

# Terapia de ondas de choque focal para osteoartrose de joelho: um ensaio clínico randomizado duplo-cego

## *Focused extracorporeal shockwave therapy (f-ESWT) for knee osteoarthritis: a double-blind randomized clinical trial*

<sup>1</sup>Fabiola Cavalieri, <sup>2</sup>Gilson Tanaka Shinzato, <sup>1</sup>Victor Figueiredo Leite, <sup>1</sup>Sabrina Saemy Tome Uchiyama, <sup>2</sup>Margarida Harumi Miyazaki, <sup>2</sup>André Kazuyoshi Kirihiro, <sup>3</sup>Linamara Rizzo Battistella

### RESUMO

**Objetivo:** Avaliar eficácia da terapia de ondas de choque focal (f-ESWT) comparada ao placebo para dor e incapacidade em pacientes com osteoartrose de joelho (OA). **Métodos:** Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo controlado, pacientes com OA primária de joelhos realizaram exercícios (alongamentos de isquiotibiais e fortalecimento de quadríceps) e randomizados em f-ESWT ou placebo. Todos os pacientes foram submetidos a 4 sessões semanais de 7.000 pulsos, e no grupo f-ESWT a energia foi de até 0.15mJ/mm<sup>2</sup>. O desfecho primário foi a escala analógica visual (VAS) para dor em 1 mês. Os desfechos secundários foram WOMAC, TUG, Lequesne e índice de resposta OMERACT-OARSI em 1 e 3 meses; bem como VAS aos 3 meses e eventos adversos (EAs). O teste de Mann-Whitney U e o teste exato Fisher foram utilizados com alfa = 5% e poder = 80% em uma análise de intenção de tratar. Os desfechos contínuos foram relatados como média ± desvio padrão. **Resultados:** 18 pacientes (9 em cada grupo), idade de 60.6±8.7 com 33.3% homens. Não houve diferença significativa entre grupos em qualquer variável. F-ESWT não foi superior ao placebo em 1 mês: VAS = -2,97 ± 3,18 e -2,68 ± 2,33 cm, respectivamente, p = 0,96. Somente o TUG no 1º mês foi significativo: 9.09 ± 2.30 e 11.01 ± 2.85 seg, p = 0.01. **Conclusão:** f-ESWT não foi superior ao placebo para osteoartrose de joelhos. Este estudo foi insuficiente para detectar diferenças. Novos estudos devem usar WOMAC A (subescala dor) como desfecho primário e recrutar 92 pacientes.

**Palavras-chave:** Ondas de Choque de Alta Energia, Osteoartrite do Joelho, Avaliação da Deficiência

### ABSTRACT

**Objective:** To assess the efficacy of focused extracorporeal shockwave therapy (f-ESWT) when compared to placebo for pain and disability in patients with knee osteoarthritis (OA). **Methods:** Randomized, parallel, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Patients with primary knee OA were given a set of exercises (hamstring stretching and quadriceps strengthening) and randomized into f-ESWT or placebo (sham probe). All patients were submitted to 4 weekly sessions of 7,000 pulses, and in the f-ESWT group energy was up to 0.15mJ/mm<sup>2</sup>. Primary outcome was visual analog scale (VAS) for pain at 1 month. Secondary outcomes were WOMAC, TUG, Lequesne's index and OMERACT-OARSI responder index at 1 and 3 months; as well as VAS at 3 months and adverse events (AEs). Both patients and outcome assessors were blinded. Mann-Whitney U test and Fisher's exact test were used with alpha=5% and power=80% in an intention-to-treat analysis. Continuous outcomes were reported as mean± standard deviation. **Results:** 18 patients were included (9 in each group), aging 60.6±8.7, with 33.3% males. There was no significant difference at baseline across groups in any variables. f-ESWT was not superior to placebo at 1 month: VAS=-2.97±3.18 and -2.68±2.33cm, respectively, p=0.96. TUG at 1 month had significant differences: 9.09±2.30 and 11.01±2.85sec, p=0.01. No serious AEs were observed. **Conclusions:** f-ESWT was not superior to placebo for knee OA. This RCT was underpowered to detect differences in this study. New RCTs should use WOMAC A (pain subscale) as primary outcome and recruit at least 92 patients.

