

Int J Med Sci 2019; 16(1):156-166. doi:10.7150/ijms.26659 [Esse assunto](#)

Trabalho de Pesquisa

O direcionamento de ondas de choque no osso subcondral é mais adequado do que a cartilagem articular para osteoartrite do joelho

Wen-Yi Chou^{1,2}, Jai-Hong Cheng^{2,3}✉, Ching-Jen Wang^{1,2}✉, Shan-Ling Hsu^{1,2}, Jen-Hung Chen¹, Chien-Yiu Huang^{1,2}

1. Seção de Medicina Esportiva, Departamento de Cirurgia Ortopédica, Hospital Memorial Kaohsiung Chang Gung e Faculdade de Medicina da Universidade Chang Gung, Kaohsiung, Taiwan.
2. Centro de Medicina por Ondas de Choque e Engenharia de Tecidos, Hospital Memorial Kaohsiung Chang Gung e Faculdade de Medicina da Universidade Chang Gung, Kaohsiung, Taiwan.
3. Pesquisa Médica, Hospital Memorial Kaohsiung Chang Gung e Faculdade de Medicina da Universidade Chang Gung, Kaohsiung, Taiwan.

✉ Autores correspondentes: Ching-Jen Wang, MD Departamento de Cirurgia Ortopédica, Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital, 123 Tai-Pei Road, Niao Sung District, Kaohsiung, Taiwan 833. Tel.: 886-7-733-5279; Fax: 886-7-733-5515; E-mail: w281211 @adm.cgmh.or [Mais](#)

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença Creative Commons Attribution (CC BY-NC) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>). Consulte <http://ivyspring.com/terms> para obter os termos e condições completos.

Citação:

Chou WY, Cheng JH, Wang CJ, Hsu SL, Chen JH, Huang CY. O direcionamento de ondas de choque no osso subcondral é mais adequado do que a cartilagem articular para a osteoartrite do joelho. *Int J Med Sci* 2019; 16(1):156-166. doi:10.7150/ijms.26659. Disponível em <https://www.medsci.org/v16p0156.htm>

Nota Final

[Vai](#) Instrução de importação de arquivo

Resumo

Nosso estudo comparou os efeitos da terapia por ondas de choque extracorpórea (ESWT) no osso subcondral e na cartilagem articular no tratamento da osteoartrite (OA) precoce do joelho de ratos. Os ratos foram divididos em 5 grupos que incluíram grupo Sham, grupo Menisco (ESWT aplicado no menisco medial), grupo OA (artrotomia e menisectomia medial (MMx) e transecção do ligamento cruzado anterior (TLCA), grupo T(M) (artrotomia e MMx e ACLT seguido de ESWT no osso subcondral tibial medial) e grupo Cartilagem articular (artrotomia e MMx e ACLT seguido de ESWT na cartilagem articular medial). As avaliações incluíram as alterações patológicas da sinóvia, cartilagem articular e osso subcondral e comparadas com ESWT em o menisco, osso subcondral tibial medial e cartilagem articular. O ESWT (0,25 mJ/^{mm²} e 800 impulsos) não causou danos na cartilagem do menisco e no tecido da articulação quando comparado ao grupo Sham. Entre o tratamento dos grupos osteoartrosicos (grupos OA, T(M) e cartilagem articular), o grupo T(M) apresentou significância no exame anatomopatológico, análise micro-CT, pontuação de classificação da cartilagem e classificação das alterações da sinóvia em comparação com OA e cartilagem articular grupos ($P < 0,05$) no tratamento da OA precoce do joelho. Na análise imuno-histoquímica, o grupo T(M) aumentou significativamente a expressão de TGF- β 1, mas reduziu DMP-1, MMP-13 e ADAMTS-5 na cartilagem em comparação com o grupo OA e o grupo cartilagem articular ($P < 0,05$). Nossos resultados mostraram que o osso subcondral foi um alvo excelente do que a cartilagem articular para ESWT na osteoartrite precoce do joelho.

Keywords : terapia extracorpórea por ondas de choque, osteoartrite, cartilagem articular, joelho, regeneração tecidual

Introdução

A osteoartrite (OA) do joelho é causada por danos na cartilagem e no osso subjacente. OA de joelho é a causa mais comum de lesões condrais após os quarenta anos. As lesões degenerativas são de diferentes profundidades e formas. Esse dano pode se acumular ao longo do tempo e causar dor e rigidez nas articulações. O enrijecimento do osso subcondral resulta em menor absorção de choque e quebra da matriz da cartilagem [[1](#)]. A característica patológica da OA de joelho tem sido considerada como causa de uma inflamação significativa das estruturas articulares e periarticulares e destruição na organização da cartilagem [[2](#) - [5](#)]. A sustentação de peso também aumenta a lesão e desgasta o osso subcondral ao longo do tempo [[6](#)]. A perda da função biomecânica devido às rupturas do menisco e a perda da estabilidade do joelho devido ao dano ligamentar (particularmente o ligamento cruzado anterior) resultam em aumento da lesão da cartilagem [[6](#)]. Portanto, acredita-se que a progressão da OA de joelho envolve muitos fatores, incluindo destruição da cartilagem articular, fração e esclerose no osso subcondral, cisto ósseo e formação de osteófitos, deterioração da função muscular e inflamação na sinóvia e tendão do joelho. [[7,8](#)]. O tratamento da OA de joelho depende de vários fatores específicos, pelos critérios de seleção dos pacientes, vida diária com atividades, idade dos pacientes, causa da doença e graduação das lesões [[9](#) , [10](#)]. Embora a substituição total do joelho apresente índices satisfatórios de 81 a 90,3%, tanto o tratamento não cirúrgico quanto o procedimento de preservação articular ainda são favorecidos antes da artroplastia [[11](#) - [13](#)]. Para a OA precoce, um tratamento não cirúrgico inclui redução de peso, fortalecimento, exercícios aeróbicos de baixo impacto, educação neuromuscular e medicamentos anti-inflamatórios, injeção de plasma rico em plaquetas (PRP) [[9](#)]. Os procedimentos de preservação articular são geralmente preservados quando não respondem ao tratamento não cirúrgico, e incluem lavagem e desbridamento artroscópicos, artroplastia por abrasão, perfuração subcondral, microfratura, autoenxerto osteocondral, aloenxerto osteocondral, implante autólogo de condrocitos (ACI), ACI induzido por matriz (MACI), condroplastia artificial e bioscaffolds, terapia gênica [[14](#) - [16](#)]. Devido à natureza não invasiva, a aplicação emergente da terapia por ondas de choque extracorpórea (ESWT) no joelho com OA está sendo gradualmente notada [[17](#)].

ESWT tem demonstrado sucesso no tratamento de muitos distúrbios musculoesqueléticos, incluindo fascite plantar do calcanhar, tendinite calcificada do ombro, epicondilite lateral do cotovelo e não união de fratura de ossos longos [[17](#) - [19](#)]. Foi demonstrado que a ESWT induz respostas biológicas estimulando o crescimento interno da neovascularização associada a up-regulations de fatores de crescimento de angiogênese e osteogênese que levam à regeneração e reparo tecidual na junção tendão-osso de Aquiles em experimentos com animais [[19](#)]. Relatos anteriores também mostraram que a mecanotransdução é a principal via pela ESWT para induzir as respostas biológicas do mecanismo angiogênético e de regeneração tecidual em nível celular e molecular que produz efeitos terapêuticos na aplicação clínica [[20](#) , [21](#)]. Para o tratamento da OA de joelho, documentos indicam que o osso subcondral da tíbia medial é o alvo principal para ESWT e tem bom efeito em comparação com as diferentes localizações do joelho [[22](#) , [23](#)]. No entanto, a maioria dos tratamentos de regeneração no joelho OA visa a cartilagem articular. No entanto, a eficácia exata da ESWT na cartilagem articular do joelho OA não é clara. Portanto, realizamos um estudo comparativo em animais para esclarecer a eficácia e segurança da ESWT na cartilagem articular do compartimento medial e osso subcondral da tibial medial dos joelhos OA.

