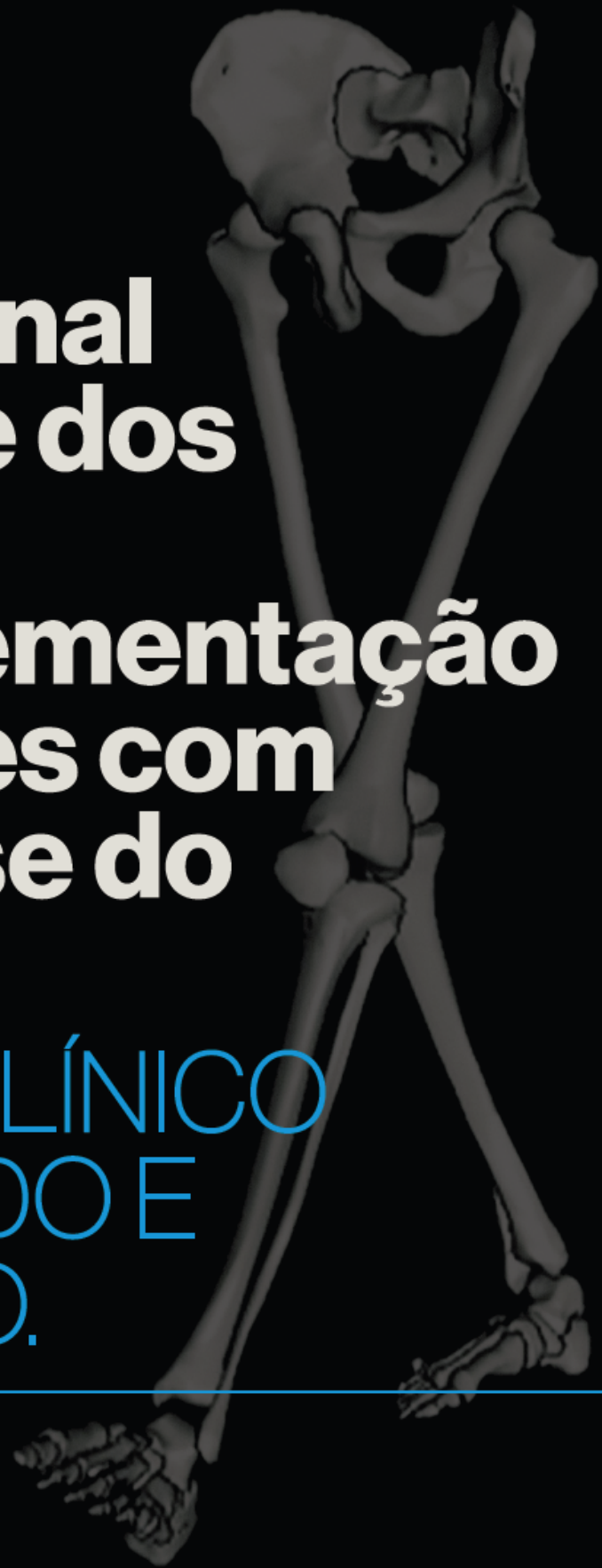


Uso da Cinemática Tridimensional para Análise dos Efeitos da Viscossuplementação em Pacientes com Osteoartrose do Joelho:

UM ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO E
DUPLO-CEGO.

LEONARDO
METSAVAHT

2023



Leonardo Fossati Metsavaht

**USO DA CINEMÁTICA TRIDIMENSIONAL PARA ANÁLISE DOS
EFEITOS DA VISCOSSUPLEMENTAÇÃO EM PACIENTES COM
OSTEOARTROSE DO JOELHO: UM ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO E DUPLO-CEGO**

Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, para obtenção do título de Doutor em Medicina (Radiologia Clínica).

Orientador:

Prof. Dr. Marcus Vinicius Malheiros Luzo

Coorientadores:

Prof. Dr. Gustavo Leporace de Oliveira Lomelino Soares

Prof. Dr. Carlos Eduardo da Silveira Franciozi

Chefes do Departamento:

Prof. Dr. Hélio Kiitiro Yamashita

Prof. Dr. Rodrigo Regacini

Coordenadora do Curso de Pós-Graduação

Profa. Dra. Suzan Menasce Goldman

Banca examinadora

Prof. Dra. Marta Imamura

Prof. Dr. Francesco Camara Blumetti

Prof. Dr. Marcio Ferreira

Prof. Dr. Paulo Santoro Belangero

São Paulo

18 de maio de 2023

Metsavaht, Leonardo Fossati

Uso da cinemática tridimensional para análise dos efeitos da viscosuplementação em pacientes com osteoartrose do joelho: um ensaio clínico randomizado e duplo-cego / Leonardo Fossati Metsavaht – São Paulo, 2023.

xix, 68f.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina (Radiologia Clínica)

Título em inglês: Use of three-dimensional kinematics for analyzing the effects of viscosupplementation in patients with osteoarthritis of the knee: a randomized and double-blind clinical trial.

1. Joelho
2. Osteoartrite do joelho
3. Captura do Movimento
4. Análise da Marcha
5. Viscosuplementação

PREFÁCIO

“A medicina é a arte incansável de buscar novos conhecimentos para poder oferecer o melhor tratamento possível para os nossos pacientes. É algo inerente à nossa profissão, e uma missão que sempre carregamos conosco na prática clínica diária. Alguns de nós não se resumem apenas a buscar novos conhecimentos, mas também dedicam suas vidas a criar novos conhecimentos. Esta tese é um exemplo de como o esforço e a dedicação ao estudo da biomecânica podem se traduzir em uma informação que certamente será utilizada em benefício de inúmeros pacientes. Claramente, o autor tem o estudo deste tema como uma meta de vida, e o trata com um apreço paternal que transparece nas linhas desta tese.”

Prof. Dr. Francesco Camara Blumetti

Possui graduação em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo (2003). Residência em Ortopedia e Traumatologia pela UNIFESP (2007) e Especialização em Ortopedia Pediátrica pela UNIFESP (2008). Mestrado acadêmico no programa de Pós-graduação em Ortopedia e Traumatologia da UNIFESP (2010). Clinical fellowship em Ortopedia Pediátrica e Doenças Neuromusculares no Westmead Children’s Hospital em Sydney, Austrália (2011). Clinical fellowship em Ortopedia Pediátrica no Children’s Hospital of Eastern Ontario em Ottawa, Canadá (2012). Doutorado no programa de Pós-Graduação em Cirurgia Translacional da UNIFESP (2016). Membro da Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia, Sociedade Brasileira de Ortopedia Pediátrica, American Academy of Cerebral Palsy. Atualmente médico ortopedista pediátrico da AACD-SP e do Hospital Israelita Albert Einstein.

“Na minha visão, dentre as muitas virtudes desta Tese, três são especiais; o conceito de análise tridimensional do movimento é muito mais complexo e relevante do que pode parecer aos olhos pouco habituados. O rigor metodológico aplicado foi extremo, permitindo ao leitor usar esse manuscrito como guia para o desenho de um Ensaio Clínico Randomizado. E por fim, o toque pessoal do Autor transmitindo segurança, confiança e personalidade. Foi um grande prazer participar deste processo de obtenção do merecido título de Doutor para Leonardo Metsavaht.”

Prof. Dr. Paulo Roberto Belangero

Possui graduação em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo (2007) e doutorado em Cirurgia Translacional pela Universidade Federal de São Paulo (2016). Tem experiência na área de Ortopedia (Medicina), com ênfase em Cirurgia do Ombro e Cotovelo, Traumatologia do Esporte. Professor Afiliado do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da UNIFESP e Vice Chefe da Disciplina de Medicina Esportiva do DOT/UNIFESP.

“Uma linha de pesquisa voltada a clarificar o entendimento da pouco conhecida e amplamente desejada biomecânica tridimensional do joelho. Esta excelente obra acadêmica, remete em essência, o pensamento de Nikola Tesla sobre o papel do pesquisador e seu dever contributivo para a sociedade eternizada na frase “... O homem científico não pretende alcançar um resultado imediato... Seus trabalhos são como sementes para o futuro. Seu dever é lançar as bases para aqueles que estão por vir e apontar o caminho...””

Prof. Dr. Marcio Ferreira

Membro titular da Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia (10.346-SBOT), Membro da Sociedade Brasileira de Cirurgia do Joelho,(SBCJ) Membro da Sociedad Latino-Americana de Rodilla Artroscopia y Deporte (SLARD), Membro da International Society of Arthroscopy, Knee Surgery and Orthopaedic Sports Medicine (ISAKOS). Médico ortopedista do Centro de Ortopedia e Reabilitação do Esporte (CORE) no Hospital do Coração (HCor) em São Paulo Coordenador do Programa Clínico em Artroplastia - JCI;. Membro do Grupo de Cirurgia do Joelho do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP);Doutorado pela UNIFESP, MBA em Gestão de Saúde (FMU), Médico Gestor de Boas Práticas Assistenciais da Seguros Unimed.

Dedico esta tese à memória do ilustre *Professor Dr. Irocy Guedes Knackfuss*, que, além de me instigar aos inovadores e promissores conceitos da biomecânica funcional humana, foi quem me ensinou a arte de desenvolver pesquisas para aumentar os efeitos do nosso conhecimento clínico e científico na humanidade.

Dedico, também, a todos os médicos e pacientes que têm a virtude de enfrentar diversos obstáculos para poder doar valores intangíveis de pensamento, conforto e vida ao processo evolutivo da ciência.

Agradecimentos

Agradeço à minha mulher Leandra e aos meus filhos, Nicholas e Paulina, por incondicionalmente me motivarem a concretizar meus sonhos e me impulsionarem à cada passo, mesmo que isso lhes custasse muito do nosso tempo e energia.

A meus pais Renato e Maria Amélia e irmãs, Ana Amélia e Henriette, por me proverem os conceitos morais e a coragem necessários para incansavelmente buscar na vida o que não seria evidente por si.

Ao meu irmão Oskar e minha cunhada Nazaré, pelo constante amor, generosidade, parceria e saberem apontar os melhores caminhos para estimular meus talentos profissionais e científicos.

Ao parceiro e afilhado Gustavo Leporace, que acreditou em minha visão e ajudou a construir o conceito disruptivo da compreensão clínica e da aplicação prática da análise funcional do movimento humano.

Aos queridos amigos Jorge Paulo e Susanna Lemann, por precocemente identificarem o valor peculiar do conhecimento que eu desejava desenvolver e me ajudarem a criar os meios necessários para seguir em frente.

ONwards!

Aos colegas Felipe Gonzalez, Bernardo Crespo e Marcelo Motta, que colaboraram direta e proativamente para a pesquisa e a realização deste estudo.

Ao parceiro de estudos e amigo Dr. Jorge Chahla, que, apesar de muito mais jovem, se tornou uma figura na qual me espelho por sua determinação profissional e científica atrelada aos profundos conceitos éticos que admiro.

Ao Rafo Castro e Daniel Reznik por me ajudar nos últimos 10 anos a traduzir, através da arte e estilo, o que o mais poderoso computador faz em 3D.

Ao Professor Luís Alberto Batista, por criar, liderar e desenvolver um dos mais valiosos nichos de conhecimento da biomecânica humana na Universidade Estadual do Rio de Janeiro.

Aos médicos, enfermeiros e auxiliares do Hospital da Força Aérea do Galeão/HFAG, em especial ao Diretor Dr. Marcos Giordano, por cederem toda infraestrutura necessária, pela impecável organização e pela imensa proatividade, sem as quais seria impossível realizar este estudo.

Ao Departamento de Ortopedia e Traumatologia da Escola Paulista de Medicina/UNIFESP, em especial ao Professor Dr. Marcus Malheiros Luzo e ao Professor Dr. Carlos Eduardo Franciozi, por me acolherem como aluno, parceiro, amigo e contribuírem neste projeto acadêmico de enorme impacto para as ciências ortopédicas.

À Pós-Graduação do Departamento de Diagnóstico por Imagem da Escola Paulista de Medicina/UNIFESP, pela oportunidade dada a mim para o desenvolvimento do projeto do meu doutoramento. Em especial à Professora Dra. Suzan Menasce Goldman por sua visão ampla e vontade de expandir os horizontes transdisciplinares que contribuirão para o crescimento científico da radiologia e da ortopedia. À Professora Ilza Rosa Batista por me guiar com tanta clareza e eficiência durante todo este processo de desenvolvimento acadêmico. À secretária Raimunda Oliveira pela prontidão, paciência e carinho durante todo o processo da minha pós-graduação.

Ao Instituto Brasil de Tecnologias da Saúde (IBTS), em especial à sua Coordenadora de Estudos Eliane Guadagnin, por colaborarem para a concepção do projeto e logística para a realização deste estudo clínico.

À Biocinética Laboratório do Movimento Ltda, por ceder suas dependências e pessoal altamente capacitado, para realizar as 161 avaliações cinemáticas 3D de grande complexidade.

À Aptíssen S.A., por fornecer todo medicamento e insumos descartáveis necessários para a realização deste estudo, eticamente aceitando todas as premissas estabelecidas no projeto e a publicação dos resultados, mesmo que se não fossem comercialmente favoráveis ao seu produto.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES), Código de Financiamento 001, pelo apoio para a realização deste trabalho.

*“Pois bem, é preciso partir do estupefaciente.
A primeira virtude do conhecimento é ser capaz de enfrentar o que não é evidente por si.”
(Jacques Lacan)*

Resumo

Objetivo: O presente estudo tem como objetivo utilizar a tecnologia da cinemática 3D da marcha, para verificar os efeitos de uma intervenção conservadora de viscosuplementação articular comparados com um tratamento placebo em pacientes com OA avançada do joelho. **Métodos:** Quarenta e dois pacientes com osteoartrose avançada do joelho foram randomizados em dois grupos, sendo que um deles recebeu injeção com 4 ml de viscosuplementação (GVS) 80 mg de ácido hialurônico ativo de alta densidade associado com 160 mg de sorbitol (Synolis VA®, Aptíssen S.A., Suíça) e o outro injeção salina (placebo), sempre guiados por ultrassom em sala apropriada para pequenas intervenções do hospital-dia do Hospital da Força Aérea do Galeão (HFAG, Rio de Janeiro, Brasil). Todos foram avaliados por meio de análise de marcha tridimensional (3D) antes da intervenção, e após uma, seis e 12 semanas (SEM1, SEM6 e SEM12), quando foram analisados no plano sagital os picos de flexão e de extensão do joelho, no plano coronal os picos de deslocamento em varo e em valgo do joelho e no plano axial as rotações interna e externa. Os pacientes e a equipe de saúde envolvidos na coleta, processamento e análise dos dados foram mascarados quanto à alocação dos participantes nos grupos. **Resultados:** No plano sagital, o GVS aumentou o pico de extensão máxima do joelho (3,2°, IC 95% [0,7 a 5,7]; p=0,02) e diminuiu o pico de flexão máxima do joelho (-3,6°, IC 95% [-6,1 a -1,2]; p<0,001) após na SEM1, em comparação com o placebo. Na SEM6, o grupo GVS manteve a redução do pico de flexão máxima durante a marcha em comparação com o placebo (-2,6°, IC 95% [-5,2 a 0,0]; p=0,05). No plano axial, o GVS apresentou um aumento no pico de rotação interna máxima do joelho em comparação com o placebo na SEM12 (3,9°, IC 95% [0,3 a 7,7]; p=0,04). O GVS reduziu o tempo de apoio simples na SEM1 (-1,9%, IC 95% [-0,5 a -3,2]; p=0,01) e aumentou o tempo total da fase de apoio na SEM12, quando comparado com o placebo (4,3%, IC 95% [1,0 a 7,6]; p=0,01). **Conclusões:** O presente estudo demonstrou melhora funcional da marcha com mudanças cinemáticas nos planos sagital e axial do joelho, bem como dos parâmetros espaço-temporais, em indivíduos com OA avançada, após VS intra-articular comparativamente ao placebo.

Abstract

Objective: The aim of the present study is to use 3D gait kinematic technology to verify the effects of a conservative joint viscosupplementation intervention compared to a placebo treatment in patients with advanced knee osteoarthritis (OA). **Methods:** Forty-two patients with advanced osteoarthritis were randomized into two groups: one receiving 4 ml viscosupplementation injection (VSG) with 80 mg of high-density hyaluronic acid associated with 160 mg of sorbitol (Synolis VA ®, Aptíssen S.A., Switzerland) and one receiving saline injection (placebo), always by ultrasound at the day-hospital's facilities for minor procedures of Hospital da Força Aérea do Galeão (HFAG, Rio de Janeiro, Brazil). All were evaluated through three-dimensional (3D) gait analysis before the intervention and after one, six, and 12 weeks (1W, 6W, and 12W), when flexion and extension peaks in the sagittal plane, varus and valgus displacement peaks in the coronal plane and internal and external rotation in the axial plane were analyzed. Patients and the health care team involved in data collection, processing, and analysis were blinded to group allocation. **Results:** On the sagittal plane, the VSG showed increase in maximum knee extension (3.2°, 95% CI [0.7 to 5.7]; p=0.02) and a decrease in maximum knee flexion (-3.6°, 95% CI [-6.1 to -1.2]; p<0.001) at 1W when compared to the placebo. At 6W, the VSG sustained reduced maximum flexion during gait than the placebo (-2.6°, 95% CI [-5.2 to 0.0]; p=0.05). On the axial plane the VSG presented at 12W an increase in maximum internal rotation compared to placebo (3.9°, 95% CI [0.3 to 7.7]; p=0.04). The VSG reduced the single leg stance time at 1W (-1.9%, 95% CI [-0.5 to -3.2]; p=0.01) and increased total stance phase time at 12W compared to placebo (4.3%, 95% CI [1.0 to 7.6]; p=0.01). **Conclusion:** The present study demonstrated functional improvement in gait with kinematic changes in the sagittal and axial planes of the knee, as well as in spatiotemporal parameters, in individuals with advanced OA, after intra-articular VS compared to placebo.

