

Respostas anti-inflamatórias ao exercício terapêutico na osteoartrite de joelho: uma revisão sistemática

Anti-inflammatory responses to therapeutic exercise in knee osteoarthritis: a systematic review

Rafael Menezes-Reis¹, Victor Barbosa Ribeiro², Arthur Marques Zecchin-Oliveira³, Hildemberg Agostinho Rocha de Santiago¹

1. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e Discente do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde Aplicadas ao Aparelho Locomotor pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, Brasil. 2. Docente do Instituto Federal de São Paulo e Discente do Programa de Pós-Graduação em Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. 3: Discente do programa de Programa de Pós-graduação em Ginecologia e Obstetrícia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Resumo

Introdução: A osteoartrite (OA) de joelho atinge 10% da população mundial com idade de 60 anos ou mais. Citocinas, prostaglandinas e enzimas como IL-6, TNF- α , PCR, metaloproteínas, entre outras, são responsáveis por desencadear o processo inflamatório na articulação, degradação da cartilagem, formação de edema, incapacidades funcionais e dor. Embora o processo de degradação da cartilagem articular seja considerado de difícil reversão, sabe-se que pode ser estabilizado ou prevenido com o exercício físico. **Objetivo:** realizar uma revisão sistemática acerca dos efeitos de exercícios terapêuticos sobre o processo inflamatório em indivíduos com osteoartrite de joelho. **Métodos:** Foi realizada uma busca por artigos originais e em inglês e publicados em periódicos com fator de impacto indexados na base de dados Pubmed. **Resultados:** Foram encontrados 211 artigos originais, e 16 foram selecionados por se enquadrarem nos critérios de inclusão estabelecidos. **Conclusão:** O exercício terapêutico promoveu redução dos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias, em especial IL-6, TNF e PCR. Protocolos de exercícios de fortalecimento associados a exercícios aeróbios e dieta alimentar mostraram ser a combinação mais eficaz na redução da resposta inflamatória. O uso de medicamentos associados não interfere nos benefícios do exercício terapêutico na OA de joelho.

Palavras-chave: Osteoartrite. Joelho. Exercício. Inflamação.

Abstract

Introduction: Knee Osteoarthritis (OA) reaches 10% of the population aged 60 or older. Cytokines, prostaglandins and enzymes such as IL-6, TNF- α , PCR, metalloproteinases, and others are responsible for triggering the inflammatory process in joint, cartilage degradation, edema formation, functional disability and pain. Although the process of articular cartilage degradation is considered difficult to reverse, it is known that may be stabilized or prevented with physical exercise. **Objective:** to perform a systematic review about the effects of exercise therapy on the inflammatory process in individuals with knee osteoarthritis. **Methods:** A search was performed for original articles in English and published in journals with impact factor indexed in Pubmed database. **Results:** 211 original articles found, 16 were selected since they fit the established inclusion criteria. **Conclusion:** The exercise therapy promoted reduction of serum levels of pro-inflammatory cytokines, especially IL-6, TNF and PCR. Strengthening exercises protocols associated with aerobic and diet, showed to be the most effective combination in reducing the inflammatory response. The use of associated medications does not interfere with the therapeutic benefits of exercise on knee OA.

Keywords: Osteoarthritis. Knee. Exercise. Inflammation.

INTRODUÇÃO

A osteoartrite (OA) de joelho é uma doença crônica caracterizada pela degeneração da cartilagem articular, pelas alterações ósseas e inflamação. Estima-se que 10% da população mundial a partir dos de 60 anos, possui sintomas de OA, sendo que as mulheres são mais afetadas que os homens¹.

A literatura científica aponta a importância de citocinas e prostaglandinas (PG) na destruição da cartilagem articular. Macrófagos são os principais tipos de célula responsáveis pela produção destas citocinas na OA². Elas podem mediar reações inflamatórias, perda do conteúdo de proteoglicanos, degradação da matriz cartilaginosa e aumento do conteúdo

hídrico³. Pacientes com OA de joelho exibem elevados níveis de biomarcadores pró-inflamatórios: interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral α (TNF- α), proteína C-reativa (PCR); e metaloproteínas, que são altamente correlacionadas com a taxa de progressão da doença⁴. Com a evolução do processo degenerativo, há fibrilação da cartilagem, mudanças no osso subcondral, formação de osteófitos e espessamento da sinovia⁵.