Materiais e métodos

O desenho experimental

Cinquenta ratas Sprague-Dawley (SD) fêmeas de 8 semanas de idade foram adquiridas da BioLASCO (Taipei, Taiwan) e mantidas adequadamente para o experimento. O protocolo IACUC do estudo animal foi aprovado pelo Comitê de Cuidados Animais do Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital. Todos os ratos foram mantidos no Laboratory Animal Center (Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital, Kaohsiung, Taiwan) por 1 semana antes dos experimentos. Eles foram alojados a 23 ± 1 °C com um ciclo claro e escuro de 12 horas, bem como comida e água. Os ratos SD foram divididos aleatoriamente em cinco grupos, que eram compostos por 10 ratos em cada grupo (Fig. [1](#)UMA). O grupo I foi designado como Sham. Eles receberam artrotomia simulada do joelho esquerdo sem transacionamento do ligamento cruzado anterior (TLCA) e meniscectomia medial (MMx). O Grupo II foi designado como Menisco. Eles receberam artrotomia sham do joelho esquerdo sem ACLT e MMx do joelho esquerdo e, em seguida, a onda de choque

aplicada na borda medial do menisco. O grupo III foi designado como OA. Os animais receberam ACLT e MMx de joelho esquerdo. O grupo IV foi designado como T(M). Os ratos receberam ACLT e MMx do joelho esquerdo e a onda de choque aplicada nos platôs mediais proximais da tíbia. O grupo V foi designado como cartilagem articular. Os animais receberam ACLT e MMx do joelho esquerdo e a onda de choque aplicada na superfície da cartilagem articular dos platôs proximais mediais da tíbia. Com 12 semanas de pós-operatório,

Procedimento cirúrgico

O joelho esquerdo foi preparado cirurgicamente estéril. Através de mini-artrotomia, o LCA foi seccionado com bisturi e a MM foi realizada excisando todo o menisco medial. A articulação do joelho foi irrigada e a incisão foi fechada. Antibióticos profiláticos com ampicilina, 50 mg/kg de peso corporal foram administrados por 5 dias após a cirurgia. No pós-operatório, os animais foram atendidos por um veterinário e os sítios cirúrgicos e as atividades dos animais foram observados diariamente.

Aplicação de ondas de choque

Nos grupos ESWT, ESWT foi realizado na primeira semana após a cirurgia, quando as feridas da operação do joelho cicatrizaram [24]. Os animais foram sedados com mistura de volume 1:1 de Rompun (5 mg/kg) + Zoletil (20 mg/kg) enquanto recebiam ESWT. A orientação por ultrassom (Toshiba Medical Systems Corporation, Tóquio, Japão) foi realizada antes do ESWT e permitiu o rastreamento preciso dos locais anatômicos da aplicação do ESWT. A fonte de onda de choque foi do DUOLITH® SD1 »ultra« (Storz Medical, Suíça) e os focos de aplicação da onda de choque foram escolhidos na região alvo usando a máquina de ultrassom (Figura 1 complementar). Para o grupo Menisco, cada animal recebeu ESWT aplicado na articulação medial do joelho esquerdo onde a borda medial do menisco. Para o grupo T(M), cada animal recebeu ESWT aplicado no local exato a 0,5 cm das linhas articulares e na tíbia a 0,5 cm da pele medial lateral horizontalmente [25]. Para o grupo cartilagem articular, cada animal foi colocado em decúbito dorsal com o joelho esquerdo fletido em ângulo máximo para expor a superfície cartilaginosa do platô da tíbia. A aplicação de 800 impulsos de onda de choque com densidade de fluxo de energia de 0,25 mJ/mm² foi realizada no côndilo femoral medial. A dosagem foi modificada com base em nossos estudos anteriores [22 , 23]. Após ESWT, os animais foram atendidos pelo veterinário até a escarificação.

Análise da densidade mineral óssea

Os valores de densidade mineral óssea dentro da região de interesse (ROI) na tíbia proximal medial e côndilos do fêmur distal das amostras articulares foram medidos usando absorciometria de raios X de dupla energia (DEXA) (Hologic QDR 4500 W, Hologic, EUA) em uma resolução de área de ^{pixel} em 640µm² .

As medidas do escore de lesão OA e área de lesão da tíbia

Todas as articulações do joelho foram separadas nas porções do fêmur e da tíbia e examinadas sob uma luneta de ampliação (Carl Zeiss, Alemanha). As lesões patológicas macroscópicas com alterações artríticas no côndilo femoral e no platô tibial foram identificadas e quantificadas separadamente pela escala semiquantitativa [26]. A gravidade do dano da superfície articular foi categorizada e pontuada da seguinte forma: (a) superfície intacta ou aparência normal = 0 ponto, (b) superfície áspera com fibrilação mínima ou uma leve descoloração amarelada = 1 ponto, (c) erosão da cartilagem estendendo-se nas camadas superficial ou média = 2 pontos, (d) erosão da cartilagem estendendo-se para as camadas profundas = 3 pontos, (e) erosão completa da cartilagem com osso subcondral exposto = 4 pontos. A pontuação média da lesão da OA foi obtida somando-se as pontuações médias do fêmur e da tíbia de cada animal e dividida pelo número de animais por grupo.

Para as medições de porcentagem da área da lesão, as superfícies totais de osteofise e lesão nos platôs mediais da tíbia foram traçadas manualmente usando o programa de software ImageJ (NIH, EUA) e as áreas foram determinadas usando o programa de análise ImagePro Plus (Media Cybernetics Inc.

EUA) [27]. As porcentagens de áreas de osteófitos e lesões foram calculadas como áreas de osteófitos e lesões divididas pelas áreas do platô medial da tíbia $\times 100\%$.

Análise de micro-CT

A parte proximal da tíbia e a parte distal do fêmur foram escaneadas por micro-CT scanner (Skyscan 1076; Skyscan, Luxemburgo, Bélgica) com tamanho de voxel isotrópico de $36 \times 36 \times 36 \mu\text{m}^3$, conforme descrito anteriormente [28]. A voltagem dos raios X foi fixada em 100 kV, e a corrente, em 100 μA . As projeções de raios-X foram obtidas em passo angular de 0,75 graus com uma faixa angular de varredura de 180 graus. As reconstruções das fatias de imagem foram realizadas com o software NRecon (Skyscan), e o processo gerou uma série de imagens planares de valores de cinza transversais. Os volumes de interesse (VOI) de gráficos ósseos foram reconstruídos com um método de contorno semiautomático pelo software Skyscan CT-Analyser (Skyscan) e parâmetros de volume ósseo (%), porosidade (%), espessura trabecular (μm) e o traço número por mm foram cálculos dos fêmures e tíbias. As espessuras das placas subcondrais do fêmur e da tíbia foram medidas pelo software DataViewer (Skyscan). A espessura da placa subcondral de cada corte foi definida como o valor médio de três medidas manuais de espessura nas áreas lateral, medial e periférica. Quatro imagens digitais dos cortes do plano sagital médio do fêmur e da tíbia foram usadas para análise de histomorfometria de espessura.

