

*Patrícia Sardinha Leonardo Lopes Martins*

**UNIVERSIDADE DO VALE DO PARAÍBA  
INSTITUTO DE PESQUISA & DESENVOLVIMENTO**

**Patrícia Sardinha Leonardo Lopes Martins**

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DE AGENTES FÍSICOS PARA O  
ALÍVIO A CURTO PRAZO DA DOR NA OSTEOARTRITE DE  
JOELHO. UMA META-ANÁLISE DE ESTUDOS CLÍNICOS  
RANDOMIZADOS**

**São José dos Campos, SP**

**2005**

**Patrícia Sardinha Leonardo Lopes Martins**

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DE AGENTES FÍSICOS PARA O ALÍVIO A  
CURTO PRAZO DA DOR NA OSTEOARTRITE DE JOELHO. UMA META-  
ANÁLISE DE ESTUDOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS**

**Dissertação de Mestrado apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação em  
Ciências Biológicas, da Universidade do  
Vale do Paraíba, como complementação  
dos créditos necessários para obtenção  
do Título de Mestre em Ciências  
Biológicas**

**Orientador: Prof. Dr. Jan Magnus Bjordal**

**São José dos Campos, SP**

**2005**

M345a

Martins, Patrícia Sardinha Leonardo

Avaliação da eficácia de agentes físicos para o alívio a curto prazo da dor na osteoartrite de joelho. uma meta-análise de estudos clínicos randomizados / Patrícia Sardinha Leonardo Martins. São José dos Campos: UniVap, 2005.  
??f.; il.: 30cm.

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de pós-Graduação em Bioengenharia do Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento da Universidade do Vale do Paraíba, 2005.

1. Artralgia 2. Osteoartrite de joelho I. Bjordal, Jan Magnus, Orient.  
II. Título

CDU:616.8-009.7

Autorizo , exclusivamente para fins acadêmicos e científicos a reprodução parcial ou total desta dissertação , por processo fotocopiador ou transmissão eletrônica.

Aluna: *Patrícia Sardinha Leonardo Martins*

Data: *24.03.2005.*

*Prof. Dr. B. Lopes Martins*

**“AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DE AGENTES FÍSICOS PARA O ALÍVIO A CURTO  
PRAZO DA DOR NA OSTEOARTRITE DE JOELHO: UMA META-ANÁLISE DE  
ESTUDOS CLÍNICOS RANDOMIZADO”**

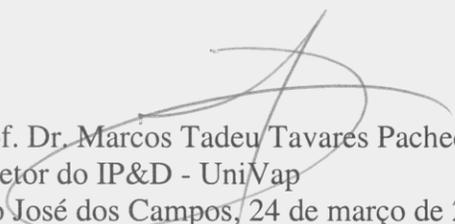
Patrícia Sardinha Leonardo Lopes Martins

Banca Examinadora:

Prof. Dr. JOSÉ CARLOS COGO (UNIVAP)

Prof. Dr. JAN MAGNUS BJORDAL (UNIVAP)

Prof. Dr. MARCELO NICOLÁS MUSCARÁ (USP)

  
Prof. Dr. Marcos Tadeu Tavares Pacheco  
Diretor do IP&D - UniVap  
São José dos Campos, 24 de março de 2005.

## **Sumário**

1. Introdução

2. Osteoartrite (OA)

2.1 Fisiopatologia da Osteoartrite

2.2 Osteoartrite de Joelho

2.3 Princípios Básicos de Tratamento com Agentes Físicos

2.3.1 Avaliação dos Efeitos Clínicos de Agentes Físicos

2.4 Verificação do Efeito Clínico

2.5 Verificação do Poder da Evidência

3. Material e Métodos

4. Resultados

5. Discussão

6. Conclusões

Referências

## Lista de Figuras

**Figura 01:** Verificação rápida da qualidade da evidência através da representação gráfica mostrando a forma de funil em um gráfico onde são plotados o Efeito X tamanho do estudo. Esta forma de apresentação dá uma impressão visual imediata da evidência. Como a precisão do tamanho do efeito aumenta com o tamanho do estudo, o efeito de grandes estudos devem convergir contra um efeito médio estimado

**Figura 02:** Valores medianos da linha de base dos scores de dor, por tipo de intervenção para os estudos selecionados.

**Figura 03:** Plot do tipo árvore do tamanho dos efeitos a curto prazo sobre a dor, para todos os estudos selecionados com agentes físicos. Os valores do lado direito do Zero indicam efeito positivo do tratamento.

**Figura 04:** A linha tracejada mostra os scores de dor a partir da escala analógica visual (VAS) antes e depois de 4 semanas de terapias com exercícios somente, e a linha contínua mostra os scores de dor quando TENS ou Laser de baixa potência são adicionados a terapia com exercício.

**Figura 5:** Plot do tipo árvore do tamanho dos efeitos em acompanhamento de 4 semanas sobre a dor, para todos os estudos selecionados com agentes físicos. Os valores do lado direito do Zero indicam efeito positivo do tratamento.

**Figura 6:** Plot do tipo árvore do tamanho do efeito para dor da terapia com exercícios na presença de um fisioterapeuta. Os valores do lado direito do Zero indicam efeito positivo do tratamento.

**FIGURA 7:** Plot do tipo árvore do tamanho do efeito para dor da terapia com exercícios realizados na própria residência, inicialmente instruídos por um fisioterapeuta. os valores do lado direito do zero indicam efeito positivo do tratamento.

## **Lista de Quadros**

Quadro 1: Lista de estudos selecionados com agents físicos e especificações de tratamento. Estudos clínicos randomizados e controlados para osteoartrite de joelho pelo 1º autor da publicação e ano da publicação, tipo de intervenção com frequência e tipo de eletrodos R= adesivos or N= agulha para TENS, comprimento de onda para laser e intensidade em Watt por centímetro quadrado para ultrassom, duração do período de tratamento, tempo de acompanhamento pós-alta, resultado e método combinado de scores

*Quadro 2: Lista de estudos com exercícios e tratamentos específicos*

Estudos clínicos randomizados e controlados para osteoartrite de joelho pelo 1º autor da publicação e ano da publicação, tipo de intervenção com presença do fisioterapeuta (FT) ou na residência (HB), duração do período de tratamento, tempo de acompanhamento e resultados.

# *Introdução*

---

## **1. Introdução**

Tendinopatias, osteoartrite e afecções dolorosas da coluna vertebral são as desordens músculo-esqueléticas mais comuns na sociedade moderna (FELSON et al., 2000; CARMONA et al., 2001; CHERRY, et al., 2001; MANTYSELKA et al., 2001). Para estas desordens, uma grande variedade de terapias e tratamentos como drogas aplicadas localmente ou por via oral, eletroterapias, técnicas de mobilização articular, cinesioterapia, terapias comportamentais e alternativas, estão em uso atualmente (JOHANSSON et al., 1999; VAN TULDER et al., 2001; DEEKS et al., 2002; ASSENDELFF et al., 2003; JORDAN, et al., 2003).

Enquanto combinações de adaptações dos locais de trabalho, terapias com exercícios e tratamentos cognitivos parecem surtir bom efeito a longo prazo (BROX et al., 1999; MORLEY et al., 1999), intervenções farmacológicas como Drogas Anti-inflamatórias Não Esteroidais (DAINES), assim como injeções de drogas esteroidais, tem sido amplamente utilizadas como terapias para o alívio da dor a curto prazo (VAN DER WINDT et al, 1995; PILIGIAN et al., 2000; ASSENDELFF et al., 2003). Os efeitos a curto prazo destas drogas tem sido exaustivamente estudados em culturas de células, modelos animais e estudos clínicos em humanos, e seus mecanismos se encontram hoje, razoavelmente bem entendidos. A magnitude de seus efeitos clínicos também é bem conhecida em condições agudas (OXFORD LEAGUE,

2004), mas efeitos a longo prazo tem sido investigados em menor extensão. Dos poucos estudos a longo prazo que tem sido realizados a respeito de tendinopatias e osteoartrite, intervenções farmacológicas parecem não ser totalmente satisfatórias, nem em relação a magnitude do efeito, nem devido ao fato de serem prejudiciais aos pacientes (BROX; BREVIK, 1996; SCOTT et al., 2000; SANGDEE et al., 2002; SMIDT et al., 2002; BUCHBINDER et al., 2003; BJORDAL et al., 2004;). Se isto é devido a classificações diagnósticas imprecisas em ombros e cotovelos, ou se intervenções não farmacológicas podem ser otimizadas para efeitos de longo prazo melhores, é ainda incerto.

Drogas anti-inflamatórias não esteroidais são as mais freqüentemente utilizadas como parte do tratamento inicial, mesmo que algumas biópsias tenham mostrado a ausência de células inflamatórias no tecido.

Dentre os diversos tipos de drogas nesta classe, os inibidores específicos da enzima ciclooxygenase-2 (COX-2) tem apresentado efeito favorável no tratamento das desordens desse tipo. No entanto, o impacto econômico das terapias para desordens músculo-esqueléticas com o uso de drogas anti-inflamatórias é consideravelmente alto, principalmente devido aos custos da medicação, hospitalização e toxicidade destes agentes, principalmente com relação a efeitos adversos gastrintestinais (PELOSO ; SCHEIMAN, 2001).

O custo total de doenças músculo-esqueléticas no Canadá em 1994 foi estimado em 25,6 Bilhões de dólares canadenses, com a possibilidade de duplicar em 30 anos. Este custo foi estimado em 150 Bilhões para os Estados Unidos da América em 1992. Em 1995, foi estimado que 40 milhões de cidadãos (15% da população) apresentam problemas músculo-esqueléticos como artrite, tendinites, osteoartrite etc. Esta porcentagem tende a subir para 19% até 2020.

Como outro exemplo, podemos citar ainda, que o custo direto da artrite reumatóide no Canadá foi estimado em \$ 3.800,00 dólares canadenses por paciente em 1994. Com 300.000 pessoas afetadas, isto representou um custo para o sistema de saúde de aproximadamente \$ 113.600.000,00 por ano. Medicação e hospitalização representaram 80% deste custo total. Se considerarmos a osteoartrite, que tem uma prevalência 10 vezes maior que a artrite reumatóide, o impacto sobre o sistema de saúde pode ser bem maior. Para casos de tendinite e tendinose, ainda não existem dados precisos, mas supõe-se que a prevalência destas patologias, incluindo a dor crônica de tendão, pode ser ainda maior (PELOSO ; SCHEIMAN, 2001).

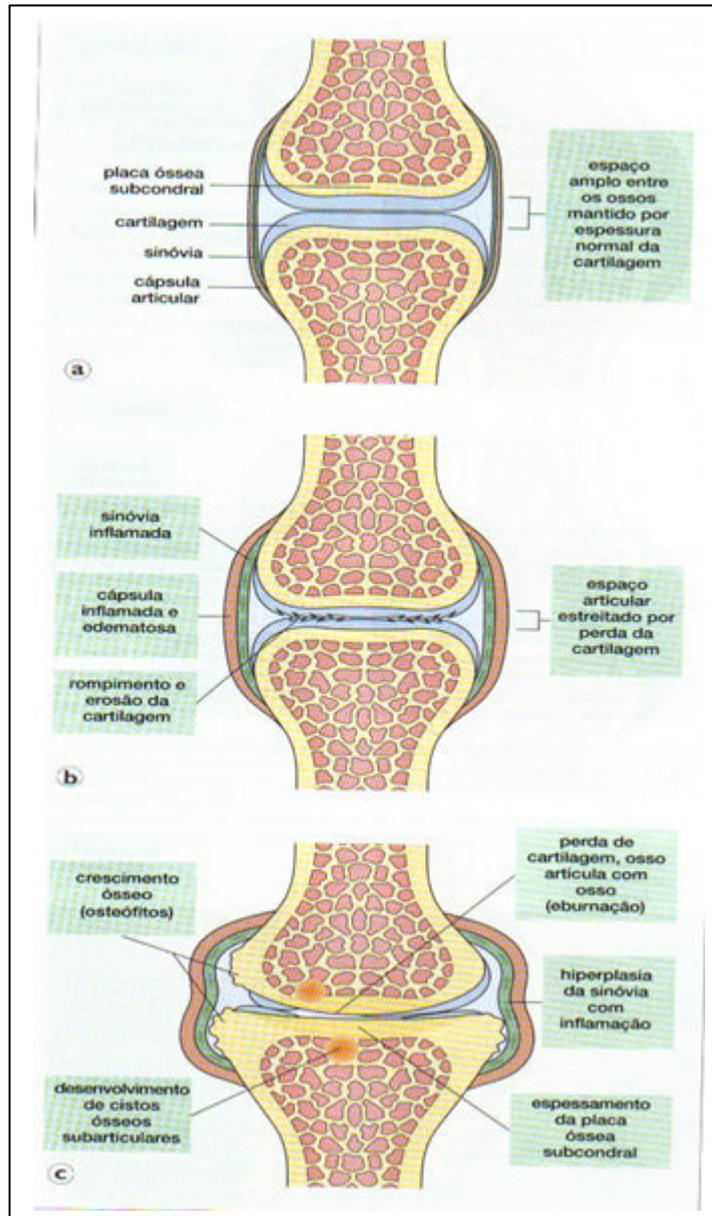
## **2. Osteoartrite (OA)**

A osteoartrite é a doença que acarreta maior morbidade à espécie humana. Pelo menos 85% das pessoas com idade superior a 70 – 79 anos apresentam diagnóstico radiológico de OA (PEYRON, 1989), com prevalência de 35% em joelhos. Homens e mulheres são igualmente afetados, embora a OA ocorra com maior frequência antes dos 40 anos em homens e, nas mulheres, depois dos 45 anos (BLAND ; COOPER, 1984;).