Embora o processo de degradação da cartilagem articular seja considerado de difícil reversão, sabe-se que pode ser estabilizado ou retardado com exercícios físicos que melhorem a força e propriocepção nos membros inferiores⁶. O exercício físico terapêutico tem sido proposto para modular e baixar o

Correspondência: Rafael Menezes-Reis. Av. Bandeirantes, 3900, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil. CEP: 14049-090. Telefone: +55 16 3602-2364, Fax: +55 16 3602-2648, e-mail: rafaelmenezesreis@gmail.com / rafamreis@usp.br

Conflito de interesse: Não há conflito de interesse por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 16 Jun 2016; Revisado em: 13 Out 2016; Aceito em: 14 Out 2016

grau de inflamação em pacientes idosos, além de ter um efeito protetor sobre o teor de glicosaminoglicano (GAG) na cartilagem de indivíduos com risco aumentado para OA⁷.

O desafio para os profissionais de saúde aperfeiçoarem o tratamento conservador da OA de joelho é encontrar um nível de sobrecarga capaz de modular a ação inflamatória, porém sem piorar o nível de deterioração da cartilagem. Além disso, pelo alvo da doença em sua maioria ser em idosos e portadores de outras comorbidades, o tratamento tende a ser multidisciplinar. Além de um programa de exercícios físicos, diversos fatores como medicação e dieta alimentar devem ser levados em consideração. Têm-se estudado os desfechos clínicos do exercício terapêutico no tratamento da OA de joelho, entretanto poucos trabalhos buscam avaliar uma resposta fisiológica para esses efeitos. Diversos estudos em modelos experimentais animais mostram os efeitos do exercício em mediadores inflamatórios. Porém, pensando em termos de reabilitação, a lógica de realização dos exercícios terapêuticos é diferente, logo poderiam haver algumas diferenças no impacto destas respostas. Desta forma, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão sistemática sobre os efeitos de exercícios terapêuticos sobre o processo inflamatório em indivíduos com osteoartrite de joelho.

MÉTODO

Esta revisão sistemática foi realizada por meio de busca de artigos originais em inglês publicados e indexados na base de dados PubMed. Para a pesquisa, foram utilizadas as seguintes combinações de palavras-chave: *"inflammatory"*, *"osteoarthritis"* AND *"exercise"*. Após a verificação dos critérios de elegibilidade, foi verificado o *score* na escala PEDro (principal base dados de evidências em fisioterapia) dos artigos selecionados.

Como critérios de inclusão foram observados os seguintes quesitos: o artigo deveria ser original e publicado nos últimos 10 anos; estar disponível em versão digital; estar publicado em periódico que apresente fator de impacto; e conter ensaios clínicos que apresentassem, pelo menos, um grupo com OA de joelho que recebeu como intervenção algum tipo de exercício terapêutico. Foram excluídos: revisões de literatura, meta-análises, *guidelines* e estudos de caso; publicações em língua que não fosse a inglesa; publicações apenas em versão impressa; estudos em modelos animais; estudos cuja amostra não apresentasse OA de joelho.

RESULTADOS

Por meio da combinação de palavras, foram encontrados 211 artigos até a data de 30/7/2015. Após a leitura dos títulos e resumos, foram selecionados 18 artigos que se adequavam aos critérios de inclusão e exclusão. Destes, dois foram excluídos por se tratarem apenas de estudos de protocolo e não conterem os desfechos de suas metodologias. Assim, ao final da revisão, foram incluídos 16 artigos.

Dos 16 artigos incluídos, todos eram ensaios clínicos, sendo que apenas quatro eram ensaios randomizados controlados. Sete trabalhos estavam classificados segundo a escala PEDro, sendo a maior pontuação 7 e a menor 3.

A Tabela 1 sintetiza as informações encontradas nos artigos: autor e ano de publicação, a amostra, metodologia da intervenção proposta, desfechos laboratoriais, possíveis desfechos clínicos e o *score* na escala PEDro.