Sumário

1 INTRODUÇÃO	20
1.1 Objetivo	23
2 REVISÃO DA LITERATURA	24
2.1 Marcha humana	24
2.2 Osteoartrose	28
2.3 Viscosuplementação articular	31
3 MÉTODOS	35
3.1 Desenho experimental	35
3.2 Critérios de inclusão, não inclusão e exclusão	35
3.3 Randomização e mascaramento	36
3.4 Método de infiltração	39
3.5 Protocolo pós-intervenção	40
3.6 Análise cinemática 3D da marcha	40
3.7 Análise estatística	43
4 RESULTADOS	45
4.1 Dados demográficos	45
4.2 Desfechos primários	46
4.3 Desfechos secundários	50
5 DISCUSSÃO	52
6 CONCLUSÃO	57

REFERÊNCIAS.....58

Lista de figuras

Figura 1.	Representação de passo e passada.....	24
Figura 2.	Diagrama de recrutamento para amostragem e randomização.....	36
Figura 3.	A: Paciente sendo transportado da Admissão para a sala de procedimentos do Hospital-Dia do HFAG em maca para evitar observação da mobilidade pelos médicos interventores. B: Após acomodação do paciente na mesa de procedimentos a enfermagem deixava a sala e só retornava após o término dos procedimentos e descarte do material utilizado.....	38
Figura 4.	Configuração padrão da sala de procedimentos dos médicos interventores.....	39
Figura 5.	Amplitude ativa de movimento no plano sagital em cadeia cinética fechada durante a marcha.....	42
Figura 6.	Vista superior do joelho direito durante a marcha. Amplitude ativa de movimento no plano axial em cadeia cinética fechada.....	43
Figura 7.	Representações gráficas e de reconstrução 3D da amplitude de movimento ativa do joelho no plano sagital.....	47

Lista de tabelas

Tabela 1.	Características demográficas dos participantes em cada grupo.....	46
Tabela 2.	Média (desvio padrão) dos ângulos do joelho nos planos sagital, coronal e axial durante a fase de apoio da marcha para os grupos viscosuplementação e placebo; dados dos momentos pré-intervenção e do acompanhamento após uma, seis e doze semanas da infiltração.....	48
Tabela 3.	Diferença média ajustada [intervalo de confiança entre grupos] para os movimentos do joelho nos planos sagital, coronal e axial durante a fase de apoio da marcha para os grupos GVS e placebo nos momentos pré-intervenção e uma, seis e doze semanas após a infiltração.....	49
Tabela 4.	Média (desvio padrão) dos parâmetros espaço-temporais da marcha para os grupos viscosuplementação e placebo nos momentos pré-intervenção e após uma, seis e doze semanas da intervenção.....	50
Tabela 5.	Diferença média ajustada [intervalo de confiança entre grupos] nos parâmetros espaço-temporais da marcha nos momentos pré-intervenção e uma, seis e doze semanas após a infiltração.....	51

Lista de quadros

Quadro 1. Classificação de Kellgren e Lawrence.....	30
---	----

Lista de vídeos

Vídeo 1.	Este vídeo demonstra de forma dinâmica as fases do ciclo da marcha: apoio duplo inicial, apoio simples, apoio terminal, assim como as subdivisões funcionais de contato, resposta à carga, apoio médio, apoio terminal e pré-balanço.....	26
Vídeo 2.	Este vídeo demonstra sons da sala, falas ensaiadas e da abertura da caixa de um medicamento original e de uma caixa simulada para ser aberta quando o placebo fosse utilizado, evitando um viés sonoro.....	37
Vídeo 3.	Montagem de vídeo em velocidade acelerada de 3 pacientes demonstrando o passo-a-passo para alocação e procedimento guiado, realizado igualmente para todos os pacientes.....	40
Vídeo 4.	Momento da captura das imagens da marcha de um dos pacientes estudados no laboratório do movimento.....	43

Lista de siglas e abreviaturas

3D	Tridimensional
AAOS	Academia Americana de Cirurgiões Ortopédicos
ADM	Amplitude de movimento
AH	Ácido hialurônico
ATJ	Artroplastia total do joelho
DP	Desvio padrão
GVS	Grupo viscosuplementação articular
HFAG	Hospital da Força Aérea do Galeão
IC 95%	Intervalo de confiança 95%
IL-1 β	Interleucina 1 beta
IMC	Índice de Massa Corporal
INTO	Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia
K-L	Kellgren-Lawrence
KOOS	<i>Knee injury and osteoarthritis outcome score</i>
MLM	Modelos lineares mistos
LI	<i>Lequesne's Function Index</i>
OA	Osteoartrose
OARSI	Sociedade Internacional de Pesquisa de Osteoartrite
SEM1	Pós uma semana
SEM6	Pós seis semanas
SEM12	Pós doze semanas
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
VAS	<i>Visual Analogue Scale</i>
VS	Viscosuplementação articular
WOMAC	<i>Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index</i>

Lista de símbolos

°	grau
%	por cento
cm	centímetro
Hz	Hertz
kDa	quilodalton
kg	quilograma
km	quilômetro
m	metro
mg	miligrama
min	minuto
ml	mililitro
mm	milímetro
m/s	metros por segundo
m ²	metros ao quadrado

1 INTRODUÇÃO

O raciocínio médico baseado em uma boa semiologia ainda é a ferramenta mais eficiente para se desenvolver hipóteses diagnósticas e direcionar os passos necessários para se estabelecer um prognóstico e a conduta terapêutica mais adequada. As observações e medidas tomadas durante um exame físico ortopédico, ou em uma cirurgia, são usualmente realizadas com o paciente deitado em uma maca ou mesa e não reproduzem *in vivo* suas funções. Ectoscopicamente, as avaliações dos movimentos cotidianos, como a marcha, geralmente oferecem informações imprecisas e efetivas apenas para identificar grandes alterações. Os exames de imagem estáticos como tomografias computadorizadas e ressonância magnética vêm evoluindo de maneira acelerada, identificando as lesões musculoesqueléticas com um refinamento cada vez mais impressionante. Porém, imagens não necessariamente condizem com o estado funcional do indivíduo (ABHISHEK; DOHERTY, 2013). A identificação das causas destas lesões e a quantificação dos efeitos de diferentes intervenções terapêuticas em um problema ortopédico são um desafio para a ciência, pois parâmetros anatômicos e estruturais não bastam para estabelecer os efeitos funcionais no indivíduo. Os questionários de avaliação funcional subjetiva são mundialmente utilizados na pesquisa científica para quantificar desfechos de intervenções terapêuticas. Apesar de serem parâmetros centralizados no paciente, podem ser suscetíveis a influências socioculturais, erros de interpretação, limiar de dor individual e limitações físicas relacionadas à dor ou outra doença articular. Devido a essa subjetividade, são necessárias grandes variações clínicas ou amostragens enormes para se identificar efeitos estatisticamente significativos (METSVAHT et al., 2011). Tais dificuldades para se medir o estado da função musculoesquelética podem enviesar a observação e análise precisa dos dados. Nesse sentido, o uso de uma ferramenta que forneça um desfecho reprodutível e objetivo para avaliar os efeitos de tratamentos conservadores é de extrema importância, especialmente considerando que uma melhora na dor pode ser mitigada por outros fatores, como um aumento no nível de atividade física, que pode não ser claramente detectada por avaliações subjetivas ou de autorrelato (CAMPBELL et al., 2021).

Enquanto que para medir parâmetros anatômicos basta uma régua e um goniômetro, para medir o funcionamento do aparelho musculoesquelético, são necessários dados angulares precisos da articulação ou segmento em questão, assim como seus vizinhos, nos planos sagital, coronal e axial durante o movimento. Um desafio a ser realizado a olho nu, mesmo por um profissional com muita experiência. A análise cinemática tridimensional (3D) é um método de avaliação que permite a determinação de parâmetros cinemáticos lineares e angulares com grande precisão e reprodutibilidade, sendo a sua utilização de grande relevância para a determinação desses parâmetros em diferentes tarefas funcionais, como a marcha.

A marcha é uma tarefa funcional relacionada à independência física de um indivíduo. Considerando pacientes com osteoartrose (OA) do joelho, mudanças progressivas no padrão de marcha, como a semi-flexão e insuficiência para extensão e rotação, têm sido consistentemente associadas à gravidade da doença (ZENG et al., 2017). Embora esta limitação para a extensão máxima seja um padrão frequentemente observado na cinemática, alguns autores sugerem que estes pacientes podem apresentar uma redução no momento interno extensor do joelho, como uma estratégia compensatória para diminuir a sobrecarga articular e a dor (KAUFMAN et al., 2001). Dessa forma, intervenções que promovam mudanças cinemáticas articulares tridimensionais, podem levar a uma melhoria nos padrões de movimento, retardando a progressão da doença, por meio de uma redução das sobrecargas na região acometida (LEPORACE et al., 2021) e poderiam representar uma economia financeira e preservação da funcionalidade das pessoas em uma escala global, considerando-se que dados da Organização Mundial da Saúde apontam que a osteoartrose é responsável pelo segundo maior prejuízo financeiro e social do mundo, sendo causa da limitação funcional de pelo menos 526 milhões de pessoas (WHO, 2022).

Mudanças na marcha ocorrem antes mesmo da incapacidade clínica funcional do indivíduo (FAVRE; JOLLES, 2016; ERHART-HLEDIK et al., 2021) e a análise cinemática tridimensional (3D) do movimento se apresenta como uma ferramenta altamente sensível e objetiva, que pode avaliar precisamente parâmetros como velocidade de marcha, comprimento de passada e ângulos articulares, refletindo o status funcional de uma articulação (KAUFMAN et al., 2001; ORNETTI et al., 2010). Ela é considerada o padrão ouro da análise cinemática, permitindo que os dados

obtidos sejam reprodutíveis e sem os erros de perspectiva nos diferentes planos de movimento que ocorrem quando a avaliação é bidimensional (DAVIS; ÖUNPUU, 1991; DAMSTED et al., 2015; SCHURR et al., 2017). Somente medidas reprodutíveis podem ser utilizadas para monitorar pequenas, porém importantes, mudanças em diferentes indivíduos (MURRAY et al., 2018). Dessa forma, a cinemática 3D pode fornecer informações valiosas acerca dos efeitos, mesmo que sutis, de diferentes intervenções, bem como da progressão de diferentes problemas ortopédicos, como a OA.

A avaliação dos parâmetros cinemáticos dos movimentos cotidianos, tem como objetivo identificar os fatores indutores de sobrecarga em alguma região ou articulação. Com estas informações é possível direcionar intervenções clínicas e reabilitativas de maneira a atenuar os efeitos e o avanço de problemas já existentes, bem como corrigir os fatores que podem comprometer o bom resultado de uma cirurgia. Mais que científico, isto é um grande desafio cultural. Com exceção de uma pequena parcela dos profissionais ligados à pediatria, neurologia e reabilitação física, nas últimas décadas os especialistas do aparelho musculoesquelético concentraram sua observação e raciocínio de maneira cada vez mais específica, subestimando a necessária sincronia do funcionamento do aparelho locomotor

O tratamento da OA sintomática tem como objetivo promover uma melhor qualidade de vida através do alívio dos sintomas e um retardamento na progressão da doença. Como essa condição afeta uma população diversificada em termos de idade, nível de atividade física e sensibilidade de dor, as abordagens terapêuticas podem variar desde ações educativas, como mudanças no estilo de vida, até intervenções envolvendo medicação oral, procedimentos ambulatoriais, ou mesmo cirúrgicos (VANNABOUATHONG et al., 2018). Recentemente, terapias que envolvem a viscosuplementação articular (VS) com ácido hialurônico têm se popularizado mundialmente (LO et al., 2003; ARRICH et al., 2005). O raciocínio que fundamenta a utilização da VS se baseia, principalmente, na sua capacidade de melhorar a viscoelasticidade no líquido sinovial da articulação afetada, bem como nas suas propriedades anti-inflamatórias (WEN, 2000; ALTMAN et al., 2015).

Apesar da ampla utilização da VS no espectro dos tratamentos da OA do joelho, ainda existe um debate na literatura a respeito da sua eficácia e, somado a isso, algumas diretrizes de tratamento da OA afirmam que o uso da VS é controverso ou

até mesmo não recomendado (MCALINDON et al., 2014). Tem sido sugerido que a heterogeneidade de estudos incluindo pacientes com OA avançada, junto com aqueles em estágios iniciais ou moderados da doença pode ter contribuído para essa controvérsia sobre a eficácia e eficiência da VS (NICHOLLS et al., 2019). De acordo com uma revisão sistemática e uma meta-análise em rede, 30% dos ensaios clínicos publicados tem baixa qualidade metodológica (GREGORI et al., 2018) e menos de 60% deles tem um tamanho amostral adequado para identificar diferenças clínicas com potência estatística (ANGST et al., 2001; GREGORI et al., 2018). Múltiplos estudos que investigaram os efeitos de tratamentos não cirúrgicos são baseados unicamente em desfechos relacionados a autorrelato dos pacientes sobre seus sintomas e da função do joelho através de questionários subjetivos (JEVSEVAR, 2013; AMMAR et al., 2015; NICHOLLS et al., 2019).

Os efeitos da VS sobre os parâmetros espaço-temporais da marcha já foram investigados, porém com pequeno tamanho amostral e sem a descrição dos dados pré-tratamento, o que limita o valor dos achados (PEREIRA et al., 2019) sendo oportuna a realização de estudos com melhor qualidade metodológica. Somado a isso, a tecnologia 3D pode fornecer informações precisas e completas a respeito do movimento articular em diferentes planos, bem como de parâmetros gerais da marcha de pacientes com OA.

Esta tese é parte do que desenvolvi para personificar minha compreensão clínica e científica de maneira tangível para humanidade, sabendo que o conhecimento não é definitivo. Está sempre em evolução.

1.1 Objetivo

O objetivo do presente estudo é utilizar a tecnologia de análise cinemática 3D da marcha para verificar os efeitos de uma intervenção conservadora de viscosuplementação articular comparados com um tratamento placebo em pacientes com OA avançada do joelho. Os desfechos primários do estudo são os picos angulares e as amplitudes de movimento tridimensionais do joelho na fase de apoio da marcha nos planos axial, coronal e sagital. Já os desfechos secundários foram os parâmetros espaço-temporais da marcha.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Marcha humana

A marcha humana se caracteriza pela realização de movimentos cíclicos dos membros inferiores, sendo constituída por eventos que são contínuos e repetitivos (VAUGHAN et al., 1999).

A locomoção é baseada no ciclo da marcha, determinado pela ocorrência sucessiva do contato dos pés no chão, que se inicia com o toque da região plantar no solo e termina quando o mesmo toca o solo novamente (Figura 1). Cada passada é constituída por dois passos (um do membro inferior direito e um do membro inferior esquerdo), que são determinados pela distância entre o contato de um pé no solo até o contato seguinte do pé oposto no solo (OATIS, 2008). Para a compreensão do ciclo de marcha e suas subdivisões, á aceito fazer-se a análise de um único membro inferior de cada vez.

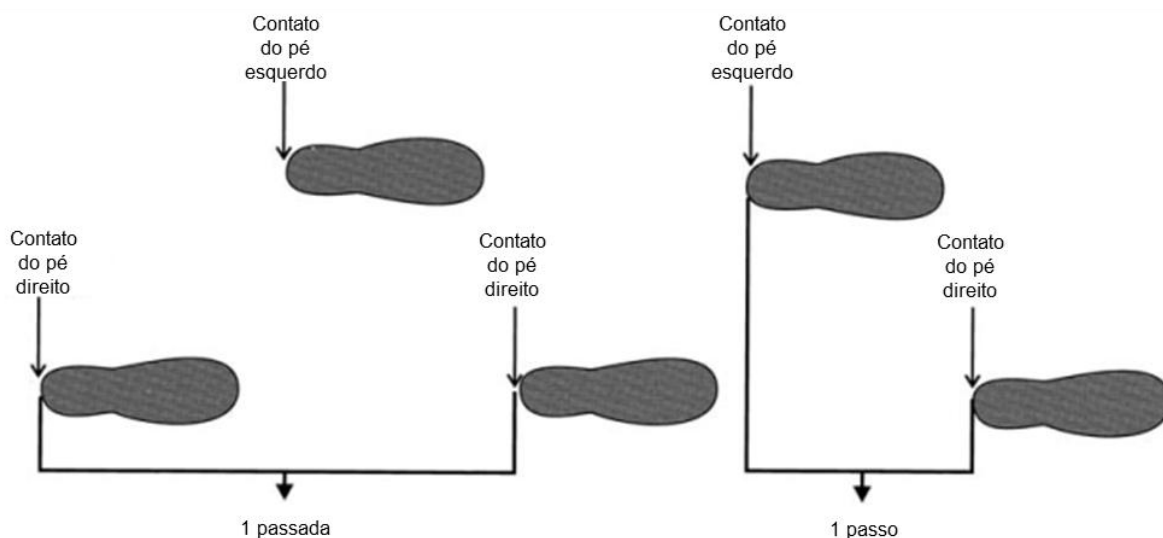


Figura 1. Representação de passo e passada. Adaptado de Hamill & Knutzen, 2009, p.320. (HAMILL; KNUTZEN, 2009)

Cada ciclo de marcha é caracterizado por duas fases principais: apoio e balanço. A fase de apoio comumente constitui 60% do ciclo de marcha, com a fase de balanço correspondendo aos 40% restantes do tempo do ciclo. A fase de apoio inicia com o contato inicial do pé no solo e termina com a retirada dele do solo. Já a fase de balanço inicia no instante final da fase de apoio e encerra no instante em que o pé toca o solo novamente (PERRY, 2005).

