR (IC95%)	Valor de p	Valor de p	I ² (%)
Dose				
Sem especificação	1.122 (0.878 – 1.366)	<0.001	0.972	0,0
1 dose	0.984 (0.814 – 1.155)	<0.001	0.370	4,5
2 – 4 doses	0.965 (0.857 – 1.073)	<0.001	0.936	0,0
5 ou mais doses	1.350 (0.677 – 2.024)	<0.001	0.779	0,0
Total agrupado	0.995 (0.910 – 1.080)	<0.001	0.988	0,0
Efeitos adversos graves	Estimativa de efeito	Teste de Heterogeneidade		
	OR (IC95%)	Valor de p	Valor de p	I ² (%)
Dose				
2 – 4 doses	0.626 (-0.280 – 0.971)	0.183	0.938	0,0
5 ou mais doses	1.676 (0.793 – 4.146)	<0.001	0.544	0,0
Total agrupado	0.646 (0.304 – 0.988)	<0.001	0.787	0,0

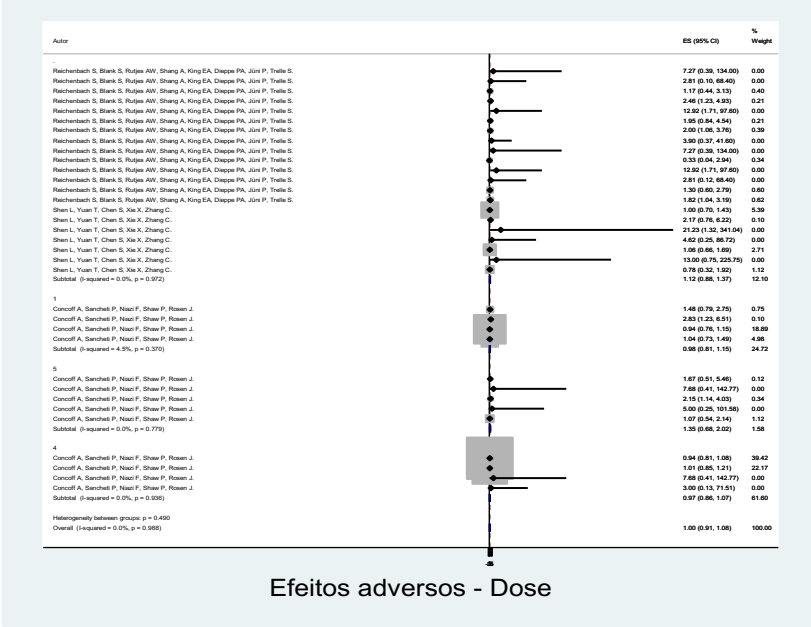


Figura 16: Gráfico de Box-Plot da injeção intra-articular por efeitos adversos

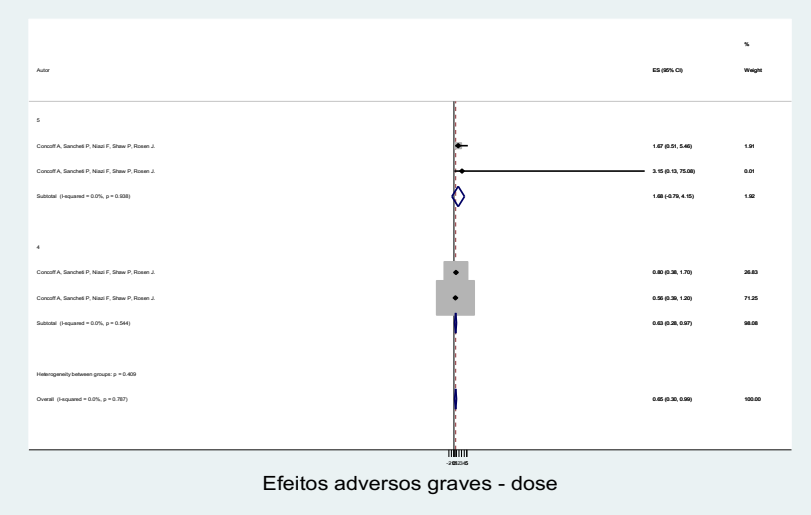


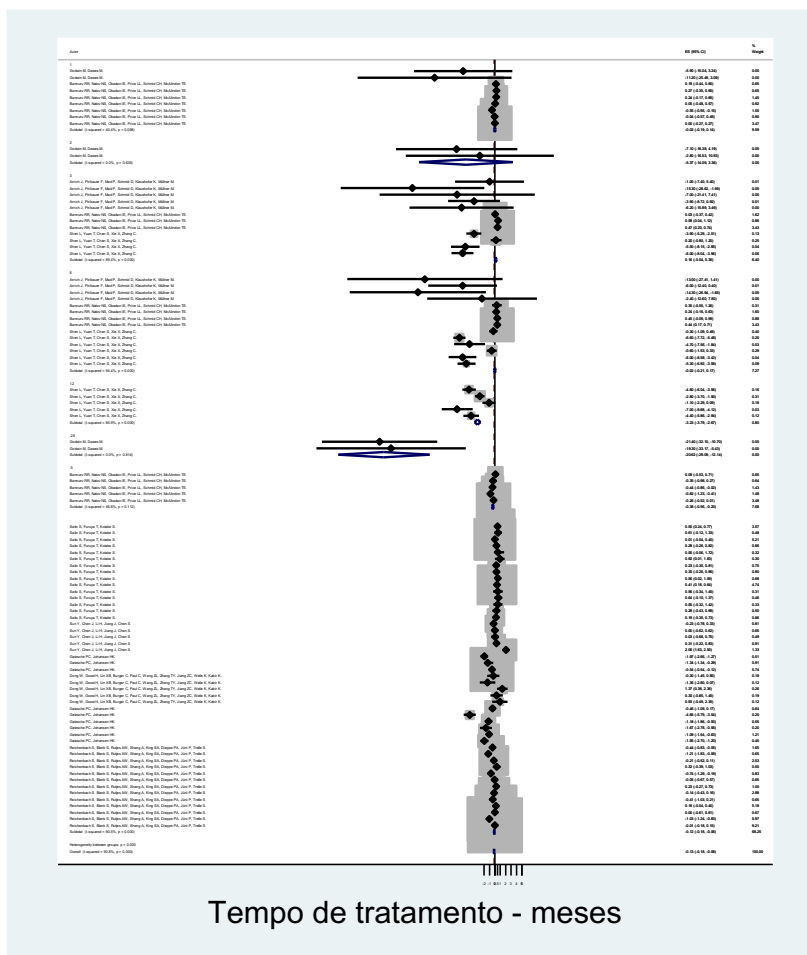
Figura 17: Gráfico de Box-Plot da injeção intra-articular por efeitos adversos graves

4.6. Melhora da dor

Da mesma maneira, foi investigado o efeito do tempo de tratamento necessário para a melhora dos sintomas de dor dos pacientes. A meta-análise dos estudos mostra que os tratamentos mais efetivos para a diminuição da dor foram aqueles com duração de uma semana, duas semanas e 12 meses de tratamento.

