

Osteoartrose do tornozelo

Alexandre Leme Godoy dos Santos
Marco Túlio Costa

DEFINIÇÃO

- A osteoartrose é uma síndrome caracterizada por degeneração da cartilagem articular, alterações do osso subcondral, alterações inflamatórias intra-articulares, crescimento ósseo periarticular, causando dor e perda funcional do membro afetado.¹⁻³ Atualmente, essa síndrome ainda não apresenta cura efetiva através dos métodos de prevenção, de diminuição de sua progressão ou de tratamento sintomático propostos.^{1,2,4,5}
- A osteoartrose afeta cerca de 15% da população mundial adulta, o que a torna uma doença de alto impacto socioeconômico para o indivíduo, bem como para toda a sociedade.⁶ Isso representa, nos Estados Unidos, por exemplo, um custo aproximado de 60 bilhões de dólares/ano para o tratamento direto dessa degeneração.^{1,6,7}
- Os fatores de risco universais mais importantes são: idade, sobrecarga articular excessiva e lesões articulares - fraturas e lesões ligamentares.^{1,6}
- A osteoartrose da articulação tibiotársica está presente em 4,4% dos pacientes que procuram atendimento ortopédico, devido à osteoartrose dos membros inferiores.
- Diferentemente da degeneração articular do quadril (58%) e do joelho (67%), a osteoartrose do tornozelo é de origem primária em apenas 9% dos casos. As causas secundárias - artrite reumatoide, hemocromatose, hemofilia ou osteonecrose - estão presentes em 13% dos casos. A etiologia pós-traumática é a principal causa, representando 78% das causas de degeneração articular tibiotársica, sendo 62% devido a fraturas ao redor do tornozelo e 16% devido a lesões ligamentares.⁷⁻⁹
- Pessoas com artrose do tornozelo tendem a ser mais jovens do que os demais pacientes com degeneração articular dos membros inferiores e apresentam perda funcional mais acelerada, com progressão para os estágios finais da doença entre 10 e 20 anos, após o início da lesão.⁹

FISIOPATOGENIA

- Diversas características anatômicas e biomoleculares do tornozelo são fatores determinantes para entender a susceptibilidade a degeneração da cartilagem dessa articulação.
- A área articular total da tibiotársica é de 350mm² e está submetida a 500N de força, enquanto o quadril e o joelho, com áreas articulares de, respectivamente, 1.100mm² e 1.120mm², são submetidas à mesma força.¹⁰⁻¹² Assim a pressão sobre a cartilagem articular do tornozelo pode ser até três vezes maior do que nas demais articulações dos membros inferiores. De toda forma, a distribuição de carga nas articulações congruentes, como o tornozelo e o quadril, diferem da distribuição de carga no joelho, distribuindo as forças compressivas em uma área maior, possivelmente permitindo que cartilagem do tornozelo seja mais fina que a cartilagem

do joelho. A espessura da cartilagem articular no tornozelo varia entre 1,0mm e 1,62mm, sendo mais fina do que a do quadril (de 1,35mm a 2,0mm) e que a do joelho (de 1,69 a 2,55mm).¹³

- Os estudos biomoleculares comparativos em humanos mostram a cartilagem do tornozelo com maior densidade de sulfato de glicosaminoglicanos, menor módulo de equilíbrio, menor rigidez dinâmica, menor componente de água e menor permeabilidade hidráulica do que a do joelho. Essas propriedades influenciam a capacidade de deformação à compressão durante o ciclo de carga.^{14,15} A organização do colágeno da cartilagem do tornozelo e do joelho se assemelham, porém a distribuição dos condrócitos é diferente. No tornozelo, na camada superficial da cartilagem, os condrócitos se apresentam agrupados.¹⁶
- Associado a essas características, o tecido de cartilagem do tornozelo submetido à lesão mostra aumento da síntese de colágeno, sendo os condrócitos do tornozelo metabolicamente mais ativos que os do joelho, apresentando maior viragem de *aggrecan*, maior sensibilidade a estímulos anabólicos, seguidos por remoção de interleucina-1 e menor resposta do condrócito a estímulos inflamatórios.¹⁷⁻²⁰
- Somam-se como fatores determinantes na fisiopatogenia: maus-alinhamentos estruturais ou adquiridos do membro inferior, desequilíbrio e fraqueza muscular ao redor da articulação tibiotársica, idade, gênero, raça e predisposição genética.^{2,6}

DIAGNÓSTICO E SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO

- A apresentação clínica é na forma de dor na região da interlinha articular, associada ou não a aumento de volume (derrame articular), e limitação da amplitude de movimento articular, da função, do trabalho e das atividades de lazer. Tal condição pode diminuir a qualidade de vida, como doenças como osteoartrose do quadril, insuficiência renal dialítica, insuficiência cardíaca congestiva ou radiculopatia.²¹ Outras alterações clínicas associadas são atrofia muscular da perna e alterações do padrão de marcha, principalmente, mudanças na cinemática e na cinética.²²⁻²⁵
- A investigação inicial por imagem é realizada com radiografias com carga que podem mostrar diferentes graus de diminuição do espaço articular, formação de osteófitos, de esclerose e de cistos subondrais. O Sistema de Classificação Morrey e Wiedeman é baseado nesses achados radiográficos.^{26,27}
- A ressonância magnética (RM) corresponde ao exame de imagem não invasivo mais sensível e específico para avaliar a cartilagem articular e, por meio de protocolos de aquisição e de análise de imagem específicos, também permite acessar a morfologia e a composição bioquímica desse tecido.²⁸
- A localização precisa, o tamanho da área acometida e a profundidade da lesão cartilaginosa são fundamentais para a seleção da opção de tratamento. Dessa forma protocolos de ressonância voltados para a cartilagem e equipamentos com maiores campos magnéticos, de três a sete Teslas, melhoram a visualização da cartilagem e das lesões associadas.²⁹⁻³²
- Novas técnicas de RM para estudo da cartilagem, como a análise quantitativa volumétrica, o mapeamento dGEMRIC, o mapeamento T1-rho, o mapa T2 e a RM com sódio-23 permitem acessar a microestrutura e, indiretamente, aspectos funcionais da cartilagem do tornozelo, melhorando o diagnóstico e o tratamento das lesões condrais e osteocondrais.³⁰⁻³³
- Recentemente, a técnica de SPECT possibilitou associar as informações morfológicas e bioquímicas na investigação da osteoartrose do tornozelo, mostrando-se útil para localização da degeneração ativa, especialmente, em áreas onde o número e configuração da articulação são complexos.³⁴⁻³⁶

