O estado da arte no tratamento da osteoartrose da anca e joelho

State of the art of knee and hip osteoarthritis treatment

Miguel Reis e Silva

Centro Multidisciplinar Dor Beatriz Craveiro Lopes, Hospital Garcia da Orta, Almada

Resumo

A osteoartrose da anca e joelho é dos quadros algícos mais frequentes, encontrando-se associado a elevada morbilidade e avultados gastos em saúde. O presente artigo pretende abordar a etiologia destas patologias, sistematizando as opções terapêuticas atuais através da classificação em: a) tratamento não farmacológico e não invasivo; b) tratamento farmacológico; c) tratamento imunológico; d) tratamento minimamente invasivo, e e) tratamento cirúrgico. Num primeiro passo, de forma a melhorar a eficácia da abordagem da osteoartrose, salienta-se a correta identificação e otimização de todos os fatores de risco. Posteriormente, como em qualquer outra patologia, as intervenções médicas deverão ser escalonadas de forma a obter o melhor resultado possível com a menor iatrogenia associada possível. De forma semelhante à terapêutica farmacológica, organizada em escadas com progressão no caso de falência da intervenção anterior, propõe-se uma escada terapêutica que engloba o plano terapêutico integrado no tratamento da osteoartrose da anca e joelho.

Palavras-chave: Osteoartrose. Joelho. Anca.

Abstract

Knee and hip osteoarthritis are some of the most frequent pain etiologies, being associated with an elevated morbidity and healthcare expenditure. This article aims to approach the etiology of these pathologies, systematizing the current available therapeutic options in: a) non-pharmacologic and non-invasive treatments; b) pharmacological treatment; c) immunological treatment; d) minimally invasive treatment; e) surgical treatment. In a first step we highlight the importance of the identification and optimization of the risk factors. Posteriorly, as in any other pathology, the medical interventions should be graded in order to obtain the best possible result with the lowest possible iatrogenic complications. In a similar approach to the analgesic ladder of the World Health Organization, organized in steps with a progression to the next step when the current one fails, we propose a therapeutic ladder that encompasses the integrated therapeutic plan in the knee and hip osteoarthritis.

Key-words: Osteoarthritis. Knee. Hip.

Correspondência:

Miguel Reis e Silva

E-mail: miguel_trs@hotmail.com

Data de receção: 09-09-2020

Data de aceitação: 25-09-2020

DOI: 10.24875/DOR.M20000006

Disponível online: 11-12-2020

DOR. 2020;27(1):34-40

www.dor.pt

0872-4814/© 2020 Associação Portuguesa para o Estudo da Dor. Postado por Permanyer. Este é um artigo open access sob a licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Apoio: Pfizer

“O desenvolvimento deste artigo foi financiado pela Pfizer. O conteúdo é da inteira responsabilidade dos seus autores”

Introdução

Definição

O termo osteoartrose refere-se a um quadro clínico caracterizado por dor articular associado a um amplo espectro de limitação funcional e diminuição da qualidade de vida. Este quadro encontra-se frequentemente associado a perda de cartilagem articular, remodelação do osso adjacente e inflamação¹. Trata-se assim de uma patologia com uma definição ampla, genericamente caracterizada pelas queixas de dor articular. Ao longo do tempo existiram tentativas de definição da patologia por outras metodologias como a quantificação sérica de citocinas pró-inflamatórias² ou as radiografias³; contudo, todos estes métodos se revelaram insuficientes para o diagnóstico por si só. Atualmente prevalece o diagnóstico de forma empírica através da caracterização de uma dor articular generalizada (excluindo-se focos hiperálgicos únicos), apoiada pela quantificação dos sinais de osteoartrose em exames radiológicos, sendo a gravidade da doença avaliada através do impacto da dor e limitação articular na funcionalidade do doente.

Patogénese

A etiologia da osteoartrose é multifatorial. Por um lado, os fatores de risco mecânicos levam a uma sobrecarga das estruturas articulares, incluindo a cartilagem articular. A lesão da cartilagem articular ativa os fibroblastos e macrófagos da membrana sinovial para a produção de citocinas pró-inflamatórias como a Interleucinas 1, 6 e 8 e fator de crescimento tumoral (TNF), bem como para a produção de líquido sinovial. A ativação crónica da membrana sinovial leva à hipertrofia da mesma com o aparecimento em alguns casos de vilosidades sinoviais. As citocinas pró-inflamatórias amplificam a lesão da própria cartilagem, sensibilizando concomitantemente os nociceptores articulares. Por outro lado, os fatores de risco inflamatórios podem ativar, por si só, a libertação de citocinas pró-inflamatórias articulares, levando a degeneração progressiva da cartilagem (Fig. 1)⁴.