A OA é uma doença reumática bastante comum, se não universal, lentamente progressiva e normalmente com pelo menos um componente inflamatório (LAROCCA, 1999;). A patologia é dita primária quando sua etiologia é desconhecida ou atribuída a mecanismo genético. A OA secundária ocorre em todas as situações em que um fator desencadeante pode ser identificado, como por exemplo uma doença inflamatória como a artrite reumatóide, ou mesmo um fator traumático como uma lesão ligamentar e/ou meniscal (BELHORN ; HESS, 1993;).

### **2.1 Fisiopatologia da Osteoartrite**

A OA se caracteriza pela perda progressiva da cartilagem articular e alterações relativas às margens das juntas e do osso subcondral, lentamente progressiva, atingindo principalmente articulações que suportam peso (LAROCCA, 1999; POOLE, 1993; HOWELL, 1986;).



Clinicamente, caracteriza-se por dor, deformidade, limitação do movimento e progressão lenta para a perda da função articular (LAROCCA, 1999; HOWELL, 1986;).

A evolução da OA que afeta uma articulação não depende do processo que desencadeia o evento, porém, uma vez iniciada a doença, ela pode evoluir até a destruição da articulação. Por outro lado, o processo pode também estacionar ou até mesmo ser revertido, embora a reversão do processo seja rara (LAROCCA, 1999).

Na OA o achado inicial mais evidente diz respeito a cartilagem articular. Ocorre proliferação de condrócitos e formação de osteófitos nas margens da junta articular, e esclerose do osso subcondral (POOLE et al., 1993). Estudos mostram que há um desbalanço entre a síntese e o processo degenerativo no interior dos condrócitos, que conduz à perda do tecido cartilaginoso, e subsequente condição patológica.

A matriz cartilaginosa demonstra perda do conteúdo de proteoglicanas, que apresenta sua capacidade de agregação alterada e um aumento no teor de água. O condrócito, que normalmente é uma célula amitótica, numa situação patológica divide-se e forma os chamados clones celulares, que aumentam sua produção de colágeno tipo II e de proteoglicanas, numa tentativa de reparo do processo destrutivo da matriz. Se o processo destrutivo da matriz sobrepõe-se a sua capacidade de síntese, ocorre o predomínio do processo catabólico e a superfície da cartilagem perde sua textura lisa. Torna-se fibrilar e

desenvolve feridas e erosões que se estendem até o osso subcondral, que então sofrerá alterações proliferativas (POOLE, 1993; HOWELL, 1986).

As alterações proliferativas que ocorrem concomitantemente à perda da congruência das superfícies articulares, aparentam ser uma tentativa de aumentar a superfície de suporte de peso. Porém, este processo compromete a textura do osso, que se torna mais sensível ao desenvolvimento de microfraturas. Estas, por sua vez, entram num processo de “cura” com formação de calos ósseos e mais rigidez óssea, donde surgem osteófitos, luxações e instabilidade articular (COTRAM, 2000; POOLE, 1993; HOWELL, 1986;).

Existem duas justificativas para o ponto de início do processo da OA. Alguns autores acreditam que o evento primário está no osso subcondral que, devido à sobrecarga, como por exemplo causada por exercícios repetitivos, permitiria a ocorrência de microfraturas. Este osso, por sua vez, tornar-se-ia mais inelástico e esclerótico, tendo diminuída a sua capacidade de absorção de impactos, o que levaria a um aumento da pressão venosa intra-óssea, que é um dos elementos responsáveis pela dor da OA. A lesão da cartilagem articular seria secundária a essa perda da capacidade de absorção de choques pelo osso subcondral (HOWELL, 1986).

Para outros pesquisadores (KRAUS, 1997), o evento primário localiza-se na cartilagem onde, alterações na matriz iniciariam o processo

desencadeador da mudança no microambiente do condrócito. A perda de proteoglicanas e o aumento do teor de água levariam à perda de elasticidade, com maior rigidez do tecido, prejuízo na sua nutrição e lubrificação, desenvolvimento de fissuras, etc. Porém esta teoria não explica a natureza do processo que originaria as alterações bioquímicas na cartilagem.

Independentemente da justificativa sobre o início do processo, é sabido que existe uma seqüência de eventos bioquímicos que ocorrem na cartilagem. Eventos possíveis de manipulação farmacológica e eletrofísica, e que abrem novos horizontes do ponto de vista terapêutico.

Num processo anabólico, o condrócito produz componentes da matriz – colágeno e proteoglicanas – e também enzimas que a degradam (o chamado “turnover” fisiológico da cartilagem). No processo osteoartrítico, este “turnover” ocorre de maneira acentuada. Essas enzimas, onde as mais importantes são as metaloproteases neutras, em presença de ativadores plasmáticos, degradam a matriz cartilaginosa e permitem que catabólitos sejam liberados em líquido sinovial, provocando o processo inflamatório, que por sua vez, aumenta a produção de enzimas proteolíticas, que se difundem de volta na cartilagem, provocando o aumento do processo degenerativo. Quando o processo catabólico se acentua, o condrócito se esgota e a osteoartrite sobrevém (HOWELL, 1986).

Tanto o processo catabólico quanto o anabólico são influenciados por citocinas, como IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6.

A IL-1 aumenta a atividade da fosfolipase A2 e conseqüentemente em aumento das prostaglandinas. Isso acarreta um aumento de AMP cíclico, ocasionando uma maior expressão dos genes produtores de enzimas proteolíticas. O aumento na produção de metaloproteases acelera a destruição da cartilagem, causando um círculo vicioso. Além disso, a IL-1 inibe a síntese de colágeno típico de cartilagem hialina e aumenta a produção do colágeno característico de fibroblastos (COTRAM, 2000; KRAUS, 1997; WESTACOTT ; SHARIFF, 1996;).

O TNF- $\alpha$  age de forma semelhante a IL-1, embora seja menos potente. É possível que tal homologia funcional se deva ao fato de o TNF- $\alpha$  induzir a produção da IL-1 por células do tecido conjuntivo (WESTACOTT ; SHARIFF, 1996;).

A IL-6 que é a citocina que promove a diferenciação de célula B em plasmócito não tem um papel bem definido. Acredita-se que desempenhe um papel nos fenômenos imunológicos relacionados com o processo (WESTACOTT ; SHARIFF, 1996;).

Por outro lado, existem os mediadores relacionados ao reparo da cartilagem, aumentando a síntese da matriz e impedindo sua degradação. São as chamadas citocinas anabólicas: IGF, TGF- $\beta$ , Fator de Crescimento do Fibroblasto (FGF) e Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas (KRAUS, 1997; WESTACOTT ; SHARIFF, 1996;)

Além dos fatores bioquímicos há outros fatores que influenciam no desenvolvimento da OA como:

- a) Endócrinos: quase todos os hormônios agem direta ou indiretamente em células do tecido conjuntivo;
  - Hormônio de Crescimento – regula o condrócito maduro, amitótico;
  - Insulina – aumenta a síntese de proteoglicanas. Por este motivo, pacientes diabéticos tem maior incidência de OA;
  - Redução de hormônios da tireóide – aumento da incidência de OA;
  - Estrógenos - receptores de estrógenos tem sido vistos em condrócitos.
  
- b) Genéticos – evidente no caso dos nódulos de Heberden (osteófitos proeminentes nas articulações interfalângicas distais), os quais são transmitidos via autossômica recessiva, no homem, e dominante na mulher;
  - Existem também algumas desordens metabólicas, geneticamente determinadas, que predispõe à ocorrência de OA secundária, como alcaptonúria, doença de Wilson, hemocromatose etc.

- c) Étnicos e constitucionais – a OA é mais comum em mulheres com mais de 45 anos, provavelmente devido ao estrógeno.
- Relatos mostram que chineses e japoneses parecem estar protegidos contra a OA primária, porém não se sabe de que maneira isto ocorre.
  - Em um estudo do National Healthy and Nutrition Examination Survey (PEYRON, 1989;), há uma correlação entre a prevalência de OA e joelhos com a obesidade, que se relaciona com a magnitude e duração do excesso de peso.
- d) Mecânicos – em casos de perturbação dinâmica articular (lesões ligamentares ou meniscectomia), em casos de deformidades articulares congênicas ou adquiridas (pela diminuição da área de contato articular) e pelo uso repetitivo e exagerado de uma articulação parecem estar relacionados com a ocorrência de OA.
- e) Idade: a OA cresce em proporção aritmética até os 50 anos; a partir daí cresce em proporção geométrica. Os fatores relacionados à idade são ainda obscuras.

## **Clínica**

Os sinais e sintomas são, geralmente, localizados. A dor acontece após o uso articular e é descrita como uma dor surda e profunda sobre a articulação afetada. Provavelmente esta dor se origina em outras estruturas articulares e periarticulares, já que a cartilagem é desprovida de raízes nervosas.

Espasmo muscular e instabilidade articular, que causam estiramento da cápsula articular, e a sinovite podem ser outras causas de dor.

Rigidez articular, perda de mobilidade e perda da congruência da cartilagem também são achados clínicos na OA.

O exame físico revela sensibilidade local, aumento da temperatura local, aumento das partes moles, hipertrofia óssea, crepitação derrame articular também são achados característicos.

## **Tratamento : Controle da Dor**

O padrão de dor é quem dita o tratamento. Deve-se evitar o suporte de peso sobre a articulação afetada, modificando-se os hábitos do paciente. Em casos mais avançados, estimula-se o uso de bengalas e andador (caso o envolvimento seja bilateral).

## **Exercícios**

Estes tem como objetivo manter a mobilidade e evitar a fraqueza e a instabilidade articular;

## **Uso de Calor e do Frio**

Tem por finalidade trazer analgesia e relaxamento muscular. Pode-se aplicar termoterapia superficial ou calor profundo (ultrassom, ondas curtas, microondas), que podem ser feitas antes dos exercícios, facilitando sua realização.

## **Terapêutica Medicamentosa**

Os antiinflamatórios não hormonais são amplamente utilizados para alívio da dor e do processo inflamatório que acompanha os casos de osteoartrite. Porém, estas drogas podem induzir sintomas dispépticos gastrintestinais, incluindo dor epigástrica, náusea etc. (STRAUS et al., 2002).

Inibidores seletivos da enzima ciclooxigenase-2 tem sido amplamente utilizados, pois, teoricamente realizam o alívio da dor, com incidência de efeitos adversos 15% menores sobre os sintomas dispépticos gastrintestinais, e 50% as complicações ulcerativas (BOMBARDIER et al., 2000).