ALGORITMO DE TRATAMENTO ESTAGIADO

- A decisão pelo tratamento depende da intensidade da dor e da limitação funcional, do grau de degeneração articular, da etiologia, da localização articular, da condição sistêmica, da qualidade óssea, do alinhamento do membro inferior, da estabilidade ligamentar, da idade, seguindo os estágios propostos pelo algoritmo de tratamento. (*Figura 1*)

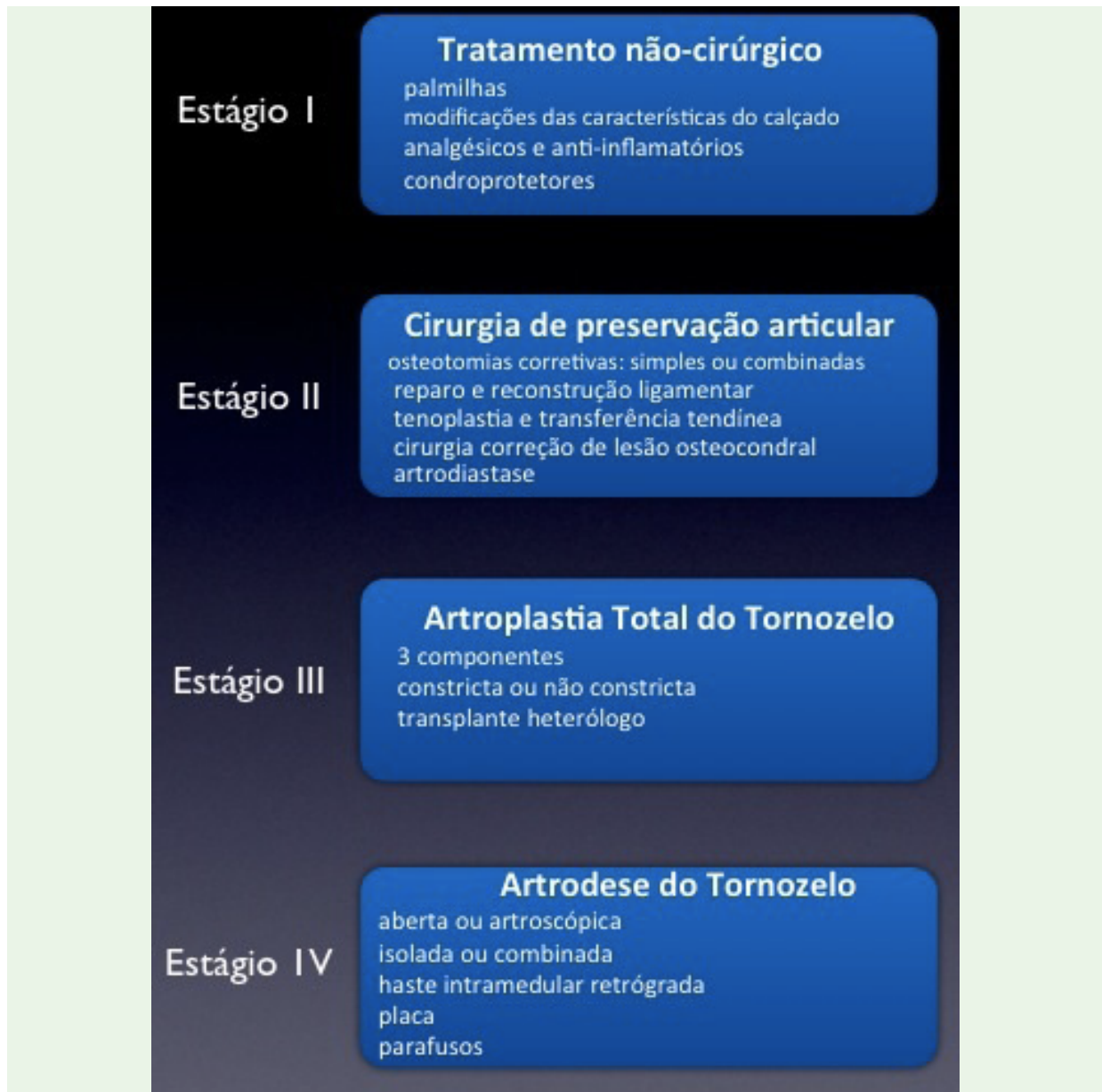


FIGURA 1 | Algoritmo de tratamento estagiado da osteoartrose tibiotársica

TRATAMENTO NÃO-CIRÚRGICO

ESTÁGIO I

- Principalmente indicado para pacientes com osteoartrose leve ou moderada, dor leve e não diária, pequena limitação funcional, de qualquer etiologia, boa qualidade óssea, adequado alinhamento do membro inferior, com articulação estável, em qualquer faixa etária.