Diagnóstico

O diagnóstico é frequentemente baseado em alterações imagiológicas, existindo diversas classificações para o

efeito. Para a anca são mais usadas a de Kellgren Lawrence e de Tonnis. Para o joelho são mais usadas a de Kellgren Lawrence, a da International Knee Documentation Committee (IKDC) e a classificação de Ahlback.

A avaliação do grau de osteoartrose por escalas radiológicas tem a vantagem de ser um método objetivo e reprodutível; contudo apresenta diversos inconvenientes pelo que a avaliação clínica (mais subjetiva) apresenta sempre um papel primordial no diagnóstico.

Um dos inconvenientes da avaliação radiológica é a limitação intrínseca de cada escala: por exemplo, a classificação de Ahlback apenas avalia graus avançados de osteoartrose, não tendo utilidade nos graus mais ligeiros de osteoartrose. Outro dos inconvenientes é a avaliação exclusiva de componentes ósseos através de radiografias. De facto, a interlinha articular é o resultado da integridade de diversas estruturas além da cartilagem articular como meniscos, ligamentos, etc. Desta forma, um jovem sem osteoartrose mas com extrusão meniscal poderá apresentar uma acentuada diminuição da interlinha articular que poderá, falsamente, ser diagnosticada como osteoartrose se avaliada unicamente por critérios radiológicos. Por outro lado, a correlação entre a clínica (intensidade das queixas álgicas) e a gravidade das alterações fisiopatológicas é baixa, nomeadamente quando avaliadas por radiografia³. De facto, é frequente encontrarmos na prática clínica doentes com critérios radiológicos de osteoartrose sem dor ou com dor de etiologia extra-articular como de tendinopatias de *pes anserinus* no caso do joelho ou de tendinopatias do médio glúteo no caso da coxofemoral.

De forma a colmatar a insuficiência dos critérios radiológicos surgiram diversas escalas que avaliam a dor e função associada a osteoartrose. A *Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index* (WOMAC), é amplamente utilizada para avaliar a osteoartrose na anca e joelho, sendo preenchida pelo doente⁵. Destacam-se na anca a *Hip Dysfunction and Osteoarthritis Outcome Score* (HOOS LK 2.0), preenchida pelo doente⁶ e a *Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain-Hip Version* (ICOAP-Hip), preenchida pelo doente⁷. Destacam-se ainda no joelho a *Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score* (KOOS), preenchida pelo doente e que apresenta uma versão curta para capacidades físicas⁸ e a *Oxford Knee Score* (OKS), desenvolvida para avaliar doentes após artroplastia total do joelho, também preenchida pelo doente⁹.

Resumindo, como na maioria dos quadros álgicos, o diagnóstico de osteoartrose deverá ser eminentemente clínico, baseado num exame objetivo rigoroso que exclua focos localizados de dor e apoiado por meios

Figura 1. Principais fatores etiológicos da osteoartrose (a obesidade, usualmente associada a síndrome metabólica, contribui usualmente para a via mecânica e inflamatória).

complementares de diagnóstico. A intensidade da dor e o grau de disfunção nas atividades de vida diária deverão ser o principal método de avaliação do impacto da osteoartrose na qualidade de vida dos doentes, devendo guiar as respetivas intervenções médicas e cirúrgicas (Tabelas 1-4).

Epidemiologia

A osteoartrose é uma patologia rara abaixo dos 40 anos, aumentando a sua prevalência entre os 40 e os 60 anos, com um crescimento linear acima desta idade¹⁰. As articulações mais frequentemente afetadas são os joelhos, a articulação coxofemoral e as pequenas articulações das mãos. Em Portugal, estima-se uma prevalência em indivíduos acima de 40 anos de gonartrose sintomática de 6% dos homens e de 15,8% das mulheres, e de coxartrose sintomática em 2,4% dos homens e 2,2% das mulheres. No caso de coxartrose por critérios radiológicos estima-se uma prevalência de 54,8% nos homens e 24,5% nas mulheres; de gonartrose por critérios radiológicos estima-se uma prevalência de 56,9% nos homens e de 57,7% nas mulheres¹¹.