Pontuação de Mankin modificada e medições de espessura da cartilagem

As alterações degenerativas da cartilagem foram graduadas histologicamente usando o Mankin Score modificado para avaliar a gravidade da OA através da coloração com Safranina O. O sistema de pontuação incluiu o dano da superfície da cartilagem, perda de celulite, perda de coloração da matriz, perda de integridade da marca de maré e proporções do local da lesão. Os escores de Mankin modificados foram obtidos em uma escala de 0 a 33, além dos fatores analíticos [29]. As espessuras da cartilagem foram medidas por oito cortes não consecutivos, que obtidos em intervalos de 100 μm foram medidos por articulação do joelho. Coloração com Safranina-O que forneceu a discriminação de camada entre cartilagem não calcificada (UCC) e cartilagens calcificadas (CC). As áreas de cartilagem foram calculadas automaticamente pelo software ImageJ e as espessuras médias foram então determinadas como áreas divididas por comprimentos. As espessuras de UCC e CC foram reconfirmadas medindo a distância ponto a ponto da cartilagem individual, calculando a média de pelo menos seis medições por amostra.

Pontuação de sinovite e pontuação da camada de IL-1 β

Colorações de hematoxilina e eosina foram realizadas na avaliação da sinovite, marcando o espessamento do revestimento sinovial, hiperplasia celular e infiltração na cavidade articular e na sinóvia. Um esquema para a avaliação histopatológica das três características da sinovite crônica foi descrito em detalhes e as classificações de pontuação foram definidas como: 0-1 = sem sinovite; 2-4 = sinovite de baixo grau; 5-9 = sinovite de alto grau [30]. Para pontuação da camada de IL-1 β , a escala semiquantitativa da expressão de IL-1 β por IHC em camadas de células sinoviais foi indicada como: 0 = sem coloração; 1 = 1-10% de células com coloração positiva; 2 = 11-25% de células com coloração positiva; 3 = 26-50% de células com coloração positiva; 4 = 51-75% de células com coloração positiva; 5 = 76-100% [31].

Análise imunohistoquímica

Os espécimes de joelho colhidos foram fixados em solução de formaldeído a 4% em PBS por 48 horas e descalcificados com EDTA a 10% em PBS 0,1M. Os tecidos descalcificados foram incluídos em parafina. Os espécimes foram cortados longitudinalmente em seções de 5 μm de espessura e transferidos para lâminas revestidas com polilisina (Thermo Fisher Scientific, EUA). As colorações imuno-histoquímicas foram realizadas seguindo o protocolo da ilustração de operação do kit de imunocoloração (Abcam, EUA). Os cortes de tecido foram desparafinizados com xileno, hidratados com solução de etanol graduada e tratados com bloco de peróxido e reagentes bloqueadores de proteínas. Seções das amostras foram coradas com um anticorpo específico para IL-1 β a 1:100 (Santa Cruz Biotechnology, EUA), DMP-1 (LifeSpan BioSciences Inc., EUA) a 1:200 de diluição, TGF- β 1 a 1:200 (SpringBio, EUA), MMP-13 a 1:200 (EnoGene, USA) e ADAMTS-5 a 1:100 (Abcam) durante a noite para identificar os biomarcadores de condrogênese e condrodegradação. A

imunorreatividade nos espécimes foi demonstrada usando um conjugado de cabra anti-coelho peroxidase de rábano (HRP) e 3',3'-diaminobenzendina (DAB), que foram fornecidos no kit. As imunorreatividades foram quantificadas a partir de cinco áreas aleatórias em três cortes do mesmo espécime usando um microscópio Zeiss Axioskop 2 plus (Carl Zeiss, Alemanha). Todas as imagens de cada espécime foram capturadas usando uma câmera CCD fria (Media Cybernetics, EUA). As imagens foram analisadas usando o software de análise ImageJ (NIH, EUA) para obter a porcentagem de células com coloração positiva. A imunorreatividade nos espécimes foi demonstrada usando um conjugado de cabra anti-coelho peroxidase de rábano (HRP) e 3',3'-diaminobenzendina (DAB), que foram fornecidos no kit. As imunorreatividades foram quantificadas a partir de cinco áreas aleatórias em três cortes do mesmo espécime usando um microscópio Zeiss Axioskop 2 plus (Carl Zeiss, Alemanha). Todas as imagens de cada espécime foram capturadas usando uma câmera CCD fria (Media Cybernetics, EUA). As imagens foram analisadas usando o software de análise ImageJ (NIH, EUA) para obter a porcentagem de células com coloração positiva. A imunorreatividade nos espécimes foi demonstrada usando um conjugado de cabra anti-coelho peroxidase de rábano (HRP) e 3',3'-diaminobenzendina (DAB), que foram fornecidos no kit. As imunorreatividades foram quantificadas a partir de cinco áreas aleatórias em três cortes do mesmo espécime usando um microscópio Zeiss Axioskop 2 plus (Carl Zeiss, Alemanha). Todas as imagens de cada espécime foram capturadas usando uma câmera CCD fria (Media Cybernetics, EUA). As imagens foram analisadas usando o software de análise ImageJ (NIH, EUA) para obter a porcentagem de células com coloração positiva. Todas as imagens de cada espécime foram capturadas usando uma câmera CCD fria (Media Cybernetics, EUA). As imagens foram analisadas usando o software de análise ImageJ (NIH, EUA) para obter a porcentagem de células com coloração positiva. Todas as imagens de cada espécime foram capturadas usando uma câmera CCD fria (Media Cybernetics, EUA). As imagens foram analisadas usando o software de análise ImageJ (NIH, EUA) para obter a porcentagem de células com coloração positiva.

Análise estatística

SPSS ver. 17.0 (SPSS Inc., EUA) foi usado na análise estatística. Os dados calculados foram expressos como média \pm DP e ANOVA de uma via com testes de Tukey para post hoc (distribuição normal) foram usados para comparações de grupos. Os dados de classificação (distribuição não normal) foram utilizados o teste de Kruskal-Wallis para comparações de múltiplos grupos.

Resultados

ESWT aplicado na superfície da cartilagem articular do joelho OA

Existem muitos estudos que avaliaram os efeitos da ESWT em diferentes localizações do joelho com OA [[22](#), [23](#)]. No entanto, o efeito comparativo da ESWT no osso subcondral e na superfície da cartilagem articular do joelho OA ainda não está claro. Neste estudo, o ESWT foi aplicado na superfície da cartilagem articular da tíbia medial (grupo cartilagem articular) para tratamento do joelho de rato OA comparando com os grupos Sham, Menisco, OA e T(M) (osso subcondral) (Figura [1](#) A e Fig. [1](#) suplementar). Os dados patológicos mostraram que T(M) foram alterações significativas do que o grupo Cartilagem articular no escore de lesão OA ($1,60 \pm 0,21$ vs. $3,00 \pm 0,23$; $P < 0,05$), ângulo de extensão máximo ($26,22 \pm 4,00$ vs. $57,36 \pm 8,67$; $P < 0,05$), densidade da medula óssea ($0,34 \pm 0,03$ vs. $0,29 \pm 0,02$; $P < 0,05$) e lesão da tíbia medial ($55,43 \pm 8,32$ vs. $87,04 \pm 6,82$; $P < 0,05$) em comparação com o grupo OA ($3,40 \pm 0,20$, $59,36 \pm 9,04$, $0,27 \pm 0,01$ e $80,93 \pm 10,46$) (Figura [1](#) e Tabela [1](#)). Em contraste com a superfície da cartilagem articular, a ESWT no osso subcondral melhorou a regeneração do tecido na progressão das alterações da OA.