Tabela 20: Meta-análise da efetividade da injeção de medicamentos intra-articular na diminuição da dor

Melhora da dor	Estimativa de efeito	Teste de Heterogeneidade		
	OR (IC95%)	Valor de <i>p</i>	Valor de <i>p</i>	I ² (%)
Tempo de Seguimento				
1 semana	-20.400 (-32.100 - -10.700)	<0.001	0.814	0,0
2 semanas	-0.378 (-0.559 - -0.197)	<0.001	0.112	46,6
1 mês	-0.024 (-0.185 - 0.138)	0.774	0.098	40,4
2 meses	-5.365 (-14.086 - 3.355)	0.228	0.635	0,0
3 meses	0.161 (-0.037 - 0.359)	0.111	<0.001	89,4
6 meses	-0.021 (-0.206 - 0.165)	0.828	<0.001	94,4
12 meses	-3.227 (-3.787 - -2.666)	<0.001	<0.001	85,9
Total agrupado	-0.131 (-0.181 - 0.081)	<0.001	<0.001	90,8



4.7. Melhora da função

Os dados extraídos dos estudos mostram que a melhora da função ocorre após pelo menos 3 meses de tratamento, como melhora da capacidade ao trabalho, aumento da amplitude de movimento e da capacidade de carregamento de objetos.