Recentemente, Bjordal et al. (2004) em importante meta-análise, demonstraram que a utilização de drogas antiinflamatórias não esteroidais, incluindo aquelas de última geração (coxibs) apresentam efeito terapêutico ligeiramente superior que placebo, o que não suporta sua indicação para patologias inflamatórias crônicas. Tendo em vista o grande número de efeitos adversos observados pela utilização crônica de drogas antiinflamatórias, faz-se necessário o estudo de novas terapias

para o tratamento de patologias inflamatórias de longa duração ou crônicas, sejam elas farmacológicas ou não-farmacológicas. Neste contexto, novos alvos terapêuticos para o tratamento do processo inflamatório têm sido estudados. Dentre eles, o laser de baixa potencia tem sido o principal foco para terapias não farmacológicas, e o óxido nítrico inalatório pode se constituir como nova ferramenta farmacológica no tratamento das referidas patologias.

Sendo assim, a investigação de novas terapias para utilização em patologias inflamatórias de longa duração, principalmente aquelas não farmacológicas, assume papel de destaque na área médica, onde a maioria dos fármacos existentes não apresentam evidências científicas que suportem sua eficácia.

## **2.2 Osteoartrite de Joelho**

A osteoartrite (OA) de joelho é o tipo mais comum de osteoartrite (ANDRIANAKOS et al 2003), a qual a prevalência está crescendo paralelamente ao aumento de idade da população (FELSON et al., 2000). A condição está associada a dor e inflamação da cápsula articular (VAATAINEN et al., 1998; SUEAGA et al., 2001; SPELDEWINDE et al., 2001;), estabilidade muscular prejudicada (RABEBOLD et al., 2001; COWAN et al., 2001;), amplitude de movimento reduzida (STEULTJENS et al., 2000) e prejuízo funcional.

A Liga Européia Contra o Reumatismo (European League Against Rheumatism, EULAR) estabelece que ambas intervenções, farmacológicas e não-farmacológicas são necessárias para o bom tratamento da osteoartrite de joelho (JORDAN et al., 2003), e uma variedade de 33 tipos diferentes de intervenções estão a disposição dos clínicos para o tratamento desta patologia. Das 33 variedades, 10 são listadas como não farmacológicas, e 5 delas podem ser classificadas como agentes físicos (Acupuntura, terapia com laser de baixa potência, campos eletromagnéticos pulsados incluindo terapia com ondas curtas, estimulação elétrica transcutânea – TENS, e ultrassom). A EULAR calculou a magnitude do efeito de alguns estudos, com o objetivo de estabelecer possíveis comparações entre os diferentes tipos de intervenção. As Meta-análises podem ser utilizadas para a realização de comparações confiáveis sobre a eficácia dos diferentes tipos de intervenção (SONG et al., 2003). Entretanto, ambos, o delineamento experimental e a seleção de parâmetros e resultados são necessários para a comparação dos resultados. Neste caso, nós decidimos utilizar o mesmo delineamento de meta-análise previamente utilizado para intervenções farmacológicas, e restringir os critérios de inclusão para apenas estudos placebo-controle randomizados.

### **2.3 Princípios Básicos de Tratamento com Agentes Físicos**

A utilização de agentes físicos para o tratamento de desordens do sistema locomotor é provavelmente tão antigo quanto a própria humanidade. O

Imperador Júlio César do Império Romano ficou conhecido por enviar seus soldados feridos para banhos de sol em ilhas. Sua experiência mostrava que os soldados se recuperavam mais rapidamente se expostos a luz e ao calor do Sol. Na antiga Grécia, anciãos também acreditavam que a exposição a um peixe elétrico era capaz de curar doenças (PEYRON, 1999) .

Essencialmente, dois princípios básicos de tratamento existem. O primeiro princípio é a hipótese de que a exposição a agentes físicos pode produzir:

- 1) nenhum efeito;
- 2) efeito estimulante;
- 3) efeito inibitório;
- 4) efeito destrutivo;

dependendo da quantidade e densidade de energia absorvida pelo corpo.

Este princípio também é denominado “Lei de Arndt-Schultz”. As alternativas 1) nenhum efeito, e 4) efeito destrutivo são óbvias e facilmente detectáveis após exposição a um tipo de energia. Qualquer um pode perceber que a exposição demasiada ao calor, por exemplo, pode provocar uma queimadura. Entretanto, o efeito inibitório ou o efeito estimulante podem não ser tão facilmente detectáveis.

### **2.3.1 Avaliação dos Efeitos Clínicos de Agentes Físicos**

Quando nós avaliamos possíveis efeitos de agentes eletro-físicos, como podemos fazer isso de maneira científica ? Muitos pesquisadores com pouco conhecimento na área de agentes eletro-físicos tem publicado uma série de

artigos de revisão na última década. Muito freqüentemente tem sido utilizado o estilo Cochrane de revisão, que originalmente foi desenvolvido para avaliação de estudos clínicos com drogas. Infelizmente, sua inadequação metodológica de revisão tem levado profissionais de área clínica a acreditarem que os agentes físicos são ineficazes no tratamento de doenças músculo-esqueléticas e dor. O estilo Cochrane de revisão inclui a preocupação com a qualidade metodológica, sem dúvida. No entanto, esta preocupação não se estende, no caso de agentes eletro-físicos, a utilização de doses válidas e procedimentos adequados de tratamento. Isto se deve ao fato, de que quando um medicamento chega as prateleiras das farmácias, as doses e a posologia de tratamento já está determinada, restando apenas o ensaio clínico de resultados, o que não é verdadeiro para os agentes eletro-físicos. Para se realizar um bom estudo de revisão sobre a eficácia de agentes físicos, é de fundamental importância a análise a respeito da utilização de parâmetros válidos de tratamento para cada agente utilizado. As revisões sobre estudos clínicos de agentes eletro-físicos que seguem o estilo Cochrane, normalmente incluem todos os estudos clínicos randomizados e controlados disponíveis, sem considerar se estes utilizaram procedimentos e doses válidas ou não. Sérios problemas de procedimento e doses ineficazes podem não ser detectados, levando a conclusões errôneas e inválidas.

Existem duas diferenças básicas entre estudos clínicos farmacológicos e aqueles utilizando agentes eletro-físicos:

- 1) O primeiro e mais importante aspecto é que uma intervenção farmacológica já foi primariamente testada em laboratório para se determinar a dose ótima do medicamento. As revisões

sobre estudos clínicos farmacológicos acontecem somente após uma dose ótima e eficaz ter sido determinada. Para a maioria dos agentes eletro-físicos as doses ótimas ainda são desconhecidas.

- 2) A segunda grande diferença é que existe apenas um procedimento de tratamento nos estudos clínicos farmacológicos, que seria fazer o paciente ingerir o medicamento. Para os agentes eletro-físicos existe uma ampla variedade de procedimentos possíveis para cada intervenção.

De fato, o que há de mais importante para se iniciar um estudo clínico com agentes eletro-físicos é:

- a) Definir uma faixa ótima de dose;
- b) Definir procedimentos ótimos de tratamento;
- c) Limitações das indicações de onde a efetividade dos agentes eletro-físicos tem sido demonstrada, ou poderia ser extrapolada para condições comparáveis;

Essa fase é semelhante as fases iniciais do desenvolvimento de terapias farmacológicas. Pesquisadores procuram por possíveis efeitos biológicos dos agentes eletro-físicos, e seus estudos em laboratório são normalmente baseados em fenômenos ou situações observadas na clínica. É necessário também o conhecimento e o entendimento da história natural da patologia, e suas manifestações. É possível que os agentes eletro-físicos sejam eficazes somente em certos estágios do processo de reparação tecidual. Esta parte do processo de pesquisa está focado nos seguintes aspectos:

- 1) estabelecer uma conexão confiável entre um efeito biológico observado em estudos de laboratório e possíveis efeitos benéficos para a patologia que está sendo investigada;
- 2) estabelecimento de possíveis padrões dose-resposta através da variação de doses e densidades de potência sob condições controladas de laboratório;
- 3) definição de procedimentos ótimos de tratamento para aquisição da melhor resposta fisiológica (tempo, número de aplicações, energia aplicada etc.);
- 4) cálculo da dose ótima sobre a pele para condições clínicas, de acordo com propriedades biofísicas e localização anatômica (profundidade, área, quantidade de tecido afetado etc.);
- 5) definição do melhor momento para as mensurações das características do efeito biológico observado;
- 6) localizações anatômicas diferentes ou eventos fisiopatológicos diferentes requerem diferentes doses de tratamento com agentes eletrofísicos;

O ideal seria, que os passos descritos acima fossem realizados antes que um estudo clínico envolvendo agentes eletro-físicos fossem realizados, mas normalmente não é o que acontece na literatura especializada.

A maneira mais confiável de se testar a efetividade de um tipo de intervenção é a realização de um estudo clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controle. A randomização é particularmente importante para a distribuição dos sujeitos e fatores desconhecidos que podem causar confusão e

afetar o prognóstico de maneira também randomizada. O estudo cego também se faz importante para não introduzir variações devido a expectativas do paciente e também do próprio investigador, o que em inglês chamaríamos de “wishfull Thinking”, correndo o risco do direcionamento ou tendenciosidade dos resultados. A razão pela qual um estudo placebo-controle é necessário, é que o procedimento de tratamento e o tempo com o paciente são iguais. Se forem utilizadas outras intervenções que diferem no tempo e no procedimento de tratamento, isto pode afetar as expectativas do paciente, e faz a comparação menos válida.

Em estudos clínicos com drogas, um grande número de pacientes pode ser excluído do estudo devido a efeitos adversos, mas a falta de efeito também pode ser uma razão para exclusão. Para estudos com agentes eletro-físicos isto não tem sido um grande problema, e apenas um número pequeno de estudos clínicos reportaram uma exclusão maior do que 20% dos pacientes. A avaliação da qualidade metodológica tem se tornado uma disciplina cada vez mais popular na pesquisa biomédica na última década. Vários Check-lists para qualidade metodológica tem sido propostos: Lista Maastricht, Lista Delphi, Lista Jadad (BLAND ; COOPER, 1984), entretanto não existem evidências que confirmem a confiabilidade e a validade destas listas, e as poucas evidências existentes não foram validadas para estudos utilizando agentes eletro-físicos especificamente.

Com relação aos estudos clínicos, além do que já exposto sobre a necessidade de randomização, estudos duplo-cego e placebo-controle, existem alguns critérios metodológicos menores que não iremos comentar aqui. No

entanto, outro ponto de fundamental importância que deve ser explorado é a utilização de procedimentos e doses válidas dos agentes eletro-físicos.