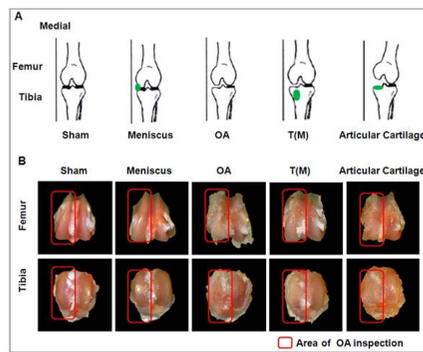
A fim de revelar a segurança da dosagem de ESWT aplicada no osso subcondral e no tecido cartilaginoso do joelho OA. ESWT ($0,25 \text{ mJ/mm}^2$; 800 impulsos) foi aplicado no menisco medial do joelho do rato (Figura [1](#) A). Descobrimos que não houve diferenças significativas entre os grupos Sham e Menisco no escore de lesão de OA ($0,00 \pm 0,00$ versus $0,05 \pm 0,05$), ângulo de extensão máxima ($19,12 \pm 1,65$ versus $19,91 \pm 1,87$), densidade da medula óssea ($0,35 \pm 0,02$ versus $0,34 \pm 0,04$) e lesão da tíbia medial ($0,00 \pm 0,00$ versus $0,00 \pm 0,00$), respectivamente (Tabela [1](#)). Esses dados mostraram que a dosagem de ESWT que usamos não causou danos à cartilagem e ao osso subcondral (Figura [1](#) B e Figura [2](#)).

Densidade mineral óssea e análise micro-CT

Os valores de densidade mineral óssea (DMO) dentro da região de interesse (ROI) na tíbia proximal medial e côndilos do fêmur distal da articulação foram apresentados na Figura 2 e na Tabela 1. Esses resultados demonstraram que a DMO do grupo T(M) aumentou significativamente ($0,34 \pm 0,03$) e a lesão medial da tíbia diminuiu ($55,43 \pm 8,32$) na tíbia em comparação com OA ($0,27 \pm 0,01$ e $80,93 \pm 10,46$) e cartilagem articular ($0,29$). $\pm 0,02$ e $87,04 \pm 6,82$) grupos (ambos $P < 0,05$).

figura 1

O desenho experimental e as comparações da aparência macroscópica dos côndilos femorais e platôs tibiais. (A) Esboços do joelho esquerdo mostraram os locais específicos de aplicação do ESWT (pontos verdes) em uma visão anteroposterior. (B) Observação grosseira da gravidade da osteoartrite em vistas transversais do fêmur (painel superior) e tíbia (painel inferior) após 12 semanas pós-tratamento. Os desgastes osteoartrosicos nos compartimentos mediais do joelho tornaram-se cada vez mais graves nos grupos OA e cartilagem articular do que no grupo T(M). Os desgastes osteoartrosicos não foram observados nos grupos Sham e Meniscus. A ampliação da imagem foi de 2x. Todos os ratos foram n=10.



[\(Ver em nova janela\)](#)

tabela 1

Análise patológica e micro-CT.

Análise		Farsa, falso	Menisco	OA	T(M)	Cartilagem articular
Análise patológica						
Escore de lesão de OA		0,00±0,00 ^{aC}	0,05±0,05 ^{aC}	3,40±0,20 ^{ac}	1,60±0,21 ^{ab}	3,00±0,23 ^{ac}
Ângulo de extensão máximo		19,12± ^{1,65b}	19,91± ^{1,87b}	59,36±9,04 ^{ac}	26,22± ^{4,00b}	57,36±8,67 ^{ac}
DMO (g/cm ²)		0,35± ^{0,02b}	0,34± ^{0,04b}	0,27±0,01 ^{ac}	0,34± ^{0,03b}	0,29±0,02 ^{ac}
Lesão medial da tíbia (%)		0,00±0,00 ^{aC}	0,00±0,00 ^{aC}	80,93±10,46 ^{ac}	55,43±8,32 ^{ab}	87,04±6,82 ^{ac}
Análise de micro-CT						
Sb.Th (µm)	Fêmur	296,15±16,16	294,43±8,50	311,32±58,88	284,51±20,93	304,19±41,63
	Tíbia	327,51± ^{11,05b}	330,98±18,60	260,71±46,30 ^{ac}	332,41± ^{20,55b}	301,66±50,00

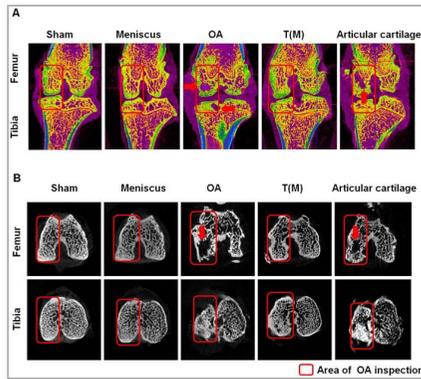
Análise		Farsa, falso	Menisco	OA	T(M)	Cartilagem articular
BV/TV %	Fêmur	^{2,31b} 58,66±	58,52 ±1,42b	^{ac} 48,79±5,30	^{4,63b} 59,29±	^{ac} 50,27±4,24
	Tíbia	^{2,21b} 58,85±	58,88 ±2,01b	^{ac} 44,19±4,14	^{2,44b} 62,59±	^{ac} 45,65±3,66
Tb.Th (µm)	Fêmur	^{4,74c} 149,75±	^{5,64c} 143,82±	157,48±21,20	^a 164,58±7,37	162,54±20,57
	Tíbia	^{aC} 146,07±8,50	^{aC} 150,85±7,81	^a 193,65±17,06	^a 187,85±13,35	^a 200,87±19,27
Tb.N (1/mm)	Fêmur	^{aC} 4,03±0,22	^{aC} 4,02±0,29	^a 2,97±0,53	^a 3,35±0,26	^{ac} 2,60±0,41
	Tíbia	^{aC} 3,94±0,31	^{aC} 4,04±0,40	^{ac} 2,07±0,21	^{ab} 2,89±0,38	^{ac} 2,07±0,28
Porosidade (%)	Fêmur	^{2,07b} 41,34±	^{1,27b} 41,48±	^{ac} 51,21±4,74	^{4,14b} 40,71±	^{ac} 49,73±3,79
	Tíbia	^{2,21b} 41,15±	^{2,01b} 41,12±	^{ac} 55,81±4,14	^{2,44b} 37,41±	^{ac} 54,35±3,66

Média±DP obtidos para todos os grupos experimentais com resultados estatísticos por ANOVA de uma via, exceto os escores de lesão de OA foram expressos como média ± SEM com resultados estatísticos pelo teste de Kruskal-Wallis. Significância estatística $p < 0,05$: a =Sham vs. outros grupos; b =OA vs. outros grupos; c = T(M) vs. outros grupos. Sb.Th = Espessura da placa subcondral, BV = Volume ósseo, TV = Volume do tecido, Tb.Th = Espessura do osso trabecular, Tb.N = Número do osso trabecular.

De acordo com a análise de micro-CT, as imagens de corte sagital e transversal do fêmur e da tíbia nos joelhos mostraram diferenças na microarquitetura trabecular entre os vários grupos de tratamento, conforme representado na Figura 2. Os cistos ósseos subcondrais foram claramente observados no fêmur e tíbia de OA (8 cistos foram observados em 10 joelhos) e grupos de cartilagem articular (7 cistos foram observados em 10 joelhos) (Figura 2 A e 2B: setas vermelhas) exceto grupo T(M). A análise das amostras representativas indicou que os grupos OA e cartilagem articular resultaram na deterioração da microarquitetura do osso trabecular, conforme demonstrado pela redução de Sb.Th, BV/TV, Tb.Th e Tb.N, em comparação com o Sham grupo no osso subcondral do fêmur e da tíbia (obviamente na tíbia, $P < 0,05$) (Tabela 1). Em contraste, a porosidade aumentou significativamente em resposta aos grupos OA e cartilagem articular em comparação com o grupo Sham ($P < 0,05$). Obviamente, o grupo ESWT em T(M) melhorou significativamente toda a microarquitetura do que os grupos OA e cartilagem articular ($P < 0,05$) (Tabela 1).