**Keywords:** High-Energy Shock Waves, Osteoarthritis, Knee, Disability Evaluation

<sup>1</sup> Médico Residente, Instituto de Medicina Física e Reabilitação, Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.

<sup>2</sup> Médico Fisiatra, Instituto de Medicina Física e Reabilitação, Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.

<sup>3</sup> Professora Titular, Departamento de Medicina Legal, Ética Médica e Medicina Social e do Trabalho da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Endereço para correspondência:  
Instituto de Medicina Física e Reabilitação HC  
FMUSP  
Fabiola Cavalieri  
Rua Domingo de Soto, 100  
CEP 04116-040  
São Paulo – SP  
E-mail: fabiola.cavalieri@hc.fm.usp.br

Recebido em 13 de Março de 2018.  
Aceito em 11 Abril de 2018.

## INTRODUÇÃO

Osteoartrose (OA) é a patologia musculoesquelética com maior carga de dor e funcionalidade no mundo.<sup>1</sup> A manutenção do tratamento consiste em modalidades não farmacológicas, como reeducação pessoal como perda de peso e treino de fortalecimento, bem como analgésicos e antiinflamatórios não esteroides.<sup>2</sup> No entanto, os pacientes geralmente mantêm a dor debilitante e podem se beneficiar de diferentes tratamentos, como a terapia de onda de choque extracorpórea (ESWT).

ESWT é uma sequência de pulsos acústicos de alta intensidade, duração curta e rápida aceleração<sup>3</sup> que podem ser usados para tratar várias condições músculo-esqueléticas.<sup>4-10</sup> As ondas de choque são pulsos acústicos observados em eventos explosivos na natureza (por exemplo: relâmpagos, erupções de vulcões) e podem ser gerados quando os aviões atravessam a barreira do som.<sup>11</sup> O uso médico da ESWT começou em 1980 para litotripsia, e na década de 1990 começou a ser usados para distúrbios musculoesqueléticos.<sup>11</sup> A ESWT cria um micro-trauma local que induz angiogênese,<sup>12-16</sup> potencialmente reduzindo o estado inflamatório e melhorando a qualidade da cartilagem.<sup>9,17-20</sup> Ele diminui a velocidade de condução nervosa, o que poderia explicar o efeito antinociceptivo imediato.<sup>21-24</sup> No entanto, o mecanismo exato de ação sobre a dor ainda é incerto.

Existem dois tipos principais de ESWT: radial e focal. O ESWT radial (r-ESWT) tem uma duração de pulso mais curta e sua energia máxima é entregue na pele. Focal ESWT (f-ESWT) oferece energia máxima em uma área focada a 4-6 cm abaixo da pele.<sup>11</sup> Devido a uma maior dispersão de energia em maiores profundidades com o r-ESWT, acreditamos que o f-ESWT é mais eficaz no tratamento de patologias como a OA do joelho. Um estudo randomizado controlado recente que comparou o r-ESWT com o placebo para OA do joelho não mostrou eficácia,<sup>25</sup> enquanto outro com f-ESWT o fez.<sup>26</sup> Levantamos a hipótese de que o f-ESWT é superior ao placebo para dor e incapacidade em joelho OA.

## OBJETIVO

Avaliar eficácia da terapia de ondas de choque focal (f-ESWT) comparada ao placebo para dor e incapacidade em pacientes com osteoartrose de joelho (OA).

## MÉTODO

Realizamos um ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, duplo-cego, avaliando a eficácia de f-ESWT em comparação com placebo, de maio a outubro de 2016 no Instituto de Medicina Física e Reabilitação (IMREA) no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, um hospital de ensino. O protocolo foi aprovado pelo conselho de revisão institucional e está em conformidade com a Declaração de Helsinque. O protocolo deste estudo foi registrado no banco de dados do protocolo nacional brasileiro, Plataforma Brasil, sob o número 54013616.1.0000.0068.