Custos associados

A maior esperança média de vida das populações e a maior variedade de opções terapêuticas dos dias de hoje implica um uso racional dos meios existentes, de forma a maximizar a eficácia da sua utilização. Os custos de cada patologia entram nesta equação, sendo usualmente calculados como diretos, decorrentes da prevenção ou

tratamento da doença ou como indiretos, resultantes do impacto da doença na participação do doente na sociedade (exemplos: absentismo laboral, assistência domiciliária, etc.). No caso da osteoartrose, uma das maiores revisões sistemáticas estima custos diretos por doente associados à osteoartrose de 2878\$ no Canadá, 4792\$ nos Estados Unidos da América, 9147\$ em Hong Kong e 1271\$ em Itália¹². Em Espanha, possivelmente numa realidade mais semelhante à portuguesa, estima-se um custo anual por doente de 1502€, dos quais 86% são custos diretos¹³. Não existem até à data estudos de custos associados à osteoartrose em Portugal.

Tratamento

Tratamento não farmacológico e não invasivo

Conforme previamente descrito na patogénese da doença, a obesidade é um dos principais fatores de risco para a osteoartrose. Desta forma, a perda de peso nos doentes obesos e com excesso de peso é fundamental na abordagem da patologia. A cirurgia bariátrica apresenta resultados muito satisfatórios no controlo das queixas álgicas por osteoartrose em doentes obesos, podendo ser considerada versus a própria artroplastia total da articulação que apresenta resultados menos favoráveis na população obesa¹⁴.

Durante muito tempo, os doentes com osteoartrose eram aconselhados a permanecer em repouso. Contudo, atualmente existe evidência científica sólida por trás das recomendações atuais de programas de

Tabela 1. Classificação de Kellgren Lawrence

Grau	Descrição
0	Sem características de osteoartrose
1	Possível diminuição da interlinha articular e possível formação de osteófitos
2	Possível diminuição da interlinha articular e definida formação de osteófitos
3	Definida diminuição da interlinha articular, moderada esclerose subcondral e possível deformidade articular do contorno ósseo
4	Severa diminuição da interlinha articular, severa esclerose subcondral e definida deformidade articular do contorno ósseo

Tabela 2. Classificação de Tonnis

Grau	Descrição
0	Sem características de osteoartrose
1	Ligeira diminuição do espaço articular, ligeira perda da esfericidade da cabeça do fêmur, esclerose subcondral aumentada
2	Moderada diminuição do espaço articular, moderada perda da esfericidade da cabeça, pequenos quistos
3	Severa diminuição do espaço articular, severa deformidade da esfericidade da cabeça, grandes quistos.

atividade física nestes doentes¹⁵. Embora os mecanismos pelos quais a atividade física beneficia os doentes com osteoartrose ainda não se encontrem totalmente esclarecidos, sabe-se atualmente que esta poderá contribuir para um aumento da força muscular com maior estabilidade articular, para uma melhoria do estado psicológico¹⁶ e até para uma modelação do sistema nervoso autónomo basal para parassimpático com benefícios em saúde associados¹⁷. Na fase hiperálgica são aconselhados exercícios com menor impacto axial como a hidroterapia em que o corpo se encontra em suspensão (com água pela cintura existe uma diminuição do peso corporal em 50%) ou os exercícios em ginásio como a utilização da elíptica¹⁸. Ao longo do tempo poderá existir um aumento progressivo da carga axial durante o exercício guiado pela dor (que deverá ser sempre ligeira e tolerável).

Os programas de reabilitação são uma pedra basilar da primeira abordagem da osteoartrose: os agentes físicos poderão modular a hiperativação dos nociceptores periféricos, o fortalecimento muscular dos músculos periarticulares estabiliza as articulações e melhora

Tabela 3. Classificação da International Knee Documentation Committee

Grau	Descrição
A	Sem diminuição da interlinha articular, > 4 mm
B	Interlinha articular > 4 mm, com ligeira osteofitose, esclerose subcondral ou aplanamento dos condilos femorais
C	Interlinha articular entre 2-4 mm
D	Interlinha articular < 2 mm

Tabela 4. Classificação de Ahlback

Grau	Descrição
I	Diminuição da interlinha articular
II	Ausência de interlinha articular
III	Perda óssea do planalto tibial < 5 mm
IV	Perda óssea do planalto tibial entre 5-10 mm
V	Perda óssea do planalto tibial > 10 mm

a funcionalidade e o treino proprioceptivo com correção biomecânica de padrões anómalos diminui a carga sobre estruturas lesionadas (por exemplo, a correção de valgo dinâmico do joelho para a osteoartrose do compartimento medial do joelho)¹⁹.