Tabela 21: Meta-análise da efetividade da injeção de medicamentos intra-articular na melhora da função física

	Estimativa de efeito	Teste de Heterogeneidade		
	OR (IC95%)	Valor de <i>p</i>	Valor de <i>p</i>	I ² (%)
Tempo de Seguimento				
Efetividade geral	-0.169 (-0.320 - -0.017)	0.029	<0.001	88,0
1 mês	0.113 (-0.014 - 0.221)	0.083	<0.001	75,5
3 meses	-0.222 (-0.337 - -0.108)	<0.001	<0.001	89,8
6 meses	-0.394 (-0.543 - -0.244)	<0.001	<0.001	95,1
12 meses	-12.356 (-14.124 - -10.588)	<0.001	<0.001	83,8
Total agrupado	-0.161 (-0.226 - -0.096)	<0.001	<0.001	92,2

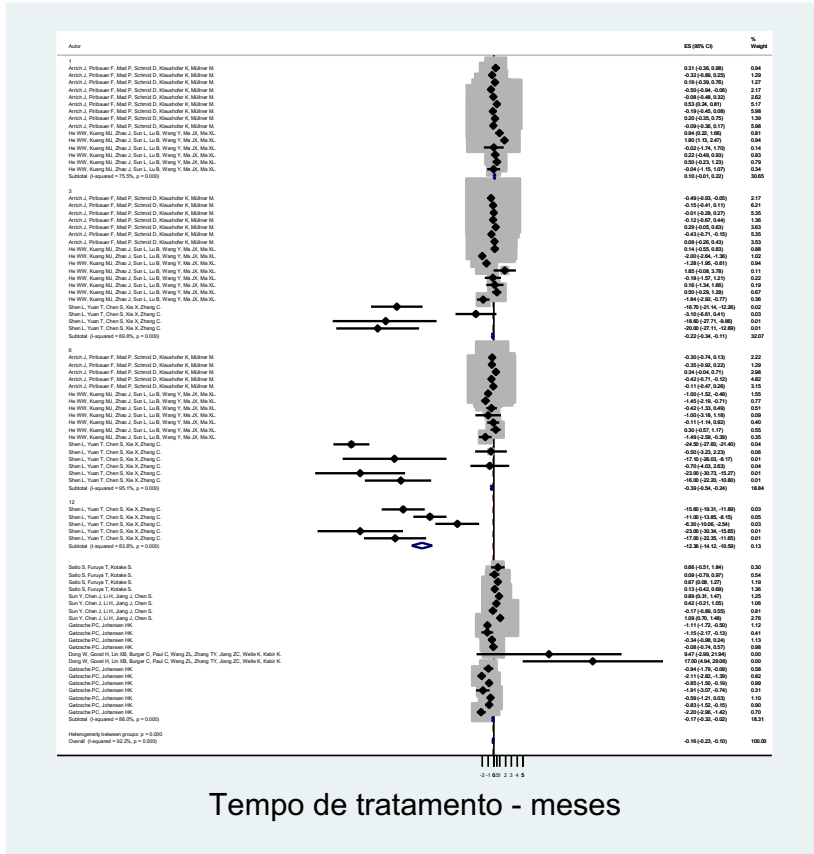


Figura 19: Gráfico de Box-Plot da injeção intra-articular avaliando a melhora da função pelo tempo de tratamento

