

Diferença entre o uso do ácido hialurônico e as intervenções fisioterapêuticas para tratamento da osteoartrite de joelho: revisão sistemática

Difference between hyaluronic acid and physical therapy for knee osteoarthritis treatment: systematic review

Luiz Carlos Garcia¹, Aline Cristiane Binda², Christiane Riedi Daniel³, João Afonso Ruaro⁴, Marinêz Boeing Ruaro⁵, Andersom Ricardo Fréz⁶

¹ Especialização em Fisioterapia Traumatológica e Ortopédica Funcional, Universidade Estadual do Centro-Oeste – UNICENTRO, Guarapuava, PR – Brasil.

² Mestranda em Fisioterapia – UNICID, Professora do Departamento de Fisioterapia da Universidade Estadual do Centro-Oeste – UNICENTRO, Guarapuava, PR – Brasil.

³ Mestre em Fisioterapia – UNIMEP, Professora do Departamento de Fisioterapia da Universidade Estadual do Centro-Oeste – UNICENTRO, Guarapuava, PR – Brasil.

⁴ Doutor em Ciências da Saúde – UFRN, Professor do Departamento de Fisioterapia da Universidade Estadual do Centro-Oeste – UNICENTRO, Guarapuava, PR – Brasil.

⁵ Especialização em Terapia Manual e Postural – CESUMAR, Professora do Departamento de Fisioterapia da Universidade Estadual do Centro-Oeste – UNICENTRO, Guarapuava, PR – Brasil.

⁶ Mestre em Saúde, Interdisciplinaridade e Reabilitação – UNICAMP, Professor do Departamento de Fisioterapia da Universidade Estadual do Centro-Oeste – UNICENTRO, Guarapuava, PR – Brasil.

Endereço para correspondência:

Andersom Ricardo Fréz.
Rua Simeão Camargo de Sá, 03, Vila Carli
85040-080 – Guarapuava – Paraná [Brasil]
andersom_frez@yahoo.com.br

Resumo

Introdução: Existe evidência para diversos recursos fisioterapêuticos utilizados para tratamento da osteoartrite de joelho e, atualmente, na área médica tem-se usado o ácido hialurônico. **Objetivos:** Identificar estudos que compararam o uso do ácido hialurônico com as intervenções fisioterapêuticas para tratamento da osteoartrite de joelho. **Métodos:** Realizou-se uma revisão sistemática consultando as bases de dados PubMed, CINAHL, SPORTDiscus, PEDro, LILACS e ACP Journal Club, utilizando os descritores “hyaluronic acid”, “osteoarthritis” e “physical therapy”. Foram incluídos ensaios clínicos, ensaios clínicos randomizados e/ou controlados, publicados em inglês, espanhol e português que comparavam o uso do ácido hialurônico com alguma intervenção fisioterapêutica para tratamento da osteoartrite de joelho. A qualidade metodológica foi avaliada pelas escalas de Jadad e PEDro. **Resultados:** Foram encontrados 81 estudos, destes, 7 foram incluídos nesta revisão. **Conclusões:** Embora existam poucos trabalhos comparando a eficácia de um tratamento ou recurso fisioterapêutico com a aplicação de ácido hialurônico pode-se observar que ambos os tratamentos apresentaram resultados positivos no tratamento da osteoartrite de joelho.

Descritores: Osteoartrite; Ácido hialurônico; Modalidades de fisioterapia; Revisão.

Abstract

Introduction: There is evidence for various physical therapy interventions used for the knee osteoarthritis treatment, and currently in medicine has been used hyaluronic acid. **Aims:** The objective of this review was to identify studies that compared the use of hyaluronic acid with the physical therapy interventions for treatment of knee osteoarthritis. **Methods:** A systematic review was carried out by consulting the databases PubMed, CINAHL, SPORTDiscus, PEDro, LILACS and ACP Journal Club, using the keywords “hyaluronic acid”, “osteoarthritis” and “physical therapy”. Clinical trials, controlled and/or randomized clinical trials published in English, Spanish and Portuguese that compared the use of hyaluronic acid with some physical therapy intervention for the treatment of knee osteoarthritis were included. The study quality was evaluated using the Jadad and PEDro scale. **Results:** Were identified 81 studies, of these, 7 were included in this review. **Conclusions:** Although few studies have compared the efficacy of physical therapy treatment with the application of hyaluronic acid was observed that both treatments showed positive results in the knee osteoarthritis management.