Por outro lado, o estado psicológico do doente é um dos principais determinantes da dor, sendo responsável por alguns resultados díspares de intervenções médicas em dor e pelo amplo espectro de respostas ao mesmo estímulo álgico (por exemplo, para o mesmo grau de osteoartrose, uma pessoa pode ficar imobilizada por dor enquanto outra se encontra assintomática). Existem várias funções superiores que contribuem para a amplificação do estímulo álgico e que deverão ser consideradas em alguns casos, destacando-se a personalidade (estimando-se que cerca de 50% das pessoas com dor crónica tenham, pelo menos, um distúrbio de personalidade)²⁰, os estados de humor negativos, a catastrofização, o medo e as expectativas²¹.

Tratamento farmacológico

Na osteoartrose, como em qualquer outro quadro álgico crónico, aplica-se o princípio da subida progressiva por patamares da escada analgésica da Organização Mundial de Saúde (OMS), com início no patamar mais baixo e subida para o seguinte quando

existe falência terapêutica do mesmo²². Desta forma garante-se o eventual controlo da dor com os menores efeitos secundários possíveis.

No primeiro patamar encontram-se os analgésicos simples como o paracetamol, metamizol e os anti-inflamatórios não esteroides (AINE). Tratando-se de uma patologia inflamatória, os AINE têm usualmente uma boa resposta. Contudo, pelo perfil de efeitos secundários, sobretudo a nível gastrointestinal e renal, não devem ser utilizados por longos períodos; uma solução adequada e usualmente utilizada é a da utilização de AINE como terapêutica de resgate com um máximo de dias por semana. No segundo patamar encontram-se os opioides fracos como o tramadol e codeína que frequentemente se encontram em formulações associadas ao paracetamol. No terceiro patamar encontram-se os opioides fortes como a morfina, hidromorfona, buprenorfina, fentanilo, oxicodona e tapentadol. Na dor musculoesquelética não oncológica não se encontram definidos máximos de dose opioide. Embora usualmente sejam utilizados como topo para dor não oncológica o equivalente a 60 mg de morfina *per os* por dia (a definição para tolerância aos opioides pela Food and Drug Administration [FDA])²³ ou os 120 mg de morfina recomendados pela British Pain Society²⁴, não existe consenso internacional relativamente ao teto para equivalentes de morfina em dor não oncológica (Fig. 2).

Tratamento imunológico

Os fatores de crescimento neuronais (FCN) foram pela primeira vez descritos em 1948 e prometiam, na altura, uma possível solução para as doenças neurodegenerativas. Contudo, nos primeiros estudos em humanos foram evidentes os fenómenos de hiperalgesia nos locais de injeção, associados a dor generalizada. Estudos adicionais demonstraram uma sólida evidência de uma relação inequívoca entre um aumento dos níveis de FCN e a hipersensibilidade à dor²⁵.

Mais recentemente, foram descritos os mecanismos pelos quais os FCN potenciam a dor: uma lesão tecidual (no caso da osteoartrose, a sinovite) promove a libertação de citocinas pró-inflamatórias, entre as quais os FCN. Estes atuam nos terminais nociceptivos (em elevadas concentrações nas articulações), despolarizando-os e sensibilizando-os. A sensibilização dos terminais e um eventual *sprouting* associado resultam na hiperalgesia observada na maioria dos doentes com osteoartrose²⁶.

Nos últimos anos foram desenvolvidos os anticorpos monoclonais antifator de crescimento neuronal.

Figura 2. Escada terapêutica analgésica da Organização Mundial de Saúde.

Inicialmente foram desenvolvidos três anti-FCN: tanezumab, fulranumab e fasinumab. Os estudos sobre o fulranumab foram suspensos por questões metodológicas relacionadas com o baixo poder estatístico das amostras recrutadas²⁷. O fasinumab atualmente encontra-se em estudos de fase III²⁸. O tanezumab prosseguiu todas as fases de investigação e é o único que se encontra atualmente sob revisão pela FDA²⁹ e pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA)³⁰ para o tratamento da dor crónica associada a osteoartrose da anca e joelho, através de uma administração subcutânea a cada oito semanas.

