

Efeitos clínicos da acupuntura e infiltração periarticular de corticosteróides no tratamento de gonartrose

Clinical effects of acupuncture and periarticular local infiltration of corticosteroids in the treatment of gonarthrosis

Aleksandra Plavsic¹, Zorica Brdareški¹, Aleksandar Djurovic¹

RESUMO

Introdução: Gonartrose é uma das doenças degenerativas mais comuns. Dor, deficiência e deformidade articular são os sinais clínicos dominantes. **Objetivo do estudo:** Comparar o efeito clínico obtido com três diferentes modelos terapêuticos: 1. Acupuntura; 2. Infiltração local de corticosteróide; 3. Combinação de acupuntura e infiltração local de corticosteróide. **Material e Métodos:** Um estudo clínico prospectivo, aleatorizado, aberto incluiu 21 pacientes do sexo feminino em fase aguda de gonartrose. O diagnóstico foi feito através de exames clínicos e radiográficos. As pacientes foram divididas em três grupos: Grupo I: 7 pacientes com média de idade de $61,0 \pm 6,8$ anos, tratadas através de acupuntura com agulhas (pontas: Du20, Ex31, Ex32, St35, UB40, St44, UB60, Li4, Sp9, UB11), 10 tratamentos. Grupo II: 7 pacientes com $59,0 \pm 10,1$ anos, tratadas com infiltração de Betametasona – Diprofos, no primeiro dia de tratamento com abordagem frontal na parte lateral ou medial do tendão do músculo quadríceps. Grupo III: 7 pacientes, com $58,0 \pm 6,07$ anos, tratadas com uma combinação de infiltração inicial de Betametasona – Diprofos e acupuntura com agulhas, 10 tratamentos. A avaliação dos parâmetros de eficácia foi feita através dos seguintes parâmetros: 1. Dificuldades subjetivas – dor (Escala visual analógica – EVA de 0 a 100 mm); 2. tamanho do joelho, medido através do meio da patela em centímetros; 3. Amplitude de movimento articular (flexão), medida com um goniômetro. Todos esses parâmetros foram medidos no 1º, 8º e 21º dia de tratamento. ANOVA unifatorial, ANOVA de medida repetida e testes post hoc foram utilizados na análise estatística. **Resultados:** 1. Houve significativa melhora nos parâmetros de intensidade de dor e tamanho do joelho dentro dos grupos; ANOVA unifatorial, $p < 0,01$; 2. Não houve melhora significativa no parâmetro de movimento articular dentro dos grupos; ANOVA unifatorial, $p = 0,528$; 3. Houve melhoras significativas em todos os parâmetros (intensidade da dor, tamanho do joelho, movimento articular) nos três grupos; ANOVA de medida repetida, $p < 0,01$. **Conclusão.** O tratamento combinado de acupuntura e infiltração de corticosteróide tem melhor efetividade em intensidade da dor, tamanho do joelho e melhora do movimento articular em comparação com a monoterapia.

PALAVRAS-CHAVE

gonartrose, acupuntura, infiltração local periarticular de corticosteróide.

ABSTRACT

Introduction: Gonarthrosis is one of the most frequently degenerative diseases. Pain, derange of function and deformation of joint are dominating clinical signs. **Aim of the study:** To compare clinical effect obtained with three different therapeutic models: 1. Acupuncture; 2. Local infiltration of corticosteroid; 3. Combination of acupuncture and local infiltration of corticosteroid. **Material and methods:** An open, prospective, randomized clinical study included 21 female patients in acute phase of gonarthrosis. Diagnosis was made by clinical and radiographic examinations. Patients were divided into three groups: I group: 7 patients, average age 61.0 ± 6.8 years, treated with needle acupuncture (points: Du.20, Ex.31, Ex.32, St.35, UB.40, St.44, UB.60, Li.4, Sp.9, UB.11), 10 treatments. II group: 7 patients, average age 59.0 ± 10.1 years, treated with infiltration of Bethametasonum – Diprophos on the first day of treatment with frontal approach on the medial or the lateral side of m. quadriceps tendon. III group: 7 patients, average age 58 ± 6.07 years, treated with a combination of initial infiltration of Bethametasonum – Diprophos and needle acupuncture, 10 treatments. The evaluation of efficacy parameters were performed by following parameters: 1. Subjective difficulties – pain (VAS 0-100 mm); 2. Size

Enviado em 04 de junho de 2006, aprovado em 18 de Agosto de 2006.