DISCUSSÃO

Segundo a revisão de literatura, de uma maneira geral, o exercício terapêutico apresenta resultados positivos sobre o processo inflamatório e degenerativo na OA de joelho. Entretanto, os desfechos têm demonstrado resultados variados e, por vezes, conflitantes. Apesar da tendência evidente dos benefícios, deve-se levar em consideração o desenho do estudo antes de gerar conclusões definitivas sobre o assunto.

Dos 16 artigos incluídos no estudo, 9 não apresentavam avaliação pela base de dados PEDro. Dos sete que possuíam algum *score*, três^{15,21,22} apresentavam nota acima da média mundial de pontos (*score* médio: 5,2)²³ e quatro abaixo^{12,16-18}. Pelo objetivo de a maioria dos estudos ser uma avaliação de respostas inflamatórias, não tendo necessariamente um desfecho clínico como objetivo primário, acreditamos ser o motivo de não serem ranqueados. Por tal motivo, foi difícil julgar o mérito dos artigos com base apenas na pontuação da escala.

Com relação à amostra, muitos trabalhos não padronizaram bem seus critérios de inclusão e exclusão quanto a parâmetros como idade e massa corporal^{8,10,12,13,16,20,22}. Pode-se observar que, em todos os artigos selecionados, a amostra apresentava idade superior a 50 anos, não havendo casos de adultos jovens com OA de joelho. Em relação à padronização da massa corporal, dos 16 artigos, cinco avaliaram exclusivamente indivíduos com sobrepeso ou obesos^{10,15-18}.

Sobre o tipo de exercício proposto, em sua maioria, foram utilizadas principalmente duas formas de intervenção: exercícios para fortalecimento e exercícios aeróbios. Portanto, oito artigos utilizaram apenas exercícios para ganho de força^{10,12-15,19,20,22}, cinco associaram exercício para fortalecimento ao aeróbio^{9,16-18,20}, apenas um utilizou somente exercício aeróbio¹¹, um associou exercícios de força à de flexibilidade⁸ e um trabalho associou exercícios de fortalecimento à plataforma vibratória²¹. A carga imposta aos indivíduos para os exercícios resistidos variou de 60% a 80% de 1RM; para os exercícios aeróbios, foi de 50% a 85% da frequência cardíaca máxima. Parte dos protocolos de tratamento dispenderam alguns minutos para aquecimento e relaxamento. O tempo total das intervenções variou de uma sessão a 18 meses. Dos 16 artigos, 9 associaram o exercício terapêutico a outros tipos de intervenção: 6 estudos observaram o efeito da associação da dieta alimentar^{9,10,15,16,17,18} e 5 estudos verificaram se a administração de medicamentos comuns a portadores de OA de joelho influenciariam as respostas anti-inflamatórias induzidas pelo exercício^{14,19-20,22}.

Tabela 1. Descrição da metodologia e principais resultados dos estudos envolvendo as respostas inflamatórias ao exercício terapêutico.