Dentro de cada uma dessas fases, há outras subdivisões do ciclo da marcha. Na fase de apoio, existem o apoio duplo inicial, o apoio simples, o apoio duplo terminal e o balanço (PERRY, 2005). O apoio duplo inicial vai desde o contato inicial de um dos pés no solo e se estende até o instante em que o pé oposto perde contato com o solo, compreendendo cerca dos 10% iniciais do ciclo da marcha (PERRY, 2005). Então, se inicia a fase de apoio simples, na qual apenas um pé se encontra em contato com o solo, representado 40% do ciclo da marcha. Deve-se considerar que enquanto um membro está em apoio simples o membro contralateral está na fase de balanço (PERRY, 2005). No instante em que o membro que estava em balanço retorna ao solo inicia-se o apoio duplo terminal, que encerra com a retirada do pé que está sendo analisado do solo (VAUGHAN et al., 1999). Essas três fases compõem a fase de apoio, que como descrito acima, constitui cerca de 60% do ciclo da marcha. A última parte dessa classificação é a fase de balanço, quando não há contato do pé analisado com o solo.

A descrição mais frequentemente utilizada na literatura refere-se à exigência funcional dos diferentes períodos da marcha (CHAMBERS; SUTHERLAND, 2002). Na classificação funcional, o evento inicial é descrito como 'contato inicial' do pé contra o solo. A fase seguinte é a 'resposta à carga', na qual o membro que entrou em contato com o solo realiza a absorção de choque (PERRY, 2005), e que representa 10% do ciclo da marcha, delimitada pelos mesmos eventos que o apoio duplo inicial, citado anteriormente.

Nessa classificação, a fase de apoio simples é dividida em duas durações, o apoio médio e o apoio terminal, correspondendo a cerca de 40% da duração total do ciclo da marcha (VAUGHAN et al., 1999). O apoio médio tem início com a retirada do membro oposto do solo e termina no instante em que a projeção do centro de gravidade do corpo encontra-se alinhada com a força vertical de reação do solo (VAUGHAN et al., 1999). Nessa fase, ocorre o início da progressão do corpo sobre o pé estacionário (PERRY, 2005), descrito como movimento pendular na marcha (PERRY, 2005). A seguir, a fase de apoio terminal inicia-se com o fim do apoio médio e encerra no instante em que o pé oposto, que está em balanço, entra novamente em contato com o solo (VAUGHAN et al., 1999). Nessa fase, há o deslocamento pósterio-anterior do centro de gravidade em relação à base de sustentação e o início da retirada do pé do solo (PERRY, 2005). Finalizando a fase de apoio, há o pré-balanço, que

inicia com a transferência de peso para o membro oposto (contato inicial do membro oposto) e a liberação do membro inferior para iniciar a fase de balanço (PERRY, 2005) (Vídeo 1).

Vídeo 1: <https://youtu.be/ZwxIK5jO5ZI>

Vídeo 1. Este vídeo demonstra de forma dinâmica as fases do ciclo da marcha: apoio duplo inicial, apoio simples, apoio terminal, assim como as subdivisões funcionais de contato, resposta à carga, apoio médio, apoio terminal e pré-balanço.

Já a fase de balanço pode ser dividida em três durações: balanço inicial (60%-73% do ciclo), onde o pé é elevado do solo; balanço médio (73%-87% do ciclo), onde ocorre o avanço do membro anterior à linha do corpo; e balanço terminal (87%-100% do ciclo), onde o avanço do membro é completado (PERRY, 2005).

Muitos estudos acerca dos padrões de marcha em indivíduos com diferentes idades (GANLEY; POWERS, 2005) e diferentes condições clínicas (MUNIZ; NADAL, 2009) vêm sendo realizados, visando identificar padrões de marcha que caracterizem essas populações. Entretanto, o exame da marcha tem sido também utilizado com fins mais específicos, como, por exemplo, critério de indicação para a realização de procedimentos cirúrgicos (KAROL et al., 2009), critério de seleção para procedimentos terapêuticos (VAN GRINSVEN et al., 2010), identificação de fatores de risco e fatores preditivos de doenças degenerativas e lesões esportivas (GAO; ZHENG, 2010; WEBSTER; FELLER, 2011), entre outros aspectos. Muitos dos parâmetros analisados incluem aspectos cinemáticos dos membros inferiores (GANLEY; POWERS, 2005; METSAVAHT et al., 2010), sendo investigados o comportamento angular individual das articulações dos membros inferiores (CHAMBERS; SUTHERLAND, 2002), bem como os parâmetros lineares do ciclo de marcha.

A tecnologia da análise cinemática 3D se apresenta como uma ferramenta de grande relevância para a identificação dos movimentos articulares em todos os planos de movimento, por obter medidas precisas e sem erros de perspectiva (DAVIS; ÖUNPUU, 1991; SCHURR et al., 2017). Essas medidas possibilitam a identificação de perfis de movimento que, por sua vez, poderão ajudar a guiar as condutas clínicas adotadas com pacientes que apresentam diferentes problemas ortopédicos. Em um estudo prévio, a partir da tecnologia 3D, foi possível identificar perfis de movimento de

pacientes com osteoartrose do joelho avançada (LEPORACE et al., 2021), o que apresenta grande aplicação clínica para auxiliar a decisão terapêutica de pacientes com tais características, tão logo estejam disponíveis os resultados dos estudos que estabelecerão as correlações entre cada perfil de marcha e o prognóstico evolutivo de cada indivíduo.

Em áreas como a neurologia e reabilitação física, a tecnologia 3D para a análise de marcha já é utilizada há muitos anos na tomada de grandes decisões clínicas e cirúrgicas. Seu uso contribuiu para a melhora das avaliações bem como da escolha de intervenções e acompanhamento pós-intervenção realizado com pacientes com paralisia cerebral ou que tenham sofrido acidente vascular cerebral (WREN et al., 2009; WREN et al., 2011; WREN et al., 2013a; FERRARIN et al., 2015). Nesse sentido, um estudo verificou que crianças com paralisia cerebral que não realizavam uma avaliação pré-operatória da marcha, tiveram maior necessidade de reoperações, o que ocorria para um percentual bem menor (32% x 11%) comparativamente aos pacientes que haviam passado pela avaliação inicial de marcha (WREN et al., 2009). Essa necessidade de novas cirurgias resultou em maiores transtornos na vida dos pacientes, bem como relevantes custos adicionais (WREN et al., 2009). Adicionalmente, tem sido demonstrado que os pacientes apresentam melhores desfechos quando o tratamento segue as recomendações da análise de marcha (WREN et al., 2013b).

O uso da tecnologia cinemática 3D para a análise de marcha exerce influência na tomada de decisões clínicas para diferentes patologias ortopédicas (KAY et al., 2000). Considerada o padrão ouro na avaliação cinemática do movimento (REINKING et al., 2018), vem sendo utilizada para análise daqueles pacientes que foram submetidos à artroplastia do joelho ou de reconstrução de ligamento cruzado anterior (HART et al., 2016; BIGGS et al., 2019), dentre outros, bem como para a tomada de decisão clínica para a realização de uma intervenção cirúrgica ou conservadora e para avaliar os efeitos de diferentes tipos de intervenções. Com base neste fato e visando aumentar a eficiência dos tratamentos propostos aos pacientes, ela foi considerada o tópico de pesquisa de maior relevância a ser priorizado pelo Comitê de Pesquisa da Sociedade de Análise de Marcha e Movimento Clínico já há mais de uma década (ENGSBERG et al., 2009).

2.2 Osteoartrose

A osteoartrose é a doença articular mais frequente, afetando aproximadamente 10% da população, sendo mais comum em indivíduos maiores de 45 anos (ZHANG; JORDAN, 2010). Em idosos, maiores de 60 anos, estima-se que 36,4% apresente doença articular degenerativa em joelho (DILLON et al., 2006). O risco estimado de se desenvolver OA do joelho sintomática durante a vida é de 44,7%, se houver história de trauma este risco sobe para 56,8%, e se houver obesidade adquirida após os 18 anos pode chegar a 66% (MURPHY et al., 2008). Conforme estudo de Ferreira et al. (2018), entre 2008 e 2015, foram feitas 189.457 cirurgias relacionadas à artroplastia de joelho e quadril gerando um gasto de aproximadamente 700 milhões de reais, além dos benefícios da Previdência social de 46 milhões de reais (FERREIRA et al., 2018). Portanto, diante da estimativa do envelhecimento populacional brasileiro de 64 milhões de idosos em 2050 e das limitações funcionais e laborativas envolvidas com a doença, é de grande interesse o entendimento de medidas de prevenção e tratamento que possam minimizar o impacto econômico e social desta patologia (IBGE, 2008; LE et al., 2012).

A osteoartrose ou osteoartrite degenerativa é uma patologia multifatorial onde aspectos genéticos, hormonais, etários, mecânicos e metabólicos interagem através de mecanismos moleculares complexos alterando a biologia dos tecidos articulares. Este processo inflamatório crônico articular promove degeneração da cartilagem articular, com mudança de sua composição e característica mecânica, assim como do osso subcondral e do tecido sinovial. (HERRERO-BEAUMONT et al., 2017)

Na OA, os condrócitos e células sinoviais produzem uma série de citocinas inflamatórias como interleucina 1 β (IL-1 β) e fator de necrose tumoral α (TNF- α), que reduz síntese de colágeno e aumenta mediadores catabólicos como metaloproteinases, interleucina 8, interleucina 6, prostaglandinas E2 e óxido nítrico. (PELLETIER et al., 2001)

O desequilíbrio metabólico no complexo cartilagem-osso subcondral contribui para apoptose condral, catabolismo e degeneração da matriz extracelular. A sinovite acontece mesmo na fase inicial e é caracterizada por infiltração celular inflamatória, em especial macrófagos e linfócitos T, proliferação angiogênica e produção de mediadores inflamatórios locais (SELLAM; BERENBAUM, 2010).

Quanto à etiologia, a OA pode ser classificada como primária ou secundária, nesta última havendo fatores causais subjacentes que contribuíram de maneira definitiva para a degeneração articular.

A OA primária, ou idiopática, é sua forma mais frequente. É multifatorial, não existindo um fator único responsável e, embora o caráter genético seja inquestionável, não se pode responsabilizar um gene específico (NEAME et al., 2004), mas o resultado da interação entre múltiplos genes e fatores de risco associados. Entre as OA secundárias se destacam condições metabólicas (doença por depósito de cristais de cálcio, hemocromatose, hemofilia, acromegalia), fatores anatômicos (dismetria de membros, alterações angulares, luxação congênita do joelho), eventos traumáticos (fraturas articulares, lesões menisco-ligamentares crônicas, lesões condrais, cirurgias na articulação) ou sequela de condições inflamatórias (artrite séptica, espondilite anquilosante, artrite reumatoide) (MICHAEL et al., 2010).

O diagnóstico da OA requer a avaliação de aspectos clínicos e exames de imagem, não sendo rara a dissociação clínico radiológica (ABHISHEK; DOHERTY, 2013). Os sintomas da OA interferem de forma importante na qualidade de vida do indivíduo, pois podem ter caráter lento e progressivo com graus de acometimento variáveis, frequentemente necessitando anos de controle clínico antes que os sintomas e restrições funcionais justifiquem um procedimento cirúrgico (MAHEU et al., 2019). No entanto, o progresso da OA é completamente imprevisível (COOPER et al., 2000), sendo que a OA do joelho moderada pode nunca progredir para sintomas críticos a ponto de necessitarem de uma cirurgia (DIEPPE, 1999). A dor é o sintoma mais precoce e frequente, inicialmente se manifestando como um desconforto após esforços físicos, que regride com o repouso, e vai se tornando mais intensa, constante e refratária com a evolução da patologia. A rigidez matinal, derrame articular e sinovite também são sintomas frequentes, associados ao caráter inflamatório da doença, estando mais evidentes nos estágios de maior gravidade. Em casos mais avançados, pode apresentar crepitação articular intensa, deformidade angular e subluxação articular, gerando limitações funcionais significativas e reduzindo a qualidade de vida do indivíduo (MICHAEL et al., 2010; ABHISHEK; DOHERTY, 2013).

A radiografia do joelho com carga, e em pelo menos dois planos, é o exame inicial de escolha. A radiografia é importante para a confirmação diagnóstica, estadiamento e acompanhamento da progressão da OA. Apesar de o exame

radiográfico não apontar alterações na fase inicial da doença, a redução do espaço articular, esclerose subcondral, cistos articulares e formação de osteófitos articulares podem ser facilmente evidenciados. Em casos crônicos e avançados, as deformidades angulares e subluxações articulares são mais facilmente identificadas, e considerados critérios de gravidade da doença. (HILFIKER et al., 2015)

Em 1957 Kellgren e Lawrence (KELLGREN; LAWRENCE, 1957) criaram uma classificação para a radiografia da OA do joelho que permanece em uso nos dias atuais por sua simplicidade e reprodutibilidade (KOHN et al., 2016). A radiografia no plano coronal com carga é utilizada para classificar o grau progressivo da OA em que '0' representaria a ausência de sinais de osteoartrose e '4' a osteoartrose grave, conforme tabela abaixo (Quadro 1).

Classificação de Kellgren e Lawrence⁽³⁾

Grau 0	Normal
Grau I	Estreitamento do espaço articular duvidoso e possível osteófitos na borda
Grau II	Possível estreitamento do espaço articular e osteófito definido
Grau III	Definido estreitamento do espaço articular, múltiplos osteófitos moderados, alguma esclerose subcondral e possível deformidade do contorno ósseo
Grau IV	Notável estreitamento do espaço articular, severa esclerose subcondral, definida deformidade do contorno ósseo e presença de grandes osteófitos

Quadro 1: Classificação de Kellgren e Lawrence. (ALBUQUERQUE et al., 2008)

O tratamento da OA tem como objetivo aliviar os sintomas, restituir a funcionalidade do indivíduo e tentar retardar a progressão da doença. Como o período de tratamento pode levar anos, deve-se optar por abordagens com os menores efeitos adversos possíveis (CAMPBELL et al., 2015). Por afetar uma população diversificada em termos de idade, nível de atividade diária e sensibilidade à dor, as abordagens propostas para o tratamento são numerosas e variam desde ações educativas, como mudança de estilo de vida, exercícios, até medicamentos orais, intervenções ambulatoriais ou procedimentos cirúrgicos (VANNABOUATHONG et al., 2018). Recentemente, as terapias de VS com ácido hialurônico (AH) associado ou não a

outras substâncias, tornaram-se populares em todo o mundo (LO et al., 2003; ARRICH et al., 2005). A lógica por trás do VS baseia-se na mudança do seu peso molecular e até esgotamento de sua concentração no líquido sinovial da articulação afetada pela OA (WEN, 2000). As funções mecânicas do AH na articulação nativa incluem o aumento da viscosidade e lubrificação sinovial e melhoria da absorção das cargas (FAM et al., 2007). Associado a uma melhor condição reológica, a VS também deve inibir mediadores inflamatórios e enzimas relacionadas à degeneração da cartilagem, alcançando também benefícios biológicos no tratamento da OA (STRAUSS et al., 2009).

2.3 Viscosuplementação articular

A VS intra-articular consiste na injeção de AH no interior das articulações sinoviais. Esta substância é um biopolissacarídeo de alto peso molecular, descoberto no humor vítreo dos olhos de bovinos, pelos pesquisadores Karl Meyer e John Palmer em 1934 (NECAS et al., 2008). Somente em 1977, houve a primeira aplicação no campo da ortopedia, em que foi realizada uma injeção intra-articular de ácido hialurônico em um paciente com OA do joelho (XING et al., 2016). O ácido hialurônico está presente naturalmente no líquido sinovial e tem atribuídas a ele as funções de lubrificação e absorção de cargas, que são essenciais para o funcionamento adequado das articulações durante o movimento (PEREIRA et al., 2018). Em diversos estudos, também foram observadas propriedades anti-inflamatórias, antiangiogênicas e imunossupressoras no ácido hialurônico (PEREIRA et al., 2018). Pacientes com OA do joelho tem a quantidade de ácido hialurônico diminuída e apresentam elevada presença de marcadores inflamatórios intra-articulares, associados a angiogênese e proliferação sinovial aumentada, o que levou às primeiras suposições de que a suplementação intra-articular desta substância poderia ser benéfica nesses indivíduos (PEREIRA et al., 2018; JANG et al., 2021).

A formulação do ácido hialurônico injetável, frequência de aplicação, dose, origem (bacteriana ou aviária), entre outros, mudou consideravelmente desde o início de sua utilização na ortopedia e as evidências recentes têm mostrado que essas diferenças têm associação com os resultados obtidos no tratamento de pacientes com OA do joelho (ALTMAN et al., 2016; GILAT et al., 2021). Uma revisão sistemática, ao estudar os efeitos da VS com diferentes pesos moleculares em joelhos de pacientes

com OA, observou que as formulações com peso molecular ≥ 3000 kDa foram mais eficazes que as de menor peso molecular. Este mesmo estudo identificou ainda que as formulações originadas de fermentação bacteriana, também estavam associadas a maior eficácia e menores efeitos adversos, como edema intra-articular e sinais inflamatórios no local de injeção (ALTMAN et al., 2016).