- Para que possamos avaliar a qualidade de um certo tratamento, são necessárias informações sobre os seguintes parâmetros:
- Técnica de aplicação – localização do alvo anatômico; descrição das técnicas como estacionárias ou de movimento e varredura utilizando eletrodos ou ponteiras laser ou ainda os cabeçotes de ultrassom;
- Densidade de Potência – quanta energia é entregue por segundo e por centímetro quadrado;
- Dose – qual o total de energia está sendo entregue ao tecido ou estrutura por sessão de tratamento;
- Frequência do tratamento – número de sessões de tratamento por semana;
- Número total de sessões;
- Tempo de tratamento – tempo de aplicação em cada local de tratamento por sessão;
- Área de Tratamento – tamanho da área tratada sobre a pele;
- Número de áreas tratadas por sessão de tratamento;
- Procedimentos de calibração e aferição do equipamento;
- Modo de entrega da energia – pulsado, contínuo, duração do pulso, pico de saída etc.;
- Efeito biológico desejado deve ser declarado;

## **2.4 Verificação do Efeito Clínico**

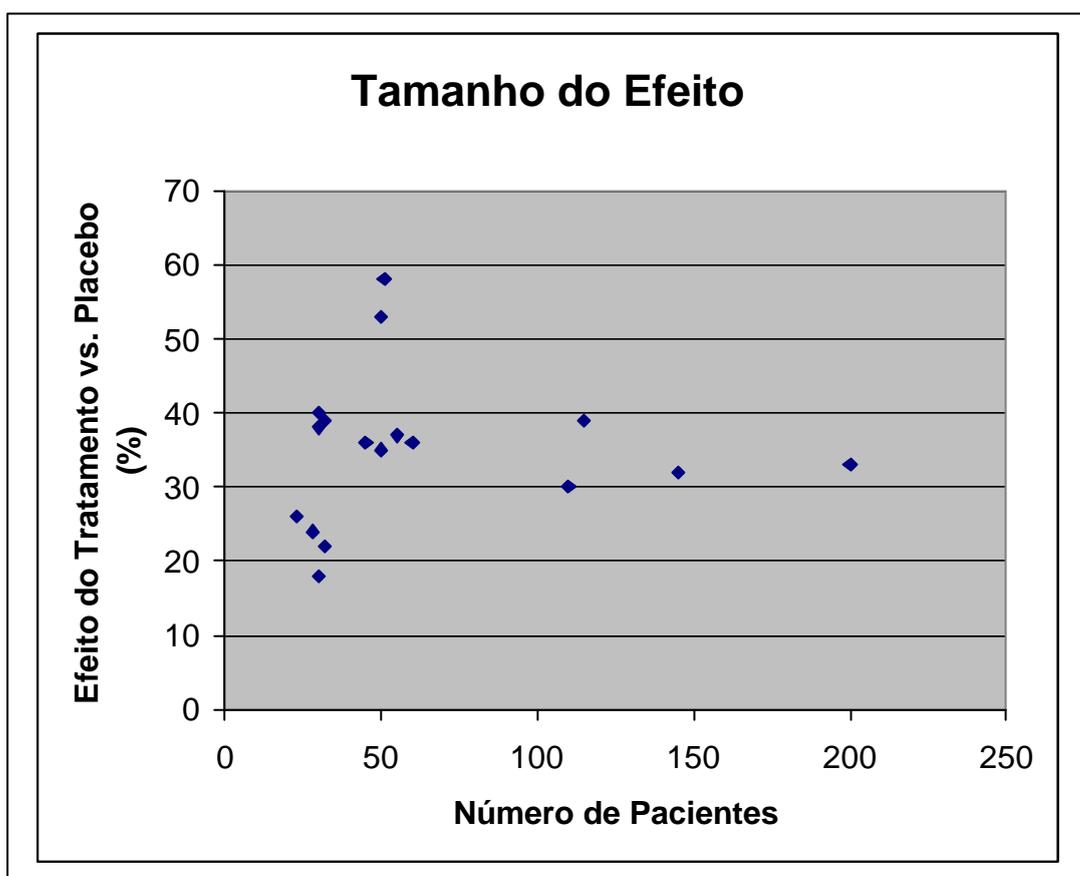
Agora nós estamos realmente chegando na melhor parte; a verificação do efeito clínico. O que é um efeito clínico relevante ? Não existe, na verdade, um consenso sobre esta questão, podendo haver variações entre diferentes condições e quão efetivos são os outros tratamentos disponíveis. Uma coisa importante na verificação de um efeito é se existe diferença de melhora o grupo tratado com o recurso terapêutico e aquele tratado com placebo, que não possa ser explicado somente pela aleatoriedade ou acaso.

Tipicamente, resultados onde as diferenças entre os grupos sejam menores que 10 – 15% são descritos como não significativos clinicamente. Diferenças entre os grupos de mais de 15% são normalmente descritas como pequenas mas significativas, e resultados acima de 25% são descritos como bons. A evidência é baseada em quão grande é a diferença entre os grupos (tamanho do efeito), e também no poder estatístico (tamanho da amostra – número de pacientes). Com o aumento do número de pacientes, a força estatística aumenta e o poder da evidência também. Além disso, uma média do efeito pode ser calculada. Uma vez que a maioria dos estudos clínicos são pequenos, contendo em média 10 – 25 pessoas por grupo, um único estudo tem pouca força estatística. É aí que entram as meta-análises e revisões sistemáticas. Com estes estudos podemos aumentar a força estatística através da reunião de vários pequenos estudos, se realizados em bases corretas. Como podemos imaginar, alguns cuidados são necessários e as características das intervenções tem de ser bastante similares, assim como o período de intervenção, itens avaliados e apresentação dos resultados<sup>3</sup>.

## **2.5 Verificação do Poder da Evidência**

A verificação do poder da evidência inclui aspectos de credibilidade do efeito biológico da intervenção, poder estatístico, tamanho do efeito, reprodutibilidade dos resultados por diferentes pesquisadores independentes, e impressão geral dos resultados do estudo. Alguns pesquisadores tem baseado suas conclusões sobre o poder da evidência em estudos assumidos como de alta qualidade metodológica (BELHORN ; HESS, 1993; HOWELL, 1986). No entanto, isto não é recomendado para agentes eletro-físicos, a não ser que se a metodologia de validação não estiver descrita. Alguns pesquisadores tem utilizado quatro níveis de evidência, onde a mais forte é quando pelo menos um estudo de larga escala (mais de 75 pacientes por grupo) ou dois de média escala (25 – 75 pacientes por grupo) reportem efeito significativo (POOLE et al, 1993) . Outros tem sugerido que uma evidência pode ser considerada forte, quando pelo menos 75;% dos estudos clínicos realizados reportem efeitos significativos (BELHORN ; HESS, 1993). Em nossa opinião, estas sugestões podem ser aplicadas a estudos utilizando agentes eletro-físicos quando existir uma validação do tratamento, mas uma verificação ainda melhor da qualidade da evidência pode ser obtida quando os resultados apresentarem a forma de funil em um gráfico onde são plotados o Efeito X tamanho do estudo. Esta forma de apresentação dá uma impressão visual imediata da evidência. Como a precisão do tamanho do efeito aumento com o tamanho do estudo, o efeito de grandes estudos devem convergir contra um efeito médio estimado (Figura 01) Se isso não ocorre devem haver incorreções no estudo de larga escala, ou heterogeneidade nas características dos pacientes e tratamentos empregados, ou ainda a possibilidade de fraude.

Estudos pequenos normalmente formam uma base mais dispersa com grandes variações de efeito, e se essa base no gráfico é assimétrica, então isto indica que incorreções são evidentes (GOLDRING, 2000) .



**Figura 01:** Verificação rápida da qualidade da evidência através da representação gráfica mostrando a forma de funil em um gráfico onde são plotados o Efeito X tamanho do estudo. Esta forma de apresentação dá uma impressão visual imediata da evidência. Como a precisão do tamanho do efeito aumenta com o tamanho do estudo, o efeito de grandes estudos devem convergir contra um efeito médio estimado

## ***3 - Material e Métodos***

---

### **3. Material e Métodos**

#### **Especificação do Protocolo de Revisão**

Um protocolo de revisão detalhado foi especificado antes da condução da revisão. Isto incluiu um procedimento em 4 etapas seqüenciais envolvendo:

1. Condução de uma sensível busca de literatura para estudos clínicos controlados e randomizados;
2. Validação dos critérios de inclusão para as faixas ótimas de dosagem e procedimentos de tratamento que estudos prévios tivessem estabelecido;
3. Acesso a metodologia do estudo clínico, de acordo com um “check list” de 5 itens;
4. Cálculo estatístico da linha de base média para os níveis de dor e magnitude do efeito ao final do tratamento e no acompanhamento

#### **Busca de Literatura**

Uma busca de literatura foi realizada para estudos clínicos controlados e randomizados e revisões sistemáticas nas seguintes bases de dados:

- Medline
- Embase
- The Cochrane Library
- CINAHL
- Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE)
- International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) database
- The Physiotherapy Evidence database (PEDro)

- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- PRODIGY Guidance
- NICE (National Institute for Clinical Excellence)
- SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)

As seguintes palavras-chave foram utilizadas para a busca bibliográfica:

Osteoarthritis OR Osteoarthrosis OR Knee OR exercise OR electrotherapy OR laser OR ultrasound OR electrostimulation OR electrical OR electromagnetic AND randomized OR randomized.

Não foram aplicadas restrições de idioma.

### **Critérios de Inclusão**

Os estudos foram submetidos a quatro critérios de inclusão:

1. Pacientes com Osteoartrite de joelho há mais de 03 meses de duração, verificada por raio X;
2. Alocação de pacientes nos diferentes grupos realizada de maneira aleatória;
3. Os Avaliadores dos resultados devem ter utilizado padrão cego;
4. Os estudos devem incluir resultados de mensuração da dor;

### **Critérios de Exclusão**

1. Grupos controle com pacientes que receberam tratamentos similares, porém inefetivos;

2. Estudos que não apresentaram dados separados para osteoartrite de joelho, caso outras patologias fizessem parte do estudo;
3. Estudos cruzados onde uma intervenção ativa fosse aplicada primeiro (devido a possibilidade de efeitos duradouros se sobrepostos);
4. Estudos onde não foram encontrados critérios de validação para os tratamentos, conforme especificado abaixo;

### **Critérios de Validação para doses e procedimentos de tratamento**

Para todos os agentes físicos, um mínimo de 05 sessões de tratamento foi considerado como válido para este diagnóstico (KITCHEN et al., 2002), e o tratamento deve expor as estruturas anatômicas da articulação do joelho (cápsula articula e/ou cartilagem), exceto para estimulação elétrica onde um critério separado de validação tem sido estabelecido. Para todos os tipos de intervenção sem o estabelecimento de um procedimento ou dose ótima de tratamento, análises de sub-grupos foram planejadas para se identificar possíveis padrões dose-efeito.

### **Critérios de Validação de tratamento específicos para cada modalidade**

Estimulação elétrica (TENS) – Tem sido estabelecido que um mínimo de 20 minutos de estimulação com intensidade forte não dolorosa e frequência de pulso de 1-8 ou 25-150 Hz é significativamente mais efetiva para o alívio da dor do que outras formas de estimulação elétrica (BJORDAL et al., 2003). Tem sido demonstrado que a estimulação elétrica para o alívio da dor parece agir através de mecanismos nervosos locais (CHESTERTON et al., 2002), e conseqüentemente, somente estudos com estimulação dos nervos que inervam a articulação do joelho foram incluídos. Nenhuma restrição quanto ao tipo de eletrodo (auto-adesivos ou agulhas) foi estabelecida, uma vez que ambos se mostraram efetivos em estudos experimentais (ISHIMARU et al., 1995).

**Terapia com Ultrassom** - Não existe uma faixa de dose ótima estabelecida para terapia com ultrassom (ROBERT;WARD, 1996; BAKER et al., 2001;). Conseqüentemente, estudos foram incluídos caso utilizassem parâmetros comuns de tratamento dentro do que é normalmente reportado: 0.1 – 3 W/Cm<sup>2</sup>, contínuo ou pulsado por 3– 20 minutos e 18 – 540 Joules por sessão.

**Terapia com Ondas Curtas** - Um procedimento de tratamento ótimo e faixa de dose tem sido estabelecido para Ondas Curtas (27 MHz) (Low, 1995). Os parâmetros são: frequência de pulso de 100 – 800 Hz, intensidade de 14.2 – 76.7 W, tempo de tratamento de 20 – 30 minutos e dose por sessão de 17 – 138 Kjoules.

**Terapia com Laser de Baixa Potência** - Um procedimento de tratamento ótimo e faixa de dose tem sido estabelecido para o tratamento da osteoartrite quando um mínimo de 3 Cm<sup>2</sup> da cápsula articula está exposta (BJORDAL et al., 2003). Parâmetros ótimos para lasers infra-vermelhos são: Para AsGa 904 nm pulsado com uma intensidade de 12 – 60 mW/Cm<sup>2</sup> e dose de 1 – 4 Joule, e para AsGaAl 820 – 830 nm uma intensidade de 30 – 210 mW/Cm<sup>2</sup> e dose de 6 – 24 Joule é recomendado por sessão (BJORDAL et al., 2003).

**Terapia de Exercícios** – A faixa de dose ótima ou tipo de exercício para este diagnóstico ainda deve ser estabelecido (BROSSEAU et al., 2003). Para nossos objetivos foram incluídos apenas os estudos onde a terapia foi acompanhada por um Fisioterapeuta.

