



INSTITUTO NACIONAL DE
TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA

**MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA**

Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético

Avaliação Clínica da Viscosuplementação Associada a Dexametasona em Pacientes com Osteoartrite do Joelho

Phelippe Augusto Valente Maia

**Rio de Janeiro
2016**

Phelippe Augusto Valente Maia

Avaliação Clínica da Viscosuplementação Associada a Dexametasona em Pacientes com Osteoartrite do Joelho

Dissertação apresentada ao curso de Pós-graduação em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientador (es): Prof. Dr. Diego Pinheiro Aguiar
Prof. Eduardo Branco de Sousa

**Rio de Janeiro
2016**

Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético

Phelippe Augusto Valente Maia

Avaliação Clínica da Viscosuplementação Associada a Dexametasona em Pacientes com Osteoartrite do Joelho

Orientador (es): Prof. Dr. Diego Pinheiro Aguiar
Prof. Dr. Eduardo Branco de Sousa

Banca examinadora

Prof. Dr. João Matheus Guimarães (Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia)

Prof. Dr. Marco Bernardo Cury Fernandes (Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia)

Profa. Dra. Rossana Colla Solleti (Fundação Centro Universitário Estadual da Zona Oeste)

Prof. Dra. Maria Eugênia Leite Duarte (Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia) – Revisora e Suplente

**Rio de Janeiro
2016**

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INTO/BIBLIOTECA SÉRGIO EDUARDO VIANNA

- P538a Maia, Phelippe Augusto Valente.
 Avaliação clínica da viscosuplementação associada a dexametasona em
 pacientes com osteoartrite do joelho. / Phelippe Augusto Valente Maia. —
 2016.
 109f.
- Orientadores: Diego Pinheiro Aguiar e Eduardo Branco de Sousa.
 Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema
 Musculoesquelético) — Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia
 Jamil Haddad, Rio de Janeiro, 2016.
1. Joelho. 2. Osteoartrite. 3. Dexametasona. 4. Ácido hialurônico. 5.
 Viscosuplementação. 6. Corticóide. 7. Ortopedia. I. Aguiar, Diego Pinheiro;
 Sousa, Eduardo Brando de, orient. II. Título.

NLM WE XXX

Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético

Aos meus pais Manoel e Maria Albertina pelo incentivo, a minha esposa Ana Maria pelo apoio e compreensão sem igual, e aos meus filhos Isabela e Joaquim.



INSTITUTO NACIONAL DE
TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA

**MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA**

Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético

AGRADECIMENTOS

Aos meus orientadores Eduardo Branco e Diego Aguiar pela paciência e sabedoria tanto na elaboração quanto na orientação dos meus estudos.

RESUMO

Valente Maia PA. *Avaliação Clínica da Viscosuplementação Associada a Dexamethasona em Pacientes com Osteoartrite no Joelho*. Rio de Janeiro, 2015. Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético) – Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad, Ministério da Saúde, 2015.

A infiltração visa restaurar as propriedades reológicas do líquido sinovial, diminuir o processo inflamatório e mudar o curso natural da osteoartrite. Estudos comprovaram que o uso isolado de ácido hialurônico apresenta uma ação analgésica mais duradoura quando comparado ao corticoide. O uso associado desses medicamentos diminuiriam a chance de sinovite reacional, que pode acontecer na viscosuplementação isolada. O estudo objetiva avaliar a ação isolada e conjunta da infiltração intra-articular do ácido hialurônico (*Orthovisc®*) e da dexamethasona no tratamento da osteoartrite do joelho. A citotoxicidade *in vitro* de diferentes doses de ácido hialurônico e da dexamethasona foi avaliada. Nossos resultados não mostraram alterações na viabilidade celular representativa dos condrócitos que foram tratados. O Ensaio clínico avaliou 43 pacientes em tratamento para osteoartrite no ambulatório do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad. Os pacientes foram selecionados através de uma análise clínico-radiológica, randomizados de forma homogênea em 3 grupos. Os pacientes receberam injeções intra-articulares no joelho. O grupo A foi infiltrado com 6 ml de ácido hialurônico (15 pacientes), o grupo B foi infiltrado com 1ml Dexamethasona mais 6 ml de ácido hialurônico (16pacientes), e no grupo C foi infiltrado 1ml de Dexamethasona (12 pacientes). Todos os pacientes foram avaliados antes da infiltração e após, na sexta semana, no terceiro e sexto mês, foram também aplicados o questionário de Womac para análise subjetiva da força, dor e rigidez, e analisados de forma objetiva, a força e a propriocepção do membro inferior, através de um dinamômetro isocinético. Houve diferença entre os grupos nas análises objetivas de força e propriocepção nos primeiros 3 meses de tratamento, entretanto no segundo trimestre não foi observado melhora representativa na qualidade de vida, força ou propriocepção dos pacientes.

Palavras-chave: Osteoartite, ácido hialurônico, corticóide, dexamethasona, viscosuplementação.

ABSTRACT

Valente Maia PA. Clinical Evaluation of Viscosupplementation Associated with Dexamethasone in Patients with Osteoarthritis in Knee. Master Thesis (Master's Degree in Science Applied to the Musculoskeletal System) – National Institute of Traumatology and Orthopaedics, Ministry of Health, ano.

The infiltration aims to restore the rheological properties of synovial fluid, decreasing the inflammatory process and changing the natural course of osteoarthritis. Studies show that the use of hyaluronic acid by itself has a lasting analgesic effect compared to corticosteroids. The combined use of these drugs decrease the chance of reactivity synovitis, which can be seen in isolated viscosupplementation. The study aims to evaluate the action of intra-articular infiltration of hyaluronic acid (Orthovisc®) and dexamethasone, together and isolated to treat osteoarthritis of the knee. The cytotoxicity *in vitro* of various doses of hyaluronic acid and dexamethasone was evaluated. Our results showed no representative changes in chondrocytes viability that were treated. The clinical trial evaluated 43 patients undergoing treatment for osteoarthritis in the clinic of the National Institute of Traumatology and Orthopedics Jamil Haddad. Patients were selected through a clinical and radiological analysis, randomized evenly into 3 groups. Patients received intra-articular injections into the knee. Group A was infiltrated with 6 ml of hyaluronic acid (15 patients), group B was infiltrated with 1ml Dexamethasone 6 more ml of hyaluronic acid (16 patients), and group C was infiltrated 1ml Dexamethasone (12 patients). All patients were evaluated before and after infiltration, in the sixth week in the third and sixth month, were applied the Womac questionnaire for subjective analysis of strength, stiffness and pain, and also analyzed objectively the strength and proprioception of the lower member, using an isokinetic dynamometer. There were differences between the groups in the objective analysis of strength and proprioception in the first 3 months of treatment, however in the second quarter there was not representative improvement observed in quality of life, strength and proprioception of patients.

Keywords: Osteoarthritis, hyaluronic acid, corticosteroids, dexamethasone, viscosupplementation.

SUMÁRIO	PAGINA
1.INTRODUÇÃO.....	14
1.1. Visão Geral da Osteoartrose.....	14
1.2. Classificação Clínica da Osteoartrose.....	17
1.3. Osteoartrose: Etiopatologia e Fatores de Risco.....	19
1.3.1. Idade.....	21
1.3.2. Genética.....	21
1.3.3. Gênero.....	21
1.3.4. Traumas Articulares Prévios.....	22
1.3.5. Eixo Mecânico.....	22
1.3.6. Obesidade.....	23
1.3.7. Força Muscular.....	23
1.4. Fisiopatologia da Osteoartrose.....	24
1.5. Propriocepção.....	27
1.6. Tratamento da Osteoartrose do Joelho.....	31
1.7. Tratamento Conservador.....	31
1.8. Tratamento Não Farmacológico.....	32
1.9. Tratamento Farmacológico.....	33
1.10. Viscosuplementação.....	36
2. JUSTIFICATIVA.....	39
3. OBJETIVOS.....	40
3.1. Objetivos Específicos.....	40
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	41
4.1. Descrição da Amostra.....	41
4.2. Isolamento de Condrócitos e Sinoviócitos para os Testes de Citotoxicidade <i>in vitro</i>.....	42
4.2.1. Teste de Citotoxicidade dos Medicamentos <i>in vitro</i>	43

4.3. Estratégia experimental do Ensaio Clínico.....	44
4.3.1. Programa Operacional Padrão Para a Aplicação dos Medicamentos.....	44
4.3.2. Avaliação dos Pacientes.....	46
4.3.3. Requisitos da Avaliação Clínica.....	46
4.3.4. Parâmetros de Avaliação Subjetiva com Questionário WOMAC.....	46
4.3.5. Parâmetros da Avaliação Radiológica.....	47
4.3.6. Parâmetros da Avaliação da Propriocepção.....	48
4.3.7. Avaliação da Força Muscular.....	48
4.4. Tratamento Estatístico dos Dados Obtidos.....	49
5. RESULTADOS	51
5.1. Testes de Segurança: Avaliação da Citotoxicidade <i>in vitro</i>.....	51
5.2. Caracterização Geral da Amostra.....	54
5.3. Avaliação Subjetiva com Questionário WOMAC.....	55
5.4. Avaliação da Força Muscular.....	56
5.5. Medidas de Propriocepção.....	61
5.5.1. Erro Absoluto em 20% da Amplitude Articular Máxima.....	61
5.5.2. Erro Variável em 20% da Amplitude Articular Máxima.....	63
5.5.3. Erro Constante em 20% da Amplitude Articular Máxima.....	65
5.5.4. Erro Absoluto em 50% da Amplitude Articular Máxima.....	67
5.5.5. Erro Variável em 50% da Amplitude Articular Máxima.....	70
5.5.6. Erro Constante em 50% da Amplitude Articular Máxima.....	72
6.DISSCUSSÃO.....	73
7. CONCLUSÃO.....	76
8. ANEXOS	77
8.1. Anexo I - Termo de Consentimento Livre Esclarecido.....	77

8.2. Anexo II - Formulário de Avaliação do Paciente pré e pós Tratamento.....	78
8.3. Anexo III - Ficha de Fisioterapia.....	79
8.4. Anexo IV Anexo IV – Questionário de Avaliação WOMAC (Western Ontario McMaster Universities Osteoarthritis Index).....	80
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	81

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AAM	Amplitude Articular Máxima
ACR	American College of Rheumatology
ADM	Medida de Amplitude de Movimento
AH	Ácido Hialurônico
AO	Osteoartrite
BMP	Proteína Morfogenética do Osso
CAECJ	Centro de Atenção Especializada em Cirurgia do Joelho
CD44	Molécula de Adesão que Pertence à Família de Glicoproteínas Transmembranas
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
cm	Centímetro
DMSO	Dimetilsulfóxido
EA	Erro Absoluto
EC	Erro Constante
ERK	<i>Mitogen-Activated Protein Kinase 1</i>
EUA	Estados Unidos da América
EV	Erro Variável
F	Força
FRZD	<i>Frizzeld Related Protein</i>
GDF5	Fator de Crescimento de Diferenciação
IL6	Interleucina 6
IL8	Interleucina 8
IMC	Índice de Massa Corpórea
INTO	Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad
Kg	Kilograma
KL	Kelgren e Lawrence
LCA	Ligamento Cruzado Anterior
LPMP	Limiar de Detecção do Movimento Passivo
M	Molar
MAPK	<i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
ME	Matriz Extracelular

MMP	Mataloproteinase
MTT	<i>3-(4,5-Dimethylthiazol-2yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Brimide</i>
nM	Nano Molar
OARIS	Osteoarthritis Research Society International
ON	Óxido Nítrico
P38	<i>P38 - Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
SBR	Sociedade Brasileira de Reumatologia
SFB	Soro Fetal Bovino
SMAD3	<i>Samd, Mother Against DPP Homologs</i>
Sox9	Sex Determining Region Y – Box9
SPA	Senso de Posição Articular
TGF-beta 1	Fator de Crescimento Transformate beta 1
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral
UA	Unidade Arbitrária
VEGF	Fator de Crescimento Vascular Endotelial
vs	Versus
Womac	<i>Western Ontario McMaster Universities Osteoarthritis Index</i>

Figura 1 - Classificação da Evolução da Osteoartrose por Kellgren.....	4
Figura 2 - Classificação da Evolução da Osteoartrite por Ahlback.....	5
Figura 3 - Representação esquemática para o Desenvolvimento da Osteoartrite.....	6-7
Figura 4 - Representação Esquemática da Articulação do Joelho e a estrutura da Cartilagem Articular em Condição saudável e durante a AO.....	12
Figura 5 - Representação esquemática da Infiltração do Medicamento no Joelho do Paciente Participante do Estudo.....	31-32
Figura 9 - Avaliação da Citotoxicidade do Tratamento Combinado da Dexametasona e Ácido Hialurônico nas Células da Cápsula Articular.....	39-40

Tabela 1 - Resumo dos Dados Demográficos dos Grupos.....	40
Tabela 2 - Resumo dos dados do Questionário WOMAC.....	42
Tabela3 - Força Isocinética dos Extensores de Joelho.....	44
Tabela 4 - Força Isocinética dos Flexores de Joelho.....	46
Tabela 5 - Erro Absoluto em 20% da Amplitude Articular Máxima.....	48
Tabela 6 - Erro Variável em 20% da Amplitude Articular Máxima.....	50
Tabela 7 - Erro Constante em 20% da Amplitude Articular Máxima.....	52
Tabela 8 - Erro Absoluto em 50% da Amplitude Articular Máxima.....	54
Tabela 9 - Erro Variável em 50% da Amplitude Articular Máxima.....	56
Tabela 10 - Erro Constante em 50% da Amplitude Articular Máxima.....	58

1. INTRODUÇÃO

1.1. Visão Geral da Osteoartrite

A osteoartrite (OA) idiopática é definida pela Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) como a insuficiência de cartilagem, que acomete principalmente as grandes articulações, causando dor e limitação funcional, em decorrência do desequilíbrio entre o anabolismo e o catabolismo elementar do tecido cartilaginoso (Coimbra *et al.*, 2004).

De forma semelhante, a OARSI (*Osteoarthritis Research Society International*) definiu em 2011 a OA como uma doença progressiva das articulações sinoviais, que ocorre em decorrência de alterações nos mais diversos tecidos articulares, culminando no colapso osteocartilaginoso (Lane *et al.*, 2011).

A OA é uma doença que causa progressivamente a perda da função articular. Sua prevalência é elevada mundialmente, afetando 26,9 milhões de adultos nos EUA e 4,5 milhões de canadenses (Huebner *et al.*, 2013). No Brasil acredita-se que em 2050 18% da população com idade acima de 65 anos será acometida, segundo estimava do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (IBGE, 2008)

Na União Européia, a OA do joelho afeta pelo menos 30% da população com idade acima de 50 anos e 80% dos acima de 75 anos, principalmente as mulheres (Li *et al.*, 2008). A articulação com maior prevalência de acometimento são as pequenas articulações, a mão (70%), seguida do pé (40%). Nas grandes articulações, o joelho é a mais afetada (30%) (Christensen *et al.*, 2009). Apesar da

baixa prevalência, o acometimento das articulações de carga tem a sintomatologia mais exuberante com o quadro clínico geralmente mais sintomático.

A OA é caracterizada por acometer diversas células e tecidos que compõem a articulação sinovial. Este processo inicia-se com alterações inflamatórias na sinóvia, ocasionadas pela geração de *debris* da cartilagem articular (Shen e Chen, 2014). Contudo, a sintomatologia é mais evidente na cartilagem articular, que tem como principal função diminuir o atrito das articulações durante o movimento, além de resistir às forças de tensão e compressão nas articulações que recebem alta carga (Lotz *et al.*, 2012).

A progressão da OA leva à limitação funcional, com redução da qualidade de vida e da capacidade laboral. Nas nações desenvolvidas, acredita-se que mais de 100 mil pacientes sejam incapazes de deambular sozinhos nos estágios mais avançados da OA do joelho (Johnson e Hunter, 2014). Atualmente, não existem intervenções que restaurem a cartilagem, estabilizem ou revertam os efeitos deletérios da sua degeneração. Assim, a evolução do quadro resulta na destruição articular completa, associada a dor crônica, incapacidade, depressão e isolamento social (Krasnokutsky *et al.*, 2008).

As opções de tratamento da OA se dividem em tratamento clínico e cirúrgico, dependendo do grau de comprometimento articular. O tratamento clínico pode ser realizado em combinações de diferentes métodos terapêuticos. Dentre eles, destacamos desde medidas não medicamentosas até procedimentos de infiltração articular (Camanho *et al.*, 2001). Os corticoides, na forma de suspensão cristalina, são administrados desde a década de 50 com excelentes resultados analgésicos (Holland *et al.*, 1955). Em recente estudo, o corticoide

dexametasona, apresentou propriedades condroindutoras *in vitro*, quando usado em baixas doses (Sekya *et al.*, 2011), o que poderia ajudar na modificação do curso natural da doença. A aplicação intra-articular de substâncias, semelhantes ao líquido sinovial tem sido um recurso utilizado no tratamento da OA do joelho. O ácido hialurônico (AH) tem se destacado como uma destas alternativas há aproximadamente 20 anos (Campos *et al.*, 2012). Surgiu como opção para o tratamento intra-articular da OA com resultados clínicos mais satisfatórios do que a corticoterapia, principalmente 4 semanas após a infiltração (Byordal *et al.*, 2007; Navarro-Sarabia *et al.*, 2007).

1.2. Classificação Clínica e radiológica da Osteoartrite

A classificação clínica da OA descrita por Altman em 1986 tem como base o agente causador, dividindo-se em dois grupos: Idiopática e secundária. O subtipo idiopático pode ainda ser subdividido em local (quando acomete até 3 articulações) ou generalizada (Altman *et al.*, 1986). Atualmente, a classificação radiológica, específica para a articulação do joelho, é a de Kellgren e Lawrence (KL), que gradua a OA de 0 (exame normal) até o tipo 4 (osteoartrite severa) (**Figura 1A**) (Kellgren, 1979). Nessa classificação, o autor considerou alterações evolutivas radiológicas que caracterizam a piora progressiva do quadro, sendo elas: osteofitose, formação de ossículos, diminuição do espaço articular, esclerose do osso subcondral, formações císticas ou pseudocísticas justacondrais (**Figura 1B-F**) (Kellgren, 1979).

A

GRAUS	CLASSIFICAÇÃO DA EVOLUÇÃO DA OSTEOARTRITE - KELLGREN
0	NORMAL: Saudável.
1	DUVIDOSO: Pequenos Osteófitos.
2	MÍNIMO: Osteófito Circunscrito, Espaço não Diminuído.
3	MODERADO: Diminuição Moderada do Espaço Articular.
4	GRAVE: Esclerose Ossea Subcondral com Desaparecimento do Espaço Articular.

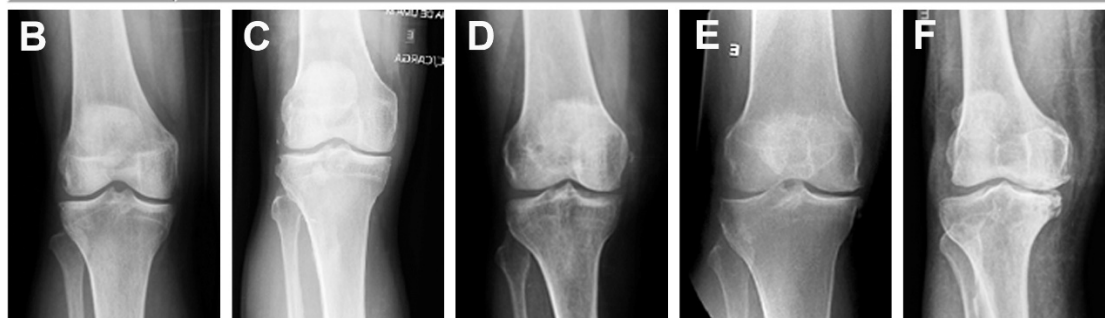


Figura 1 – Classificação da evolução da OA por Kellgren. Tabela de classificação de OA segundo Kellgren com as modificações morfológicas vistas nas imagens de radiografia (A). Radiografias ilustrativas da classificação de Kellgren, Grau 0 (B), Grau 1 (C), Grau 2 (D), Grau 3 (E) e Grau 4 (F). (KellGreen, 1979). Fotos Fonte: Phelippe Valente Maia- Acervo pessoal.

