



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM**  
**FISIOTERAPIA**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A PRESENÇA DE CITOCINAS,  
MEDIDAS MORFOLÓGICAS ARTICULARES E  
CONTROLE SENSORIO-MOTOR DE INDIVÍDUOS  
PORTADORES DE OSTEOARTRITE GRAU I E II.**



**KARINA GRAMANI SAY**

**São Carlos  
2010**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**KARINA GRAMANI SAY**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A PRESENÇA DE CITOCINAS, MEDIDAS  
MORFOLÓGICAS ARTICULARES E CONTROLE SENSÓRIO-MOTOR DE  
INDIVÍDUOS PORTADORES DE OSTEOARTRITE GRAU I E II.**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Doutor em Fisioterapia.

*Área de Concentração: Processos de avaliação e intervenção em fisioterapia*

*Linha de Pesquisa: Fisioterapia nas respostas funcionais e inflamatórias do sistema músculo-esquelético e sua relação com performance física*

**Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Stela Márcia Mattiello Gonçalves Rosa**

**São Carlos  
2010**

**Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da  
Biblioteca Comunitária/UFSCar**

S274ap

Say, Karina Gramani.

Associação entre a presença de citocinas, medidas morfológicas articulares e controle sensório-motor de indivíduos portadores de osteoartrite grau I e II / Karina Gramani Say. -- São Carlos : UFSCar, 2010.  
148 f.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2010.

1. Sistema musculoesquelético. 2. Osteoartrite. 3. Citocina. 4. Articulação do joelho. 5. Cartilagem articular. 6. Controle motor. I. Título.

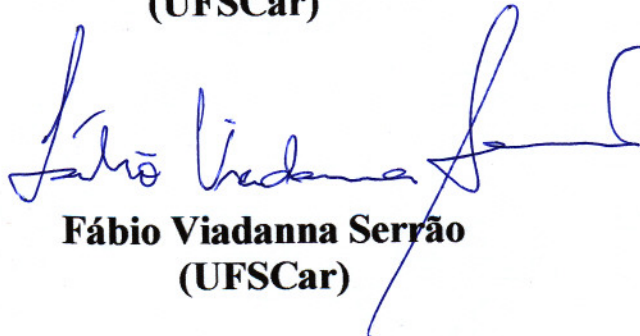
CDD: 616.7 (20<sup>a</sup>)

**MEMBROS DA BANCA EXAMINADORA PARA DEFESA DE TESE DE Karina Gramani Say, APRESENTADA AO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS, EM 30 DE MARÇO DE 2010.**

**BANCA EXAMINADORA:**



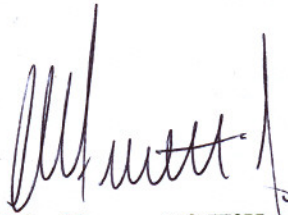
**Stela Márcia Mattiello Gonçalves Rosa  
(UFSCar)**




**Fábio Viadanna Serrão  
(UFSCar)**



**Tânia de Fátima Salvini  
(UFSCar)**



**Mário Ferretti Filho  
(UNIFESP)**



**Marco Aurélio Vaz  
(UFRGS)**

*Dedico esse trabalho ao meu tio **Paulo Laguna Gramani**, que sempre se mostrou interessado em saber como estava o andamento do meu estudo e da minha vida em São Carlos. E mais do que isso, quando eu achava que o trabalho estava árduo ou a situação complicada durante o período desse projeto, ele me ensinou que existiam lutas e dificuldades maiores do que a minha a serem enfrentadas e o verdadeiro significado da perseverança e da vontade de viver.*

*Tio querido, esse trabalho é para você! Olhai sempre por nós!!!*

## AGRADECIMENTO ESPECIAL

Agradeço **aos meus pais** pelo esforço para que eu pudesse chegar até aqui na minha formação. Agradeço pelos valores ensinados, principalmente que a nossa PALAVRA tem que ter valor de documento. E principalmente, pela segurança de sempre poder retornar para casa. Muito obrigada!

Agradeço a minha mãe, ***Alaide Aparecida Gramani Say***, pelo apoio incondicional. Se um dia eu for metade da mulher forte que você é mãe, já estarei satisfeita. Saiba a admiração que eu tenho por você! Obrigada por tudo!

Agradeço ao meu pai, ***Luiz Carlos Say***, pela paciência e apoio. Talvez você não saiba que se hoje sou uma pessoa feliz foi porque você me ajudou a construir os alicerces para isso! Muito obrigada!

A minha véia querida, ***Alayde Laguna Gramani***, por ser um presente de Deus na minha vida e estar sempre com um abraço carinhoso para me receber. E ao meu avó ***José Say (in memorian)*** pelo exemplo de dignidade, honestidade e por me ouvir nas minhas orações!

Vocês são pessoas fundamentais na minha vida!!! AMO MUITO VOCÊS!

## AGRADECIMENTOS

À **PROF<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. STELA MÁRCIA MATTIELLO GONÇALVES ROSA**, minha orientadora, por abrir as portas do seu laboratório para que eu pudesse realizar o meu doutorado. Por ampliar a minha oportunidade de atuação de pesquisa a partir do contato com a sua linha de pesquisa. Por me colocar em contato com colaboradores que enriqueceram as nossas análises. Por me permitir aprender e por me aconselhar nos momentos de aflição. Saiba que você tem uma equipe que veste a camisa do seu laboratório, desejo que você saiba lapidá-los e sucesso a todos. Obrigada por tudo nesse período! Nosso projeto era grande e com certeza os frutos oriundos dele também serão de grande valor para todos os integrantes dessa pesquisa. Muito, muito obrigada!

À **Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Vanessa Monteiro-Pedro**, por me incentivar a continuar a minha vida acadêmica e por ser a minha luz quando tudo parece estar complicado, pelas palavras de incentivo e carinho. Muito obrigada!

À Coordenação e Professores do Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia (**PPG-Ft**) da **UFSCar**, **pelos conhecimentos e experiências transmitidos e pela luta ao desenvolvimento da ciência sempre com muita seriedade.**

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (**CAPES**), **pela Bolsa de Estudo concedida, sem a qual a minha capacitação não seria possível.**

À Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (**FAPESP**), **pelo financiamento desse projeto de pesquisa.**

**A todos os membros da banca** por se disponibilizarem a avaliar o trabalho e pelas contribuições.

À **Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Alexandra Ivo Medeiros**, pela colaboração com a análise das citocinas, por entender que eu estava lidando com a parte laboratorial pela primeira vez e, sobretudo, pelo rigor metodológico, a presença sempre constante e ensinamentos compartilhados. Obrigada. Tenho uma grande admiração por você!



Ao **Prof. Dr. José Ângelo Barela**, pela colaboração nesse estudo com a análise do controle postural e execução das rotinas de Matlab. Obrigada por me receber em São Paulo, durante as suas aulas em São Carlos e por dividir os seus conhecimentos. Espero que ainda possamos continuar a trabalhar juntos! Obrigada!

À **Prof.<sup>a</sup>Dr.<sup>a</sup>.Raquel de Paula Carvalho**, pela colaboração nesse estudo e nos trabalhos de iniciação científica para a realização das rotinas de Matlab para análise do controle postural, inclusive de fim de semana e feriado. E pela amizade desde a graduação. Rá, é muito bom poder contar sempre com vc! Muito Obrigada!!!

À **Prof.<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup>. Ana Beatriz de Oliveira**, pela colaboração no processamento dos dados submáximos em linguagem Matlab. Por estar sempre disponível. Muito obrigada, Bia!

Ao **Dr. Marcelo Simão e toda a sua equipe da CEDIRP**, pelo auxílio nos exames de ressonância magnética realizados em Ribeirão Preto.

Ao **Dr. Rodrigo Reiff e toda a sua equipe da Clínica Santa Mônica**, por receber nós do LAFAR e os nossos voluntários tão bem durante a coleta do líquido sinovial.

Ao **Dr. Joicemar**, pelo auxílio na coleta do líquido sinovial, vindo prontamente de São Paulo, principalmente na coleta dos voluntários controles.

As técnicas de laboratório do Departamento de Morfologia e Patologia da UFSCar, **Ivete e Zélia** pelo carinho e atenção que me receberam para o processamento do sangue dos voluntários. Muito obrigada! O laboratório do DMP é um ambiente muito prazeroso e alegre.

A técnica de enfermagem **Neli Sugimoto**, que realizou a coleta de sangue dos voluntários e me auxiliou durante a coleta do líquido sempre que a solicitava não se importando com horário e nem se era fim de semana. Neli querida, muito obrigada!

A técnica do Laboratório de Plasticidade Muscular, **Teresa**, pela colaboração e paciência comigo para a execução dos tampões de sulfato e pelos primeiros processamentos do líquido sinovial. Teresa, muito obrigada!

A minha amiga, **Paula Regina Mendes da Silva Serrão**, por ser a minha companheira de trabalho nesse projeto. Por essa amizade que cresceu junto com os dados desse trabalho. Por poder desfrutar da sua inteligência nas discussões, por dividir a supervisão do atendimento aos nossos pacientes com uma fisioterapeuta tão competente e dedicada. E acima de tudo, por ter deixado eu e a Gi sermos o *kit* da sua família e ter nos dado um sobrinho tão lindo, o Luis Felipe! **Paulinha**, se eu ganhei um amigo para a vida inteira no mestrado, eu tenho certeza que Deus me presenteou com uma grande amizade também no Doutorado. Obrigada minha amiga!

As minhas amigas **Giovanna Camparis Lessi e Mariana Arias Ávila**, que além da amizade deixaram de lado as suas coisas me auxiliando para o final da minha coleta. Não tenho palavras para agradecer vocês duas. E não foi pouco trabalho, porque vocês já tinham participado dos pilotos e fase inicial. Obrigada por entenderem a importância desse estudo para mim e por estarem ao meu lado.

Ao meu querido amigo e apoio técnico **Fernando Augusto Vasilceac, vulgo Zé**, pelo apoio nos processamentos até as 23 horas do líquido sinovial no laboratório, pelo auxílio na coleta, processamento do sangue e citocinas, na prestação de contas do relatório parcial. E, sobretudo, pelo auxílio no agendamento dos exames de ressonância e iniciativa, sem ser solicitado, de ter o cuidado de levar os pacientes para Ribeirão Preto durante o período que eu fiquei no Congresso na França. *Zé, aquele abraço!*

As amigas **Gisele, Adriana e Michele** do Laboratório de Análise da Função articular (LAFAr) pela amizade e paciência. **Gi** saiba o quanto admiro a sua concentração e dedicação sendo tão nova, você será uma grande pesquisadora. E também agradeço a **Carolina, Luis Fernando** pelo ambiente agradável de trabalho e amizade. E agradeço **as alunas de iniciação científica Mariana, Larissa, Thaís, Yurika, Marcela, Rafaela e Ana Cláudia** pela participação nesse projeto.

A minha amiga e **Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Patrícia Driusso**, pelos cafés no meio da tarde, pelas palavras confortantes e pela paciência em me ouvir e aconselhar. E também, pelo auxílio para a análise estatística durante a sua licença maternidade e período natalino. Obrigada por estar sempre ao meu lado e ter me tornado essa tia coruja com a chegada do Fefê (Felipe).

Ao clã querido de São Carlos, **Ana Cláudia Rennó, Renata Granito, Karina Nogueira, Tatiane Lopes, Luciana Cofiel, Camila Rezende, Mariana Aveiro, Mariana Ávila, Kelly Regina, Fernanda Romaguera, Patrícia Driusso, Michel Reis, Bruno Rossi, Jean Marc, Rômulo Vera**, por me identificar com cada um de vocês, por poder contar com todos em qualquer situação e por saber que a nossa amizade é independente da distância e do tempo!

Ao meu novo coordenador-querido **Marcelo Navega e Flavinha**, obrigada pelo apoio constante.

A minha irmã **100%, Cris**, obrigada pela paciência e por me auxiliar a organizar o meu *lattes* e correr para me ajudar quando as “*tecnologias de informática*” não me atendiam. Obrigada por tudo e por me agüentar.

A presença na minha vida da minha irmã **Ana Gabriela, Anderson, Andressa, e Leonardo**. Espero que possamos treinar a tolerância e respeito, apesar das diferenças!

Aos **voluntários** dessa pesquisa, pela boa vontade e grande auxílio nesse trabalho. Acreditem, sei o nome de cada um de vocês e vocês têm o meu respeito. Quando penso que vocês nos auxiliaram a finalizar esse estudo na verdade acredito que Paulinha, Gi e eu ganhamos muito mais pelas pessoas maravilhosas que conhecemos com esse trabalho e pelo o que aprendemos com cada história de vida. Obrigada pelo despreendimento de vocês.

**A todos os colegas do programa de pós-graduação em Fisioterapia** pelas aflições vividas conjuntamente, que Deus nos dê força para trabalharmos pelo crescimento da pesquisa em Fisioterapia. Sucesso a todos!

Aos meus professores de graduação, em especial, **Carlos Castro, Nivaldo Parizotto e Vanessa Monteiro-Pedro**, se hoje gosto da profissão que escolhi é porque vocês passaram pela minha vida! Obrigada!