## **Avaliação da Qualidade Metodológica**

Uma lista de sete critérios metodológicos foi utilizada, a qual tem sido desenvolvida para uso padrão em diferentes centros.

## **Mensuração dos Resultados**

1) Sub-escala de intensidade de dor da Universidade de Western Ontário e o Índice de osteoartrite da Universidade McMaster (Canadá) (WOMAC) (BELLAMY et al., 1998) ou uma escala analógica visual de 100 mm (Visual Analogue Scale - VAS) para um score ou score médio para duas ou mais dimensões de dor.

Nós selecionamos a dor como o resultado mensurável mais importante a ser analisado. Em estudos onde diferentes aspectos da dor foram mensurados, o score médio para todas as medições foi utilizado. Nos casos onde os scores das Universidades de Western Ontário e McMaster foram utilizados, dados da sub-escala de dor foram utilizados. A variância foi calculada a partir dos dados dos estudos e dada com intervalo de confiança de 95% [95% CI]. Ambos, dor mensurada através da VAS e a magnitude do efeito foram calculados. A Magnitude do efeito é uma estimativa das mudanças da diferença entre a média dos grupos tratado e controle, dividido pelo inverso do desvio padrão para cada estudo.

Função e qualidade de vida foram medidas secundárias. Dados de função contínuos foram calculados como magnitude do efeito para as variações da diferença entre os grupos controle e tratado analisados pela sub-escala WOMAC de função. Para dados categóricos de mudança de função no status de saúde global foram utilizadas as categorias:

- Alguma Melhora
- Bom
- Melhor
- Muito melhor
- Sem dor
- Excelente.

O número de pacientes com alguma melhora ou inalterados foram analisados com o objetivo de se calcular o risco relativo para alterações no status de saúde. Foi utilizado o Software Comprehensive Meta-analysis, ver. 1.0.23, Biostat inc. Englewood, USA para realização dos cálculos.

#### **4. Resultados**

A busca bibliográfica identificou 770 artigos potencialmente relevantes, que foram analisados através de seus abstracts. 590 abstracts foram excluídos como irrelevantes em primeira análise, e 180 estudos foram analisados em sua totalidade. 44 estudos foram incluídos e avaliados contra os quatro critérios de exclusão, o que levou a exclusão de mais 8 estudos. Destes 8 estudos um estudo utilizando terapia de exercícios não se enquadrava em nossos critérios de avaliação cega dos resultados (BAUTCH et al., 1997), e dois não apresentavam dados de dor (PENNINX et al., 2001; DIAS et al., 2003;). Três estudos utilizando TENS foram excluídos por utilizarem um delineamento experimental cruzado, onde o TENS foi utilizado antes do placebo (TAYLOR, et al, 1981; LEWIS et al., 1984; LEWIS et al., 1994;), e um estudo utilizando TENS também foi excluído por apresentar apenas uma sessão de tratamento (GRIMMER, 1992). Um estudo utilizando laser de baixa potência foi excluído por apresentar dose inadequada (0.05 Joule) por sessão (JENSEN et al., 1987), e outro estudo utilizando também a terapia com laser de baixa potência foi excluído por não expor a cápsula articular ou apresentar dados de osteoartrite de joelho separadamente (WALKER, 1983). Um estudo utilizando ondas curtas foi excluído por não apresentar dados de osteoartrite de joelho separadamente (KLABER et al., 1996), enquanto um outro não apresentou dados de dor (QUIRK et al., 1985). Seis de nove estudos excluídos reportaram resultados não significativos para fisioterapia. Trinta e oito (38) estudos clínicos randomizados e controlados atenderam todos os critérios de inclusão estabelecidos. Vinte e dois estudos (n = 3882) foram realizados com terapia de exercícios, nove com TENS (n = 418), cinco estudos foram realizados com

laser de baixa potência (n = 239), dois foram realizados com ultrassom (n = 129), mas nenhum foi realizado com ondas curtas. A listagem dos estudos utilizados neste trabalho e suas características de tratamento pode ser observada nas tabelas 1 e 2.

### **Método do Score**

Os resultados do método do score combinado para cada estudo clínico são apresentados nas tabelas 1 e 2. O Score dos estudos clínicos satisfizeram em média 5.3 (faixa de 4 – 7) dentre 7 critérios possíveis. Os estudos com terapia de exercício alcançaram o score mais baixo (4.9) do que estudos com agentes físicos, principalmente devido a dificuldade de se realizar estudos cegos com protocolos de exercício.

### **Análise das Amostras de Pacientes**

A mediana da idade reportada nos estudos foi de 65.1 anos e 70.9% foram do sexo feminino. Em todos os seis estudos clínicos que reportaram dados diretos ou indiretos de índice de massa corporal, os pacientes apresentavam sobrepeso ou obesidade. Todos os estudos selecionados reportaram um linha de base média de score para dor, e a mediana destes scores na escala analógica visual foi de 69 mm para Laser de baixa potência, 58 mm para TENS e 38 mm para terapia com exercício (Figura 03). Na última categoria, a mediana dos scores de dor foram mais baixas (34 mm) para exercícios realizados em casa, do que aqueles aplicados pelo fisioterapeuta (42 mm). Para agentes físicos, pelo score da escala WOMAC foram reportados os valores de 52.1%, 53.6% e 54.2% do score máximo em três estudos (BERMAN

et al., 1999; SANGDEE et al., 2002; GUR et al., 2003). Para a terapia com exercícios, dez estudos forneceram dados com a mediana de 44.9% do score máximo WOMAC.

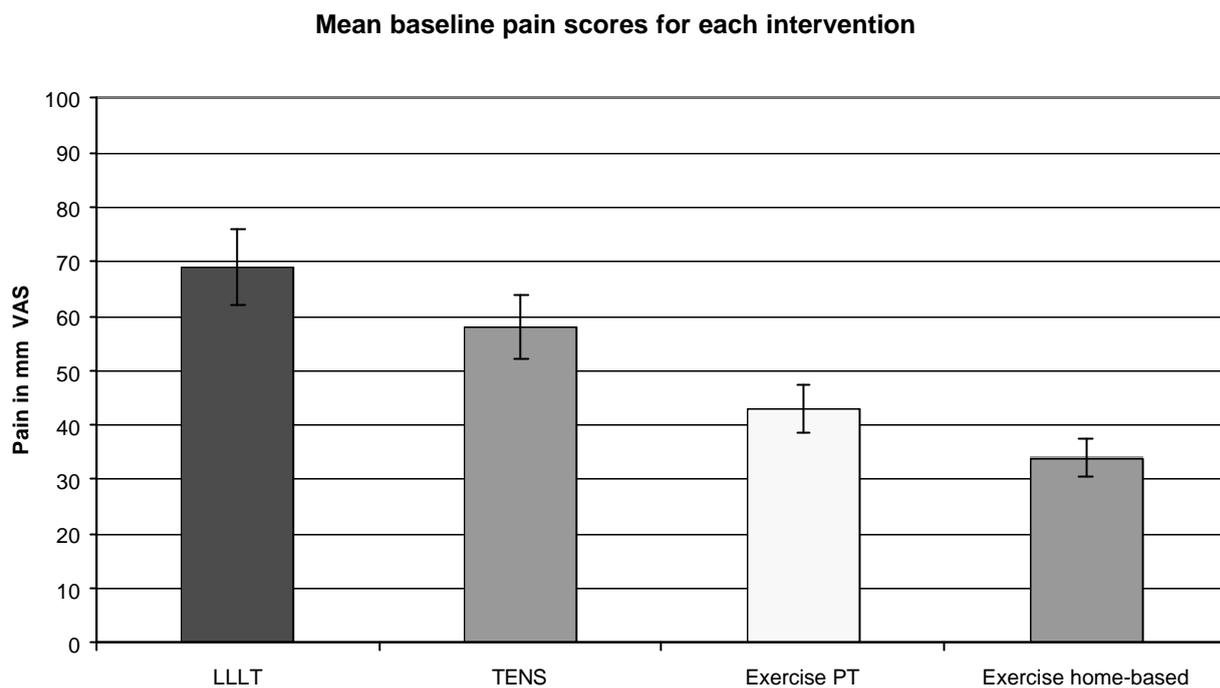
**Quadro 1: Lista de estudos selecionados com agents físicos e especificações de tratamento** Estudos clínicos randomizados e controlados para osteoartrite de joelho pelo 1o autor da publicação e ano da publicação, tipo de intervenção com frequência e tipo de eletrodos R= adesivos or N= agulha para TENS, comprimento de onda para laser e intensidade em Watt por centímetro quadrado para ultrassom, duração do período de tratamento, tempo de acompanhamento pós-alta, resultado e método combinado de scores

<b>Primeiro autor e ano da publicação</b>	<b>Tipo de Intervenção</b>	<b>Duração do Período de Tratamento</b>	<b>Acompanhamento</b>	<b>Resultados</b>	<b>Score (Max.score 7)</b>
Stelian 1991	Laser 820+ 904 nm	2 semanas	1-12 meses	Pain, disability	5
Nivbrant 1992	Laser 904 nm	2 semanas	4 semanas	Pain, disability	6
Bulow 1994	Laser 830 nm	3 semanas	3 semanas	Pain	5
Gøtte 1995	Laser 904 nm	4 semanas	4 semanas	Pain, disability	5
Gur 2003	Laser 904nm	4 semanas	10 semanas	Pain, disability	7
Smith 1983	TENS 50 Hz (R)	4 semanas	4 semanas	Pain	5
Fargas-Babjak 1989	TENS 4Hz (R)	6 semanas	3 meses	Pain	4
Yurtkuran 1999	TENS 4 HZ (R+N)	2 semanas	2 semanas	Pain	5
Berman 1999	TENS 2.5 – 4 Hz (N)	8 semanas	4 semanas	Pain, disability	5
Adeboyin 2002	TENS 80-100 Hz (R)	4 semanas	_____	Pain	5
Cheing 2002	TENS 80 Hz (R)	4 semanas	4 semanas	Pain	5
Sangdee 2002	TENS 2 Hz (N)	4 semanas	1 –2 meses	Pain, disability	6
Cheing 2003	TENS 80 Hz (R)	4 semanas	2 semanas	Pain	5
Ng 2003	TENS 2Hz (R+N)	2 semanas	2 semanas	Pain	7
Falconer 1992	Ultrassom 0.1-2.5 W/cm <sup>2</sup>	6 semanas	2 meses	Pain	5
Kozanoglou 2002	Ultrassom 1 W/cm <sup>2</sup>	2 semanas	_____	Pain, disability	5

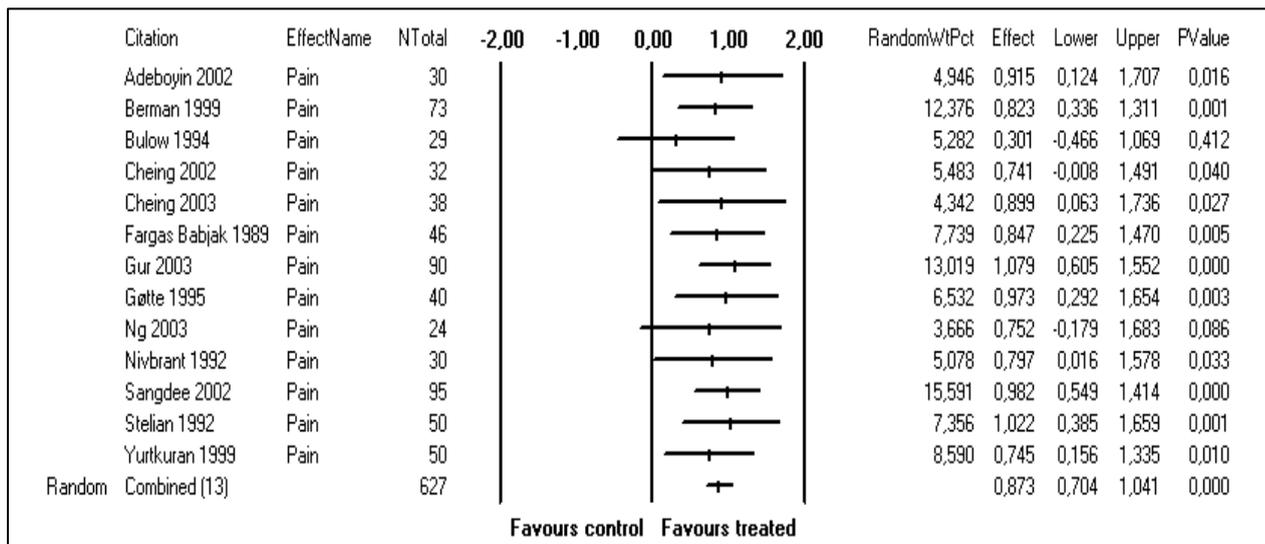
**Quadro 2: Lista de estudos com exercícios e tratamentos específicos**

Estudos clínicos randomizados e controlados para osteoartrite de joelho pelo 1º autor da publicação e ano da publicação, tipo de intervenção com presença do fisioterapeuta (FT) ou na residência (HB), duração do período de tratamento, tempo de acompanhamento e resultados.