A classificação descrita por Ahlback em 1968, posteriormente modificada por Keyes em 1992, também classifica radiologicamente a OA do joelho e tem um índice gradual crescente de piora na análise radiográfica. As modificações se iniciam com a redução do espaço articular medial (tipo 1), evolui para obliteração deste espaço (tipo 2), continua com o desgaste tibial aumentando até 5 mm (tipo 3), progride com o aumento desse desgaste até 10 mm acometendo ainda a margem posterior da tibia (tipo 4) e termina com a subluxação femuro-tibial (tipo 5) (Ahlback *et al.*, 1968; Keyes *et al.*, 1992) (**Figura 2**).

A

GRAUS	RADIOGRAFIA AP	RADIOGRAFIA PERFIL
1	Redução do Espaço Articular (Espaço < 3mm)	-
2	Obliteração do Espaço Articular	-
3	Contato Ósseo Mínimo (<5mm)	Região Posterior Normal
4	Contato Ósseo Moderado (5-10mm)	Osteófitos Posteriores
5	Contato Ósseo Grave (Espaço > 10 mm)	Subluxação Anterior Da Tíbia (Espaço > 10 mm)

B **C** **D** **E** **F**

Figura 2 - Classificação da evolução da Osteoartrite por Ahlback. Tabela de classificação de osteoartrite segundo Ahlback com as modificações morfológicas vistas nas imagens de radiografia (A). Radiografias ilustrativas da classificação de Ahlback, Grau 0 (B), Grau 1 (C), Grau 2 (D) e Grau 3 (E). Modificado de Ahlback, 1968; Keyes, 1992). Fotos Fonte: Phelippe Valente Maia – Acervo Pessoal.

1.3. Osteoartrite: Etiopatogenia e Fatores de Risco

Apesar dos inúmeros estudos efetuados até os dias atuais, tentando desvendar o verdadeiro fator causal e inicial da OA, uma teoria única sobre a origem e início da doença ainda não foi confirmada. Várias hipóteses têm sido formuladas na tentativa de explicar a OA e, dentre estas, a mais aceita é a teoria mecânica, na qual as sobrecargas repetitivas ou até macrotraumas podem desestruturar a malha de fibras colágenas e romper as cadeias de proteoglicanos da cartilagem articular (Blagojevic *et al.*, 2010).

Esta alteração no balanço da quantidade de proteoglicanos faz com que haja uma hiperhidratação da cartilagem, com diminuição de suas propriedades

viscoelásticas e, como consequência, maior transmissão dos estímulos ao osso subcondral, o qual se hipertrofia e perde complacência, acarretando com isso, o aparecimento de fissuras e fibrilações (Blagojevic *et al.*, 2010; Lotz, 2012. Entretanto, somente esta teoria não consegue explicar todos os fenômenos existentes na OA, já que há evidências científicas que esta doença é decorrente da interação de fatores biológicos, genéticos e bioquímicos que, em associação, influenciam todos os componentes articulares (sinóvia, cartilagem e osso subcondral) (Ehlers *et al.*, 2001; Bellamy *et al.*, 2006).

As academias de medicina e ortopedia no mundo apontam a suscetibilidade individual e os fatores mecânicos como os dois grandes grupos de fatores de risco para a OA.

Dentre a suscetibilidade individual estão: a hereditariedade, obesidade, hipermobilidade, e doenças metabólicas. Já entre os fatores mecânicos estão: macrotraumas, sobrecargas esportivas e a alteração da biomecânica normal articular (Lories e Luyten, 2011; Johnson *et al.*, 2014) (**Figura 3**).

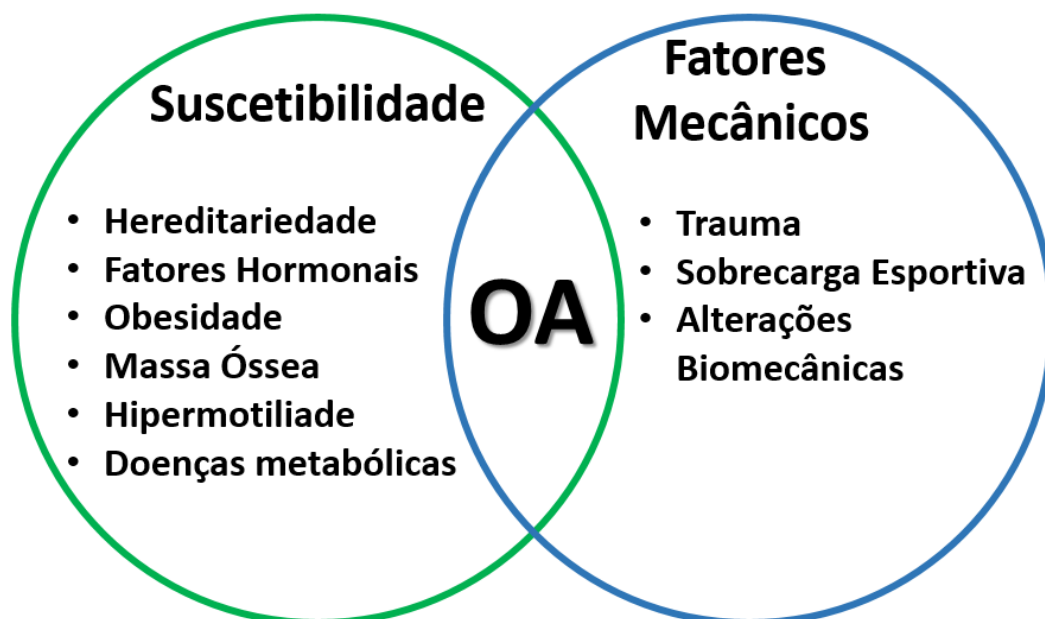


Figura 3 – Representação Esquemática para o Desenvolvimento da Osteoartrite.

Para tanto, tem sido elencado diversos fatores de risco relevantes para a OA primária tais como: o envelhecimento, a predisposição genética, a obesidade e os traumas articulares, como a ruptura do ligamento cruzado anterior (LCA) (Blagojevic *et al.*, 2010; Johnson *et al.*, 2014). Cada fator contribui de forma diferente para a evolução da doença.

1.3.1. Idade

As alterações biológicas promovidas pelo envelhecimento ocasionam a perda do equilíbrio homeostático articular. O condrócito senil diminui de tamanho e perde a capacidade de produzir matriz extracelular (ME) (Loeser *et al.*, 2009). Dado a este fato, a OA acomete na sua maioria paciente idosos, expostos ou não a outros fatores de risco.

1.3.2. Genética

Há uma grande dificuldade em se comprovar influência genética na OA, não só pela heterogeneidade genotípica dos indivíduos acometidos, mas principalmente pelo caráter poligênico que traduz os mais variados efeitos causados pela OA (Meulenbelt, 2012). Apesar disso, tem sido demonstrada a relação entre alterações genéticas e a OA, como as alterações poligênicas no *locus* 7q22 (Kerkhof *et al.*, 2010). Outros estudos também correlacionam o fator 5 de crescimento de diferenciação (GDF5) (Valdes *et al.*, 2010), o gene da *Frizzled*

related protein (FRZD) (Loughlin *et.al.*, 2010) e o gene SMAD3 (Valdes *et al.*, 2010) ao desenvolvimento da OA.

1.3.3. Gênero

Tem sido demonstrado ao longo dos anos que a OA acomete proporcionalmente mais indivíduos do sexo feminino, relacionando a atividade estrogênica com a manutenção do equilíbrio articular (Riemann e Lephart, 2002; Zhang *et al.*, 2008; Roman-Blas *et al.*, 2009; Messier *et al.*, 2011). Após a menopausa a falência da atividade ovariana gera a perda dessa “proteção” hormonal, tornando as mulheres pós-menopausa o principal grupo afetado pela OA.

1.3.4. Traumas Articulares Prévios

Em 2010, Giannoudis, Dermont e colaboradores correlacionaram as lesões articulares traumáticas (lesão de menisco, lesão de ligamento cruzado anterior e fraturas), com OA (Giannoudis *et al.*, 2010) Nesses casos, observou-se uma maior incidência da doença nos indivíduos com trauma articular prévio, principalmente os acometidos por lesão meniscal.

1.3.5. Eixo Mecânico

Os joelhos com alterações graves de eixo mecânico tendem a sobrecarregar de forma desproporcional os compartimentos articulares, o que ocasiona um

desgaste mais acelerado e desigual da articulação. Recentemente foi comprovada a relação entre o desgaste articular e o mau alinhamento do membro acometido. Sendo assim, tanto o geno varo quanto o geno valgo, são fatores de risco para OA (Sharma *etal.*, 2013).

1.3.6. Obesidade

O aumento de peso é um fator predisponente a OA, não só pela maior sobrecarga articular ocorrida pelo acréscimo ponderal, mas também por alterações metabólicas produzidas pela obesidade. O próprio tecido adiposo contém citocinas, como a adiponectina, que interferem de forma direta e indireta na degradação articular (Sowers *et al.*, 2010).

1.3.7. Força Muscular

Indivíduos portadores de OA tem a musculatura extensora mais fraca quando comparados a grupos controles (Slemenda *et al.*, 1997; Liikavainio *et al.*, 2008). Estudo realizado em 2011 confirmou a estreita relação entre a fraqueza quadricipital e a OA, de onde se concluiu que o fortalecimento muscular diminuiu a incidência da sintomatologia clínica da OA, o mesmo estudo não mostrou alteração sob o aspecto radiológico da doença (Segal *et al.*, 2011).

O papel da força muscular quadricipital na OA ainda não é totalmente compreendido. Sabe-se que a musculatura extensora age na absorção do impacto e na estabilização do membro inferior, protegendo a articulação tanto na ortoestase quanto na mobilização (Bennell *et al.*, 2013). Uma análise mecânica em pacientes

com OA observou que a associação do estresse mecânico e da fraqueza muscular do aparelho extensor, acelera o processo degenerativo articular (Andriacchi *et al.*, 2004). Outro estudo mostrou melhora clínica da dor e da função em pacientes submetidos a um programa de reforço muscular do quadríceps durante 12 semanas (Bennell *et al.*, 2013). Recente revisão sistemática, feita em 2015, associou a fraqueza da musculatura extensora com o aumento do risco de OA em ambos os sexos (Oiestad *et al.*, 2015).

1.4. Fisiopatologia da Osteoartrite

A cartilagem é formada por condrócitos embebidos em uma abundante matriz extracelular (ME) composta de colágeno e proteoglicanas, densamente hidratada. O condrócito é o único tipo celular da cartilagem articular, derivado de células tronco de origem mesenquimal (Furman *et al.*, 2006). O tecido cartilaginoso é avascular, sendo sua nutrição feita por difusão dos nutrientes presentes no líquido sinovial (Youn *et al.*, 2006). O líquido sinovial, por sua vez, é composto por proteínas e enzimas secretadas pelos próprios condrócitos, pelas células da membrana sinovial (Sinoviócitos tipo I e tipo II) e por outros solutos que difundem do plasma sanguíneo (Wong *et al.*, 2003).

Os condrócitos variam de tamanho, formato e atividade metabólica dependendo da sua localização nas camadas da cartilagem articular, embora todas as células contenham retículo endoplasmático e complexo de Golgi bem desenvolvidos para síntese de matriz extracelular. As duas principais macromoléculas da ME da cartilagem são o colágeno tipo 2 e a agrecan (Wong *et al.*, 2003).

A Matriz extracelular compreende aproximadamente 90% da cartilagem articular. A sua composição determina as propriedades biomecânicas da cartilagem, que são resistir a tensão e redistribuir as forças de compressão de acordo com as diferentes alterações de pressão hidrostática local (Youn *et al.*, 2006). Na OA ocorre a perda do equilíbrio entre o condrócito e a matriz extracelular, gerando a produção de enzimas que levam a degradação e desestruturação da cartilagem. A OA acomete também outras estruturas como ossos, ligamentos, sinóvia e a musculatura (Camanho *et al.*, 2001). As alterações celulares iniciam-se de várias formas. Entre as mais relevantes estão: a hiperangiogênese da membrana sinovial, que leva a um espessamento sinovial e a mudança na homeostase mitocondrial dos sinoviócitos tipo II, alterando o perfil bioquímico do ácido hialurônico (AH) (Lotz, 2013).

Esse desequilíbrio anteriormente citado é desencadeado pela produção de uma série de citocinas inflamatórias como a interleucina1- β (IL1- β) e o fator de necrose tumoral α (TNF α). Com isso, acarreta-se a diminuição da síntese de colágeno e, de forma antagônica, o aumento da concentração de metaloproteinases (MMP), interleucinas 8 e 6 (IL8/IL6) e óxido nítrico (ON) que, por sua vez, aceleram o processo inflamatório (Pelletier *et al.*, 2001). Essa cascata de eventos, associada aos fatores de risco, podem precipitar ou aumentar ainda mais a produção de ON, acelerando a apoptose dos condrócitos e o consequente desgaste da matriz extracelular, (**Figura 4**).

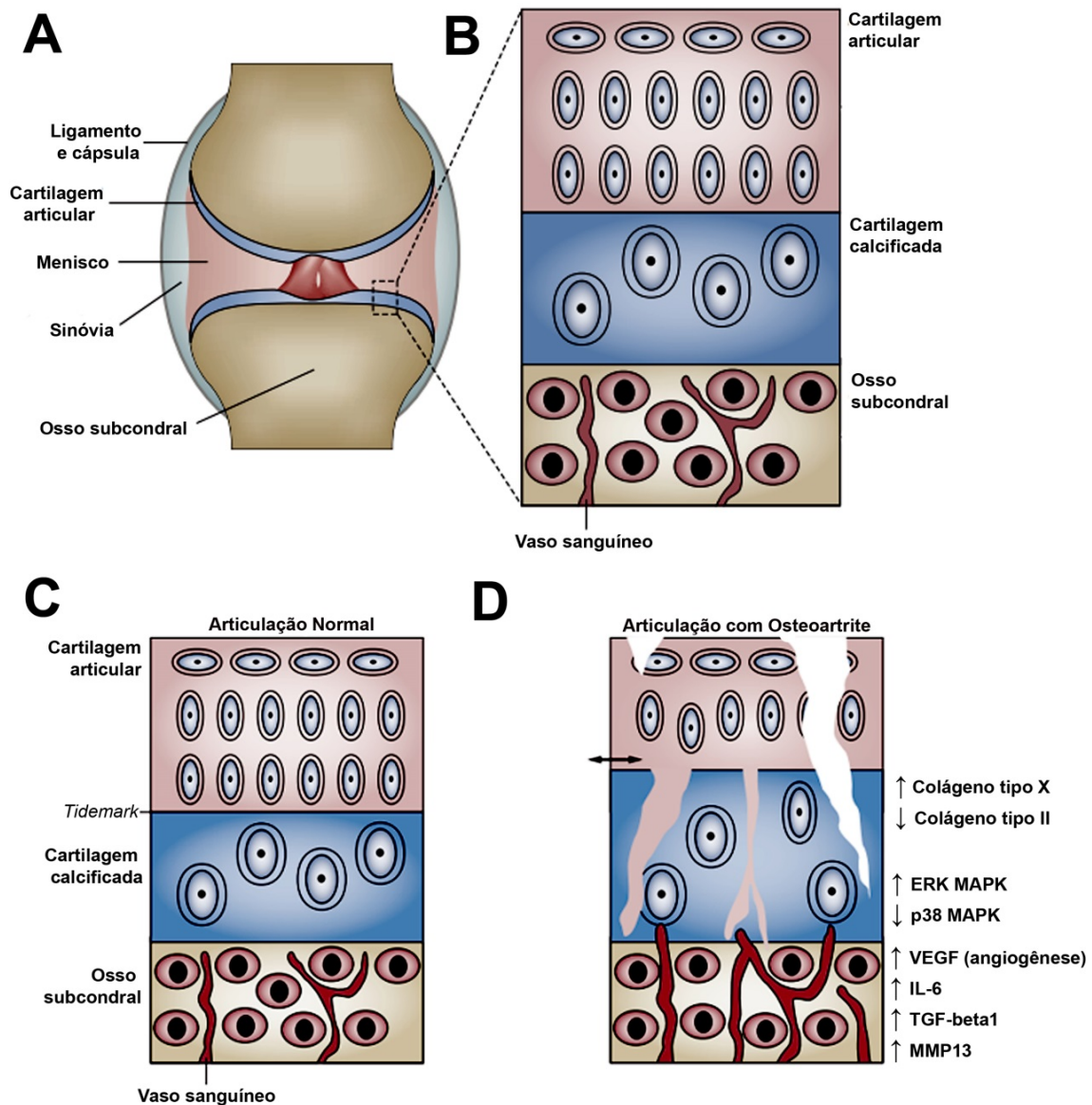


Figura 4 - Representação esquemática da articulação do joelho e a estrutura da cartilagem articular em condição saudável e durante a OA. Esquema anatômico da articulação do joelho humano (A). Esquema da cartilagem articular, cartilagem calcificada e osso subcondral (B e C). Esquema da cartilagem articular de um joelho com osteoartrite. Diversas modificações podem ser vistas macroscopicamente como a degeneração da cartilagem, cartilagem calcificada e osso subcondral (D). Na osteoartrite, os osteoblastos são caracterizados pela expressão de fatores angiogênicos (VEGF) IL-6, e MMPs, o que leva a alteração na viabilidade dos condrócitos articulares. (Modificado de Lories e Luyten, 2011).

Nesse contexto, a sinóvia sofre alterações, ficando com aspecto histopatológico hipertrofiado, liberando também citocinas e proteinases que aumentam ainda mais a degeneração articular. O processo inflamatório é responsável direto pelas alterações sofridas na composição fisiológica do líquido sinovial durante o curso da patologia (Krasnokutsky *et al.*, 2008). Anos mais tarde, Baker-LePain, em 2012 comprovou a importância das alterações precoces na arquitetura óssea e na liberação de mediadores químicos em decorrência de alterações osteometabólicas ocorridas no osso subcondral de pacientes com OA (Baker-LePain, 2012). Isso mostra que a OA é um processo degenerativo global da articulação e, nos casos mais avançados, provoca extensa deterioração que culmina na substituição cirúrgica das estruturas articulares por uma prótese total.

1.5. Propriocepção

O termo “propriocepção” foi inicialmente descrito por Sherrington, em 1906, e definido, como o senso de posição do membro ou articulação durante o movimento (Hurley *et al.*, 1997). O próprio Sherrington afirma que existe uma interação entre os receptores sensitivos e proprioceptivos, o que aumentaria a acurácia das informações proprioceptivas. A acuidade sensorial da propriocepção é dada através dos sistemas: vestibular, visual e também por mecanorreceptores articulares, cutâneos e musculares (Hurley *et al.*, 1998). As principais funções da propriocepção são proteger a articulação de movimentos com potencial de lesão e estabilizá-la nas mais variadas condições dinâmicas (Valeriani *et al.*, 1996).

Os mecanorreceptores, responsáveis pelas informações proprioceptivas, são primariamente encontrados nos músculos, tendões, ligamentos e na cápsula.