Keywords: Osteoarthritis; Hyaluronic acid; Physical therapy modalities; Review.

Introdução

A osteoartrite (OA) é a doença reumática mais comum caracterizada pela destruição da cartilagem articular¹, associada com morbidade significativa devido à dor, limitação da amplitude de movimento (ADM) e fraqueza muscular². Devido à prevalência, exerce elevado e crescente impacto social, influenciando na qualidade de vida, no funcionamento e na capacidade para o trabalho³.

Entre os recursos fisioterapêuticos utilizados para tratamento da OA de joelho, há evidência para o uso de exercícios terapêuticos, tanto no solo quanto na piscina, cujos objetivos são melhorar a força muscular do quadríceps e flexibilidade do membro inferior, além de aumentar a capacidade aeróbica⁴⁻⁶. Entretanto, não existem evidências, ou estas são conflituosas, para o uso da eletroestimulação nervosa transcutânea (TENS)^{7,8}, acupuntura⁹, ultrassom terapêutico (US)^{10,11} e diatermia por ondas curtas (OC)¹² devido à baixa qualidade dos estudos realizados.

Atualmente tem-se usado o ácido hialurônico (AH) para tratamento da OA^{13,14}, um polissacarídeo que consiste de uma longa cadeia de dissacarídeo, presente na cartilagem para sua manutenção¹. A injeção intra-articular de AH possui um efeito protetor¹⁵, amenizando os sintomas relacionados à OA¹⁶ e interferindo na progressão da degeneração articular^{17,18}.

Baseando-se nestes relatos o objetivo deste estudo foi identificar na literatura estudos que compararam o uso do AH com as intervenções fisioterapêuticas para tratamento da OA.

Métodos

Realizou-se um estudo descritivo, por meio de uma revisão sistemática da literatura para responder a pergunta: Existe diferença no resultado funcional entre o uso do AH e as intervenções fisioterapêuticas para tratamento da OA?

Foram consultadas as bases de dados PubMed, CINAHL, SPORTDiscus, PEDro, LILACS e ACP Journal Club utilizando os descritores “*hyaluronic acid*”, “*osteoarthritis*” e “*physical therapy*” combinados.

Foram incluídos ensaios clínicos, ensaios clínicos randomizados e/ou controlados, publicados em inglês, espanhol e português, nos últimos 10 anos, que comparavam o uso do AH com alguma intervenção fisioterapêutica para tratamento da OA. Foram excluídos os estudos pilotos, as revisões e os trabalhos que associavam intervenção cirúrgica e/ou farmacológica. As buscas foram realizadas na primeira quinzena de agosto de 2014.

Os artigos foram avaliados e selecionados de forma independente por dois revisores. Após a retirada das duplicatas os títulos/resumos foram verificados para exclusão dos estudos que não tinham relação com o tema da revisão. A partir desta pré-seleção os avaliadores analisaram os textos na íntegra considerando os critérios de inclusão e exclusão pré-definidos. Posteriormente os avaliadores se reuniram para entrar em consenso sobre a inclusão final dos estudos na revisão. Não houve desacordo entre os revisores.

Também de forma independente, outros dois revisores avaliaram a qualidade metodológica dos estudos selecionados. Para esta avaliação foram utilizados dois métodos: a Escala de Qualidade de Jadad¹⁹ e a Escala PEDro²⁰. Pela Escala de Jadad o trabalho é considerado excelente quando apresenta a pontuação máxima de cinco, e é caracterizado como ruim quando a pontuação é de dois ou menos¹⁹. Pela Escala PEDro, que vai de zero a 10, os estudos com escore igual ou superior a cinco são considerados de alta qualidade²¹.