¹ Médico Especialista em Medicina Física e Reabilitação

Endereço para correspondência
Military Medical Academy – Clinic for Physical Medicine and Rehabilitation
Crnotravska 17
11000 Belgrade, Serbia
E-mail: ales_med@yahoo.com

of knee, measured across the middle of patella with centimeter band; 3. Range of joint motion (flexion), measured using a goniometer. All of these parameters were measured on 1st, 8th and 21st day of treatment. One way ANOVA, repeated measures ANOVA and post hoc tests were applied for statistic analysis. Results: 1. There were high significant improvements in the parameters of pain intensity and size of knee inside the groups; One way ANOVA test, $p=0.000<0.01$; 2. There were no significant improvements in the parameter of joint movement inside the groups; One way ANOVA test, $p=0.528>0.05$; 3. There were high significant improvements in all parameters (pain intensity, size of knee, joint movement) in all three groups; Repeated measures ANOVA test, $p=0.000<0.01$. Conclusion: Combined treatment of acupuncture and local infiltration of a corticosteroid has better effectiveness in pain intensity, size of knee and improvement of motion in comparison with monotherapy.

KEYWORDS

gonarthrosis, acupuncture, periarticular local infiltration of corticosteroid.

Introdução

'Gon' significa joelho; "artrose" significa "distúrbio da articulação". Portanto, "gonartrose" significa um distúrbio da articulação do joelho, geralmente sugerindo dano inicial à superfície articular de qualquer tipo, enquanto "gonartrite" sugere um estado mais avançado de destruição artrítica¹. Aproximadamente 25% das pessoas com 55 anos ou mais têm tido dor no joelho na maioria dos dias em um mês no último ano², e cerca de metade dessas pessoas apresenta evidência radiográfica de osteoartrite (OA) no joelho. Dor, distúrbio funcional e deformação da articulação envolvida, que podem ser acompanhados por efusão ou sinais de inflamação local, são dominantes no quadro clínico. As radiografias mostram alterações nas fases avançadas da doença, as quais são caracterizadas por diminuição e assimetria do espaço articular, esclerose subcondral, formação de cistos e osteófitos³. A terapia é direcionada à diminuição da dor e à melhora da qualidade de vida desses pacientes. A terapia pode ser operatória e não-operatória. A terapia não-operatória inclui terapia não-farmacológica (educação do paciente, fisioterapia, reflexoterapia - acupuntura, terapia ocupacional) e farmacológica (administração oral e local de medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (AINES), infiltração intra-articular e periarticular de corticosteróides, uso oral de glucosamina e condroitina e injeções intra-articulares de ácido hialurônico). Se nenhuma dessas medidas surtir efeito, o tratamento operatório é recomendado⁴⁻⁶.

A prevalência de osteoartrite do joelho aumenta com a idade e é mais comum em mulheres do que em homens. Esta é a principal causa de deficiência de mobilidade em idosos^{7,8}. Levando-se em consideração que a atual expectativa média de vida (em países desenvolvidos) está aumentando cada vez mais, os problemas de saúde e sociais causados por essa doença também estão aumentando. O tratamento médico apropriado requer que os médicos sejam capazes de diagnosticar a osteoartrite em estágio inicial, reconhecer fatores que podem afetar o prognóstico ou complicar a doença e fazer uso efetivo dos muitos tratamentos disponíveis⁹.

Uma recente pesquisa entre reumatologistas nos EUA sugeriu que mais que 95% desses profissionais prescrevem corticosteróides "pelo menos algumas vezes", e 53%, "frequentemente"¹⁰. A maioria dos estudos científicos relaciona-se a infiltração intra-articular de corticosteróides, embora as contra-indicações dessa terapia sejam bem conhecidas¹¹⁻¹⁴. Não encontramos nenhum dado sobre infiltração periarticular de corticosteróides em casos de gonartrose na literatura médica.