Todavia, estão presentes também na parte profunda da pele (Ghez *et al.*, 1995). Os mecanorreceptores fazem a tradução quantitativa dos eventos mecânicos através de sinais neurais (Grigg *et al.*, 1994). Os receptores de Ruffinni são os subtipos em maior quantidade nos tecidos capsular e ligamentar (Hogervorst *et al.*, 1998), fazendo a leitura, principalmente, dos estímulos lentos. De forma oposta, os corpúsculos de Paccini são responsáveis pela recepção dos estímulos rápidos e possuem localização semelhante (Wyke *et al.*, 1967). Já os receptores do subtipo Golgi estão localizados, na sua maioria, na musculatura e têm como função primária a sinalização da tensão muscular durante a contração (Jami *et al.*, 1992). O estímulo é repassado pelos mecanorreceptores para um sistema neuronal aferente ascendente especializado, que conduz a informação até a região posterior da medula espinhal (Gordon *et al.*, 1991). No sistema nervoso central, o estímulo é conduzido através dos tratos dorso-lateral ou espinocerebelar que por fim, é transmitido ao córtex somatosensorial (Matthews *et al.*, 1997). Os reflexos, de forma semelhante, recebem o estímulo cutâneo, muscular ou articular dos mecanorreceptores, e produzem um impulso excitatório. Este é transmitido pelos neurônios motores α e γ até o córtex medular, que responde de forma monossináptica, em geral, através de uma contração muscular rápida (Ghez *et al.*, 1991). Durante nossa prática clínica nós notamos que existe uma diminuição progressiva da força muscular e conseqüentemente da propriocepção nos pacientes com OA, entretanto pouco se sabe sobre a eficácia dos tratamentos conservadores na melhoria destes parâmetros.

1.6. Propriocepção do Joelho

A cinemática apropriada do joelho depende da estabilidade mecânica da articulação exercida por componentes estáticos e dinâmicos (Barrett, 1991; Beynnon *et al.*, 2003). Os ligamentos promovem estabilização estática e sua principal função é permitir a cinemática articular normal, prevenindo movimentos anormais e rotações que possam danificar as superfícies articulares. Já a estabilização dinâmica é dada pela atividade muscular contrátil coordenada, modulada pelo sistema neuromuscular (Riemann e Lephart, 2002a; Riemann e Lephart, 2002b). Essa última necessita de informações proprioceptivas da cinestesia e posição articular (Pap *et al.*, 1999; Fremerey *et al.*, 2000; Salles *et al.*, 2013), além da força exercida pelos músculos (Tremblay *et al.*, 2001; Héroux *et al.*, 2005; Torres *et al.*, 2010). Essas informações são obtidas através da aquisição de sinais aferentes dos mecanorreceptores periféricos, encontrados nos músculos, tendões, ligamentos, cápsulas articulares e na pele (Myerset *et al.*, 2006). Os mecanorreceptores também foram identificados no ligamento cruzado anterior (LCA), e acredita-se que contribuam para a propriocepção do joelho (Johansson, 1991; Cash *et al.*, 1996). Dessa maneira, a ruptura do LCA levaria à instabilidade articular, não apenas pelo comprometimento da restrição mecânica, mas também por perturbar a propriocepção (Beynnon *et al.*, 1999; Dhillon *et al.*, 2010), e diminuir a capacidade dos músculos que atuam no joelho de responder adequadamente às cargas aplicadas (Solomonow e Krogsgaard, 2001). Foram observados déficits proprioceptivos em pacientes com ruptura do LCA, sendo associados com a redução da capacidade funcional (Arockiarajet *et al.*, 2013). Tais déficits foram identificados para o limiar de detecção do movimento passivo

(LPMP) e para o senso de posição articular (SPA) quando comparados a indivíduos normais (Corrigan *et al.*, 1992; Lee *et al.*, 2009) e com o membro contralateral saudável (Carter *et al.*, 1997; Reider *et al.*, 2003). As avaliações do LPMP e de SPA passivo têm sido adotadas preferencialmente nos estudos (Gokeler *et al.*, 2012). Essa prática se baseia no pressuposto de que as baixas velocidades angulares estimulariam especificamente os receptores das estruturas cápsulo-ligamentares, sem a estimulação dos receptores intramusculares e tendíneos. Nesses procedimentos, a atividade muscular voluntária dos indivíduos não é envolvida. Contudo, em condições normais do movimento humano, a atividade muscular voluntária está sempre presente. Atualmente, há poucas evidências de que déficits proprioceptivos, da maneira como são avaliados, afetam adversamente os pacientes com AO submetidos ao tratamento conservador. Assim, procedimentos que envolvam a ação muscular voluntária e, conseqüentemente, a estimulação dos receptores músculo-tendíneos deveriam receber maior atenção nas suas análises proprioceptivas. A avaliação do SPA com posicionamento e reprodução ativa pode ser uma opção de verificação da capacidade proprioceptiva de uma forma mais funcional e objetiva.

Foi demonstrado em um estudo com 29 pacientes abordando a relação entre idade e propriocepção, que há declínio da propriocepção com a longevidade (Skinner *et al.*, 1984). Outro estudo, demonstrou que as alterações inerentes a OA do joelho modificaria a cinemática articular (Aststephen *et al.*, 2008), podendo acelerar ainda mais o processo degenerativo (Andriachchi *et al.*, 2004). Essa alteração do movimento ocasionou também impactos na redução da velocidade da marcha em pacientes com OA do joelho quando comparados ao grupo controle (Tseng *et al.*, 2007). Em 2010, um estudo randomizado mostrou alterações de

coordenação entre o quadríceps e os músculos flexores do joelho em pacientes com OA, quando comparados ao grupo-controle (Zeni *et al.*, 2010). Com isso podemos supor que pacientes com OA terão alteração da propriocepção na articulação acometida. Além disso, foi mostrado que danos condrais teriam um impacto direto na propriocepção e na diminuição da estabilidade articular (Sharma, 1999).

1.6. Tratamento da Osteoartrite do Joelho

O tratamento da OA varia desde uma simples mudança no estilo de vida, com controle ponderal e atividade física regular, até cirurgias de alta complexidade, como a substituição total da articulação acometida, nos casos mais graves ou refratários ao tratamento clínico (Camanho *et al.*, 2001). O estudo aprofundado da OA, possibilitou um melhor entendimento da cascata de eventos, que em associação com os fatores de risco promovem a deterioração articular. Com isso o tratamento conservador que antes ficava restrito ao uso de analgésicos orais, infiltração articular de corticoides e fisioterapia, começou a ter um melhor resultado, devido a introdução tanto de medidas não farmacológicas, quanto à adição de novos medicamentos (Campos *et al.*, 2013).

No âmbito cirúrgico, existem diversos tipos de intervenções que objetivam aliviar a dor e melhorar a capacidade funcional desses pacientes como as artroplastias, porém nem todos pacientes são candidatos a esse tipo de abordagem. Os pacientes com OA grave têm um melhor resultado clínico, principalmente quando a técnica cirúrgica aplicada é a artroplastia total do joelho. Nesses casos, existem vários fatores limitantes da indicação cirúrgica, sendo eles: a

idade avançada, a presença de comorbidades, e histórico de infecção articular prévia (Strauss *et al.*, 2009).

1.7. Tratamento Conservador

Devido a progressão inevitável da doença, o tratamento conservador da OA se faz necessário para a manutenção da qualidade de vida, principalmente nos casos leves e moderados (Rezende *et al.*, 2013).

O tratamento conservador adequado é composto de uma série de medidas não farmacológicas, isoladas ou em associação com medicamentos específicos, tais como analgésicos e anti-inflamatórios, sempre com o objetivo de promover a analgesia, manter o arco de movimento, melhorar a qualidade de vida e diminuir a progressão natural da patologia em curso, principalmente nos estágios iniciais da doença (Rezende *et al.*, 2013).

1.8. Tratamento Não Farmacológico

Os tratamentos conservadores não farmacológicos mais utilizados são o fortalecimento muscular, a dieta para controle ponderal e a atividade física (Felson *et al.*, 1988). Também podemos citar as modalidades de fisioterapia associadas a terapias analgésicas como a ultra-sonografia e a crioterapia (Zhang *et al.*, 2008). A perda ponderal maior que 5% reduz as forças de compressão na articulação durante a caminhada em comparação a perdas inferiores (Messier *et al.*, 2011).

A atividade física se mostra eficaz como uma ferramenta no tratamento clínico da OA para o fortalecimento muscular, para a perda ponderal e para a

manutenção da função articular (Zhang *et al.*, 2008). Outras alternativas controversas como o uso de palmilhas, órteses e meios auxiliares de locomoção também são utilizadas como complemento da terapêutica (Sanders *et al.*, 2014). Além disso, vale ressaltar a importância do acompanhamento multidisciplinar e a necessidade da adesão do paciente ao tratamento, por se tratar uma doença crônica. Recentemente foi demonstrado que o acompanhamento de pacientes com OA via contato telefônico apresentou impacto significativo na melhora clínica funcional e analgésica, reforçando a relevância da atenção ao cuidado e da relação médico-paciente na OA (Weinberger *et al.*, 1989).

1.9. Tratamento Farmacológico

As medidas farmacológicas apresentam resultados clínicos satisfatórios no tratamento da OA. Os analgésicos como o paracetamol e a dipirona, são as primeiras opções no tratamento clínico da dor, dado a segurança, tolerância e baixo custo dessas substâncias (Zhang *et al.*, 2008). Os anti-inflamatórios não hormonais, são usados para analgesia e diminuição da efusividade do quadro agudo, de preferência em períodos curtos, dado ao risco de complicações gastrointestinais e renais no seu uso indiscriminado em longo prazo. Contudo, os anti-inflamatórios seletivos como os inibidores da ciclooxygenase 2 (Cox 2), ganharam espaço pelo perfil mais seguro, com bom resultado analgésico e anti-inflamatório, respectivamente. Porém, a sua utilização de forma crônica deve ser efetuada com cautela devido a possibilidade de hepatotoxicidade (Garnett, 2001).

Os condroprotetores orais atuam de várias formas: aumentam a síntese de macromoléculas pelos condrócitos como o AH, inibem a degradação de enzimas; e

mobilizam depósitos de trombina, fibrina, lipídeos e colesterol nos vasos que circundam a articulação, reduzindo a dor e a sinovite articular (Kellgren, 1979). Dentre eles, destacamos o sulfato de glucosamina, o sulfato de condroitina, a diacereína e os extratos insaponificáveis de abacate e soja (Rezende *et al.*, 2009).

Dentro da classe de condroprotetores, o sulfato de glucosamina, tem sido muito estudado desde o início dos anos 90. Esse mucopolissacarídeo serve de substrato para a síntese de glicosaminoglicanas e AH, e apresenta resultados satisfatórios na evolução clínica da OA (Pavelka *et al.*, 2002). O sulfato de condroitina associado ao sulfato de queratina também auxilia na formação de aggrecans, que possuem propriedades farmacológicas anti-inflamatórias semelhantes ao sulfato de glucosamina (Sanders *et al.*, 2014). A diacereína age principalmente como inibidor da interleucina 1 (IL-1), diminui a cascata inflamatória da OA e estimula a produção de TGF-beta, colágeno e AH. Suas propriedades atuam na melhora da sintomatologia clínica e na ação modificadora do curso natural da doença (Dougados *et al.*, 2001). Os extratos insaponificáveis de abacate e soja também agem como inibidores da IL-1e IL-6 (Mauviel *et al.*, 1989). Outra análise mostra que seu uso melhora a função, diminui a dor e ingestão regular de analgésico (Christensen *et al.*, 2008).

A infiltração de corticoide intra-articular tem sido uma opção terapêutica, de baixo custo e fácil aplicação, com um bom resultado analgésico e com ação rápida. Tem sido demonstrado que a corticoterapia melhora os sintomas até 24 semanas após infiltração com 50 mg de prednisona (Arroll *et al.*, 2004). Os corticoides têm uma ação anti-inflamatória e outra imunossupressora, agem diretamente nos receptores nucleares e interrompem a cascata inflamatória nos mais diferentes níveis. Com isso, reduzem a permeabilidade vascular, diminuindo o

acúmulo de células inflamatórias, a fagocitose, e a ativação de metaloproteinases (Ostergaard *et al.*, 1998; Creamer *et al.*, 1999). A aplicação intra-articular de corticoide é realizada em ambos os tratamentos agudo ou crônico da condição inflamatória na OA, já que diminui os sintomas e melhora a mobilidade articular (Rozenal *et al.*, 2000). Em 2006 uma revisão sistemática mostrou a eficácia a curto prazo da medicação na doença (Bellamy *et al.*, 2006). A ACR (American College of Rheumatology) recomenda desde 2012 a aplicação intra-articular de corticoide, como um método efetivo de diminuição da dor na OA (Hocheberg *et al.*, 2012).

A segurança da triancinolona a longo prazo foi comprovada em um estudo randomizado duplo-cego envolvendo 200 pacientes com um seguimento de 2 anos (Raynauld *et al.*, 2003). Foi demonstrado recentemente em um estudo comparativo entre a triancinolona e a metilprednisolona, que a primeira possui uma ação analgésica mais rápida, enquanto que a segunda possui uma ação mais duradoura (Pyne *et al.*, 2004). Isso evidencia que a escolha terapêutica do medicamento dependerá do objetivo clínico.

A dexametasona também é um corticoesteróide com uso amplamente difundido. Um trabalho usando o modelo animal comprovou sua eficácia anti-inflamatória e na proteção da cartilagem contra o dano condral pós-traumático. Em contrapartida, foi observado *in vitro* um potencial da dexametasona para a formação de cristais de pirofosfato de cálcio intra-articular, o que pioraria o prognóstico da OA a longo prazo, por causar micro lesões na cartilagem (Huebner *et al.*, 2013).

Resultados recentes mostraram que a dexametasona induz a expressão de Sox9 [SRY (sex determining region Y)-box 9] em condrócitos. Estas mesmas células sob a influência de Sox9 também apresentam o aumento da expressão de

colágeno2a1 (Sekiya *et al.*, 2001). Entretanto, o efeito da dexametasona na conservação de aloenxerto condral varia de acordo com a faixa etária do modelo animal utilizado, sendo pior nos mais jovens (Bian *et al.*, 2010).

1.10. Viscosuplementação

O AH foi identificado e isolado pela primeira vez por Meyer em 1934, que o batizou levando em consideração a composição química original que continha a molécula de Ácido Urônico (Meyer, 1934). O AH é um polissacarídeo de alta viscosidade produzido pelas células B da membrana sinovial, conhecidos por Sinoviócitos tipo II. Do ponto de vista bioquímico, é classificado dentro dos grupos das glicosaminoglicanas (GAG) (Necas *et al.*, 2008). No organismo é encontrado na forma de sal (hialuronato) em diferentes concentrações que variam de acordo com a localização (pele, humor vítreo e líquido sinovial) (Meyer, 1934). Suas propriedades físico-químicas são determinadas pelo seu peso molecular e sua conformação espacial.

O AH de alto peso molecular possui uma estrutura que se entrelaça formando um composto com alta viscoelasticidade, que serve para a lubrificação da articulação em resposta a cargas de baixa intensidade e absorção de impacto de alta intensidade. Sua utilização além de restaurar as propriedades reológicas tem ação analgésica (Camanho *et al.*, 2001). O AH é também um importante modulador dos receptores CD44, presentes nos sinoviócitos, os quais são produtores de citocinas pró-inflamatórias como: IL-1, IL-6, aggrecanases (Wang *et al.*, 2006).

Além disso, o AH estimula a proliferação de condrócitos, aumenta a produção de colágeno 2 e aggrecana (Kato *et al.*, 1995), estabiliza a matriz

cartilaginosa (Eherles *et al*, 2001), e diminui a sensibilidade das terminações nervosas, potencializando o efeito analgésico (Gomis *et al*, 2004). Adicionalmente, foi mostrado que após a utilização de AH, que houve diminuição da perda de espaço articular em estudo comparativo com um grupo placebo (Gomis *et al*, 2004).

1.11. Ácido Hialurônico: Síntese e Utilização Clínica

A síntese de AH exógeno acontece de duas formas: biofermentação bacteriana, ou através da extração da matéria prima animal (Crina do *Gallus gallus*) (Anika Therapeutic, inc). Essa última possui um maior potencial alergênico (Rezende *et al*, 2012). O peso molecular, a concentração e as ligações cruzadas do AH são realizadas através de modificações bioquímicas, utilizando duplas ligações cruzadas. (Bellamy *et al*, 2006). Não obstante, atualmente não existe um consenso entre a influência do peso molecular, da concentração e da presença de ligações cruzadas no efeito clínico do AH (Bellamy *et al*, 2006).

A indústria farmacêutica disponibiliza uma variada gama de viscosuplementadores. Dentre eles, o *Orthovisc*® composto por hialuronato de Sódio (Anika Therapeutic, inc), que apresenta a maior concentração de AH por dose unitária. Foi demonstrado em um estudo randomizado que houve superioridade analgésica nos pacientes tratados com *Orthovisc*® em comparação com os pacientes tratados com solução salina (0,9% NaCl) (Brandt *et al*, 2001).

O uso isolado da viscosuplementação é superior quando comparado ao uso do corticoide intra-articular, principalmente após a quarta semana. A sua superioridade também foi comprovada quando comparada ao placebo (Bjordal *et*

al., 2007). Em recente estudo randomizado, foi medida a atividade de células T em pacientes com OA, observando-se redução da mesma nos pacientes pós infiltração de AH, demonstrando assim o caráter modulador do processo inflamatório (Luratti *et al.*, 2015).

Resultados promissores foram mostrados após a infiltração conjunta da associação do Hilano-GF20 com a triancinolona, sendo os melhores resultados analgésicos obtidos em curto prazo. Entretanto, em longo prazo, não houve melhora significativa com essa associação (Campos *et al.*, 2013).

Mesmo com trabalhos demonstrando tratamentos inovadores e até a melhora da função articular do joelho em pacientes infiltrados com AH isolado ou associado ao corticoide, ainda existe a necessidade de realização de novos estudos clínicos randomizados para sedimentar o uso simultâneo desses medicamentos.

Nesse contexto, a utilização conjunta de AH com corticoide pode ser uma tentativa segura de diminuir os efeitos adversos da viscosuplementação isolada, bem como potencializar uma possível ação analgésica sinérgica

2. Justificativa

Há muitas décadas, esforços em conjunto entre médicos ortopedistas e cientistas têm sido bem-sucedidos no que tange ao entendimento clínico e molecular da OA. Entretanto, o tratamento conservador da articulação comprometida com OA continua com resultados abaixo do esperado.

Devido a demanda cada vez maior de pacientes que necessitam do tratamento clínico para OA, com o intuito de melhorar a qualidade de vida e talvez evitar ou postergar um procedimento cirúrgico, existe atualmente uma necessidade de tratamentos conservadores mais efetivos, que modifiquem o curso natural da doença.

O INTO, na qualidade de instituição normatizadora de condutas ortopédicas no país, tem investido também na pesquisa de diferentes formas tratamento clínico da OA, para então poder recomendá-las.

Neste trabalho nós buscamos entender melhor os benefícios do tratamento conservador em pacientes com grau II e III da classificação de Kellgreen e Lawrence com OA, através de infiltração de AH e dexametasona de forma isolada ou associada.

3. OBJETIVO

Avaliar clinicamente a infiltração com ácido hialurônico e dexametasona isoladamente e em associação no tratamento conservador da osteoartrite do joelho.

3.1. Objetivos específicos

3.1.1. Comprovar a segurança do uso do ácido hialurônico associado ou não a dexametasona utilizando estudo pré-clínico *in vitro*.

3.1.2. Comparar os efeitos clínicos da aplicação intra-articular de ácido hialurônico isolado e associado à dexametasona no tratamento da osteoartrite do joelho.

3.1.3. Comparar os efeitos sobre a força e propriocepção da aplicação de ácido hialurônico isolado e associado à dexametasona no tratamento da osteoartrite do joelho.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Descrição da Amostra

A amostra consistiu de 44 pacientes com osteoartrite primária do joelho selecionados no ambulatório de cirurgia do joelho do INTO.

Foram incluídos no estudo pacientes com idade entre 40 e 70 anos, com osteoartrite do joelho classificados na escala radiológica de *Kellgren e Lawrence* estágios 2 a 4, com medida do eixo anatômico dos membros inferiores dentro da normalidade (3 a 8 graus de valgo) (Kellgren e Lawrence, 1957).

Foram excluídos os pacientes com história de trauma, infecção ou cirurgia prévia na articulação estudada. Também foram excluídos os pacientes com histórico de uso de condroprotetores orais, infiltração com corticoide e/ou viscosuplementação no último ano, e ainda pacientes com IMC superior a 35kg/m².