- Os objetivos são: melhorar a sintomatologia, manter a amplitude de movimento articular remanescente e prover situação para adequado tratamento cirúrgico futuro.
- **Órteses e palmilhas**
 - As órteses e palmilhas para o tratamento da artrose do tornozelo devem atuar mantendo a articulação em posição neutra durante a marcha. Algumas órteses também limitam a mobilidade do tornozelo no plano sagital, reduzindo, assim, a instabilidade articular e a sobrecarga sobre a cartilagem lesada.³⁷
 - Apesar de estudos mostrarem resultados satisfatórios com o uso de palmilhas corretivas no tratamento da osteoartrose do joelho (com deformidade em varo)^{38,39}, o mesmo não foi observado para o tratamento da osteoartrose do tornozelo.^{37,40}
- **Analgésicos e anti-inflamatórios**
 - Os analgésico e os anti-inflamatórios apresentam efeitos comprovados para a dor, sendo que o segundo mostra ainda alívio adicional na osteoartrose ativa.
 - No entanto, devido a vários efeitos colaterais sistêmicos e pelo fato de não evitarem a progressão da degeneração, são medicamentos não utilizados como uma solução a longo prazo.
- **Fisioterapia**
 - Nos casos de OA tornozelo leve e moderada, a fisioterapia pode ajudar na preservação da amplitude de movimento e aumentar a estabilidade articular dinâmica, por meio do fortalecimento muscular, o que é útil, inclusive, no tratamento futuro com artroplastia total do tornozelo.⁸
- **Viscossuplementação**
 - Atualmente há um aumento significativo no interesse pela viscossuplementação intra-articular de ácido hialurônico no tornozelo como opção de tratamento para degeneração articular.⁴¹
 - Em pacientes com OA, os condrócitos, assim como as células sinoviais, produzem níveis aumentados de citocinas inflamatórias, como a interleucina 1 β (IL-1 β) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), que, por sua vez, diminuem a síntese de colágeno e aumentam mediadores catabólicos, como metaloproteinases (MMPs) e outros mediadores inflamatórios, como interleucina 8 (IL-8), interleucina 6 (IL-6), prostaglandina E2 (PGE2) e óxido nítrico (NO).^{42,43} Uma proteína chave no processo patológico da OA é a CD44, encontrada na superfície de condrócitos, sinovióblastos e macrófagos e que é capaz de inibir a síntese de citocinas inflamatórias, quando ligada ao AH.⁴⁴
 - O ácido hialurônico é um importante modulador, principalmente por meio da interação com receptores CD44 presente nos sinoviócitos “fibroblast-like”.⁴⁵ Portanto, além dos efeitos mecânicos de promover melhor distribuição de forças, de diminuir a pressão sobre os condrócitos e de recuperar as propriedades reológicas do líquido sinovial⁴⁷, o ácido hialurônico também atua bioquimicamente, diminuindo a expressão gênica das citocinas e das enzimas associadas à OA, diminuindo a produção de prostaglandinas e a concentração intra-articular de metaloproteinases.^{46,48}
 - Mei-Dan et al.⁴⁹ estudaram 16 pacientes com OA tornozelo sintomático, que receberam injeções intra-articulares de 25mg de hialuronato de sódio durante cinco semanas consecutivas. Houve uma melhora de 20% na amplitude de movimento e uma redução significativa na dor avaliada pela escala visual analógica e pontuações do tornozelo e do retropé.

- Sun et al.⁵⁰ observaram melhora da dor e da função do tornozelo em uma série de cinquenta pacientes com artrose do tornozelo tratados com três injeções intra-articulares semanais de ácido hialurônico. Outra série de casos prospectiva revelou que Hylan GF 20 (Novartis) era eficaz em reduzir significativamente a dor associada com OA do tornozelo, efeito que parece durar, mesmo após seis a sete meses de tratamento.⁵¹
- A segurança parece ser semelhante ao das aplicações amplamente executadas no tratamento de OA de diversas articulações, tais como no joelho, quadril, ombro e mão.⁵¹⁻⁵⁶
- Achados de meta-análises sugerem que a viscosuplementação com HA intra-articular pode reduzir significativamente a dor em pacientes com OA tornozelo em comparação com o estado antes do tratamento e que essa opção de tratamento é superior a outras terapias conservadoras em pacientes sintomáticos. Contudo não há consenso quanto ao número total de injeções e o volume a ser utilizado por dose para que se consiga um resultado terapêutico satisfatório.⁵⁷

TRATAMENTO CIRÚRGICO

ESTÁGIO II

◦ **Cirurgia de preservação articular**

- Principalmente indicado para pacientes com osteoartrose moderada, dor diária de intensidade significativa, limitação funcional pequena ou moderada, de etiologia pós-traumática ou primária, com boa qualidade óssea, com assimetria de alinhamento dos membros inferiores, instabilidade articular, faixa etária de não idosos, sem comorbidades sistêmicas.
- Os objetivos são restabelecer a biomecânica, o alinhamento e a estabilidade articular, desacelerar a evolução da degeneração articular permitindo postergar procedimentos mais invasivos.