Autor/Ano	Amostra	Metodologia da Intervenção	Desfechos laboratoriais	Desfechos funcionais	clínico-	Score PEDro
Aguiar et al., 2015 ⁸	22 indivíduos.	- Exercícios de fortalecimento e flexibilidade da musculatura pélvica e dos membros inferiores (3x/semana, 80 min, 12 semanas).	- ↓ de IL-6. - Sem alteração de TNF α ou seus receptores.	- ↓ da dor (EVA) e ↑ da função (WOMAC).		----
Beavers et al., 2015 ⁹	454 indivíduos adultos com idade > 55 anos, IMC: 27-40 kg/m ² , sedentários.	- Exercício (E): aeróbico (15 min), treino de fortalecimento (20 min), segunda fase de aeróbico (15 min) e relaxamento (10 min), 3x/semana em 18 meses. - Dieta alimentar (D): isolada e/ou associada a exercícios (D+E).	- ↓ de IL-6 e PCR maior em D+E e D em relação somente à E. - Os níveis de adiposidade (exceto intramuscular) estão diretamente associados com IL-6 e PCR.	- Não foram avaliados.		----
Germanou et al., 2013 ¹	10 mulheres idosas obesas.	- Protocolo de exercício isocinético (90°/s, 120°/s e 150°/s). - Dieta alimentar.	- ↑ de CK e LDH após exercício e no período de recuperação. - ↑ da contagem de leucócitos. - ↑ do PCR no descanso e sem alterações na recuperação. - ↑ do IL-6 após exercício - ↓ do GSH e ↑ do GSSG e GSH/GSSG. - ↑ da catalase e GPX.	- ↓ da força extensora a 90°/s pós exercício e recuperou 24h depois. - ↓ da força flexora declinou a 90°/s em 24h pós-exercício		----
Gomes et al., 2012 ¹¹	15 indivíduos acima de 65 anos de idade.	- Exercício agudo: caminhada em esteira com velocidade constante (18 min). - Treinamento aeróbico: caminhada com carga progressiva (3x/semana, 12 semanas).	- Treino aeróbico: ↑ do sTNR-1 e ↓ sTNR-2, persistindo 30 min após exercício.	- ↑ de TNR-1 correlacionou com ↑ no WOMAC e teste de caminhada de 6 min.		----
Helmark et al., 2010 ¹²	31 mulheres.	- Exercício de extensão de joelho resistido (60% de 1 RM) após aquecimento de 5 min.	- ↑ IL-10 nos compartimentos perissinovial e intra-articular. - ↑ IL-6 e IL-8 com exercício. - TNF α perissinovial ↑ com o exercício. - ↓ agregano e proteínas da matriz cartilagenosa no fluido sinovial.	- Não foram avaliados.		3/10
Helmark et al., 2012 ¹³	11 indivíduos acima de 60 anos.	- Exercício de extensão de joelho resistido (60% de 1 RM) após aquecimento de 5 min.	- ↓ proteínas da matriz cartilagenosa no fluido sinovial. - Sem alterações de agregano, CTX-II e IL-6.	- Não foram avaliados.		----
Mattiello-Sverzut et al., 2013 ¹⁴	65 indivíduos com idade entre 50 e 70 anos.	- Treino de fortalecimento do quadríceps, 3x/semana por 12 semanas. - Exercício + medicamentos: ibuprofeno, glicosamina e placebo.	Biópsia muscular: - ↓ Colágeno Tipo I no grupo glicosamina. - ↑ Colágeno tipo IV em 72% dos casos. - ↑ RAGE no grupo placebo em relação ao grupo glicosamina.	- Não foram avaliados.		----
Messier et al., 2013 ¹⁵	454 indivíduos acima de 55 anos com sobrepeso e/ou obesos.	- Dieta alimentar. - Exercícios supervisionados com opção de migração para domiciliares em 18 meses. - Dieta + exercícios.	- ↓ IL-6 nos participantes que receberam dieta e dieta + exercícios.	- ↓ forças compressivas nos que receberam dieta do que o grupo de exercícios isolados. - O grupo dieta+exercício teve melhores resultados funcionais que os grupos isolados.		7/10