A acupuntura tem sido utilizada como uma modalidade médica da tradicional medicina chinesa (TMC) por mais de 3.000 anos na China. No final de 1997, o *American National Institutes of Health Acupuncture Consensus Development Panel (NIHCDP)* ofereceu um estudo de avaliação da eficácia da acupuntura para 14 condições médicas e concluiu que a acupuntura era eficaz para 2 condições e podia ser útil para as outras doze¹⁵. Para a dor, havia fortes evidências que a acupuntura verdadeira é mais efetiva do que a acupuntura falsa. Embora os resultados de 11 estudos de acupuntura em casos de osteoartrite, aos quais Ernst se refere em sua revisão sejam opostos¹⁶, há, entretanto, evidências sugerindo que a acupuntura possa ter um papel no tratamento de OA do joelho¹⁷.

Objetivo

O objetivo do estudo foi comparar os efeitos clínicos de três modalidades terapêuticas - acupuntura, infiltração periarticular de corticosteróides e uma combinação dos dois métodos.

Materiais e Métodos

Um estudo clínico aberto, prospectivo, aleatorizado incluiu 21 pacientes do sexo feminino, em fase aguda de gonartrose. O diagnóstico foi feito através de exames clínicos e radiográficos. As pacientes foram divididas em três grupos: Grupo I: 7 pacientes tratadas através de acupuntura com agulhas (pontas: Du20, Ex31, Ex32, St35, UB40, St44, UB60, Li4, Sp9, UB11), 10 tratamentos, 5 dias por semana; Grupo II: 7 pacientes, tratadas com infiltração de Betametasona fosfato dissódico (2 mg/ml) + betametasona dipropionato (5 mg/ml) - Diprofos[®], 1 ml no primeiro dia de tratamento com abordagem frontal na parte lateral ou medial do tendão do músculo quadríceps; Grupo III: 7 pacientes, tratadas com uma combinação de infiltração inicial de Diprofos[®] e acupuntura com agulhas, 10 tratamentos, 5 dias por semana. A avaliação da eficácia foi feita através dos seguintes parâmetros: 1. Dificuldades subjetivas (dor), medida pela Escala visual analógica - EVA (0-100 mm); 2. tamanho do joelho, medido através do meio da patela em centímetros; 3. Amplitude de movimento articular (flexão), medida com um goniômetro universal com uma escala de 360 graus. Esses parâmetros foram medidos no 1º, 8º e 21º dias de tratamento. ANOVA unifatorial, ANOVA de medida repetida e testes post hoc foram utilizados na análise estatística.

Resultados

Não houve diferenças significantes entres os grupos separados por idade, intensidade inicial da dor, e amplitude movimento articular – flexão (Tabela 1), mas houve diferenças em relação ao tamanho do joelho.

Tabela 1

Dados gerais de pacientes de acordo com a idade, dor inicial e flexão.

GRUPO	N	IDADE	DOR	FLEXÃO
		MÉDIA ± DP (anos)	MÉDIA ± DP (EVA)	MÉDIA ± DP (graus)
I	7	61,29 ± 6,80	7,5 ± 0,5	77,14 ± 11,13
II	7	59,71 ± 10,14	7,79 ± 0,86	80,71 ± 15,39
III	7	58,71 ± 6,07	8,14 ± 0,38	72,14 ± 7,56
ANOVA Unifatorial		F=0,19; p = 0,83	F=1,93; p = 0,175	F=0,93; p = 0,412

Após 8 e 21 dias, os grupos não diferiam no grau de amplitude movimento articular – flexão (Tabela 2).

Tabela 2

Amplitude de movimento (flexão) após o 8º e o 21º dias de intervenção terapêutica.

GRUPO	N	MÉDIA ± DP (grau)	MÉDIA ± DP (grau)
		8º dia	21º dia
I	7	87,14 ± 8,09	93,57 ± 8,02
II	7	99,29 ± 12,05	93,57 ± 10,29
III	7	90,71 ± 10,32	97,86 ± 4,88
ANOVA Unifatorial		F=3,1; p = 0,07	F=0,66; p = 0,528

ADM: amplitude de movimento

Após 8 dias, uma diferença significativa na intensidade da dor entre os três grupos foi medida (ANOVA unifatorial < 0,01; testes post hoc < 0,05). Vinte e um dias depois, a diferença estatisticamente significativa na intensidade da dor entre os grupos foi mantida (ANOVA unifatorial < 0,01) e usando-se testes post hoc, uma diferença entre os Grupos I e III foi observada, bem como entre II e III (p<0,05), enquanto entre os grupos I e II não houve diferença considerável (Tabela 3).