As aplicações foram realizadas em etapa única, sem intervalo. As avaliações ocorreram previamente a infiltração, e nas consultas pós (6 semanas/3 meses/6 meses). Os pacientes foram randomizados em bloco, dentro de 3 grupos experimentais, conforme descrito a seguir:

GRUPO VISCO: Composto por pacientes que receberam 3 ampolas intra-articulares de hialuronato de sódio (20mg/2ml), em dose única.

GRUPO VISCO + DEXA: Composto por pacientes que receberam 3 ampolas intra-articulares de hialuronato de sódio (20mg/2ml) associado a um dexametasona (4mg/1ml), em dose única.

GRUPO DEXA: Composto por pacientes que receberam injeção intra-articular de dexametasona (4mg/1ml), em dose única.

Este ensaio contou com a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad (INTO), sob a inscrição **CAAE: 24140813.2.0000.5273.**

4.2. Isolamento de Condrócitos e Sinoviócitos

Com intuito de avaliar a toxicidade da combinação dos medicamentos utilizados no ensaio clínico nas células presentes na cápsula articular (Condrócitos e Sinoviócitos), os fragmentos de cartilagem articular e sinóvia, descartados durante cirurgia de artroplastia total do joelho realizadas por 2 cirurgiões membros do Centro de Atenção Especializada em Cirurgia do Joelho (CAECJ) do INTO, foram coletados e processados no Centro de Tecnologia Celular (CTC), Utilizando os parâmetros de qualidade preconizando na ISO 17025.

Os fragmentos de cartilagem foram triturados com auxílio de uma tesoura cirúrgica reta para reduzir os fragmentos em dimensões milimétricas (1-2 mm). Os tubos de polipropileno de volume de 50 mililitros (ml) estéreis (Falcon®) contendo os fragmentos foram levados a estufa por 18h em presença da enzima Colagenase II 0,5% (Life Technologies®) a uma temperatura de 37°C, 5%CO₂ em ambiente umidificado. Seguido da digestão enzimática, os fragmentos foram filtrados, utilizando poros de 70µm (*Cell Strainer*, 352350 Falcon®). Após a centrifugação a 1500 rotações por minuto (rpm) por 5 minutos, as células foram lavadas e cultivadas com meio Iscove's (Life Technologies®). Para o isolamento dos sinoviócitos, o fragmento de tecido sinovial foi levado ao CTC, triturado com auxílio de uma tesoura

cirúrgica reta e acondicionado em um tubo de polipropileno de 50 ml em presença de Collagenase II 0.5% (Life Technologies®) e Tripsina 0,125% (Life Technologies®) por 2 horas em estufa umidificada à 37°C 5% CO₂. Após a digestão enzimática, as células foram filtradas com auxílio de uma peneira celular de poros de 70µm (*Cell Strainer*, 352350 Falcon®). A seguir, os sinoviócitos foram centrifugados à 1500 rpms por 5 minuto. Tanto os sinoviócitos, quanto os condrócitos foram cultivados em meio Iscove's acrescido de 10% soro fetal bovino (SFB) e 1 % de Penicilina/Streptomicina até a realização dos testes de citotoxicidade. A utilização destas células para estes testes teve a aprovação do CEP do INTO, sob a inscrição **CAAE: 08663912.3.0000.5273**.

4.2.1. Testes de Citotoxicidade dos Medicamentos por MTT *in vitro*

Para a avaliação da toxicidade *in vitro* do Dexametasona e do AH foi realizado o ensaio colorimétrico rápido de incorporação de 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide (MTT) (Mosman, 1983). Neste ensaio, o MTT é acumulado pelos condrócitos e pelos sinoviócitos por endocitose, e a redução do anel tetrazólico deste sal resulta na formação de cristais de formazan de cor azul que se acumulam em compartimentos mitocondriais. Os sobrenadantes das culturas celulares, contendo ou não os agentes testados, foram removidos e as células foram cultivadas com uma solução de MTT (5mg/ml) em PBS, durante 3 hora a 37°C. Após esta incubação, os cristais de formazan, resultantes da redução do MTT, foram dissolvidos numa solução de dimetilsulfóxido PA (DMSO) e a absorbância foi medida num leitor automático de placas de cultura de 96 poços (Polaris/MA616®) a um comprimento de onda de 570nm, com um filtro de referência de 620nm. Os valores da viabilidade celular foram expressos em

unidades arbitrárias (UA) e comparadas em relação à absorbância determinada nos tratamentos controle utilizando o programa Graphpad Prism 6®.

4.3. Estratégia Experimental do Ensaio Clínico

4.3.1. Programa Operacional Padrão Para a Aplicação dos Medicamentos

A aplicação dos medicamentos, conforme a randomização por sorteio, foi feita em regime ambulatorial na Unidade de Pesquisa Clínica do INTO. Os pacientes que preenchiam os critérios de inclusão foram encaminhados para triagem pelos médicos ortopedistas do CAEJ do INTO. Na avaliação de triagem, os pacientes eram orientados quanto aos objetivos do projeto, aos riscos e benefícios e, caso preenchessem os critérios de inclusão e não se enquadrassem nos critérios de exclusão, assinavam o termo de consentimento e eram incluídos na pesquisa, passavam assim ao procedimento de infiltração com um médico, e realizavam as avaliações com outro profissional que não executou o procedimento de aplicação intra-articular.

Ao término da primeira avaliação clínica, os pacientes foram submetidos à infiltração com o medicamento sorteado na randomização.

O protocolo para infiltração seguiu as etapas descritas abaixo:

1. Limpeza da área onde foi realizada a aplicação com gaze umedecida em Clorexidina com degermante;
2. Deixar a Clorexidina durante um minuto e limpeza com compressa de gaze umedecida em álcool 70%;

3. Posicionamento do joelho em 90° de flexão, palpação o platô medial junto ao espaço articular, introdução a agulha cerca de 5 mm superior a este, com a agulha voltada para superior na angulação de 45°, (**Figura 5**);
4. Aspiração de todo o fluido ou efusão, quando presente;
5. Desacoplamento da seringa, assegurando-se de deixar a agulha na articulação, na mesma posição;
6. Acoplamento da seringa repleta do medicamento à agulha;
7. Injeção do medicamento dexametasona ou viscosuplementação e dexametasona associado à viscosuplementação, conforme randomização;
8. Remoção da agulha e seringa vazia da articulação e descarte;
9. Realização de curativo simples no joelho submetido ao procedimento.

Os pacientes foram orientados a mobilizar livremente a articulação para permitir a distribuição do medicamento pela mesma.

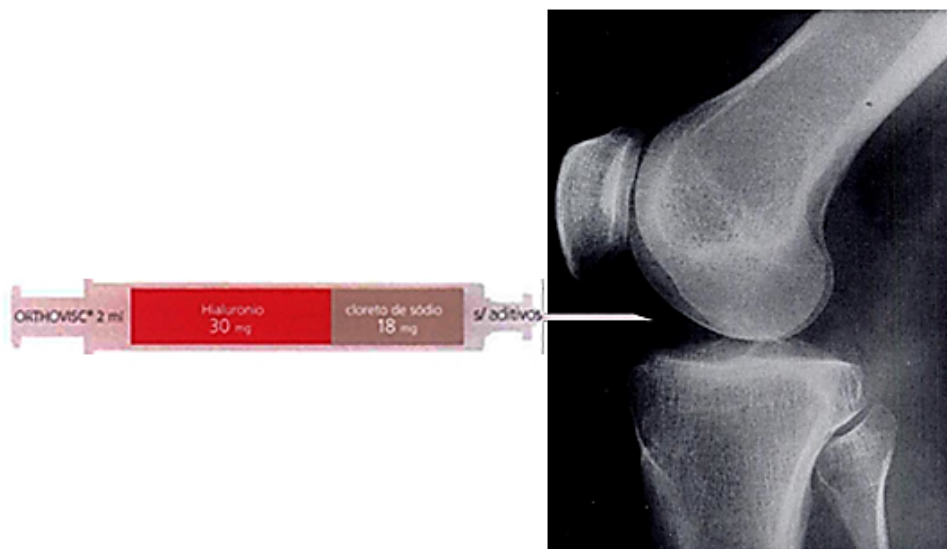


Figura 5 – Representação Esquemática da Infiltração do Medicamento no Joelho do Paciente Participante do Estudo

4.3.2. Avaliação dos Pacientes

Os pacientes foram avaliados por observador independente daquele que aplicou a medicação.

4.3.3. Requisitos da Avaliação Clínica

A avaliação clínica foi composta de:

- a) Peso: medida do peso em quilogramas (Kg) realizada em balança analógica;
- b) Estatura: medida da altura em metros (m) realizada com medidor de altura analógico;
- c) Índice de massa corporal (IMC): relação entre o peso (em Kg)/ quadrado da altura (em m);
- d) Medida da amplitude de movimento do joelho: medida realizada em graus com uso de goniômetro manual da amplitude de movimento articular do joelho desde a extensão completa à flexão máxima;
- e) Desvio do eixo dos membros inferiores: avaliada pela verificação do afastamento (varo) ou aproximação (valgo) do joelho em relação à linha média que divide o corpo em duas metades direita e esquerda.

4.3.4. Parâmetros da Avaliação Subjetiva com Questionário WOMAC

A avaliação funcional subjetiva foi realizada através do questionário *Western Ontario McMaster Universities Osteoarthritis Index* (WOMAC). Neste

questionário, os voluntários respondem a perguntas divididas nos domínios dor, rigidez e função do joelho. A resposta de cada pergunta recebe uma graduação específica: 0 (sem pontuação), pouca (1 ponto), moderada (2 pontos), intensa (3 pontos) e muito intensa (4 pontos). O resultado final da avaliação consistiu na soma da pontuação obtida em cada item, sendo a avaliação final pior quanto maior fosse o resultado da soma.

4.3.5. Parâmetros da Avaliação Radiográfica

A análise radiográfica foi realizada através de radiografias panorâmica dos membros inferiores e radiografia simples dos joelhos nas incidências ântero-posterior e em perfil, com carga, visando estratificar a gravidade da osteoartrite e detectar alterações do eixo e espaço articular. Os voluntários tiveram suas radiografias avaliadas em relação à gravidade da osteoartrite conforme as classificações de Kellgren-Lawrence e de Ahlback (Ahlback, 1968, Kellgren *et al.*, 1979). A avaliação do eixo dos membros inferiores foi feita através da medida do seu eixo mecânico (Pobre, 2003). Tal medida foi obtida pelo traçado de uma linha que une o centro da cabeça femoral ao centro do tornozelo. Em indivíduos com eixo dentro da normalidade, a linha passa através de um ponto localizado no compartimento medial do joelho. No joelho considerado varo ou valgo essa linha passa medial ou lateral, respectivamente, a esse ponto. O espaço articular foi avaliado conforme preconizado na classificação de Ahlback, sendo considerado normal quando os espaços articulares tíbio-femoral medial e lateral eram simétricos e alterado quando o espaço articular estava reduzido ou obliterado em relação ao contralateral.

4.3.6. Parâmetros da Avaliação da Propriocepção

A propriocepção foi avaliada acessando o senso de posição articular (SPA) em um dinamômetro isocinético (CSMI, modelo HUMAC NORM). O SPA foi realizado com posicionamento e reposicionamento ativos, com sentido do movimento de flexão para extensão. Os comandos para execução do teste foram fornecidos verbalmente pelo avaliador. Foram utilizadas duas posições metas, 20% e 50% da amplitude articular máxima (AAM). Durante todo o procedimento os pacientes tiveram os olhos vendados e variações de $\pm 5^\circ$ em torno da posição meta foram permitidas. Quando esta variação foi violada, a tentativa foi descartada e uma nova realizada. Foram realizadas 5 tentativas para cada posição meta. A diferença absoluta entre as posições foi computada para a análise final do SPA. O valor de erro individual para cada tentativa feita foi determinado pela diferença entre a posição reproduzida e a posição vivenciada. O desempenho proprioceptivo foi determinado por meio dos valores de erro absoluto (EA), erro variável (EV) e erro constante (EC). Schmidt e colaboradores, e mais tarde Lee e colaboradores (Schmidt *et al.*, 2011, Lee *et al.*, 2009) descreveram em detalhes os cálculos de cada variável. Brevemente, o EA é obtido pela média aritmética dos erros individuais em módulo e determina a acurácia do indivíduo de reproduzir a posição; o EV é o desvio padrão dos erros individuais e determina a consistência nas reproduções feitas; e o EC é a média aritmética dos erros individuais com os sinais e determina a tendência de reproduzir a posição acima ou abaixo da meta (viés ou *bias*).

4.3.7. Avaliação da Força Muscular

A avaliação da força muscular foi mensurada por um dinamômetro isocinético (CSMI®, modelo HUMAC NORM®). Os pacientes foram posicionados sentados, com o côndilo lateral do fêmur alinhado ao eixo de rotação do aparelho e o tornozelo fixado a haste do acessório de avaliação do joelho por uma tira de velcro. Para determinar a força voluntária máxima foi realizado teste isocinético concêntrico-concêntrico para flexão e extensão do joelho. A velocidade utilizada foi de 60°/s e foram realizadas 5 repetições. O maior torque instantâneo encontrado foi considerado o pico do torque (*peak torque*) e utilizado para as análises. Antes da avaliação os pacientes passaram por aquecimento geral em ciclo ergômetro (5 min, 60 watts).

4.4. Tratamento Estatístico dos Dados Obtidos

Todos os dados foram compilados em planilha Microsoft Excell® para análise. Foi usada estatística descritiva (média $\pm$ desvio padrão) para apresentação dos mesmos. Os dados dos questionários WOMAC foram registrados de acordo com a pontuação obtida por cada indivíduo no questionário em cada etapa de avaliação e no total. Os resultados foram então comparados e submetidos à estatística com teste-*t* de *Student* não pareado, bicaudal, para verificação da existência de significância estatística.

Da mesma forma, os resultados obtidos nas avaliações de senso da força e de propriocepção foram organizados para análise utilizando o *software* Microsoft Excell®.

Foi usado o *two-way* ANOVA para comparar a condição controle (sem tratamento com as demais condições) na análise estatística da citotoxicidade do AH e da dexametasona no condrócitos e sinoviócitos.

Para avaliar os índices de qualidade de vida e de propriocepção ao longo dos tratamentos foram realizadas separadas *two-way* ANOVAs (momento pré aplicação, 6 semanas, 3 meses e 6 meses após aplicação) x membro (envolvido, não-envolvido) para cada grupo (corticoide, viscosuplementação com corticoide, viscosuplementação). Para todas as variáveis, consideramos significativos os valores de p inferiores a 0,05.

5. RESULTADOS

5.1. Testes de Segurança: Avaliação da Citotoxicidade *in vitro*

Para avaliar se o tratamento proposto possuía a segurança necessária para aplicação nos pacientes selecionados, foi realizado um conjunto de testes de citotoxicidade *in vitro* pelo método de MTT utilizando as células que compõem a cápsula articular. Para tanto, as células isoladas do descarte cirúrgico durante a artroplastia total do joelho de pacientes com OA foram cultivadas em meio de cultura Iscove's suplementado com 10% SFB e 1% de penicilina/estreptomicina. Assim, tanto condrócitos quanto sinoviócitos foram plaqueados em placa de polipropileno de 96 poços na concentração de 1×10^4 células por poço – condrócitos e sinoviócitos. O perfil morfológico fibroblastóide pode ser visualizado na **Figura 6-A e B**. Estas células foram mantidas em cultivo por mais 24 horas em meio de cultura Iscove's suplementado com 10% SFB e 1% de penicilina/estreptomicina. Após a adesão completa das células ao plástico foi iniciado o tratamento com dexametasona e AH diluídos em meio Iscove's com 1% de SFB. Nas duas primeiras análises foram testados os efeitos de diferentes doses do dexametasona (0,1nM, 5nM, 50nM e 5M) e do AH (25%, 50% e 75%) (**Figura 6-D**) sobre a viabilidade dos condrócitos e dos sinoviócitos *in vitro* após 48 horas de tratamento (**Figura 6-E**). Ao comparar a viabilidade dos condrócitos e os sinoviócitos tratados com diferentes concentrações de dexametasona (0,1nM, 5nM, 50nM e 5M) com os condrócitos e os sinoviócitos não tratados com dexametasona, notou-se que a única concentração tóxica de dexametasona foi a de 5M, enquanto as concentrações de 0,1nM, 5nM e 50nM não apresentaram alterações

significativas na viabilidade dos condrócitos e dos sinoviócitos (**figura 6-D**). Do mesmo modo, os tratamentos com AH (25%, 50% e 75%) não alteraram de forma significativa a viabilidade celular dos tecidos submetidos aos testes. Entretanto, quando estas células foram cultivadas em presença de AH 100%, a viabilidade caiu significativamente (**Figura 6-E**). Estes resultados eram esperados, já que as concentrações tanto da dexametasona e quanto do AH são extremamente altas e impeditivas a homeostasia celular. Estas observações proporcionaram uma base quantitativa para testar os efeitos das combinações entre o dexametasona e o AH na viabilidade dos condrócitos e sinoviócitos. Desse modo, as células foram tratadas com dexametasona (5nM) e ácido hialurônico (75%) isoladamente e em combinação por 48 horas e então analisada a citotoxicidade do tratamento. Não foi observada nenhuma mudança significativa na viabilidade dos condrócitos (**Figura 6- F**) e nos sinoviócitos (**Figura 6- G**) tratados com a combinação entre dexametasona e AH. Como esperado, a toxicidade mostrou-se relevante somente quando a concentração do dexametasona foi a de 5M e a do AH foi a de 100%. Esse conjunto de observações forneceu a segurança necessária para os próximos ensaios clínicos.