Resultados

Oitenta e um estudos foram identificados nas bases de dados pesquisadas. Após leitura dos títulos e resumos, oito foram seleciona-

dos de acordo com os critérios de elegibilidade. Após a leitura na íntegra, mais um artigo foi excluído. Assim, sete estudos foram incluídos na revisão (Figura 1).

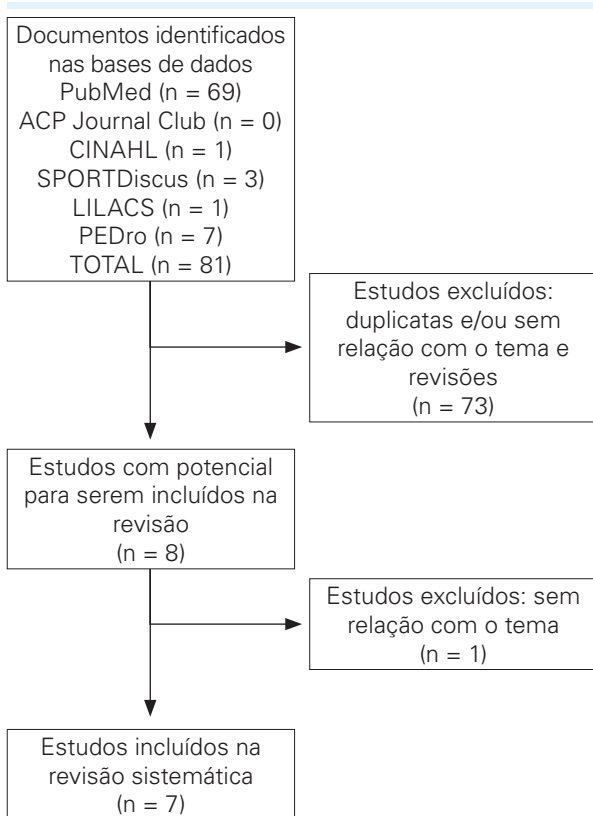


Figura 1: Fluxograma da revisão sistemática.

Os principais resultados dos estudos incluídos na revisão estão demonstrados na Tabela 1.

Em relação à qualidade metodológica, apenas dois estudos apresentaram baixa qualidade, um²³ pela Escala de Jadad, e outro²⁴ pela Escala PEDro. Os demais^{1,2,16,22,25} foram classificados como bons.

Discussão

Com a análise dos sete estudos^{1,2,16,22-25} observou-se que todos foram realizados de forma randomizada, apenas um artigo¹ de forma duplo-cega e nenhum controlado por placebo. Em quatro estudos^{1,2,16,24} os objetivos foram comparar

o efeito do AH com algum recurso da eletroterapia (TENS, OC, interferencial e infravermelho); dois compararam^{22,23} os benefícios do AH com os do exercício físico pré-determinado, e por fim o último²⁵ comparou uma série de exercícios associados ao tratamento com AH.

Chen *et al.*² focaram seu estudo em cinco aplicações de AH (2,5ml de hialuronato de sódio a 1%) uma vez por semana e TENS (3-20Hz, 200ms) três vezes por semana, durante 20 minutos, por quatro semanas. O método de avaliação do Chen *et al.*² foi a utilização da escala visual analógica (EVA) e um medidor de pressão limiar para dor (algômetro), mensuração da ADM com goniômetro, teste de caminhada de 30 metros, avaliação global das atividades de vida diária, sendo observada mínima melhora clínica, com diferença maior que 1,99 cm entre a EVA inicial e final do tratamento, com reavaliação na 2ª semana, 2º e 3º mês após tratamento.