◦ **Desbridamento articular**

- Há controvérsia sobre o valor de desbridamento articular no tratamento de tornozelo AO.⁵⁸ Estudos realizados em pacientes com artrose do joelho indicam que a lavagem articular e o desbridamento na ausência de causas mecânicas que justifiquem o procedimento proporcionam alívio da dor apenas no curto prazo.^{59,60} Assim há maior evidência de que o desbridamento com abordagem de todos os fatores concomitantes envolvidos na etiologia da OA - remoção de osteófitos e de corpos soltos, a ressecção de tecido cicatricial e de tecido sinovial hipertrófico e técnicas de reparo de defeitos osteocondrais cartilagem focais - apresentam melhora da dor, do edema e da rigidez no curto e no médio prazo.^{58, 61,62}

◦ **Desbridamento articular artroscópico**

- Lesões específicas associadas à OA, como osteófitos, corpos soltos e defeitos condrais, podem ser tratados com artroscopia. No entanto apresenta resultados piores em comparação a outros diagnósticos.⁶⁰⁻⁶²

◦ **Artrodiastase**

- Acredita-se que a aplicação de tração em uma articulação possa otimizar a nutrição e as propriedades de reparação por meio da retirada da carga. Isso é realizado com o uso

de fixadores externos, que permitem a distração na linha articular, com manutenção do movimento articular, o que tem efeitos positivos na pressão do fluido articular. Aldegheri et al.⁶³ descreveram este procedimento para o tratamento de lesões degenerativas do quadril em pacientes jovens em 1979.

- Alguns trabalhos mostram resultados satisfatórios com esse tipo de abordagem em pequenas séries de casos,⁶⁴⁻⁶⁶ porém essa opção deve ser entendida como um procedimento não definitivo, com o objetivo de postergar a artroplastia ou a artrodese do tornozelo, sendo indicado para pacientes jovens.
- **Osteotomias**
 - Em pacientes com assimetria de alinhamento dos membros inferiores (varo ou valgo) associados à OA tornozelo, a cirurgia de realinhamento é um tratamento alternativo à fusão ou à artroplastia em casos selecionados.
 - As osteotomias podem ser simples - tíbia e fíbula -, ou combinadas - perna e calcâneo -, associadas ou não a procedimentos de partes moles.⁶⁷
 - O objetivo é o de transferir a carga de áreas com cartilagem danificada para as áreas com boa qualidade de cartilagem, melhorando a congruência articular, desacelerando a progressão da OA e reduzindo a dor.
 - Pagenstert et al.⁶⁸ encontraram melhora do score AOFAS no seguimento de 5 anos, em 35 pacientes consecutivos com OA pós-traumática, tratados com realinhamento da perna e do retropé.
 - A seleção acurada dos pacientes e a adequada correção do ângulo de alinhamento articular são cruciais para o sucesso.^{68,69}
- **Tratamento de lesão osteocondral - reparo de defeitos osteocondrais cartilagem focais**

Microfraturas

- O procedimento de microfraturas consiste na realização de pequenas perfurações no osso subcondral, após a regularização da lesão associada à remoção da camada calcificada da cartilagem articular. Este procedimento tem como princípio a obtenção de um coágulo formado por células mesenquimais provenientes da medula óssea.
- Mais recentemente, alguns centros vêm utilizando concentrados de aspirado medular (contendo células mesenquimais), seguindo a mesma linha de raciocínio do procedimento de microfraturas, porém sem agredir o osso subcondral. Este procedimento encontra-se em desenvolvimento e em estudo. A lógica dele baseia-se na obtenção de um conteúdo de células pluripotentes, teoricamente, numa concentração superior à da microfratura, sem agredir o osso subcondral. Estudos em animais vêm demonstrando a formação de um tecido de reparo superior 70 comparando o uso de concentrado de aspirado medular com o procedimento de microfraturas. Além disso diversos estudos clínicos descrevem incidência de alterações significativas do osso subcondral (como cistos ósseos e osteófitos intra-lesionais) após procedimentos de microfratura.^{71,72}
- Os fatores de mau prognóstico deste procedimento são o tamanho da lesão, quando acima de 1,5cm², o que significa um diâmetro maior do que 1,2cm⁷³; lesões não contidas e a presença de lesões císticas associadas à lesão osteocondral.⁷⁴

Transferência osteocondral autóloga

- A transferência osteocondral baseia-se na utilização de um cilindro osteocondral obtido de uma área de baixa demanda, usualmente do joelho: da região intercondilar, da porção lateral da tróclea imediatamente proximal à área de carga do côndilo lateral ou da crista lateral proximal da tróclea.
- Este procedimento é indicado para lesões de até 2cm² de área, com acometimento da cartilagem isoladamente ou da cartilagem com o osso subcondral, como nas osteocondrites dissecantes. O principal fator limitante na realização de transferência osteocondral consiste na morbidade da área doadora, restringindo a quantidade e o tamanho dos cilindros a serem utilizados.

Implante autólogo de condrócitos

- O implante autólogo de condrócitos consiste numa terapia celular para o tratamento de lesões da cartilagem articular em que, inicialmente, realiza-se uma biópsia de cartilagem para cultivo dos condrócitos. Esta expansão celular é realizada num laboratório por, aproximadamente, seis semanas. Num segundo procedimento cirúrgico, realiza-se o desbridamento da lesão e o implante de condrócitos. Nas primeiras gerações, este implante era realizado com o uso de uma membrana de periósteo, mas, atualmente, utiliza-se membrana de colágeno (semeada durante a cirurgia ou com as células previamente cultivadas na membrana).