Tratamento minimamente invasivo

Os tratamentos minimamente invasivos referem-se, sobretudo, às injeções intra-articulares utilizadas no contexto de osteoartrose. Relativamente à técnica do procedimento, a injeção por referências anatómicas é a mais amplamente utilizada pela facilidade na sua execução. Contudo, a eficácia através das técnicas por referências anatómicas depende da experiência do médico, bem como do grau de sinovite da própria articulação. De facto, estimam-se que até uma em cada duas injeções intra-articulares do joelho e até uma em cada três injeções da coxofemoral fiquem fora da articulação quando administradas por esta técnica; o uso de ecografia aproxima a precisão de 100%, aumentando a eficácia das injeções³¹.

Relativamente ao fármaco/dispositivo injetado, os corticosteroides têm um efeito satisfatório a curto prazo

Figura 3. Proposta de escada do plano terapêutico integrado na abordagem da osteoartrose.

(sobretudo quando existe uma sinovite marcada associada), os hialuronatos aliviam a dor consistentemente nas fases iniciais de osteoartrose e são bem tolerados, apresentando os de maior peso molecular um efeito mais prolongado no tempo, e os derivados de biofermentação apresentam menos reações inflamatórias associadas nos primeiros dias³². O plasma rico em plaquetas apresenta bons resultados nas fases iniciais de osteoartrose, sobretudo em doentes jovens; o seu efeito é ligeiramente superior ao dos hialuronatos a longo prazo³³. As células estaminais (concentrados de medula óssea) apresentam bons resultados preliminares em estudos não controlados; contudo, aguardam-se estudos bem desenhados para demonstrar o seu efeito³⁴. A toxina botulínica não apresenta evidência de melhoria quando injetada a nível intra-articular, pelo que não deverá ser utilizada neste contexto³⁵.

Salientam-se ainda como tratamentos minimamente invasivos: a radiofrequência ablativa, embora os seus resultados sejam inconstantes pela diversidade de técnicas usadas e pela dificuldade na sua localização exacta³⁶; a variante de radiofrequência fria, que permite a passagem de uma corrente eletromagnética de maior intensidade, uma vez que o arrefecimento evita o fenómeno de cavitação³⁷; a crioablação, que é uma

técnica promissora por apresentar um maior raio de lesão e por ser mais bem tolerada (causa menor irritação do periósteo); contudo ainda não existem estudos que suportem a sua utilização neste contexto. Estes procedimentos apenas deverão ser realizados após um bloqueio diagnóstico positivo guiado por imagem com anestésico local, uma vez que os nervos geniculados não cobrem totalmente a articulação do joelho (por exemplo, o compartimento femoropatelar é innervado por ramos terminais dos nervos femoral, cutâneo femoral lateral da coxa e obturador).

Tratamento cirúrgico

A artroscopia para «limpeza articular» no contexto de osteoartrose não apresenta evidência científica que suporte a sua utilização³⁸. A artroplastia da anca e joelho é a opção cirúrgica mais utilizada na osteoartrose avançada associada a dor e limitação funcional, usualmente associada a bons resultados a curto e longo prazo. As causas mais frequentes de falência da artroplastia são o *loosening*, infeção e instabilidade³⁹. Nas artroplastias do joelho, as taxas de resultados desfavoráveis pós-cirúrgicos situam-se entre os 7 e os 20%, sendo a taxa de revisão a 10 anos de 5%⁴⁰. Nas

artroplastias da anca, a taxa de revisão aos 15 anos é de 14,3%⁴¹, resultados que são bastante satisfatórios.

Escada do plano terapêutico integrado

A investigação contínua por parte da comunidade científica tem permitido uma melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos de doenças como a osteoartrose. A identificação de novos alvos terapêuticos levou ao aparecimento de novas soluções; desta forma, em poucos anos ampliou-se largamente um espectro de ferramentas terapêuticas que, durante décadas, se limitou a fisioterapia, injeções intra-articulares de corticosteroides e artroplastias. Com uma maior complexidade de possíveis soluções, urge classificá-las e organizá-las de forma a otimizar recursos e melhorar a eficiência dos serviços médicos providenciados. Desta forma, propõe-se a seguinte escada terapêutica a ser considerada conforme a intensidade das queixas algícas do doente, o impacto da patologia nas suas funções do dia a dia e as suas restantes comorbilidades (Fig. 3).