**A todos que contribuíram de alguma forma para a execução desse trabalho.**

## LISTA DE FIGURAS

### ESTUDO I

**Figura 1** - Posição unipodal na plataforma de força, realizando o teste. **32**

### ESTUDO II

**Figura 1** - Concentração de citocinas detectáveis no soro e líquido sinovial do grupo OA (OA) e controle (CT). **51**

### ESTUDO III

**Figura 1:** Exemplo do corte da Ressonância Magnética por Imagem no plano coronal externamente (Ext), terço médio (Med) e Internamente (Int) dos côndilos femorais medial (CFM) e lateral (CFL). **66**

**Figura 2:** Exemplo do corte da Ressonância Magnética por Imagem no plano Sagital anteriormente (Ant), terço médio (Med) e posteriormente (pos) dos côndilos femorais medial (CFM) e lateral (CFL). **66**

**Figura 3:** Exemplo do corte da Ressonância Magnética por Imagem espessura condral da patela lado medial (Med), no vértice (Ver) e lado lateral (lat). **67**

## LISTA DE TABELAS

### ESTUDO I

**Tabela 1** – Dados referentes à idade, peso, altura, Índice de Massa Corporal (IMC) do grupo OA (n=31) e grupo Controle (n=20). **31**

**Tabela 2** - Tabela 2: Médias e desvios padrões referentes às variáveis do COP do teste unipodal com olhos abertos do GOA (n=31) e GC (n=20). **34**

**Tabela 3** - Médias e desvios padrões referentes às variáveis do COP do teste unipodal com olhos fechados do GOA (n=31) e GC (n=20). **34**

### ESTUDO II

**Tabela 1** - Média  $\pm$  desvio-padrão dos dados referentes à idade, peso, altura, índice de massa corporal (IMC) do grupo OA (n=31) e grupo Controle CT(n=20). **48**

### ESTUDO III

**Tabela 1.** Dados referentes à idade, peso, altura, Índice de Massa Corporal (IMC) do grupo OA (n=31) e grupo Controle (n=20). **70**

**Tabela 2:** Média e Desvio-Padrão das variáveis da espessura condral do côndilo femoral medial (CFM) e côndilo femoral lateral (CFL) nas vistas coronal e sagital entre os grupos GOA (n=31) e GC (n=20). **70**

**Tabela 3:** Média e Desvio-Padrão das variáveis da espessura condral da patela lado medial (med), vértice (ver) e lateral (lat), espaço articular medial (med) e lateral (lat) e grau de sinovite (SIN) entre os grupos GOA (n=31) e GC (n=20). **71**

**Tabela 4:** Correlação entre as citocinas, medidas morfológicas e atividades de controle sensorio-motor do grupo GOA (n=31). **71**

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>CONTEXTUALIZAÇÃO</b>	<b>15</b>
<b>2.</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>17</b>
<b>3.</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>24</b>
<b>3.1.</b>	Objetivos específicos	25
<b>4.</b>	<b>ESTUDO I</b>	<b>26</b>
<b>4.1.</b>	Introdução	29
<b>4.2.</b>	Materiais e métodos	30
<b>4.3.</b>	Resultados	33
<b>4.4.</b>	Discussão	35
<b>4.5.</b>	Conclusão	37
<b>5.</b>	<b>ESTUDO II</b>	<b>43</b>
<b>4.1.</b>	Introdução	46
<b>4.2.</b>	Materiais e métodos	48
4.2.1.	Sujeitos	48
4.2.2.	Coleta do sangue e aspiração do líquido sinovial	49
4.2.3.	Deteção de citocinas por ensaio imunoenzimático do soro e líquido sinovial	49
4.2.4.	Análise estatística	50
<b>4.3.</b>	Resultados	50
<b>4.4.</b>	Discussão	52
<b>4.5.</b>	Conclusão	54
<b>5.</b>	<b>ESTUDO III</b>	<b>59</b>
<b>5.1.</b>	Introdução	62
<b>5.2.</b>	Materiais e métodos	63
5.2.1.	Sujeitos	63
5.2.2.	Coleta de Sangue e líquido sinovial	64
5.2.3.	Morfologia articular pelo exame de Ressonância Magnética	65
5.2.4.	Controle postural	67
5.2.5.	Controle neuromuscular no teste excêntrico submáximo	67

5.2.6. Análise estatística	69
<b>5.3. Resultados</b>	<b>69</b>
<b>5.4. Discussão</b>	<b>73</b>
<b>5.5. Conclusão</b>	<b>75</b>
<b>6. CONSIDERAÇÕES FINAIS E ENCAMINHAMENTOS FUTUROS</b>	<b>79</b>
<b>ANEXO I</b>	<b>84</b>
<b>APENDICE I</b>	<b>86</b>
<b>APÊNDICE II</b>	<b>89</b>
<b>APÊNDICE III</b>	<b>94</b>
<b>1. Introdução</b>	<b>97</b>
<b>2. Materiais e Métodos</b>	<b>99</b>
2.1.1. Sujeitos	99
2.1.2. Equipamentos e procedimentos	100
2.1.3. Processamento dos dados	101
<b>2.2. Análise Estatística</b>	<b>102</b>
<b>3. Resultados</b>	<b>102</b>
<b>4. Discussão</b>	<b>104</b>
<b>5. Conclusão</b>	<b>108</b>
<b>APÊNDICE IV</b>	<b>113</b>
<b>APÊNDICE V</b>	<b>131</b>
<b>APÊNDICE VI</b>	<b>147</b>

## 1. CONTEXTUALIZAÇÃO

---



A Osteoartrite (OA) pode ser definida como um conjunto de doenças de diversas etiologias, mas com eventos biológicos, morfológicos e químicos semelhantes. A degeneração da cartilagem é marcada por fibrilação, fissuras e perda da espessura do tecido na superfície articular (Frenc et al, 2009; Flecher et al, 2009). É estimado que em 2030 cerca de 20 a 30% da população com 60 anos ou mais apresentará algum tipo de OA. O aumento da expectativa de vida, diminuição da atividade física e aumento do peso corporal são fatores que contribuem para a ocorrência da OA. Assim, a OA é a doença reumática responsável por grande gasto para a saúde individual e público e está freqüentemente associada a outras condições como doenças cardiovasculares, respiratórias e diabetes. A Organização mundial de Saúde define a OA como a 8ª causa de morbidade mundial em 2000 (Frenc et al, 2009).

Há um crescente interesse na definição do papel da inflamação na OA e da relação dessa inflamação com graus moderados de sinovite. A sinovite tem sido associada aos sintomas e progressão da degradação da cartilagem. Os níveis de citocinas, principalmente IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$  tem sido detectados no líquido sinovial de pacientes com OA mas não em todos os pacientes e em menores níveis do que os pacientes de artrite reumatóide. Assim, permanece sem esclarecimento o papel da inflamação nos portadores de OA. Devido a essas diferenças, a inflamação tem sido característica em pacientes em graus mais avançados, entretanto, nos graus iniciais da doença não há estudos suficientes para o esclarecimento desse processo devido à complexidade em definir o início da OA (Flecher et al ,2009;Scanzello et al, 2009). Como resultado desse quadro pouco é conhecido sobre a inflamação nos graus iniciais e a melhor forma de terapia que deve ser empregada no início da doença.

A determinação do papel da citocinas no processo inflamatório na OA desde os primeiros graus podem promover o melhor entendimento do processo fisiopatológico da doença e promover um melhor direcionamento dos tratamentos fisioterapêuticos e farmacológicos, além de auxiliar um diagnóstico precoce.

O conhecimento da existência de alterações na capacidade funcional nos graus iniciais do que as encontradas nos graus avançados auxiliarão a definição do tratamento e entender se há correlação desses déficits com o processo inflamatório presente na OA.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

---

A Osteoartrite (OA) é uma doença crônica e degenerativa caracterizada por dor, pela perda gradual da cartilagem articular e de origem multifatorial (Coimbra et al, 2002), acometendo mais de 80% da população de idosos (Felice et al, 2002; Haq et al, 2003). No Brasil 40% das consultas e 7,5% dos casos de afastamento do trabalho, incluindo a aposentadoria por invalidez do INSS, são oriundos de diagnóstico de OA. Assim, considerando-se o tratamento, efeitos colaterais, perdas das funções articulares e perda da produtividade do indivíduo, a OA é umas das doenças mais caras e limitantes, justificando-se assim o grande interesse médico-social na sua investigação (Felice et al, 2002). A OA acomete várias articulações que apresentam uma seqüência de mudanças morfológicas caracterizadas por perda da configuração normal, crepitação ao movimento, deformidades ósseas, formação de osteófitos, acúmulo de líquido sinovial e perdas sensório-motoras (Felice et al, 2002; Bennell et al, 2003; Haq et al 2003; Miyaguchi et al, 2003). Embora essa doença seja a mais comum na população idosa, persiste o não esclarecimento sobre a sua etiologia e fisiopatologia, bem como a habilidade em detectar precocemente a doença (Gobezie et al, 2007).

O joelho é a articulação do membro inferior mais freqüentemente acometida, aumentando a sua prevalência com o aumento da idade. O paciente com OA no joelho relata dor, dificuldades para realizar atividades funcionais como permanecer sentado por tempo prolongado, subir e descer escadas, caminhar, agachar, ajoelhar, levantar de uma cadeira e entrar ou sair de um carro (Bennell et al, 2003). Essas limitações reduzem a independência e a qualidade de vida.

O exame radiográfico, conforme o critério de Kellgren & Lawrence nos perfis antero-posterior e lateral, é solicitado comumente na clínica para o diagnóstico e acompanhamento da progressão da OA devido ao seu baixo custo. O critério de Kellgren e Lawrence, o qual avalia o espaço intra-articular, presença de osteófitos nas margens articulares e esclerose subcondral, foi classificado do grau 0 ao IV: grau 0 (ausente): articulação sem alterações morfológicas; grau I (leve): início de OA sem diminuição do espaço articular e mínimos osteófitos com presença duvidosa; grau II: articulação com osteófitos definidos, mas sem diminuição de espaço articular; grau III (moderada): articulação com osteófitos e moderada diminuição do espaço articular e grau IV (severa): a articulação com importante diminuição do espaço intraarticular e esclerose subcondral (Link et al, 2003).

Apesar do exame radiológico ser um dos diagnósticos para a OA é importante ressaltar que a mensuração do espaço articular sozinho, não é um indicador preciso da integridade

estrutural da cartilagem, pois apenas na ressonância magnética (RM) é possível detectar o comprometimento articular, a preservação do espaço articular e anormalidades subcondrais precedentes a esclerose subcondral. Assim, a RM seria o exame de imagem mais indicado, pois permite um contraste entre os tecidos moles, discriminando a cartilagem articular da fibrocartilagem e líquido sinovial. Além disso, o desenvolvimento da sensibilidade para a análise da qualidade da cartilagem propicia a reprodutibilidade do exame, análise não invasiva de lesões na cartilagem e o monitoramento da evolução de processos degenerativos e inflamatórios na articulação (Potter & Foo, 2006).

Na OA as alterações estruturais provocadas pela doença têm como conseqüências mudanças funcionais, principalmente na articulação comprometida. Entretanto, os estudos na literatura que relacionam estado da cartilagem com referidas mudanças não são conclusivos.

Link et al (2003), utilizando o critério de Kellgren-Lawrence e imagens de RM, com o quadríceps relaxado, não encontraram correlação entre os achados clínicos, como dor e limitação funcional. Cicuttini et al (2003) compararam o volume da cartilagem tibial com alterações do espaço articular e presença de osteófitos, observadas em imagens radiográficas e encontraram uma relação indireta entre o volume da cartilagem tibial e o aumento do comprometimento do espaço intraarticular. Entretanto, a relação entre o volume da cartilagem e os achados clínicos em portadores de OA permanece pouco esclarecida (Hayes et al, 2005; Torres et al, 2006, Kornaat et al, 2006, Potter & Foo, 2006).

A propriocepção do joelho, essencial para o controle neuromotor (Bennell et al, 2003), é captada por meio de receptores especializados localizados profundamente em músculos, tendões, ligamentos, fâscias e cápsulas articulares, que originam impulsos proprioceptivos conscientes ou inconscientes.

Segundo Lephart et al (2000), a OA influencia a estabilidade funcional da articulação criando um ciclo crônico de alterações que levam a microtraumas repetitivos devido à diminuição do espaço articular e a inflamação que alteram a tensão na cápsula e ligamentos causando um déficit da propriocepção.

A propriocepção e o controle postural em joelhos com OA em seus estágios iniciais ainda não estão esclarecidos (Birmingham et al, 2001). Tão pouco a diferença entre os estágios/ graus da doença e sua relação com os achados morfológicos, embora, de forma geral os joelhos com OA apresentem fraqueza do músculo quadríceps e déficit da propriocepção (Felice et al, 2002; Bennell et al, 2003; Haq et al 2003; Miyaguchi et al, 2003).

A inflamação articular, presente em portadores de OA, contribui para a dor e impede a chegada de informações aferentes em relação ao movimento e senso da posição articular. Esse déficit proprioceptivo provoca uma alteração na estabilidade dinâmica realizada pelos músculos ao redor da articulação, gerando uma instabilidade funcional que limita a capacidade do indivíduo em realizar as atividades da vida diária. A diminuição da aferência articular na coativação neuromuscular reduz a capacidade de absorção de choques nas estruturas dinâmicas e de distribuição de forças para os tecidos moles, superfície articular e osso subcondral, propiciando o aparecimento de osteoartrite (Lephart, 2000).