Tabela 3

Intensidade da dor após o 8º e o 21º dias.

GRUPO	N	MÉDIA ± DP (EVA)	MÉDIA ± DP (EVA) 21º
		8º dia	dia
I	7	5,43 ± 0,53	4,29 ± 0,39
II	7	1,86 ± 1,11	4,14 ± 0,94
III	7	4,07 ± 0,53	2,29 ± 0,57
ANOVA Unifatorial		F=37,97; p < 0,01	F=19,1; p < 0,01
Testes post Hoc		p < 0,05	I e II: p > 0,9 I e III: p < 0,01* II e III: p < 0,01*

EVA= escala visual analógica

Usando distribuição dentro dos grupos, após o 8º e o 21º dias, diferenças estatisticamente importantes para cada parâmetro observado foram encontradas; teste ANOVA de medida repetida, p<0,01 (Figuras 1, 2 e 3).

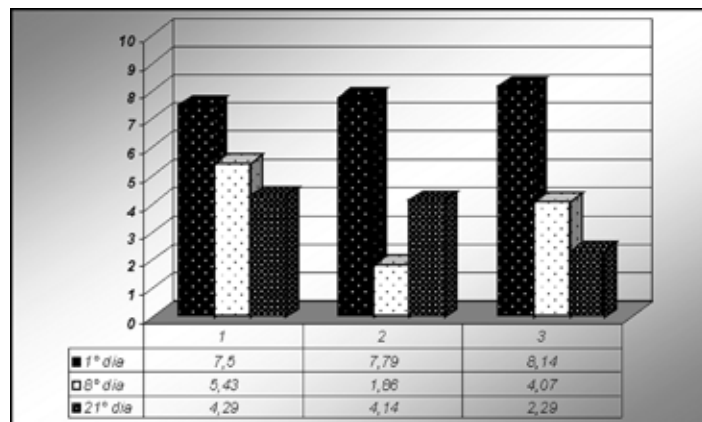


Figura 1

Alterações na intensidade da dor dentro dos grupos durante o período de observação.

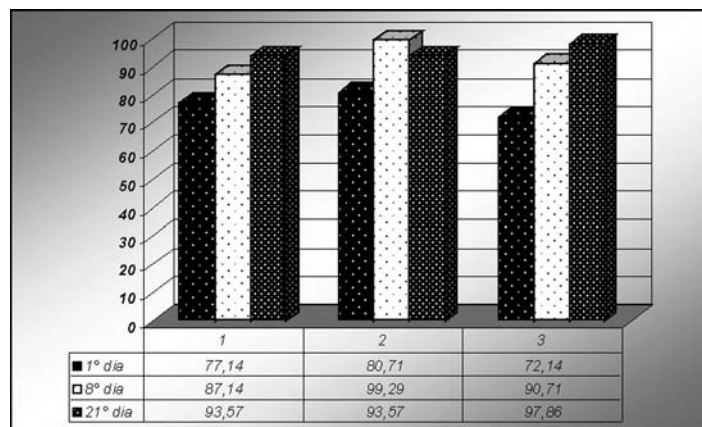


Figura 2

Alterações em ADM (flexão) do joelho dentro dos grupos durante o período de observação.

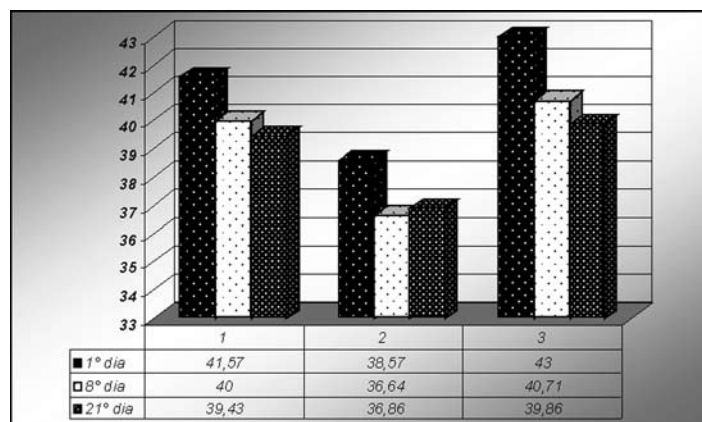


Figura 3

Alterações no tamanho do joelho dentro dos grupos durante o período de observação.