Figura 2

A análise micro-CT do fêmur distal e tíbia proximal em diferentes grupos. As imagens sagital (A) e transversal (B) das imagens de micro-TC mostraram as alterações das diferenças osteoartíticas nas estruturas ósseas subcondrais dos compartimentos medial do fêmur e tibial. As imagens com erosão óssea severa, cisto e esclerose óssea foram observadas nos grupos OA e cartilagem articular, enquanto o grupo T(M) mostrou formação óssea esclerótica leve a moderada devido à remodelação e regeneração óssea. A região de interesse (ROI) foi indicada em retângulo vermelho. A seta vermelha indicava cisto ósseo. Todos os ratos foram $n=10$.



[\(Ver em nova janela\)](#)

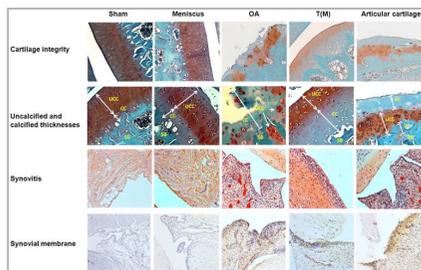
Análise da integridade da cartilagem articular

As funções normais da cartilagem articular dependem da integridade da composição molecular na matriz extracelular da cartilagem. No entanto, a OA causa a perda da integridade da cartilagem articular do dano e degradação da matriz extracelular da cartilagem. Como relatos anteriores, ESWT em T(M) é relatado para ter o efeito condroprotetor na cartilagem articular [22 , 32]. Aqui, aplicamos ESWT em T(M) e comparamos com a superfície da cartilagem articular para elucidar os efeitos de ambos os tratamentos no joelho OA. As alterações das composições da cartilagem foram medidas por coloração Safarine-O. Os dados mostraram que os grupos Sham, Menisco e T(M) têm a diferença estatisticamente significativa no dano da cartilagem, perda de celularidade, perda de coloração da matriz, perda da integridade da marca de maré e escore de Mankin modificado em comparação com os grupos OA e cartilagem articular ($P < 0,05$) (Figura 3 e Tabela 2).

As alterações na espessura da cartilagem não calcificada e calcificada foram medidas e observadas nos grupos Sham, Menisco, OA, T(M) e cartilagem articular. Os grupos Sham, Menisco e T(M) de cortes sagitais da cartilagem articular mostraram as zonas superficial, média e profunda intactas (Figura 3 : Integridade da cartilagem). As espessuras não calcificadas e calcificadas eram óbvias para definir nestes grupos (Tabela 2). Em contraste, os grupos OA e cartilagem articular mostraram o desenvolvimento de fissuras verticais, perda de glicosaminoglicanos, formação de aglomerados de condrócitos e erosão da matriz (Figura 3 : Integridade da cartilagem e Tabela 2). Os componentes estruturais da cartilagem dos grupos OA e cartilagem articular foram obviamente indicativos de processos anormais de reparo. Além disso, o cálculo das espessuras não calcificadas e calcificadas ficou sem sentido. Os resultados demonstraram que ESWT no osso subcondral foi melhor do que a superfície da cartilagem articular para melhorar a regeneração da cartilagem e da matriz extracelular no joelho OA.

Figura 3

A análise da cartilagem e membrana sinovial. Para a integridade da cartilagem, os grupos OA e cartilagem articular apresentaram danos mais graves da cartilagem em comparação com outros grupos pela coloração com Safranina-O. A ampliação da imagem foi de 200x. Nas medidas das espessuras do UCC e CC, os grupos OA e cartilagem articular apresentaram pequenas camadas de espessura CC devido às severas erosões nas regiões da cartilagem. A ampliação da imagem foi de 400x. Para avaliar o grau de sinovite pela coloração HE, os grupos OA e Cartilagem articular apresentaram os maiores níveis de camada celular, hiperplasia e infiltração celular nas membranas sinoviais quando comparados aos demais grupos. A ampliação da imagem foi de 200x. Na membrana sinovial da coloração IHC foi medido o nível de expressão de IL-1 β . O alto nível de acúmulo de camadas celulares e expressão de IL-1 β foram observados nos grupos OA e cartilagem articular do que nos outros grupos. A ampliação da imagem foi de 200x. Todos os ratos foram n=10.



[\(Ver em nova janela\)](#)

mesa 2

Análise patológica da cartilagem articular e da sinóvia.

Análise		Farsa, falso	Menisco	OA	T(M)	Cartilagem articular
Integridade da Cartilagem						
Danos na cartilagem		0,24 ^b 0,40±	0,00 ^b 0,20±	^{ac} 5,40±0,40	0,37 ^b 0,80±	^{ac} 5,20±0,20
Perda de celularidade		^{aC} 0,20±0,20	^{aC} 0,40±0,25	^{ac} 3,80±0,20	^{ab} 1,40±0,24	^{ac} 4,00±0,00
Perda de coloração da matriz		^{aC} 0,00±0,00	^{aC} 0,00±0,00	^{ac} 3,80±0,20	^{ab} 2,00±0,45	^{ac} 3,20±0,20
Perda de integridade da marca de maré		0,00 ^b 0,00±	0,00 ^b 0,00±	^{ac} 3,00±0,00	0,24 ^b 0,40±	^{ac} 2,60±0,24
Pontuação de Mankin Modificada		^{aC} 0,60±0,25	^{aC} 0,40±0,25	^{ac} 28,00±1,05	^{ab} 11,00±1,84	^{ac} 27,00±0,55
Espessura do UCC (µm)	Fêmur	239,75 ±10,79 ^c	232,89 [±] ^{9,66c}	sem significado	130,39±39,03 ^a	sem significado
	Tíbia	297,18 [±] ^{23,14c}	293,90 ±24,06 ^c	sem significado	135,06±24,44 ^a	sem significado
Espessura CC (µm)	Fêmur	49,14 ±9,99 ^c	45,68 [±] ^{15,32c}	sem significado	163,83±37,88 ^a	sem significado
	Tíbia	94,40 [±] ^{22,44c}	101,06 [±] ^{15,96c}	sem significado	165,96±40,20 ^a	sem significado
Classificação da sinóvia						
Revestimento da pontuação da célula		^{aC} 0,40±0,25	^{aC} 0,40±0,25	^{ac} 2,60±0,25	^{ab} 1,80±0,20	^{ac} 2,80±0,20
Presença de hiperplasia		^{aC} 0,00±0,00	^{aC} 0,00±0,00	^{ac} 2,80±0,20	^{ab} 1,60±0,25	^{ac} 2,60±0,25

Análise	Farsa, falso	Menisco	OA	T(M)	Cartilagem articular
Pontuação de infiltração celular	0,00±0,00 ^{aC}	0,00±0,00 ^{aC}	2,80±0,20 ^{ac}	1,60±0,25 ^{ab}	2,60±0,25 ^{ac}
Pontuação de sinovite	0,40±0,22 ^{aC}	0,40±0,22 ^{aC}	8,20±0,34 ^{ac}	5,00±0,40 ^{ab}	8,00±0,40 ^{ac}
Pontuação da camada beta de IL-1	0,33±0,17 ^{aC}	0,33±0,17 ^{aC}	2,22±0,22 ^{ac}	1,56±0,24 ^{ab}	2,33±0,20 ^{ac}

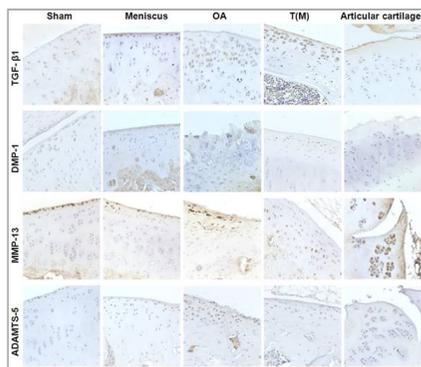
Para integridade da cartilagem, a média ± SEM obtidos para todos os grupos experimentais com resultados estatísticos pelo teste de Kruskal-Wallis, exceto as espessuras de UCC e CC foram expressas como média ± SD com resultados estatísticos por ANOVA de uma via. Para classificação da sinóvia, média ± SEM obtidos para todos os grupos experimentais com resultados estatísticos pelo teste de Kruskal-Wallis, significância estatística $p < 0,05$; a = Sham vs. outros grupos; b = OA vs. outros grupos; c = T(M) vs. outros grupos.