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pekarek B, Osher L, Buck S, Bowen M. Intra-articular corticosteroid injections: A critical literature review with up-to-date findings. *Foot*. 2011;21:66–70.
2. Morton S, Chan O, Ghazlan A, Price J, Perry J, Morrissey D. High volume image guided injections and structured rehabilitation in shoulder impingement syndrome: a retrospective study. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2015;5:195.
3. Raeissadat SA, Rayegani SM, Langroudi TF, Khoiniha M. Comparing the accuracy and efficacy of ultrasound-guided versus blind injections of steroid in the glenohumeral joint in patients with shoulder adhesive capsulitis. *Clin Rheumatol*. 2017;36:933–40.
4. Rezende MU de, Campos GC de. Viscosuplementação. *Rev Bras Ortop*. 2012;47:160–4.
5. Jüni P, Hari R, Rutjes AW, Fischer R, Silleta MG, Reichenbach S, et al. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;
6. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, et al. OARSJ guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartil*. 2014;22:363–88.
7. Nguyen C, Lefèvre-Colau M-M, Poiraudau S, Rannou F. Evidence and recommendations for use of intra-articular injections for knee osteoarthritis. *Ann Phys Rehabil Med*. 2016;59:184–9.
8. Colen S, Geervliet P, Haverkamp D, Bekerom MPJ Van Den. Intra-articular infiltration therapy for patients with glenohumeral osteoarthritis: A systematic review of the literature. *Int J Shoulder Surg*. 2014;8:114.
9. Lai K-L, Chen H-H, Wen M-C, Chen Y-M, Lan J-L, Chen D-Y. Minimally Invasive Ultrasound-guided Synovial Biopsy Using SuperCore Biopsy Instrument. *J Med Ultrasound*. 2013;21:132–7.
10. Gerlag DM, Tak PP. How to perform and analyse synovial biopsies. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013;27:195–207.
11. Courtney P, Doherty M. Joint aspiration and injection. *Best Pract Res Clin Rheumatol*.

2005;19:345–69.

12. Bellamy N, Campbell J, Welch V, Gee TL, Bourne R, Wells GA. Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. In: Bellamy N, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006.
13. Furtado RNV, Pereira DF, Luz KR da, Santos MF dos, Konai MS, Mitraud S de AV, et al. Efetividade da infiltração intra-articular guiada por imagem: comparação entre fluoroscopia e ultrassom. *Rev Bras Reumatol*. 2013;53:476–82.
14. Bellamy N, Campbell J, Welch V, Gee TL, Bourne R, Wells GA. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;
15. Jubb RW, Piva S, Beinat L, Dacre J, Gishen P. A one-year, randomised, placebo (saline) controlled clinical trial of 500-730 kDa sodium hyaluronate (Hyalgan) on the radiological change in osteoarthritis of the knee. *Int J Clin Pract*. 57:467–74.
16. Pham T, Le Henanff A, Ravaud P, Dieppe P, Paolozzi L, Dougados M. Evaluation of the symptomatic and structural efficacy of a new hyaluronic acid compound, NRD101, in comparison with diacerein and placebo in a 1 year randomised controlled study in symptomatic knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1611–7.
17. Altman RD, Moskowitz R. Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. Hyalgan Study Group. *J Rheumatol*. 1998;25:2203–12.
18. Creamer P, Sharif M, George E, Meadows K, Cushnaghan J, Shinmei M, et al. Intra-articular hyaluronic acid in osteoarthritis of the knee: an investigation into mechanisms of action. *Osteoarthr Cartil*. 1994;2:133–40.
19. Grecomoro G, Martorana U, Di Marco C. Intra-articular treatment with sodium hyaluronate in gonarthrosis: a controlled clinical trial versus placebo. *Pharmatherapeutica*. 1987;5:137–41.
20. Lohmander LS, Dalén N, Englund G, Hämäläinen M, Jensen EM, Karlsson K, et al. Intra-articular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis of the knee: a randomised, double blind, placebo controlled multicentre trial. *Hyaluronan Multicentre*

Trial Group. *Ann Rheum Dis*. 1996;55:424–31.