Paker *et al.*¹⁶ realizaram três aplicações de AH (hylan G-F20) uma vez por semana e TENS (150 Hz) cinco vezes por semana durante 20 minutos a uma hora, por três semanas. Para avaliação os autores utilizaram o questionário autoaplicável *Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC)*, que considera a dor, rigidez e limitação física; índice de Lequesne (dor e limitação da função) e o questionário de qualidade de vida SF-36, em um *follow-up* no 1º, 3º e 6º mês após tratamento.

Já Sánchez *et al.*²⁴ realizaram uma aplicação por semana, durante cinco semanas, de AH (2,5ml de hialuronato de sódio a 1%) e OC (modo streaming, baixa potência 80-100W) por 20 atendimentos de 10 minutos, realizando a avaliação pela EVA e índice de Lequesne, além de uma avaliação subjetiva do paciente (melhor, igual ou pior após tratamento) sem período longo de acompanhamento.

Kawasaki *et al.*²³ aplicaram AH uma vez por semana durante as cinco primeiras semanas e uma aplicação ao mês até o sexto mês, e exercícios isométricos de membros inferiores *Straight Leg Raise (SLR)*, abdução e adução e ADM em flexão e extensão máxima duas vezes

Tabela 1: Característica dos estudos

Estudo	N	Objetivos	Intervenção	Desfecho	Jadad	PEDro
Atamaz et al. ¹	GA: 40 GF: 42	Comparar os efeitos de dois tipos de AH com a fisioterapia na OA do joelho	4 aplicações de AH em dois grupos. Uso do infravermelho, OC e interferencial, 5x por semana, por 1 hora (20 minutos cada recurso), durante 3 semanas	Ambas as técnicas podem ser úteis, seguras e bem toleradas para pacientes com OA do joelho. Entre os AH, o G-F20 parece ser o mais adequado	3	5
Chen et al. ²	GA: 27 GF: 23	Comparar a eficácia do AH com o TENS no tratamento de pacientes com moderada a grave OA de joelho	5 aplicações de AH 1x por semana TENS 3x por semana, durante 20 minutos por 4 semanas	TENS foi mais eficaz do que o AH em pacientes com OA do joelho	3	6
Paker et al. ¹⁶	GA: 25 GF: 27	Investigar a eficácia do TENS e do AH em pacientes com OA de joelho	3 aplicações de AH 1x por semana TENS 5x por semana de 20min a 1 hora, durante 3 semanas	Ambos os tratamentos foram eficazes no alívio da dor e para restaurar a função física em pacientes com OA de joelho	3	6
Karatosun et al. ²²	GA: 31 GF: 53	Comparar os efeitos do AH com o exercício progressivo de joelho	GA: 3 aplicações de AH 1x por semana GF: exercícios (simples e progressivos de ADM e resistência) por 6 semanas	AH ou exercício progressivo de joelho são eficazes no alívio dos sintomas da OA	3	7
Kawasaki et al. ²³	GA: 42 GF: 45	Comparar os efeitos do AH com exercícios em casa	5 aplicações de AH 1x por semana e 1x ao mês até o sexto mês Exercícios isométricos de MMII 2x por dia 20x cada por 5 segundos	Não há diferença entre os tratamentos em uma população feminina. Porém, os exercícios terapêuticos são mais indicados por não serem invasivos	2	5
Sánchez et al. ²⁴	GA: 36* GF: 36*	Analisar o efeito clínico e funcional após a aplicação de OC e AH em pacientes com osteoartrite de joelho	5 aplicações de AH 1x por semana OC por 10 minutos, durante 20 atendimentos	Maior diminuição da dor e melhora funcional em pacientes tratados com AH em comparação com os tratados com OC	3	3
Stitik et al. ²⁵	GA1: 9 GA+F: 9 GA2: 10	Investigar os benefícios dos exercícios associado ao AH na OA de joelho	3 aplicações de AH 1x por semana 3 aplicações de AH 1x por semana + 2 exercícios para quadríceps (3 a 5 séries de 8 a 12 repetições) em dias alternados 5 aplicações de AH 1x por semana	O uso combinado de AH com exercícios é mais benéfico do que somente AH	3	5

