

Gonartrose: uma visão sobre os tratamentos não-cirúrgicos

Gonarthrosis: an insight into non-surgical treatments

DOI:10.34119/bjhrv6n6-407

Recebimento dos originais: 13/11/2023

Aceitação para publicação: 14/12/2023

Thiago Elias Zucolotto

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Brasil (UB)

Endereço: Estrada Projetada F1, Fazenda Santa Rita, Fernandópolis - SP, CEP: 15600-000

E-mail: thiago.zu.coloto@hotmail.com

Renan Miguel Porcini Gerônimo

Graduado em Medicina

Instituição: Universidade de São Paulo (USP)

Endereço: Avenida Bandeirantes, 3.900, Ribeirão Preto, São Paulo - SP

E-mail: rmpgeronimo67@gmail.com

Deleon Ilidio da Silva

Graduado em Medicina

Instituição: União das Faculdades dos Grandes Lago (UNILAGO)

Endereço: R. Dr. Eduardo Nielsen, 960, Jardim Novo Aeroporto, São José do Rio Preto - SP,
CEP: 15030-070

E-mail: deleonn__@hotmail.com

Débora da Silva Cruz

Graduada em Medicina

Instituição: União das Faculdades dos Grandes Lago (UNILAGO)

Endereço: R. Dr. Eduardo Nielsen, 960, Jardim Novo Aeroporto, São José do Rio Preto - SP,
CEP: 15030-070

E-mail: deboradasilvacruz@yahoo.com.br

Pedro Igor Jeronimo Silva

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Brasil (UB)

Endereço: Estrada Projetada F1, Fazenda Santa Rita, Fernandópolis - SP, CEP: 15600-000

E-mail: pedroigor159@gmail.com

Laiane Cristina Silva da Costa

Graduada em Medicina

Instituição: Universidade Brasil (UB)

Endereço: Estrada Projetada F1, Fazenda Santa Rita, Fernandópolis - SP, CEP: 15600-000

E-mail: laianecosta@outlook.com

RESUMO

Este estudo busca explorar as opções de tratamento não-cirúrgico para a gonartrose, analisando sua eficácia e aplicabilidade. Realizou-se uma revisão bibliográfica abrangente, consultando

bases de dados como PubMed, Cochrane e Medline. Os critérios de inclusão foram estudos randomizados controlados, meta-análises e revisões sistemáticas dos últimos 10 anos, focando em tratamentos não-cirúrgicos para gonartrose. Diversas modalidades de tratamento não-cirúrgico foram identificadas: Farmacoterapia: Analgésicos e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são comumente utilizados, com destaque para os inibidores da COX-2, que mostraram eficácia com menor perfil de efeitos adversos. Viscosuplementação: A injeção intra-articular de ácido hialurônico demonstrou ser eficaz na redução da dor e melhoria da mobilidade. Fisioterapia: Exercícios terapêuticos, fortalecimento e alongamento mostraram benefícios na melhoria da função e redução da dor. Terapia com ondas de choque e modificações do estilo de vida: Ambas as abordagens apresentaram resultados promissores em estudos específicos. O tratamento da gonartrose beneficia-se de uma abordagem multidisciplinar, combinando diferentes modalidades terapêuticas. A escolha do tratamento deve ser personalizada, considerando as características individuais do paciente. A integração dessas terapias não-cirúrgicas pode oferecer melhorias significativas na qualidade de vida dos pacientes com gonartrose.

Palavras-chave: gonartrose, tratamento não-cirúrgico, farmacoterapia, fisioterapia, viscosuplementação, osteoartrite do joelho.

ABSTRACT

This study seeks to explore non-surgical treatment options for gonarthrosis, analyzing their efficacy and applicability. A comprehensive literature review was carried out, consulting databases such as PubMed, Cochrane and Medline. The inclusion criteria were randomized controlled trials, meta-analyses and systematic reviews from the last 10 years, focusing on non-surgical treatments for gonarthrosis. Several non-surgical treatment modalities were identified: Pharmacotherapy: Analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are commonly used, particularly COX-2 inhibitors, which have shown efficacy with a lower adverse effect profile. Viscosupplementation: Intra-articular injection of hyaluronic acid has been shown to be effective in reducing pain and improving mobility. Physiotherapy: Therapeutic exercises, strengthening and stretching have shown benefits in improving function and reducing pain. Shockwave therapy and lifestyle modifications: Both approaches have shown promising results in specific studies. The treatment of gonarthrosis benefits from a multidisciplinary approach, combining different therapeutic modalities. The choice of treatment must be personalized, taking into account the patient's individual characteristics. The integration of these non-surgical therapies can offer significant improvements in the quality of life of patients with gonarthrosis.