Análise da membrana sinovial na articulação após ESWT

As alterações histológicas da sinóvia na articulação OA são caracterizadas por células de revestimento, aumento da infiltração de células mononucleares e proliferação de vasos sanguíneos. No grupo T(M), as evidências histológicas mostraram que a sinovite inflamatória melhorou no joelho em relação aos grupos OA e cartilagem articular. Houve diferenças significativas no revestimento das pontuações de células, hiperplasia sinovial, pontuações de infiltração celular e pontuações de sinovite dos grupos Sham, Menisco e T(M) em comparação com os grupos OA e cartilagem articular ($P < 0,05$) (Figura 3 : Sinovite e Tabela 2: Graduação da sinóvia). A coloração da membrana sinovial de IHC para IL-1 β mostrou hiperplasia das camadas celulares e alto nível de expressão de IL-1 β nos grupos OA e cartilagem articular, mas todos foram reduzidos no grupo T(M). Além disso, a pontuação da camada de IL-1 β foi significativamente reduzida no grupo T(M) em comparação com os grupos OA e cartilagem articular ($P < 0,05$) (Tabela 2).

Figura 4

Os efeitos terapêuticos da ESWT nas proteínas de condrogênese (TGF- β 1 e DMP-1) e enzimas de degradação da cartilagem (MMP-13 e ADAMTS-5) nas regiões da cartilagem das articulações do joelho. A coloração IHC mostrou as expressões de TGF- β 1, DMP-1, MMP-13 e ADAMTS-5 em cada grupo. A ampliação da imagem foi de 400 \times . Todos os ratos foram n=10.



([Ver em nova janela](#)).

Medição da condrogênese e fatores de degradação da cartilagem

O TGF- β 1 e DMP-1 estão diretamente relacionados ao crescimento da cartilagem articular durante o desenvolvimento e proliferação celular. O nível de expressão de TGF- β 1 e DMP-1 foi medido por coloração imuno-histoquímica. Ambos os fatores foram significativamente aumentados no grupo T(M) ($70 \pm 9,9\%$ e $9 \pm 3,9\%$) em comparação com os grupos OA ($46 \pm 9,4\%$ e $4 \pm 1,9\%$) e Cartilagem articular ($52 \pm 7,2\%$ e $2 \pm 2,5\%$) ($P < 0,05$) (Figura 4, bem como Figura 5 A e 5 B).

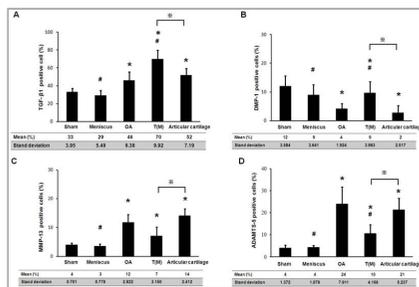
As metaloproteínas de matriz (MMPs) e agrecanases (ADAMTS) são as enzimas que degradam componentes da matriz extracelular da cartilagem na OA de joelho. Após o tratamento ESWT, MMP-13 e ADAMTS-5 foram medidos e encontrados diminuição significativa no grupo T(M) ($7 \pm 3,2\%$ e $10 \pm 4,1\%$, $P < 0,05$), mas não significativa no grupo cartilagem articular ($14 \pm 2,4\%$ e $21 \pm 5,2\%$) em comparação com o grupo OA ($12 \pm 2,8\%$ e $24 \pm 7,9\%$) (Figura 4 bem como Figura 5 C e 5 D).

Discussão

Ao contrário do alvo comum de tratamento da osteoartrite precoce do joelho, os objetivos da cartilagem articular, os principais achados do presente estudo mostraram que a cartilagem articular do joelho com OA inicial não respondeu à TOCE. O grupo cartilagem articular não apresentou diferença significativa na análise patológica, análise micro-CT, pontuação de classificação da cartilagem e classificação da sinóvia pela comparação com o grupo OA, exceto para o grupo T(M) (osso subcondral) no tratamento da OA inicial do joelho (Tabela 1 e 2). Na análise imuno-histoquímica, o grupo T(M) aumentou significativamente a expressão de TGF- β 1 e DMP-1, bem como reduziu MMP-13 e ADAMTS-5 na cartilagem da tibia em comparação com o grupo OA e o grupo Cartilagem articular ($P < 0,05$). Além disso, na comparação entre o grupo Sham e o grupo Menisco, descobrimos que não houve diferenças significativas no escore de lesão OA, ângulo de extensão máxima, densidade da medula óssea e lesão da tibia medial (Tabela 1) que indicaram que a dosagem de TOC que usamos não causar danos na cartilagem e no osso subcondral. Os resultados indicaram que a dosagem de ESWT que usamos foi segura para os tratamentos. Pela integração com estudo anterior [29], presumimos que a área alvo ideal para ESWT não é a cartilagem articular atenuada, mas o osso subcondral da tibia medial na osteoartrite precoce do joelho. Com o efeito da proteção subcondral pela ESWT, a progressão da OA do joelho foi retardada.

Figura 5

O nível de expressão de TGF- β 1, DMP-1, MMP-13 e ADAMTS-5 foi avaliado na porcentagem de células positivas. Apresentaram os resultados média \pm desvio padrão (DP) de 10 ratos em cada grupo. Os grupos comparados com Sham que foi indicado como significativo * ($P < 0,05$) e comparados com OA para indicar como # ($p < 0,05$) e comparados com T(M) para indicar como ※ ($p < 0,05$).



(Ver em nova janela)

As modalidades atuais para pacientes com osteoartrite sintomática precoce do joelho incluem participação em programas de autogestão [33, 34], fortalecimento [35, 36], exercícios aeróbicos de baixo impacto [37], educação neuromuscular [38] e atividade física sob supervisão do fisioterapeuta. A injeção de cortisona é comprovada para a redução da dor através do forte efeito anti-inflamatório, mas a injeção repetida enfraquece os ligamentos e

tendões ao longo do tempo e pode ser prejudicada para a cartilagem saudável [1]. Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) podem reduzir a dor, mas o uso prolongado pode agravar a irritação gastrointestinal, a pressão arterial e o risco de eventos cardiovasculares [9]. O desbridamento artroscópico, que é um procedimento mais invasivo, apresentou um resultado misto e pode não ser melhor que o placebo [40]. A redução de peso e a fisioterapia também foram relatadas como benéficas. No entanto, nenhum deles visava a regeneração, exceto popularmente a injeção de plasma rico em plaquetas (PRP). De acordo com uma revisão sistemática de estudos e experimentos pré-clínicos, propõe-se que a aplicação do PRP seja preferível ao tratamento do joelho [41]. Os pesquisadores relatam que o tratamento com PRP pode causar parte das alterações no ambiente articular e conduzir melhorias clínicas de curto prazo [42 - 44]. No entanto, ainda existem muitos fatores biológicos que devem ser motivo de preocupação com o desfecho clínico e a otimização da dosagem da injeção de PRP para o tratamento da OA de joelho. Comparado com o PRP, o ESWT apresenta a natureza não invasiva e o potencial de regeneração tecidual com menos variáveis operacionais.