Os pacientes foram identificados usando registros de saúde/prontuários eletrônicos no IMREA. Todos os pacientes codificados como "M17" na Classificação Internacional de Doenças (CID-10) foram selecionados para critérios de elegibilidade (Figura 1). Inicialmente, nosso estudo planeja incluir apenas pacientes com a graduação de Kellgren e Lawrence (KLG) 2 e 3. No entanto, devido à baixa taxa de recrutamento, incluímos pacientes com GKL 1 durante o estudo.

Os pacientes que preencheram os critérios de elegibilidade (Quadro 1) foram avaliados no IMREA e submetidos à radiografia do joelho no mesmo dia para a classificação GKL do joelho com maior nível de dor. Os sujeitos foram instruídos para manter os medicamentos atuais e evitar novos tratamentos durante o estudo.

Os pacientes foram randomizados em uma lista de 1:1 usando o site <http://www.randomization.com> por um membro do nosso centro de pesquisa e os resultados foram divulgados somente após análise estatística. A alocação do paciente foi selada em um envelope opaco, mantido pela mesma pessoa. Momentos antes da intervenção, o pesquisador responsável pelo procedimento recebeu o envelope e conectou o probe ativo ou falso no equipamento. Este pesquisador não teve contato com outros pesquisadores ou assuntos além o do próprio procedimento. Pacientes, pesquisadores remanescentes e estatísticos ficaram cegos de alocação de tratamento até a análise estatística.

## Intervenção

Ambos os grupos foram instruídos para dois grupos de exercícios para serem realizados em domicílio: alongamento de isquiotibiais e fortalecimento isométrico de quadríceps femoral, pelo menos uma vez ao dia. Os analgésicos foram prescritos conforme necessário (dipirona 1g a cada 6 horas ou acetaminofeno 500mg às 8 horas). Os pacientes foram aconselhados a realizar um diário para anotações de aderência ao exercício e uso de analgésicos.

O f-ESWT foi administrado usando o aparelho Duolith SD1 Ultra (Storz Medical, Suíça) por dois pesquisadores (GTS e AKK) no joelho com maior escala analógica visual (VAS) para