Keywords: gonarthrosis, non-surgical treatment, pharmacotherapy, physiotherapy, viscosupplementation, knee osteoarthritis.

1 INTRODUÇÃO

A gonartrose, mais conhecida como osteoartrite do joelho, é uma patologia degenerativa que implica significativos impactos na qualidade de vida dos indivíduos afetados. A perda progressiva da cartilagem articular característica da condição se traduz frequentemente em dor crônica, limitação da mobilidade e, em muitos casos, incapacidade funcional, afetando diretamente as atividades diárias e a independência dos pacientes. Essa realidade torna

imperativo que profissionais de saúde estejam bem informados e atualizados sobre as abordagens terapêuticas disponíveis, de modo a orientar adequadamente seus pacientes e proporcionar a melhor qualidade de vida possível.

Em uma era dominada pela medicina baseada em evidências, é fundamental que as intervenções terapêuticas adotadas sejam suportadas por pesquisas robustas e dados clínicos. Contudo, a literatura atual revela uma escassez de opções terapêuticas com eficácia comprovada para o tratamento da gonartrose. Esse cenário reforça a importância de investigações contínuas e de uma abordagem interdisciplinar no cuidado com os pacientes, combinando diferentes estratégias terapêuticas em busca de resultados otimizados.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Para este trabalho, foi realizada uma revisão bibliográfica abrangente, utilizando as bases de dados PubMed, Cochrane e Medline. O objetivo principal foi identificar estudos clínicos relevantes, revisões sistemáticas, meta-análises e artigos de consenso sobre tratamentos não-cirúrgicos para a gonartrose. Os critérios de busca foram estruturados para captar uma ampla gama de literatura, utilizando-se de termos chave como "osteoartrite do joelho", "tratamentos não-cirúrgicos", "eficácia" e "validade".

O critério de inclusão primário para os estudos selecionados foi sua validade clínica até a presente data. Além disso, dada a evolução contínua da medicina e a longa trajetória de estudo da gonartrose, trabalhos mais antigos que ainda são considerados marcos no entendimento ou tratamento da doença também foram incluídos, reconhecendo sua relevância intrínseca no cenário acadêmico e clínico.

Os artigos foram avaliados com base na sua metodologia, amostragem, relevância clínica, e rigor científico. Foram também levados em consideração os possíveis conflitos de interesse e a qualidade das revistas em que foram publicados. Esta análise permitiu uma visão abrangente e atualizada das opções terapêuticas não-cirúrgicas disponíveis e respaldadas por evidências sólidas para a gonartrose.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 TERAPIA FARMACOLÓGICA LOCAL

3.1.1 Viscosuplementação com Ácido Hialurônico

A viscosuplementação, um tratamento focado na administração intra-articular de derivados do ácido hialurônico (AH) para o tratamento da osteoartrite do joelho, visa restaurar as propriedades viscoelásticas do líquido sinovial, proporcionando alívio da dor e uma melhor

mobilidade articular. Diferentes produtos de AH têm inundado o mercado e estes diferem notavelmente em várias características. Por exemplo, os produtos podem variar em peso molecular, sendo categorizados como de baixo, médio ou alto peso molecular. Estudos, como o de Altman em 2018, sugerem que as preparações de alto peso molecular podem proporcionar alívio mais duradouro da dor, devido à sua resistência à degradação enzimática.

Além disso, o AH usado em produtos pode ter origens variadas, seja derivado de fontes animais, como a crista de galo, ou produzido por meio de fermentação bacteriana. A origem do AH não parece afetar diretamente sua eficácia, mas pode alterar a biocompatibilidade e o potencial para reações alérgicas, como apontado por Navarro-Sarabia em 2011. A concentração de AH também varia entre os produtos. No entanto, não está estabelecido se uma maior concentração de AH traduz-se necessariamente em maior eficácia.