21. Shichikawa K, Maeda A, Ogawa N. [Clinical evaluation of sodium hyaluronate in the treatment of osteoarthritis of the knee]. *Ryumachi*. 1983;23:280–90.
22. Henderson EB, Smith EC, Pegley F, Blake DR. Intra-articular injections of 750 kD hyaluronan in the treatment of osteoarthritis: a randomised single centre double-blind placebo-controlled trial of 91 patients demonstrating lack of efficacy. *Ann Rheum Dis*. 1994;53:529–34.
23. Huskisson EC, Donnelly S. Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38:602–7.
24. Dougados M, Nguyen M, Listrat V, Amor B. High molecular weight sodium hyaluronate (hyalectin) in osteoarthritis of the knee: a 1 year placebo-controlled trial. *Osteoarthr Cartil*. 1993;1:97–103.
25. Adams ME, Atkinson MH, Lussier AJ, Schulz JJ, Siminovitch KA, Wade JP, et al. The role of viscosupplementation with hylan G-F 20 (Synvisc) in the treatment of osteoarthritis of the knee: a Canadian multicenter trial comparing hylan G-F 20 alone, hylan G-F 20 with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and NSAIDs alone. *Osteoarthr Cartil*. 1995;3:213–25.
26. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:465–74.
27. Hilano G-F 20 para o tratamento da osteoartrite de joelho. 2014.
28. Evans CH, Kraus VB, Setton LA. Progress in intra-articular therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:11–22.
29. Xu C, Peng H, Li R, Chai W, Li X, Fu J, et al. Risk factors and clinical characteristics of deep knee infection in patients with intra-articular injections: A matched retrospective cohort analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;47:911–6.

30. Kroon FPB, Rubio R, Schoones JW, Kloppenburg M. Intra-Articular Therapies in the Treatment of Hand Osteoarthritis: A Systematic Literature Review. *Drugs Aging*. 2016;33:119–33.
31. Ross K, Mehr J, Carothers B, Greeley R, Benowitz I, McHugh L, et al. Outbreak of Septic Arthritis Associated with Intra-Articular Injections at an Outpatient Practice — New Jersey, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66:777–9.
32. Esenwein SA, Ambacher T, Kollig E, Kutscha-Lissberg F, Hopf F, Muhr G. Septische Arthritiden des Schultergelenks nach intraartikulärer Injektionstherapie. *Unfallchirurg*. 2002;105:932–8.
33. Concoff A, Sancheti P, Niazi F, Shaw P, Rosen J. The efficacy of multiple versus single hyaluronic acid injections: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18:542.
34. He W, Kuang M, Zhao J, Sun L, Lu B, Wang Y, et al. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: A meta-analysis. *Int J Surg*. 2017;39:95–103.
35. Shen L, Yuan T, Chen S, Xie X, Zhang C. The temporal effect of platelet-rich plasma on pain and physical function in the treatment of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res*. 2017;12:16.
36. Bannuru RR, Osani M, Vaysbrot EE, McAlindon TE. Comparative safety profile of hyaluronic acid products for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Osteoarthr Cartil*. 2016;24:2022–41.
37. Sun Y, Chen J, Li H, Jiang J, Chen S. Steroid Injection and Nonsteroidal Anti-inflammatory Agents for Shoulder Pain. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e2216.
38. Farrow L. A systematic review and meta-analysis regarding the use of corticosteroids in septic arthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:241.
39. Dong W, Goost H, Lin X-B, Burger C, Paul C, Wang Z-L, et al. Treatments for Shoulder Impingement Syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e510.

40. Saito S, Furuya T, Kotake S. Therapeutic effects of hyaluronate injections in patients with chronic painful shoulder: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:1009–18.
41. 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;61:1704–11.
42. Reichenbach S, Blank S, Rutjes AWS, Shang A, King EA, Dieppe PA, et al. Hylan versus hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2007;57:1410–8.
43. Godwin M, Dawes M. Intra-articular steroid injections for painful knees. Systematic review with meta-analysis. *Can Fam Physician*. 2004;50:241–8.
44. Gøtzsche PC, Johansen HK. Meta-analysis of short-term low dose prednisolone versus placebo and non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *BMJ*. 1998;316:811–8.
45. Assunção JH, Noffs GG, Malavolta EA, Emilio M, Gracitelli C, Lucia A, et al. Artrite séptica do ombro e do cotovelo: análise epidemiológica de uma década em um hospital terciário. 2018;