Apesar de amplamente utilizada e difundida há anos, a VS intra-articular do joelho ainda tem sua eficácia colocada em dúvida, ou simplesmente criticada, por meio de meta-análises e revisões sistemáticas. Além disso, as evidências relacionadas a melhora do movimento humano ainda são escassas. A Sociedade Internacional de Pesquisas de Osteoartrite (OARSI) recomenda o uso de VS em OA do Joelho como Level 1B/Level 2, no *Guideline* de 2019, o que representa que pelo menos 60% dos especialistas que participaram de sua elaboração recomendam o uso (BANNURU et al., 2019). De forma contrária, no seu *Guideline* para prática clínica da OA do joelho, a Academia Americana de Cirurgiões Ortopédicos (AAOS) se posiciona claramente contra o uso de viscosuplementação por seus efeitos não serem superiores ao placebo (JEVSEVAR et al., 2013). Em contraste, o grupo de pesquisadores da Universidade Rush que realizou uma meta-análise de rede que identificou que as injeções de ácido hialurônico alcançaram as diferenças minimamente importantes para a dor e desfechos funcionais para a OA do joelho, e que este tratamento, tem sido difamado pela AAOS (CAMPBELL et al., 2015), que obteve um comentário editorial compreensivo, redigido pelo próprio editor-chefe do periódico, reconhecendo a controvérsia (LUBOWITZ, 2015). Sua eficiência no que tange aos custos e benefícios pode ser motivo de discussão, mas em uma esfera em que aspectos políticos e de produção em larga escala para o mercado, entre outros, têm grande influência.

Em relação aos estudos relacionados ao movimento humano, os resultados da VS em joelhos com OA, têm apontado para direções similares, no sentido de redução da dor e aumento de funcionalidade, associados a aumento da descarga de peso no membro. Um estudo conduzido em 30 pacientes com OA do joelho identificou uma melhora no padrão de marcha após a VS. Os autores verificaram que houve uma melhora, com duração de até 6 meses, no padrão gráfico de força de reação do solo, representando maior descarga de peso na fase de resposta à carga e no apoio terminal da marcha (TANG et al., 2004). Yavuzer et al. também encontraram

resultados similares com um desenho de estudo semelhante (YAVUZER et al., 2005). Além do aumento da força de reação vertical do solo, os autores encontraram também aumento da amplitude de flexo-extensão do joelho, e redução no pico dos momentos internos, tanto extensor quanto adutor. As alterações cinéticas e cinemáticas foram acompanhadas de redução da dor e melhora na pontuação nos questionários do *Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) Osteoarthritis Index* (YAVUZER et al., 2005). Skwara et al. (2009) compararam pacientes com OA do joelho que receberam VS e corticóides intra-articulares (SKWARA et al., 2009). Eles observaram que o grupo que recebeu VS aumentou a força de reação vertical do solo e aumentou o momento abductor máximo, sendo estas alterações acompanhadas também de melhora da dor e questionários de funcionalidade (SKWARA et al., 2009).

Os estudos de Briem et al. (2009) e Tang et al. (2015) também observaram o mesmo padrão de aumento da sobrecarga articular associada a melhora nos parâmetros clínicos e funcionais destes pacientes (BRIEM et al., 2009; TANG et al., 2015). O primeiro identificou que os pacientes que responderam à VS apresentaram maiores momentos externos adutores, aumento da cocontração medial e melhora na pontuação do questionário KOOS (*Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score*) (BRIEM et al., 2009). O segundo encontrou aumento na distância total percorrida, aumento da velocidade de marcha, aumento do ângulo de adução e momento interno adutor dos joelhos e redução do momento interno flexor no apoio terminal,, associados a melhora de função e dor, identificados pela melhora na pontuação do LI (*Lequesne's Function Index*) e VAS (*Visual Analogue Scale*). Contrariamente, foi encontrada uma redução no momento interno extensor no início do apoio após a VS neste estudo (TANG et al., 2015). Porém, diversos parâmetros apontam para maior sobrecarga articular neste e nos demais estudos citados. Esta maior capacidade de sobrecarga articular, acompanhada de redução da dor ainda precisa ser cuidadosamente investigada, pois também poderia acelerar o desgaste articular que é encontrado nessa população (TANG et al., 2015; JANG et al., 2021).

No entanto, esses estudos que investigam a relação da VS e movimento humano apresentam uma série de limitações, que impedem a generalização dos resultados para toda população com OA do joelho, bem como o emprego adequado desta intervenção, conforme os padrões da medicina baseada em evidências. Tang et al. (2004) e Tang et al. (2015) incluíram em seus estudos apenas pacientes com

OA inicial e Yavuzer et al. (2005) não incluíram pacientes com OA avançada do joelho, sendo que os casos iniciais podem apresentar melhoria dos sintomas por pequenas mudanças nos hábitos cotidianos que são variáveis de difícil controle (ETTINGER et al., 1997) portanto, a generalização dos resultados para indivíduos com doença mais avançada é questionável (TANG et al., 2004; YAVUZER et al., 2005; BRIEM et al., 2009; TANG et al., 2015; BHADRA et al., 2017).

Outro ponto importante de limitação da literatura, é a ausência de ensaios clínicos randomizados placebo-controlados. Os estudos de Yavuzer et al. (2005) e Briem et al. (2009) não possuíam grupo controle e avaliaram o grupo com OA do joelho antes e após as injeções de ácido hialurônico (YAVUZER et al., 2005; BRIEM et al., 2009). Os estudos de Tang et al. (2004) e Tang et al. (2015) utilizaram um grupo controle, mas que não sofreu intervenções placebo (TANG et al., 2004; TANG et al., 2015). A avaliação de intervenções invasivas pode ser extremamente afetada pelo efeito placebo e a ausência de um grupo controle adequado prejudica gravemente qualidade da evidência disponível. Diversos trabalhos já evidenciaram efeitos positivos em indivíduos submetidos a injeções simuladas, portanto o efeito positivo na dor, funcionamento articular e maior descarga de peso pode ser um efeito placebo exclusivo ou uma combinação dos efeitos terapêuticos da VS e placebo (OSANI; BANNURU, 2016; MAHEU et al., 2019).

3 MÉTODOS

3.1 Desenho experimental

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia (INTO) (Nº 2.308.876) com aprovação consubstanciada do Comitê de Ética da Universidade Federal de São Paulo (Nº 3.559.741) para conduzir um ensaio clínico controlado, randomizado e duplo-cego, que visou comparar os efeitos da VS articular e de um placebo sobre a cinemática da marcha. O ensaio clínico foi previamente registrado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (Nº RBR-3n52h4). Todos os pacientes assinaram um termo de consentimento para participar no estudo.

O estudo foi realizado no Hospital da Força Aérea do Galeão (HFAG), uma unidade de saúde terciária militar no Rio de Janeiro, Brasil. Os pacientes elegíveis estavam na lista de espera do HFAG para artroplastia total do joelho (ATJ) por se enquadrarem nos critérios radiológicos de OA avançada e apresentarem sintomas que limitavam a funcionalidade diária e eram refratários às terapêuticas medicamentosas e/ou abordagens reabilitativas. Estes foram avaliados por meio de análise cinemática 3D um dia antes da intervenção e após uma semana (SEM1), seis semanas (SEM6) e 12 semanas (SEM12) da infiltração no joelho. As análises foram realizadas em um laboratório independente (Biocinética – Laboratório do Movimento, Rio de Janeiro, Brasil), onde os funcionários e os técnicos envolvidos na coleta, processamento e interpretação dos dados, assim como o estatístico, foram mascarados quanto à alocação dos participantes nos grupos.

3.2 Critérios de inclusão, não inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão utilizados foram: pacientes acima de 60 anos de idade, qualquer sexo, índice de massa corporal ou raça, com OA do joelho classificadas como de graus III e IV pelos critérios de Kellgren-Lawrence (K-L) (KELLGREN; LAWRENCE, 1957) e que estavam com dor, porém aptos a deambular de forma independente por pelo menos 10 metros. Não foram incluídos indivíduos que apresentassem problemas neurológicos funcionais, tinham OA secundária (isto é: decorrente de trauma, artrite séptica, doenças relacionadas ao depósito de cristais ou de origem reumática), tinham doença sintomática em outra articulação ipsilateral ou

contralateral, apresentassem comorbidades que afetassem a mobilidade e/ou tinham histórico de infiltrações articulares no joelho a ser analisado nos últimos 6 meses. Seriam excluídos do estudo aqueles que não concordassem com os termos da pesquisa, com incapacidade para responder os questionários ou se recusassem a realizar a avaliação cinemática.

3.3 Randomização e mascaramento

Dos 156 pacientes elegíveis na lista de espera de ATJ, 89 estavam morando a mais de 50 km de distância do HFAG ou estavam inacessíveis por telefone, 21 não se enquadraram nos critérios de inclusão e 4 não aceitaram participar do estudo. Portanto, os 42 participantes restantes foram incluídos no estudo e foram randomizados em um dos dois grupos do estudo (Figura 2).

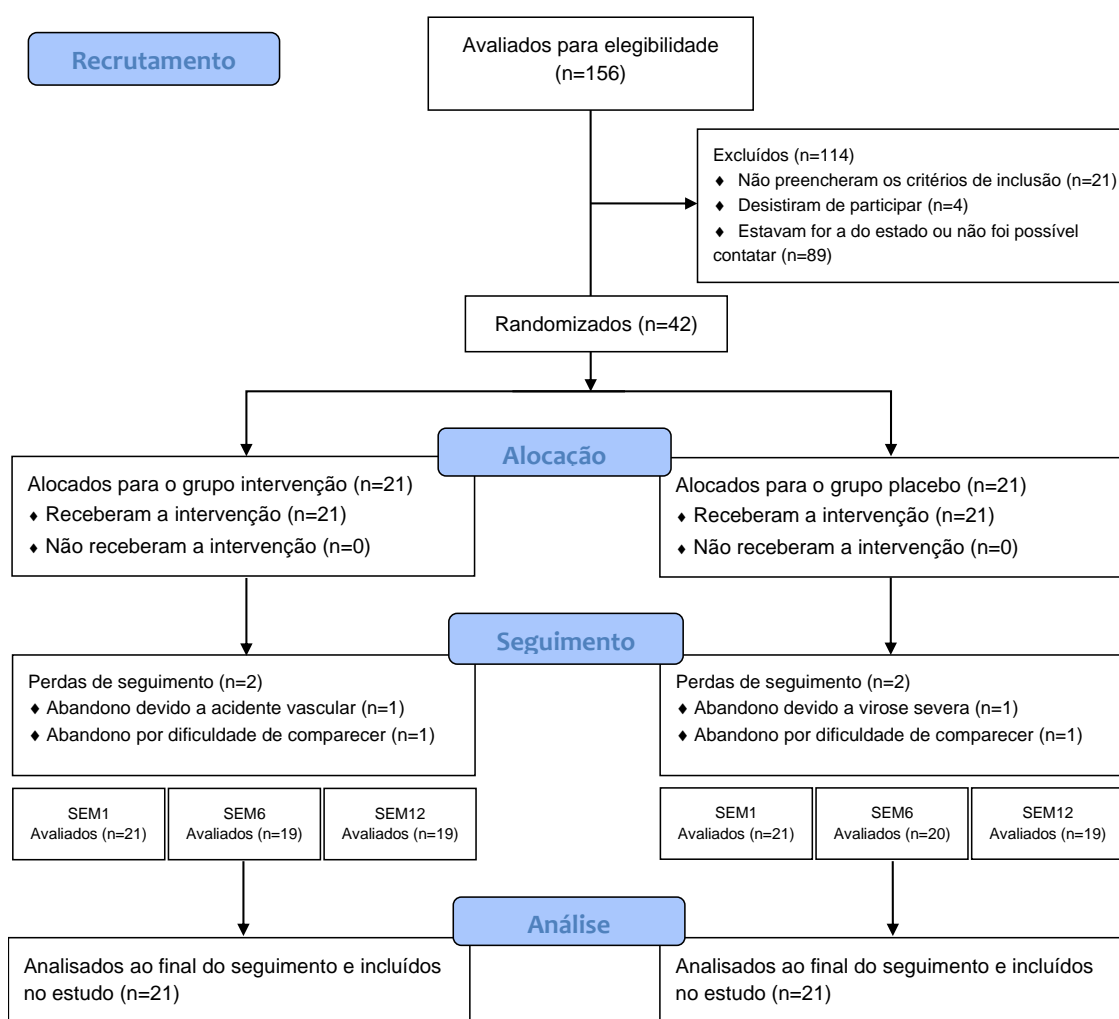


Figura 2. Diagrama de recrutamento para amostragem e randomização.

Por não ser viável realizar todas análises e intervenções em um único dia, os participantes foram randomicamente agendados, por uma secretária mascarada quanto a todas as informações médicas dos pacientes, em grupos de 6 a 8 indivíduos para realizar a análise pré-intervenção no laboratório do movimento, assim como as intervenções e análises subsequentes.

No dia das intervenções, somente após a preparação do paciente e anestesia da pele, um envelope opaco e selado previamente arquivado individual e ordenadamente em uma pasta plástica pelo estatístico era retirado, aberto e visto o grupo de randomização escrito em uma folha de papel A4 dobrada dentro do envelope. O método utilizado para gerar a sequência aleatória de alocação foi da randomização em bloco de 42 indivíduos com proporção 1:1 entre o grupo placebo e intervenção. O nome do paciente e a lateralidade do joelho a ser infiltrado foram registrados no formulário de randomização, o qual foi retornado para o mesmo envelope, selado novamente, e colocado de volta em sua posição numerada na pasta plástica.

Para assegurar o mascaramento da alocação, todos os passos dos procedimentos, até mesmo as falas e os sons produzidos, foram previamente treinados pela equipe em voluntários assintomáticos e aconteceram na mesma ordem e da mesma maneira para todos os pacientes, produzindo a mesma experiência a todos os participantes. Para evitar uma percepção sonora da abertura da caixa estéril original do medicamento, foi confeccionada uma caixa adesivada para ser aberta e produzir o mesmo som quando a randomização fosse para o placebo (Vídeo 2).

Vídeo 2: <https://youtu.be/4TE9yP3j1I4>

Vídeo 2. Este vídeo demonstra sons da sala, falas ensaiadas e da abertura da caixa de um medicamento original e de uma caixa simulada para ser aberta quando o placebo fosse utilizado, evitando um viés sonoro.

O procedimento de infiltração articular foi realizado no dia seguinte à avaliação pré-intervenção no HFAG e foi realizada por ordem de chegada. A infiltração foi realizada no joelho afetado dos pacientes com OA do joelho unilateral e no joelho mais doloroso para aqueles que apresentavam OA do joelho bilateral. Para evitar qualquer interpretação subjetiva da gravidade do caso, todos os pacientes foram levados do

Setor de Admissão do Hospital-Dia para a sala de cirurgia e trazidos de volta sobre macas por enfermeiros(as) que não participaram dos procedimentos, para que o comportamento e nível de mobilidade dos pacientes não fosse observada pelos profissionais que faziam as infiltrações (Figuras 3A e 3B). Esta infraestrutura e logística foi aplicada metodologicamente ao estudo, mas o porte do procedimento permite sua realização em ambulatório convencional na prática clínica.



Figura 3. A: Paciente sendo transportado da Admissão para a sala de procedimentos do Hospital-Dia do HFAG em maca para evitar observação da mobilidade pelos médicos interventores. B: Após a acomodação do paciente na mesa de procedimentos, a enfermagem deixava a sala e só retornava após o término dos procedimentos e descarte do material utilizado.

Todos os procedimentos foram realizados pelo mesmo cirurgião ortopédico sênior [M.M.P.], que é especialista em cirurgia do joelho e capacitado para procedimentos guiados por ultrassom, e dois assistentes que não tiveram nenhum contato adicional com os pacientes até o final do estudo. Os pacientes não tiveram contato visual com nenhum passo da preparação das infiltrações pelo médico para evitar o efeito placebo. As seringas com as substâncias ativas ou o placebo eram mantidas separadamente em caixas plásticas opacas e tampadas até o momento da infiltração, para onde retornaram após o uso (Figura 4).



Figura 4. Configuração padrão da sala de procedimentos dos médicos interventores. Paciente em decúbito dorsal coberto com campo apropriado para artroscopia (seta verde). Ultrassom Toshiba Nemio para infiltração guiada (seta azul). Caixas vedadas com os insumos para serem infiltrados. Uma com o produto ativo e outra com placebo (seta amarela).

3.4 Método de infiltração

O procedimento iniciava com o paciente deitado sobre a mesa de operação em posição supina, com os joelhos estendidos, sendo preparados com solução antisséptica semelhante à rotina cirúrgica. Um campo cirúrgico próprio para artroscopia do joelho era colocado de forma a isolar a região e cobrir completamente a visão do paciente do procedimento. A anestesia da pele foi realizada com 2 ml de lidocaína 2% utilizando-se uma seringa de 3 ml com uma agulha de 0.3 mm/13 mm na região súperolateral da articulação patelofemoral em todos os pacientes.

Cada um dos pacientes alocados para o grupo de VS (GVS) ou para o grupo placebo (placebo) receberam 4 ml (80 mg) do ácido hialurônico ativo de alta densidade associado com 160 mg de sorbitol (Synolis VA®, Aptíssen S.A., Suíça) ou 4 ml de uma solução aquosa com cloreto de sódio à 0,9%, respectivamente. As infiltrações foram realizadas usando uma agulha de 0,8 mm/40 mm seguindo a abordagem súperolateral do joelho (LEOPOLD et al., 2003) e foram guiados por visualização ultrassonográfica direta (Nemio 17, Toshiba, Tóquio, Japão) para assegurar a colocação da agulha intra-articular no momento das injeções de VS ou placebo. Após a infiltração, todos os suprimentos eram descartados antes de remover o campo

cirúrgico (Vídeo 3). O procedimento de intervenção teve uma duração de 5 a 7 minutos por paciente.