Bibliografia

- NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Osteoarthritis: care and management. NICE Guidel. 2020;(February 2014):1-30.
- Imamura M, Ezquerro F, Marcon Alfieri F, Vilas Boas L, Tozetto-Mendoza TR, Chen J, et al. Serum levels of proinflammatory cytokines in painful knee osteoarthritis and sensitization. *Int J Inflamm*. 2015;2015.
- Bedson J, Croft PR. The discordance between clinical and radiographic knee osteoarthritis: A systematic search and summary of the literature. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008;9:1-11.
- Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(11):625-35.
- Quintana JM, Escobar A, Arostegui I, Bilbao A, Azkarate J, Goenaga JL, et al. Health-related quality of life and appropriateness of knee or hip joint replacement. *Arch Intern Med*. 2006;166(2):220-6.
- Nilsdotter AK, Lohmander LS, Klässbo M, Roos EM. Hip disability and osteoarthritis outcome score (HOOS) - Validity and responsiveness in total hip replacement. *BMC Musculoskelet Disord*. 2003;4:1-8.
- Maillefert JF, Kloppenburg M, Fernandes L, Punzi L, Günther KP, Martin Mola E, et al. Multi-language translation and cross-cultural adaptation of the OARSI/OMERACT measure of intermittent and constant osteoarthritis pain (ICOAP). *Osteoarthr Cartil*. 2009;17(10):1293-6.
- Perruccio AV, Stefan Lohmander L, Canizares M, Tennant A, Hawker GA, Conaghan PG, et al. The development of a short measure of physical function for knee OA KOOS-Physical Function Shortform (KOOS-PS) - an OARSI/OMERACT initiative. *Osteoarthr Cartil*. 2008;16(5):542-50.
- Wroblewski BM. Questionnaire on the perceptions of patients about total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 1996;78(5):856.
- Arden N, Nevitt MC. Osteoarthritis: Epidemiology. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20(1):3-25.
- Lucas R, Monjardino M. O Estado da Reumatologia em Portugal: Observatório Nacional da Doenças Reumáticas. ONDOR. 2010.
- Xie F, Thumboo J, Li SC. True Difference or Something Else? Problems in Cost of Osteoarthritis Studies. *Semin Arthritis Rheum*. 2007;37(2):127-32.
- Loza E, Lopez-Gomez JM, Abasolo L, Maese J, Carmona L, Battle-Gualda E. Economic burden of knee and hip osteoarthritis in Spain. *Arthritis Care Res*. 2009;61(2):158-65.
- Edwards C, Rogers A, Lynch S, Pylawka T, Silvis M, Chinchilli V, et al. The Effects of Bariatric Surgery Weight Loss on Knee Pain in Patients with Osteoarthritis of the Knee. *Arthritis*. 2012;2012:1-7.
- Hurley M, Dickson K, Hallett R, Grant R, Hauari H, Walsh N, et al. Exercise interventions and patient beliefs for people with hip, knee or hip and knee osteoarthritis: A mixed methods review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(4).
- Nieman P. Psychosocial aspects of physical activity. *Paediatrics and Child Health*. 2002;7:309-12.
- Nagai N, Moritani T. Effect of physical activity on autonomic nervous system function in lean and obese children. *Int J Obes*. 2004;28(1):27-33.
- Fransen M, Naim L, Winstanley J, Lam P, Edmonds J. Physical activity for osteoarthritis management: A randomized controlled clinical trial evaluating hydrotherapy or Tai Chi classes. *Arthritis Care Res*. 2007;57(3):407-14.
- Page CJ, Hinman RS, Bennell KL. Physiotherapy management of knee osteoarthritis. Vol. 14, *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2011:145-51.
- Conrad R, Wegener I, Geiser F, Kleiman A. Temperament, character, and personality disorders in chronic pain: A systematic review of psychiatric management of pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2013;17(3).
- Fields HL. How expectations influence pain. *Pain*. 2018;159(9):S3-10.
- Ventafredda V, Saita L, Ripamonti C, De Conno F. WHO guidelines for the use of analgesics in cancer pain. *Int J Tissue React*. 1985;7(1):93-6.
- Approval IR, Modification MR. Extended-Release (Er) and Long-Acting (La) Opioid Analgesics Risk Evaluation and Mitigation. Most. 2013;1-43.