Berman et al (1983) apud Lephart et al (2000) demonstraram que um padrão anormal da marcha nos indivíduos portadores de OA precede as evidências radiológicas de comprometimento articular. Esses dados sugerem que a propriocepção dos tecidos ligamentar e capsular é reduzida precocemente nas doenças degenerativas e que esse déficit pode iniciar ou acelerar essas alterações degenerativas na articulação.

Assim, se comprovarmos que o déficit sensório-motor aparece precocemente ou até mesmo precedendo as alterações no tecido cartilagenoso, é possível atuar de maneira preventiva nos casos de doenças degenerativas articulares e auxiliar o diagnóstico precoce dessa doença. Apesar de promissora esta sugestão, não há nenhum trabalho que correlacione resultados histomorfológicos, exames de imagem, avaliações sensório-motores e de força muscular submáxima em indivíduos com OA nos primeiros graus da doença.

Sabe-se que há uma diminuição da força na população geriátrica com OA. Hortobágyi et al (2004) relataram que indivíduos com OA apresentaram uma diminuição na capacidade de manutenção da força e firmeza do quadríceps, principalmente na ação excêntrica, o que estaria relacionado às atividades da vida diária.

Clinicamente, os estudos em OA estão concentrados em pacientes com a doença em graus avançados. O diagnóstico padrão é feito por exame radiográfico da articulação sob descarga de peso. Entretanto, as alterações radiográficas correspondem a comprometimentos avançados dos tecidos, em consequência aos eventos a nível celular, já ocorrido (Pettersson et al, 1997). Os tratamentos clínicos atuais para OA visam impedir a progressão da doença, entretanto com pouco sucesso. Um pré-requisito para o avanço nas propostas de tratamento da OA seria primeiramente, maiores estudos nos mecanismos patogênicos da doença, principalmente antes que ocorra a instalação do ciclo crônico de degradação da cartilagem (Pagura et al, 2005).

Atualmente, as pesquisas revelam que a OA não é um simples resultado da relação idade/uso da cartilagem. A OA envolve a estrutura articular por inteiro, cartilagem, sinóvia, ligamentos, osso subcondral e músculo periarticular (Pagura et al, 2005).

O líquido sinovial está em contato com os tecidos que são primeiramente atingidos pela OA (cartilagem e sinóvia), sendo importante para o entendimento da fisiopatologia da doença (Gobizie et al, 2007).

A mensuração de macromoléculas da cartilagem, como citocinas e a concentração de glicosaminoglicanas presentes no líquido sinovial, permite monitorar as alterações da cartilagem dentro da fisiopatologia da OA, podendo estar diretamente envolvidos com a severidade da doença, assim como com o processo inflamatório (Petersson, et al, 1997).

O estudo desses marcadores biológicos antes de uma alteração irreversível da cartilagem pode ajudar no tratamento para impedir o avanço da doença e esclarecer a sua relação com os achados de manutenção de força submáxima e alterações sensório-motoras.

É sabido que existe inflamação nas articulações acometidas pela OA. As citocinas proinflamatórias como a interleucina-1 (IL-1), interleucina-2 (IL-2), interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- alfa), induzem a síntese de óxido nítrico (NO), o que têm importante papel na inflamação, destruição da cartilagem e na dor (Amin et al, 1997). Além disso, estudos mostram uma produção abundante de citocinas na articulação acometida pela doença, sugerindo uma ligação com a patogenia da destruição da cartilagem (Silvestri et al, 2006). Bondeson et al, (2006) apontaram especialmente a IL-1 e TNF- alfa como sendo as peças-chaves na patogênese da OA, inflamação da sinóvia e na ativação dos condrócitos. Entretanto, não está esclarecido se nos graus iniciais da doença a produção de citocinas está aumentada e o quanto isso poderia influenciar a manutenção do processo inflamatório e assim modificar a função articular do indivíduo, como a força submáxima e controle postural.

Gobezie et al (2007) encontraram um aumento entre a quantidade de biomarcadores inflamatórios no líquido sinovial de indivíduos saudáveis comparando com o grupo osteoartrite, sendo que estes estavam envolvidos com a homeostasia e patologia da cartilagem, resultantes da destruição da matriz extracelular.

Assim, a análise do líquido sinovial torna-se o procedimento local menos invasivo para a avaliação dos tipos e quantidades de citocinas existentes na articulação acometida, assim como a análise dos marcadores da degradação da cartilagem presentes no líquido sinovial, principalmente nos estágios mais precoces da OA.

No entanto, poucos estudos investigaram o papel dos marcadores biológicos no líquido sinovial e plasma sanguíneo e sua potencial ligação com a OA. Trumble et al (2008) relatam que muitos estudos com fluidos humanos são limitados pela dificuldade de realizar o procedimento da punção do líquido sinovial, sendo mais utilizados o plasma e a urina; entretanto, o líquido sinovial é o melhor fluido para analisar os eventos ocorridos dentro da articulação. Assim, a análise diferencial de líquido sinovial e plasma sanguíneo no mesmo paciente é de extrema importância. Andersson et al (2005) relataram que o nível de IGF I estava reduzido tanto no líquido sinovial quanto no sangue de pacientes com OA. Pagura et al (2005) relataram uma diferença na presença de citocinas no plasma sanguíneo e no líquido sinovial de indivíduos com OA grau III e IV com indicação para protetização da articulação do joelho. Os portadores de OA apresentaram uma diminuição do fator de crescimento (IGF I) no sangue em relação ao grupo controle. Além disso, esses autores encontraram diferenças entre o sexo masculino e feminino em relação à quantidade de citocina no sangue e no líquido sinovial, sendo que os homens apresentaram uma maior quantidade de citocinas, sugerindo uma diferença no processo fisiopatológico da OA entre os sexos. É importante ressaltar que esse estudo analisou portadores de osteoartrite em grau avançado, permanecendo obscuro a influência dos marcadores biológicos no início dessa doença.

No campo experimental, Frisbie et al (2008) relataram que os marcadores biológicos no líquido sinovial e no plasma sanguíneo estão sendo frequentemente utilizados no diagnóstico de OA em cavalos e podem trazer informações específicas em relação ao anabolismo e catabolismo da matriz cartilaginosa que são diretamente causadas por esses marcadores, e que as alterações bioquímicas ocorridas na OA envolvem um processo dinâmico de todos os elementos que constituem a articulação (cartilagem, membrana sinovial e osso subcondral). Além disso, o cavalo tem um bom modelo translacional para a OA em humanos, sendo bom para essas investigações (Trumble et al, 2008). Nesse estudo de Frisbie et al (2008) foram encontrados 7 marcadores biológicos no líquido sinovial e 6 no plasma sanguíneo relacionada a OA nos graus iniciais, sendo assim um importante diagnóstico para a doença em cavalos “atletas”, que executam treinamento. Dessa forma, se conseguirmos estabelecer a mesma relação entre o início da doença e a presença de marcadores biológicos em humanos, estaremos facilitando o diagnóstico precoce da OA, esclarecendo a fisiopatologia da OA, monitorando a sua resposta aos tratamentos tanto medicamentosos quanto fisioterapêuticos e facilitando o prognóstico para a função articular.

Diante do exposto, torna-se necessário investigar os aspectos morfológicos e histológicos de articulações de humanos com OA e verificar o seu desempenho em testes de firmeza e sensório-motores, a fim de investigar a presença de alteração do controle sensório-motor e ainda, qual a correlação com os achados morfohistológicos do tecido envolvido e controle sensório-motor.



### 3. OBJETIVOS

---

O objetivo desse estudo foi avaliar o controle sensório-motor (controle postural e controle neuromuscular), os marcadores inflamatórios no líquido sinovial e soro sanguíneo e alterações morfológicas do joelho identificadas pelo exame de ressonância magnética em indivíduos portadores de osteoartrite grau I e II e comparar esses dados com um grupo controle. O objetivo secundário foi verificar se existe correlação da presença desses marcadores inflamatórios e degenerativos no plasma sanguíneo e líquido sinovial com as variáveis morfológicas articulares do joelho e variáveis sensório-motoras de portadores de osteoartrite grau I ou II.

### ***3.1. Objetivos específicos***

Avaliar:

- A manutenção da força submáxima da musculatura extensora do joelho em exercícios excêntricos a 20°/s;
- A manutenção da posição ereta com apoio unipodal;
- A presença de citocinas no soro e líquido sinovial, por meio citocinas (interleucinas – IL) (TNF--alfa, IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TGF-beta);
- A morfologia da cartilagem dessa articulação no exame de ressonância magnética (RM) do joelho.



**ESTÁGIOS PRECOSES DA OSTEOARTRITE DE JOELHO ALTERAM O  
CONTROLE POSTURAL NO TESTE UNIPODAL**

Karina Gramani Say<sup>1</sup>; Paula Regina Mendes da Silva Serrão<sup>1</sup>; Raquel de Paula Carvalho<sup>2</sup>;  
José Angelo Barela<sup>3</sup>; Stela Márcia Mattiello-Rosa<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Laboratório de Análise da Função Articular, Departamento de Fisioterapia, Universidade  
Federal de São Carlos / São Carlos-SP; <sup>2</sup>Universidade Federal de São Paulo / Santos-SP;

<sup>3</sup>Universidade Cruzeiro do Sul / São Paulo-SP.

## Resumo

O objetivo do estudo foi avaliar o controle postural de indivíduos com Osteoartrite (OA) de joelho grau I e II no teste unipodal (TU), de olho aberto e olho fechado, analisando as variáveis do centro de pressão (COP): área, amplitude média de oscilação, velocidade, frequência das forças médio-lateral (ML) e ântero-posterior (AP). Foram avaliados 51 indivíduos, sexo masculino, sedentários, divididos em dois grupos: grupo Osteoartrite (GOA) - 31 portadores de OA no joelho, grau I ou II - critério de Kellgren & Lawrence (51,95±5,81anos) e Grupo Controle (GC) - 20 sujeitos sem dor no joelho e radiografia normal (54,67±7,16anos). Para o TU, os indivíduos permaneceram em apoio unipodal na plataforma de força (BERTEC Mod.) por 30s, por 3 repetições, em duas condições, olhos abertos e depois com os olhos fechados, enquanto o outro membro inferior permaneceu elevado durante o teste cerca de 90° de flexão de joelho. Os braços permaneceram cruzados sobre o tórax, em direção ao ombro contrário. A frequência de coleta foi de 100Hz/canal, os dados foram processados em linguagem Matlab (Versão 7.0) por uma rotina específica, com filtro Butterworth e frequência de corte de 5Hz. Foi realizado o teste de Shapiro Wilks, sendo a distribuição não-normal, a análise intergrupo foi realizada pelo teste de U Mann-Whitney ( $p \leq 0.05$ ) utilizando o STATISTICA 7.0. Foi encontrada diferença significativa no TU olho aberto entre os grupos nas variáveis: amplitudeAP ( $p=0,01$ ). E no TU olho fechado, foi encontrada diferença significativa para amplitudeAP ( $p=0,008$ ) e velocidadeAP ( $p=0,03$ ). Nas demais variáveis não foram encontradas diferenças significativas. **CONCLUSÃO:** Nosso estudo sugere que o GOA de joelho difere do controle postural do GC, apresentando nos graus iniciais uma menor oscilação postural em tarefas unipodais sugerindo uma rigidez articular precoce da articulação comprometida como resposta à perturbação da postura. Dessa forma, a doença nos seus graus iniciais, parece modificar o controle postural do membro inferior no teste unipodal.

**Palavras-chave:** osteoartrite, controle postural, centro de pressão, joelho.

#### **4.1. Introdução**

A Osteoartrite (OA) é uma doença crônico-degenerativa, caracterizada pela perda gradual da cartilagem articular e dor, que culmina em perda da função articular, perdas sensório-motoras e incapacidade, acometendo 80% dos idosos acima de 60 anos (Birmingham et al, 2001; Abramson & Attur, 2009; Ravaud et al, 2009, Trans et al, 2009).

Em idosos, tem sido observado diversas disfunções músculo-esqueléticas que podem provocar déficit do equilíbrio e propriocepção (Jadelis et al, 2001; Puniello et al, 2001), incluindo a OA (Messier et al, 2000; Foley et al, 2006; Alencar et al, 2007; Felson et al 2009). A associação de envelhecimento e OA pode, ainda, maximizar as alterações na manutenção do equilíbrio (Hinman et al, 2002; Foley et al, 2006), podendo aumentar o risco de queda (Kul-Panza et al, 2006, Foley et al, 2006) e a sobrecarga no joelho em atividades dinâmicas como a caminhada (Felson et al, 2009).

Entretanto, nos pacientes com OA as alterações na propriocepção e no controle postural ainda não estão esclarecidas, bem como possíveis relações com a patogenia da OA (Birmingham et al, 2001; Felice et al, 2002; Bennell et al, 2003; Haq et al 2003; Miyaguchi et al, 2003; Hortobagyi et al, 2004; Felson et al, 2009) e diferença entre os estágios/ graus da doença e sua relação com os achados morfológicos e déficits funcionais.

A lesão da cartilagem deveria provocar um aumento na oscilação postural nos indivíduos com OA de joelho, pois quanto maior for a perda da cartilagem articular, ou seja, nos graus mais avançados, maior deveriam ser as mudanças no controle postural, tornando os indivíduos com OA mais propensos ao risco de queda. Tal hipótese decorre do fato de que a doença degenerativa articular provocaria uma inibição do neurônio motor da musculatura periarticular, diminuindo a contração muscular voluntária, gerando fraqueza muscular e perda da acuidade proprioceptiva (Kul-Panza et al, 2006).