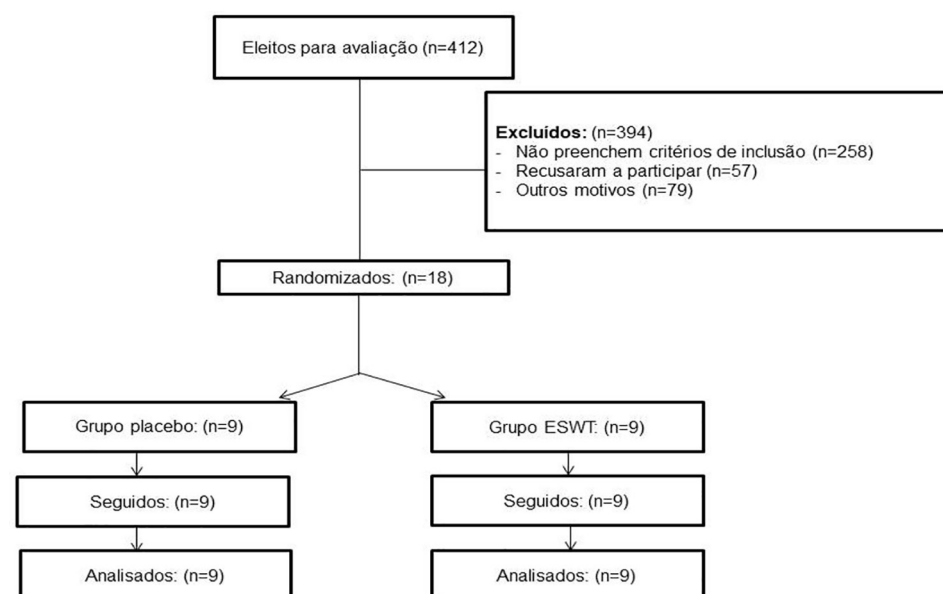


Figura 1. Consort

**Quadro 1.** Critérios de elegibilidade

Critérios de inclusão
1. Diagnóstico de OA de joelho de acordo com o Colégio Americano de Reumatologia
2. Idade >45 e <80 anos
3. Ensino médio
4. Dor por pelo menos 3 meses e VAS $\geq$ 4
5. Graduação de Kellgren-Lawrence 1-3
6. Disponibilidade para consultas e seguimentos
7. Capaz de compreender o termo de consentimento
Critérios de exclusão
1. Estenose espinal lombar ou radiculopatia atual ou prévia
2. Apresentar sinais ou sintomas de doença neurológica
3. Dor generalizada, fibromialgia
4. Incapacidade de andar
5. Cirurgia prévia no joelho
6. Causas secundárias de osteoartrose (ex.: inflamatória ou traumática)
7. Uso de quinolonas ou estatinas no último ano
8. Condições psiquiátricas instáveis
9. Injeções intra-articulares no joelho nos últimos 6 meses
10. Presença de lesão de pele, infecção ou tumor na área de aplicação

dor na linha de base. O dispositivo produz uma área focal de ondas de choque com a forma de uma elipse, tendo seu centro a 5 cm de profundidade e medindo 2 cm de comprimento em seu eixo longo, onde a cavitação e liberação de energia produzem eficientemente respostas biológicas.

A sonda utilizada para o grupo placebo foi idêntica ao grupo ativo, mas foi preenchida com espuma, de modo que as ondas de choque não foram transmitidas, mas não podiam ser diferenciadas pelo som.

O protocolo seguinte forneceu 7.000 pulsos para um único joelho, uma vez por semana, por quatro semanas, para ambos os grupos:

- Posição decúbito dorsal: A) joelho estendido: 3.000 pulsos no quadrante anteromedial (cobrindo o platô tibial mediano, a porção anteromedial do côndilo femoral, patela e áreas dolorosas), movendo a sonda lentamente. Até os primeiros 500 pulsos, utilizamos uma fase de adaptação de 0,10mJ/mm<sup>2</sup>, progredindo até 0,12-0,15mJ/mm<sup>2</sup>, para melhor tolerabilidade. B) flexão máxima do joelho: 2.000 pulsos na tróclea femoral, fossa intercondiliana ou áreas dolorosas, começando em 0,07 mJ/mm<sup>2</sup> até 0,15mJ/mm<sup>2</sup> ou maior energia tolerável.
- Posição decúbito ventral: com joelho

estendido, foram aplicados 2.000 pulsos no quadrante posteromedial (platô tibial medial, côndilo femoral medial ou áreas dolorosas) a 0,15mJ/mm<sup>2</sup>.

O seguimento foi realizado aos 1º e 3º meses após o último procedimento.

**Desfechos**

O desfecho primário avaliado foi a alteração da dor na linha de base no seguimento de 1 mês, usando a Escala Visual Analógica (VAS) 0-10cm.

Os desfechos secundários são: dor - no 1º mês, usando Western Ontario e McMaster University Osteoarthritis Index (WOMAC) - e 3 meses (VAS e WOMAC); incapacidade no 1º e 3º mes (VAS e WOMAC); Índice de Lequesne e Timed Up and Go (TUG) no 1º e 3º mes; Índice de resposta OMERACT-OARSI (para índice VAS, WOMAC e Lequesne) no 1º e 3º mes. WOMAC foi dividido em subescalas: A (dor), B (rigidez) e C (incapacidade).

**Análise estatística**

A análise foi realizada no Stata 13 (Stata Corp, 2013. Stata Statistical Software: Versão 13. College Station, TX: Stata Corp LP). A análise de intenção de tratar foi feita e os dados perdidos foram avaliados utilizando o método de avanço de última observação. Apenas 2

resultados (TUG e VAS a 3 meses) de um único paciente estavam faltando neste teste.