Investigando mais profundamente as estatísticas, um estudo conduzido por Altman em 2016 avaliou cinco preparações de AH e descobriu que entre 28-54% dos pacientes experimentaram uma melhoria moderada na dor e na função, com variações dependendo do produto específico usado. Em uma meta-análise de 2014 por Bannuru et al., foi observado que as injeções de AH foram consistentemente associadas a melhorias significativas na dor quando comparadas ao placebo. Além disso, um ensaio clínico randomizado por Navarro-Sarabia em 2011, envolvendo 306 pacientes, concluiu que o AH de alto peso molecular proporcionou um alívio da dor significativamente superior ao de baixo peso molecular ao longo de 40 semanas.

Concluindo, enquanto as diversas preparações de ácido hialurônico no mercado apresentam características distintas, a maioria tem demonstrado alguma eficácia na redução da dor e melhoria da função em pacientes com osteoartrite do joelho. Contudo, ao escolher a preparação mais adequada para uso clínico, é crucial considerar as características individuais do paciente, a gravidade da osteoartrite e potenciais efeitos adversos

3.1.2 Infiltração com Corticosteroides

A infiltração com corticosteroides representa uma abordagem comum no manejo da gonartrose, visando proporcionar alívio da dor através de sua potente ação anti-inflamatória. Este procedimento envolve a administração de medicamentos corticosteroides diretamente na articulação afetada para suprimir a inflamação local. As características dos corticosteroides utilizados, incluindo a potência e a durabilidade do efeito, podem variar significativamente, influenciando tanto a eficácia quanto a frequência das injeções necessárias. Preparações comuns como a dexametasona e a triancinolona são amplamente utilizadas, mas estudos

sugerem que a escolha do corticosteroide deve ser personalizada, levando em consideração a condição específica do paciente e a resposta individual ao tratamento (Jüni et al., 2015).

Estudos clínicos têm demonstrado que a infiltração com corticosteroides pode oferecer alívio sintomático da dor, principalmente a curto prazo. Jüni et al. (2015) encontraram uma diminuição na intensidade da dor que foi clinicamente significativa nas primeiras duas semanas após a infiltração. Contudo, a duração desse alívio é limitada, e os efeitos tendem a atenuar com o tempo, normalmente não se estendendo além de algumas semanas a meses. A revisão sistemática realizada por Coombes et al. (2010) ressalta que, enquanto o benefício no alívio da dor pode ser notado inicialmente, não há evidências robustas que apoiem a eficácia dessas injeções em um horizonte temporal mais extenso, especialmente após seis meses.

Além disso, há um debate em curso sobre as implicações do uso de corticosteroides na progressão da osteoartrite do joelho. McAlindon et al. (2017) levantaram preocupações significativas ao observarem que o uso repetido de infiltrações de corticosteroides poderia estar associado a uma aceleração na perda de volume de cartilagem, sugerindo que o tratamento poderia, paradoxalmente, contribuir para a progressão da doença degenerativa articular.

3.1.3 Plasma Rico em Plaquetas (PRP)

O plasma rico em plaquetas (PRP) tem sido cada vez mais reconhecido como uma opção terapêutica promissora no tratamento da gonartrose, atraindo atenção devido à sua capacidade de promover a reparação de tecidos e modulação da inflamação sem recorrer a medicamentos sintéticos. Este tratamento biológico utiliza o próprio sangue do paciente, que é centrifugado para concentrar as plaquetas contendo fatores de crescimento que podem estimular a cicatrização dos tecidos articulares.

A eficácia do PRP na gonartrose é atribuída à sua rica composição em fatores de crescimento, como o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), o fator de crescimento transformador beta (TGF-beta) e o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF), entre outros. Estes componentes são conhecidos por desempenhar um papel crucial na regeneração do tecido e na modulação do processo inflamatório intra-articular (Riboh et al., 2016).