Informação sensorial é fundamental para a manutenção do equilíbrio do corpo sendo esta uma função complexa que envolve o sistema vestibular, visual e somatosensorial (Hinman et al 2002; Bennel et al, 2003). O processamento central dessas informações resulta numa coordenada resposta neuromuscular que pode ser mensurada indiretamente pelo centro de pressão (COP). O COP é o ponto de aplicação da resultante das forças verticais agindo sobre a base de suporte, sendo a resposta neuromuscular ao balanço do centro de gravidade

(Freitas E Duarte, 2007). Uma função neuromuscular inadequada é sugerida como fator fundamental para o desenvolvimento e/ou progressão da OA de joelho (TRANS et al, 2009).

Clinicamente, os estudos em OA estão concentrados em pacientes com a doença em graus avançados (Hurley et al, 1997; Wegener et al, 1997; Hassan et al, 2001; Hall et al, 2006; Massui et al, 2006), a grande parte já com indicação para protetização da articulação (Arokoski et al, 2006; Gage et al, 2007), permanecendo sem esclarecimento se nos graus iniciais da doença já estão presentes as alterações funcionais relatadas na literatura. Além disso, poucos estudos utilizam a plataforma de força para avaliar o controle postural na OA (Hinman et al, 2002; Hall et 2006; Kul-Panza et al, 2006).

Mais importante, entretanto, é que alterações no controle postural nos graus iniciais da OA pode contribuir no esclarecimento da fisiopatologia da doença e se comprovado a presença de déficits, auxiliar numa intervenção terapêutica precoce e assim talvez reduzir ou controlar a progressão dos déficits funcionais nos portadores de OA. Assim, o objetivo do estudo foi avaliar a manutenção da postura ereta de indivíduos com OA de joelho nos estágios precoces, grau I e II, no teste unipodal (TU), com os olhos abertos e fechados.

#### ***4.2. Materiais e métodos***

Foram selecionados para esse estudo 51 voluntários sedentários, do sexo masculino, de 40 a 65 anos, que constituíram dois grupos: Grupo controle (GC), com 20 voluntários sem disfunções ou doenças articulares nos Membros Inferiores e Grupo Osteoartrite (GOA), com 31 voluntários com OA no joelho graus I ou II. Os dados antropométricos são apresentados na tabela 1.

Todos os voluntários realizaram, em ambos os joelhos, uma avaliação clínica e exame radiológico conforme *American College of Rheumatology* - critério de Kellgren & Lawrence (Link et al, 2003), para diagnóstico da OA e posterior confirmação no GOA. Foram confirmados no GOA aqueles indivíduos que apresentaram sinais em pelo menos um dos compartimentos da articulação do joelho (tibiofemoral medial ou lateral e na articulação femoropatelar) (Brenner et al, 2003; Hortobagyi et al, 2004). Para inclusão no GC, os sujeitos não deveriam apresentar alterações radiográficas segundo os mesmos critérios anteriores e

não relataram qualquer história de doença, lesão, trauma, cirurgia ou fratura de membro inferior e história de dor na articulação do joelho.

Os voluntários de ambos os grupos não poderiam ter sofrido qualquer tipo de cirurgia nos membros inferiores (6 meses prévios ao estudo) e também não ter realizado fisioterapia 3 meses prévios ao estudo. Ainda não poderiam apresentar artrite sistêmica, uso de injeções de esteróides nos últimos 6 meses, ou alguma restrição médica que os impossibilitassem de participar das avaliações do estudo (alterações cardíaco-respiratórias, reumáticas e vestibulares) (Bennell et al, 2003); além de limitação na amplitude de movimento de 0 a 90° da articulação do joelho. Sendo assim, o GOA foi constituído de 13 voluntários com grau I e 18 com grau II de OA de joelho sendo, 19 voluntários com acometimento articular bilateral e 12 unilateral. Sendo avaliado o membro mais acometido do GOA identificado pelo exame radiográfico e o membro dominante do grupo controle.

Tabela 1. Dados antropométricos da amostra (média  $\pm$  desvio-padrão).

	Grupo OA (n=31)	Grupo Controle (n=20)	Nível de significância (p)
Idade (anos)	51,30 $\pm$ 5,94	52,57 $\pm$ 8,20	0,99
Massa corporal (kg)	84,34 $\pm$ 12,35	81,44 $\pm$ 11,72	0,35
Altura (m)	1,71 $\pm$ 0,06	1,72 $\pm$ 0,09	0,36
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,99 $\pm$ 4,58	27,54 $\pm$ 3,46	0,13

Todos os voluntários foram esclarecidos a respeito da pesquisa e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos (parecer n°309/2007).

Para avaliação do controle postural, os participantes foram solicitados a manter a postura ereta, com apoio unipodal e descalços, sobre uma plataforma de força (Bertec Mod. USA). Essa plataforma de força forneceu informações sobre as forças e momentos dos eixos vertical e horizontal e, com base nessas informações, o centro de pressão foi inferido. Os participantes foram solicitados a permanecer em apoio em um membro, direito ou esquerdo, o mais estático possível, com os olhos abertos e depois com os olhos fechados. A ordem das tentativas foi definida aleatoriamente, a partir de sorteio. Nessa posição, o membro inferior sem apoio permaneceu suspenso com flexão de em torno de 90° de flexão de joelho e quadril em posição neutra. Os braços permaneceram cruzados em direção ao ombro contralateral e posicionados sobre o tórax. Na tentativa com os olhos abertos foi solicitado aos participantes



fixar o olhar a um alvo posicionado a 2 metros de distância e na altura dos olhos. Na tentativa com os olhos fechados, durante o período de aquisição dos dados (30 segundos). Foram realizadas 3 repetições em cada condição, cada tentativa com duração de 30 segundos e 1 minuto de repouso entre cada repetição (Figura 1).



Figura 1: Foto de um participante na posição unipodal na plataforma de força, realizando o teste.

Os dados foram coletados com frequência de amostragem de 100 Hz e armazenados para posterior processamento. Para as análises da postura ereta unipodal foi utilizada uma rotina escrita em linguagem Matlab, sendo que inicialmente o COP, a partir das forças de reação do solo, foi obtido para as direções antero-posterior (AP) e médio-lateral (ML). Posteriormente o COP para cada direção foi filtrado utilizando um filtro digital Butterworth, segunda ordem e frequência de corte de 5Hz. Finalmente, as variáveis: área de deslocamento, amplitude média de oscilação (AMO), velocidade média do deslocamento e frequência mediana foram obtidas.

A área de deslocamento do COP corresponde à dispersão da oscilação considerando as direções ML e AP conjuntamente. A área de deslocamento foi calculada por meio do método estatístico envolvendo análise dos componentes principais, em que uma elipse que englobou 85% dos dados do CP, que posteriormente teve a área desta elipse calculada. Quanto maior a

área é inferido que maior foi a oscilação corporal, sendo a unidade de medida desta variável dada em  $\text{cm}^2$ . A AMO corresponde à variância dos valores do COP, sendo que valores menores ou maiores indicaram melhor ou pior desempenho, respectivamente, do funcionamento do sistema de controle postural. A AMO foi calculada para as direções ML e AP, subtraindo um polinômio de primeira ordem e a média de todos os valores da tentativa e, posteriormente, calculando o desvio padrão, sendo a unidade de medida dada em cm. A velocidade média de oscilação indicou o quão rápido ocorreu a oscilação corporal nas direções ML e AP, no domínio temporal. A velocidade média foi calculada obtendo a trajetória de deslocamento do COP, nas direções AP e ML separadamente, e dividindo o valor da trajetória pelo tempo total da tentativa. A unidade de medida da velocidade média de oscilação é dada em cm/s. Finalmente, a frequência mediana de oscilação indicou a frequência em que a oscilação corporal ocorreu ao longo da tentativa nas direções ML e AP. A Frequência mediana de oscilação é obtida estimando a densidade espectral (PSD – Método Welch), com segmentos de 1024 pontos e 50% de sobreposição destes segmentos, do deslocamento do COP nas duas direções. A frequência mediana de oscilação foi calculada obtendo a área correspondente à 50% da área total do espectro e, a frequência em que este valor de área foi alcançado. A frequência mediana foi dada em Hz.

A análise estatística foi realizada por meio do programa *Statistica for Windows* (versão 7.0 StatSoft). Para verificar a normalidade dos dados foi utilizado o teste de *Shapiro-Wilks*. Na análise dos dados de COP entre os grupos GOA e GC foi realizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney U Test para amostras independentes. O nível de significância para todas as análises foi de 5%.

### **4.3. Resultados**

A análise estatística, envolvendo as tentativas com os olhos abertos, indicou diferença significativa entre os grupos apenas para a AMO na direção AP ( $p=0,01$ ). Não foi encontrada qualquer outra diferença estatística entre os grupos para as demais variáveis: área ( $p=0,07$ ), AMO ML ( $p=0,74$ ), velocidade ML ( $p=0,08$ ), frequência ML ( $p=0,34$ ), velocidade AP ( $p=0,39$ ) e frequência AP ( $p=0,09$ ) (Tabela 2).

Tabela 2: Média  $\pm$  desvio-padrão referentes às variáveis do COP do teste unipodal com olhos abertos.

	Grupo OA (n=31)	Grupo Controle (n=20)	Nível de significância (p)
Área (cm <sup>2</sup> )	6,33 $\pm$ 5,81	7,25 $\pm$ 4,18	0,07
Amplitude ML (cm)	0,68 $\pm$ 0,28	0,61 $\pm$ 0,20	0,74
Velocidade ML (cm/s)	2,23 $\pm$ 0,74	2,66 $\pm$ 0,80	0,08
Frequência ML (Hz)	0,46 $\pm$ 0,14	0,43 $\pm$ 0,1	0,34
Amplitude AP (cm)	0,69 $\pm$ 0,35	0,85 $\pm$ 0,25	<u>0,01</u>
Velocidade AP (cm/s)	2,14 $\pm$ 0,86	2,33 $\pm$ 0,73	0,39
Frequência AP (Hz)	0,47 $\pm$ 0,14	0,41 $\pm$ 0,1	0,09

ML, médio-lateral; AP, ânteo-posterior.

A análise estatística, envolvendo as tentativas com os olhos fechados, indicou diferença significativa entre os grupos para a AMO AP (p=0,008) e velocidade AP (p=0,03). Nenhuma outra diferença foi observada entre os grupos para as demais variáveis: área (p=0,14), AMO ML (p=0,64), velocidade ML (p=0,06), frequência ML (p=0,33) e frequência AP (p=0,56) (Tabela 3).

Tabela 3: Média  $\pm$  desvio-padrão referentes às variáveis do COP do teste unipodal com olhos fechados.

	Grupo OA (n=31)	Grupo Controle (n=20)	Nível de significância (p)
Área (cm <sup>2</sup> )	21,57 $\pm$ 19,57	22,16 $\pm$ 6,72	0,14
Amplitude ML (cm)	1,36 $\pm$ 0,63	1,22 $\pm$ 0,29	0,64
Velocidade ML (cm/s)	3,38 $\pm$ 1,17	4,06 $\pm$ 0,69	0,06
Frequência ML (Hz)	0,41 $\pm$ 0,11	0,44 $\pm$ 0,08	0,33
Amplitude AP (cm)	1,25 $\pm$ 0,52	1,53 $\pm$ 0,36	<u>0,008</u>
Velocidade AP (cm/s)	4,60 $\pm$ 2,12	5,25 $\pm$ 1,31	<u>0,03</u>
Frequência AP (Hz)	0,42 $\pm$ 0,1	0,43 $\pm$ 0,07	0,56

ML, médio-lateral; AP, ânteo-posterior.

#### ***4.4. Discussão***

O objetivo desse estudo foi investigar se na tarefa de apoio unipodal havia diferença entre os indivíduos com OA de joelho nos graus iniciais e um grupo controle. Os resultados desse estudo revelaram que indivíduos portadores de OA no joelho apresentam menor oscilação postural do COP nos primeiros graus da doença quando comparados a um grupo controle na mesma faixa etária.

A oscilação postural vem sendo estudada em portadores de OA, considerando que as mudanças ocorridas no tecido cartilaginoso levam a alterações na aferência proprioceptiva. Muitos estudos relatam o déficit proprioceptivo em pacientes com OA de joelho (Arakoski et al, 2006; Kulpanza et al, 2006; Hassan et al, 2001, Masui et al, 2001), entretanto, há controvérsia na literatura se ocorre alteração do controle postural associado a esse déficit proprioceptivo.

Os resultados do presente estudo mostram uma resposta diferenciada durante a manutenção da postura ereta unipodal em participantes com graus iniciais da OA quando comparados aos relatos na literatura que evidenciam uma maior oscilação para os portadores de OA de joelho (Arakoski et al, 2006; Kulpanza et al, 2006; Hassan et al, 2001, Masui et al, 2001). Contudo, é importante considerar que esses estudos avaliaram os portadores de osteoartrite do grau I a IV no mesmo grupo, não esclarecendo em qual estágio/grau do comprometimento da cartilagem o controle postural poderia estar alterado. Dessa forma, os resultados do presente estudo sugerem que no início da lesão da cartilagem ocorre alteração no controle da postura ereta, sendo que os participantes reduzem a magnitude de oscilação corporal, pelo menos na direção ântero-posterior.