GA: grupo ácido hialurônico; GF: grupo fisioterapia; GA1: grupo ácido hialurônico 1; GA2: grupo ácido hialurônico 2; GA+F: grupo ácido hialurônico associado à fisioterapia; OA: osteoartrite; AH: ácido hialurônico; OC: ondas curtas; TENS: neuroestimulação elétrica transcutânea; ADM: amplitude de movimento; MMII: membros inferiores; *números de joelhos.

por dia com 20 repetições de cinco segundos cada. A avaliação dos pacientes foi realizada por meio de três escalas, a EVA, *The Japanese Knee Osteoarthritis Measure* (JKOM) – 25 perguntas autoaplicáveis para dor e rigidez, e OMERACT-OARSI – escala para dor e função, em um *follow-up* de seis meses.

Atamaz et al.¹ utilizaram os AH hialuronato de sódio e hylan G-F20 em dois grupos com quatro aplicações cada (1ª, 2ª e 3ª semana e depois somente no 6º mês) e o infravermelho, OC e interferencial por cinco vezes na semana em

um total de três semanas durante uma hora (20 minutos cada recurso). Os autores empregaram na sua avaliação a goniometria (flexão e extensão ativa), o tempo de caminhada em 15 metros, edema (teste de flutuação e medição volar) e EVA para dor, além do WOMAC e SF-36, após 12 meses de *follow-up*.

Stitik et al.²⁵ comparam os efeitos de três aplicações semanais do hialuronato de sódio com cinco aplicações semanais, e com três aplicações semanais associadas a uma série de exercícios (dois exercícios de fortalecimento de qua-

dríceps – agachamento na parede e contração do quadríceps) em dias alternados. A avaliação de Stitik *et al.*²⁵ foi por meio da EVA e do questionário WOMAC, com uma e três semanas e 1, 3, 6, 9 e 12 meses de acompanhamento.

Karatosun *et al.*²² aplicaram o G-F20 uma vez por semana, durante três semanas e exercícios (citados como simples e progressivos de ADM e resistência) por seis semanas. Na avaliação os autores utilizaram apenas os critérios do *Knee Society Score* (KSS), que combina informações subjetivas e objetivas para o escore do joelho de zero a 100, e *follow-up* de 1, 2, 3, 6 semanas e 3, 6, 12 e 18 meses.

Embora todos os estudos concluam que ambos os tratamentos sejam eficazes para a OA de joelho, os autores Chen *et al.*² e Paker *et al.*¹⁶ que compararam AH e TENS não apresentaram diferenças significativas de dor e ADM entre os grupos. Sánchez *et al.*²⁴ relataram uma melhora estatisticamente significativa em relação à EVA e o índice de Lequesne no grupo AH comparado ao grupo OC. Para o estudo de Atamaz *et al.*¹ não houve diferença significativa nem entre os grupos dos AH e de fisioterapia e nem entre os fármacos do primeiro grupo, apesar do GF-20 obter melhores resultados.

Stitik *et al.*²⁵ observaram melhora em todos os grupos comparados, destaque para aquele que associou a aplicação de AH com os exercícios, porém, nenhum estatisticamente significativo. Karatosun *et al.*²² relataram que, embora ambos os grupos tenham apresentado melhora significativa após os 18 meses, o grupo de exercícios obteve melhor avaliação na *Knee Score* a longo prazo. Kawasaki *et al.*²³ relataram que em uma população feminina também não houve diferença entre AH e exercícios, embora sugeriram a preferência no tratamento com exercícios por ser mais seguro e não invasivo.