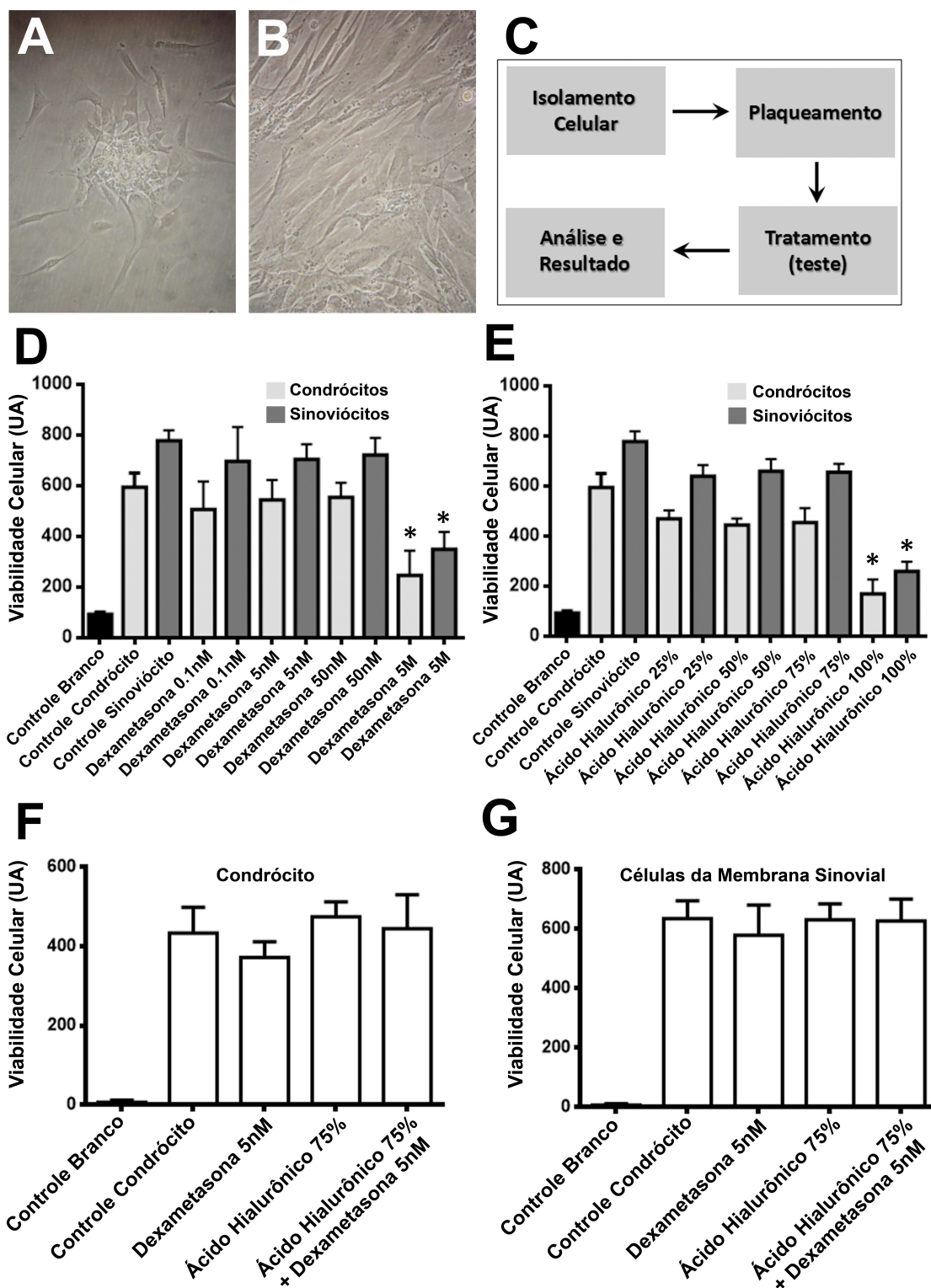


Figura 6 - Avaliação da tototoxicidade celular do tratamento combinado da dexametasona e ácido hialurônico nas células da cápsula articular. Todos os testes foram realizados em presença de 1% de SFB. Morfologia dos condrócitos (A) e dos sinoviócitos *in vitro* (B). Fluxograma do teste de viabilidade dos condrócitos e dos sinoviócitos tratados *in vitro* (C). Avaliação da citotoxicidade do dexametasona em

diferentes concentrações (0,1nM, 5nM, 50nM e 5M) nos condrócitos e nos sinoviócitos *in vitro* (**D**). Avaliação da citotoxicidade do ácido hialurônico em diferentes concentrações (25%, 50%, 75% e 100%) nos condrócitos e nos sinoviócitos *in vitro* (**E**). Avaliação da citotoxicidade da combinação do dexametasona (5nM) com o ácido hialurônico (75%) nos condrócitos (**F**) e dos sinoviócitos (**G**). Controle branco é a condição que não possui células, somente os reagentes no momento da leitura no espectrofotômetro. Todos os ensaios de citotoxicidade celular foram realizados após 48 horas de tratamento com os medicamentos. Unidade arbitrária (UA). Modificações na citotoxicidade foram consideradas quantitativas quando o valor de $P > 0,05$ (*).

5.2. Caracterização Geral da Amostra

Foram incluídos no estudo 44 pacientes cujos dados demográficos encontram-se resumidos na **Tabela 1**. A média da altura dos pacientes foi estatisticamente significativa maior no grupo submetido à infiltração com a associação de corticoide com AH em comparação aos grupos isolados. Nas demais características demográficas não houve diferenças significativas entre os grupos.

Tabela 1: Resumo dos Dados Demográficos dos Grupos

DADOS DEMOGRÁFICOS			
	DEXA	VISCO	DEXA + VISCO
PACIENTES (n)	12	16	16
LATERALIDADE	9 D / 3 E	10 D / 6 E	7D / 9 E
ALTURA (cm)	156,7 ± 1,98	164,6 ± 3,1	165,6 ± 2,2 *
PESO (Kg)	76,8 ± 3,9	86,5 ± 4,6	79,3 ± 3,2
IMC (Kg/m ²)	31,4 ± 1,8	31,7 ± 1,2	29,0 ± 1,2
IDADE (anos)	60,3 ± 1,7	56,6 ± 1,0	54,5 ± 2,4

Tabela 1- Resumo dos dados demográficos. * $p < 0,05$ vs. Grupo dexa.

5.3. Avaliação Subjetiva com Questionário WOMAC

A avaliação subjetiva foi realizada através do questionário WOMAC. O questionário permite a análise da dor, rigidez e função, tanto parcial quanto global pela soma dos componentes. Nas observações não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos nos 3 domínios do escore WOMAC, nem no somatório dos 3 em relação à etapa pré-aplicação. O grupo submetido à associação corticoide e viscosuplementação com AH apresentou melhores resultados no questionário WOMAC para avaliação subjetiva em relação a dor, função e no escore total com 6 semanas pós aplicação quando comparado ao grupo pré-infiltração. Também apresentou melhores resultados em relação a dor, rigidez, função e no escore total, com 3 meses pós aplicação em comparação ao pré-infiltração. Do mesmo modo, foi também observado a melhora da rigidez com 6 meses em comparação ao pré-infiltração, entretanto não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes nos grupos tratados com corticoide e viscosuplementação isolados ao longo do tempo em relação ao momento pré e pós-infiltração. A **Tabela 2** resume os dados dos pacientes obtidos no questionário WOMAC.

Tabela 2: Resumos dos Dados do Questionário WOMAC.

AVALIAÇÃO SUBJETIVA WOMAC												
	DEXA				VISCO				DEXA + VISCO			
WOMAC	PRÉ	6 S	3 M	6 M	PRÉ	6 S	3 M	6 M	PRÉ	6 S	3 M	6 M
DOR	14,09 ± 0,99	13,2 ± 1,05	13,8 ± 0,98	15,3 ± 0,92	11,9 ± 1,05	9,3 ± 1,34	10,8 ± 1,3	11,7 ± 1,8	13,07 ± 0,95	9,2 ± 1,3 *	8,4 ± 1,6 *	11,3 ± 2,08
RIGIDEZ	6,5 ± 0,89	4,6 ± 0,7	6,2 ± 0,89	6,2 ± 0,49	4,6 ± 0,51	4,0 ± 0,72	4,6 ± 0,66	3,9 ± 0,77	5,6 ± 0,27	4,1 ± 0,6 *	4,0 ± 0,82 *	3,6 ± 0,64 *
FUNÇÃO	47,9 ± 3,1	41,7 ± 3,5	44,4 ± 3,5	51,8 ± 4,3	43 ± 3,1	32,8 ± 4,8	37,7 ± 4,9	37 ± 6,8	42,4 ± 3,1	30,7 ± 5,2	28,7 ± 5,4 *	33,7 ± 7,1
TOTAL	64,1 ± 5,3	55,8 ± 5,7	64,5 ± 4,8	73,2 ± 5,5	59,6 ± 4,5	46,1 ± 6,7	53,1 ± 6,7	57,9 ± 8,5	62,6 ± 4,0	43,6 ± 7,1 *	42,5 ± 8,4 *	48,7 ± 9,3

Dados do questionário WOMAC Total e por domínios. *p<0,05 vs. Pré

5.4. Avaliação da Força Muscular

Com o objetivo de avaliar a força muscular nos pacientes tratados em cada um dos grupos, foi utilizado um dinamômetro isocinético. Os pacientes do grupo submetido à infiltração com corticoide apresentaram força estatisticamente significativa menor no membro submetido à infiltração do que no membro contralateral não submetido em todas as avaliações (**Tabela 3**). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre o grupo tratado com viscosuplementação e o grupo tratado com a associação da viscosuplementação e dexametasona, em relação à força muscular do grupo extensor quando comparados o membro submetido à infiltração e o membro contralateral ao longo do tempo. Os valores determinados para a força do grupamento extensor listados na **Tabela 3**. Dexta: momento ($F = 0,923$; $p = 0,435$), membro ($F = 6,567$; $p = 0,013$), interação ($F = 0,053$; $p = 0,984$). Visco+Dexta: momento ($F = 0,175$; $p = 0,913$), membro ($F = 1,433$; $p = 0,0234$), interação ($F = 0,069$; $p = 0,976$). Visco: momento ($F = 2,399$; $p = 0,073$), membro ($F = 2,893$; $p = 0,092$), interação ($F = 0,101$; $p = 0,959$).

Tabela 3 - Força Isocinética dos Extensores de Joelho (Nm.kg⁻¹)

Tratamento por Avaliação		Pré	3 Semanas	3 Meses	6 Meses				
Corticóide	Envolvido	0,40 ± 0,26*	N = 07	0,56 ± 0,41*	N = 10	0,56 ± 0,45*	N = 11	0,48 ± 0,36*	N = 08
	N-envolvido	0,58 ± 0,37	N = 09	0,77 ± 0,35	N = 10	0,80 ± 0,48	N = 12	0,77 ± 0,25	N = 09
Viscossuplementação + Corticóide	Envolvido	0,96 ± 0,45	N = 16	0,93 ± 0,61	N = 16	0,98 ± 0,67	N = 16	1,07 ± 0,58	N = 12
	N-envolvido	1,15 ± 0,63	N = 16	1,11 ± 0,72	N = 15	1,05 ± 0,79	N = 17	1,19 ± 0,67	N = 12
Viscossuplementação	Envolvido	0,91 ± 0,44	N = 14	0,99 ± 0,37	N = 14	1,06 ± 0,36	N = 14	1,14 ± 0,52	N = 09
	N-envolvido	1,09 ± 0,46	N = 14	1,19 ± 0,46	N = 14	1,28 ± 0,42	N = 15	1,14 ± 0,40	N = 09

*** P < 0,05 vs. Pré**

As análises da força muscular do grupamento flexor não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos quando comparados ao membro submetido à infiltração e ao membro contralateral ao longo do tempo. Os valores determinados para a força do grupamento flexor estão listados na **Tabela 4**. Dexta: momento ($F = 2,045$; $p = 0,116$), membro ($F = 3,800$; $p = 0,055$), interação ($F = 0,174$; $p = 0,914$). Visco + Dexta: momento ($F = 0,519$; $p = 0,670$), membro ($F = 0,512$; $p = 0,476$), interação ($F = 0,162$; $p = 0,922$). Visco: momento ($F = 2,160$; $p = 0,098$), membro ($F = 2,203$; $p = 0,141$), interação ($F = 0,007$; $p = 0,999$).

Tabela 4 - Força Isocinética dos Flexores de Joelho (Nm.kg-1)

Tratamento por Avaliação		Pré	3 Semanas	3 Meses	6 Meses				
Corticoide	Envolvido	0,28 ± 0,18*	N = 07	0,38 ± 0,25*	N = 10	0,37 ± 0,28*	N = 11	0,40 ± 0,20*	N = 08
	N-envolvido	0,30 ± 0,21	N = 09	0,52 ± 0,23	N = 10	0,53 ± 0,32	N = 12	0,51 ± 0,20	N = 09
Viscossuplementação + Corticóide	Envolvido	0,61 ± 0,34	N = 16	0,63 ± 0,41	N = 16	0,66 ± 0,41	N = 16	0,77 ± 0,37	N = 12
	N-envolvido	0,70 ± 0,30	N = 16	0,73 ± 0,41	N = 15	0,65 ± 0,46	N = 17	0,77 ± 0,44	N = 12
Viscossuplementação	Envolvido	0,63 ± 0,26	N = 14	0,69 ± 0,31	N = 14	0,72 ± 0,25	N = 14	0,84 ± 0,28	N = 09
	N-envolvido	0,71 ± 0,32	N = 14	0,79 ± 0,28	N = 14	0,79 ± 0,31	N = 15	0,93 ± 0,24	N = 09

*** P < 0,05 vs. Pré**

5.5. Medidas de Propriocepção

5.5.1. Erro Absoluto em 20% da Amplitude Articular Máxima

Um dos parâmetros utilizados para análise da propriocepção nos pacientes infiltrados, foi o erro absoluto, obtido pela média aritmética dos erros individuais em módulo. O EA representa a acurácia do indivíduo em reproduzir a posição pré determinada, no caso 20 % da AAM.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação ao EA 20% AAM quando comparados o membro submetido à infiltração e o membro contralateral ao longo do tempo, nem em cada momento de avaliação. Os valores determinados para o EA20% estão listados na **Tabela 5**. Dexta: momento ($F = 0,525$; $p = 0,667$), membro ($F = 1,959$; $p = 0,166$), interação ($F = 0,157$; $p = 0,925$). Viscos + Dexta: momento ($F = 0,201$; $p = 0,896$), membro ($F = 0,243$; $p = 0,623$), interação ($F = 1,626$; $p = 0,187$). Visco: momento ($F = 0,787$; $p = 0,504$), membro ($F = 0,426$; $p = 0,516$), interação ($F = 0,065$; $p = 0,978$).

Tabela 5 - Erro Absoluto em 20% da Amplitude Articular Máxima

Tratamento por Avaliação		Pré	3 Semanas		3 Meses		6 Meses		
Corticóide	Envolvido	3,96 ± 1,77°	N = 10	3,58 ± 1,50°	N = 10	4,06 ± 1,61°	N = 10	3,83 ± 1,24°	N = 08
	N-envolvido	4,65 ± 2,11°	N = 11	3,87 ± 1,28°	N = 11	4,31 ± 1,87°	N = 11	4,67 ± 1,66°	N = 09
Viscossuplementação + Corticóide	Envolvido	4,15 ± 1,63°	N = 16	3,23 ± 1,42°	N = 16	4,39 ± 1,16°	N = 15	3,78 ± 2,21°	N = 13
	N-envolvido	3,30 ± 1,31°	N = 16	4,11 ± 2,76°	N = 16	3,61 ± 1,76°	N = 15	3,87 ± 1,61°	N = 12
Viscossuplementação	Envolvido	3,19 ± 1,23°	N = 14	3,16 ± 1,62°	N = 14	3,01 ± 1,23°	N = 14	2,71 ± 1,21°	N = 11
	N-envolvido	3,27 ± 1,20°	N = 14	3,53 ± 1,23°	N = 14	3,13 ± 1,20°	N = 14	2,84 ± 1,70°	N = 11

*** P < 0,05 vs. Pré**

5.5.2. Erro Variável em 20% da Amplitude Articular Máxima

O erro variável é outra referência utilizada para análise da propriocepção através do dinamômetro isocinético. Os dados são obtidos através do desvio padrão dos erros individuais e expressam a consistência das reproduções realizadas na posição previamente determinada (no caso, 20% da AAM)

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação ao EV 20% AAM quando comparados o membro submetido à infiltração e o membro contralateral ao longo do tempo, nem em cada momento de avaliação. Os valores determinados para o EV 20% estão listados na **Tabela 6**. Dexta: momento ($F = 1,291$; $p = 0,284$), membro ($F = 0,265$; $p = 0,609$), interação ($F = 0,365$; $p = 0,779$). Visco + Dexta: momento ($F = 0,047$; $p = 0,986$), membro ($F = 0,016$; $p = 0,898$), interação ($F = 1,149$; $p = 0,333$). Visco: momento ($F = 0,295$; $p = 0,829$), membro ($F = 0,306$; $p = 0,582$), interação ($F = 0,594$; $p = 0,620$).

Tabela 6 - Erro Variável em 20% da Amplitude Articular Máxima

Tratamento por Avaliação		Pré	3 Semanas		3 Meses		6 Meses		
Corticóide	Envolvido	3,66 ± 1,50°	N = 10	2,87 ± 1,85°	N = 10	3,21 ± 1,40°	N = 10	3,40 ± 1,80°	N = 08
	N-envolvido	3,97 ± 1,83°	N = 11	3,23 ± 1,90°	N = 11	2,74 ± 1,63°	N = 11	4,00 ± 1,82°	N = 09
	Envolvido	3,36 ± 2,03°	N = 16	2,76 ± 1,72°	N = 16	3,61 ± 1,67°	N = 15	2,92 ± 1,67°	N = 13
	N-envolvido	3,03 ± 1,50°	N = 16	3,52 ± 2,48°	N = 16	2,78 ± 1,46°	N = 15	3,15 ± 1,37°	N = 12
Viscossuplementação + Corticóide	Envolvido	2,83 ± 1,01°	N = 14	2,49 ± 1,63°	N = 14	2,61 ± 1,26°	N = 14	2,70 ± 1,37°	N = 11
	N-envolvido	2,66 ± 1,40°	N = 14	3,16 ± 1,37°	N = 14	2,43 ± 1,14°	N = 14	2,98 ± 1,93°	N = 11

*** P < 0,05 vs. Pré**

5.5.3. Erro Constante em 20% da Amplitude Articular Máxima

O erro constante, é outro parâmetro que ajuda a compreender melhor a influência da infiltração na propriocepção do joelho trata-se da média dos erros individuais sem módulo. Por conta disso, o resultado tenta reproduzir uma tendência, para cima ou abaixo da meta previamente determinada. Com essa análise tenta-se observar se há ou não um *viés*.

Na avaliação do EC em 20% não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação ao EC 20% AAM quando comparados o membro submetido à infiltração e o membro contralateral ao longo do tempo, nem em cada momento de avaliação. Os valores determinados para o EC20% estão listados na **Tabela 7**. Dexta: momento ($F = 0,302$; $p = 0,824$), membro ($F = 0,008$; $p = 0,927$), interação ($F = 1,753$; $p = 0,164$). Visco + Dexta: momento ($F = 0,482$; $p = 0,695$), membro ($F = 0,003$; $p = 0,955$), interação ($F = 0,261$; $p = 0,853$). Visco: momento ($F = 0,918$; $p = 0,435$), membro ($F = 0,799$; $p = 0,373$), interação ($F = 0,531$; $p = 0,662$).

Tabela 7 - Erro Constante em 20% da Amplitude Articular Máxima

Tratamento por Avaliação		Pré	3 Semanas	3 Meses	6 Meses				
Corticóide	Envolvido	-0,04 ± 3,08°	N = 10	-1,90 ± 2,35°	N = 10	-2,82 ± 2,31°	N = 10	-0,23 ± 3,01°	N = 08
	N-envolvido	-1,53 ± 3,84°	N = 11	-0,78 ± 3,31°	N = 11	-0,56 ± 4,25°	N = 11	-1,84 ± 3,07°	N = 09
Viscossuplementação + Corticóide	Envolvido	-1,80 ± 2,84°	N = 16	-1,33 ± 2,55°	N = 16	-1,13 ± 3,77°	N = 15	-1,91 ± 3,42°	N = 13
	N-envolvido	-1,15 ± 2,11°	N = 16	-1,99 ± 3,51°	N = 16	-0,87 ± 3,41°	N = 15	-2,03 ± 2,84°	N = 12
Viscossuplementação	Envolvido	-1,21 ± 2,36°	N = 14	-1,04 ± 2,39°	N = 14	-1,44 ± 1,89°	N = 14	-1,07 ± 1,55°	N = 11
	N-envolvido	-1,27 ± 2,39°	N = 14	-0,96 ± 2,46°	N = 14	-1,30 ± 2,59°	N = 14	0,36 ± 2,48°	N = 11

*** P < 0,05 vs. Pré**

5.5.4. Erro Absoluto em 50% da Amplitude Articular Máxima

O EA em 50 % da AAM foi mensurado para em conjunto com os dados já obtidos em 20 % da AAM, analisar de forma objetiva a real influência das infiltrações na propriocepção em pacientes com OA do joelho, através da acurácia dos indivíduos em reproduzir a posição previamente estabelecida.

De forma semelhante, ao EA em 20 % da AAM, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação ao EA 50% AAM quando comparados o membro submetido à infiltração e o membro contralateral ao longo do tempo, nem em cada momento de avaliação. Os valores determinados estão listados na **Tabela 8**. Dexta: momento ($F = 1,669$; $p = 0,181$), membro ($F = 0,042$; $p = 0,838$), interação ($F = 0,267$; $p = 0,849$). Visco + Dexta: momento ($F = 0,905$; $p = 0,441$), membro ($F = 0,010$; $p = 0,919$), interação ($F = 0,958$; $p = 0,416$). Visco: momento ($F = 0,103$; $p = 0,958$), membro ($F = 0,000$; $p = 0,989$), interação ($F = 0,365$; $p = 0,778$).