Discussão

A gonartrose é, como outras variantes da OA, incluída entre as doenças reumáticas não-inflamatórias do sistema osseoarticular, que afeta todas as estruturas articulares (incluindo o osso subcondral), onde a cartilagem da articulação sofre o maior dano.

O mecanismo da dor na gonartrose é complexo e ainda insuficientemente explorado. O dano ósseo, inflamação sinovial, estiramento da cápsula articular e bursite são mais frequentemente listados como sendo as origens da dor¹⁸⁻²⁰. Nos últimos anos, têm surgido mais e mais evidências de um componente inflamatório presente em pacientes com OA, isto é, gonartrose (liberação de citocinas e metaloproteínas na articulação, hipertrofia sinovial, infiltração de células mononucleares)²¹. Alguns produtos da inflamação (bradiquinina, histamina), estimulam os nociceptores diretamente, enquanto outros (prostaglandinas, leucotrienes, interleucina 1 e 6) fazem o nociceptor aferente primário responder a estímulos mecânicos ou outros²². Embora a cartilagem hialina seja a mais afetada na gonartrose avançada, devido à não-existência de nociceptores na mesma, esta não é considerada uma fonte de dor.

O processo patogenético inicia-se com o distúrbio do metabolismo dos condrócitos, aumento da produção de metaloproteínas (por ex., colagenases, estromielisinas), que afetam a matriz da cartilagem. Embora os condrócitos produzam inibidores de protease (incluindo inibidores teciduais de metaloproteínas – TIMP 1 e 2), sua quantidade é insuficiente para interromper o efeito proteolítico. No prosseguimento, há fibrilação e erosão da superfície cartilaginosa, acompanhadas de liberação de proteoglican e fragmentos de colágeno no fluido sinovial. Tudo isso leva a uma reação inflamatória crônica do sinóvio, acompanhada de liberação de citocinas (interleucina-1, fator de necrose tumoral-alfa, metaloproteínase) pelos macrófagos sinoviais. Eles se difundem de volta para a cartilagem e diretamente destroem o tecido, mas também induzem os condrócitos a produzir mais enzimas proteolíticas. Exceto pelas listadas, é provável que outras moléculas pró-inflamatórias possam ter um papel específico no desenvolvimento da infecção (óxido nítrico – NO, radicais inorgânicos livres). Todos esses processos mudam a arquitetura articular, e como resultado há um aumento da formação óssea a fim de aumentar sua estabilidade²³. Na maioria dos pacientes, os marcadores sistêmicos da inflamação, tais como proteína C reativa, também estão aumentados²⁴. Além disso, valores aumentados de ácido hialurônico no soro foram encontrados em alguns pacientes (o que também é uma característica de artropatias inflamatórias tais como artrite reumatóide - AR).

Corticosteróides (mineralocorticóides – aldosterona e glicocorticóides – cortisona) são um grupo de hormônios, produzidos no organismo pelo córtex da glândula adrenal (supra-renal) sob a influência e controle do hipotálamo e da hipófise. Glicocorticóides, em condições fisiológicas, têm um papel na regulação do metabolismo da glicose (gliconeogênese). Entretanto, um efeito antiinflamatório desse hormônio foi observado, o que levou à criação de um grande número de medicamentos sintéticos com uma capacidade antiinflamatória cada vez maior, utilizados em diferentes áreas da Medicina²⁵.

De acordo com os achados atuais, o efeito antiinflamatório dos corticosteróides é baseado no controle sobre a síntese de mRNA sob a influência direta dos receptores esteróides nucleares. As conseqüências dessa função dos corticosteróides são numerosas – diminuições da síntese de IL-2 (o fator de crescimento de linfócitos T), prevenção da migração dos linfócitos para o local da inflamação, diminuição da produção de outros ativadores de linfocinas de macrófagos, inibição da fosfolipase A2 (que diminui a produção de ácido aracdônico)²⁵. Também foi provado que, em condições in vitro, as células sinoviais diminuem a secreção de ácido hialurônico sob a influência de corticosteróides²⁶.