Os resultados contínuos foram relatados como média e desvio padrão (SD), e analisados usando o teste U de Mann-Whitney. Os desfechos binomiais foram analisados pelo teste exato de Fisher.

O tamanho da amostra foi calculado usando dados de Zhao et al.<sup>10</sup> Estimamos o tamanho do efeito maior desde que Zhao et al usaram ESWT radial e maior desvio padrão (DP). Portanto, estimando uma diferença mínima de VAS a 1 mês de 2,5 cm, DP = 3,5 e taxa de abandono de 12,5%, recrutamos 18 pacientes. O poder estatístico de 80% e o alfa de 5% foram utilizados em todas as análises.

**RESULTADOS**

Os dados da linha de base não mostraram diferença entre os grupos (Tabela 1). Nosso teste não mostrou superioridade de f-ESWT contra o placebo para o desfecho primário em qualquer ponto do tempo (Tabela 2). Apenas TUG a 1 mês foi superior para f-ESWT (9.09 vs 11.01seg, p = 0.01). Os pacientes não diferiram quanto à adesão ao exercício ou uso de analgésicos (Tabela 3 e 4).

Não houve EA grave em qualquer grupo (Tabela 5). Um paciente do grupo f-ESWT apresentou um transtorno de humor instável durante o tratamento; um paciente no grupo placebo apresentou cisto doloroso de Baker; outro paciente do placebo teve um importante aumento da dor 1 mês após o tratamento e foi diagnosticado com artrite reumatóide. Todos os pacientes concluíram as 4 sessões programadas e a análise de intenção de tratar foi realizada.

**DISCUSSÃO**

Em nosso conhecimento, este é o primeiro ensaio clínico randomizado, placebo controlado, duplo-cego f-ESWT para OA de joelho. Não foi possível mostrar superioridade de f-ESWT em comparação ao placebo para dor e incapacidade em 1 ou 3 meses.

Alguns fatores podem ter diluído o tamanho do efeito do nosso estudo em comparação com Zhao et al.<sup>10</sup> Primeiro, Zhao et al.<sup>10</sup> não relataram terapia para exercícios para qualquer grupo. Em nosso estudo, ambos os grupos aderiram à terapia de exercícios (Tabela 5). Uma meta-análise recente sugere um efeito moderado dos exercícios terrestres

**Tabela 1.** Características de base dos pacientes (média ±DP, exceto GKL)

	f-ESWT (N=9)	Placebo (N=9)	Total (N=18)	Valor -p
Idade, em anos	59,63 ± 11,11	61,55 ± 5,80	60,59 ± 8,66	0,45
Masculinos (%)	5 (55,5)	1 (11,1)	6/18 (33,33)	0,13
Tempo desde o diagnóstico, meses	7,28 ± 5,92	10,00 ± 11,54	8,64 ± 9,01	
IMC, em kg/m <sup>2</sup>	28,42 ± 4,74	29,83 ± 2,67	29,13 ± 3,80	0,45
VAS	6,54 ± 2,20	6,54 ± 2,40	6,54 ± 2,24	1,00
WOMAC A	5,89 ± 2,57	7,0 ± 2,6	6,44 ± 2,57	0,45
WOMAC B	3,55 ± 1,94	4,2 ± 2,6	3,88 ± 2,27	0,56
WOMAC C	31,77 ± 10,92	33,2 ± 14	32,5 ± 12,18	0,75
Lequesne	12,33 ± 3,86	13,22 ± 3,75	12,77 ± 3,72	0,69
	I: 2	I: 0	I: 2	
	II: 3	II: 4	II: 7	
GKL	III: 4	III: 5	III: 9	N/A