Primeiro autor e ano da publicação	Tipo de Intervenção	Duração do Período de Tratamento (semanas)	Acompanhamento	Resultados	Score (Max.score 7)
Minor 1989	Ex (HB)	12	-----	Dor	4
Kovar 1992	Ex (HB)	8	-----	Dor	5
Borjeson 1996	Ex (PT)	4	-----	Dor	4
Ettinger 1997	Ex (PT)	12	18 meses	Dor, incapacidade	5
Rogind 1998	Ex (PT)	12	12 meses	Dor	5
Maurer 1999	Ex (PT)	8	-----	Dor, incapacidade	5
Peloquin 1999	Ex (PT)	12	-----	Dor, incapacidade	5
O'Reilly 1999	Ex (HB)		6 meses	Dor, incapacidade	5
Deyle 2000	Ex (PT)	8	1-12 meses	Dor, incapacidade	6
Hopmann Rock 2000	Ex (HB)	6	6 meses	Dor, incapacidade qualidade de vida	4
Petrella 2000	Ex (HB)	8	8 semanas	Dor, incapacidade	5
Baker 2001	Ex (Hb)	16	-----	Dor, incapacidade , qualidade de vida	5
Fransen 2001	Ex (PT)	12	6 meses	Dor, incapacidade	6
Van Baar 2001	Ex (PT)	12	2-9 meses	Dor, incapacidade	5
Abrahams 2002	Ex (PT)	12	-----	Dor	5
Cheing 2002	Ex (PT)	4	4 semanas	Dor	5
Gur 2002	Ex (PT)	8	-----	Dor, incapacidade	4
Thomas 2002	Ex (HB)	96	-----	Dor, incapacidade	5
Topp 2002	Ex (HB)	16	-----	Dor, incapacidade	4
Huang 2003	Ex (PT)	8	12 meses	Dor, incapacidade	5
Quilty 2003	Ex (PT)	10	3-12 meses	Dor, incapacidade	5
Song 2003	Ex (PT)	12	-----	Dor, incapacidade	5
Talbot 2003	Ex (HB)	12	6 meses	Dor, incapacidade	4



**Figura 02:** Valores medianos da linha de base dos scores de dor, por tipo de intervenção para os estudos selecionados.



**Figura 03:** Plot do tipo árvore do tamanho dos efeitos a curto prazo sobre a dor, para todos os estudos selecionados com agentes físicos. Os valores do lado direito do Zero indicam efeito positivo do tratamento.

Short-term effects of exercise therapy on moderate knee osteoarthritis pain

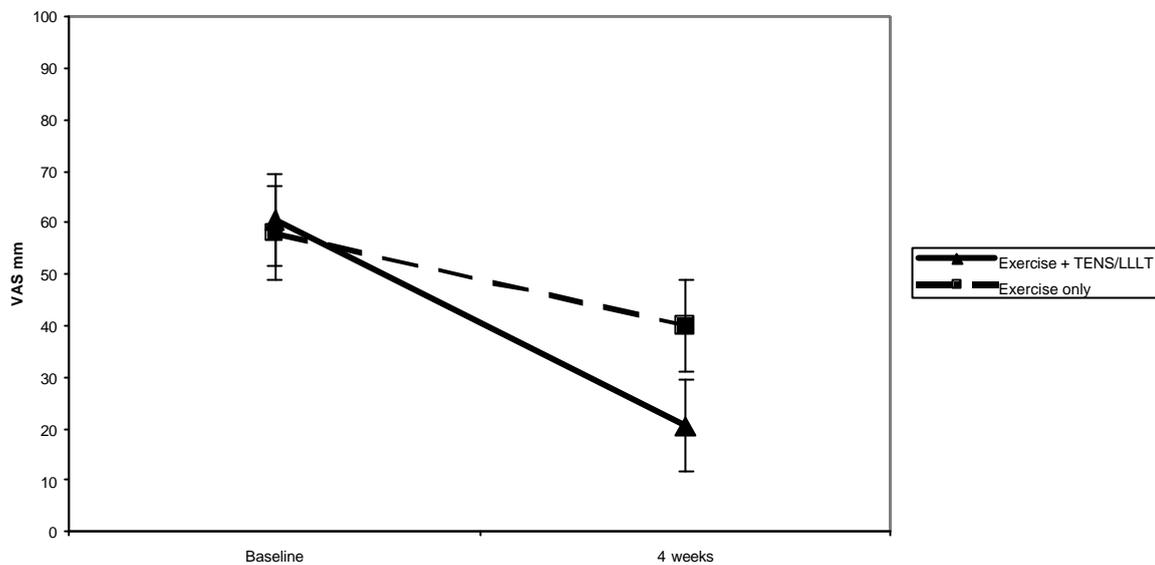
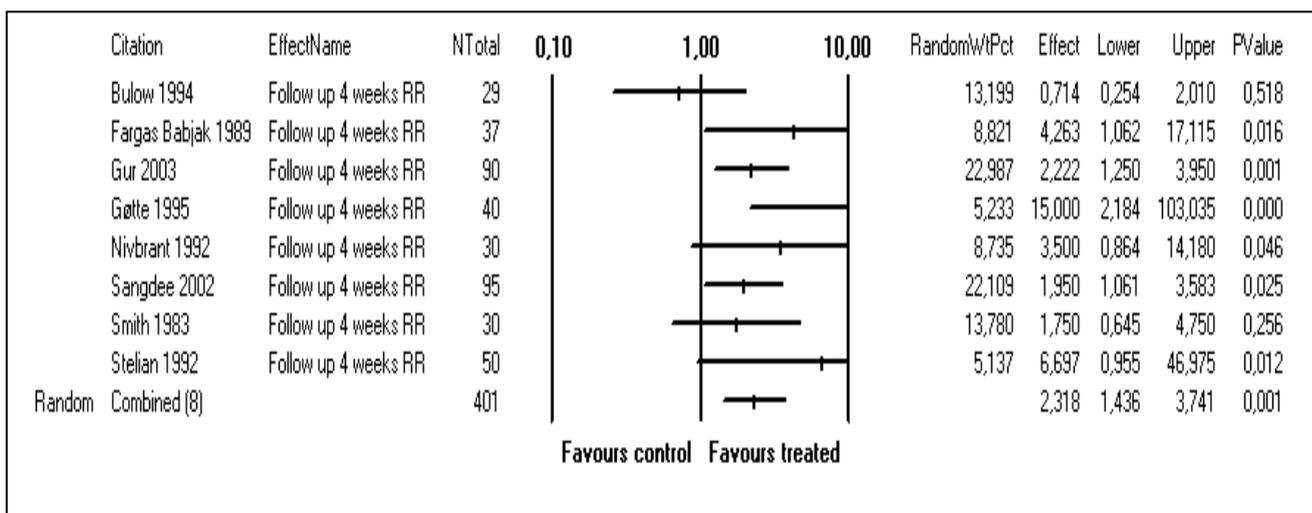
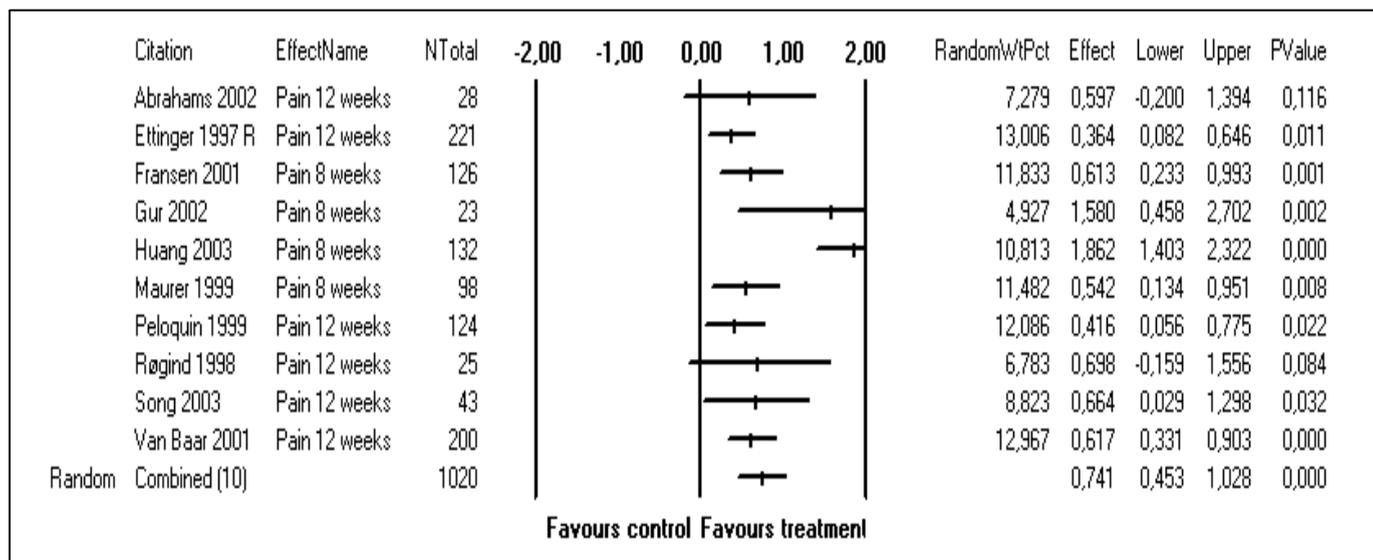


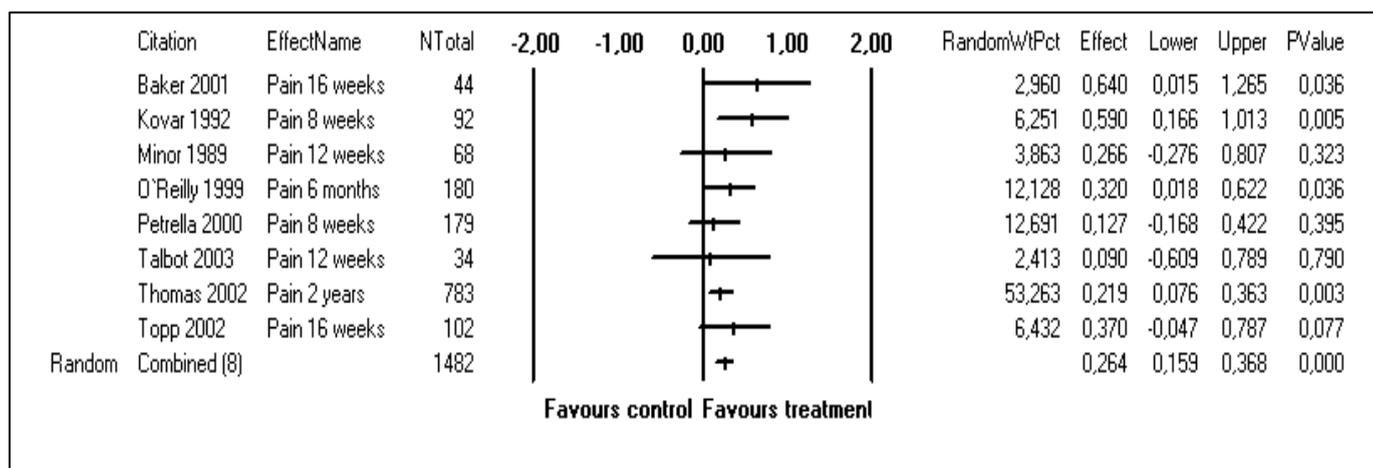
Figura 04: A linha tracejada mostra os scores de dor a partir da escala analógica visual (VAS) antes e depois de 4 semanas de terapias com exercícios somente, e a linha contínua mostra os scores de dor quando TENS ou Laser de baixa potência são adicionados a terapia com exercício.