Experimentos com animais mostraram que corticosteróides, administrados de forma sistêmica ou intra-articular, podem influenciar diretamente a cartilagem, e dessa forma, influir no curso da doença²⁷⁻²⁹. Tem sido demonstrado que, dependendo da dose utilizada, ocorre a diminuição nos níveis de estromielisina (enzima proteolítica da cartilagem), bem como uma diminuição nos níveis de interleucina 1 β e dos oncogenes c-for e c-myc, que são importantes para o processo de síntese de metaloproteínas²⁹. Essa diminuição na síntese de metaloproteínas após a injeção de corticosteróides também foi confirmada ao examinar pacientes com OA³⁰.

Entretanto, alguns autores afirmam que corticosteróides não apenas não têm efeito protetor na cartilagem³¹, mas também induzem a uma piora da condição ao provocar uma perda maior de proteoglican³². Outros afirmam que esses processos são, em geral, um reflexo da doença básica (por ex., aceleração do dano à cartilagem da articulação do quadril semelhante a Charkot, no caso de OA, após a injeção de corticosteróides) e não da ação direta do tratamento³³.

De qualquer maneira, a maioria dos autores não recomenda mais do que 3-4 injeções na articulação no período de um ano.

A revisão sistemática preparada e mantida por “The Cochrane Collaboration” de 2006, que incluiu 1.721 pacientes em 26 testes clínicos, mostrou que a administração intra-articular de corticosteróides, quando comparada com placebo, é mais eficiente no controle da dor e condições gerais do paciente durante a primeira semana, enquanto não há evidência de melhora mais significativa das funções nesse período e que o efeito em relação à diminuição da dor é mantido durante a segunda e terceira semanas, mas que o efeito é posteriormente perdido³⁴.

Como mencionado no início, não encontramos dados sobre a administração periarticular de corticosteróides na literatura disponível. Levando em consideração que as camadas que recobrem a articulação (membrana sinovial, cápsula articular) são listadas como fonte de dor na gonartrose, bem como o suposto mecanismo da dor (componente inflamatório), é justificável esperar que corticosteróides administrados de forma periarticular tenham um efeito clínico positivo.

A Medicina ocidental começou a aceitar a acupuntura como um método de tratamento no começo dos anos 70, quando os primeiros estudos de acordo com as metodologias científicas reconhecidas foram conduzidos e publicados. As pesquisas até hoje confirmaram que mecanismos neurohumorais, os quais incluem o sistema nervoso periférico (fibras A δ e a medula espinhal), o tronco encefálico e o

hipotálamo, são ativados através do estímulo de pontos acupunturais. Tem sido demonstrado que muitos neurotransmissores estão incluídos no mecanismo de analgesia acupuntural, além dos anestésicos endógenos, que foram os primeiros a serem demonstrados e melhor explorados, sendo eles dopamina, serotonina, mas também o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), o hormônio relacionado à estresse³⁵⁻³⁷. O uso de ressonância magnética funcional tem provado que a acupuntura causa mudanças mensuráveis nas respectivas partes do cérebro: através do estímulo de pontos nos pés, que tradicionalmente são ligados à visão, uma parte do córtex occipital é ativada da mesma forma que o olho ao ser estimulado pela luz; o estímulo de um ponto próximo sham (ponto falso) não provoca tal reação³⁸. Além disso, a acupuntura, administrada na fase inicial, pode diminuir a reação exsudativa ao bloquear a permeabilidade vascular e diminuir a aderência de leucócitos ao endotélio vascular em um grau comparável à administração oral de aspirina e indometacina³⁹. Um estudo multicêntrico que incluiu 570 pacientes com gonartrose mostrou que a acupuntura, comparada com acupuntura sham (acupuntura com pontos falsos) e grupo controle de educação, melhora a função e diminui a dor nesses pacientes⁴⁰.

Em nossa amostra, após uma semana, os três métodos resultaram em efeitos clínicos satisfatórios, especialmente em relação à dor, mas também em relação ao tamanho e função do joelho (grau de flexão). Os melhores resultados foram observados no Grupo II (administração periarticular de corticosteróide). Aqui, foi levado em consideração que a administração local periarticular de corticosteróides é menos estressante e traz muito menos riscos para o paciente (dor, dano à cartilagem, infecção). Após o 21º dia, esses efeitos eram mais evidentes nos três grupos. Entretanto, é interessante notar que no Grupo II houve uma pequena deterioração em todos os parâmetros observados em relação à primeira mensuração, enquanto os pacientes que receberam acupuntura ou uma combinação dos métodos tiveram melhores resultados (em relação à primeira mensuração). Os pacientes do Grupo III apresentaram os melhores resultados no controle da dor após o 21º dia, enquanto os Grupos I e II não apresentaram diferença estatisticamente significativa. É importante mencionar que o Grupo I (Acupuntura) continuou a mostrar uma tendência de melhora, isto é, diminuição da dor (em relação à primeira mensuração), enquanto o Grupo II (corticosteróide periarticular) mostrou uma tendência de deterioração. O Grupo III (combinação de corticosteróide periarticular e acupuntura), além do efeito final muito bom, também mostrou uma tendência de melhora. É provável que os corticosteróides tenham fornecido um bom efeito inicial, enquanto a acupuntura contribuiu para a duração do efeito e a tendência positiva durante o período de observação.