Essa alteração na manutenção da postura ereta, observada no início da OA, sugere que mesmo em estágios iniciais a lesão da cartilagem já proporciona o desenvolvimento de alteração no controle postural em tarefas de apoio unipodal podendo essa diminuição da oscilação do COP estar relacionada a uma adaptação do mecanismo de ajuste da postura ao início da lesão desse tecido. Uma possível explicação para esta constatação seria que indivíduos com OA de joelho, nos graus iniciais, tentam minimizar a oscilação corporal alterando os mecanismos neuromusculares para ajuste da postura. Neste caso, o início da perda de informação proprioceptiva poderia provocar uma co-contração e conseqüentemente redução da oscilação corporal.

Arakoski et al (2006) e Mohammadi et al (2008) demonstraram que o controle postural e a propriocepção estão prejudicados em pacientes com OA de joelho. Entretanto, os autores não separaram os portadores de OA por severidade da lesão e relatam que a dor teria relação com os déficits de controle postural e propriocepção. Os resultados do presente estudo, entretanto, não corroboram estas sugestões. Novamente, os pacientes do presente estudo, por apresentarem quadro de início da OA, não relataram queixa de dor na avaliação e apresentam alteração do controle postural, com valores reduzidos das variáveis do COP. Tais observações indicam que em estágio inicial, antes de sintomas agudos da OA, o comportamento pode ser diferente daqueles observados em estudos anteriores (e.g., Arakoski et al, 2006; e Mohammadi et al, 2008).

Outros estudos mostraram a influência da idade para alterar o controle postural (Jadelis et al, 2001; Puniello et al, 2001; Messier et al, 2005), entretanto, os resultados desse estudo mostram que o comprometimento da cartilagem nos graus iniciais já é capaz de alterar a estabilidade postural mesmo em portadores não idosos, diferenciando a resposta do COP para indivíduos adultos jovens portadores de OA em graus iniciais e avançados (Hassan et al, 2001; Massui et al, 2006).

Em contrapartida, Hall et al (2006) não encontraram nenhuma diferença entre sujeitos com e sem OA, no que diz respeito à oscilação postural mensurada por uma plataforma de força, em homens e mulheres entre 47 e 70 anos de idade divididos em quatro subgrupos baseados na presença ou ausência de OA (grau III e IV) e dor no joelho.

É relatado na literatura que adultos jovens com artrite reumatóide também apresentam alteração na estabilidade postural com os olhos abertos e fechados para as variáveis do COP apenas para a direção ântero-posterior na postura bipodal (Rome et al 2009). Esses dados estão de acordo com os nossos achados com os pacientes com OA nos graus iniciais que também apresentaram diferença apenas na direção anteroposterior em relação ao grupo controle. Entretanto, Rome et al (2009) mostrou que no AR os pacientes apresentam maior oscilação postural em relação aos indivíduos saudáveis, como os relatados na literatura para os graus avançados da OA. Isso evidencia a particularidade da OA nos primeiros graus de lesão da cartilagem, apresentando um padrão de atividade do COP diferenciado para a OA.

Os mecanismos neuromusculares propostos para explicar o controle da estabilidade articular são a propriocepção e o ajuste dinâmico da rigidez muscular ou articular (Aquino et al, 2004).

Sabe-se que o sistema fuso-muscular-gama regula a rigidez de um músculo ou articulação, por meio do controle da co-contracção muscular de dois ou mais músculos ao redor da articulação a fim de resistirem a perturbações mantendo a estabilidade articular durante as atividades funcionais (Fonseca et al, 2004). Há evidências que esse sistema é responsável pelo aumento da rigidez muscular e articular (Fonseca et al, 2004) agindo de forma antecipada por meio do ajuste dinâmico dessa rigidez durante os movimentos, como na corrida, estabilizando também o centro de massa (Ferris et al, 1999).

Entretanto, a participação do sistema nervoso central no controle postural humano permanece ainda sem esclarecimento quanto ao tipo de controle selecionado, havendo evidências que sugerem que a postura é estabilizada pelo controle antecipatório em cooperação com propriedades elásticas do músculo (Coelho, 2005). Porém, vários modelos, inclusive matemáticos, ainda são propostos para investigar a real influência do SNC na manutenção da postura.

Assim, não há um consenso na literatura sobre os fatores e mecanismos que afetam o controle postural e a propriocepção na OA de joelho, bem como, a sua relação com a fraqueza muscular, dor e grau de comprometimento do tecido cartilaginoso por imagem.

Nossos resultados mostram que é preciso considerar o estágio do comprometimento da cartilagem para estruturar programas de reabilitação e fornecer orientações corretas aos pacientes, podendo dessa forma intervir de maneira mais eficiente para evitar a progressão da doença. Desse modo, estudos subseqüentes que correlacionem a avaliação do COP com a atividade elétrica dos músculos de todo o membro inferior, analisando as co-contracções na musculatura periarticular do joelho comprometido pela OA, bem como, o ajuste na ativação dos músculos do quadril e tornozelo tornam-se necessários para a melhor compreensão dos mecanismos envolvidos na manutenção do controle postural em todas as fases da OA de joelho.

#### ***4.5. Conclusão***

Os primeiros graus da OA de joelho são capazes de alterar o controle postural em teste de apoio unipodal, provocando uma rigidez articular como resposta a perturbação da postura. Dessa forma, a doença nos seus graus iniciais, parece modificar a função do membro inferior.

## **Agradecimentos**

A todos os voluntários que participaram desse estudo. Esse estudo foi financiado pela Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP processo nº 2007/08691-1) e bolsa de estudo de doutorado concedida pela Coordenação de aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES.

## **Referências**

Birmingham TB, Kramer JF, Kirkley A, Inglis T. et al. Association among neuromuscular and anatomic measures for patients with knee osteoarthritis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2001; 82:1115-17.

Hassan BS, Doherty SA, Mockett S, Dohert M. Effect of pain reduction on postural sway, proprioception, and quadriceps strength in subjects with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:422-28.

Bennell KL, Hinman RS, Metcalf BR, Crossley KM, et al. Relation of knee joint proprioception to pain and disability in individuals with knee osteoarthritis. *J. Orthopaedic Research* 2003; 21:792-97.

Hortobágyi T, Garry J, Holbert D, Devita P. Aberrations in the control of quadriceps muscle force in patients with knee osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2004; 51:562-569.

Hinman RS, Bennell KL, Metcalf BR, Crossley, KM. Balance impairments in individuals with symptomatic knee osteoarthritis: a comparison with matched control using clinical tests. *Rheumatology* 2002; 41: 1388 – 1394.

Brenner SS, Klotz U, Alscher DM, Mais A, et al. Osteoarthritis of the knee – clinical assessments and inflammatory. *Osteoarthritis and cartilage* 2003; 12: 469-75.

Aquino CF, Viana SO, Fonseca ST, Brício RS, Vaz DV. Mecanismos neuromusculares de controle da estabilidade articular. *Rev. Bras. Ciência e Movimento* 2004; 12(2): 35-42.

Fonseca ST, Oscarino JM, Silva PLP. Ajuste da rigidez muscular via sistema fuso-muscular-gama: implicações para o controle da estabilidade articular. *Brazilian Journal of physiotherapy* 2004, 8(3): 187-95.

Van der esch M, Steultjens M, Knol D, Lem W, Dekker J. Joint Proprioception, Muscle Strength, and Functional Ability in Patients With Osteoarthritis of the Knee. *Arthritis & Rheumatism* 2007; 57(5): 787-93.

Heiden TL, Floyd DG, Ackland, TR. Knee extension and flexion weakness in people with knee osteoarthritis: is antagonist cocontraction a factor? *J. Orthopaedics Sports and Physical Therapy* 2009; 39 (11): 807-15.

Hurley MV, Scott DL, Rees J, Newham DJ. Sensorimotor changes and functional performance in patients with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 642-8.

Messier SP, Royer TD, Craven TE, Tool ML, Burns R, Ettinger-jr WH. Long-term exercises and its effect on balance in older, osteoarthritic adults: results from the fitness, arthritis and Seniors trial (FAST). *Journal Am Geriatrics Society* 2000; 48 (2): 131-138.

Hassan BS, Mockett S, Doherty M. Static postural sway, proprio-ception, and maximal voluntary quadriceps contraction in patients with knee osteoarthritis and normal control subjects. *Ann Rheum Dis*. 60: 612-618.

Arokoski, J.P.A.; Leinonen, V.; Arakoski, M.H.; Aalto, H.; Valtonen, H. Postural control in male patients with hip osteoarthritis. *Gait & Posture* 2006; 23:45-50.

Hall, MC, Mockett SP, Doherty M. Relative impact of radiographic osteoarthritis and pain on quadriceps strenght, proprioception, static postural sway and lower limb function. *Ann Rheum Dis* 2006, 65:865-870.

Kul-panza E, Berker N. Pedobarographic Findings in patients with knee osteoarthritis. *Am. J. Phys. Med. Rehabil* 2006; 85:228-233.

Link TM, Steinbach LS, Ghosh S, Ries M, Lu Y, Lane N, Malumdar S. Osteoarthritis: MR imaging findings in different stages of disease and correlation with clinical findings. *Radiology* 2003; 226:373-381.



Massui T, Hasegawa Y, Kanoh T, Ishiguro N, Suzuki S. Increasing postural sway in rural-community-dwelling elderly persons with knee osteoarthritis. *Journal of Orthopaedic Science* 2006; 11:353-358.

Mohammadi F, Taguizadeh S, Ghaffarinejad F, Khorrami M, Sobhani S. Proprioception, dynamic balance and maximal quadriceps strength in females with knee osteoarthritis and normal control subjects. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2008; 11:39-44.

Bennell KL, Hinman RS. Effect of experimentally induced knee pain on standing balance in healthy older individuals. *Rheumatology* 2005a; 44: 378-381.

Bennell KL, Hinman RS, Metcalf BR, Buchbinder R, McConnell J, Mccoll G, Green S, Crossley KM. Efficacy of physiotherapy management of knee joint osteoarthritis: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2005b; 64: 906-912.

Alencar MA, Arantes PMM, Dias JMD, Kirkwood RN, Pereira LSM, Dias RC. Muscular function and functional mobility of faller and non-faller elderly women with osteoarthritis of the knee. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2007; 40: 277-283.

Felson DT, Gross KD, Nevitt MC, Yang NM, Lane NE, Torner JC, Lewis CE, Hurley MV. The effects of impaired joint position sense on the development and progression of pain and structural damage in knee osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2009; 61(8): 1070-76.

Ravaud P, Flipo RM, Bouton I, Roy C, Mahmoudi A, Giraudeau B, Pham T. ARTIS study of standardized consultation versus usual care for patients with osteoarthritis of the knee in primary care France: pragmatic randomized controlled trial. *BMJ* 2009; 338:b421.

Bennell KL, Hunt MA, Wrigley T, Lim BW, Hinman RS. Muscle and exercise in the prevention and management of knee osteoarthritis: an Internal medicine specialist's guide. *Med Clin N Am* 2009; 93:161-77.

Wegener L, Kisner C, Nichols D. Static and Dynamic balance responses in persons with bilateral knee osteoarthritis. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy* 1997; 25 (1): 13-18.

Gage WH, Frank JS, Prentice SD, Stevenson P. Organization of postural responses following a rotational support surface perturbation, after TKA: sagittal plane rotations. *Gait & Posture* 2007; 25: 112-120.

Trans T, Aaboe J, Henriksen M, Christensen R, Bliddal H, Lund H. Effect of whole body vibration exercise on muscle strength and proprioception in females with knee osteoarthritis. *The Knee* 2009; 16: 256-261.

Gapeyeva H, Buht N, Peterson K, Erelina J, Havikp T, Paasuke M. Quadriceps femoris muscle voluntary isometric force production and relation characteristics before and 6 months after unilateral total knee arthroplasty in women. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2007; 15: 202-211.

Puniello MS, McGibbon CA, Krebs DE. Lifting Strategy and stability in strength-impaired elders. *Spine* 2001;

Jadelis K, Miller ME, Ettinger WH, Messier SP. Strength, balance, and modifying effects of obesity and knee pain: results from the observational arthritis study in seniors (OASIS). *Journal Am. Geriatrics Society* 2001; 29: 884-891.

Foley SJ, Lord SR, Srikanth V, Cooley H, Jones G. Falls risk is associated with pain and dysfunction but not radiographic osteoarthritis in older adults: Tasmanian Older Adult Cohort study. *Osteoarthritis and Cartilage* 2006; 26 (7): 731-737.

Diracoglu D, Aydin R, Baskent A, Celik A. Effects of kinesthesia and balance exercises in knee osteoarthritis. *Journal of clinical rheumatology* 2005; 11(6): 303-310.

Doi T, Akai M, Fujino K, Iwaya T, Kurosawa H, Hayashi K, Marui E. Effect of home exercise of quadriceps on knee osteoarthritis compared with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a randomized controlled trial. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 2008; 87:258-269.

Lamb SE, Toye F, Barker KL. Chronic disease management programme in people with severe knee osteoarthritis: efficacy and moderators of response. *Clinical Rehabilitation* 2008; 22: 169-178.

Tsauo JT, Cheng PF, Yang RS. The effects of sensorimotor training on knee proprioception and function for patients with knee osteoarthritis: a preliminary report. *Clinical Rehabilitation* 2008; 22: 448-457.