Tabela 8 - Erro Absoluto em 50% da Amplitude Articular Máxima

Tratamento por Avaliação		Pré	3 Semanas	3 Meses	6 Meses
Corticóide	Envolvido	6,84 ± 5,81°	4,50 ± 1,58°	5,80 ± 2,50°	5,03 ± 2,10°
	N-envolvido	7,15 ± 6,24°	4,85 ± 1,98°	4,40 ± 1,84°	5,09 ± 3,45°
Viscossuplementação + Corticóide	Envolvido	4,54 ± 2,38°	5,98 ± 2,81°	4,55 ± 1,98°	4,54 ± 2,23°
	N-envolvido	4,88 ± 3,64°	4,80 ± 2,56°	4,16 ± 1,68°	5,57 ± 2,90°
Viscossuplementação	Envolvido	3,60 ± 1,86°	3,41 ± 1,62°	3,93 ± 1,89°	3,58 ± 1,78°
	N-envolvido	3,46 ± 2,13°	4,00 ± 1,91°	3,56 ± 1,28°	3,49 ± 1,82°

*** P < 0,05 vs. Pré**

5.5.5. Erro Variável em 50% da Amplitude Articular Máxima

O erro variável também foi mensurado em 50 % da AAM para analisar em conjunto com o EV em 20%, determinando assim a consistência nas reproduções executadas por todos os grupos em 2 posições distintas.

De forma análoga ao grupo EV em 20% da AAM não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação ao EV 50% AAM quando comparados o membro submetido à infiltração e o membro contralateral ao longo do tempo, nem em cada momento de avaliação. Os valores determinados estão listados na **Tabela 9**. Dexta: momento ($F = 1,095$; $p = 0,357$), membro ($F = 1,351$; $p = 0,249$), interação ($F = 0,055$; $p = 0,983$). Visco + Dexta: momento ($F = 1,737$; $p = 0,164$), membro ($F = 0,186$; $p = 0,667$), interação ($F = 0,736$; $p = 0,533$). Visco: momento ($F = 0,853$; $p = 0,468$), membro ($F = 0,465$; $p = 0,497$), interação ($F = 0,417$; $p = 0,742$).

Tabela 9 - Erro Variável em 50% da Amplitude Articular Máxima

Tratamento por Avaliação		Pré	3 Semanas	3 Meses	6 Meses
Corticóide	Envolvido	3,05 ± 1,46°	4,31 ± 2,32°	3,56 ± 1,65°	3,31 ± 1,57°
	N-envolvido	2,84 ± 1,90°	3,63 ± 1,93°	3,11 ± 1,41°	4,05 ± 2,62°
Viscossuplementação + Corticóide	Envolvido	3,05 ± 1,46°	4,31 ± 2,32°	3,56 ± 1,65°	3,31 ± 1,57°
	N-envolvido	2,84 ± 1,90°	3,63 ± 1,92°	3,12 ± 1,41°	4,05 ± 2,62°
Viscossuplementação	Envolvido	2,86 ± 1,55°	2,19 ± 0,97°	2,39 ± 1,11°	2,75 ± 1,32°
	N-envolvido	2,69 ± 1,10°	2,46 ± 0,84°	2,90 ± 1,45°	2,80 ± 1,06°

*** P < 0,05 vs. Pré**

5.5.6. Erro Constante em 50% da Amplitude Articular Máxima

EC também teve a mensuração analisada com 50% da AAM para dar mais credibilidade aos resultados sobre uma possível tendência nas reproduções das posições.

Porém, como no testes em 20% da AAM, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação ao EC 50% AAM quando comparados o membro submetido à infiltração e o membro contralateral ao longo do tempo, nem em cada momento de avaliação. Os valores determinados estão listados na **Tabela 10**. Dexta: momento ($F = 1,721$; $p = 0,170$), membro ($F = 0,008$; $p = 0,927$), interação ($F = 0,101$; $p = 0,959$). Visco + Dexta: momento ($F = 0,496$; $p = 0,686$), membro ($F = 0,016$; $p = 0,900$), interação ($F = 0,765$; $p = 0,516$). Visco: momento ($F = 0,140$; $p = 0,936$), membro ($F = 0,015$; $p = 0,904$), interação ($F = 0,102$; $p = 0,959$).

Tabela 10 - Erro Constante em 50% da Amplitude Articular Máxima

Tratamento por Avaliação	Pré	3 Semanas	3 Meses	6 Meses	
Corticóide	Envolvido	-5,80 ± 6,40° N = 10	-3,50 ± 2,02° N = 10	-3,88 ± 4,60° N = 10	-4,23 ± 1,99° N = 08
	N-envolvido	-6,49 ± 6,71° N = 11	-3,51 ± 3,15° N = 11	-3,16 ± 2,51° N = 11	-4,60 ± 3,76° N = 09
	Envolvido	-2,34 ± 2,42° N = 16	-2,59 ± 2,39° N = 16	-2,93 ± 3,04° N = 15	-2,35 ± 2,69° N = 13
	N-envolvido	-2,80 ± 2,58° N = 16	-2,71 ± 3,14° N = 16	-2,64 ± 1,56° N = 15	-2,29 ± 2,54° N = 12
Viscossuplementação + Corticóide	Envolvido	-2,34 ± 2,42° N = 14	-2,59 ± 2,39° N = 14	-2,93 ± 3,04° N = 14	-2,35 ± 2,69° N = 11
	N-envolvido	-2,80 ± 2,58° N = 14	-2,71 ± 3,14° N = 14	-2,64 ± 1,56° N = 14	-2,29 ± 2,55° N = 11

*** P < 0,05 vs. Pré**

6. DISCUSSÃO

O tratamento conservador da OA do joelho com medicamentos intra-articulares tem sido fonte de diversas discussões e controvérsias. Apesar da carência de evidências para embasar de forma definitiva a eficácia das infiltrações intra-articulares de corticoides e ácido hialurônico, ambas modalidades de tratamento continuam a ser usadas. Na população vinculada ao sistema de saúde americano, o percentual de pacientes que recebeu injeções aumentou constantemente até 2006/2007, quando começou a decrescer com um descenso agudo entre 2012 e 2013. Entretanto, nesse mesmo período, o número de injeções por paciente aumentou substancialmente (Koenig *et al.*, 2016).

O uso de corticoides intra-articulares é criticado pelo seu efeito analgésico curto com uma duração aproximada de três semanas após infiltração e por não ter ação modificadora na fisiopatologia da doença. Porém, o seu uso é recomendado em diversos protocolos de tratamento clínico da doença (Nelson *et al.*, 2014). Já o AH reestabelece as propriedades reológicas ideais para a função articular, entretanto, pode causar sinovite pós aplicação e possui um poder analgésico imediato não tão eficaz. Apesar disso, Maheu e colaboradores em 2015 reafirmaram a sua eficácia com a redução de mais de 50 % da dor na maioria dos pacientes infiltrados (Maheu *et al.*, 2015)

Diversas alternativas para o tratamento conservador da OA do joelho têm sido estudadas nos últimos anos. Entretanto o resultado do uso das mesmas de forma isolada, não é tão inspirador. Além disso, muitos destes estudos são alvos de críticas tanto por viés metodológico, quanto pela possível interferência da indústria farmacêutica sobre os protocolos.

Recentemente, tem sido explorada a associação das classes de corticoides e de AH intra-articulares, visando potencializar os resultados clínicos obtidos com os mesmos isoladamente. Nosso estudo teve como objetivo avaliar os efeitos clínicos do uso isolado e associado do corticoide (dexametasona) e do AH (Orthovisc®) em dose única no tratamento conservador da OA do joelho. Apesar da associação de ambos ser comumente utilizada em nosso meio, há carência de dados que subsidiem tal prática. Além disso, a segurança deste tipo de tratamento associado não tem sido muito explorada *in vitro*. Por essa razão, antes da realização de nosso estudo clínico, tratamos dois tipos de células teciduais que compõem a articulação sinovial (cartilagem articular e membrana sinovial do joelho) com diferentes concentrações de AH e corticoide (dexametasona) *in vitro*. Os nossos resultados não mostraram nenhuma ação citotóxica do AH e da dexametasona isolados ou em associação sobre os condrócitos e tampouco sobre os sinoviócitos. Assim, foi possível dar continuidade ao estudo em sua etapa clínica.

Muito se discute sobre a ação anti-inflamatória do AH, uma vez que ele diminui a expressão de citocinas, prostaglandinas, promove a diminuição da concentração intra-articular de metaloproteinases, possui ação analgésica pela inibição de nociceptores e auxilia na estabilização da matriz cartilaginosa com a produção de colágeno tipo II, diminuindo assim a degradação da cartilagem articular (Conrozier *et al.*, 2009; Pavelka e Uebelhart, 2011; Rezende e Campos, 2012). Adicionalmente, o AH exógeno pode também estimular a produção de AH endógeno, o que explicaria o efeito de longa duração (Bagga *et al.*, 2006).

Um estudo utilizando modelo animal de OA concluiu que o AH inibe a hiperplasia sinovial e o desenvolvimento da fibrose peri-articular, protege contra a

erosão da cartilagem articular e bloqueia receptores da dor, com isso promovendo analgesia articular (Plaas *et al.*, 2011).

Existe uma melhora representativa da dor e função do joelho de pacientes submetidos ao tratamento com infiltração intra-articular de AH em comparação ao placebo após a quinta semana de tratamento. Todavia, os benefícios efetivos só são observados até a vigésima quinta semana após o mesmo (Singer e Andrade, 2000; Huang *et al.*, 2011; Navarro-Sarabia *et al.*, 2011). Apesar desses dados representarem um divisor de águas no tratamento conservador da OA do joelho, pouco se sabe sobre o efeito desses benefícios na melhora da propriocepção e da força muscular.

Ulucay e colaboradores usaram três tipos de AH em mulheres entre 40 e 60 anos de idade com OA moderada e/ou com lesão meniscal degenerativa, de modo semelhante ao nosso estudo, e concluíram que a infiltração com AH é de fato o melhor tratamento conservador para estes pacientes (Ulucay *et al.*, 2007). Em nosso estudo, o uso do AH isolado em dose única não promoveu melhora na avaliação subjetiva de dor, rigidez e função pelo questionário WOMAC, nem nos parâmetros de força e propriocepção dos grupamentos extensores e flexores do joelho.

A maior eficácia do AH foi confirmada, após a oitava semana pós infiltração através de uma revisão sistemática envolvendo 7 estudos com 606 pacientes (Bannuru *et al.*, 2009). Um outro estudo comparativo, duplo-cego e randomizado, analisando 51 pacientes, verificou que os efeitos clínicos do AH e do corticoide como terapia local são comparáveis e que ambos são úteis no tratamento da OA (Shimizu *et al.*, 2010).

Já o uso de uma injeção única de AH ou de metilprednisolona em pacientes com OA leve foi comparado, sendo observado resultados clínicos semelhantes entre os grupos, mas com uma superioridade analgésica do AH a partir da 12ª semana (Leighton *et al.*, 2014). Todavia, não foi observada superioridade analgésica do AH em comparação ao corticoide em outro estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado em que foram avaliados 391 pacientes (Housman *et al.*, 2014).

Há, contudo, resultados não tão empolgantes assim. Já foi verificado que o poder analgésico do AH nas primeiras cinco semanas é estatisticamente igual ao placebo, que a infiltração de cetorolaco associada ao AH proporciona melhores resultados positivos na analgesia que o uso isolado de cada um destes medicamentos. Entretanto, não foi evidenciada diferença relevante em qualquer combinação destes medicamentos nas cinco semanas iniciais, quando todos os tratamentos promoveram analgesia (Lee *et al.*, 2011).

Em nosso meio, a associação da triancinolona com o Hilano-GF 20 foi comparada com a viscosuplementação isolada, sendo observada melhora da dor, principalmente na primeira semana com a referida associação (Campos *et al.*, 2012). No mesmo ano, essa associação foi utilizada em 47 pacientes, mostrando que a aplicação conjunta melhora a avaliação subjetiva de dor e função (Briggset *al.*, 2012).

Da mesma forma, outro ensaio clínico demonstrou melhora analgésica semelhante com a associação do corticoide ao AH, quando comparado ao uso desse último isolado. Além disso, imagens de ressonância magnética não detectaram progressão radiológica da doença durante o período do estudo em ambos os grupos (Ozturk *et al.*, 2005).

A possibilidade de uma maior proteção da cartilagem com a utilização da combinação dexametasona e prednisolona associada ao AH também foi avaliada, porém tal associação não promoveu diferença quando comparada à viscosuplementação isolada (Siengdee *et al.*, 2015).

Nossos resultados mostraram que a associação entre AH e dexametasona promove melhora significativa na avaliação subjetiva da qualidade de vida dos pacientes com OA leve nos primeiros 3 meses medida pelo escore de WOMAC. Todavia, a mesma associação não foi capaz de promover melhora representativa na propriocepção e na força muscular dos grupamentos extensores e flexores desses mesmos pacientes.

Os efeitos clínicos da infiltração com AH costumam ser mais perceptíveis ao paciente a partir da sexta semana após a infiltração, enquanto que os efeitos analgésicos da infiltração com corticoide não costumam durar mais que três semanas após a aplicação. Em alguns pacientes, a reação inflamatória causada pela infiltração em si e pela reação da membrana sinovial ao AH exógeno, ocasiona dor e prejuízo da função nas primeiras duas semanas após o procedimento. Desta forma, acreditamos que a associação da infiltração de AH com corticoide permitiu combinar os efeitos positivos de ambas as substâncias, sobrepondo-se às deficiências peculiares às mesmas isoladamente no que tange às suas respectivas ações. Isso se refletiu pela melhora das avaliações dos escores de dor e função no questionário WOMAC. Contudo, a melhora da dor e da função subjetivas não foram suficientes para promover aumento da atividade física a ponto de resultar em incremento da massa muscular e consequentemente da função muscular.

No que diz respeito à propriocepção, foi demonstrado inicialmente apenas que a mesma estava comprometida nos joelhos acometidos por OA e que o uso do

HA não a afetava adversamente (Payne *et al.*, 2000). Posteriormente, sessenta e três pacientes com OA bilateral dos joelhos grau II-III obtiveram aumento da força muscular isocinética e da propriocepção uma semana após a viscosuplementação com Hilano GF-20, em um estudo prospectivo, randomizado e controlado com placebo (Diracoglu *et al.*, 2009). Finalmente, em um estudo incluindo pacientes de 50 a 70 anos de idade com OA de ambos os joelhos, a melhora da estabilidade postural e a diminuição do risco de queda foi verificada naqueles infiltrados com AH, em comparação à piora desses indicadores nos que receberam placebo (Khalaj *et al.*, 2014). Nossos dados não evidenciaram melhora significativa em relação à força muscular e à propriocepção entre os grupos, independente do tratamento aplicado e do tempo de análise.

Tal melhora da força muscular e da propriocepção não foi observada nos pacientes tratados, pois provavelmente depende diretamente da associação ao tratamento medicamentoso de um protocolo de reabilitação específico, com fortalecimento muscular direcionado e treinamento de propriocepção que não foram realizados neste estudo. A importância do fortalecimento muscular já foi comprovada, com consequente melhora de força e propriocepção em pacientes com OA (Ju *et al.*, 2015). Da mesma forma, uma metanálise, concluiu que exercícios de propriocepção são eficazes no tratamento conservador da OA do joelho (Smith *et al.* 2012). Por outro lado, a dor ao subir e descer escadas não é capaz de influenciar a propriocepção e o comportamento motor da musculatura da coxa em pacientes com OA leve a moderada dos joelhos (de Oliveira *et al.*, 2014). Esse fato corrobora nossos achados, pois apesar da melhora observada com a associação entre corticoide e AH na medida subjetiva de dor pelo escore WOMAC, não foi observada melhora correspondente na avaliação objetiva da propriocepção nesse

mesmo grupo. Em contrapartida, o treinamento de força do quadríceps por 8 semanas é capaz de reduzir a dor e incrementar a acuidade proprioceptiva, levantando novamente a questão da importância da força muscular em pacientes com OA do joelho (Shakoor *et al.*, 2008).

Em suma, esses dados sugerem que a associação de corticoide e AH é superior ao uso isolado dessas duas modalidades farmacológicas intra-articulares de tratamento. A ausência de um protocolo de fortalecimento muscular comum a todos os grupos pode ter prejudicado o ganho de força nos pacientes, refletindo num efeito aquém do esperado da medicação. Entretanto, a influência do treinamento de força associado ao tratamento farmacológico fugia ao escopo do estudo. Como todos os pacientes incluídos eram sedentários e foram submetidos ao mesmo protocolo de reabilitação física, tal efeito deletério, no entanto, foi mitigado. Por fim, o conjunto de resultados descritos nesta dissertação serve como embasamento para a discussão da associação de corticoide e de AH no tratamento conservador da OA.

7. CONCLUSÃO

7.1. O tratamento com a associação entre viscosuplementação e dexametasona não apresenta citotoxicidade para as células presentes na cápsula articular em experimentos *in vitro*.

7.2. O tratamento dos pacientes com viscosuplementação e dexametasona em associação promove melhora clínica da rigidez, função e diminuição da dor até 3 meses após o tratamento.

7.3. O tratamento dos pacientes com viscosuplementação e dexametasona em associação ou isoladamente não promoveu melhora da força muscular ou propriocepção no período avaliado.

8. ANEXOS

8.1. Anexo I – Termo de Consentimento Livre Esclarecido



MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(De acordo com as normas da resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466 de 12/12/2012)

Você está sendo convidado a participar da pesquisa **“Análise do papel condroprotetor de um ácido hialurônico de alto peso molecular aliado à função condroestimuladora do corticóide dexametasona em pacientes com osteoartrite no joelho”**. Você foi selecionado ao acaso e sua participação não é obrigatória. A qualquer momento você poderá desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em relação ao pesquisador ou com a instituição.

O objetivo deste estudo é verificar os efeitos, sobre a dor e limitação causadas pela artrose do joelho, de um medicamento que substitui o líquido sinovial encontrado no joelho e da associação deste mesmo medicamento com um corticóide.

Sua participação na pesquisa consistirá em ser submetido à infiltração no joelho com a medicação que substitui o líquido sinovial ou com a associação dessa mesma medicação e um corticóide. Nem você nem seu médico saberão se você recebeu somente a medicação ou a medicação e o corticóide. Tal fato tem como objetivo ter uma avaliação mais fiel do efeito da medicação. O uso da medicação isoladamente e da associação com corticóide já constituem práticas reconhecidas na medicina, tendo sido obtidos bons resultados com ambos os tratamentos.

Além disso, você terá de responder a um questionário visando avaliar o efeito da medicação/associação com corticóide na sua qualidade de vida e capacidade de realizar atividades da vida diária. Este questionário será respondido no dia da aplicação, seis semanas, 3, 6 e 12 meses após a aplicação. Você será também submetido a exame físico nas mesmas datas em que responder ao questionário, visando verificar o funcionamento do joelho submetido à infiltração.

Os riscos relacionados a essa infiltração são de reação alérgica local, que se apresenta com vermelhidão, inchaço e dor na articulação. Tais alterações costumam durar por um a três dias e normalmente cessam com compressa gelada e uso de anti-inflamatórios. Há raros casos descritos de infecção na articulação que necessitem drenagem da articulação, uso de antibióticos e internação hospitalar.

Os benefícios relacionados com a sua participação são: promover melhores resultados com o uso de tal medicação/associação, aumentando o nosso conhecimento sobre o seu uso e os pacientes que venham utilizá-la no futuro. Tal medicação possui custo elevado no mercado e a comprovação de seus benefícios permitirá que enfatizemos a sua distribuição pelo Sistema Único de Saúde para paciente que não disponham de recursos financeiros para a sua aquisição.

As informações obtidas através da pesquisa são confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Os dados serão divulgados de forma a não possibilitar a sua identificação. Todos os questionários e avaliações serão identificados por sequência numérica de forma que somente os pesquisadores terão acesso ao nome dos pacientes envolvidos.

Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço para contato com o pesquisador principal, podendo tirar dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

Rio de Janeiro, _____ de _____ de 2014.

Declaro que entendi os objetivos e condições de minha participação na pesquisa e concordo em participar

Assinatura do Voluntário

Assinatura do Pesquisador Responsável

Pesquisador Responsável: Dr. Phelippe Augusto Valente Maia

Endereço: Av Brasil, 500 – Centro Especializado do Joelho - Telefone: 2134-5000.