Embora o número de pacientes envolvido nesse estudo seja relativamente pequeno, acreditamos que as tendências mostradas durante o período de observação são encorajadoras, sendo que mais estudos são necessários em futuras pesquisas.

Conclusão

A acupuntura, a instilação periarticular local de corticosteróides, bem como sua combinação, podem ser utilizados com sucesso no

tratamento da dor, distúrbio funcional e tamanho do joelho em casos de gonartrose.

A terapia combinada de administração local periarticular de corticosteróides e acupuntura tem dado, em nosso grupo de pacientes, melhores resultados clínicos em comparação com a monoterapia.

Referências

1. The Kneeguru Dictionary [dictionary on the Internet]. Worcester, UK: ftmg Associates Limited; 2004 [cited 2006 May 20]. Available from: <http://www.kneeguru.co.uk/dictionary>
2. Peat G, McCarney R, Croft P. Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of primary health care. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(2):91-7.
3. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum*. 1986;29(8):1039-49.
4. Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, Clark BM, Dieppe PA, Griffin MR, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the knee. American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum*. 1995;38(11):1541-6.
5. Popovic M i saradnici. Terapija reumaticnih oboljenja. Vojnoizdavački Zavod, Beograd. 1999;7: 306-8.
6. American Academy of Orthopaedic Surgeons.org [homepage on the Internet]. Rosemont: American Academy of Orthopaedic Surgeons; c1995 [cited 2006 May 20]. Available from: <http://www.aaos.org/>
7. Felson DT. Epidemiology of osteoarthritis. In: Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS, editors. *Osteoarthritis*. Oxford: Oxford University Press; 2003. p. 9-16.
8. Guccione AA, Felson DT, Anderson JJ, Anthony JM, Zhang Y, Wilson PW, et al. The effects of specific medical conditions on the functional limitations of elders in the Framingham Study. *Am J Public Health*. 1994;84(3):351-8.
9. Manek NJ, Lane NE. Osteoarthritis: current concepts in diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2000;61(6):1795-804.
10. Hochberg MC, Perlmutter DL, Hudson JI, Altman RD. Preferences in the management of osteoarthritis of the hip and knee: results of a survey of community-based rheumatologists in the United States. *Arthritis Care Res*. 1996;9(3):170-6.
11. Raynauld JP, Buckland-Wright C, Ward R, Choquette D, Haraoui B, Martel-Pelletier J, et al. Safety and efficacy of long-term intraarticular steroid injections in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48(2):370-7.
12. Hellman DB. Update in Rheumatology. *Ann Intern Med*. 2004;141(10): 801-4.
13. Gray RG, Tenenbaum J, Gottlieb NL. Local corticosteroid injection treatment in rheumatic disorders. *Semin. Arthritis rheum*. 1981;10(4): 231-54.
14. Gottlieb NL, Riskin WG. Complications of local corticosteroid injections. *JAMA*. 1980; 243(5):1547-8.
15. Mayer DJ. Acupuncture: an evidence-based review of the clinical literature. *Annu Rev Med*. 2000; 51:49-63.
16. Ernst E. Acupuncture as a symptomatic treatment of osteoarthritis: a systematic review. *Scand J Rheumatol*. 1997;26(6): 444-7.
17. Ezzo J, Hadhazy V, Birch S, Lao L, Kaplan G, Hochberg M, et al. Acupuncture for osteoarthritis of the knee: a systematic review. *Arthritis Rheum*. 2001; 44: 819-25.
18. Felson DT, Chaisson CE, Hill CL, et al. The association of bone marrow lesions with pain in knee osteoarthritis. *Ann Intern Med* 2001;134:541-549.
19. Hill CL, Gale DR, Chaisson CE, et al. Knee effusions, popliteal cysts, and synovial thickening: association with knee pain in osteoarthritis. *J Rheumatol* 2001;28:1330-1337.
20. Hill CL, Gale DR, Chaisson CE, Skinner K, Kazis L, Gale ME, et al. Periarticular lesions detected on magnetic resonance imaging: prevalence in knees with and without symptoms. *Arthritis Rheum*. 2003;48(10):2836-44.
21. Haraoui B, Pelletier JP, Cloutier JM, Faure MP, Martel-Pelletier J. Synovial membrane histology and immunopathology in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. In vivo effects of antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum*. 1991;34(2):153-63.
22. Kontinen YT, Kemppinen P, Segerberg M, Hukkanen M, Rees R, Santavirta S, et al. Peripheral and spinal neural mechanisms in arthritis, with particular reference to treatment of inflammation and pain. *Arthritis Rheum*. 1994;37(7):965-82.