Autor/Ano	Amostra	Metodologia da Intervenção	Desfechos laboratoriais	Desfechos funcionais	clínico-	Score PEDro
Miller et al., 2008 ¹⁶	87 idosos obesos.	- Exercícios: aquecimento (5 min), fase aeróbia (15 min), exercícios resistidos (20 min), 2ª fase aeróbia (15 min) e relaxamento (5 min), 3x/semana em 6 meses. - Dieta.	- ↑ TNFR-1 após 6 meses de intervenção. - Fraca correlação inversa entre IMC e TNFα.	- Associação entre TNFR-1 e tempo para subir escadas; e PCR e distância caminhada. - TNFR-2 pode ser um preditor para subir escadas. - ↓ em TNRF-2 aumenta a distância no teste de caminhada de 6 min.		4/10
Nicklas et al., 2004 ¹⁷	316 idosos com sobrepeso e/ou obesos.	- Exercícios: fase aeróbia, exercícios resistidos, 2ª fase aeróbia e relaxamento (15 min cada fase), 3x/semana em 18 meses. - Dieta + exercícios. - Dieta isolada.	- ↓ da PCR em todas intervenções. - ↓ maior do PCR em homens do que mulheres. - ↓ maior do TNFα e IL-6 nos grupos que receberam dieta. - ↓ maior do TNFα e IL-6 em afrodescentes que caucasianos. - TNF correlacionou com IMC.	- Não foram avaliados.		5/10
Nicklas et al., 2005 ¹⁸	252 idosos com sobrepeso e/ou obesos.	- Dieta alimentar. - Exercícios: fase aeróbia, exercícios resistidos, 2ª fase aeróbia e relaxamento (15 min cada fase), 3x/semana em 18 meses.	- Sem diferença na expressão genotípica para IL-6, TNFα-238, TNFR1 e TNRF2 ao fim dos 18 meses. - ↓ na expressão de TNFα-308 seis meses após o início do protocolo.	- Interação entre a expressão do genótipo TNFα-308 e exercício físico na função física autorrelatada.		4/10
Petersen et al., 2011 ¹⁹	36 indivíduos (50-70 anos).	- Treinamento de força progressivo (12 semanas). - Suplementação: ibuprofeno, glicosamina e placebo (n= 12 por grupo) .	- ↑ do nº de células satélites no grupo glicosamina. - Glicosamina: perda dos níveis de colesterol. - Sem alteração de PCR, creatinina e fosfatase alcalina.	- ↑ da AST do quadríceps (10cm). - ↑ das forças de contração em relação ao placebo. - Diminuição na dor.		----
Petersen et al., 2011[2] ²⁰	22 indivíduos.	- Exercícios resistidos. - Aquecimento aeróbio. - Medicação: ibuprofeno.	- ↓ PGF2 e PGE2 no grupo exercício + ibuprofeno quanto em exercício + placebo. - Sem diferenças em IGF-1 e IGF-3. - ↑ síntese de proteína miofibrilar e de proteína sarcoplasmática com exercício. - O exercício não alterou a síntese de colágeno. - O efeito do medicamento + exercício não mostrou melhora na taxa de sínteses metabólicas.	- Não foram avaliados.		----
Simão et al., 2012 ²¹	35 idosos.	- Exercícios de agachamento. - Exercícios de agachamento + plataforma vibratória.	- ↓ TNRF-1 e TNRF-2 no grupo de agachamento e plataforma.	- ↑ da dor, equilíbrio e função. - Velocidade: plataforma > agachamento isolado.		7/10
Zhang et al., 2013 ²²	100 indivíduos.	- Medicação (diclofenaco de sódio): grupo controle. - Exercícios resistidos concêntricos e isométricos.	- ↓ TNFα, PCR e metaloproteinases pós intervenção. - A eficácia do tratamento foi melhor no grupo de exercícios que o controle.	- ↑ índice de função do joelho.		6/10

Na OA, a IL-6 exerce um efeito catabólico na cartilagem regulando a expressão de metaloproteinases da matriz cartilagenosa, além de estar associada ao aumento da sensibilidade da articulação (hiperalgesia e hipersensibilidade)^{3,24}. Quatro estudos evidenciaram a redução do IL-6 após o término do protocolo de tratamento^{8,9,15,17}, dois relataram aumento^{10,12}, e três artigos mostraram que seus níveis não se alteraram^{11,13,18}. Este desfecho positivo foi evidenciado tanto no caso de exercícios específicos para fortalecimento quanto associado a exercícios aeróbios^{8,9,15,17}, entretanto um estudo que utilizou somente o treino aeróbio não encontrou diferença nos níveis de IL-6 plasmático¹¹. Aparentemente, o foco em exercícios de fortalecimento pode favorecer melhores resultados clínicos que um tratamento focado apenas em protocolos de treinamento aeróbio. Os estudos em que ocorreu redução de IL-6 abaixo de 2,5 pg/mL relataram melhora da dor e da função dos voluntários, o que pode estar associado à redução da expressão desta citocina⁸. Além disso, os programas de tratamento que associaram dieta aos exercícios apresentaram melhores resultados na redução de IL-6 em relação aos grupos que realizaram somente exercício^{9,15,17}.