8.2. Anexo II - Formulário de Avaliação do Paciente pré e pós Tratamento

PROJETO DE PESQUISA:

"Análise do papel condroprotetor de um ácido hialurônico de alto peso molecular aliado à função condroestimuladora do corticóide *dexamethasona* em pacientes com osteoartrite no joelho"

FORMULÁRIO DE AVALIAÇÃO

PACIENTE: _____

PRONTUÁRIO: _____

DATA: _____

AVALIAÇÃO CLÍNICA

ARCO DE MOVIMENTO: _____

CREPITAÇÃO ARTICULAR: () SIM () NÃO

EIXO MECÂNICO: () NORMAL () VARO () VALGO

Fez USO DE ANTI-INFLAMATÓRIO NAS ÚLTIMAS 72h: () SIM () NÃO

AVALIAÇÃO RADIOGRÁFICA

EIXO MECÂNICO: () NORMAL () VARO () VALGO

CLASSIFICAÇÃO DE KELLGREN-LAWRENCE: () 0 () 1 () 2 () 3 () 4

- 0- NENHUMA ALTERAÇÃO RADIOGRÁFICA CARACTERÍSTICA DE AO
- 1- PRESENÇA DE MÍNIMO OSTEÓFITO SEM DIMINUIÇÃO DO ESPAÇO ARTICULAR
- 2- PRESENÇA DE MÍNIMO OSTEÓFITO COM MÍNIMA DIMINUIÇÃO DO ESPAÇO ARTICULAR
- 3- PRESENÇA DE MÍNIMO OSTEÓFITO COM MODERADA DIMINUIÇÃO DO ESPAÇO ARTICULAR
- 4- ESPAÇO ARTICULAR QUASE OU TOTALMENTE DIMINUÍDO COM ESCLEROSE DO OSSO SUBCONDAL

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO: () IDADE 40-60 ANOS () AHLBACH I-III () EIXO NORMAL

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO: () HISTÓRIA DE TRAUMA/INFECÇÃO/CIRURGIA PRÉVIA NA ARTIC

() USO NO CONDROPROTETOR/CORTICOIDE/VISCOSSUP <1ANO

() IMC >35 Kg/m²

() ALERGIA A PÓLEN E PRODUTOS DERIVADOS DE AVES

ETAPA: () PRÉ () 2 SEM () 6 SEM () 3 M () 6M () 12M

LADO APLICADO: () DIR () ESQ

8.3. Anexo III – Ficha de Fisioterapia



INSTITUTO NACIONAL DE
TRAUMATO-ORTOPEDIA

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA

Ficha de Fisioterapia

Paciente: _____

Indicação: Gonoartrose

Objetivos: Analgesia e diminuição do processo inflamatório/Alongamento da musculatura posterior de coxa/ Reforço da musculatura do quadríceps com ênfase no vasto medial oblíquo (preferência por exercícios isométricos)

Rio , ____/____/____.

8.4. Anexo IV – Questionário de Avaliação WOMAC (Western Ontario McMaster Universities Osteoarthritis Index)

PROJETO DE PESQUISA:

“Análise do papel condroprotetor de um ácido hialurônico de alto peso molecular aliado à função condroestimuladora do corticóide *dexamethasona* em pacientes com osteoartrite no joelho

”

SEÇÃO A

INSTRUÇÕES PARA OS PACIENTES

As perguntas a seguir se referem a intensidade da dor que você está atualmente sentindo devido a artrite de seu joelho. Para cada situação, por favor, coloque a intensidade da dor que sentiu nas últimas 72 horas (Por favor, marque suas respostas com um “X”).

Pergunta: Qual a intensidade da sua dor?

1-Caminhando em um lugar plano.

Nenhuma ☐ Pouca ☐ Moderada ☐ Intensa ☐ Muito intensa ☐

2- Subindo ou descendo escadas.

Nenhuma ☐ Pouca ☐ Moderada ☐ Intensa ☐ Muito intensa ☐

3- A noite deitado na cama.

Nenhuma ☐ Pouca ☐ Moderada ☐ Intensa ☐ Muito intensa ☐

4- Sentando-se ou deitando-se.

Nenhuma ☐ Pouca ☐ Moderada ☐ Intensa ☐ Muito intensa ☐

5. Ficando em pé.

Nenhuma ☐ Pouca ☐ Moderada ☐ Intensa ☐ Muito intensa ☐

SEÇÃO B

INSTRUÇÕES PARA OS PACIENTES

As perguntas a seguir se referem a intensidade de rigidez nas juntas (não dor), que você está atualmente sentindo devido a artrite em seu joelho nas últimas 72 horas. Rigidez é uma sensação de restrição ou dificuldade para movimentar suas juntas (Por favor, marque suas respostas com um “X”).

1. Qual é a intensidade de sua rigidez logo após acordar de manhã?

Nenhuma ☐ Pouca ☐ Moderada ☐ Intensa ☐ Muito intensa ☐

2. Qual é a intensidade de sua rigidez após se sentar, se deitar ou repousar no decorrer do dia?

Nenhuma ☐ Pouca ☐ Moderada ☐ Intensa ☐ Muito intensa ☐

SEÇÃO C

INSTRUÇÕES PARA OS PACIENTES

As perguntas a seguir se referem a sua atividade física. Nós chamamos atividade física, sua capacidade de se movimentar e cuidar de você mesmo(a). Para cada uma das atividades a seguir, por favor, indique o grau de dificuldade que você está tendo devido à artrite em seu joelho durante as últimas 72 horas (Por favor, marque suas respostas com um “X”).

Pergunta: Qual o grau de dificuldade que você tem ao:

1 - Descer escadas.

Nenhuma ☐ Pouca ☐ Moderada ☐ Intensa ☐ Muito intensa ☐

PROJETO DE PESQUISA:

“Análise do papel condroprotetor de um ácido hialurônico de alto peso molecular aliado à função condroestimuladora do corticóide *dexamethasona* em pacientes com osteoartrite no joelho

”

2- Subir escadas.

Nenhuma ☐ Pouca ☐ Moderada ☐ Intensa ☐ Muito intensa ☐

3- Levantar-se estando sentada.

Nenhuma ☐ Pouca ☐ Moderada ☐ Intensa ☐ Muito intensa ☐

4- Ficar em pé.

Nenhuma ☐ Pouca ☐ Moderada ☐ Intensa ☐ Muito intensa ☐

5- Abaixar-se para pegar algo.

Nenhuma ☐ Pouca ☐ Moderada ☐ Intensa ☐ Muito intensa ☐

6- Andar no plano.

Nenhuma ☐ Pouca ☐ Moderada ☐ Intensa ☐ Muito intensa ☐

7- Entrar e sair do carro.

Nenhuma ☐ Pouca ☐ Moderada ☐ Intensa ☐ Muito intensa ☐

8- Ir fazer compras.

Nenhuma ☐ Pouca ☐ Moderada ☐ Intensa ☐ Muito intensa ☐

9- Colocar meias.

Nenhuma ☐ Pouca ☐ Moderada ☐ Intensa ☐ Muito intensa ☐

10- Levantar-se da cama.

Nenhuma ☐ Pouca ☐ Moderada ☐ Intensa ☐ Muito intensa ☐

11- Tirar as meias.

Nenhuma ☐ Pouca ☐ Moderada ☐ Intensa ☐ Muito intensa ☐

12- Ficar deitado na cama.

Nenhuma ☐ Pouca ☐ Moderada ☐ Intensa ☐ Muito intensa ☐

13- Entrar e sair do banho.

Nenhuma ☐ Pouca ☐ Moderada ☐ Intensa ☐ Muito intensa ☐

14 - Se sentar.

Nenhuma ☐ Pouca ☐ Moderada ☐ Intensa ☐ Muito intensa ☐

15- Sentar e levantar do vaso sanitário.

Nenhuma ☐ Pouca ☐ Moderada ☐ Intensa ☐ Muito intensa ☐

16- Fazer tarefas domésticas pesadas.

Nenhuma ☐ Pouca ☐ Moderada ☐ Intensa ☐ Muito intensa ☐

17- Fazer tarefas domésticas leves.

Nenhuma ☐ Pouca ☐ Moderada ☐ Intensa ☐ Muito intensa ☐

OBRIGADO POR RESPONDER ESTE QUESTIONÁRIO

Orthopaedic Research Society

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHLBACK S. Osteoarthritis of the Knee. A radiographic investigation. *Acta Radiol Diagn (Stockh)*. Suppl 277:7-72.1968.

AKIYAMA H, CHABOISSIER MC, MARTIN JF, SCHEDL A, DE CROMBRUGGHE B. The transcription factor Sox9 has essential roles in successive steps of the chondrocyte differentiation pathway and is required for expression of Sox5 and Sox6. *Genes Dev*. 16 (2):2813-28.2002.

ALTMAN R, ASCH E, BLOCH D, BOLE G, BORESTEIN D, BRANDT K. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum*. 29(8):1039-1949.1986.

ANDRIACCHI TP, MUNDERMANN A, SMITH RL, ALEXANDER EJ, DYRBY CO, KOO S. A framework for the in vivo pathomechanics of osteoarthritis at the knee. *Ann Biomed Eng*. 32 (3): 447-457.2004.

AROCKIARAJ J, KORULA RJ, OOMMEN AT, DECASAHAYAM S, WANKHAR S, VELKUMAR S. Proprioceptive changes in the contralateral knee joint following anterior cruciate injury. *Bone Joint J*.95-B(2):188-91. 2013.

ARROLL B, GOODYEAR-SMITH F. Corticosteroid injections for osteoarthritis of the knee: metaanalysis. *BMJ*. 10 (1):1-5.2004.

ASTEPHEN JL, DELUZIO KJ, CALDWELL GE, DUNBAR MJ. Biomechanical changes at the hip, knee, and ankle joints during gait are associated with knee osteoarthritis severity. *J Orthop Res.* 26(3):332–341.2008.

BAGGA H, BURKHARDT D, SAMBROOK P, MARCH L. Longterm effects of intraarticular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.* 33(5):946–950. 2006.

BAKER-LEPAIN JC, LANE NE. Role of bone architecture and anatomy in osteoarthritis. *Bone.* 51(2):197-203.2012.

BANURRU RR, NATOV NS, OBADAN IE, PRICE LL, SCHMID CH, MCALINDON TE. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis *Arthritis Rheum.* 15;61(12):1704-11. 2009.

BARRETT DS, Proprioception: function after anterior cruciate reconstruction. *J Bone Joint Surg Br.* 73(5):833–7. 1991.

BELLAMY N, CAMPBELL J, ROBINSON V, GEE T, BOURNE R, WELLS G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev.* (2):CD005321.2006.

BENNEL KL, WRIGLEY TV, HUNT MA, LIM BW, HINMAN RS. Update on the role of muscle in the genesis and management of knee osteoarthritis. *Rheum DisClin North Am.* 39 (1):145-176. 2013

BEYNNON BD, JOHNSON RJ, COUGHLIN KM. IN: DELEE JC, DREZ D, MILLER MD, editors. Relevant biomechanics of the knee. *Orthopaedic Sports Medicine.* p. 577–1595. 2003.

BEYNNON BD, RYDER SH, KONRADSENN L, JOHNSON RJ, JOHNSON K, RENSTROM PA. The effect of anterior cruciate ligament trauma and bracing on knee proprioception. *AM J SPORTS MED.* 27(2):150–5. 1999.

BIAN L, STOKER A M, MARBERRY K M, ATESSHIAN G A, COOK J L. Effects of Dexamethasone on the Functional Properties f Cartilage Explants During Long-Term Culture. *American Journal Sports Medicine.* 38 (1): 78-85. 2010.

BJORDAL JM, KLOVNING A, LJUNGGREN AE, SLORDAL L. Short-term efficacy of phar- macotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Eur J Pain.* 11(2):125-38.2007.

BLAGOJEVIC MC, JINKS A, JEFFERY EKP, JORDAN. “Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis”. *Osteoarthritis and Cartilage.* 18 (1): 24–33. 2010.

BRANDT KD, BLOCK JA, MICHALSKI JP. Efficacy and safety of intra-articular sodium hyaluronate in knee osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res.* 385:130-143. 2001.

BRYAN LR, SCOTT ML. The Sensorimotor System, Part II: The Role of Proprioception in Motor Control and Functional Joint Stability. *Journal of Athletic Training*, 37(1):80-84. 2002.

CAMANHO GL. Tratamento da osteoartrite do joelho. *Rev Bras Ortop.* 36(2): 135-140. 2001.

CAMPOS GC, REZENDE MU, PAILIO AF, FRUCCHI R. Adding Triamcinolone improves Viscosupplementation: A Randomized Clinical Trial. *Clin Orthopedic Research* 471(1): 613-620. 2012.

CARTER ND, JENKINSON TR, WILSON D, JONES DW, TORODE AS. Joint position sense and rehabilitation in the anterior cruciate ligament deficient knee. *Br J Sports Med.* 31(3):209-12. 1997.

CASH RM, GONZALEZ MH, GARST J, BARMADA R, STERN SH. Proprioception after arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 12(1):172-8. 1996.

CHRISTENSEN K, DOBLHAMMER G, RAU R, VAUPEL J W, Ageing populations: the challenges ahead. *The lancet* Vol 374, (9696), 1196-1208. 2009

CHRISTENSEN R, BARTELS EM, ASTRUP A, BLIDDAL H. Symptomatic efficacy of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*.16(4):399-408. 2008.

COIMBRA IB, PASTOR EH, GREVE JMD, PUCCINELLI MLC, FULLER R, CAVANCANTI FS. Osteoartrite (Artrite): *Tratamento Rev Bras Reumatol*.44(6): 450-453.2004.

CONROZIER T, JEROSCH J, BEKS P, KEMPER F, EULLER-ZIEGLER L, BAILLEUL F. Prospective, multi-centre, randomized evaluation of the safety and efficacy of five dosing regimens of viscosupplementation with hylan G-F 20 in patients with symptomatic tibio-femoral osteoarthritis: a pilot study. *Arch Orthop Trauma Surg*.129 (3):417–423.2009.

CORRIGAN JP, CASHMAN WF, BRADY MP. Proprioception in the cruciate deficient knee. *J Bone Joint Surg Br*.74(5):247–50. 1992.

CREAMER P. Intra-articular corticosteroid treatment in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 11(2):41-421. 1999.

DE OLIVEIRA DC, BARBOZA SD, DA COSTA FD, CABRAL MP, Silva VM, DIONISIO VC. Can pain influence the proprioception and the motor behavior in subjects with mild and moderate knee osteoarthritis? *BMC Musculoskelet Disord* . 27;15:321. 2014.

DHILLON MS, BALI K, VASISTHA RK. Immunohistological evaluation of proprioceptive potential of the residual stump of injured anterior cruciate ligaments. *Int Orthop*.34(5):737–41. 2010.

DOUGADOS M, NGUYEN M, BERDAH L, MAZIÉRES B, VIGNON E, LEQUESNE M. ECHODIAH Investigators Study Group. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: Echodiah, a three year, placebo-controlled trial: evaluation of the chondromodulating effect of diacerein in OA of the hip. *Arthritis Rheum*.44(11):2539-47.2001.

EHLERS EM, BEHRENS P, WUNSCH L, KUHNEL W, RUSSLIES M. Effects of hyaluronic acid on the morphology and proliferation of human chondrocytes in primary cell culture. *Ann Anat*.183(1):13-7.2001.

FAHEY M, MITTON E, MUTH E, BS, ROSENTTHAL AK. Dexametahsone Promotes CPPD Formation By Articular Chondrocytes. *Journal Rheumatology*.36 (1) 163-168.1999.

FELSON DT, ANDERSON JJ, NAIMARK A, WALKER AM, MEENAN RF. *Obesity and knee osteoarthritis. The Framingham Study*.*Ann Intern Med*. 1;109(1):18-24.. 1988.

FREMERIEY RW, LOBENHOFFER P, ZEICHEN J, SKUTEK M, BOSCH U, TSCHERNE H. Proprioception after rehabilitation and reconstruction in knee with deficiency of the anterior cruciate ligament. *J Bone Joint Surg Br*.82(6):801–6.2000.

FURMAN BD, OLSON SA, GULIAK F. The development of posttraumatic arthritis after articular fracture. *J Orthop Trauma*.20(10):719-25.2006.

GARNETT WR. Clinical implications of drug interactions with coxibs. *Pharmacotherapy*. 21(10):1223-32.2001.

GHEZ C., SAINBURG R. Proprioceptive control of interjoint coordination. *Can J Physiol Pharmacol*.73(2):273-84.1995.

GIANNOUDIS PV, TZIOUPIS C, PAPATHANASSOPOULOS A, OBAKPO NOVWE O, ROBERTS C. Articular step-off and risk of post-traumatic osteoarthritis: *Evidence today*. *Injury*.41(10):986–995. 2010.

GOKELER A, BENJAMINSE A, HEWETT TE, LEPHART SM, ENGBRETSSEN L, AGEBERG E. Proprioceptive deficits after ACL injury: are they clinically relevant? *Br J Sports Med*.46(3): 180–92.2012.

GOMIS A, PAWLAK M, BALAZS EA, SCHMIDT RF, BELMONTE C. Effects of different molecular weight elastoviscous hyaluronan solutions on articular nociceptive afferents. *Arthritis Rheum*.50 (1):314-26. 2004.

GORDON J, GHEZ C. Muscle receptors and spinal reflexes: the stretch reflex. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, eds. *Principles of Neural Science*. 3rd ed. New York, NY: Elsevier Science. 564–580. 1991.

GRIGG P. Peripheral neural mechanisms in proprioception. *J Sport Rehabil.*3:2–17. 1994.

HÉROUX ME, TREMBLAY F. Weight discrimination after anterior cruciate ligament injury: a pilot study. *Arch Phys Med Rehabil.*86(7):1362–8. 2005.

HOCHBERG MC, ALTMAN RD, APRIL KT, BENKHALTI M, GUYATT G, MCGOWAN J, TOWHEED T, WELCH V, WELLS G, TUGWELL P. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*; 64:465-474.2012.

HOGERVOST T, BRAND RA. Mechanoreceptors in joint function. *J Bone Joint Surg Am.*80(9):1365-78.1998.

HOLLANDER JL, The use of intra-articular hydrocortisone, its analogs and higher ester in osteoarthritis. *Ann N Y Acad Sci.* 61(2):511-6.1955.

HOUSMAN L, ARDEN N, SCHNITZER TJ, BIRBARA C, CONROZIER T, SKREPNIK N, WEI N, BOCKOW B, WADELL D, TAHIR H, HAMMOND A, GOUNILLE P, SANSON BJ, ELKINS C, BAILLEUL F. Intra-articular hylastan versus steroid for knee osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2,22(7):1684-92. 2014.

HUANG TL, CHANG CC, LEE CH, CHEN SC, LAI CH, TSAI CL. Intra-articular injections of sodium hyaluronate (Hyalgan®) in osteoarthritis of the knee. A randomized,

controlled, double-blind, multicenter trial in the Asian population. *BMC Musculoskelet Disord.* 12(11):221–228.2011.

HUEBNER DK, SHRIVE NG, FRANK CB. Dexamethasone inhibits inflammation and Cartilage Damage in a New Model of Post-Traumatic Osteoarthritis. *Journal of Orthopedic Research.* 22568:1-7. 2013.

HURLEY MV, SCOTT DL, REES J, NEWHAM DJ. Sensorimotor changes and functional performance in patients with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 56:641–648.1997.

HURLEY MV, SCOTT DL. Improvements in quadriceps sensori- motor function and disability of patients with knee osteoarthritis following a clinically practicable exercise regime. *Br J Rheumatol.* 37(1):1181–1187.1998.

INADA M, YASUI T, NOMURA S, MIYAKE S, DEGUCHI K, HIMENO M, SATO M, YAMAGIWA H, KIMURA T, YASUI N. Maturational disturbance of chondrocytes in Cbfa1-deficient mice. *Dev Dyn.* 214, 279-90.1999.