Vídeo 3: https://youtu.be/HUNYuzRG_Zk

Vídeo 3. Montagem de vídeo em velocidade acelerada de 3 pacientes demonstrando o passo-a-passo para alocação e procedimento guiado, realizado igualmente para todos os pacientes.

3.5 Protocolo pós-intervenção

Todos os pacientes foram instruídos a manter seus tratamentos de rotina não-farmacológicos (bengalas, muletas ou palmilhas) e fisioterapia. Paracetamol, aspirina ou ibuprofeno foram permitidos como medicamentos de alívio para dor, mas com claras orientações para evitar ingeri-los regularmente e em pelo menos 48 horas antes de todas as análises. Medicamentos contendo corticoide (cremes, cápsulas ou injeções) não foram permitidos. Dois cirurgiões do mesmo grupo que não participaram das intervenções e que foram mascarados quanto à alocação estiveram continuamente acessíveis a todos os pacientes por meio de uma linha de celular exclusiva no caso de complicações ou dúvidas.

3.6 Análise cinemática 3D da marcha

Os dados cinemáticos de marcha na velocidade máxima do indivíduo foram coletados por um sistema de análise de movimento de alta velocidade composto por 8 câmeras (VICON, Oxford Metrics, Yarnton, Reino Unido), com uma frequência de amostragem de 100 Hz. Uma configuração de marcadores constituída de placas rígidas compostas por quatro marcadores cada foram posicionadas no corpo inteiro dos participantes, sendo aquelas colocadas sobre a coxa e a perna dos participantes utilizadas para descrever o movimento 3D do joelho (MANAL et al., 2000), usando modelos matemáticos já descritos em um estudo prévio (LEPORACE et al., 2021). Após filtrar as coordenadas de cada marcador com um filtro passa baixas Butterworth de 2ª ordem, aplicando nas direções direta e reversa para evitar distorções de fase, com uma frequência de corte de 6 Hz, os ângulos 3D foram calculados de acordo com Grood e Suntay (GROOD; SUNTAY, 1983).

A postura ortostática de cada indivíduo foi inicialmente usada para calibração e para obter parâmetros antropométricos e inerciais. Uma coleta de calibração funcional

foi utilizada para calcular os centros articulares do quadril e do joelho (CAMOMILLA et al., 2006; EHRIG et al., 2007). Para determinar os instantes correspondentes ao início e ao fim de cada ciclo de marcha, assim como nas fases de apoio e de balanço, foi utilizado o “Algoritmo de velocidade do pé” (O’CONNOR et al., 2007). Todos os dados biomecânicos foram processados usando rotinas customizadas no software Matlab 2015 (Mathworks, Natick, USA). Os participantes caminharam descalços e sem dispositivos auxiliares de marcha ao longo de um caminho de 6 m de comprimento para permitir a aceleração da velocidade por 2 m, registrar os dados do ciclo de marcha central e permitir uma redução da velocidade nos próximos 2 m. Eles caminharam em velocidade de marcha auto selecionada preferida para familiarização com a tarefa e descalços para reduzir a influência de diferentes calçados sobre a biomecânica da marcha. Após a familiarização, quatro tentativas de marcha foram registradas na velocidade máxima possível do indivíduo. Os pacientes foram orientados a não fazer uso de nenhuma medicação para dor em pelo menos 48 horas antes da avaliação biomecânica.

Os desfechos primários desse estudo foram:

- pico de extensão máxima do joelho na fase de apoio ($^{\circ}$) (Figura 5A);
- pico de flexão máxima do joelho na fase de apoio ($^{\circ}$) (Figura 5B);
- pico de rotação interna máxima do joelho na fase de apoio ($^{\circ}$) (rotação interna da tíbia sobre o fêmur; Figura 6A);
- pico de rotação externa máxima do joelho na fase de apoio ($^{\circ}$) (rotação externa da tíbia sobre o fêmur; Figura 6B);
- pico de varo do joelho na fase de apoio ($^{\circ}$);
- pico de valgo do joelho na fase de apoio ($^{\circ}$);
- amplitude de movimento (ADM) do joelho ($^{\circ}$), determinada pela diferença entre o maior e o menor valor no plano sagital, coronal e axial.

Os desfechos secundários do estudo foram os parâmetros espaço-temporais da marcha:

- velocidade (m/s);
- cadência (passos/min);
- comprimento de passo (m);
- tempo de apoio (% da duração total do ciclo de marcha);
- tempo de resposta à carga (% da duração total do ciclo de marcha);

- tempo de apoio simples (% da duração total do ciclo de marcha);
- tempo de pré-balanço (% da duração total do ciclo de marcha).

A análise de marcha foi realizada no momento pré-intervenção, após uma semana (SEM1), após seis semanas (SEM6) e após doze semanas (SEM12) da infiltração (Vídeo 4).

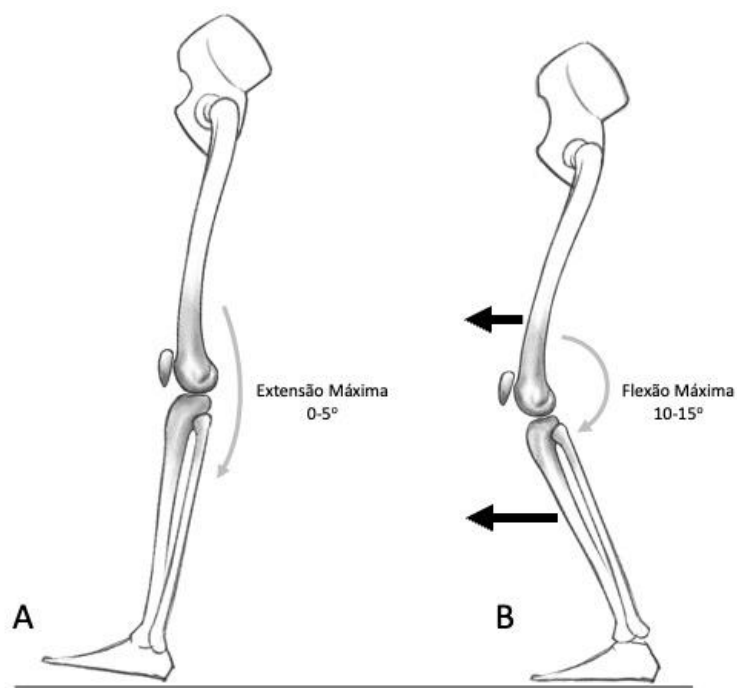


Figura 5. Amplitude ativa de movimento no plano sagital em cadeia cinética fechada durante a marcha. (A): no contato com o solo. (B): na fase de resposta à carga, quando a flexão ativa do joelho acontece devido à inclinação anterior da tíbia sobre o fêmur no plano sagital (setas pretas), requerendo uma média de 10 a 15° de amplitude de movimento e competência excêntrica do quadríceps e dos músculos agonistas. Esse movimento sagital que ocorre entre o fêmur e a tíbia é medido como pico extensão máxima do joelho e pico de flexão máxima do joelho (setas cinzas).

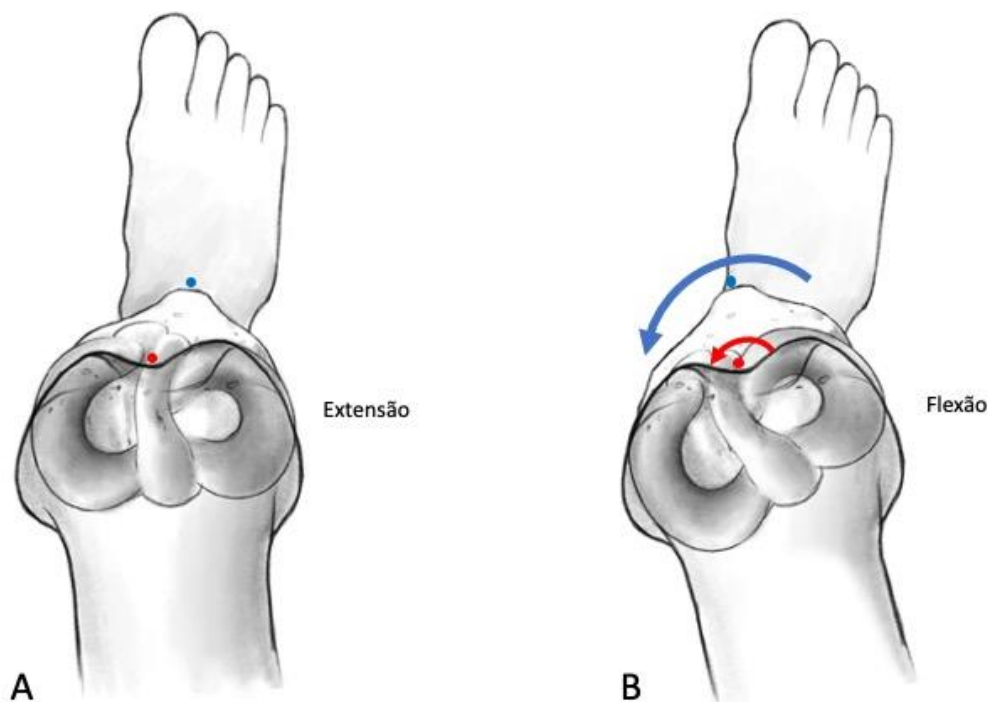


Figura 6. Vista superior do joelho direito durante a marcha. Amplitude ativa de movimento no plano axial em cadeia cinética fechada. (A): No contato ao solo o pé permanece estacionário, o joelho está em extensão total e a tíbia (ponto azul) está rodada externamente em relação ao fêmur (ponto vermelho). (B): conforme a flexão ocorre durante a resposta à carga, o joelho inteiro tende a rodar internamente, mas com maior amplitude de movimento da tíbia (seta azul) sobre o fêmur (seta vermelha). Esse movimento axial que ocorre entre o fêmur e a tíbia é medido como pico máximo de rotação interna e pico máximo de rotação externa do joelho.

Vídeo 4: <https://youtu.be/2XMB-Xv6fY0>

Vídeo 4. Momento da captura cinemática da marcha de um dos pacientes estudados no laboratório do movimento.

3.7 Análise estatística

Após conduzir uma análise de potência baseada em todas as variáveis utilizadas no estudo de Kanzaki et al. (KANZAKI et al., 2016), verificou-se que a maior amostra necessária seria de 20 sujeitos em cada grupo do estudo para atingir uma potência de 80% com um nível de significância de 5% para um tamanho de efeito de 0,90. O estudo de Kanzaki et al. foi usado como base, por ter um desenho metodológico muito próximo ao nosso, envolvendo o efeito de um tratamento não-cirúrgico em indivíduos com osteoartrite do joelho e tendo como desfecho variáveis

biomecânicas da marcha. Os dados utilizados para o cálculo amostral foram: ângulo do pé no início da fase de apoio, ângulo do pé no final da fase de apoio, velocidade da marcha, comprimento do passo, comprimento da passada, cadência de passos, tempo de apoio e tempo de balanço. Tomamos como parâmetros de comparação os dados de base antes da intervenção e após 16 semanas (KANZAKI et al., 2016).

Todos os procedimentos estatísticos foram realizados de acordo com o princípio de análise por intenção de tratar para dados faltantes e foram imputados como a última observação realizada de cada desfecho do paciente. Inicialmente, uma análise descritiva e inspeções de histogramas foram realizadas para determinar a probabilidade da distribuição dos dados. As comparações entre grupos (para obter os efeitos principais) foram conduzidas por meio de termos de interação (interação grupo x tempo) usando Modelos Lineares Mistos (MLM). Os MLMs são uma abordagem mais flexível e poderosa para a análise de dados longitudinais, o que pode levar a resultados mais precisos e informativos. Três fatores influenciaram a escolha por esses modelos ao invés de ANOVA de medidas repetidas: primeiro, os MLMs oferecem maior flexibilidade para lidar com dados faltantes oriundos da perda de seguimento, sem precisar excluir os indivíduos que não possuem dados de todas as visitas; segundo, os MLMs permitem modelar a correlação entre as medidas repetidas em um mesmo indivíduo, levando em conta a estrutura de dependência entre as observações ao longo do tempo. Isso pode fornecer uma modelagem mais precisa e poderosa do efeito do tratamento do que a ANOVA com medidas repetidas, que assume independência entre as observações; terceiro, os MLM permitem a inclusão de covariáveis no modelo, o que pode ser importante para controlar fatores de confusão, como pequenas diferenças nas medidas de baseline, e melhorar a precisão da estimativa do efeito do tratamento.

As diferenças foram consideradas como estatisticamente significativas quando $p \leq 0,05$. O software SPSS, versão 19, foi utilizado para as análises. O estatístico responsável pela análise dos dados recebeu uma planilha codificada com os dados e foi mascarado quanto à alocação dos grupos. Os resultados foram analisados comparando os efeitos da infiltração entre os grupos na SEM1, na SEM6 e na SEM12 em comparação com os dados pré-intervenção, levando em conta as diferenças entre grupos no momento pré-intervenção.

4 RESULTADOS

Dos 42 pacientes iniciais, quatro não completaram todo o período de acompanhamento (2 em cada grupo), mas foram incluídos no estudo pelo critério da intenção de tratar e tiveram imputados os dados da sua última observação levada adiante. No GVS dois pacientes não realizaram as avaliações da SEM6 e da SEM12. Um devido a um acidente vascular cerebral e outro relatou dificuldade para ir ao local de coleta nos dias programados. No grupo placebo um paciente não retornou para avaliações na SEM6 e na SEM12 também relatando dificuldade para comparecer ao local da coleta e outro não retornou para análise na SEM12 por ter contraído febre Chikungunya. Nenhum evento adverso além de desconforto no local da injeção foi reportado pelos participantes. O tempo total do estudo entre a análise do primeiro grupo pré-intervenção e o último grupo analisado na SEM12 foi de 5 meses. Neste período nenhum dos integrantes do grupo envolvido na pesquisa foi substituído, todos cumpriram invariavelmente seus papéis. Não houve qualquer mudança nos protocolos, processos e rotinas.

4.1 Dados demográficos

A idade média dos participantes foi de 72,6 anos (desvio padrão [DP] 6,5; mínimo-máximo 64-91 anos), o Índice de Massa Corporal (IMC) médio foi de 31,8 kg/m² (DP 5,9; mínimo-máximo 23,7-50,1), e 76% dos pacientes eram do sexo feminino. As características de cada grupo são apresentadas na Tabela 1. Não houve diferença entre os grupos na linha de base pré-intervenção, com os intervalos de confiança (IC 95%) sobrepostos.

Tabela 1 – Características demográficas dos participantes em cada grupo.

Características	GVS	Placebo
Sexo (n)	16 (76%) feminino	16 (76%) feminino
	5 (24%) masculino	5 (24%) masculino
Idade (anos)	71,8 (5,4)	73,2 (7,8)
Massa corporal (kg)	79,0 (10,7)	81,8 (18,0)
IMC (kg/m ²)	31,2 (4,6)	32,5 (7,1)
Estatura (cm)	159 (0,09)	159 (0,08)
Diabetes (n)	3	2
Lateralidade	11 D / 10 E	8D / 13E
Classificação KL	13 KL III / 8 KL IV	13 KL III / 8 KL IV
Genu Valgum (n)	19	13

Média (desvio padrão). GVS: grupo viscosuplementação. Placebo: grupo placebo. IMC: Índice de Massa Corporal. Classificação KL: Classificação Kellgren and Lawrence. D: lado direito. E: lado esquerdo.

4.2 Desfechos primários

Não houve diferenças entre os grupos no momento pré-intervenção, com intervalos de confiança (IC 95%) sobrepostos. No plano sagital, na SEM1, o grupo GVS mostrou aumento na extensão máxima do joelho (3,2°, IC 95% [0,7 a 5,7]; p=0,02) e um decréscimo na flexão máxima do joelho (-3,6°, IC 95% [-6,1 a -1,2]; p<0,001) quando comparado ao placebo (Tabela 2). Na SEM6, o GVS sustentou a redução na máxima flexão durante a marcha em comparação com o placebo (-2,6°, IC 95% [-5,2 a 0,0]; p=0,05) (Tabela 3, Figura 7), mas essa diferença não foi mantida na avaliação realizada na SEM12. Não foram encontradas diferenças na amplitude total de movimento do joelho no plano sagital. No plano axial o GVS apresentou, na SEM12, um aumento na rotação interna máxima em comparação com o placebo (3,9°, IC 95% [0,3 a 7,7], p=0,04). Não foram encontradas diferenças na rotação externa máxima do joelho nem na amplitude de movimento no plano axial (Tabela 3). No plano coronal não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos nos ângulos em nenhum dos momentos avaliados (Tabela 2).