KLG: graduação Kellgren-Lawrence

**Tabela 2.** Desfechos para ambos os grupos em 1 e 3 meses (Mudança na linha de base, exceto TUG e WOMAC)

		1 mês			3 meses		
		f-ESWT	Placebo	valor-p	f-ESWT	Placebo	valor-p
VAS	Média (DP)	-2,97 (3,18)	-2,68 (2,33)	0,96	-2,25 (3,71)	-2,85 (2,99)	0,50
WOMAC A	Média (DP)	-3,33 (2,23)	-1,77 (2,94)	0,15	-1,55 (2,18)	-1,22 (2,86)	0,89
WOMAC B	Média (DP)	-1,44 (1,66)	-1,22 (1,20)	0,81	-12,22 (10,09)	-7,33 (11,12)	0,85
WOMAC C	Média (DP)	-17,77 (11,60)	-8,77 (7,36)	0,08	-6,11 (5,01)	-3,72 (3,09)	0,35
Lequesne	Média (DP)	-6,11 (5,01)	-3,72 (3,09)	0,35	-4,38 (5,20)	-3,55 (3,47)	0,79
TUG	Média (DP)	9,09 (2,30)	11,01 (2,85)	0,01	9,45 (2,71)	10,49 (2,55)	0,10
OMERACT-OARSI	Número de pacientes	4	4	1,00	5	4	1,00

**Tabela 3.** Aderência aos exercícios (número de pacientes)

	f-ESWT (n=9)	Placebo (n=9)	Valor-p
1 mês	7	8	0,99
3 meses	5	7	0,62

**Tabela 4.** Uso de analgésicos (número de pacientes)

	f-ESWT (n=9)	Placebo (n=9)	Valor-p
1 mês	2	2	0,99
3 meses	3	2	0,99

**Tabela 5.** Eventos Adversos (número de pacientes)

	f-ESWT (n=9)	Placebo (n=9)	Valor-p
Total EAs	2	1	0,99
Relacionados ao tratamento	0	2	0,99
EAs graves	0	0	

na OA do joelho tanto para a dor como para a incapacidade (tamanho do efeito de 0,49 e 0,52, respectivamente).<sup>27</sup> Em segundo lugar, é possível que pacientes no estudo de Zhao et al.<sup>10</sup> não foram adequadamente cegos. O equipamento ESWT produz um som particular em cada pulso emitido e o equipamento foi ajustado em 0mJ/mm<sup>2</sup> para o grupo placebo, dessa maneira não emitindo nenhum som. Em nosso estudo, o equipamento emitiu um som regular, mas não foi transmitido ao paciente devido ao probe falso. Finalmente, uma vez que a maioria dos pacientes apresentavam dor bilateral no joelho e apenas um lado foi tratado, f-ESWT pode ter sido subestimado.

Um estudo recente publicado por Lee et al.<sup>26</sup> mostrou superioridade de f-ESWT sobre o placebo. No entanto, apresenta várias fontes de viés possível: teste de etiqueta aberta sem alocação ou ocultação de alocação, sem descrição do cálculo do tamanho da amostra ou poder estatístico da análise.

Recomendamos que os estudos randomizados controlados futuros usem WOMAC A (subescala de dor) como desfecho primário, com um tamanho de amostra de pelo menos 92 pacientes, e incluam apenas pacientes com dor unilateral do joelho.

### Limitações do Estudo

O cálculo do tamanho da amostra foi baseado em estimativas não atendidas. Baseamos nosso cálculo em um teste usando r-ESWT sem descrição de co-intervenção. O cálculo pós-hoc mostrou que nosso estudo está sujeito a um baixo poder estatístico de 4%. No entanto, os valores de p para WOMAC A e C (dor e incapacidade) a 1 mês atingiram 0,15 e 0,08, respectivamente, e TUG foi significativamente menor no grupo f-ESWT no 1º mês. A má resposta do VAS geral pode resultar de: não ser específico da tarefa (isto é, andar); apenas um joelho tratado; os pacientes aumentam a funcionalidade até atingir o nível basal da dor. Escolher WOMAC A como resultado primário pode ser preferível.

A sensibilização central não foi abordada no nosso estudo. Poderia potencialmente diminuir o tamanho do efeito da nossa intervenção, uma vez que esses pacientes apresentam dor mais ampla e intensa.<sup>28,29</sup> Devido ao pequeno tamanho da amostra, não realizamos uma análise de subgrupos por GKL. Não podemos excluir que diferentes notas respondam de forma diferente a este tratamento.