**Figura 5:** Plot do tipo árvore do tamanho dos efeitos em acompanhamento de 4 semanas sobre a dor, para todos os estudos selecionados com agentes físicos. Os valores do lado direito do Zero indicam efeito positivo do tratamento.



**Figura 6:** Plot do tipo árvore do tamanho do efeito para dor da terapia com exercícios na presença de um fisioterapeuta. Os valores do lado direito do Zero indicam efeito positivo do tratamento.



**FIGURA 7:** Plot do tipo árvore do tamanho do efeito para dor da terapia com exercícios realizados na própria residência, inicialmente instruídos por um fisioterapeuta. os valores do lado direito do zero indicam efeito positivo do tratamento.

# *5-Discussão*

---

## **5. Discussão**

Neste trabalho nós utilizamos critérios rígidos de inclusão. Isto se deveu parcialmente ao grande número de estudos clínicos existentes, e a necessidade de aceitação apenas de trabalhos com alta qualidade metodológica, com o objetivo de estimar com boa precisão os resultados. Isto levou a exclusão de uma série de estudos realizados com ultrassom e ondas curtas, e alguns trabalhos restantes ainda foram inconclusivos e não significativos. Já existem revisões no estilo cochrane para TENS em osteoartrite de joelho (OSIRI et al., 2000), laserterapia para osteoartrite (BROSSEAU et al., 2003) e terapia com exercícios para osteoartrite de joelho e quadril (FRANSEN et al., 2003). Uma vantagem de nosso trabalho é que nosso material incluso sobre osteoartrite de joelho é maior que qualquer revisão do estilo cochrane. Para as revisões a respeito da utilização de TENS, uma limitação é que as revisões Cochrane não atentam para a possibilidade de efeitos prolongados da terapia, e como isso pode levar a confusão nos resultados de estudos que utilizam uma metodologia cruzada, onde ocorre aplicação de TENS antes do placebo. Isso tem levado os autores a concluir que o TENS não apresenta efeito maior que placebo quando administrado por menos de 4 semanas. Além disso, o efeito final do TENS sobre o placebo acaba parecendo muito pequeno na análise final destes estudos. Nossos resultados demonstram consistentemente que os tratamentos utilizando TENS são efetivos quando administrados repetidamente por um período de 2 a 8 semanas.

Para laserterapia, nós fomos capazes de incluir 3 estudos a mais do que a revisão Cochrane, em parte porque não foram incluídas limitações de idioma. Apesar da menor força estatística que os resultados com TENS, as conclusões são consistentes a favor da terapia utilizando laser de baixa potência, especialmente para o laser infra-vermelho de 904 nm.

O efeito positivo da terapia com exercícios físicos também foi demonstrada nas revisões Cochrane (VAN BAAR et al., 1999; FRANSEN et al., 2003). O que foi adicionado em nosso trabalho é que nós não estamos meramente interessados na eficácia das intervenções, mas também quando e para quem ele foi efetiva (FITZGERALD; OATIS 2004). E nós também observamos que a terapia com exercícios físicos precisa ser aplicada repetidamente por pelo menos 8 semanas para ser efetiva. Além disso, nós não encontramos evidências significativas de que a terapia com exercícios, como monoterapia, seja eficaz na osteoartrite de joelho, quando ocorre dor de moderada a intensa (> 50 mm VAS) e raio X grau 4.

A atenção na participação ativa de pacientes com dor crônica e na melhora das funções físicas tem dominado nos últimos 10 anos (ROOS, 2002), mas existem certas limitações importantes para esta perspectiva. Alguns “guidelines” práticos não mencionam outras intervenções fisioterápicas além da terapia com exercícios, mas são fortemente focadas em medicamentos para o alívio da dor (STOCKS et al., 2003). Médicos Clínicos Gerais consideram a medicação para o alívio da dor em 99% de todas as consultas de osteoartrite de joelho n Reino Unido (BEDSON et al., 2003). Cerca de 30% dos pacientes são levados a intervenções cirúrgicas, e apenas 18% dos pacientes são encaminhados para tratamentos fisioterápicos, indicando que a fisioterapia é

altamente sub-utilizada (JORDAN et al., 2003). Os “guidelines” atuais da EULAR (European League Against Rheumatism), incluíram intervenções não-farmacológicas para osteoartrite de joelho (JORDAN et al., 2003), e isto é parcialmente atribuído a influência positiva da terapia com exercícios e atividade física em geral, para os pacientes. Além disso, é importante para os fisioterapeutas atentarem que é necessária atenção no controle alimentar e perda de peso, que pode potencializar os efeitos da terapia com exercícios (MESSIER et al, 2004). Entretanto, uma questão permanece a ser respondida é se a fisioterapia oferece modalidades que sejam competitivas aos agentes farmacológicos em termos de alívio da dor. Em vista dos altos custos indiretos das terapias com drogas além dos sérios riscos de efeitos adversos, tratamentos alternativos eficazes seriam altamente bem vindos (STURKENBOOM et al., 2002). O alívio da dor a curto prazo observada com TENS e Laser neste trabalho é muito bom (ES: 0.86 – 0.90 e 21.9 na VAS), e bem acima da mínima diferença clínica perceptível de 9 – 12 mm na VAS (EHRICH et al., 2000). Para o analgésico mais comum paracetamol, uma meta análise recente para osteoartrite de joelho concluiu que o ES foi de 0.21 relativo ao placebo, o que significa um efeito levemente superior ao placebo (ZHANG et al., 2004). A média de dor na VAS foi de 49.2 mm para os pacientes que tomaram paracetamol. Em uma outra revisão, Bjordal e colaboradores realizaram uma meta análise sobre drogas antiinflamatórias não esteroidais para dor da osteoartrite de joelho, e os pacientes incluídos no trabalho tiveram uma média de dor na VAS 64.1 mm (BJORDAL et al 2004) e o ES foi somente 0.23 ou 5.9 mm na VAS relativo ao placebo. Dois estudos selecionados aqui compararam modalidades de fisioterapia diretamente a drogas antiinflamatórias

não esteroidais em pacientes com altos níveis iniciais de dor (> 55 mm VAS). A terapia com exercícios se apresentou menos efetiva que as drogas (ABRAHAMS; DEMETRIOU, 2002), enquanto o TENS foi significativamente melhor do que a terapia medicamentosa.

Uma parte do tratamento da osteoartrite de joelho que tem recebido menos atenção é a complexidade de fazer com que pacientes com dor crônica realizem exercícios. Nossos achados demonstram que a terapia com exercícios é benéfica para a maioria dos pacientes com osteoartrite de joelho, mas em pacientes com dor moderada ou intensa (> 45 mm VAS) deve ser realizado um tratamento adequado para a dor nas fases iniciais do regime de exercícios. Mesmo pacientes com dor intensa respondem bem a terapia combinadas de Laser ou TENS e exercícios (ADEBOYIN 2002; CHEING et al., 2002; GUR et al., 2003). Nossos resultados são semelhantes a revisão Cochrane onde o grau de presença e atenção do terapeuta é importante para o sucesso da terapia com exercícios. Isto pode ser atribuído a como a dor pode ser agravada nas fases iniciais do regime de exercícios (CHEING et al., 2002), induzindo um comportamento de medo e desconfiança. A lealdade ao terapeuta é o fator mais importante para a alta aderência ao tratamento com exercícios nas fases iniciais, enquanto a percepção dos benefícios da terapia serão também de extrema importância nas fases mais tardias (CAMPBELL et al., 2001).

Ferramentas fisioterápicas para o alívio da dor a curto prazo podem ser muito importantes para a manutenção da aderência a terapia com exercícios, durante episódios transitórios de agravamento da dor.

## *6 - Conclusões*

---

## **6. Conclusões**

O número crescente de estudos fisioterápicos bem delineados possibilitam conclusões rígidas e consistentes. A terapia com exercícios é efetiva como monoterapia para pacientes com dor leve a moderada e grau de raio X de 1 – 3. Para pacientes com grau de raio X de 2 – 4 e intensidade de dor acima de 50 mm na VAS (escala analógica visual), um regime intenso de 2 – 4 semanas utilizando TENS ou Laser de baixa potência deve ser empregado para o alívio da dor a curto prazo, em combinação com a terapia de exercícios.

Nossos resultados sugerem que a fisioterapia é efetiva para todos os graus de osteoartrite de joelho, e deve ser considerada como uma alternativa aos agentes farmacológicos para o alívio da dor a curto prazo.

# *Referências Bibliográficas*

---

ABRAHAMAS, S. ; DEMETRIOU, P.A comparison for the benefits of physiotherapy and anti-inflammatory drugs for osteoarthritis of the knee. **The Journal of Orthopedic Medicine** v.24, n.3, p. 79-85,2002

ADEBOYIN, R. Effect of interferential current stimulation inn management of osteo-arthritic knee pain. **Physiotherapy**, v. 88, n.8,p. 493-9.2002.

ANDRIANAKOS, A. et al. Prevalence of rheumatic diseases in Greece: a cross-sectional population based epidemiological study. The ESORDIG Study. **J Rheumatol** , v.30, n.7, p. 1589-1601.2003.

ANGST, F. et al. Minimal clinically important rehabilitation effects in patients with osteoarthritis of the lower extremities. **J Rheumatol**, v.29, n.1, p. 131-138. 2002.

BAKER, K. G et al. review of therapeutic ultrasound: biophysical effects. **PysTher** v.81, n.7, p. 135-138. 2001.

BAUTCH, J. C et al. Effects of Exercise on Knee Joints with Osteoarthritis: A Pilot Study of Biologic Markers. **Arthritis Care and Research** v.10, n.1, p. 48-55. 1997.

BEDSON, J. K. et al. How do GPs use x rays to manage chronic knee pain in the elderly? A case study. **Ann Rheum Dis**, v.62, n.5, p.450-4. 2003.

BELHORN, L; HESS, E. An Update on osteoarthritis **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 33, n.5, p. 181 - 186. 1993.

BELLAMY, N. W. et al. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of hip or knee. **J Rheumatol**, v.15, n.12, p. 183-340. 1988.

BELLAMY, N. S. et al. Osteoarthritis antirheumatic drug trials. III. Setting the delta for clinical trials--results of a consensus development (Delphi) exercise. **J Rheumatol**, v.19, n.3, p. 451-457. 1992.

BERMAN, B. M; et al. A randomized trial of acupuncture as an adjunctive therapy in osteoarthritis of the knee. **Rheumatology** (Oxford), v.38,n.4, p.346-354. 1999.

BJORDAL, J. M et al. A systematic review of low level laser therapy with location-specific doses for pain from chronic joint disorders. Aust **J Physiothe**, v. 49, n.2, p. 107-16. 2003.

BJORDAL, J. M .et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) can reduce postoperative analgesic consumption. A meta-analysis with assessment of optimal treatment parameters for postoperative pain. **Eur J Pain**, v. 7, n.2, p. 181-188. 2003.

BJORDAL, J. M et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including coxibs, in osteoarthritic knee pain. A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. **Br Med J**, (submitted for publication). 2004.

BLAND, J.; COOPER, S. Osteoarthritis: a review of cell biology involved and evidence for reversibility. Management rationally related to Known genesis and pathophysiology. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v.14, n.2, p. 106 - 116. 1984.

BOMBARDIER, C. et al Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. **New England J. Med**, v.343, p.101-518. 2000.

BROSSEAU, L et al. Intensity of exercise for the treatment of osteoarthritis. **Cochrane**, Database Syst Rev v.2, n. CD00, p.42-59. 2003.