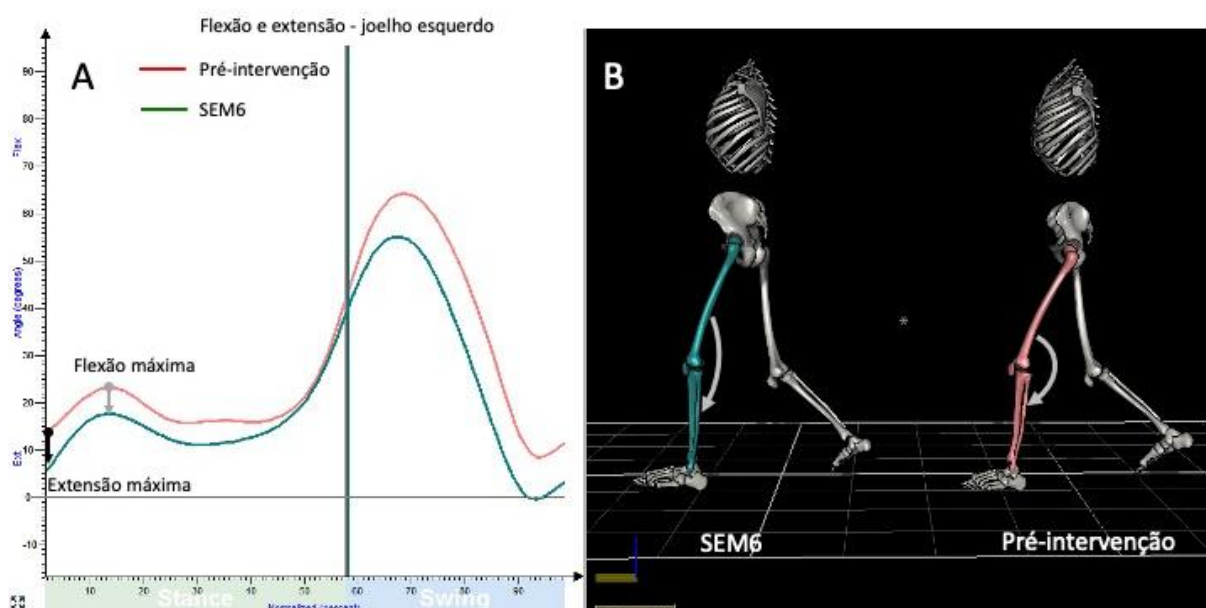


Figura 7. Representações gráficas e de reconstrução 3D da amplitude de movimento ativa do joelho no plano sagital. A viscosuplementação melhorou a mecânica da marcha por meio de um aumento significativo no pico máximo de extensão do joelho e uma diminuição no pico máximo de flexão do joelho no plano sagital, semelhante a um padrão de marcha sem artrose. Em (A) o movimento do joelho esquerdo no plano sagital no momento pré-intervenção (linha vermelha) e após 6 semanas (linha verde) de um participante no GVS. A seta preta mostra um aumento no pico máximo de extensão do joelho e a seta cinza mostra um decréscimo no pico máximo de flexão do joelho. Em (B) a reconstrução 3D do indivíduo estudado no momento pré-intervenção (membro inferior em vermelho) e após 6 semanas (membro inferior em verde), demonstrando um decréscimo ativo no pico de flexão do joelho durante a mesma fase de resposta à carga da marcha (setas cinzas). (Imagem fornecida por Biocinética – Laboratório de Movimento Ltda).

Tabela 2. Média (desvio padrão) dos ângulos do joelho nos planos sagital, coronal e axial durante a fase de apoio da marcha para os grupos viscosuplementação e placebo; dados dos momentos pré-intervenção e do acompanhamento após uma, seis e doze semanas da infiltração.

	Pré-intervenção		SEM1		SEM6		SEM12	
	GVS	Placebo	GVS	Placebo	GVS	Placebo	GVS	Placebo
Pico de flexão (°)	12,9 (7,3)*#	13,1 (12,2)*#	11,0 (5,7)	14,8 (11,5)	12,7 (7,2)	15,5 (9,9)	13,1 (7,0)	14,2 (10,4)
Pico de extensão (°)	5,8 (6,0)*	4,3 (10,6)*	3,3 (5,4)	5,3 (9,0)	4,7 (5,3)	5,6 (7,6)	4,5 (6,3)	4,9 (8,3)
ADM no plano sagital (°)	7,2 (3,4)	8,7 (3,5)	7,7 (2,9)	9,5 (4,1)	8,1 (4,3)	9,9 (4,3)	8,7 (4,1)	9,3 (4,1)
Pico de varo (°)	3,6 (10,5)	-1,8 (10,9)	3,8 (11,1)	-2,9 (12,0)	3,4 (10,0)	-2,6 (11,6)	4,4 (9,5)	-1,8 (10,4)
Pico de valgo (°)	0,1 (9,6)	-4,5 (10,7)	0,2 (10,1)	-5,6 (11,3)	-0,3 (9,2)	-5,6 (10,9)	0,9 (9,1)	-4,8 (9,9)
ADM no plano coronal (°)	3,4 (1,5)	2,8 (1,2)	3,6 (1,7)	2,7 (1,4)	3,6 (1,5)	3,0 (1,6)	3,5 (1,3)	3,0 (1,6)
Pico de rotação interna (°)	-11,3 (8,3)+	-10,2 (9,6)+	-10,8 (6,7)	-10,6 (9,1)	-9,1 (8,3)	-10,3 (9,8)	-9,0 (7,5)	-11,8 (9,1)
Pico de rotação externa (°)	-14,2 (8,6)	-14,1 (9,1)	-13,5 (6,5)	-14,0 (8,8)	-11,9 (7,7)	-13,6 (9,1)	-12,3 (7,4)	-15,0 (8,8)
ADM no plano axial (°)	2,9 (1,7)	3,9 (2,3)	2,7 (1,7)	3,4 (2,1)	2,8 (1,5)	3,3 (1,9)	3,3 (2,0)	3,3 (1,8)

O plano sagital é apresentado como pico de flexão e de extensão do joelho. O plano coronal é apresentado como pico de deslocamento em varo (+) e em valgo (-) do joelho. O plano axial é apresentado como rotação interna (+) e rotação externa (-). ADM: amplitude de movimento; GVS: grupo viscosuplementação; Placebo: grupo placebo; SEM: semana. *Diferença entre GVS e placebo do pré para a SEM1. #Diferença entre GVS e placebo do pré para a SEM6. +Diferença entre GVS e placebo do pré para a SEM12.

Tabela 3. Diferença média ajustada [intervalo de confiança entre grupos] para os movimentos do joelho nos planos sagital, coronal e axial durante a fase de apoio da marcha para os grupos GVS e placebo nos momentos pré-intervenção e uma, seis e doze semanas após a infiltração.

	Pré-intervenção para SEM1		Pré-intervenção para SEM6		Pré-intervenção para SEM12	
	GVS vs		GVS vs		GVS vs	
	placebo	p	placebo	p	placebo	p
Pico de flexão (°)	-3,6 [-6,1 to -1,2]	<0,001^{1**}	-2,6 [-5,2 to 0,0]	0,05^{2*}	-1,0 [-4,0 to 2,0]	0,51
Pico de extensão (°)	3,2 [0,7 to 5,7]	0,02^{1*}	2,0 [4,6 to -0,6]	0,14	1,4 [4,1 to -1,4]	0,33
ADM no plano sagital (°)	-0,4 [-1,6 to 0,9]	0,56	-0,3 [-1,8 to 1,1]	0,63	0,9 [-0,8 to 2,5]	0,30
Pico de varo (°)	1,8 [-0,2 to 3,8]	0,08	1,1 [-0,9 to 3,2]	0,28	1,5 [-0,6 to 3,7]	0,17
Pico de valgo (°)	1,5 [-0,4 to 3,4]	0,13	1,2 [-0,9 to 3,2]	0,27	1,7 [-0,6 to 3,9]	0,15
ADM no plano coronal (°)	0,4 [-0,1 to 1,0]	0,14	0,1 [-0,5 to 0,7]	0,70	0,0 [-0,7 to 0,7]	0,95
Pico de rotação interna (°)	-0,1 [-3,7 to 3,5]	0,86	2,3 [-2,0 to 6,7]	0,28	3,9 [0,2 to 7,7]	0,04^{3*}
Pico de rotação externa (°)	1,5 [-0,4 to 3,4]	0,13	1,2 [-0,9 to 3,2]	0,27	1,7 [-0,6 to 3,9]	0,15
ADM no plano axial (°)	0,1 [-0,6 to 0,7]	0,87	0,2 [-0,5 to 0,9]	0,59	0,7 [-0,1 to 1,5]	0,09

Aumento no pico de extensão do joelho e um decréscimo no pico de flexão do joelho na SEM1 no GVS quando comparado com o placebo (1). Na SEM6, o GVS manteve a redução do pico de flexão durante a marcha (2). Aumento no pico de rotação interna do GVS em comparação com o placebo na SEM12 (3). O plano sagital foi apresentado como pico de flexão e de extensão do joelho. O plano coronal foi apresentado como pico de deslocamento em varo (+) e em valgo (-). O plano axial foi apresentado como rotação interna (+) e rotação externa (-). ADM: amplitude de movimento; GVS: grupo viscosuplementação; Placebo: grupo placebo; SEM: semana. * p ≤ 0,05; ** p < 0,01.

4.3 Desfechos secundários

Não houve diferenças entre os grupos na linha de base pré-intervenção, com intervalos de confiança (IC 95%) sobrepostos.

O GVS mostrou uma redução no tempo de apoio simples na SEM1 (-1,9%, IC 95% [-0,5 a -3,2]; $p=0,01$) e um aumento no tempo total da fase de apoio na SEM12 em comparação com o placebo (4,3%, IC 95% [1,0 a 7,6]; $p=0,01$). Não houve diferenças entre o GVS e o placebo quanto à velocidade de marcha, cadência e comprimento de passo nas SEM1, SEM6 ou SEM12 (Tabelas 4 e 5).

Tabela 4. Média (desvio padrão) dos parâmetros espaço-temporais da marcha para os grupos viscosuplementação e placebo nos momentos pré-intervenção e após uma, seis e doze semanas da intervenção.

	Pré-intervenção		SEM1		SEM6		SEM12	
	GVS	Placebo	GVS	Placebo	GVS	Placebo	GVS	Placebo
Velocidade (m/s)	0,95 (0,38)	1,00 (0,32)	1,01 (0,31)	1,09 (0,25)	1,02 (0,29)	1,05 (0,25)	1,01 (0,30)	1,06 (0,24)
Cadência (passos/min)	105,5 (24,5)	110,5 (22,3)	109,1 (21,5)	117,0 (18,7)	109,7 (18,9)	112,6 (16,0)	108,4 (19,9)	113,2 (18,8)
Tempo de apoio (%)	63,0 (5,8)	59,2 (3,7)	61,1 (7,0)	58,5 (3,1)	60,0 (11,3)	58,2 (1,7)	63,0 (3,9)	57,9 (1,4)
Tempo de resposta à carga (%)	10,8 (4,2)	11,4 (5,4)	11,2 (3,9)	10,3 (3,1)	10,6 (3,6)	10,9 (3,7)	11,0 (3,9)	10,9 (3,6)
Tempo de apoio simples (%)	38,8 (4,6)	38,0 (4,8)	38,4 (4,3)	39,6 (3,4)	38,8 (4,4)	38,5 (4,0)	38,3 (4,5)	38,9 (3,5)
Pré-balanço (%)	11,9 (5,7)	11,2 (4,6)	11,5 (5,0)	8,6 (5,0)	9,0 (10,8)	10,5 (3,1)	11,4 (4,8)	10,3 (3,4)
Comprimento de passo (m)	0,52 (0,11)	0,53 (0,10)	0,54 (0,10)	0,56 (0,08)	0,55 (0,11)	0,55 (0,08)	0,55 (0,11)	0,56 (0,08)

GVS: grupo viscosuplementação; Placebo: grupo placebo; SEM: semana.

Tabela 5. Diferença média ajustada [intervalo de confiança entre grupos] nos parâmetros espaço-temporais da marcha nos momentos pré-intervenção e uma, seis e doze semanas após a infiltração.

	Pré para SEM1		Pré para SEM6		Pré para SEM12	
	GVS vs placebo	p	GVS vs placebo	p	GVS vs placebo	p
Velocidade (m/s)	-0,04 [-0,12 to 0,04]	0,35	0,01 [-0,08 to 0,10]	0,78	-0,02 [-0,12 to 0,09]	0,78
Cadência (passos/min)	-3,8 [-9,2 to 1,7]	0,18	0,7 [-5,7 to 7,1]	0,83	-1,7 [-9,6 to 6,2]	0,67
Tempo de apoio (%)	1,7 [-1,6 to 5,1]	0,32	0,9 [-2,4 to 4,2]	0,60	4,3 [1,0 to 7,6]	0,01^{2*}
Tempo de resposta à carga (%)	1,3 [-0,1 to 2,7]	0,07	0,0 [-1,4 to 1,5]	0,95	0,4 [-1,1 to 2,0]	0,59
Tempo de apoio simples (%)	-1,9 [-3,2 to -0,5]	0,01^{1*}	-0,4 [-1,7 to 1,0]	0,58	-1,3 [-2,6 to 0,0]	0,06
Pré-balanço (%)	2,7 [-0,5 to 5,9]	0,10	-1,8 [-5,0 to 1,4]	0,27	0,8 [-2,4 to 4,0]	0,62
Comprimento de passo (m)	-0,01 [-0,03 to 0,02]	0,69	0,00 [-0,03 to 0,03]	0,82	0,00 [-0,04 to 0,03]	0,82

Redução no tempo de apoio simples do GVS na SEM1 (¹). Aumento no tempo total da fase de apoio do GVS na SEM12 (²). GVS: grupo viscosuplementação; Placebo: grupo placebo; SEM: semana. *p≤0,05.

5 DISCUSSÃO

Os principais achados desse estudo demonstraram que a cinemática da marcha de pacientes com OA avançada do joelho melhorou rapidamente após a VS intra-articular, devido a um aumento observado no pico de extensão máxima do joelho e um decréscimo no pico de flexão máxima do joelho no plano sagital na SEM1, bem como um aumento no pico de rotação interna do joelho no plano axial. Além disso, um aumento no tempo total de apoio após 12 semanas pode representar um ganho na tolerância ao suporte de carga sobre os parâmetros espaço-temporais da marcha. Esses achados se assemelham a um perfil de marcha de uma osteoartrose do joelho menos avançada (Figura 1A-B) e podem levar a uma melhor distribuição de carga na articulação do joelho (ZENG et al., 2017). Adicionalmente, destaca-se que a intervenção clínica realizada é de baixa complexidade, sendo realizada em cerca de 5 a 7 minutos, e trouxe benefícios importantes aos participantes do estudo, que perduraram por várias semanas.

Diferentemente da utilização de questionários de avaliação subjetiva e à cinemática bidimensional, a análise cinemática 3D permitiu a captura de dados com precisão milimétrica e alta reprodutibilidade em três planos de movimento. Os parâmetros angulares quantificados objetivamente forneceram uma análise comparativa precisa dos efeitos da intervenção realizada durante a da marcha, justamente a tarefa cotidiana em que os pacientes com AOJ avançada apresentam maior limitação funcional e dor.

Investigando a influência clínica dos achados cinemáticos, Zeng et al. (ZENG et al., 2017) avaliaram o padrão de marcha de 135 pacientes variando desde indivíduos assintomáticos até aqueles com OA avançada e verificaram um consistente decréscimo na ADM do joelho associada com um padrão progressivo de déficit de extensão durante a marcha conforme a doença evoluía. A magnitude da diferença da flexão do joelho entre os grupos de OA moderada e OA avançada foi de $2,6^\circ$ (ZENG et al., 2017), menor do que a diferença média encontrada no nosso estudo como um efeito da VS ($3,6^\circ$). Um ângulo de flexão do joelho aumentado durante a fase de apoio é usualmente associado a um momento interno extensor do joelho aumentado, e isso tem sido identificado como um fator de risco importante para a degeneração da cartilagem ao longo do tempo e para o desenvolvimento da OA do joelho (FAVRE et

al., 2016). Assim, é possível afirmar que os efeitos da VS levaram os sujeitos do nosso estudo a um padrão de marcha similar ao perfil de indivíduos com uma OA do joelho menos avançada.

Estudos têm relatado uma tendência para alterações no alinhamento axial do joelho em diferentes estágios da OA, com a tibia assumindo uma posição ainda mais rodada externamente em condições clínicas mais avançadas, como esperado biomecanicamente (ZENG et al., 2017). Em nosso estudo, um aumento médio de 4° no pico de rotação interna do joelho foi observado no GVS após 12 semanas, em comparação com o placebo. Esses números podem parecer modestos, mas considerando uma ADM total no plano axial de $11,0 \pm 3,4^\circ$ na marcha de indivíduos assintomáticos (ZENG et al., 2017), uma mudança de 36,3% foi detectada, sugerindo um melhor alinhamento cinemático do joelho no plano axial e um decréscimo na sobrecarga do joelho (YAZDI et al., 2016). No estudo de Zeng et al. (ZENG et al., 2017), a diferença na rotação do joelho entre o grupo assintomático e o grupo com OA avançada mostrou uma média de 3°, um valor menor que o efeito no grupo da VS em nosso estudo.

Com relação aos parâmetros espaço-temporais da marcha, os pacientes com osteoartrose avançada reduzem o tempo total de apoio, em comparação com indivíduos saudáveis e com osteoartrose menos avançada (PARK et al., 2021), o aumento no tempo total de apoio (concomitante à manutenção da velocidade de marcha) observado na avaliação na SEM12 após a intervenção pode representar um desfecho clínico de positivo, uma vez que pode indicar a recuperação de uma maior tolerância ao suporte de carga ao longo do tempo. Além disso, um menor tempo de apoio simples, associado a preservação do comprimento de passo e da ADM, na SEM1 pode indicar uma maior velocidade angular no plano sagital durante a marcha no grupo GVS. De acordo com Elbaz et al. (ELBAZ et al., 2014), essas mudanças se assemelham a um padrão de marcha apresentado por pacientes com uma OA em estágio inicial, e essa estratégia poderia reduzir a exposição ao estresse articular em varo e em valgo enquanto mantendo os outros parâmetros de marcha. A maior velocidade de marcha e maior comprimento de passada após quatro semanas das infiltrações com VS, relatadas por Pereira et al. (PEREIRA et al., 2019), não foram detectadas no presente estudo, que possui um poder estatístico superior.