Exigir educação secundária pode ter dificultado a nossa taxa de recrutamento, como

estamos em um país com baixa escolaridade. No entanto, queríamos que os sujeitos compreendessem completamente questionários como o índice WOMAC e Lequesne.

## CONCLUSÃO

Descobrimos que o f-ESWT não foi superior ao placebo para AO de joelho. Este ensaio clínico randomizado foi insuficiente para detectar diferenças neste estudo. Os novos ensaios devem usar o WOMAC A como resultado primário e recrutar pelo menos 92 pacientes com dor unilateral.

## REFERÊNCIAS

- Cross M, Smith E, Hoy D, Nolte S, Ackerman I, Fransen M, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1323-30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204763>
- McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22(3):363-88. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2014.01.003>
- Crum LA. Cavitation microjets as a contributory mechanism for renal calculi disintegration in ESWL. *J Urol*. 1988;140(6):1587-90. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)42132-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(17)42132-X)
- Chen TW, Lin CW, Lee CL, Chen CH, Chen YJ, Lin TY, et al. The efficacy of shock wave therapy in patients with knee osteoarthritis and popliteal cyamella. *Kaohsiung J Med Sci*. 2014;30(7):362-70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kjms.2014.03.006>
- Gerdesmeyer L, Wagenpfeil S, Haake M, Maier M, Loew M, Wortler K, et al. Extracorporeal shock wave therapy for the treatment of chronic calcifying tendonitis of the rotator cuff: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290(19):2573-80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.290.19.2573>
- Mariotto S, Cavaliere E, Amelio E, Ciampa AR, de Prati AC, Marlinghaus E, et al. Extracorporeal shock waves: from lithotripsy to anti-inflammatory action by NO production. *Nitric Oxide*. 2005;12(2):89-96. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.niox.2004.12.005>
- Pettrone FA, McCall BR. Extracorporeal shock wave therapy without local anesthesia for chronic lateral epicondylitis. *J Bone Joint Surg Am*. 2005;87(6):1297-304.
- Vulpiani MC, Vetrano M, Trischitta D, Scarcello L, Chizzi F, Argento G, et al. Extracorporeal shock wave therapy in early osteonecrosis of the femoral head: prospective clinical study with long-term follow-up. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2012;132(4):499-508. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00402-011-1444-9>
- Zhao Z, Ji H, Jing R, Liu C, Wang M, Zhai L, et al. Extracorporeal shock-wave therapy reduces progression of knee osteoarthritis in rabbits by reducing nitric oxide level and chondrocyte apoptosis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2012;132(11):1547-53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00402-012-1586-4>
- Zhao Z, Jing R, Shi Z, Zhao B, Ai Q, Xing G. Efficacy of extracorporeal shockwave therapy for knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *J Surg Res*. 2013;185(2):661-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2013.07.004>
- Lohrer H, Nauck T, Korakakis V, Malliaropoulos N. Historical ESWT paradigms are overcome: a narrative review. *Biomed Res Int*. 2016;2016:3850461. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/3850461>
- Shimpi RK, Jain RJ. Role of extracorporeal shock wave therapy in management of Peyronie's disease: a preliminary report. *Urology annals*. 2016;8(4):409-17. DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/0974-7796.192100>
- Yahata K, Kanno H, Ozawa H, Yamaya S, Tateda S, Ito K, et al. Low-energy extracorporeal shock wave therapy for promotion of vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis and improvement of locomotor and sensory functions after spinal cord injury. *J Neurosurg Spine*. 2016;25(6):745-55. DOI: <http://dx.doi.org/10.3171/2016.4.SPINE15923>
- Peng YZ, Zheng K, Yang P, Wang Y, Li RJ, Li L, et al. Shock wave treatment enhances endothelial proliferation via autocrine vascular endothelial growth factor. *Genetics and molecular research: GMR*. 2015;14(4):19203-10. DOI: <http://dx.doi.org/10.4238/2015.December.29.30>