Conforme visto, nenhum dos estudos considerou o efeito placebo. Karatosun *et al.*²², Kawasaki *et al.*²³ e Chen *et al.*² reconheceram essa possibilidade na influência do resultado de não ter um grupo controle. Stitik *et al.*²⁵ também observaram isso, não possuindo um grupo só

de exercícios para comparar ao AH. Stitik *et al.*²⁵ reavaliaram apenas 28 pessoas devido ao alto número de abandono do tratamento. Tal achado também foi encontrado no estudo do Karatosun *et al.*²², no qual 21 indivíduos do grupo AH se perderam durante o *follow-up*, por mais que obtiveram melhora durante as 3 semanas de aplicações eles procuraram outro tipo de recurso antes do final dos 18 meses de estudo.

Outro ponto observado é a escolha do recurso da eletroterapia, pois Atamaz *et al.*¹ mostraram usar uma variedade de recursos da eletroterapia em conjunto não demonstrando qual equipamento realmente influencia na OA, diferentemente de Sánchez *et al.*²⁴, que utilizaram somente o OC para mensurar sua eficiência sobre a patologia, tendo obtido resultados positivos.

Não houve diferença significativa nos estudos em relação aos dados demográficos e clínicos entre grupos, exceto no estudo de Paker *et al.*¹⁶ em que os autores tiveram viés na randomização dos pacientes para cada grupo e houve uma diferença significativa na idade entre os grupos.

Algumas limitações podem ser consideradas nas comparações dos estudos, como os diferentes tipos de AH utilizados, a diversidade da síntese, o peso molecular e a posologia desses medicamentos, que devem ser analisados e comparados para um melhor uso na OA, além da diversidade das intervenções fisioterapêuticas, considerando a variedade de recursos e parâmetros encontrados.

Sugere-se a realização de estudos com melhor qualidade metodológica e com amostras maiores e mais homogêneas para facilitar o monitoramento nos estudos com seguimento (*follow-up*), permitindo avaliar os efeitos da intervenção a médio e longo prazo.

Conclusão

Apesar dos diferentes tipos e posologias de AH utilizados, da diversidade das intervenções fisioterapêuticas e da carência de estudos

comparando a eficácia de um tratamento ou recurso fisioterapêutico com a aplicação de AH, pode-se observar que ambos apresentam resultados positivos no tratamento da OA.