Com a aplicação emergente de ESWT, foi proposto ser benéfico para a osteoartrite precoce do joelho. A regressão da osteoartrite do joelho de ratos foi notada após a aplicação de ESWT na tíbia medial [25]. Então, o osso subcondral da tíbia medial é identificado como o principal alvo para ESWT na OA inicial do joelho [22]. No presente estudo, esclarece-se que a cartilagem articular não é um alvo ideal para TOCE, ao contrário de outros tratamentos que se concentram na regeneração cartilaginosa. A cartilagem degenerativa não apresentou diferença significativa na comparação entre o grupo OA e o grupo cartilagem articular, mas o grupo T(M) apresentou regressão significativa (Figura 2). A partir da análise de micro-CT, a proteção subcondral e a regressão são notadas significativamente no grupo T(M). Dr. Radin e seus colegas sugerem o papel funcional do osso subcondral envolvendo a progressão da fase inicial e tardia da OA de joelho [45]. Portanto, postulamos que o ESWT induziu proteção óssea subcondral que leva à proteção cartilaginosa articular subsequente em vez de regeneração cartilaginosa. Embora o mecanismo exato da ESWT permaneça controverso, acredita-se que a aplicação da ESWT induziu neovascularização e promova fatores de crescimento de angiogênese e osteogênese (eNOS, VEGF, PCNA e BMP-2) que podem levar à remodelação óssea subcondral em termos de osso proteção [20, 46]. Para a aplicação clínica, ESWT no osso subcondral do joelho em vez da cartilagem articular oferece a proteção ou o retardamento da progressão da OA do joelho.

Existem limitações do estudo. Primeiro, o resultado é baseado nos resultados de pequenos animais. A fisiologia e anatomia do joelho em ratos podem não se assemelhar necessariamente à do sujeito humano. Em segundo lugar, a dosagem de ESWT permaneceu incerta enquanto aplicada no sujeito humano. O presente estudo mostrou que não há dano cartilaginoso induzido por ESWT neste modelo animal, mas a dosagem segura e eficaz para o humano permaneceu incerta. Terceiro, o momento da intervenção do tratamento ainda precisava ser definido. A partir da prevenção da alteração da OA do joelho, a idade exata de intervenção ou as condições do joelho não são claras porque muitos fatores, como atividade física diária, peso corporal, força muscular, lesão ligamentar, fraturas etc., estão afetando o desenvolvimento ou a progressão da OA de joelho. Portanto, com o presente estudo e relatórios anteriores,

Conclusão

Este estudo animal mostrou que a cartilagem articular não é um bom alvo para ESWT na osteoartrite precoce do joelho. Presumimos que a área alvo ideal para ESWT é o osso subcondral tibial medial, mas não a cartilagem articular atenuada na osteoartrite precoce do joelho. Com o efeito da proteção subcondral pela ESWT, a progressão da OA do joelho foi retardada.

Material suplementar

[Figura suplementar.](#)



Reconhecimentos

Somos gratos ao Departamento de Pesquisa Médica do Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital pelo apoio a este trabalho. Os fundos são recebidos de apoio para o estudo de pesquisa apresentado neste artigo. As fontes de financiamento são da Fundação Médica Chang Gung (CMRPG8F1531, CMRPG8H0281).

e CLRP8E0131) e Ministério da Ciência e Tecnologia (MOST 106-2314-B-182A-014).

Interesses competitivos

Os autores declararam que não receberam honorários ou honorários de consultoria na redação deste manuscrito. Nenhum benefício de qualquer forma foi recebido ou será recebido de uma parte comercial relacionada direta ou indiretamente ao assunto deste artigo. Um autor (CJW) atua como membro do comitê consultivo da SANUWAVE Health, Inc. (Suwanee, GA) e este estudo é realizado independentemente da nomeação. Os demais autores declararam não haver conflito de interesse.

Referências

1. Willers C, Wood DJ, Zheng MH. **Uma Revisão Atual sobre a Biologia e Tratamento de Defeitos da Cartilagem Articular (Parte I e Parte II)** . *Jornal de Pesquisa Musculoesquelética* . 2003; **07** (03n04):157-181
2. Pista NE, Nevitt MC. **Osteoartrite, massa óssea e fraturas: como estão relacionados?** . *Artrite Reum* . 2002; **46** (1):1-4
3. Oettmeier R, Abendroth K. **Osteoartrite e osso: tipos osteológicos de osteoartrite do quadril** . *Radiol Esquelético* . 1989; **18** (3):165-174
4. Ratcliffe A, Seibel MJ. **Marcadores bioquímicos da osteoartrite** . *Curr Opin Rheumatol* . 1990; **2** (5):770-776
5. Hayami T, Funaki H, Yaoeda K. *et ai* . **A expressão do fator antiangiogênico condromodulina-I derivado da cartilagem diminui no estágio inicial da osteoartrite experimental** . *J Reumatol* . 2003; **30** (10):2207-2217
6. Stanitski CL. **Hipermobilidade Articular e Lesão Condral em Pacientes com Luxação Aguda de Patela** . *O Jornal Americano de Medicina Esportiva* . 2016; **23** (2): 146-150
7. Funck-Brentano T, Cohen-Solal M. **Osso subcondral e osteoartrite** . *Curr Opin Rheumatol* . 2015; **27** (4): 420-426
8. Li G, Yin J, Gao J. *et ai* . **Osso subcondral na osteoartrite: insights sobre fatores de risco e alterações microestruturais** . *Artrite Pesquisa & Terapia* . 2013; **15** (6):223
9. Jevsevar DS. **Tratamento da Osteoartrite do Joelho: Diretrizes Baseadas em Evidências, 2ª Edição** . *Jornal da Academia Americana de Cirurgiões Ortopédicos* . 2013; **21** (9):571-576
10. Bhatia D, Bejarano T, Novo M. **Intervenções atuais no manejo da osteoartrite do joelho** . *Jornal de Farmácia e Ciências Bioaliadas* . 2013; **5** (1):30
11. Harris IA, Harris AM, Naylor JM. *et ai* . **Discordância entre Satisfação do Paciente e do Cirurgião Após Artroplastia Total da Articulação** . *O Jornal de Artroplastia* . 2013; **28** (5):722-727
12. Schulze A, Scharf HP. **Zufriedenheit nach Knieendoprotheseimplantation** . *Der Orthopäde* . 2013; **42** (10):858-865
13. Choi YJ, Ra HJ. **Satisfação do paciente após artroplastia total do joelho** . *Cirurgia do Joelho e Pesquisas Relacionadas* . 2016; **28** (1):1-15
14. Falah M, Nierenberg G, Soudry M. *et ai* . **Tratamento das lesões da cartilagem articular do joelho** . *Ortopedia Internacional* . 2010; **34** (5):621-630
15. Paschos NK. **Avanços recentes e direções futuras no manejo da osteoartrite do joelho: a reconstrução articular biológica pode substituir a artroplastia articular e quando?** . *Revista Mundial de Ortopedia* . 2015; **6** (9):655
16. Jorge L. **Escobar Ivirico MB, Emmanuel Kuyinu, Lakshmi S. Nair, Cato T. Laurencin. Engenharia Regenerativa para o Tratamento da Osteoartrite do Joelho: Biomateriais e Tecnologias Baseadas em Células** . *Engenharia* . 2017; **3** (1):16-27