Coelho DB. Modelo de ativação neural do controle postural humano durante postura ereta. *Engevista* 2005; 7 (1): 83-90.

Ferris DP, et al. Runners adjust leg stiffness foot their first step on a new running surface. *Journal of Biomechanics* 1999; 32: 787-794.

Rowe K, Dixon J, Gray M, Woodley R. Evaluation of static and dynamic postural stability in established rheumatoid arthritis: exploratory study. *Clinical Biomechanics* 2009; 24: 524-526.



**DETECÇÃO PRECOCE DE IL-12 E TGF- $\beta$  NO LÍQUIDO SINOVIAL E SORO DE  
PORTADORES DE OSTEOARTRITE DE JOELHO**

Karina Gramani-Say<sup>1</sup>; Alexandra Ivo Medeiros<sup>2</sup>; Paula Regina Mendes da Silva Serrão<sup>1</sup>;  
Fernando Augusto Vasilceac<sup>1</sup>; Rodrigo Bezerra de Menezes Reiff<sup>3</sup>; Joicemar Tarouco  
Amaro<sup>4</sup>; Stela Márcia Mattiello-Rosa<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Laboratório de Análise da Função Articular, Universidade Federal de São Carlos / São  
Carlos-SP; <sup>2</sup>Universidade Estadual Paulista / Araraquara-SP; <sup>3</sup>Universidade de São Paulo /  
São Paulo-SP; <sup>4</sup>Instituto Cohen de Ortopedia e traumatologia / São Paulo-SP

## Resumo

A Osteoartrite (OA) é uma doença crônico-degenerativa caracterizada pela destruição progressiva da cartilagem. Vários marcadores biológicos são considerados na sua patogenia, entretanto, a quantidade desses marcadores no soro e líquido de indivíduos com osteoartrite permanece inconclusiva, principalmente nos graus iniciais. O objetivo desse estudo foi analisar os marcadores inflamatórios do soro sanguíneo e líquido sinovial de portadores de osteoartrite do joelho. Para isso, foram selecionados 51 indivíduos do sexo masculino, divididos em dois grupos: 1) grupo controle CT (n=20): indivíduos saudáveis e 2) grupo Osteoartrite GOA (n=31): portadores de osteoartrite grau I e II. Todos os indivíduos foram selecionados por meio de avaliação clínica e radiográfica. Foi coletado sangue da fossa antecubital e puncionado o líquido sinovial do joelho para análise de citocinas (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-10, TGF- $\beta$ ) pelo método ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay). Foi utilizado o teste de U-Mann Whitney ( $p \leq 0,05$ ). Foram detectadas no soro as citocinas IL-8 ( $p=0,84$ ), IL-12 ( $p=0,21$ ) e o TGF- $\beta$  ( $p=0,016$ ) do GOA, tendo apresentado diferença significativa em relação ao grupo controle. No líquido foram detectadas a IL-6 ( $p=0,73$ ), IL-8 ( $p=0,27$ ) e o IL-12 ( $p=0,04$ ) do GOA, tendo apresentado diferença significativa em relação ao GC. Nos graus iniciais da doença pode-se identificar presença de citocinas IL-12 e TGF- $\beta$ , que estão relacionadas a transição de processos inflamatórios e envolvidas nos processos iniciais de degradação do tecido diferentemente daquelas encontradas nos graus mais avançados de degeneração. Esses achados podem sinalizar o início da degradação da cartilagem e devem ser investigados para auxiliar no diagnóstico precoce, assim como no acompanhamento da progressão da doença e efetividade de tratamentos.

**Palavras-chave:** citocinas, inflamação, líquido sinovial, soro, osteoartrite.

#### **4.1. Introdução**

Na Osteoartrite (OA), a mais importante alteração patológica é a degeneração e destruição da cartilagem articular. A OA pode ter múltiplas origens, mas as evidências atuais sugerem que os fatores mecânicos e biológicos exercem importante papel na sua progressão (Sakao et al, 2009).

As citocinas são glicoproteínas solúveis de baixo peso molecular, sintetizadas principalmente por macrófagos e linfócitos T, células endoteliais e fibroblastos (Goldring, 2002; Goldring & Goldring, 2004). São reguladoras das reações inflamatórias e imunes e podem estar envolvidas na multiplicação e diferenciação celular, e em processos de reparação tecidual (Oliveira, 2007).

Estudos mostraram uma produção abundante de citocinas na articulação acometida pela OA sugerindo uma ligação com a patogenia da destruição da cartilagem (Silvestri et al, 2006; Gobezie et al, 2007; Klatt et al, 2007).

A quantificação e a presença de macromoléculas da cartilagem, como citocinas presentes no líquido sinovial, permite monitorar as alterações da cartilagem dentro da fisiopatologia da OA, podendo estar diretamente envolvidas com a severidade da doença, assim como com o processo inflamatório (Pettersson, et al, 1997; Goldring & Goldring, 2004; Carames et al 2008) presente em articulações osteoartíticas (Barakat et al, 2002; Degroote et al, 2002; Klatt et al, 2005; Carames et al, 2008). Dessa forma, o líquido sinovial é tido como o melhor fluido para analisar os eventos ocorridos dentro da articulação (Trumble et al, 2008), enquanto a análise do soro é mais rápida, menos invasiva e mais fácil de ser utilizada em mensurações repetidas e para avaliar terapêuticas em longo prazo (Nelson et al, 2009). Entretanto, as citocinas encontradas no líquido sinovial e no soro podem não ser as mesmas e, desta forma, a determinação da presença de citocinas no soro e fluido pode auxiliar no entendimento da fisiopatogenia da OA.

Dentre os marcadores biológicos, as citocinas proinflamatórias como a interleucina-1 (IL-1  $\alpha$  e IL-1  $\beta$ ), interleucina-2 (IL-2), interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) induzem a síntese de óxido nítrico (NO) (Amin *et al*, 1997), e produção de proteases, inibindo a formação de matriz extracelular (Klatt et al, 2007; Miller et al 2008; Sakao et al, 2009), o que têm importante papel na destruição da cartilagem e dor (Amin *et al*, 1997).

Várias citocinas tem sido descritas envolvidas na patogênese da OA, entretanto as citocinas IL-1 e TNF- $\alpha$  têm sido apontadas como as peças chaves. Estas citocinas estão envolvidas conjuntamente como reguladoras da apoptose de condrócito e da inflamação da membrana sinovial. Entretanto, Carames et al (2008) apontaram que a IL-1 isolada não induz a apoptose dos condrócitos. Contudo, esses estudos detectaram esses marcadores em graus mais avançados da OA (Barakat et al, 2002; Goldring & Goldring, 2004; Bondeson et al, 2006; Carames et al 2008). Ainda, outras citocinas tem sido descritas na patogenia da OA. A IL-8 também pode induzir a degradação da cartilagem, atuando com uma citocina pro-inflamatória (Klatt et al 2007, Sakao et al, 2009) e a IL-6 estaria fortemente associada tanto com a incapacidade funcional quanto com a perda de massa muscular em idosos e a doenças degenerativas (Oliveira, 2007). O fator  $\beta$  de transformação de crescimento (TGF- $\beta$ ) está envolvido com a formação de osteófitos (Uchino et al, 2000). As citocinas têm sido identificadas no soro e líquido sinovial.

Entretanto, permanece sem esclarecimento na literatura quais as citocinas presentes no líquido sinovial e soro dos portadores de OA concomitantemente ou não, que influenciariam a homeostasia da cartilagem, principalmente nos graus iniciais.

Estudos em portadores de OA em graus avançados, mostraram quantidades alteradas de alguns marcadores no soro e líquido sinovial na OA, como a quantidade reduzida de IGF I tanto no líquido sinovial quanto no soro (Andersson et al, 2005; Pagura et al, 2005)

Dessa forma, parece fundamental estabelecer relações entre o início da doença e a presença de marcadores biológicos, a fim de que possamos acompanhar o desenvolvimento da doença e monitorar esses marcadores, uma vez que os mesmos, sabidamente, estão presentes em diferentes estágios da doença e possivelmente determinando mudanças nos tecidos articulares envolvidos na mesma.

Diante do exposto, torna-se necessário investigar a presença de citocinas no soro e líquido sinovial em portadores de osteoartrite de joelho nos graus I e II.



## 4.2. Materiais e métodos

### 4.2.1. Sujeitos

Participaram do estudo 51 voluntários sedentários, do gênero masculino, divididos em dois grupos: Grupo controle (CT) foi composto 20 voluntários sem disfunções ou doenças articulares nos Membros Inferiores e Grupo Osteoartrite (GOA) formado por 31 voluntários com OA no joelho graus I ou II.

Todos os voluntários realizaram uma avaliação clínica e exame radiológico bilateralmente, conforme o *American College of Rheumatology* – segundo critério de Kellgren & Lawrence (Link et al, 2003), para diagnóstico da OA e inserção no grupo adequado. O critério de inclusão para o GOA foi presença de sinais em pelo menos um dos compartimentos da articulação do joelho (tibiofemoral medial ou lateral e na articulação femoropatelar) (Hortobágyi et al, 2004; Brenner et al, 2003).

Para inclusão no CT os sujeitos não deveriam apresentar qualquer sinal radiográfico indicativo de OA, assim como não deveriam relatar qualquer história de doença, lesão, trauma, cirurgia ou fratura de membro inferior e história de dor na articulação do joelho.

Os voluntários de ambos os grupos não poderiam ter realizado fisioterapia (6 meses) e cirurgia (3 meses) prévia ao estudo no joelho ou Membro Inferior, não poderiam apresentar artrite sistêmica, uso de injeções de esteróides (prévia de 6 meses) ou alguma restrição médica que os impossibilitassem de participar das avaliações do estudo (alterações cardiorrespiratórias e reumáticas) (Bennell et al, 2003).

Os dados antropométricos dos grupos são apresentados na tabela 1.

Tabela 1. Dados antropométricos da amostra (média  $\pm$  desvio-padrão).

	Grupo OA (n=31)	Grupo Controle (n=20)
Idade (anos)	51,30 $\pm$ 5,94	52,57 $\pm$ 8,20
Massa corporal (kg)	84,34 $\pm$ 12,35	81,44 $\pm$ 11,72
Altura (m)	1,71 $\pm$ 0,06	1,72 $\pm$ 0,09
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,99 $\pm$ 4,58	27,54 $\pm$ 3,46

IMC, índice de massa corporal

Todos os voluntários foram esclarecidos a respeito da pesquisa e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos (parecer nº309/2007).

#### **4.2.2. Coleta do sangue e aspiração do líquido sinovial**

O sangue foi coletado por procedimento padrão pelo sistema de *Vacutainer*, sendo colhidos 4ml da fossa antecubital de cada indivíduo, conservado em geladeira para posterior análise. Foi solicitada a todos os voluntários a suspensão do uso de antiinflamatórios nas 72 horas prévias a coleta (Pagura et al, 2005). Foi coletada amostra de sangue dos voluntários de ambos os grupos.

A coleta do líquido sinovial do joelho foi realizada, por meio de punção com agulha inserida na região suprapatelar lateral do joelho, da bolsa subquadriceptal realizada pelo ortopedista, por meio de procedimento padrão. Para isso, foram realizadas limpeza e assepsia da face ântero-lateral do joelho, seguida de anestesia local com 0,5 ml de xilocaína a 1%, sem vasoconstritor. Posteriormente, a cada coleta sinovial, o material foi congelado a  $-80^{\circ}\text{C}$  em freezer (*Forma Scientific*) até o processamento e análise.

Todos os voluntários passaram pela punção sinovial, no entanto, foi obtida amostra de líquido sinovial de 21 pacientes do GOA e de 13 voluntários do CT.

#### **4.2.3. Detecção de citocinas por ensaio imunoenzimático do soro e líquido sinovial**

O sangue após coleta ficou em repouso na geladeira por 4 horas. Posteriormente, foi centrifugado a 1500 rpm por 10 minutos e o sobrenadante foi congelado a  $-80^{\circ}\text{C}$ .

O líquido sinovial foi centrifugado a 1300-1500 rpm por 5-10 minutos, retirado o sobrenadante e congelado a  $-80^{\circ}\text{C}$ .

As citocinas foram quantificadas no fluido sanguíneo e sinovial dos indivíduos de acordo com instruções do fabricante empregando o método de ELISA “sandwich”. As

citocinas TNF-- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TGF- $\beta$  (*BD Biosciences*) foram detectadas empregando anticorpos de captura, citocinas-padrão e anticorpos associados à biotina e amplificados com avidina-peroxidase. Como substrato será utilizado TMB e a reação foi bloqueada adicionando ácido sulfúrico (1 M de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) aos poços. A leitura das amostras foi realizada em filtro de 450 nm e 570 nm.

O limite de sensibilidade do ELISA para a detecção das citocinas no soro foi de IL-1 $\beta$  -5pg/ml, IL-6 -2,62 pg/ml, IL-8 -3.72 pg/ml, IL 10 55,78 pg/ml, IL-12 9,24 pg/ml, TNF-- $\alpha$  de 1,7 pg/ml e TGF-  $\beta$  foi de 44,82 p/ml. Já no líquido sinovial o limite de sensibilidade de detecção foi de 2,82 pg/ml para a IL-1 $\beta$ , de 4,73 pg/ml para a IL-6, de 14,2 pg/ml para a IL-10, de 11,36 para a IL-12, de 3,6 para o TNF-- $\alpha$  e de 316,5 para o TGF- $\beta$ .