Em se tratando do aumento de IL-6, foi observado que esta resposta inflamatória leve ocorreu após exercício agudo de fortalecimento com resistência e permaneceu apenas por 24h ou menos, provavelmente ocasionada por microlesões musculares, evidenciadas pelo aumento de creatina quinase (CK) e lactato desidrogenase (LDH). Entretanto, após este período, os níveis séricos diminuíram, evidenciando o efeito benéfico do exercício sobre a OA de joelho.

A maioria dos trabalhos que avaliaram TNF- α relataram melhora em seus níveis plasmáticos e da atividade de, pelo menos, algum de seus receptores solúveis^{11, 12,16-18,21,22}. TNF- α é uma citocina pró-inflamatória que está envolvida no aparecimento e na progressão da OA, porém os níveis séricos de seus receptores não necessariamente indicam o grau do processo inflamatório, mas sim da modulação de TNF- α ²². Adicionalmente, a literatura científica afirma que existe uma associação inversa entre os níveis de TNF e o aumento da funcionalidade em indivíduos com OA de joelho^{8, 11,16,18,21,22}.

É interessante notar que o comportamento do TNF- α nos protocolos estudados foi semelhante à da IL-6. Além disso, Nicklas et al.¹⁷ encontraram uma correlação positiva entre os níveis de TNF- α e o IMC, enquanto Beavers et al.⁹ encontraram correlação positiva entre IL-6 e PCR com o nível de adiposidade dos indivíduos (exceto para a gordura intramuscular). Apesar deste achado, IL-6 e proteína C reativa (PCR) não diminuíram em tratamento baseado apenas na perda de peso, o que denota a importância do exercício terapêutico na OA de joelho. Petersen et al.²⁰ constataram que houve redução dos níveis de

PG após exercício e nenhuma alteração no fator de crescimento semelhante à insulina (IGF).

Com relação à estrutura bioquímica da articulação do joelho, a presença de moléculas de agregano, glicosaminoglicanos (GAG) e outras proteínas da matriz cartilagenosa no fluido sinovial ou na circulação perissinovial diminuíram após intervenção^{12,13}. Estas estruturas são responsáveis por manter a integridade e funcionalidade da cartilagem articular, sendo degradadas no processo degenerativo da OA, aumentando, assim, seus níveis nos fluidos e tecidos periarticulares¹². Ao realizar biópsia muscular, foi observada a redução do colágeno tipo I (tecido mais rígido) e o aumento da expressão de colágeno tipo IV (mais elástico)¹⁴. Além disso, foi visto aumento da taxa de síntese miofibrilar e da fração de proteína sarcoplasmática após exercício^{19,20}.

Por se tratar de uma patologia complexa, não é rara uma intervenção multidisciplinar em indivíduos portadores de OA de joelho. Desta forma, é comum o uso de medicamentos para controle do processo inflamatório e alívio de dor, sendo os mais comuns o ibuprofeno e a glicosamina^{14,19,20}. Nos três artigos encontrados, foi possível ver que nenhum medicamento interferiu ou potencializou as respostas inflamatórias iniciais induzidas pelo exercício. Segundo os desfechos laboratoriais, a ação anti-inflamatória da glicosamina se mostrou mais eficaz em relação ao ibuprofeno¹⁹. Zhang et al.²², ao comparar dois grupos: somente medicação (diclofenaco de sódio) e outro somente exercícios resistidos, perceberam que os desfechos do grupo de exercícios foram melhores.

Apesar de ser uma patologia amplamente estudada no meio científico devido ao seu alto impacto na sociedade, a OA de joelho carece de estudos que avaliem o impacto fisiológico e clínico nos portadores da doença. A maioria de seus estudos intervencionistas se atém apenas aos desfechos clínicos dos protocolos experimentais, e os trabalhos que buscam avaliar parâmetros inflamatórios pós-exercício são, em sua maioria, realizados em animais ou in vitro.

Com base nos artigos selecionados, o exercício terapêutico se mostrou uma intervenção eficaz na modulação da resposta inflamatória na OA de joelho, sendo capaz de reduzir os níveis séricos e periarticulares de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF- α e PCR em especial) e diminuir a ação degenerativa de enzimas na matriz cartilaginosa. A resposta anti-inflamatória induzida pelo exercício apresentou correlação com a capacidade funcional dos indivíduos. E a associação de exercícios resistidos e aeróbios (com dieta alimentar no caso de indivíduos com sobrepeso/obesos) parece ser a melhor opção para otimização do tratamento desta população.