- Oxford Pain Management Centre. Guidance for opioid reduction in primary care. Vol. 1.1. 2017.
- Hefti F. Pharmacology of nerve growth factor and discovery of tanezumab, an anti- nerve growth factor antibody and pain therapeutic. *Pharmacol Res*. 2019;(April):104240.
- Schmelz M, Mantyh P, Malfait AM, Farrar J, Yaksh T, Tive L, et al. Nerve growth factor antibody for the treatment of osteoarthritis pain and chronic low-back pain: Mechanism of action in the context of efficacy and safety. *Pain*. 2019;160(10):2210-20.
- Kelly KM, Sanga P, Zaki N, Wang S, Haeussler J, Louie J, et al. Safety and efficacy of fulranumab in osteoarthritis of the hip and knee: results from four early terminated phase III randomized studies. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(12):2117-27.
- Pharmaceuticals R. A Study to Determine the Safety and the Efficacy of Fasimab Compared to Placebo and Naproxen for Treatment of Adults With Pain From Osteoarthritis of the Knee or Hip (FACT OA1) [Internet]. *ClinicalTrials.gov*. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03161093>
- Pfizer. U.S FDA accepts regulatory submission for Tanezumab, a potential first-in-class treatment for patients with chronic pain due to moderate to severe osteoarthritis [Internet]. Available from: https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/u_s_fda_accepts_regulatory_submission_for_tanezumab_a_potential_first_in_class_treatment_for_patients_with_chronic_pain_due_to_moderate_to_severe_osteoarthritis
- European Medicines Agency. August 2020: Applications for new human medicines under evaluation by the Committee for Medicinal Products for Human Use. 2020;44(November):6.
- Daniels EW, Cole D, Jacobs B, Phillips SF. Existing Evidence on Ultrasound-Guided Injections in Sports Medicine. *Orthop J Sport Med*. 2018;6(2):1-7.
- Ribeiro D, Susana MI, Jorge RI, Afonso DI. Intervencionismo na Gonartrose : Corticoesteróides versus Hialuronatos versus Plasma Rico em Plaquetas : Uma Revisão Narrativa Knee Osteoarthritis Interventional Treatment : Corticosteroids versus Hyaluronates versus Platelet Rich Plasma: A Narrative Rev. *SPMFR J*. 2020;32:29-38.
- Dallari D, Stagni C, Rani N, Sabbioni G, Pelotti P, Torricelli P, et al. Ultrasound-Guided Injection of Platelet-Rich Plasma and Hyaluronic Acid, Separately and in Combination, for Hip Osteoarthritis. *Am J Sports Med*. 2016;44(3):664-71.
- Darrow M, Shaw B, Darrow B, Wisz S. Short-Term Outcomes of Treatment of Hip Osteoarthritis With 4 Bone Marrow Concentrate Injections: A Case Series. *Clin Med Insights Case Reports*. 2018;11:0-4.
- McAlindon TE, Schmidt U, Bugarin D, Abrams S, Geib T, DeGryse RE, et al. Efficacy and safety of single-dose onabotulinumtoxinA in the treatment of symptoms of osteoarthritis of the knee: results of a placebo-controlled, double-blind study. *Osteoarthr Cartil*. 2018;26(10):1291-9.
- Kidd VD, Strum SR, Strum DS, Shah J. Genicular Nerve Radiofrequency Ablation for Painful Knee Arthritis: The Why and the How. *JBJS Essent Surg Tech*. 2019;9(1):1-7.
- Davis T, Loudermilk E, DePalma M, Hunter C, Lindley D, Patel N, et al. Prospective, Multicenter, Randomized, Crossover Clinical Trial Comparing the Safety and Effectiveness of Cooled Radiofrequency Ablation With Corticosteroid Injection in the Management of Knee Pain From Osteoarthritis. *Reg Anesth Pain Med*. 2018;43(1):84-91.
- Felson DT. Arthroscopy as a treatment for knee osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(1):47-50.
- Lum ZC, Shieh AK, Dorr LD. Why total knees fail-A modern perspective review. *World J Orthop*. 2018;9(4):60-4.
- Khan M, Osman K, Green G, Haddad FS. The epidemiology of failure in total knee arthroplasty. *Bone Joint J*. 2016;98-B(1_Suppl_A):105-12.
- Evans JT, Evans JP, Walker RW, Blom AW, Whitehouse MR, Sayers A. How long does a hip replacement last? A systematic review and meta-analysis of case series and national registry reports with more than 15 years of follow-up. *Lancet (London, England)*. 2019;393(10172):647-54.