#### **4.2.4. Análise estatística**

Foi realizado o teste de normalidade da amostra e então utilizado para as comparações entre grupos o teste U-Mann Whitney (*Prisma Statistica*). O nível de significância considerado foi de 5%.

### **4.3. Resultados**

Foram detectadas no soro as citocinas IL-8 (p=0,84), IL-12 (p=0,21) e TGF- $\beta$  (p=0,016), tendo este último marcador apresentado diferença significativa em relação ao grupo controle. No líquido sinovial foram detectadas a IL-6 (p=0,73), IL-8 (p=0,27) e IL-12 (p=0,04), tendo o GOA apresentado diferença significativa em relação ao GC, neste último marcador. (figura 1).

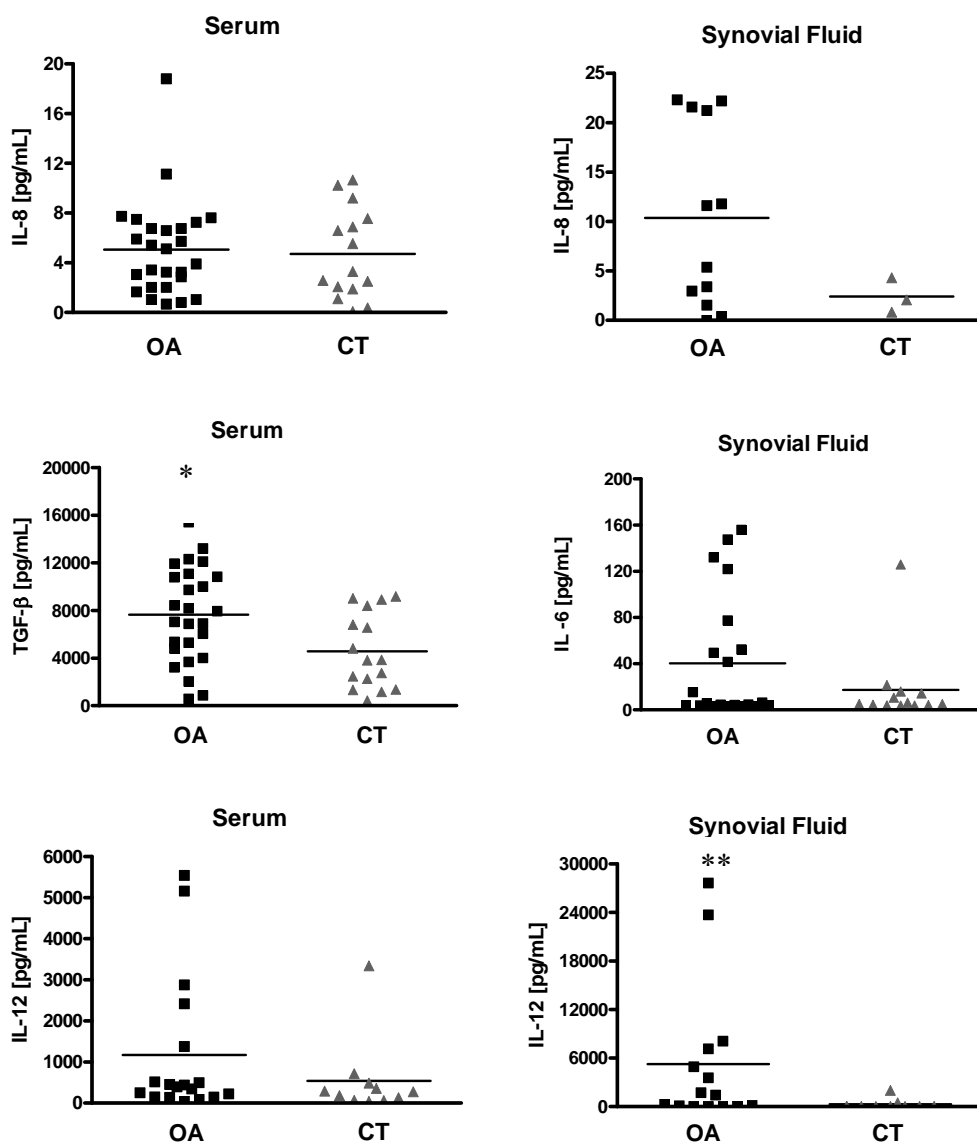


Figura 1: Concentração de citocinas detectáveis no soro e líquido sinovial do grupo OA (OA) e controle (CT).  
 \* Diferença significativa do TGF-β do soro do GOA em relação ao GC(p=0,016); \*\* diferença significativa da IL-12 no líquido sinovial do GOA em relação ao GC (p=0,04).

Não foram detectadas no soro de ambos os grupos as citocinas IL-1β, IL-6, IL-10 e TNF--α. E no líquido não foram detectadas as citocinas IL-1β, IL-10, TNF-α e TGF-β.

#### **4.4. Discussão**

Os resultados desse estudo mostram que nos graus iniciais da osteoartrite de joelho já existe uma diferença entre as citocinas presentes no soro e no líquido sinovial entre os indivíduos do GOA comparando-se com indivíduos controle saudáveis, de acordo com os resultados do estudo de Gobizie et al (2007) que também encontraram diferença da presença dos marcadores inflamatórios entre os grupos.

Entretanto, não encontramos as mesmas citocinas consideradas na literatura peças-chaves na patogênese da OA em trabalhos com pacientes em graus mais avançados como a IL-1 e TNF- $\alpha$  (Bondeson et al 2006). Dessa forma, esses achados sugerem que, de acordo com o grau da OA há diferentes citocinas inflamatórias atuando na degradação da cartilagem e influenciando a progressão da doença. Desse modo, a análise de marcadores biológicos do líquido sinovial nos graus iniciais mostra-se uma importante ferramenta para monitorar as alterações da cartilagem.

Esses resultados são interessantes para direcionar tratamentos medicamentosos e não medicamentosos que visem atuar no início da doença e evitar a sua progressão e o prejuízo funcional aos portadores de OA.

No líquido sinovial de portadores de OA foi detectada a presença de IL-12. Esse marcador biológico presente em maior quantidade na articulação acometida do GOA pode estar relacionado à progressão da doença, visto que a IL-12 foi descrita na literatura como promotora da conversão de um processo inflamatório agudo para um processo imuno-destrutivo crônico (Joosten et al, 2002). Kim et al (2000) identificaram que o nível de IL-12 no soro e no líquido sinovial está relacionado a atividade da doença em pacientes com Artrite Reumatóide, ou seja, com o processo inflamatório ativo.. Esses pesquisadores induziram artrite por meio de injeção com IL-12 e identificaram que a severidade da inflamação foi suprimida pela ação da IL-10. Entretanto, no nosso estudo com os graus iniciais da OA, não foi detectado no soro e no líquido sinovial a presença de IL-10, identificando que a nesta fase da doença não há ação de controle da inflamação pela IL-10. Assim, os nossos resultados sugerem que a IL-12 também tem participação na patogenia da OA desde os graus iniciais.

Além disso, a inibição da síntese de condrócitos é um dos efeitos deletérios da inflamação articular na cartilagem com o aumento da ação da IL-12. Em avaliações histológicas de articulações que apresentaram presença aumentada de IL-12 foi observado um

maior número de células inflamatórias no tecido sinovial, predominantemente linfócitos, além de maior perda da matriz de proteoglicana e maior destruição da cartilagem determinada pela morte de condrócitos e erosão da cartilagem (Joosten et al, 2002). Sabe-se que os linfócitos também estão envolvidos na conversão do processo inflamatório agudo para crônico. Portanto, o processo degenerativo encontra-se ativado pela presença das citocinas envolvidas na lesão do tecido cartilaginoso.

A IL 12 pode agir isoladamente ou em sinergia com a IL-18, estimulando a produção de Interferon $\alpha$  (IFN $\alpha$ ) e a combinação da IL-12 e IFN $\alpha$  elevou a indução de TNF- $\alpha$  e consequentemente a produção de óxido nítrico (NO) pelos macrófagos (Amin et al, 1997; Joosten et al, 2002), levando a destruição da cartilagem pela combinação citada acima. Considerando que nos estágios precoces da OA, identificamos a presença de IL-12, esta possivelmente estará contribuindo para aparecimento de outros fatores de degradação da cartilagem, uma vez que esta quando combinada a outras citocinas potencializa o processo de degradação. Assim, nos graus iniciais da OA a presença de IL-12 local deve ser vista com atenção se houver interesse em agir de maneira eficiente na proteção da cartilagem ainda em graus iniciais da OA.

Estudos experimentais também têm demonstrado que o TGF- $\beta$  está envolvido com a condrogênese, osteogênese, síntese de colágeno tipo II e agrecan (Lajeunesse, 2004; Verdier et al, 2005). Na OA os condrócitos perdem progressivamente a sensibilidade ao TGF- $\beta$  e a sua interação com a IL-1 presente nos graus avançados, reduzindo a produção de TGF- $\beta$  e a sua ação reguladora (Pujol et al, 2008). Dessa forma, o TGF- $\beta$  é considerado o principal fator de oposição a ação da IL-1 no metabolismo dos condrócitos tendo importante papel no reparo da cartilagem (Verdier et al, 2005).

Verdier et al, (2005), estudando OA da cabeça femoral em graus iniciais e graus mais avançados, encontraram que nos graus iniciais existe presença aumentada do TGF- $\beta$  do que em graus avançados. Nesse estudo não foi detectada a presença de TGF- $\beta$  no líquido sinovial de ambos os grupos, apenas sendo detectado no soro, com maior quantidade desse marcador biológico para o GOA.

Embora tenhamos encontrado diferença entre o TGF- $\beta$  no soro entre os grupos, é preciso considerar o estudo de Nelson et al (2009) que também demonstraram uma elevada concentração de TGF- $\beta$  no soro de pacientes com OA de joelho e quadril, mas não encontraram relação desse nível com outras características da doença como, presença de

osteófitos e diminuição do espaço intraarticular concluindo que o TGF- $\beta$  sérico não deve ser considerado como um marcador biológico padrão de OA.

A presença das mesmas citocinas encontradas simultaneamente no soro e líquido sinovial de portadores de OA tem sido investigadas por outros autores. Pagura et al (2005) encontraram diferentes citocinas no soro e líquido sinovial de pacientes com OA de joelho grau III e IV, evidenciando que a análise do líquido sinovial pode trazer importantes considerações sobre a patogenia da doença. Em pacientes com indicação de prótese, ou seja, em graus avançados da doença, também houve diferença da presença de outros marcadores biológicos no líquido e no soro como o TNF- $\alpha$  e a IL-10 (Flecher et al 2009) e o IGF\_I (Andersson et al, 2005). Os resultados deste estudo mostram que as citocinas presentes no soro e no líquido sinovial podem ser diferentes, demonstrando que a doença possa ter atividade inflamatória local diferentemente da sistêmica.

Nos graus iniciais da doença pode-se identificar presença de citocinas IL-12 e TGF- $\beta$ , que estão relacionadas a transição de processos inflamatórios e envolvidas nos processos iniciais de degradação do tecido diferentemente daquelas encontradas nos graus mais avançados de degeneração. Esses achados podem sinalizar o início da degradação da cartilagem e devem ser investigados para auxiliar no diagnóstico precoce, assim como no acompanhamento da progressão da doença e efetividade de tratamentos.

#### ***4.5. Conclusão***

Nessas condições experimentais, os resultados desse estudo sugerem que há uma diferença já nos graus iniciais de marcadores biológicos relacionados a degradação da cartilagem em indivíduos com OA de joelho, pela detecção precoce de IL-12 e TGF- $\beta$  no líquido sinovial e soro de portadores com OA de joelho.

## **Agradecimentos**

Os autores agradecem profundamente todos os voluntarios que participaram do estudo. A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior pela bolsa de estudo fornecida e a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo pelo financiamento do projeto (2007/08691-1).

## **Referências**

Andersson MK, Stark A, Anissian L, Mohan S, Tsai JA. Low IGF –I in synovial fluid and serum in patients with aseptic prosthesis loosening. *Acta. Orthop* 2005; 76(3):320-5.

Bennell KL, Hinman RS, Metcalf BR, Crossley KM, et al. Relation of knee joint proprioception to pain and disability in individuals with knee osteoarthritis. *J. Orthopaedic Research* 2003; 21:792-97.

Bondeson J, Wainwright SD, Laudr S, Amos N, Hughes C. The role of sinovial macrophages and macrophage-produceec cytokines in driving aggrecanases, matrix metalloproteinases, and other destructive and inflammatory responses in osteoarthritis. *Arthritis Research & Therapy* 2006; 8(6):R187.

Brenner SS, Klotz U, Alscher DM, Mais A et al. Osteoarthritis of the knee – clinical assessments and inflammatory. *Osteoarthritis and cartilage* 2003; 12:469-75.

Cicuttini F, Ding C, Wluka A, Davis S, Ebeling PR, Jones G. Association of cartilage defects with loss of knee cartilage in healthy, middle-age adults: a prospective study. *Arthritis Rheum* 2005; 52:2033-2039.

Frisbie DD, Al-Sobayll F, Billingham RC, Kawcak CE, McIlwraith CW. Changes in synovial fluid and serum biomarkers with exercises and early osteoarthritis in horses. *Osteoarthritis and Cartilage* 2008; 16(10): 1196-204 doi: 10.1016/j.joca.2008.03.008

Gobizie R, Kho A, Krastins B, Sarracino DA, Thornhill TS. High abundance synovial fluid proteome: distinct profiles in health and osteoarthritis. *Arthritis research and Therapy* 2007; 9(2):2-15.