Considerando que todos os pacientes tinham OA do joelho avançada (K-L III ou IV) e estavam na lista de espera para ATJ, não é possível generalizar os resultados para os estágios menos avançados de OA do joelho. No entanto, desfechos positivos observados no 'pior cenário', costumam ser tratados como de grande relevância e confiabilidade em ensaios clínicos.

A taxa de adesão é considerada um dos grandes fatores limitantes para estudos clínicos, pois comprometem a eficiência científica, aumentam os custos diretos e os indiretos relacionados ao desgaste causado pelo desvio de energia dos pesquisadores de seu foco principal. Estudos com amostragens menores e maior adesão tendem a ter maior poder estatístico que aqueles com grandes amostras, mas menor adesão (ROBINER, 2005). Estima-se que proporcionalmente aos aderentes, o quadrado dos indivíduos não-aderentes já comprometa o poder estatístico de um estudo (LACHIN, 1981). Via de regra, pacientes com OA do joelho avançada já se submeteram a diversos tratamentos e têm uma longa história de sofrimento cotidiano. Mesmo sem qualquer benefício para participar de um estudo tão exigente, cansativo e repetitivo, a taxa de desistência dos participantes foi muito baixa ($n=4/42$; 9,5%). Duas foram causadas por problemas súbitos e sérios de saúde, não relacionados ao estudo, e duas por dificuldade de traslado (transporte público) para as visitas periódicas de acompanhamento. Isto, além alta confiabilidade estatística, traduz que o desenho deste estudo duplo-cego, randomizado com múltiplas coletas de dados foi concebido com excelente dimensionamento e realizado com processos objetivos e adequados para a proposta científica (ROBINER, 2005). Portanto, seguindo as diretrizes da Declaração de Helsinque (HELSINQUE, 2013), tão logo a análise dos dados demonstrou efeitos positivos para o GVS os participantes inicialmente alocados ao grupo placebo foram comunicados e receberam igualmente a intervenção com a viscosuplementação.

A boa semiologia médica ainda é uma ferramenta insubstituível. Médicos talentosos e experientes conseguem diagnosticar as mais diversas patologias cardíacas com um estetoscópio, mas talento e experiência não são reprodutíveis, muito menos são capazes de quantificar precisamente o déficit de uma válvula cardíaca ou a sobrecarga a que está sendo imposta ao ventrículo. Para medir a função cardíaca e identificar as possíveis sobrecargas foi desenvolvida a tecnologia do aparelho de ecocardiograma. Portanto, além de precisa e reprodutível, a análise

cinemática 3D tem como objetivo entregar dados quantificáveis para auxiliar a decisão terapêutica. Essas informações o médico não conseguiria através de um exame de imagem estático como um raio-x, tomografia ou ressonância magnética. Excetuando-se os problemas musculoesqueléticos claramente associados a um trauma agudo, uma neoplasia ou uma doença de herança genética, a maior parte das queixas na rotina ambulatorial são por algum sintoma que apareceu espontaneamente, durante alguma atividade cotidiana ou desportiva. Baseado em sua experiência e conhecimento clínico, o especialista pode supor uma causa para o aparecimento dos sintomas, porém de maneira empírica, sem realmente saber qual a capacidade física daquele indivíduo ou quais fatores distantes podem estar sobrecarregando aquele segmento ou articulação sintomática. O ceticismo para as inovações em saúde é uma atitude científica sensata e necessária, mas a análise funcional do aparelho musculoesquelético um dia fará parte do cotidiano dos médicos que atuam na área ortopédica e da reabilitação física. A doença ortopédica é tão silenciosa quanto a hipertensão arterial ou hipercolesterolemia. A dor articular ou o infarto costumam ser apenas a manifestação clínica das consequências das sobrecargas biológicas existentes há muito tempo. Portanto, análises funcionais claras, objetivas e reproduzíveis são a tendência mundial para poder-se intervir precocemente e prevenir as consequências catastróficas ao indivíduo. Apesar de este tipo de avaliação ainda estar restrita aos grandes centros, o enorme avanço tecnológico e do conhecimento científico são flagrantes e, em breve, haverá acesso a uma maior parcela da população por um custo menor.

O presente estudo apresenta limitações. Apesar de uma abrangente explicação sobre o gerenciamento de dor dada aos pacientes pelos investigadores, não houve um controle sobre o uso de analgésicos ou de drogas anti-inflamatórias não esteroidais por parte deles. Os efeitos a longo prazo da VS e do placebo não foram avaliados uma vez que o último acompanhamento foi realizado 12 semanas após a infiltração. Embora a maioria dos efeitos da VS ocorram nos primeiros dois meses após a injeção (LEOPOLD et al., 2003), um menor tempo de acompanhamento permitiu uma adesão mais adequada ao protocolo de estudo. A realização de estudos que necessitam uma amostragem grande e homogênea costumam demandar muito tempo, podendo influenciar negativamente na rigidez dos protocolos realizados ou coleta de dados. No presente estudo, nenhum dos pacientes sofreu drenagem da

efusão articular quando identificada durante o procedimento. Embora seja uma medida sugerida por algumas diretrizes (WEN, 2000), o objetivo desse estudo foi avaliar os efeitos do ácido hialurônico de alta densidade associado ao sorbitol em comparação ao placebo, e a simples drenagem articular poderia promover algum alívio da dor, ganho de ADM e mudanças cinemáticas que não estariam diretamente relacionadas à própria VS. Adicionalmente, a associação de corticosteroides e VS, embora frequentemente recomendada para gerar rápidos efeitos anti-inflamatórios e alívio de dor (DE CAMPOS et al., 2013; WADDELL et al., 2015), foi evitada como um potencial fator de confundimento.

6 CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou melhora funcional da marcha com mudanças cinemáticas nos planos sagital e axial do joelho, bem como dos parâmetros espaço-temporais, em indivíduos com osteoartrose avançada, após viscosuplementação articular comparativamente ao placebo.

REFERÊNCIAS

ABHISHEK, A.; DOHERTY, M. Diagnosis and clinical presentation of osteoarthritis. **Rheum Dis Clin North Am**, v.39, n.1, Feb, p. 45-66, 2013.

ALBUQUERQUE, R. P.; GIORDANO, V.; STURM, L.; AZEVEDO JÚNIOR, V.; LEÃO, A.; AMARAL, N. P. Análise da reprodutibilidade de três classificações para a osteoartrose do joelho. **Rev Bras Ortop**, v.43, n.8, p. 329-335, 2008.

ALTMAN, R. D.; BEDI, A.; KARLSSON, J.; SANCHETI, P.; SCHEMITSCH, E. Product Differences in Intra-articular Hyaluronic Acids for Osteoarthritis of the Knee. **Am J Sports Med**, v.44, n.8, Aug, p. 2158-65, 2016.

ALTMAN, R. D.; MANJOO, A.; FIERLINGER, A.; NIAZI, F.; NICHOLLS, M. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. **BMC Musculoskelet Disord**, v.16, Oct 26, p. 321, 2015.

AMMAR, T. Y.; PEREIRA, T. A.; MISTURA, S. L.; KUHN, A.; SAGGIN, J. I.; LOPES JUNIOR, O. V. Viscosupplementation for treating knee osteoarthritis: review of the literature. **Rev Bras Ortop**, v.50, n.5, Sep-Oct, p. 489-94, 2015.

ANGST, F.; AESCHLIMANN, A.; STUCKI, G. Smallest detectable and minimal clinically important differences of rehabilitation intervention with their implications for required sample sizes using WOMAC and SF-36 quality of life measurement instruments in patients with osteoarthritis of the lower extremities. **Arthritis Rheum**, v.45, n.4, Aug, p. 384-91, 2001.

ARRICH, J.; PIRIBAUER, F.; MAD, P.; SCHMID, D.; KLAUSHOFER, K.; MULLNER, M. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. **CMAJ**, v.172, n.8, Apr 12, p. 1039-43, 2005.

BANNURU, R. R.; OSANI, M. C.; VAYSBROT, E. E.; ARDEN, N. K.; BENNELL, K.; BIERMA-ZEINSTRA, S. M. A.; KRAUS, V. B.; LOHMANDER, L. S.; ABBOTT, J. H.; BHANDARI, M.; BLANCO, F. J.; ESPINOSA, R.; HAUGEN, I. K.; LIN, J.; MANDL, L. A.; MOILANEN, E.; NAKAMURA, N.; SNYDER-MACKLER, L.; TROJIAN, T.; UNDERWOOD, M.; MCALINDON, T. E. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. **Osteoarthritis Cartilage**, v.27, n.11, Nov, p. 1578-1589, 2019.

BHADRA, A. K.; ALTMAN, R.; DASA, V.; MYRICK, K.; ROSEN, J.; VAD, V.; VITANZO, P., JR.; BRUNO, M.; KLEINER, H.; JUST, C. Appropriate Use Criteria for Hyaluronic Acid in the Treatment of Knee Osteoarthritis in the United States. **Cartilage**, v.8, n.3, Jul, p. 234-254, 2017.

BIGGS, P. R.; WHATLING, G. M.; WILSON, C.; HOLT, C. A. Correlations between patient-perceived outcome and objectively-measured biomechanical change following Total Knee Replacement. **Gait Posture**, v.70, May, p. 65-70, 2019.

BRIEM, K.; AXE, M. J.; SNYDER-MACKLER, L. Medial knee joint loading increases in those who respond to hyaluronan injection for medial knee osteoarthritis. **J Orthop Res**, v.27, n.11, Nov, p. 1420-5, 2009.

CAMOMILLA, V.; CEREATTI, A.; VANNOZZI, G.; CAPPOZZO, A. An optimized protocol for hip joint centre determination using the functional method. **J Biomech**, v.39, n.6, p. 1096-106, 2006.

CAMPBELL, K. A.; ERICKSON, B. J.; SALTZMAN, B. M.; MASCARENHAS, R.; BACH, B. R., JR.; COLE, B. J.; VERMA, N. N. Is Local Viscosupplementation Injection Clinically Superior to Other Therapies in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of Overlapping Meta-analyses. **Arthroscopy**, v.31, n.10, Oct, p. 2036-45 e14, 2015.

CAMPBELL, R.; JU, A.; KING, M. T.; RUTHERFORD, C. Perceived benefits and limitations of using patient-reported outcome measures in clinical practice with individual patients: a systematic review of qualitative studies. **Qual Life Res**, Sep 27, p., 2021.

CHAMBERS, H. G.; SUTHERLAND, D. H. A practical guide to gait analysis. **J Am Acad Orthop Surg**, v.10, n.3, May-Jun, p. 222-31, 2002.

COOPER, C.; SNOW, S.; MCALINDON, T. E.; KELLINGRAY, S.; STUART, B.; COGGON, D.; DIEPPE, P. A. Risk factors for the incidence and progression of radiographic knee osteoarthritis. **Arthritis Rheum**, v.43, n.5, May, p. 995-1000, 2000.

DAMSTED, C.; NIELSEN, R. O.; LARSEN, L. H. Reliability of video-based quantification of the knee- and hip angle at foot strike during running. **Int J Sports Phys Ther**, v.10, n.2, Apr, p. 147-54, 2015.

DAVIS, R. B.; ÖUNPUU, S. **A Comparison of 2D and 3D Techniques for the Determination of Normal Pediatric Running Kinematics**. Proceedings of the 1991 IEEE Seventeenth Annual Northeast Bioengineering Conference, 1991. p.

DE CAMPOS, G. C.; REZENDE, M. U.; PAILO, A. F.; FRUCCHI, R.; CAMARGO, O. P. Adding triamcinolone improves viscosupplementation: a randomized clinical trial. **Clin Orthop Relat Res**, v.471, n.2, Feb, p. 613-20, 2013.

DIEPPE, P. Osteoarthritis: time to shift the paradigm. This includes distinguishing between severe disease and common minor disability. **BMJ**, v.318, n.7194, May 15, p. 1299-300, 1999.

DILLON, C. F.; RASCH, E. K.; GU, Q.; HIRSCH, R. Prevalence of knee osteoarthritis in the United States: arthritis data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1991-94. **J Rheumatol**, v.33, n.11, Nov, p. 2271-9, 2006.

EHRIG, R. M.; TAYLOR, W. R.; DUDA, G. N.; HELLER, M. O. A survey of formal methods for determining functional joint axes. **J Biomech**, v.40, n.10, p. 2150-7, 2007.

ELBAZ, A.; MOR, A.; SEGAL, G.; DEBI, R.; SHAZAR, N.; HERMAN, A. Novel classification of knee osteoarthritis severity based on spatiotemporal gait analysis. **Osteoarthritis Cartilage**, v.22, n.3, Mar, p. 457-63, 2014.

ENGSBERG, J. R.; TUCKER, C.; OUNPUU, S.; WREN, T. A.; SISTO, S. A.; KAUFMAN, K. R. Gait and clinical movement analysis research priorities: 2007 update from the research committee of the Gait and Clinical Movement Analysis Society. **Gait Posture**, v.29, n.2, Feb, p. 169-71, 2009.

ERHART-HLEDIK, J. C.; CHEHAB, E. F.; ASAY, J. L.; FAVRE, J.; CHU, C. R.; ANDRIACCHI, T. P. Longitudinal changes in tibial and femoral cartilage thickness are associated with baseline ambulatory kinetics and cartilage oligomeric matrix protein (COMP) measures in an asymptomatic aging population. **Osteoarthritis Cartilage**, v.29, n.5, May, p. 687-696, 2021.

ETTINGER, W. H., JR.; BURNS, R.; MESSIER, S. P.; APPLGATE, W.; REJESKI, W. J.; MORGAN, T.; SHUMAKER, S.; BERRY, M. J.; O'TOOLE, M.; MONU, J.; CRAVEN, T. A randomized trial comparing aerobic exercise and resistance exercise with a health education program in older adults with knee osteoarthritis. The Fitness Arthritis and Seniors Trial (FAST). **JAMA**, v.277, n.1, Jan 1, p. 25-31, 1997.

FAM, H.; BRYANT, J. T.; KONTOPOULOU, M. Rheological properties of synovial fluids. **Biorheology**, v.44, n.2, p. 59-74, 2007.

FAVRE, J.; ERHART-HLEDIK, J. C.; CHEHAB, E. F.; ANDRIACCHI, T. P. Baseline ambulatory knee kinematics are associated with changes in cartilage thickness in osteoarthritic patients over 5 years. **J Biomech**, v.49, n.9, Jun 14, p. 1859-1864, 2016.

FAVRE, J.; JOLLES, B. M. Gait analysis of patients with knee osteoarthritis highlights a pathological mechanical pathway and provides a basis for therapeutic interventions. **EFORT Open Rev**, v.1, n.10, Oct, p. 368-374, 2016.

FERRARIN, M.; RABUFFETTI, M.; BACCHINI, M.; CASIRAGHI, A.; CASTAGNA, A.; PIZZI, A.; MONTESANO, A. Does gait analysis change clinical decision-making in poststroke patients? Results from a pragmatic prospective observational study. **Eur J Phys Rehabil Med**, v.51, n.2, Apr, p. 171-84, 2015.

FERREIRA, M. C.; OLIVEIRA, J. C. P.; ZIDAN, F. F.; FRANCIOZI, C. E. S.; LUZO, M. V. M.; ABDALLA, R. J. Artroplastia total de joelho e quadril: a preocupante realidade assistencial do Sistema Único de Saúde brasileiro. **Rev Bras Ortop**, v.53, n.4, p. 432-440, 2018.

GANLEY, K. J.; POWERS, C. M. Gait kinematics and kinetics of 7-year-old children: a comparison to adults using age-specific anthropometric data. **Gait Posture**, v.21, n.2, Feb, p. 141-5, 2005.

GAO, B.; ZHENG, N. N. Alterations in three-dimensional joint kinematics of anterior cruciate ligament-deficient and -reconstructed knees during walking. **Clin Biomech (Bristol, Avon)**, v.25, n.3, Mar, p. 222-9, 2010.

GILAT, R.; HAUNSCHILD, E. D.; KNAPIK, D. M.; EVUARHERHE, A., JR.; PARVARESH, K. C.; COLE, B. J. Hyaluronic acid and platelet-rich plasma for the management of knee osteoarthritis. **Int Orthop**, v.45, n.2, Feb, p. 345-354, 2021.

GREGORI, D.; GIACOVELLI, G.; MINTO, C.; BARBETTA, B.; GUALTIERI, F.; AZZOLINA, D.; VAGHI, P.; ROVATI, L. C. Association of Pharmacological Treatments With Long-term Pain Control in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA**, v.320, n.24, Dec 25, p. 2564-2579, 2018.

GROOD, E. S.; SUNTAY, W. J. A joint coordinate system for the clinical description of three-dimensional motions: application to the knee. **J Biomech Eng**, v.105, n.2, May, p. 136-44, 1983.

HAMILL, J.; KNUTZEN, K. M. **Biomechanical basis of human movement**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009.

HART, H. F.; CULVENOR, A. G.; COLLINS, N. J.; ACKLAND, D. C.; COWAN, S. M.; MACHOTKA, Z.; CROSSLEY, K. M. Knee kinematics and joint moments during gait following anterior cruciate ligament reconstruction: a systematic review and meta-analysis. **Br J Sports Med**, v.50, n.10, May, p. 597-612, 2016.

HELSINQUE, D. D. **Declaração de Helsinque da Associação Médica Mundial [versão de outubro de 2013]**. p., 2013

HERRERO-BEAUMONT, G.; ROMAN-BLAS, J. A.; BRUYERE, O.; COOPER, C.; KANIS, J.; MAGGI, S.; RIZZOLI, R.; REGINSTER, J. Y. Clinical settings in knee osteoarthritis: Pathophysiology guides treatment. **Maturitas**, v.96, Feb, p. 54-57, 2017.