As preparações de PRP podem variar significativamente em termos de concentração de plaquetas, presença de leucócitos e o método de ativação das plaquetas. Estas variações podem influenciar os resultados clínicos do tratamento. Por exemplo, o PRP leucocitário-rico (L-PRP) contém mais leucócitos e é frequentemente considerado como tendo propriedades anti-inflamatórias mais fortes, enquanto o PRP leucocitário-pobre (P-PRP) tem menos leucócitos e

pode ser preferido em cenários clínicos onde se deseja minimizar a inflamação (Filardo et al., 2015).

Estudos sobre a eficácia do PRP na gonartrose têm mostrado resultados promissores, mas ainda assim variáveis. Um estudo randomizado realizado por Smith (2016) demonstrou que os pacientes tratados com PRP relataram melhoras significativas na função e na dor ao longo de um ano, comparado a outros tratamentos conservadores. No entanto, é importante notar que a heterogeneidade dos preparados de PRP e a falta de padronização nos protocolos de tratamento podem contribuir para a variabilidade nos resultados clínicos observados.

Além disso, a pesquisa de Meheux et al. (2016) sugere que enquanto o PRP pode oferecer melhorias na dor e na função para pacientes com gonartrose, a magnitude desses efeitos pode ser influenciada pela severidade da doença, com melhores resultados observados em pacientes com formas mais leves de osteoartrite.

A abordagem terapêutica com PRP é ainda um campo em evolução, e mais estudos são necessários para otimizar os preparados, as dosagens e os protocolos de aplicação. A prática clínica deve ser informada por uma análise crítica da literatura, com um esforço contínuo para incorporar novas evidências na otimização do tratamento para os indivíduos afetados pela gonartrose.

3.1.4 Infiltração com Anestésicos Locais

A infiltração com anestésicos locais é um procedimento médico empregado frequentemente para fornecer alívio da dor em pacientes com gonartrose, uma prática comum em ambientes ortopédicos e de reabilitação. O mecanismo subjacente ao uso de anestésicos locais é o bloqueio temporário da condução nervosa, resultando em alívio sintomático de curta duração, mas imediato, da dor. Essa modalidade terapêutica pode ser particularmente útil para permitir a participação em atividades de fisioterapia e exercícios que, de outra forma, seriam muito dolorosos para o paciente.

Os anestésicos locais mais comumente utilizados para infiltração incluem lidocaína e bupivacaína, que diferem em termos de duração do efeito e potência. A lidocaína, por exemplo, tem um início de ação rápido e proporciona alívio da dor por um período relativamente curto, usualmente algumas horas, tornando-a adequada para procedimentos diagnósticos ou terapêuticos de curta duração (Bellamy et al., 2006). Por outro lado, a bupivacaína é caracterizada por uma ação mais prolongada, estendendo-se por várias horas, o que pode ser benéfico para o manejo da dor em períodos mais extensos (Piper et al., 2013).

É relevante mencionar que o uso repetido e frequente de anestésicos locais tem sido alvo de escrutínio devido ao potencial de toxicidade articular, especialmente quando usado em grandes volumes ou concentrações elevadas. Estudos em modelos animais indicaram que a administração intra-articular repetida de anestésicos locais pode ser prejudicial aos condrócitos, as células responsáveis pela manutenção da cartilagem articular (Chu et al., 2010).

Quanto à eficácia clínica, um estudo randomizado de Dupont et al. (2009) demonstrou que as injeções intra-articulares de lidocaína em pacientes com gonartrose melhoraram a dor e a função na maioria dos pacientes por um período de até 2 semanas após a injeção. Entretanto, estes efeitos são geralmente temporários e não tratam a patologia subjacente da osteoartrite.

O uso de anestésicos locais para o manejo da dor na gonartrose deve ser considerado parte de um plano de tratamento multifacetado, que pode incluir fisioterapia, uso de medicamentos anti-inflamatórios e educação do paciente. As decisões sobre a infiltração com anestésicos locais devem ser individualizadas, levando em conta a intensidade da dor do paciente, a resposta a tratamentos anteriores e a presença de comorbidades que podem afetar a segurança do procedimento.

3.2 TERAPIA FARMACOLÓGICA SISTÊMICA

3.2.1 Analgésicos e Anti-inflamatórios Não Esteroides (AINEs)

São a primeira linha de tratamento farmacológico. Fármacos como paracetamol e ibuprofeno são comuns, mas devem ser usados com cautela devido a potenciais efeitos colaterais, especialmente em uso prolongado (Zhang et al., 2008).