BROSSEAU, L et al. Low level laser therapy (Classes I, II and III) for treating osteoarthritis. **Cochrane**, Database Syst Rev v.2, n. CD00, p.20-46. 2003.

BULOW, P. M et al. Low power GaAlAs laser treatment of painful osteoarthritis of the knee. A double-blind controlled study. **Scandinavian Journal of Rehabilitation and Medicine** v. 26, n.1, p.55-159. 1994.

BÖRJESSON, M et al. Physiotherapy in knee osteoarthrosis: effect on pain and walking. **Physiotherapy**, Res Int v.1, n.2, p. 89-97. 1996.

CAMPBELL, R . et al. Why don't patients do their exercises? Understanding non-compliance with physiotherapy in patients with osteoarthritis of the knee. **J Epidemiol Community Health**, v. 55, n.2, p. 13-28. 2001.

CHEING, G. L et al. Does four weeks of TENS and/or isometric exercise produce cumulative reduction of osteoarthritic knee pain? **Clin Rehabil**, v.16, n.77, p. 49-60. 2002.

CHEING, G. L et al. Optimal stimulation duration of tens in the management of osteoarthritic knee pain. **J Rehabil Med**, v. 35, n.26, p.2-8. 2003.

CHESTERTON, L . et al. Sensory stimulation (TENS): effects of parameter manipulation on mechanical pain thresholds in healthy human subjects. **Pain**, v.99, n.12, p.253-262. 2002.

COTRAN, R.; KUMAR, V.; COLLINS, T. **Robbins patologia estrutural e funcional** . 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

COWAN, S. M. et al. Delayed onset of electromyographic activity of vastus medialis obliquus relative to vastus lateralis in subjects with patellofemoral pain syndrome. **Arch Phys Med Rehabil**, v. 82, n.2, p. 18-39. 2001.

DIAS, R. C. et al. Impact of an exercise and walking protocol on quality of life for elderly people with OA of the knee. **PhysiotherRes Int**, v.8, n.31, p. 21-30. 2003.

EHRICH, E. W et al. Minimal perceptible clinical improvement with the Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index questionnaire and global assessments in patients with osteoarthritis. **J Rheumatol** v.27, p.11, p. 26-35-41. 2000.

ETTINGER, W. H et al. A randomized trial comparing aerobic exercise and resistance exercise with a health education program in older adults with knee osteoarthritis. The Fitness Arthritis and Seniors Trial (FAST). **J Am. Med Ass.** v.27, n.71, p. 25-31. 1997.

FELSON, D. T et al. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. **Ann Intern Med** v.133, n.86, p.35-46. 2000.

FITZGERALD, G. K. ; OATIS C. Role of physical therapy in management of knee osteoarthritis. **Curr Opin Rheumatol**, v. 16, n.2, p. 14-37. 2004.

FRANSEN, M. et al. Exercise for osteoarthritis of the hip or knee. **Cochrane Database Syst Rev**, v.3, n. CD00, p.42-86. 2003.

GRIMMER, K. A controlled double blind study comparing the effects of strong burst mode tens and high rate tens on painful osteoarthritic knees. **Australian Physiotherapy**, v. 38, n.1, p. 49-56. 1992.

GOLDRING, M. The role of the chondrocyte in osteoarthritis. **Arthritis Rheumatology**, v.43, p. 1916 - 1926. 2000.

GUR, A. et al. Efficacy of different therapy regimes of low-power laser in painful osteoarthritis of the knee: a double-blind and randomized-controlled trial. **Lasers Surg Med** , v.33, n.5, p. 330-338. 2003.

GÖTTE, S. et al. Doppelblindstudie zur Überprüfung der Wirksamkeit und Verträglichkeit einer niederenergetischen Lasertherapie bei Patienten mit aktivierter Gonarthrose. **Jatros Orthopaedie** v.12, n.10, p. 30-34. 1995.

HOPMAN-ROCK, M. ; WESTHOFF, M.H. The effects of a health educational and exercise program for older adults with osteoarthritis for the hip or knee. **J Rheumatol**,v.27, n.8, p. 1947-1954. 2000

HOWELL, D. Pathogenesis of osteoarthritis. **American Journal of Medicine** , v.80, p.25 - 32. 1986.

HUANG, M. H et al. A comparison of various therapeutic exercises on the functional status of patients with knee osteoarthritis. **Semin Arthritis Rheum**, v. 32, n.6, p. 398-406. 2003.

ISHIMARU, K. et al. Analgesic effects induced by TENS and electroacupuncture with different types of stimulating electrodes on deep tissues in human subjects. **Pain** v.63, n.2, p. 181-177. 1995.

JENSEN, H., et al. Is infrared laser effective in painful arthrosis of the knee ? {Infrarod laser - effekt ved smertende knæartrose?}. **Ugeskr Laeger**, v.14, p. 3104-3106. 1987.

JORDAN, K. M et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). **Ann Rheum Dis** v.62, n.12, p.1145-1155. 2003.

JORDAN, K. M. et al. The use of conventional and complementary treatments for knee osteoarthritis in the community. **Rheumatology** (Oxford). 2003.

KELLGREN, J.; LAWRENCE, J. Radiological assessment of osteoarthritis. **Ann Rheum Dis** v.16, p. 494-501. 1957

KITCHEN, S. E. et al. In: Electrotherapy : evidence-based practice - 11th ed." Edinburgh : **Churchill Livingstone**,: v.1, p.347 . 2002.

KLABER, M. J. A et al. A placebo controlled double blind trial to evaluate the effectiveness of pulsed short wave therapy for osteoarthritic hip and knee pain. **Pain**, v. 67, p. 121-127. 1996.

KRAUS, V.B. Pathogenesis and treatment of osteoarthritis. Med. **Clin North Am**. v. 81, p. 85 - 95. 1997.

LAROCCA, T.S. **Reumatologia: Princípios e Prática**. [ s.n]. 1999.

LEWIS, B., et al. The comparative analgesic efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation and a non-steroidal anti-inflammatory drug for painful osteoarthritis. **BrJ Rheumatol**, v.33, n.5, p. 455-460. 1994.

LEWIS, D. et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation in osteoarthritis: a therapeutic alternative? **Ann Rheum Dis**, v.43, n.1: 47-49. 1984.

LOW, J. Dosage of some pulsed shortwave clinical trials. **Physiotherapy**, v.81, n.10, p.611-616. 1995.

MESSIER, S. P et al. Exercise and dietary weight loss in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis: the Arthritis, Diet, and Activity Promotion Trial. **Arthritis Rheum**, v.5, p. 1501-1510. 2004.

NG, M. M., M. C. LEUNG, et al. The effects of electro-acupuncture and transcutaneous electrical nerve stimulation on patients with painful osteoarthritic knees: a randomized controlled trial with follow-up evaluation. **J Altern Complement Med**, v. 9, n.5, p. 641-649. 2003.

NIVBRANT, B.;FRIBERG, S. Laser tycks ha effekt på knäledsartros men vetenskapligt bevis saknas. **Läkartidningen**, v.8, p. 859-861. 1992.

OSIRI, M. et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation for knee osteoarthritis (Cochrane Review). **Cochrane Database Syst Rev**,2000.

PELOQUIN, L. et al. Effects of a cross-training exercise program in persons with osteoarthritis of the knee. A randomized controlled trial. **J Clin Rheum**, v. 5, n.3, p. 126-136. 1999.

PENNINX, B. W et al. Physical exercise and the prevention of disability in activities of daily living in older persons with osteoarthritis. **Arch Intern Med**, v. 16, p. 2309-2316. 2001.

PEYRON, J.G. Epidemiological aspects of osteoarthritis *Scandinavia Journal of Rheumatology*, v.7,n.7, p. 31-36. 1989.

POOLE, A.R. et al. Osteoarthritis in the human knee: a dynamic process of cartilage matrix degradation, synthesis and reorganization. **Agents and Actions**, v.3, n.9, p. 3 - 13. 1993.

QUIRK, A. S. et al. An evaluation of interferential therapy, shortwave diathermy and exercise in the treatment of osteoarthrosis of the knee. **Physiotherapy**, v. 7, n.2, p. 55-57. 1985.

RADEBOLD, A et al. Impaired postural control of the lumbar spine is associated with delayed muscle response times in patients with chronic idiopathic low back pain. **Spine**,v.26, p. 724-730. 2001.

ROBERTSON, V. J.; WARD, A. R. Dangers in extrapolating in vitro uses of therapeutic ultrasound. **Phys Ther**, v. 7, n.1: 78-79. 1996.

ROGIND, H. et al. The effects of a physical training program on patients with osteoarthritis of the knees. **Arch Phys Med Rehabil**, v.79, n.11,p.1421-1427.1998.

ROOS, E. Physical activity can influence the course of early arthritis. Both strength training and aerobic exercise provide pain relief and functional improvement]. **Lakartidningen**, v.99, n.45, p. 4484-4499. 2002.

SANGDEE, C. et al. Electroacupuncture versus diclofenac in symptomatic treatment of osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. **BMC Complement Altern Med**, v.2, n.1, p. 3. 2002.

SMITH, M. J. et al. Transcutaneous neural stimulation use in postoperative knee rehabilitation. **Am J Sports Med**, v. 11, p. 75-82. 1983.

SONG, F. et al. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. **Bmj**, v. 3, p.73-87. 2003.

SPELDEWINDE, G. C. et al. Diagnostic cervical zygapophyseal joint blocks for chronic cervical pain. **Med J Aust**, v.17, n.4, p.174-176. 2001.

STELIAN, J. et al. Improvement of pain and disability in elderly patients with degenerative osteoarthritis of the knee treated with Narrow-band light therapy. **Journal of American Geriatric Society**, v. 40, p. 23-26. 1992.

STEULTJENS, M. P. et al. Range of joint motion and disability in patients with osteoarthritis of the knee or hip. **Rheumatology** (Oxford), v. 39, n.9, p. 955-961. 2000.

STOCKS, G. et al. American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) clinical guideline on osteoarthritis of the knee: support document. [http://www.aaos.org/wordhtml/pdfs\\_r/guidelin/suprt\\_oakn.pdf](http://www.aaos.org/wordhtml/pdfs_r/guidelin/suprt_oakn.pdf). Acesso em 2003.

STRAUS, W.L. et al Do NSAIDs cause dyspepsia ? A meta analysis evaluating alternative dyspepsia definitions. **Am J Gastroenterology**, v.97, p.1951-1958. 2002.

STURKENBOOM, M. C.et al. The iatrogenic costs of NSAID therapy: a population study. **Arthritis Rheum**, v. 47, n.2, p. 132-140. 2002.

SUENAGA, S. et al. Temporomandibular disorders: MR assessment of inflammatory changes in the posterior disk attachment during the menstrual cycle. **J Comput Assist Tomogr**, v.25, n3, p. 476-481. 2001.

Taylor, P.et al. Treatment of osteoarthritis of the knee with transcutaneous electrical nerve stimulation. **Pain**, v.11, n.2, p. 233-240.1981.

THOMAS, K. S et al. Home based exercise programme for knee pain and knee osteoarthritis: randomised controlled trial. **Bmj**, v.3, p.752. 2002.

VAN BAAR, M. E et al. Effectiveness of exercise therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee: a systematic review of randomized clinical trials. **Arthritis Rheum**, v. 42, n.7, p.1361-1369. 1999.

VAATAINEN, U. et al. Markers of cartilage and synovial metabolism in joint fluid and serum of patients with chondromalacia of the patella. **Osteoarthritis Cartilage**, v. 6, n.2, p. 115-124. 1998.

WALKER, J. B. Relief from chronic pain by low power laser irradiation. **Neuroscience Letters**, v.44,p.339-344. 1983.

WATSON, D.S. Gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor rofecoxib compared with nonselective COX-1 and COX-2 inhibitors in osteoarthritis. **Arch. Intern. Med**, v. 160, p. 2998 - 3003.

WESTACOTT, I.; SHARIFF, M. Cytokines in OA: Mediators of markers of joint destruction. **Seminars in arthritis and Rheumatism**, v.25, p. 254 - 259. 1996.

ZHANG, W. et al. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomised controlled trials. **Ann Rheum Dis**. 2004.