HILFIKER, R.; JUNI, P.; NUESCH, E.; DIEPPE, P. A.; REICHENBACH, S. Association of radiographic osteoarthritis, pain on passive movement and knee range of motion: a cross-sectional study. **Man Ther**, v.20, n.2, Apr, p. 361-5, 2015.

IBGE. Projeção da população do Brasil por sexo e idade - 1980-2050. Rio de Janeiro, 2008.

JANG, S.; LEE, K.; JU, J. H. Recent Updates of Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment on Osteoarthritis of the Knee. **Int J Mol Sci**, v.22, n.5, Mar 5, p., 2021.

JEVSEVAR, D. S. Treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline, 2nd edition. **J Am Acad Orthop Surg**, v.21, n.9, Sep, p. 571-6, 2013.

JEVSEVAR, D. S.; BROWN, G. A.; JONES, D. L.; MATZKIN, E. G.; MANNER, P. A.; MOOAR, P.; SCHOUSBOE, J. T.; STOVITZ, S.; SANDERS, J. O.; BOZIC, K. J.; GOLDBERG, M. J.; MARTIN, W. R., 3RD; CUMMINS, D. S.; DONNELLY, P.; WOZNICA, A.; GROSS, L.; AMERICAN ACADEMY OF ORTHOPAEDIC, S. The American Academy of Orthopaedic Surgeons evidence-based guideline on: treatment of osteoarthritis of the knee, 2nd edition. **J Bone Joint Surg Am**, v.95, n.20, Oct 16, p. 1885-6, 2013.

KANZAKI, N.; OTSUKA, Y.; IZUMO, T.; SHIBATA, H.; NAGAO, H.; OGAWARA, K.; YAMADA, H.; MIYAZAKI, S.; NAKAMURA, Y. Glucosamine-containing supplement improves locomotor functions in subjects with knee pain - a pilot study of gait analysis. **Clin Interv Aging**, v.11, p. 835-41, 2016.

KAROL, L. A.; JEANS, K.; ELHAWARY, R. Gait analysis after initial nonoperative treatment for clubfeet: intermediate term followup at age 5. **Clin Orthop Relat Res**, v.467, n.5, May, p. 1206-13, 2009.

KAUFMAN, K. R.; HUGHES, C.; MORREY, B. F.; MORREY, M.; AN, K. N. Gait characteristics of patients with knee osteoarthritis. **J Biomech**, v.34, n.7, Jul, p. 907-15, 2001.

KAY, R. M.; DENNIS, S.; RETHLEFSEN, S.; REYNOLDS, R. A.; SKAGGS, D. L.; TOLO, V. T. The effect of preoperative gait analysis on orthopaedic decision making. **Clin Orthop Relat Res**, n.372, Mar, p. 217-22, 2000.

KELLGREN, J. H.; LAWRENCE, J. S. Radiological assessment of osteo-arthritis. **Ann Rheum Dis**, v.16, n.4, Dec, p. 494-502, 1957.

KOHN, M. D.; SASSOON, A. A.; FERNANDO, N. D. Classifications in Brief: Kellgren-Lawrence Classification of Osteoarthritis. **Clin Orthop Relat Res**, v.474, n.8, Aug, p. 1886-93, 2016.

LACHIN, J. M. Introduction to sample size determination and power analysis for clinical trials. **Control Clin Trials**, v.2, n.2, Jun, p. 93-113, 1981.

LE, T. K.; MONTEJANO, L. B.; CAO, Z.; ZHAO, Y.; ANG, D. Health care costs in US patients with and without a diagnosis of osteoarthritis. **J Pain Res**, v.5, p. 23-30, 2012.

LEOPOLD, S. S.; REDD, B. B.; WARME, W. J.; WEHRLE, P. A.; PETTIS, P. D.; SHOTT, S. Corticosteroid compared with hyaluronic acid injections for the treatment of osteoarthritis of the knee. A prospective, randomized trial. **J Bone Joint Surg Am**, v.85, n.7, Jul, p. 1197-203, 2003.

LEPORACE, G.; GONZALEZ, F.; METSAVAHT, L.; MOTTA, M.; CARPES, F. P.; CHAHLA, J.; LUZO, M. Are there different gait profiles in patients with advanced knee osteoarthritis? A machine learning approach. **Clin Biomech (Bristol, Avon)**, v.88, Aug, p. 105447, 2021.

LO, G. H.; LAVALLEY, M.; MCALINDON, T.; FELSON, D. T. Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. **JAMA**, v.290, n.23, Dec 17, p. 3115-21, 2003.

LUBOWITZ, J. H. Editorial Commentary: Knee Hyaluronic Acid Viscosupplementation Reduces Osteoarthritis Pain. **Arthroscopy**, v.31, n.10, Oct, p. 2046, 2015.

MAHEU, E.; BANNURU, R. R.; HERRERO-BEAUMONT, G.; ALLALI, F.; BARD, H.; MIGLIORE, A. Why we should definitely include intra-articular hyaluronic acid as a therapeutic option in the management of knee osteoarthritis: Results of an extensive critical literature review. **Semin Arthritis Rheum**, v.48, n.4, Feb, p. 563-572, 2019.

MANAL, K.; MCCLAY, I.; STANHOPE, S.; RICHARDS, J.; GALINAT, B. Comparison of surface mounted markers and attachment methods in estimating tibial rotations during walking: an in vivo study. **Gait Posture**, v.11, n.1, Feb, p. 38-45, 2000.

MCALINDON, T. E.; BANNURU, R. R.; SULLIVAN, M. C.; ARDEN, N. K.; BERENBAUM, F.; BIERMA-ZEINSTRAS, S. M.; HAWKER, G. A.; HENROTIN, Y.; HUNTER, D. J.; KAWAGUCHI, H.; KWOH, K.; LOHMANDER, S.; RANNOU, F.; ROOS, E. M.; UNDERWOOD, M. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. **Osteoarthritis Cartilage**, v.22, n.3, Mar, p. 363-88, 2014.

METSAVAHT, L.; LEPORACE, G.; DE MELLO SPOSITO, M. M.; RIBERTO, M.; BATISTA, L. A. What Is the Best Questionnaire for Monitoring the Physical Characteristics of Patients with Knee Osteoarthritis in the Brazilian Population? **Rev Bras Ortop**, v.46, n.3, May-Jun, p. 256-61, 2011.

METSAVAHT, L.; LEPORACE, G.; SPOSITO, M. M. Avaliação funcional após lesão condral da cartilagem patelar: um relato de caso. **Anais do XIII Congresso Brasileiro de Cirurgia do Joelho**. Porto de Galinhas, 2010.

MICHAEL, J. W.; SCHLUTER-BRUST, K. U.; EYSEL, P. The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee. **Dtsch Arztebl Int**, v.107, n.9, Mar, p. 152-62, 2010.

MUNIZ, A. M.; NADAL, J. Application of principal component analysis in vertical ground reaction force to discriminate normal and abnormal gait. **Gait Posture**, v.29, n.1, Jan, p. 31-5, 2009.

MURPHY, L.; SCHWARTZ, T. A.; HELMICK, C. G.; RENNER, J. B.; TUDOR, G.; KOCH, G.; DRAGOMIR, A.; KALSBECK, W. D.; LUTA, G.; JORDAN, J. M. Lifetime risk of symptomatic knee osteoarthritis. **Arthritis Rheum**, v.59, n.9, Sep 15, p. 1207-13, 2008.

MURRAY, L.; BEAVEN, C. M.; HEBERT-LOSIER, K. Reliability of Overground Running Measures from 2D Video Analyses in a Field Environment. **Sports (Basel)**, v.7, n.1, Dec 30, p., 2018.

NEAME, R. L.; MUIR, K.; DOHERTY, S.; DOHERTY, M. Genetic risk of knee osteoarthritis: a sibling study. **Ann Rheum Dis**, v.63, n.9, Sep, p. 1022-7, 2004.

NECAS, J.; BARTOSIKOVA, L.; BRAUNER, P.; KOLAR, J. Hyaluronic acid (hyaluronan): a review. **Veterinarni Medicina**, v.53, n.8, p. 397-411, 2008.

NICHOLLS, M.; SHAW, P.; NIAZI, F.; BHANDARI, M.; BEDI, A. The Impact of Excluding Patients with End-Stage Knee Disease in Intra-Articular Hyaluronic Acid

Trials: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Adv Ther**, v.36, n.1, Jan, p. 147-161, 2019.

O'CONNOR, C. M.; THORPE, S. K.; O'MALLEY, M. J.; VAUGHAN, C. L. Automatic detection of gait events using kinematic data. **Gait Posture**, v.25, n.3, Mar, p. 469-74, 2007.

OATIS, C. A. **Mechanics and Pathomechanics of Human Movement**. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2008.

ORNETTI, P.; MAILLEFERT, J. F.; LAROCHE, D.; MORISSET, C.; DOUGADOS, M.; GOSSEC, L. Gait analysis as a quantifiable outcome measure in hip or knee osteoarthritis: a systematic review. **Joint Bone Spine**, v.77, n.5, Oct, p. 421-5, 2010.

OSANI, M. C.; BANNURU, R. R. What clinicians should know about differential placebo effects. **J Comp Eff Res**, v.5, n.3, May, p. 289-96, 2016.

PARK, J. H.; LEE, H.; CHO, J. S.; KIM, I.; LEE, J.; JANG, S. H. Effects of knee osteoarthritis severity on inter-joint coordination and gait variability as measured by hip-knee cyclograms. **Sci Rep**, v.11, n.1, Jan 19, p. 1789, 2021.

PELLETIER, J. P.; MARTEL-PELLETIER, J.; ABRAMSON, S. B. Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implication for the selection of new therapeutic targets. **Arthritis Rheum**, v.44, n.6, Jun, p. 1237-47, 2001.

PEREIRA, H.; SOUSA, D. A.; CUNHA, A.; ANDRADE, R.; ESPREGUEIRA-MENDES, J.; OLIVEIRA, J. M.; REIS, R. L. Hyaluronic Acid. **Adv Exp Med Biol**, v.1059, p. 137-153, 2018.

PEREIRA, L. C.; SCHWEIZER, C.; MOUFARRIJ, S.; KRAHENBUHL, S. M.; FAVRE, J.; GREMION, G.; APPLGATE, L. A.; JOLLES, B. M. Gait analysis following single-shot hyaluronic acid supplementation: a pilot randomized double-blinded controlled trial. **Pilot Feasibility Stud**, v.5, p. 56, 2019.

PERRY, J. **Análise de Marcha (Marcha Normal)**. São Paulo: Manole, v.1, 2005.

REINKING, M. F.; DUGAN, L.; RIPPLE, N.; SCHLEPER, K.; SCHOLZ, H.; SPADINO, J.; STAHL, C.; MCPOIL, T. G. Reliability of Two-Dimensional Video-Based Running Gait Analysis. **Int J Sports Phys Ther**, v.13, n.3, Jun, p. 453-461, 2018.

ROBINER, W. N. Enhancing adherence in clinical research. **Contemp Clin Trials**, v.26, n.1, Feb, p. 59-77, 2005.

SCHURR, S. A.; MARSHALL, A. N.; RESCH, J. E.; SALIBA, S. A. Two-Dimensional Video Analysis Is Comparable to 3d Motion Capture in Lower Extremity Movement Assessment. **Int J Sports Phys Ther**, v.12, n.2, Apr, p. 163-172, 2017.

SELLAM, J.; BERENBAUM, F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. **Nat Rev Rheumatol**, v.6, n.11, Nov, p. 625-35, 2010.

SKWARA, A.; PETERLEIN, C. D.; TIBESKU, C. O.; ROSENBAUM, D.; FUCHS-WINKELMANN, S. Changes of gait patterns and muscle activity after intraarticular treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a prospective, randomised, doubleblind study. **Knee**, v.16, n.6, Dec, p. 466-72, 2009.

STRAUSS, E. J.; HART, J. A.; MILLER, M. D.; ALTMAN, R. D.; ROSEN, J. E. Hyaluronic acid viscosupplementation and osteoarthritis: current uses and future directions. **Am J Sports Med**, v.37, n.8, Aug, p. 1636-44, 2009.

TANG, A. C.; TANG, S. F.; HONG, W. H.; CHEN, H. C. Kinetics features changes before and after intra-articular hyaluronic acid injections in patients with knee osteoarthritis. **Clin Neurol Neurosurg**, v.129 Suppl 1, Feb, p. S21-6, 2015.

TANG, S. F.; CHEN, C. P.; CHEN, M. J.; PEI, Y. C.; LAU, Y. C.; LEONG, C. P. Changes in sagittal ground reaction forces after intra-articular hyaluronate injections for knee osteoarthritis. **Arch Phys Med Rehabil**, v.85, n.6, Jun, p. 951-5, 2004.

VAN GRINSVEN, S.; VAN CINGEL, R. E.; HOLLA, C. J.; VAN LOON, C. J. Evidence-based rehabilitation following anterior cruciate ligament reconstruction. **Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc**, v.18, n.8, Aug, p. 1128-44, 2010.

VANNABOUATHONG, C.; BHANDARI, M.; BEDI, A.; KHANNA, V.; YUNG, P.; SHETTY, V.; KHAN, M. Nonoperative Treatments for Knee Osteoarthritis: An Evaluation of Treatment Characteristics and the Intra-Articular Placebo Effect: A Systematic Review. **JBJS Rev**, v.6, n.7, Jul, p. e5, 2018.

VAUGHAN, C. L.; DAVI, B. L.; O'CONNOR, J. C. **Dynamics of Human Gait**. Cape Town: Kiboho Publishers, 1999.

WADDELL, B. S.; WADDELL, W. H.; WADDELL, D. D. Comparison of Efficacy and Tolerability of Hylan G-F 20 in Patients with and without Effusions at the Time of Initial Injection. **J Knee Surg**, v.28, n.3, Jun, p. 213-22, 2015.

WEBSTER, K. E.; FELLER, J. A. Alterations in joint kinematics during walking following hamstring and patellar tendon anterior cruciate ligament reconstruction surgery. **Clin Biomech (Bristol, Avon)**, v.26, n.2, Feb, p. 175-80, 2011.

WEN, D. Y. Intra-articular hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis. **Am Fam Physician**, v.62, n.3, Aug 1, p. 565-70, 572, 2000.

WHO. Musculoskeletal health, 2022.

WREN, T. A.; KALISVAART, M. M.; GHATAN, C. E.; RETHLEFSEN, S. A.; HARA, R.; SHENG, M.; CHAN, L. S.; KAY, R. M. Effects of preoperative gait analysis on costs and amount of surgery. **J Pediatr Orthop**, v.29, n.6, Sep, p. 558-63, 2009.

WREN, T. A.; LENING, C.; RETHLEFSEN, S. A.; KAY, R. M. Impact of gait analysis on correction of excessive hip internal rotation in ambulatory children with cerebral

palsy: a randomized controlled trial. **Dev Med Child Neurol**, v.55, n.10, Oct, p. 919-25, 2013a.

WREN, T. A.; OTSUKA, N. Y.; BOWEN, R. E.; SCADUTO, A. A.; CHAN, L. S.; DENNIS, S. W.; RETHLEFSEN, S. A.; HEALY, B. S.; HARA, R.; SHENG, M.; KAY, R. M. Outcomes of lower extremity orthopedic surgery in ambulatory children with cerebral palsy with and without gait analysis: results of a randomized controlled trial. **Gait Posture**, v.38, n.2, Jun, p. 236-41, 2013b.

WREN, T. A.; OTSUKA, N. Y.; BOWEN, R. E.; SCADUTO, A. A.; CHAN, L. S.; SHENG, M.; HARA, R.; KAY, R. M. Influence of gait analysis on decision-making for lower extremity orthopaedic surgery: Baseline data from a randomized controlled trial. **Gait Posture**, v.34, n.3, Jul, p. 364-9, 2011.

XING, D.; WANG, B.; LIU, Q.; KE, Y.; XU, Y.; LI, Z.; LIN, J. Intra-articular Hyaluronic Acid in Treating Knee Osteoarthritis: a PRISMA-Compliant Systematic Review of Overlapping Meta-analysis. **Sci Rep**, v.6, Sep 12, p. 32790, 2016.

YAVUZER, G.; SONEL, B.; SULDUR, N.; ERGIN, S. Effects of intra-articular hylan G-F 20 injections on clinical and biomechanical characteristics of the knee in osteoarthritis. **Int J Rehabil Res**, v.28, n.4, Dec, p. 371-4, 2005.

YAZDI, H.; MALLAKZADEH, M.; SADAT FARSHIDFAR, S.; GIVEHCHIAN, B.; DANESHPARVAR, H.; BEHENSKY, H. The effect of tibial rotation on knee medial and lateral compartment contact pressure. **Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc**, v.24, n.1, Jan, p. 79-83, 2016.

ZENG, X.; MA, L.; LIN, Z.; HUANG, W.; HUANG, Z.; ZHANG, Y.; MAO, C. Relationship between Kellgren-Lawrence score and 3D kinematic gait analysis of patients with medial knee osteoarthritis using a new gait system. **Sci Rep**, v.7, n.1, Jun 22, p. 4080, 2017.

ZHANG, Y.; JORDAN, J. M. Epidemiology of osteoarthritis. **Clin Geriatr Med**, v.26, n.3, Aug, p. 355-69, 2010.



“A adoção definitiva de um novo paradigma promove o progresso científico porque proporciona uma plataforma para novos métodos de pesquisa.”

Thomas Khun (1962)