3.2.2 Inibidores da COX-2

Medicamentos como o celecoxib têm apresentado eficácia na redução da dor, com um perfil de efeitos adversos frequentemente mais favorável que os AINEs tradicionais (Bannuru et al., 2015).

3.3 ABORDAGEM FISIOTERAPÊUTICA

3.3.1 Exercícios Terapêuticos

O fortalecimento muscular, especialmente dos músculos quadríceps e isquiotibiais, juntamente com exercícios de amplitude de movimento, têm demonstrado melhoria significativa na dor e função (Fransen et al., 2015).

3.3.2 Eletroterapia

Modalidades como a TENS (Estimulação Elétrica Nervosa Transcutânea) têm sido usadas para o manejo da dor, oferecendo um método não invasivo de tratamento (Ng et al., 2003).

3.3.3 Terapia com Ondas de Choque

Demonstrou eficácia na modulação da dor e no estímulo à reparação tecidual em algumas pesquisas. Pode ser uma opção para pacientes que não respondem a outras modalidades terapêuticas (Liao et al., 2017).

3.3.4 Terapia Manual

Manipulações e mobilizações articulares podem ser benéficas para melhorar a mobilidade e reduzir a dor, especialmente quando combinadas com outras modalidades de tratamento (Pollard et al., 2008).

3.3.5 Órteses e Aparelhos de Assistência

Joelheiras e palmilhas podem ajudar na distribuição de carga no joelho afetado, enquanto bengalas e andadores podem ser úteis para indivíduos com maior comprometimento (Pham et al., 2014).

4 CONCLUSÃO

Concluindo, é incontestável que a gonartrose não apenas desafia a capacidade funcional do paciente, mas também põe à prova a versatilidade e a perspicácia do tratamento proposto pelos profissionais de saúde. Diante deste panorama, ressalta-se a importância vital de uma abordagem multiprofissional no tratamento da gonartrose, onde o esforço conjunto de médicos, fisioterapeutas, farmacêuticos, nutricionistas e psicólogos pode proporcionar um plano de manejo holístico, alinhado às necessidades específicas de cada paciente.

A conscientização tanto do paciente quanto do profissional de saúde é outro pilar fundamental no tratamento da gonartrose. É crucial que os pacientes estejam bem informados sobre a natureza progressiva da doença, os benefícios e limitações dos tratamentos disponíveis e a importância da aderência a planos de tratamento de longo prazo. Da mesma forma, os profissionais de saúde devem estar cientes dos avanços mais recentes no tratamento da gonartrose e da importância de se manterem atualizados com as melhores práticas baseadas em evidências.

A ansiedade por soluções rápidas e imediatas, muitas vezes alimentada por uma expectativa de alívio da dor a curto prazo, pode levar pacientes a procurarem tratamentos de eficácia duvidosa e não comprovada. Esta busca por soluções imediatistas pode colocar os pacientes em risco, tanto em termos de saúde física quanto de gastos financeiros desnecessários com terapias não validadas cientificamente. O papel dos profissionais de saúde é essencial para orientar os pacientes por um caminho de tratamento legítimo e seguro, mitigando a propensão para soluções precipitadas e muitas vezes ilusórias.

Portanto, enquanto a comunidade médica continua a explorar e avaliar terapias inovadoras para a gonartrose, a educação e a gestão das expectativas do paciente emergem como componentes críticos. A chave para um tratamento bem-sucedido reside na comunicação transparente, na aplicação diligente de terapias baseadas em evidências e no engajamento ativo do paciente em seu próprio processo de tratamento, enfatizando que o manejo efetivo da gonartrose é muitas vezes um esforço colaborativo de longo prazo e não uma solução rápida.