REFERÊNCIAS

1. Srikanth VK, Fryer JL, Zhai G, Winzenberg TM, Hosmer D, Jones G. A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005 Sep; 13(9):769-81. doi: 10.1016/j.

joca.2005.04.014. PubMed PMID: 15978850.

2. Haseeb A, Haqqi TM. Immunopathogenesis of osteoarthritis. *Clin Immunol.*

- 2013 Mar; 146(3):185-96. doi: 10.1016/j.clim.2012.12.011. PubMed PMID: 23360836; PubMed Central PMCID: PMC 4015466.
3. Baum T, Joseph GB, Arulanandan A, Nardo L, Virayavanich W, Carballido-Gamio J, et al. Association of magnetic resonance imaging-based knee cartilage T2 measurements and focal knee lesions with knee pain: data from the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Feb; 64(2):248-55. doi: 10.1002/acr.20672. PubMed PMID: 22012846; PubMed Central PMCID: PMC2615549.
4. Messier SP. Diet and exercise for obese adults with knee osteoarthritis. *Clin Geriatr Med*. 2010;26(3):461-77. doi: 10.1016/j.cger.2010.05.001. PubMed PMID: 20699166; PubMed Central PMCID: PMC3444812.
5. Scanzello CR, Goldring SR. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis. *Bone*. 2012;51(2):249-57. doi: 10.1016/j.bone.2012.02.012. PubMed PMID: 22387238; PubMed Central PMCID: PMC3372675.
6. Englund M. The role of biomechanics in the initiation and progression of OA of the knee. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010 Feb; 24(1):39-46. doi: 10.1016/j.berh.2009.08.008. PubMed PMID: 20129198.
7. Roos EM, Dahlberg L. Positive effects of moderate exercise on glycosaminoglycan content in knee cartilage: a four-month, randomized, controlled trial in patients at risk of osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2005;52(11):3507-14. doi: 10.1002/art.21415. PubMed PMID: 16258919.
8. Aguiar GC, Nascimento MR, Miranda AS, Rocha NP, Teixeira AL, Scalzo PL. Effects of an exercise therapy protocol on inflammatory markers, perception of pain, and physical performance in individuals with knee osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2015 Mar; 35(3):525-31. doi: 10.1007/s00296-014-3148-2. PubMed PMID: 25300730.
9. Beavers KM, Beavers DP, Newman JJ, Anderson AM, Loeser RF, Nicklas BJ, et al. Effects of total and regional fat loss on plasma CRP and IL-6 in overweight and obese, older adults with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Feb;23(2):249-56. doi: 10.1016/j.joca.2014.11.005. PubMed PMID: 25450847; PubMed Central PMCID: PMC4304884.
10. Germanou EI, Chatzinikolaou A, Malliou P, Beneka A, Jamurtas AZ, Bikos C, et al. Oxidative stress and inflammatory responses following an acute bout of isokinetic exercise in obese women with knee osteoarthritis. *Knee*. 2013 Dec; 20(6):581-90. doi: 10.1016/j.knee.2012.10.020. PubMed PMID: 23266138.
11. Gomes WF, Lacerda AC, Mendonça VA, Arriero AN, Fonseca SF, Amorim MR, et al. Effect of aerobic training on plasma cytokines and soluble receptors in elderly women with knee osteoarthritis, in response to acute exercise. *Clin Rheumatol*. 2012 May; 31(5):759-66. doi: 10.1007/s10067-011-1927-7. PubMed PMID: 22215119.
12. Helmark IC, Mikkelsen UR, Børglum J, Rothe A, Petersen MC, Andersen O, et al. Exercise increases interleukin-10 levels both intraarticularly and perisynovially in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther*. 2010; 12(4):R126. doi: 10.1186/ar3064. PubMed PMID: 20594330; PubMed Central PMCID: PMC2945016.
13. Helmark IC, Petersen MC, Christensen HE, Kjaer M, Langberg H. Moderate loading of the human osteoarthritic knee joint leads to lowering of intraarticular cartilage oligomeric matrix protein. *Rheumatol Int*. 2012 Apr; 32(4):1009-14. doi: 10.1007/s00296-010-1716-7. PubMed PMID: 21246372.