Referências

1. Atamaz F, Kirazli Y, Akkoc Y. A comparison of two different intra-articular hyaluronan drugs and physical therapy in the management of knee osteoarthritis. *Rheumatol Int.* 2006;26:873-8.
2. Chen WL, Hsu WC, Lin YJ, Hsieh LF. Comparison of intra-articular hyaluronic acid injections with transcutaneous electric nerve stimulation for the management of knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013;94:1482-9.
3. Cunha-Miranda L, Faustino A, Alves C, Vicente V, Barbosa S. Avaliação da magnitude da desvantagem da osteoartrite na vida das pessoas: estudo MOVES. *Rev Bras Reumatol.* 2015;55(1):22-30.
4. Juhl C, Christensen R, Roos EM, Zhang W, Lund H. Impact of exercise type and dose on pain and disability in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(3):622-36.
5. Uthman OA, van der Windt DA, Jordan JL, Dziedzic KS, Healey EL, Peat GM, Foster NE. Exercise for lower limb osteoarthritis: systematic review incorporating trial sequential analysis and network meta-analysis. *BMJ.* 2013;347:f5555.
6. Batterham SI, Heywood S, Keating JL. Systematic review and meta-analysis comparing land and aquatic exercise for people with hip or knee arthritis on function, mobility and other health outcomes. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12:123.
7. Giggins O, Fullen B, Coughlan G. Neuromuscular electrical stimulation in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil.* 2012;26(10):867-81.
8. Rutjes AW, Nüesch E, Sterchi R, Kalichman L, Hendriks E, Osiri M, Brosseau L, Reichenbach S, Jüni P. Transcutaneous electrostimulation for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD002823.
9. Corbett MS, Rice SJ, Madurasinghe V, Slack R, Fayter DA, Harden M, Sutton AJ, Macpherson H, Woolacott NF. Acupuncture and other physical treatments for the relief of pain due to osteoarthritis of the knee: network meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2013;21(9):1290-8.
10. Rutjes AW, Nüesch E, Sterchi R, Jüni P. Therapeutic ultrasound for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD003132.
11. Loyola-Sánchez A, Richardson J, MacIntyre NJ. Efficacy of ultrasound therapy for the management of knee osteoarthritis: a systematic review with meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010;18(9):1117-26.
12. Laufer Y, Dar G. Effectiveness of thermal and athermal short-wave diathermy for the management of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012;20(9):957-66.
13. Migliore A, Procopio S. Effectiveness and utility of hyaluronic acid in osteoarthritis. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2015;12(1):31-3.
14. Campbell KA, Erickson BJ, Saltzman BM, Mascarenhas R, Bach BR Jr, Cole BJ, Verma NN. Is local viscosupplementation injection clinically superior to other therapies in the treatment of osteoarthritis of the knee: a systematic review of overlapping meta-analyses. *Arthroscopy.* 2015;31(10):2036-45.e14.
15. Oliveira MZ, Albano MB, Namba MM, Cunha LAM, Gonçalves RRL, Trindade ES, Lucas FA, Leandro V. Efeito dos ácidos hialurônicos como condroprotetores em modelo experimental de osteoartrose. *Rev Bras Ortop.* 2014;49(1):62-8.
16. Paker N, Kesiktas N, Soy D. Comparison of the therapeutic efficacy of TENS versus intra-articular hyaluronic acid injection in patients with knee osteoarthritis: a prospective randomized study. *Adv Ther.* 2006;23(2):342-53.
17. Schiavinato A, Finesso M, Cortivo R, Abatangelo G. Comparison of the effects of intra-articular injections of Hyaluronan and its chemically cross-linked derivative (Hylan G-F20) in normal rabbit knee joints. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20(4):445-54.

18. Hulmes DJ, Marsden ME, Strachan RK, Harvey RE, McInnes N, Gardner DL. Intra-articular hyaluronate in experimental rabbit osteoarthritis can prevent changes in cartilage proteoglycan content. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004;12(3):232-237. PMID: 15111111
19. Maher CG, Sherrington C, Herbert RD, Moseley AM, Elkins M. Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Phys Ther*. 2003;83(8):713-21. PMID: 14500000
20. Moseley AM, Herbert RD, Sherrington C, Maher CG. Evidence for physiotherapy practice: a survey of the Physiotherapy Evidence Database (PEDro). *Aust J Physiother*. 2002;48(1):43-9. PMID: 12000000
21. Karatosun V, Unver B, Gocen Z, Sen A, Gunal I. Intra-articular hyaluronic acid compared with progressive knee exercises in osteoarthritis of the knee: a prospective randomized trial with long-term follow-up. *Rheumatology International*. 2006;26:277-84. PMID: 16500000
22. Kawasaki T, Kurosawa H, Ikeda H, Takazama Y, Ishijima M, Kubota M, Kajahara H, Maruyama Y, Kim SG, Kanazawa H, Doi T. Therapeutic home exercise versus intraarticular hyaluronate injection for osteoarthritis of the knee: 6-month prospective randomized open-labeled trial. *J Orthop Sci*. 2009;14:182-91. PMID: 19500000
23. Sánchez FR, García SR, García MG, Acuña C, Sánchez IS. Valoración clínico-funcional tras tratamiento con ácido hialurónico y onda corta en pacientes con artrosis de rodilla. *Rehabilitación*. 2006;40(5):241-7. PMID: 17000000
24. Stitik TP, Blacksins MF, Stiskal DM, Kim JH, Foye PM, Schoenherr L, Choi ES, Chen B, Saunders H, Nadler SF. Efficacy and safety of hyaluronan treatment in combination therapy with home exercise for knee osteoarthritis pain. *Arch Phys Med Rehabil*. 2007;88:135-41. PMID: 17500000