ESTÁGIO 3

◦ Artroplastia Total do Tornozelo (ATT)

- Principalmente indicado para pacientes com osteoartrose grave, dor diária de intensidade importante, elevada limitação funcional, de qualquer etiologia, com boa qualidade óssea, com adequado alinhamento dos membros inferiores ou com assimetria leve, com articulação estável, na faixa etária não idosos e com ausência de comorbidades sistêmicas graves.
- Os objetivos são: restaurar o arco de movimento funcional, eliminar a dor e melhorar a qualidade de vida.
- Os desenhos iniciais das próteses totais de tornozelo começaram nos anos 1970 e, apesar das elevadas taxas de insucesso vividas com as primeiras gerações de próteses,⁷⁵ vários grupos seguiram pesquisando e, hoje, dispomos de diferentes implantes que se aproximam das exigências anatômicas e funcionais dessa articulação.
- Essa evolução resultou na melhora nos resultados, tornando esse procedimento mais popular no tratamento da osteoartrose do tornozelo.⁷⁶
- A análise da literatura aponta como principal avanço o conceito do “apoio móvel”, no qual os componentes protéticos se relacionam com vários graus de liberdade, sem que ocorra constrição da articulação. As próteses de terceira geração, dotadas de três elementos - componente tibial, componente talar e componente intermediário - são as mais bem sucedidas até o presente momento.⁷⁷⁻⁷⁹
- Contudo a ATT ainda apresenta elevadas taxas de complicação em comparação às de artroplastias do joelho e do quadril.⁸⁰ As complicações intraoperatórias devem-se às dificuldades de alinhamento dos componentes, cortes ósseos e fraturas dos maléolos; e, no período pós-operatório, estão relacionadas à deiscência da incisão cirúrgica e a infecção.^{78,81} A longo prazo, a maior complicação é a soltura asséptica dos componentes tibial ou talar,

seguida de fratura por estresse, de retração capsular e de tecidos moles periarticulares.⁸²

- Assim a seleção minuciosa de pacientes é fundamental para o sucesso desse procedimento.
- As contraindicações incluem osteonecrose, doença vascular periférica grave, neuropatia periférica, infecção articular recente ou prévia, instabilidade ligamentar grave, grande desalinhamento membro inferior, má qualidade óssea.⁸
- Há, ainda, a opção de substituição articular completa, por meio de aloenxerto bipolar da articulação tibiotársica a fresco, procedimento que representa uma alternativa útil em doentes cuidadosamente selecionados, principalmente em pacientes jovens e ativos, permitindo o alívio da dor e a manutenção da mobilidade articular funcional. Contudo são necessários mais estudos sobre o comportamento imunológico da cartilagem transplantada nesse tipo de procedimento.⁸³⁻⁸⁵

ESTÁGIO 4

◦ **Artrodese**

- Principalmente indicado para pacientes com osteoartrose grave, dor diária de intensidade importante, elevada limitação funcional, de qualquer etiologia, com boa qualidade óssea, com adequado alinhamento dos membros inferiores ou com assimetria leve, com articulação estável, nas faixa etárias de idosos e de adultos jovens com ausência de comorbidades sistêmicas graves.
- Os objetivos são: restabelecer o alinhamento do membro inferior e eliminar a dor.

◦ **Tibiotársica e tibiototalcalcaneana**

- Pacientes com OA tornozelo avançada sem indicação para artroplastia total do tornozelo e aqueles que apresentam falha da ATT representam a parcela de pacientes que podem se beneficiar desse procedimento de salvamento. Muitas técnicas cirúrgicas e materiais de fixação já foram descritos na literatura.⁸⁶⁻⁸⁸
- A opção entre artrodese tibiotalar ou tibiototalcalcaneana dependerá da condição de degeneração, da dor e do alinhamento da articulação subtalar.
- Este procedimento tem, geralmente, bom resultado funcional e elevada taxa de alívio sintomático. Sem dúvida, o posicionamento adequado da fusão articular, no intraoperatório, tem impacto direto nos resultados clínicos alcançados. Dessa forma as angulações de 5° de angulação em valgo, cerca de 5° a 10° da rotação externa e posição em neutro na flexo-extensão do tornozelo devem ser alcançados.⁸⁹
- Como desvantagens temos: tempo de recuperação pós-operatória até atingir a consolidação, índices de não união dolorosa, discrepância de comprimento entre os membros inferiores, edema crônico, soltura do implante e fratura peri-implante.^{88,89}

REFERÊNCIAS

1. Buckwalter JA, Saltzman C, Brown T. The impact of osteoarthritis. Clin Orthop Rel Res. 2004;(427 Suppl):S6–15.
2. Division of Adult and Community Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Disponível em: <http://www.cdc.gov/arthritis/basics/osteoarthritis.htm>.

3. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, Arnold LM, Choi H, Deyo RA, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):26-35.
4. Martel-Pelletier J, Boileau C, Pelletier JP, Roughley PJ. Cartilage in normal and osteoarthritis conditions. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22(2):351-84.
5. de Lange-Brokaar BJ, Ioan-Facsinay A, van Osch GJ, Zuurmond AM, Schoones J, Toes RE, et al. Synovial inflammation, immune cells and their cytokines in osteoarthritis: a review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012;20(12):1484-99.
6. Felson DT. The epidemiology of osteoarthritis: prevalence and risk factors. In: Kuettner KE, Goldberg VM, editors. *Osteoarthritis disorders*. Rosemont, IL: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 1995. p. 13–24.
7. Brown TD, Johnston RC, Saltzman CL, Marsh JL, Buckwalter JA. Posttraumatic osteoarthritis: a first estimate of incidence, prevalence, and burden of disease. *J Orthop Trauma.* 2006;20(10):739-44.
8. Horisberger M, Valderrabano V, Hintermann B. Posttraumatic ankleosteoarthritis after ankle-related fractures. *J Orthop Trauma.* 2009;23(1):60-7.
9. Valderrabano V, Horisberger M, Russell I, Dougall H, Hintermann B. Etiology of ankle osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res.* 2009;467(7):1800-6.
10. Chang KV, Hsiao MY, Chen WS, Wang TG, Chien KL. Effectiveness of Intra-Articular Hyaluronic Acid for Ankle Osteoarthritis Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013;94(5):951-60.
11. Kimizuka M, Kurosawa H, Fukubayashi T. Load-bearing pattern of the ankle joint: contact area and pressure distribution. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1980;96(1):45–49.
12. Ihn JC, Kim SJ, Park IH. In vitro study of contact area and pressure distribution in the human knee after partial and total meniscectomy. *Int Orthop.* 1993;17(4):214–8.
13. Brown TD, Shaw DT. In vitro contact stress distributions in the natural human hip. *J Biomech.* 1983;16(6):373–384.
14. Shepherd DE, Seedhom BB. Thickness of human articular cartilage in joints of the lower limb. *Ann Rheum Dis.* 1999;58(1):27-34.
15. Treppo S, Koepp H, Quan EC, Cole AA, Kuettner KE, Grodzinsky AJ. Comparison of biomechanical and biochemical properties of cartilage from human knee and ankle pairs. *J Orthop Res.* 2000;18(5):739–48.
16. Kuettner KE, Cole AA. Cartilage degeneration in different human joints. *Osteoarthritis Cartilage.* 2005;13(2):93-103.
17. Hendren L, Beeson P. A review of the differences between normal and osteoarthritis articular cartilage in human knee and ankle joints. *Foot (Edinb).* 2009;19(3):171-6.
18. Aurich M, Squires GR, Reiner A, Mollenhauer JA, Kuettner KE, Poole AR, et al. Differential matrix degradation and turnover in early cartilage lesions of human knee and ankle joints. *Arthritis Rheum.* 2005;52(1):112–9.
19. Eger W, Schumacher BL, Mollenhauer J, Kuettner KE, Cole AA. Human knee and ankle cartilage explants: catabolic differences. *J Orthop Res.* 2002;20(3):526–34.
20. Kang Y, Koepp H, Cole AA, Kuettner KE, Homandberg GA. Cultured human ankle and knee cartilage differ in susceptibility to damage mediated by fibronectin fragments. *J Orthop Res.* 1998;16(5):551–556.
21. Cole AA, Kuettner KE. Molecular basis for differences between human joints. *Cell Mol Life Sci.* 2002;59(1):19-26.

22. Saltzman CL, Zimmerman MB, O'Rourke M, Brown TD, Buckwalter JA, Johnston R. Impact of comorbidities on the measurement of health in patients with ankle osteoarthritis. *J Bone Joint Surg Am.* 2006;88(11):2366-72.
23. Valderrabano V, von Tscharner V, Nigg BM, Hintermann B, Goepfert B, Fung TS, Frank CB, Herzog W. Lower leg muscle atrophy in ankle osteoarthritis. *J Orthop Res.* 2006;24(12):2159-69.
24. Thomas R, Daniels TR, Parker K. Gait analysis and functional outcomes following ankle arthrodesis for isolated ankle arthritis. *J Bone Joint Surg Am.* 2006;88(3):526-35.
25. Nüesch C, Huber C, Pagenstert G, von Tscharner V, Valderrabano V. Muscle activation of patients suffering from asymmetric ankle osteoarthritis during isometric contractions and level walking - a time-frequency analysis. *J Electromyogr Kinesiol.* 2012;22(6):939-46.
26. Nüesch C, Valderrabano V, Huber C, von Tscharner V, Pagenstert G. Gait patterns of asymmetric ankle osteoarthritis patients. *Clin Biomech (Bristol, Avon).* 2012;27(6):613-8.
27. Morrey BF, Wiedeman GP Jr. Complications and long-term results of ankle arthrodeses following trauma. *J Bone Joint Surg Am.* 1980;62(5):777-84.
28. Muehleman C, Fogarty D, Reinhart B, Tzvetkov T, Li J, Nesch I. In-laboratory diffraction-enhanced X-ray imaging for articular cartilage. *Clin Anat.* 2010;23(5):530-8.
29. Lang P, Yoshioka H, Steines D, Nöbauer-Huhmann IM, Imhof H. Magnetic resonance tomography (MRI) of joint cartilage. Current status of knowledge and new developments. *Radiologe.* 2000;40(12):1141-8.
30. Link TM, Stahl R, Woertler K. Cartilage imaging: motivation, techniques, current and future significance. *Eur Radiol.* 2007;17(5):1135-46.
31. Welsch GH, Mamisch TC, Hughes T, Zilkens C, Quirbach S, Scheffler K, et al. In vivo biochemical 7.0 Tesla magnetic resonance: preliminary results of dGEMRIC, zonal T2, and T2* mapping of articular cartilage. *Invest Radiol.* 2008;43(9):619-26.
32. Strickland CD, Kijowski R. Morphologic imaging of articular cartilage. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2011;19(2):229-48.
33. Forney M, Subhas N, Donley B, Winalski CS. MR imaging of the articular cartilage of the knee and ankle. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2011;19(2):379-405.
34. Jazrawi LM, Alaia MJ, Chang G, Fitzgerald EF, Recht MP. Advances in magnetic resonance imaging of articular cartilage. *J Am Acad Orthop Surg.* 2011;19(7):420-9.
35. Pagenstert GI, Barg A, Leumann AG, Rasch H, Müller-Brand J, Hintermann B, et al. SPECT-CT imaging in degenerative joint disease of the foot and ankle. *J Bone Joint Surg Br.* 2009;91(9):1191-6.
36. Knupp M, Pagenstert GI, Barg A, Bolliger L, Easley ME, Hintermann B. SPECT-CT compared with conventional imaging modalities for the assessment of the varus and valgus malaligned hindfoot. *J Orthop Res.* 2009;27(11):1461-6.
37. Nathan M, Mohan H, Vijayanathan S, Fogelman I, Gnanasegaran G. The role of ^{99m}Tc-diphosphonate bone SPECT/CT in the ankle and foot. *Nucl Med Commun.* 2012;33(8):799-807.
38. John S, Bongiovanni F. Brace management for ankle arthritis. *Clin Podiatr Med Surg.* 2009;26(2):193-7.
39. Pham T, Maillerfert JF, Hudry C, Kieffert P, Bourgeois P, Lechevalier, et al. Laterally elevated wedged insoles in the treatment of medial knee osteoarthritis: a two-year prospective randomized controlled study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2004;12(1):46-55.
40. Toda Y, Tsukimura N. A 2-year follow-up of a study to compare the efficacy of lateral wedged insoles with subtalar strapping and in-shoe lateral wedged insoles in patients with