14. Mattiello-Sverzut AC, Petersen SG, Kjaer M, Mackey AL. Morphological adaptation of muscle collagen and receptor of advanced glycation end product (RAGE) in osteoarthritis patients with 12 weeks of resistance training: influence of anti-inflammatory or glucosamine treatment. *Rheumatol Int*. 2013 Sep; 33(9):2215-24. doi: 10.1007/s00296-013-2698-z. PubMed PMID: 23443332.
15. Messier SP, Mihalko SL, Legault C, Miller GD, Nicklas BJ, DeVita P, et al. Effects of intensive diet and exercise on knee joint loads, inflammation, and clinical outcomes among overweight and obese adults with knee osteoarthritis: the IDEA randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Sep; 310(12):1263-73. doi: 10.1001/jama.2013.277669. PubMed PMID: 24065013; PubMed Central PMCID: PMC4450354.
16. Miller GD, Nicklas BJ, Loeser RF. Inflammatory biomarkers and physical function in older, obese adults with knee pain and self-reported osteoarthritis after intensive weight-loss therapy. *J Am Geriatr Soc*. 2008 Apr; 56(4):644-51. doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01636.x. PubMed PMID: 18312558.
17. Nicklas BJ, Ambrosius W, Messier SP, Miller GD, Penninx BW, Loeser RF, et al. Diet-induced weight loss, exercise, and chronic inflammation in older, obese adults: a randomized controlled clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2004 Apr; 79(4):544-51. PubMed PMID: 15051595.
18. Nicklas BJ, Mychaleckyj J, Kritchevsky S, Palla S, Lange LA, Lange EM, et al. Physical function and its response to exercise: associations with cytokine gene variation in older adults with knee osteoarthritis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005 Oct; 60(10):1292-8. PubMed PMID: 16282562.
19. Petersen SG, Beyer N, Hansen M, Holm L, Aagaard P, Mackey AL, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug or glucosamine reduced pain and improved muscle strength with resistance training in a randomized controlled trial of knee osteoarthritis patients. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011;92(8):1185-93. doi: 10.1016/j.apmr.2011.03.009. PubMed PMID: 21807137.
20. Petersen SG, Miller BF, Hansen M, Kjaer M, Holm L. Exercise and NSAIDs: effect on muscle protein synthesis in patients with knee osteoarthritis. *Med Sci Sports Exerc*. 2011 Mar; 43(3):425-31. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181f27375. PubMed PMID: 20689451.
21. Simão AP, Avelar NC, Tossige-Gomes R, Neves CD, Mendonça VA, Miranda AS, et al. Functional performance and inflammatory cytokines after squat exercises and whole-body vibration in elderly individuals with knee osteoarthritis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2012 Oct; 93(10):1692-700. doi: 10.1016/j.apmr.2012.04.017. PubMed PMID: 22546535.
22. Zhang SL, Liu HQ, Xu XZ, Zhi J, Geng JJ, Chen J. Effects of exercise therapy on knee joint function and synovial fluid cytokine levels in patients with knee osteoarthritis. *Mol Med Rep*. 2013 Jan;7(1):183-6. doi: 10.3892/mmr.2012.1168. PubMed PMID: 23135204.
23. Costa LO, Moseley AM, Sherrington C, Maher CG, Herbert RD, Elkins MR. Core journals that publish clinical trials of physical therapy interventions. *Phys Ther*. 2010 Nov; 90(11):1631-40. doi: 10.2522/ptj.20090419. PubMed PMID: 20724420.

Como citar este artigo/How to cite this article:

Menezes-Reis R, Ribeiro VB, Zecchin-Oliveira AM, Santiago HAR. Respostas anti-inflamatórias ao exercício terapêutico na osteoartrite de joelho: uma revisão sistemática. *J Health Biol Sci*. 2016 Out-Dez; 4(4):265-270.