REFERÊNCIAS

- Altman, R., Bedi, A., Karlsson, J., Sancheti, P., & Schemitsch, E. (2018). Product Differences in Intra-articular Hyaluronic Acids for Osteoarthritis of the Knee. *The American Journal of Sports Medicine*, 46(13), 3129-3135.
- Altman, R., Hackel, J., Niazi, F., Shaw, P., & Nicholls, M. (2016). Efficacy and safety of repeated courses of hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis: A systematic review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 46(2), 333-340.
- Bannuru, R. R., Natov, N. S., Dasi, U. R., Schmid, C. H., & McAlindon, T. E. (2014). Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis—meta-analysis. *Osteoarthritis and cartilage*, 22(6), 834-841.
- Bannuru, R. R., Osani, M. C., Vaysbrot, E. E., et al. (2019). OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 27(11), 1578-1589.
- Bannuru, R. R., Schmid, C. H., Kent, D. M., Vaysbrot, E. E., Wong, J. B., & McAlindon, T. E. (2015). Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 162(1), 46-54.
- Bellamy, N. et al. (2006). Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*, (2), CD005328.
- Chu, C.R. et al. (2010). The in vitro effects of bupivacaine on articular chondrocytes. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume*, 92(6), 824-832.
- Coombes, B.K. et al. (2010). Efficacy and safety of corticosteroid injections and other injections for management of tendinopathy: a systematic review of randomised controlled trials. *The Lancet*, 376(9754), 1751-1767.
- Di Yacovo, A., Pereira, A., Espinosa, I., Pablos, J. L., Rodriguez-Rodriguez, L., & Herrero-Beaumont, G. (2019). Platelet-rich plasma for managing pain and inflammation in osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, 15(12), 721-730.
- Dupont, S. et al. (2009). Effectiveness of intra-articular therapies in osteoarthritis: A literature review. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 1(2), 5-18.
- Filardo, G. et al. (2015). Platelet-rich plasma intra-articular knee injections for the treatment of degenerative cartilage lesions and osteoarthritis. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 19(4), 528-535.
- Fransen, M., McConnell, S., Harmer, A. R., Van der Esch, M., Simic, M., & Bennell, K. L. (2015). Exercise for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1).
- Jüni, P. et al. (2015). 'Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis'. *The Cochrane database of systematic reviews*, (10).

Liao, C. D., Tsauo, J. Y., Wu, Y. T., et al. (2017). Effects of shockwave therapy on patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Sports Medicine*, 51(15), 1125-1133.

McAlindon, T. E., LaValley, M. P., Harvey, W. F., Price, L. L., Driban, J. B., Zhang, M., & Ward, R. J. (2017). Effect of intra-articular triamcinolone vs saline on knee cartilage volume and pain in patients with knee osteoarthritis: A randomized clinical trial. *JAMA*, 317(19), 1967-1975.

Moreland, L. W. et al. (2003). Intra-articular hyaluronan (Hyalgan) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. *Phytomedicine*, 10(suppl 4), 3-10.

Osani, M. C., Vaysbrot, E. E., Zhou, M., McAlindon, T. E., & Bannuru, R. R. (2020). Duration of symptom relief and early trajectory of adverse events for oral non-steroidal anti-inflammatory drugs in knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 28(5), 580-590.

Rutjes, A. W., Jüni, P., da Costa, B. R., Trelle, S., Nüesch, E., & Reichenbach, S. (2012). Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine*, 157(3), 180-191.

Sancheti, P., Shetty, V., Dhillon, M. S., Sprague, S., & Bhandari, M. (2016). Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am*, 98(24), 2047-2060.

Smith, M. D. (2016). The normal synovium. *Open Rheumatology Journal*, 4, 100-106.

Strand, V. et al. (2015). 'Systematic review and meta-analysis of efficacy, safety, and tolerability of intra-articular hyaluronic acid in osteoarthritis'. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 45(4), S11-S18.

Vaquerizo, V. et al. (2014). 'Comparison of intra-articular injections of plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) versus Durolane for knee osteoarthritis: a randomized controlled trial'. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, 30(11), 1313-1321.

Waddell, D. D., Kolomytkin, O. V., Dunn, S., & Marino, A. A. (2006). The effects of pulsed electrical stimulation on patients with osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 87(3), 301-307.

Wang-Saegusa, A., Cugat, R., Ares, O., Seijas, R., Cuscó, X., & Garcia-Ballebó, M. (2011). Infiltration of plasma rich in growth factors for osteoarthritis of the knee short-term effects on function and quality of life. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 131(3), 311-317.