- varus deformity osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14(3):231-7.
41. Kitaoka HB, Crevoisier XM, Harbst K, Hansen D, Kotajarvi B, Kaufman K. The effect of custom-made braces for the ankle and hindfoot on ankle and foot kinematics and ground reaction forces. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006;87(1):130-5.
42. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Abramson SB. Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implication for the selection of new therapeutic targets. *Arthritis Rheum*. 2001;44(6):1237-47.
43. DiBattista JA, Martel-Pelletier J, Wosu LO, Sandor T, Antakly T, Pelletier JP. Glucocorticoid receptor mediated inhibition of interleukin-1 stimulated neutral metalloprotease synthesis in normal human chondrocytes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72(2):316-26.
44. Yasuda T. Hyaluronan inhibits prostaglandin E2 production via CD44 in U937 human macrophages. *Tohoku J Exp Med*. 2010;220(3):229-35.
45. Wang CT, Lin YT, Chiang BL, Lin YH, Hou SM. High molecular weight hyaluronic acid down-regulates the gene expression of osteoarthritis-associated cytokines and enzymes in fibroblast-like synoviocytes from patients with early osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14(12):1237-47.
46. Peyron JG, Balazs EA. Preliminary clinical assessment of Na-hyaluronate injection into human arthritic joints. *Pathol Biol (Paris)*. 1974;22(8):731-6.
47. Bagga H, Burkhardt D, Sambrook P, March L. Longterm effects of intraarticular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 2006;33(5):946-50.
48. Sasaki A, Sasaki K, Kontinen YT, Santavirta S, Takahara M, Takei H, et al. Hyaluronate inhibits the interleukin-1 β -induced expression of matrix metalloproteinase (MMP)-1 and MMP-3 in human synovial cells. *Tohoku J Exp Med*. 2004;204(2):99-107.
49. Mei-Dan O, Kish B, Shabat S, Masarawa S, Shteren A, Mann G, et al. Treatment of osteoarthritis of the ankle by intra-articular injections of hyaluronic acid: a prospective study. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2010;100(2):93-100.
50. Sun SF, Hsu CW, Sun HP, Chou YJ, Li HJ, Wang JL. The effect of three weekly intra-articular injections of hyaluronate on pain, function, and balance in patients with unilateral ankle arthritis. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*. 2011;93(18):1720-6.
51. Witteveen A, Giannini S, Guido G, Jerosch J, Lohrer H, Vannini F, et al. A prospective multi-centre, open study of the safety and efficacy of hylan G-F 20 (Synvisc) in patients with symptomatic ankle (talo-crural) osteoarthritis. *Foot Ankle Surg*. 2008;14(3):145-52.
52. Blaine T, Moskowitz R, Udell J, Skyhar M, Levin R, Friedlander J, et al. Treatment of persistent shoulder pain with sodium hyaluronate: a randomized, controlled trial. A multicenter study. *J Bone Joint Surg Am*. 2008;90(5):970-9.
53. Silverstein E, Leger R, Shea K. The use of intra-articular Hylan GF-20 in the treatment of symptomatic osteoarthritis of the shoulder: a preliminary study. *Am J Sports Med*. 2007;35(6):979-85.
54. Figen Ayhan F, Ustun N. The evaluation of efficacy and tolerability of Hylan GF-20 in bilateral thumb base osteoarthritis: 6 months follow-up. *Clin Rheumatol*. 2009;28(5):535-41.
55. Salini V, De Amicis D, Abate M, Natale MA, Di Iorio A. Ultrasound-guided hyaluronic acid injection in carpometacarpal osteoarthritis: short-term results. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009;22(2):455-60.
56. de Campos GC, Rezende MU, Pailo AF, Frucchi R, Camargo OP. Adding triamcinolone improves viscosupplementation: a randomized clinical trial. *Clin Orthop Relat Res*. 2013;471(2):613-20.