17. Ji Q, Wang P, He C. **Terapia por ondas de choque extracorpóreas como um novo e potencial tratamento para cartilagem degenerativa e doença óssea: Osteoartrite. Uma análise qualitativa da literatura** . *Progresso em Biofísica e Biologia Molecular* . 2016; **121** (3):255-265
18. Wang CJ. **Uma visão geral da terapia por ondas de choque em distúrbios musculoesqueléticos** . *Chang Gung Med J*. 2003; **26** (4):220-232
19. Wang CJ. **Terapia por ondas de choque extracorpóreas em distúrbios musculoesqueléticos** . *J Orthop Surg Res* . 2012; **7**:11 _
20. Wang CJ, Wang FS, Yang KD. *et ai* . **A terapia por ondas de choque induz a neovascularização na junção tendão-osso. Um estudo em coelhos** . *J Orthop Res* . 2003; **21** (6):984-989
21. Wang CJ, Wang FS, Yang KD. *et ai* . **O efeito do tratamento por ondas de choque na interface tendão-osso - um estudo histomorfológico e biomecânico em coelhos** . *J Orthop Res* . 2005; **23** (2): 274-280
22. Wang CJ, Cheng JH, Huang CY. *et ai* . **O osso subcondral tibial medial é o alvo principal da terapia extracorpórea por ondas de choque na osteoartrite precoce do joelho** . *Am J Transl Res* . 2017; **9** (4):1720-1731
23. Wang CJ, Cheng JH, Chou WY. *et ai* . **Alterações da cartilagem articular e osso subcondral após terapia extracorpórea por ondas de choque na osteoartrite do joelho** . *Revista Internacional de Ciências Médicas* . 2017; **14** (3):213-223
24. Wang CJ, Sun YC, Siu KK. *et ai* . **A terapia por ondas de choque extracorpórea mostra efeitos específicos do local na osteoartrite do joelho em ratos** . *Jornal de Pesquisa Cirúrgica* . 2013; **183** (2):612-619
25. Wang CJ, Weng LH, Ko JY. *et ai* . **Onda de choque extracorpórea mostra regressão da osteoartrite do joelho em ratos** . *Jornal de Pesquisa Cirúrgica* . 2011; **171** (2):601-608
26. Laverty S, Girard CA, Williams JM. *et ai* . **A iniciativa de histopatologia OARSI - recomendações para avaliações histológicas de osteoartrite no coelho** . *Osteoartrite e Cartilagem* . 2010; **18** :S53-S65
27. Hayami T, Pickarski M, Zhuo Y. *et ai* . **Caracterização das alterações da cartilagem articular e do osso subcondral na transecção do ligamento cruzado anterior de ratos e modelos meniscectomizados de osteoartrite** . *Osso* . 2006; **38** (2):234-243
28. Wang CJ, Huang CY, Hsu SL. *et ai* . **Terapia por ondas de choque extracorpórea na osteoartrite osteoporótica do joelho em ratos: um experimento em animais** . *Artrite Pesquisa & Terapia* . 2014; **16** (4):R139
29. Salo PT, Hogervorst T, Seerattan RA. *et ai* . **A desnervação seletiva da articulação promove a osteoartrite do joelho em ratos idosos** . *Revista de Pesquisa Ortopédica* . 2002; **20** (6):1256-1264
30. Krenn V, Morawietz L, Burmester GR. *et ai* . **Escore de sinovite: discriminação entre sinovite crônica de baixo e alto grau** . *Histopatologia* . 2006; **49** (4):358-364
31. Cauli A, Yanni G, Panayi GS. **Interleucina-1, antagonista do receptor de interleucina-1 e populações de macrófagos na membrana sinovial da artrite reumatóide** . *Br J Rheumatol* . 1997; **36** (9):935-940
32. Wang CJ, Weng LH, Ko JY. *et ai* . **A terapia por ondas de choque extracorpórea mostra efeitos condroprotetores em joelho de rato osteoartítico** . *Arquivos de Cirurgia Ortopédica e do Trauma* . 2011; **131** (8):1153-1158
33. Lorig K, Lubeck D, Kraines RG. *et ai* . **Resultados da educação de auto-ajuda para pacientes com artrite** . *Artrite Reum* . 1985; **28** (6):680-685
34. Coleman S, Briffa NK, Carroll G. *et ai* . **Um estudo controlado randomizado de um programa de educação de autogestão para osteoartrite do joelho entregue por profissionais de saúde** . *Artrite Pesquisa & Terapia* . 2012; **14** (1):R21

35. Fransen M, Crosbie J, Edmonds J. **A fisioterapia é eficaz para pacientes com osteoartrite do joelho: um ensaio clínico controlado randomizado** . *J Rheumatol* . 2001; **28** (1):156-164
36. Bennell KL, Hinman RS, Metcalf BR. *et ai* . **Eficácia do manejo fisioterapêutico da osteoartrite da articulação do joelho: um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo** . *Ann Rheum Dis* . 2005; **64** (6):906-912
37. Kovar PA, Allegrante JP, MacKenzie CR. *et ai* . **Caminhada esportiva supervisionada em pacientes com osteoartrite do joelho. Um estudo randomizado e controlado** . *Ann Intern Med* . 1992; **116** (7): 529-534
38. Fitzgerald GK, Piva SR, Gil AB. *et ai* . **Técnicas de treinamento de agilidade e perturbação na terapia por exercícios para reduzir a dor e melhorar a função em pessoas com osteoartrite do joelho: um ensaio clínico randomizado** . *Phys Ther* . 2011; **91** (4):452-469
39. Dragoo JL, Danial CM, Braun HJ. *et ai* . **A condrotoxicidade dos corticosteróides em dose única** . *Joelho Cirúrgico Esportes Traumatol Artrosc* . 2012; **20** (9):1809-1814
40. Kirkley A, Birmingham TB, Litchfield RB. *et ai* . **Um ensaio randomizado de cirurgia artroscópica para osteoartrite do joelho** . *New England Journal of Medicine* . 2008; **359** (11): 1097-1107
41. Filardo G, Kon E, Roffi A. *et ai* . **Plasma rico em plaquetas: por que intra-articular? Uma revisão sistemática de estudos pré-clínicos e evidências clínicas sobre PRP para degeneração articular** . *Cirurgia do Joelho, Traumatologia Esportiva, Artroscopia* . 2015; **23** (9):2459-2474
42. van Buul GM, Koevoet WLM, Kops N. *et ai* . **Liberação de Plasma Rico em Plaquetas Inibe Processos Inflamatórios em Condrócitos Osteoartríticos** . *O Jornal Americano de Medicina Esportiva* . 2011; **39** (11):2362-2370
43. Drengk A, Zapf A, Sturmer EK. *et ai* . **Influência do Plasma Rico em Plaquetas na Diferenciação Condrogênica e Proliferação de Condrócitos e Células-Tronco Mesenquimais** . *Células Tecidos Órgãos* . 2009; **189** (5):317-326
44. Anitua E, Sanchez M, Nurden AT. *et ai* . **Os fatores de crescimento liberados pelas plaquetas aumentam a secreção de ácido hialurônico e induzem a produção de fator de crescimento de hepatócitos por fibroblastos sinoviais de pacientes artríticos** . *Reumatologia* . 2007; **46** (12):1769-1772
45. Radin EL, Rose RM. **Papel do osso subcondral na iniciação e progressão do dano da cartilagem** . *Clin Orthop Relat Res* . 1986(213):34-40
46. Cheng JH, Wang CJ. **Mecanismo biológico de ondas de choque no osso** . *Revista Internacional de Cirurgia* . 2015; **24** :143-146

Contato do autor

✉ Autores correspondentes: Ching-Jen Wang, MD Departamento de Cirurgia Ortopédica, Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital, 123 Tai-Pei Road, Niao Sung District, Kaohsiung, Taiwan 833. Tel.: 886-7-733-5279; Fax: 886-7-733-5515; E-mail: w281211 @adm.cgmh.org.tw ou Jai-Hong Cheng, Ph. D. Center for Shockwave Medicine and Tissue Engineering, Department of Medical Research, Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital, 123 Tai-Pei Road, Niao Sung District, Kaohsiung, Taiwan 833. Fax: +886-7-7317123 ramal 8150. Tel: +886-7-731-7123 ramal 6422. Endereço de e-mail: jh1106520 @gmail.com

Recebido em 13/04/2018
Aceito em 29/11/2018
Publicado em 1/1/2019