23. Altman RD, Dean D. Pain in osteoarthritis. Introduction and overview. *Semin Arthritis Rheum.* 1989;18(4 Suppl 2):1-3.
24. Spector TD, Hart DJ, Nandra D, Doyle DV, Mackillop N, Gallimore JR. Low-level increases in serum C-reactive protein are present in early osteoarthritis of the knee and predict progressive disease. *Arthritis Rheum.* 1997;40(4):723-7.
25. Kazic T. Gotovi lekovi. V izdanje. Zlatni presek, Beograd; 1995. p.56.
26. Myers SL. Suppression of hyaluronic acid synthesis in synovial organ cultures by corticosteroid suspensions. *Arthritis Rheum.* 1985;28(11):1275-82.
27. Butler M, Colombo C, Hickman L, O'Byrne E, Steele R, Steinetz B, et al. A new model of osteoarthritis in rabbits. III. Evaluation of anti-osteoarthritic effects of selected drugs administered intraarticularly. *Arthritis Rheum.* 1983;26(11):1380-6.
28. Williams JM, Brandt KD. Triamcinolone hexacetonide protects against fibrillation and osteophyte formation following chemically induced articular cartilage damage. *Arthritis Rheum.* 1985;28(11):1267-74.
29. Pelletier JP, DiBattista JA, Raynauld JP, Wilhelm S, Martel-Pelletier J. The in vivo effects of intraarticular corticosteroid injections on cartilage lesions, stromelysin, interleukin-1, and oncogene protein synthesis in experimental osteoarthritis. *Lab Invest.* 1995;72(5):578-86.
30. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Cloutier JM, Woessner JF Jr. Proteoglycan-degrading acid metalloprotease activity in human osteoarthritic cartilage, and the effect of intraarticular steroid injections. *Arthritis Rheum.* 1987;30(5):541-8.
31. Myers SL, Brandt KD, O'Connor BL. Low dose prednisone treatment does not reduce the severity of osteoarthritis in dogs after anterior cruciate ligament transection. *J Rheumatol.* 1991;18(12):1856-62.
32. Mankin HJ, Conger KA. The acute effects of intra-articular hydrocortisone on articular cartilage in rabbits. *J Bone Joint Surg Am.* 1966;48(7):1383-8.
33. Cooper C, Kirwan JR. The risks of local and systemic corticosteroid administration. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1990;4(2):305-32.
34. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2): CD005328.
35. Pomeranz B, Stux G. Scientific bases of acupuncture. New York: Springer-Verlag; 1989.
36. Kaptchuk TJ. Acupuncture: theory, efficacy, and practice. *Ann Intern Med.* 2002;136(5):374-83.
37. Ferkovic M, Topalovic M. Akupunktura. Cetvrto izdanje. Skolska knjiga, Zagreb. 1990;15-32.
38. Cho ZH, Chung SC, Jones JP, Park JB, Park HJ, Lee HJ, et al. New findings of the correlation between acupoints and corresponding brain cortices using functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(5):2670-3.
39. Sun YM. Acupuncture and inflammation. *International Journal of Chinese Medicine.* 1984;1:15-20.
40. Berman BM, Lao L, Langenberg P, Lee WL, Gilpin AM, Hochberg MC. Effectiveness of acupuncture as adjunctive therapy in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2004;141(12):901-10.