JAMES OS, MURRAY J, GROSS EL. “Non-Arthroplasty Treatment of Osteoarthritis of the Knee”. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons.* 22(4):256–60. 2014.

JAMI L. Golgi tendon organs in mammalian skeletal muscle: functional properties and central actions. *Physiol Rev.* 72(1):623–666. 1992.

JOHANSSON H. Role of knee ligaments in proprioception and regulation of muscle stiffness. *J Electromyogr Kinesiol.* 1(3):158–79. 1991.

JOHN R, HUNTER D, IRRGANG J, JONES MH, LEVY B, MARX R, SNYDER-MACKLER L. Treatment of Osteoarthritis of the Knee (Nonarthroplasty). *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons.* 17(9):591–600. 2010.

JOHNSON, VICTORIA L, DAVID J. HUNTER. “The epidemiology of osteoarthritis”. Best Practice & Research Clinical Rheumatology, Osteoarthritis: *Moving from Evidence to Practice.* 28 (1): 5–15. 2014.

JORDAN KM, ARDEN NK, DOHERTY ME. Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 62:1145-1155. 2013.

JU SB, PARK GD, KIM SS. Effects of proprioceptive circuit exercise on knee joint pain and muscle function in patients with knee osteoarthritis. *J Phys Ther Sci.* 27(8):2439-4. 2015.

JUBB RW, PIVA S, BEINAT L, DACRE J, GISHEN P. A one-year, randomised, placebo (saline) controlled clinical trial of 500-730 kDa sodium hyaluronate (Hy- algan) on

the radiological change in osteoarthritis of the knee. *Int J Clin Pract.* 57(6):467-74. 2003.

KATO Y, MUKUDAI Y, OKIMURA A, SHIMAZU A, NAKAMURA S. Effects of hyaluronic acid on the release of cartilage matrix proteoglycan and fibronectin from the cell matrix layer of chondrocyte cultures: interactions between hyaluronic acid and chondroitin sulfate glycosaminoglycan. *J Rheumatol Suppl.*43(1):158-9. 1995.

KELLGREN JH, JEVREY M, BALL J. Atlas of standard radiographs. Vol 2. *Oxford: Blackwell Scientific*, 1963.

KELLGREN JH, LAWRENCE JS. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Annals of the rheumatic diseases.* 16(4):494-502.1957.

KELLGREN JH. Osteoarthritis in Patients and Populations. *Br Med Journal.* 2:1-6. 1979.

KERKHOF HJ, LORIES RJ, MEULENBELT I, JONSDOTTIR I, VALDES AM, ARP P. A genome-wide association study identifies an osteoarthritis susceptibility locus on chromosome 7q22. *Arthritis Rheum.* 62(2):499-510. 2010.

KEYES GW, CARR AJ, MILLER RK, GOODFELLOW JW. The radiographic classification of medial gonarthrosis. Correlation with operation methods in 200 knees. *Acta Orthop Scand.* 63 (5):497-501.1992.

KOENIG KM, ONG KL, LAU EC, VAIL TP, BERRY DJ, RUBASH HE, KURTZ S, BOZIC KJ. The use of hyaluronic acid and corticosteroid injections among Medicare patients with knee osteoarthritis. *J. Arthroplast.* 31, 351-355, 2016.

KRASNOKUTSKY S, ATTUR M, PALMER G. Current concepts in the pathogenesis of osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 16 (Suppl 3): S1-S3.2008.

LANE NE, BRANDT K, HAWKER G, PEEVA E, SCHREYER E, TSUJI W. OARSI-FDA initiative: defining the disease state of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 19(5): 478-82. 2011.

LEE HM, CHENG CK, LIAU JJ. Correlation between proprioception, muscle strength, knee laxity, and dynamic standing balance in patients with cronic anterior cruciate ligament deficiency. *Knee*. 16(5): 387-391.2009.

LEE SC, RHA DW, CHANG WH. Rapid analgesic onset of intra-articular hyaluronic acid with ketorolac in osteoarthritis of the knee. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 24(1):31-38.2011.

LEFEBVRE V, HUANG W, HARLEY VR, GOODFELLOW PN, DE CROMBRUGGHE B. SOX9 is a potent activator of the chondrocyte-specific enhancer of the pro alpha1(II) collagen gene. *Mol Cell Biol.*17(1): 2336-46.1997.

LEIGHTON R, AKERMARK C, THERRIEN R, RICHARDSON JB, ANDERSON M, TODMAN MG, ARDEN NK. NASHA hyaluronic acid vs. methylprednisolone for knee

osteoarthritis: a prospective, multi-centre, randomized, non-inferiority trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 22(1):17-25. 2014.

LI X, SHAH A, FRANKLIN P. Arthroscopic debridement of the osteoarthritic knee combined with hyaluronic acid (Orthovisc®) treatment: a case series and review of the literature. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*.3(1): 1-8.2008.

LIKAVAINIO T, LYYTINEN T, TYRVAINEN E, SIPILA S, AROKOSKI JP. Physical function and properties of quadriceps femoris muscle in men with knee osteoarthritis. *Arch Phys Med Rehabil*. 89(11):2185-2194.2008.

LOESER RF. Aging and osteoarthritis: the role of chondrocyte senescence and aging changes in the cartilage matrix. *Osteoarthritis Cartilage*. 17(8):971-979.2009.

LORIES RJ, LUYTEN FP. The bone-cartilage unit in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 7(1):43-9. 2011.

LOTZ M. Osteoarthritis in review: Biological. *Osteoarthritis Research Society International*.20(1): 192-196.2012.

LOUGHLIN J, DOWLING B, CHAPMAN K, MARCELLINE L, MUSTAFA Z, SOUTHAM L. Functional variants within the secreted frizzled- related protein 3 gene are associated with hip osteoarthritis in females. *Proc Natl Acad Sci USA*. 101(26):9757-62. 2004.

LURATI A, LARIA A, MAZZOCCHI D, RE K.A, MARRAZZA M, SCARPELLINI M. Effects of hyaluronic acid (HA) viscosupplementation on peripheral Th cells in knee and hip osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage. Osteoarthritis Research Society International*. 23(1):88-93.2015.

MATTHEWS GG. Brain motor mechanisms. In: Matthews GG, ed. *Neuro - biology Molecules, Cells & Systems*. Malden, MA: Blackwell Science Inc. 234. 1997.

MAUVIEL A, DAIREAUX M, HARTMANN DJ, GALERA P, LOYAU G, PUJOL JP. Effects of unsaponifiable extracts of avocado/soybeans (PIAS) on the production of collagen by cultures of synoviocytes, articular chondrocytes and skin fibroblasts. *Rev Rhum Mal Osteoartic*.56(2):207-11.1989.

MCDERMONT I. Meniscal tears, repairs and replacement: their relevance to osteoarthritis of the knee. *Br J Sports Med*. 45(4):292-297.2011.

MESSIER SP, LEGAULT C, LOESER RF, VAN ARSDALE SJ, DAVIS C, ETTINGER WH. Does high weight loss in older adults with knee osteoarthritis affect bone-on-bone joint loads and muscle forces during walking? *Osteoarthritis Cartilage*.19(1): 272-280.2011.

MEULENBELT I, Osteoarthritis year 2011 in review: genetics. *Osteoarthritis Cartilage*.20(3):218-22. 2012.

MEYERK, PALMER JW. The polysaccharide of vitreous humor. *J Biol Chem.* 107(1):629-634.1934.

MIYAMOTO Y, MABUCHI A, SHI D, KUBO T, TAKATORI Y, SAITO S. A functional polymorphism in the 50 UTR of GDF5 is associated with susceptibility to osteoarthritis. *Nat Genet.* 39(4): 529-33. 2007.

MOSMANN T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J Immunol Methods.* 65(1-2):55-63.1983.

MYERS JB, WASSINGER CA, LEPHART SM. Sensoriomotor contribution to shoulder stability: effect of injury and rehabilitation. *Man Ther.* 11(3):197–201. 2006.

NAVARRO-SARABIA F, CORONEL P, COLLANTES E, NAVARRO FJ, DE LA SERRA AR, NARANJO A. A 40-month multicenter, randomized placebo-controlled study to assess the efficacy and carry-over effect of repeated intra-articular injections of hyaluronic acid in knee osteoarthritis: the AMELIA project. *Ann Rheum Dis.*70 (11):1957-62.2011.

NECAS J, BARTOSIKOVA L, BRAUNER P, KOLAR J. Hyaluronic acid (hyaluronan): a review. *Veterinirmi Medicina.*53(8): 397-411.2008.

NG LJ, WHEATLEY S, MUSCAT GE, CONWAY-CAMPBELL J, BOWLES JE, BELL DM, TAM PP, CHEAH KS, KOOPMAN P. SOX9 binds DNA, activates transcription, and

coexpresses with type II collagen during chondrogenesis in the mouse. *Dev. Biol.* 183:108–121.1997.

OIESTAD BE, JUHL CB, EITZEN, THORLUND JB. Knee extensor muscle weakness is a risk factor for development of knee osteoarthritis. A systematic review and meta-analysis. Osteoarthritis and Cartilage. *Osteoarthritis Research Society International*.23: 171-177.2015.

OSTERGAARD M, HALBERG P. Intra-articular corticosteroids in arthritic disease: a guide to treatment. *BioDrugs*. 9(1):95-103.1998.

PAP G, MACHNER A, NEBELUNG W, AWISCUS F. Detailed analysis of proprioception in normal and ACL-deficient knees. *J Bone Joint Surg Br*.81(5):764–8.1999.

PAVELKA K, UEBELHART D. Efficacy evaluation of highly purified intra-articular hyaluronic acid (Sinovial®) hylan G-F20 (Synvisc®) in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis. A double-blind, controlled, randomized, parallel-group non-inferiority study. *Osteoarthritis Cartil.* 19(11):1294–1300.2011.

PAVELKÁ, KAREL, JINDRISKA GATTEROVÁ, MARTA OLEJAROVÁ, STANISLAV MACHACEK, GIAMPAOLO GIACOVELLI, E LUCIO C. ROVATI. “Glucosamine Sulfate Use and Delay of Progression of Knee Osteoarthritis: A 3-Year, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study”. *Archives of Internal Medicine*. 162(18):2113–23.2002.

PELLETIER JP, MARTEL-PELLETIER J, ABRAMSON SB. Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implication for the selection of new therapeutic targets. *Arthritis Rheum.* 44(6):1237-1247.2001.

PEYRON JG.A new approach to the treatment of osteoarthritis: viscosupplementation. *Osteoarthritis Cartilage.* 1(2):85-87.1993.

PLAAS A, LI J, RIESCO J, DAS R, SANDY JD, HARRISON A. Intraarticular injection of hyaluronan prevents cartilage erosion, periarticular fibrosis, and mechanical allodynia and normalizes stance time in murine knee osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 13(2):R46.2011.

POBRE RA. Lower extremity angular malunion: Evaluation and surgical correction. *Journal of the American Academy of Orthopedic Surgeons.*11(5):302-311.2003.

Principles of Neural Science. 3rd ed. New York, NY: Elsevier Science; 1991:533–547.

Projeção da população do Brasil por sexo e idade – 1980-2050 database on the Internet. IBGE. 2008. Available from:http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2008/projecao.

PYNE D, IOANNOU Y, MOOTOO R, BHANJI A. Intra-articular steroids in Knee osteoarthritis: a comparative study of triamcinolone hexacetonide and methylprednisolone acetate. *Clin Rheumatology.*23(1):116-120.2004.

RAYNAULD JP, BCKLAND-WRIGHT C, WARD R, HARAOUI B. Safety and Efficacy of long term intraarticular Steroid in Osteoarthritis of the Knee.*Arthritis & Rheumatism*.2003,48,370-377.

REIDER B, ARCAND MA, DIEHL LH, MROCZEK K, ABULENCIA A, STROUD CC. Proprioception of the knee before and after anterior cruciate ligament reconstruction. *Arthroscopy*.19(1):2-12. 2003.

REZENDE M U, CAMPOS G C. Viscosuplementação, *Revista Brasileira de Ortopedia*.47(2):160-164.2012.

REZENDE MU, DE CAMPOS GC, PAILO AF, FRUNCHI R, PASQUALLIN T, CAMARGO OP. Parqve- Project Arthritis Recovering Quality of life by Means of Education Short-term Outcomr in a Randomized Clinical trial. *J Arthritis*.2(2):113. 2013.

REZENDE MU, GOBBI RG. Tratamento medicamentoso da osteoartrite do joelho. *Rev Bras Ortop*. 44(1):14-19.2009.

RIEMANN BL, LEPHART SM. The sensorimotor system, part I: the physiologic basis of functional joint stability. *J Athl Train*.37(1):71-9. 2002a.

RIEMANN BL, LEPHART SM. The sensorimotor system, part II: the role of proprioception in motor control and functional joint stability. *J Athl Train*.37(1):80-4. 2002b.

ROMAN-BLAS JA, CASTANEDA S, LARGO R, HERRERO-BEAUMONT G. Osteoarthritis associated with estrogen deficiency. *Arthritis Res Ther.* 11(5);241.2009.

ROZENTAL TD, SCULCO TP. Intra-articular corticosteroids: an updated overview. *Am J Orthop* (Belle Mead NJ).29(12):18-23.2000.

SALLES JI, COSSICH VRA, AMARAL MV, MONTEIRO MT, CAGY M, MOTTA G. Electrophysiological correlates of the Threshold to Detection of Passive Motion: an investigation in professional volleyball athletes with and without atrophy of the infraspinatus muscle. *Bio Med Research International.* 13(2):634-891.2013.

SANDERS JO, HEGNESS MH, MURRAYJ, PEZOLD R, DONNELLY P. The American Academy of Orthopaedic Surgeons Appropriate Use Criteria on the Non-Arthroplasty Treatment of Osteoarthritis of the Knee. *J Bone Joint Surg Am.*16;96(14):1220-1221.2014.

SCHMIDT R, LEE T. Motor control and learning: a behavioral emphasis. 5 ed. Champaign: Human Kinetics. 2011.

SEGAL NA, GLASS NA. Is quadriceps muscle weakness a risk factor for incident or progressive knee osteoarthritis? *Phys Sportsmed* 2011;39(4):44-50.

SEKYA I, KOOPMAN P, TSUJIK, MERTIN S, HARLEY V, YAMADA Y, SHINOMIA K, NIFUJIA, NODA M. Dexamethasone enhances SOX9 expression in chondrocytes. *J Endocrinol.*;169(3):573-9.2001.

SHAKOOR N, FURMANOV S, NELSON DE, LI Y, BLOCK JA Pain and its relationship with muscle strength and proprioception in knee OA: results of an 8-week home exercise pilot study. *J Musculoskelet Neuronal Interact.*;8(1):35-42. 2008.

SHARMA L Proprioceptive impairment in knee osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.*;25(2):299-314,1999.

SHARMA L, CHMIEL JS, ALMAGOR O, FELSON D, GUERMAZI A, ROEMER F. The role of varus and valgus alignment in the initial development of knee cartilage damage by MRI: the most study. *Ann Rheum Dis.* 72(2):235-240.2013.

SHEN J, Li S, CHEN D. TGF- β signaling and the development of osteoarthritis.. *Bone Res.*;2. pii: 14002, 2014.

SHERINGTON CS. On the proprioceptive system, especially in its reflex aspects. *Brain.*29(2):467-482.1906.

SIENGDEE P, RADEERON T, KUANOON S, EUPAVVO T, PRADIT W, CHOMDEI S, ONGCHAI S, NEANYVONGNANIT K. Effects of corticosteroids and their combinations with hyaluronan on the biochemical properties of porcine cartilage explants. *BMC Vet Res.*Dec 4;11(1):298. 2015.

SINGER JM, ANDRADE DF. Analysis of longitudinal data. In: Sen P.K., Rao C.R., editors. Handbook of statistics: bio-environmental and public health statistics. *North Holland Amsterdam*: pp. 115–160. 2000.

SKINNER HB, BARACK RL, COOK SD. Age-related decline in proprioception. *Clin Orthop Relat Res.*(184):208-11. 1984.

SLEMENDA C, BRANDT KD, HEILMAN DK, MAZZUCA S, BRAUNSTEIN EM, KATZ BP. Quadriceps weakness and osteoarthritis of the knee. *Ann Intern Med.* 127(2):97-104.1997.

SMITH TO, KING JJ, HING C. The effectiveness of proprioceptive-based exercise for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* 32(11):3339-51.2012.

SOLOMONOW M, KROGSGAARD M. Sensorimotor control of knee stability. A review. *Scand J Med Sci Sports.*11(2):64–80. 2001.

SOWERS MR, Karvonen-Guitierrez CA .The evolving role of obesity in the knee osteoarthritis.*Curr Opin Rheumatol.* 22(5):533-537.2010.

STRAUSS E, HART J, MILLER M. Hyaluronic Acid Viscosupplementation and Osteoarthritis Current uses and future directions. *Am J Sports Med.* 37:1636-1644.2009.

TOCHIGI Y, BUCKWALTER JA, MARTIN JA, Distribution and progression of chondrocyte damage in a whole-organ model of human ankle intra-articular fracture. *J Bone Joint Surg Am*.93(6):533–539.2011.

TORRES R, VASQUES J, DUARTE JA, CABRI JM. Knee proprioception after exercise-induced muscle damage. *Int J Sports Med*. 31(6):410–5. 2010.

TREMBLAY F, ESTEPHAN L, LEGENDRE M, SULPHER S. Influence of local cooling on proprioceptive acuity in the quadriceps. *J Athl Train*.36(2):119–23. 2001.

TSENG SC, LIU W, FINLEY M, MCQUADE K. Muscle activation profiles about the knee during Tai-Chi stepping movement compared to the normal gait step. *J electromyogr Kinesiol*. 17(3):372–380.2007.

ULUCAY C, ALTINTAS F, UGUTMEN E, BEKSAC B. The use of arthroscopic debridement and viscosupplementation in knee osteoarthritis. *Acta Orthop Traumatol Turc*.41(5):337–342.2007.

VALDES AM, SPECTOR TD, TAMM A, KISAND K, DOHERTY SA, DENNISON EM. Genetic variation in the SMAD3 gene is associated with hip and knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 62(8):2347-2352. 2010.

VALERIANI M, RESTUCCIA D, DILAZZARO V. Central nervous system modification in patients with lesion of the anterior cruciate ligament of the knee. *Brain*. 119(1):1751-1762.1996.

WANG CT, LIN YT, CHIANG BL, LIN YH, HOU SM. High molecular weight hyaluronic acid down-regulates the gene expression of osteoarthritis-associated cytokines and enzymes in fibroblast-like synoviocytes from patients with early osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*.14(12):1237-1247. 2006.

WEINBERGER M, TIERNEY WM, BOOHER P, KATZ BP. Can the provision of information to patients with osteoarthritis improve a functional status? A randomized controlled trial. *Arthritis Rheum*.32(12):1577-1583.1989.

WONG M, CARTER DR. Articular cartilage functional histomorphology and mechanobiology: a research perspective. *Bone*. 33(3):1-13. 2013.

WYKE B. The neurology of joints. *Ann R Coll Surg Engl*.41(1):25-50.1967.

YOUN I, CHOI JB, CAO L. Zonal variations in the 3D morphology of the condron mensured in situ using a focal microscopy. *Osteoarthritis Cartilage*. 14(1):889-897. 2006.

ZENI JA, RUDOLPH K, HIGGINSON J S.Alterations in quadriceps and hamstrings coordination in persons with medial compartment knee osteoarthritis. *J Electromyogr Kinesiol*. 20(1):148-154.2010.

ZHANG W,MOSKOWITZ RW, NUKI G. OARSI recomendantions for the management of hip and knee osteoarthritis. Part II, *Osteoarthritis Cartilage* 16(1):137-162, 2008.

ZHAO Q, EBERSPAECHER H, LEFEBVRE V, DE CROMBRUGGHE B. Parallel expression of Sox9 and Col2a1 in cells undergoing chondrogenesis. *Dev. Dyn.* 209(1):377-386.1997.