- Goertz O, von der Lohe L, Lauer H, Khosrawipour T, Ring A, Daigeler A, et al. Repetitive extracorporeal shock wave applications are superior in inducing angiogenesis after full thickness burn compared to single application. *Burns*. 2014;40(7):1365-74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2014.01.019>
- Hatanaka K, Ito K, Shindo T, Kagaya Y, Ogata T, Eguchi K, et al. Molecular mechanisms of the angiogenic effects of low-energy shock wave therapy: roles of mechanotransduction. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2016;311(3):C378-85.
- Gao F, Sun W, Li Z, Guo W, Wang W, Cheng L, et al. Extracorporeal shock wave therapy in the treatment of primary bone marrow edema syndrome of the knee: a prospective randomised controlled study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:379. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12891-015-0837-2>
- Sansone V, Romeo P, Lavanga V. Extracorporeal Shock Wave Therapy Is Effective in the Treatment of Bone Marrow Edema of the Medial Compartment of the Knee: A Comparative Study. *Med Princ Pract*. 2017;26(1):23-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000452836>
- Cheng JH, Wang CJ, Su SH, Huang CY, Hsu SL. Next-generation sequencing identifies articular cartilage and subchondral bone miRNAs after ESWT on early osteoarthritis knee. *Oncotarget*. 2016;7(51):84398-407. DOI: <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.11331>
- Murata R, Nakagawa K, Ohtori S, Ochiai N, Arai M, Saisu T, et al. The effects of radial shock waves on gene transfer in rabbit chondrocytes in vitro. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15(11):1275-82. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2007.04.001>
- Takahashi N, Ohtori S, Saisu T, Moriya H, Wada Y. Second application of low-energy shock waves has a cumulative effect on free nerve endings. *Clin Orthop Relat Res*. 2006;443:315-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.blo.0000188064.56091.a7>
- Wu YH, Lun JJ, Chen WS, Chong FC. The electrophysiological and functional effect of shock wave on peripheral nerves. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2007;2007:2369-72.
- Ohtori S, Inoue G, Mannoji C, Saisu T, Takahashi K, Mitsuhashi S, et al. Shock wave application to rat skin induces degeneration and reinnervation of sensory nerve fibres. *Neurosci Lett*. 2001;315(1-2):57-60.
- Bolt DM, Burba DJ, Hubert JD, Strain GM, Hosgood GL, Henk WG, et al. Determination of functional and morphologic changes in palmar digital nerves after nonfocused extracorporeal shock wave treatment in horses. *Am J Vet Res*. 2004;65(12):1714-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.2460/ajvr.2004.65.1714>
- Imamura M, Alamino S, Hsing WT, Alfieri FM, Schmitz C, Battistella LR. Radial extracorporeal shock wave therapy for disabling pain due to severe primary knee osteoarthritis. *J Rehabil Med*. 2017;49(1):54-62. DOI: <http://dx.doi.org/10.2340/16501977-2148>
- Lee JH, Lee S, Choi S, Choi YH, Lee K. The effects of extracorporeal shock wave therapy on the pain and function of patients with degenerative knee arthritis. *Journal of physical therapy science*. 2017;29(3):536-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1589/jpts.29.536>
- Fransen M, McConnell S, Harmer AR, Van der Esch M, Simic M, Bennell KL. Exercise for osteoarthritis of the knee: a Cochrane systematic review. *Br J Sports Med*. 2015;49(24):1554-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bjsports-2015-095424>
- Lluch Girbes E, Duenas L, Barbero M, Falla D, Baert IA, Meeus M, et al. Expanded Distribution of Pain as a Sign of Central Sensitization in Individuals With Symptomatic Knee Osteoarthritis. *Phys Ther*. 2016;96(8):1196-207. DOI: <http://dx.doi.org/10.2522/ptj.20150492>
- Edwards RR, Dolman AJ, Martel MO, Finan PH, Lazaridou A, Cornelius M, et al. Variability in conditioned pain modulation predicts response to NSAID treatment in patients with knee osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:284. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12891-016-1124-6>