57. Ogilvie-Harris D, Sekyi-Otu A. Arthroscopic debridement for the osteoarthritic ankle, *Arthroscopy*. 1995;11(4):433–6.
58. Jackson R, Gilbert R, Sharkey PF. Arthroscopic debridement versus arthroplasty in osteoarthrotic knee, *J Arthroplasty*. 1997;12(4):465–70.
59. Cheng J, Ferkel R. The role of arthroscopy in ankle and subtalar degenerative joint disease, *Clin Orthop Relat Res*, 1998;(349):65–72.
60. Loong TW, Mitra AK, Tan SK. Role of arthroscopy in ankle disorder—early experience. *Ann Acad Med Singapore*. 1994;23(3):348-50.
61. Hassouna H, Kumar S, Bendall S. Arthroscopic ankle debridement: 5-year survival analysis. *Acta Orthop Belg*. 2007;73(6):737-40.
62. Aldegheri R, Trivella G, Saleh M. Articulated distraction of the hip. Conservative surgery for arthritis in young patients. *Clin Orthop Relat Res* 1994;(301):94–101.
63. Paley D, Lamm BM. Ankle joint distraction. *Foot Ankle Clin* 2005;10(4):685–98.
64. Inda DJ, Blyakher A, O'Malley MJ. Distraction arthroplasty for the ankle using the Ilizarov frame. *Tech Foot Ankle Surg*. 2003;2(4):249–53.
65. Ploegmakers JJ, van Roermund PM, van Melkebeek J, Lammens J, Bijlsma JW, Lefeber FP. et al. Prolonged clinical benefit from joint distraction in the treatment of ankle osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005;13(7):582-8.
66. Pagenstert G, Hintermann B, Barg A, Leumann A, Valderrabano V. Realignment surgery as alternative treatment of varus and valgus ankle osteoarthritis, *Clin Orthop Relat Res*. 2007;(462):156–68.
67. Pagenstert G, Leumann A, Hintermann B, Valderrabano V. Sports and recreation activity of varus and valgus ankle osteoarthritis before and after realignment surgery. *Foot Ankle Int*. 2008;29(10):985-93.
68. Cheng Y, Huang P, Hong S, Lin SY, Liao CC, Chiang HC, et al. Low tibial osteotomy for moderate ankle arthritis, *Arch Orthop Trauma Surg*. 2001;121(6):355–8.
69. Kreuz PC, Steinwachs MR, Erggelet C, Krause SJ, Konrad G, Uhl M, et al. Results after microfracture of full-thickness chondral defects in different compartments in the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14(11):1119-25.
70. Mithoefer K, Williams RJ 3rd, Warren RF, Potter HG, Spock CR, Jones EC, et al. The microfracture technique for the treatment of articular cartilage lesions in the knee. A prospective cohort study. *J Bone Joint Surg Am*. 2005;87(9):1911-20.
71. Fortier LA, Potter HG, Rickey EJ, Schnabel LV, Foo LF, Chong LR, et al. Concentrated bone marrow aspirate improves full-thickness cartilage repair compared with microfracture in the equine model. *J Bone Joint Surg Am*. 2010;92(10):1927-37.
72. Furukawa T, Eyre DR, Koide S, Glimcher MJ. Biochemical studies on repair cartilage resurfacing experimental defects in the rabbit knee. *J Bone Joint Surg Am*. 1980;62(1):79–89.
73. Cuttica DJ, Smith WB, Hyer CF, Philbin TM, Berlet GC. Osteochondral lesions of the talus: predictors of clinical outcome. *Foot Ankle Int*. 2011;32(11):1045–51
74. Hintermann B. History of total ankle arthroplasty. In: *Total ankle arthroplasty: historical overview, current concepts and future perspectives*. New York: Springer-Verlag; 2005. p. 53-63.
75. Haddad S, Coetzee J, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Nalysnyk L. Intermediate and long-term outcomes of total ankle arthroplasty and ankle arthrodesis. A systematic review of the literature. *J Bone Joint Surg Am*. 2007;89(9):1899–905.
76. Hintermann B. Short and mid-term results with STAR total ankle prosthesis. *Orthopade*. 1999;28(9):792-803.

77. Hintermann B, Valderrabano V, Dereymaeker G, Dick W. The HINTEGRA ankle: rationale and short-term results of 122 consecutive ankles. *Clin Orthop Rel Res.* 2004;(424):57-68.
78. Nery C, Fernandes TD, Réssio C, Fuchs ML, Godoy-Santos AL, Ortiz RT. Total ankle replacement: Brazilian experience with the HINTEGRA prosthesis. *Rev Bras Ortop.* 2010;45(1):92-100.
79. Gougoulas N, Khanna A, Maffulli N. How successful are current ankle replacements?: a systematic review of the literature. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;(468):199–208.
80. Lee K, Cho S, Hur C, Yoon T. Perioperative complications of HINTEGRA total ankle replacement: our initial 50 cases. *Foot Ankle Int.* 2008;29(10):978–4.
81. Karantana A, Hobson S, Dhar S. The Scandinavian total ankle replacement: survivorship at 5 and 8 years comparable to other series, *Clin Orthop Relat Res.* 2010;(468):951–7.
82. Bugbee WD, Khanna G, Cavallo M, McCauley JC, Görtz S, Brage ME. Bipolar fresh osteochondral allografting of the tibiotalar joint. *J Bone Joint Surg Am.* 2013;95(5):426-32.
83. Giannini S, Buda R, Grigolo B, Bevoni R, Di Caprio F, Ruffilli A, et al. Bipolar fresh osteochondral allograft of the ankle. *Foot Ankle Int.* 2010;31(1):38-46.
84. Pimenta R, Carvalho P, Amado P. Fresh bipolar osteochondral allograft of the ankle. Review of the literature and case report of a young patient with bilateral post-traumatic osteoarthritis. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2012;56(2):120-6.
85. Demetriades L, Strauss E, Gallina J. Osteoarthritis of the ankle, *Clin Orthop Relat Res.* 1998;(349):28–42.
86. Culpan P, Le Strat V, Piriou P, Judet T. Arthrodesis after failed total ankle replacement, *J Bone Joint Surg Br.* 2007;89(9):1178–83.
87. Coester L, Saltzman C, Leupold J, Pontarelli W. Long-term results following ankle arthrodesis for post-traumatic arthritis. *J Bone Joint Surg Am.* 2001;83(2):219-28.
88. Fuchs S, Sandmann A, Skwar A, Chylarecki C. Quality of life 20 years after arthrodesis of the ankle: a study of adjacent joints. *J Bone Joint Surg Br.* 2003;85(7):994-8.
- Buchner M, Sabo D. Ankle fusion attributable to posttraumatic arthrosis: a long-term followup of 48 patients. *Clin Orthop Relat Res.* 2003;(406):155–64.