Hortobágyi T, Garry J, Holbert D, Devita P. Aberrations in the control of quadriceps muscle force in patients with knee osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2004; 51:562-569.

Link TM, Steinbach LS, Ghosh S, Ries M, Lu Y, Lane N, Majumdar S. Osteoarthritis: MR imaging findings in different stages of disease and correlation with clinical findings. *Musculoskeletal imaging* 2003; 226(2):373-381.

Miyaguchi M, Kobayashi A, Kadoya Y, Yamano Y, Takaoka K. Biochemical change in joint fluid after isometric quadriceps exercise for patients with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis and cartilage* 2003; 11:252-59.

Papura SMC, Thomas SG, Woodhouse LJ, Shereen E, Marks P. Circulating and synovial levels of IGF-I, cytokines, physical function and anthropometry differ in women awaiting total knee arthroplasty when compared to men. *Journal of Orthopaedic Research* 2005; 23:397-405.

Pettersson IF, Sandqvist L, Svensson B, Saxne T. Cartilage markers in synovial fluid in symptomatic knee osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1997; 56:56-64.

Silvestri T, Pulsatelli L, Dolzani P, Frizziero L, Facchini A, Meliconi R. In vivo expression of inflammatory cytokine receptors in the joint compartments of patients with arthritis. *Rheumatol. Int* 2006; 26(4):360-8.

Trumble TN, Brown MP, Merritt KA, Billingham RC. Joint dependent concentrations of bone alkaline phosphatase in serum and synovial fluids of horses with osteocondral injury: an analytical and clinical validation. *Osteoarthritis and cartilage* 2008; 16:779-86.

Kim WU, Min SY, Cho ML, Youn J, Min JK, Lee SH, et al. The role of IL-12 in inflammatory activity of patients with rheumatoid arthritis (RA). *Clin Exp Immunol* 2000; 119: 175-81.

Pujol JP, Chadjichristos C, Legendre F, Baugé C, Beauchef G, Andriamamalijaona R, et al. Interleukin-1 and Transforming Growth Factor- $\beta$  1 as Crucial Factors in Osteoarthritic Cartilage Metabolism. *Connective Tissue Research* 2008; 49 (3-4):293-297.

Joosten LAB, Heuvelmans-Jacobs M, Lubberts E, van de Loo FAJ, Bakker AC, Helsen MMA, Richards CD, van der Berg WB. Local Interleukin-12 gene transfer promotes conversion of an acute arthritis to a chronic destructive arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2002; 46(5): 1379-89.

Flecher X, Rolland C, Rixrath E, Argenson JN, Robert P, Bongrand P et al. Local and Systemic activation of the mononuclear phagocyte system in aseptic loosening of total hip arthroplasty. *Journal Clin Immunol* 2009; 29: 681-690.

Andersson MK, Stark A, Anissian L, Mohan S, Tsai JA. Low IGF-I in synovial fluid and serum in patients with aseptic prosthesis loosening. *Acta Orthop* 2005; 76(3): 320-5.

Nelson AE, Fang F, Shi XA, Kraus VA, Stabler T, Renner JB, Schwartz TA, Helmick CG, Jordan JM. Failure of serum transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ 1) as a biomarker of radiographic osteoarthritis at the knee and hip: a cross-sectional analysis in the Johnston County Osteoarthritis Project1. *Osteoarthritis and cartilage* 2009; 17: 772-776.

Lajeunesse D. The role of bone in the treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 2004; 12:S34–S38.

Verdier S, Seite K, Guntzer j, Pujol, Boume'die'ne K. Immunohistochemical analysis of transforming growth factor beta isoforms and their receptors in human cartilage from normal and osteoarthritic femoral heads. *Rheumatol Int* 2005; 25: 118–124.

Goldring, SR, Gondring MB. The Role of Cytokines in Cartilage Matrix Degeneration in Osteoarthritis. *Clinical Orthopaedics And Related Research* 2004; 427S: S27–S36.

Oliveira DMG. Índices plasmáticos de interleucina-6, força muscular e capacidade funcional em idosas da comunidade [dissertação de mestrado] Federal University of Minas Gerais/Br 2007; 79p.

Hasegawa M, Nakoshi Y, Tsujii M, Sudo A, Masuda H, Yoshid T, Uchida A. Changes in biochemical markers and prediction of effectiveness of intra-articular hyaluronan in patients with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 2008; 16: 526-29.

Uchino M, Izumi T, Tominaga T, Wakita R, Minehara H, Sekiguchi M, Itoman M. Growth Factor Expression in the Osteophytes of the Human Femoral Head in Osteoarthritis. *Clinical Orthopaedics And Related Research* 2000; 377: 119-125.

Fernandes JC, Martel-Pelletier J, Pelletier JP. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology. *Biorheology* 2002; 39: 237–246.

Klimiuk PA, Sierakowski S, Latosiewicz R, Cylwik B, Skowronski J, Chwiecko J. Serum Cytokines in Different Histological Variants of Rheumatoid Arthritis. *Journal Rheumatology* 2001; 28: 1211-7.



**CORRELAÇÃO ENTRE PERDAS FUNCIONAIS, CITOCINAS E MORFOMETRIA DA  
CARTILAGEM ARTICULAR EM PACIENTES COM OSTEOARTRITE GRAU I E II**

Karina Gramani Say<sup>1</sup>; Paula Regina Mendes da Silva Serrão<sup>1</sup>; Fernando Augusto Vasilceac<sup>1</sup>;  
Alexandra Ivo Medeiros<sup>2</sup>; Marcelo Nunes Simão<sup>3</sup>; Rodrigo Bezerra Menezes Reiff<sup>4</sup>; José  
Angelo Barela<sup>5</sup>, Stela Márcia Mattiello-Rosa<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Laboratório de Análise da Função Articular, Universidade Federal de São Carlos / São  
Carlos-SP; <sup>2</sup>Universidade Estadual Paulista / Araraquara-SP; <sup>3</sup>Centro de Diagnóstico de  
Imagem de Ribeirão Preto / Ribeirão Preto –SP; <sup>4</sup>Universidade de São Paulo / Ribeirão Preto-  
SP; <sup>5</sup>Universidade Cruzeiro do Sul / São Paulo-SP.

## Resumo

A Osteoartrite (OA) é a principal causa do dor crônica e incapacidade de membro inferior. O processo inflamatório local perpetua a lesão da cartilagem, acarretando mecanismos de proteção da função nos graus avançados. Desse modo, o objetivo desse estudo foi avaliar a correlação entre a morfometria da cartilagem articular, o grau de sinovite, a presença de citocinas detectáveis no soro e líquido sinovial (LS), e teste de controle postural em portadores de OA graus I e II. Foram avaliados 51 indivíduos, do sexo masculino, de 40 a 65 anos, divididos em dois grupos: GOA com grau I ou II de OA de joelho e GC com joelho saudável. Foram realizado exame de ressonância magnética do joelho, punção do sangue da fossa cubital e do líquido sinovial do joelho, teste de controle postural unipodal com olhos abertos e fechados e teste de manutenção da força excêntrica submáxima para ambos os grupos. Foi encontrada diferença significativa para o grau da sinovite do GOA em relação ao GC ( $p=0,02$ ) e correlação positiva entre as citocinas do LS em relação ao grau de sinovite e correlação negativa em relação às medidas morfológicas e teste excêntrico submáximo. Por sua vez no soro, as citocinas apresentaram correlação negativa com o teste unipodal e correlação positiva com as medidas morfológicas e teste excêntrico submáximo. Nos graus iniciais da OA já está presente um espessamento da sinóvia, relacionada à presença da IL-6 no LS. Uma vez que os marcadores biológicos apresentam correlação com as atividades funcionais que influenciam o controle postural e neuromuscular, esses poderiam ser utilizados como forma de medida na evolução da capacidade funcional dos portadores de osteoartrite.

**Palavras-chave:** citocinas, ressonância magnética, controle postural, força submáxima, sinovite, osteoartrite.

### **5.1. Introdução**

A Osteoartrite (OA) é caracterizada por um processo multifatorial que leva a degradação da cartilagem (Pagura et al, 2005; Hunter et al, 2006), dor e perdas funcionais (Link et al, 2003; Barker et al, 2004, Hortobágyi et al, 2004).

Os estudos clínicos da OA são focados principalmente em pacientes em graus avançados – freqüentemente no estágio final – devido à dificuldade no diagnóstico em casos menos severos (Andersson et al, 2005; Pagura et al, 2005). O padrão de diagnóstico é o exame radiográfico, mas as alterações na articulação vistas nesse exame de imagem são tardias em relação aos eventos a nível molecular ocorridos na OA (Peterson et al, 1997; Chong-Hyeon et al, 2008; Hunter et al, 2009; Nelson et al, 2009). O espaço articular mensurado por radiografia convencional freqüentemente na clínica é de difícil correlação com os sintomas clínicos por não refletir a real espessura condral (Chong-Hyeon et al, 2008; Hunter et al, 2009). Os marcadores biológicos são considerados mais sensíveis para avaliar e acompanhar os pacientes com OA com o propósito de pesquisa clínica e testes terapêuticos (Hasegawa et al, 2008; Nelson et al, 2009).

A habilidade de usar tais marcadores para prever a progressão da doença e identificar pacientes com maior probabilidade de progresso é uma prioridade na gestão futura da OA. Em última análise, seria permitir uma avaliação mais rápida da estrutura, modificando ações terapêuticas nos ensaios clínicos. Assim, uma vez que o desenvolvimento de terapêuticas na OA é limitado pela lentidão em reconhecer as mudanças estruturais usando a imagem e os déficits funcionais (Hunter et al, 2006), o reconhecimento de marcadores biológicos associados às alterações morfológicas detectadas em exames de imagens e as alterações sensório-motoras é relevante podendo acelerar o ritmo das terapia empregadas, o diagnóstico da doença e a intervenção funcional precoce para evitar déficits sensório-motores (Chong-Hyeon et al, 2008).

A análise dos marcadores no soro e líquido sinovial (LS) é realizada em pesquisas clínicas e de extrema importância por trazerem informações a respeito do estágio de degradação da cartilagem. O sangue é de fácil coleta e o líquido sinovial está em contato com os tecidos que são primeiramente atingidos pela OA (cartilagem e sinóvia), sendo importante para o entendimento da fisiopatologia da doença (Gobizie et al, 2007; Hasegawa et al, 2008).

Entretanto, não há consistência na literatura a respeito da correlação de dor com os achados de imagens (radiográficos e ressonância magnética por imagem - RMI) (Kornaat et al, 2006; Link, 2009) e tão pouco entre esses marcadores e exames de imagens (Hunter et al, 2006) e sua relação com perdas funcionais (Peake et al, 2006).

O melhor entendimento da evolução da OA e a relação entre os achados de imagem, morfologia e função articular são de extrema importância para uma intervenção mais eficaz em todos os setores de assistência a saúde dos portadores de OA.

Dessa forma, o objetivo desse estudo foi avaliar a morfometria da cartilagem articular pela ressonância magnética (espessura condral, espaço articular e grau de sinovite), e correlacionar com as citocinas presentes no soro e líquido sinovial e variáveis de controle postural (teste unipodal) e neuromuscular (manutenção de força excêntrica submáxima) de indivíduos nos graus iniciais da doença.

## **5.2. Materiais e métodos**

### **5.2.1. Sujeitos**

Foram selecionados para esse estudo 51 voluntários sedentários, do sexo masculino, de 40 a 65 anos, que constituíram dois grupos: Grupo controle (GC), com 20 voluntários sem disfunções ou doenças articulares nos Membros Inferiores e Grupo Osteoartrite (GOA), com 31 voluntários com OA no joelho graus I ou II.

Todos os voluntários realizaram, em ambos os joelhos, uma avaliação clínica e exame radiológico conforme *American College of Rheumatology* - critério de Kellgren & Lawrence (Link et al, 2003), para diagnóstico da OA e posterior confirmação no GOA. Foram confirmados no GOA aqueles indivíduos que apresentaram sinais em pelo menos um dos compartimentos da articulação do joelho (tibiofemoral medial ou lateral e na articulação femoropatelar) (Brenner et al, 2003; Hortobagyi et al, 2004). Para inclusão no GC, os sujeitos não deveriam apresentar alterações radiográficas segundo os mesmos critérios anteriores e relato de qualquer história de doença, lesão, trauma, cirurgia ou fratura de membro inferior e história de dor na articulação do joelho.



Os voluntários de ambos os grupos não poderiam ter sofrido qualquer tipo de cirurgia nos membros inferiores (6 meses prévios ao estudo) e também não ter realizado fisioterapia 3 meses prévios ao estudo. Ainda não poderiam apresentar artrite sistêmica, uso de injeções de esteróides nos últimos 6 meses, ou alguma restrição médica que os impossibilitassem de participar das avaliações do estudo (alterações cárdio-respiratórias e reumáticas) (Bennell et al, 2003); além de limitação na amplitude de movimento de 0 a 90° da articulação do joelho.

Sendo assim, o GOA foi constituído de 13 voluntários com grau I e 18 com grau II de OA de joelho sendo, 19 voluntários com acometimento articular bilateral e 12 unilateral.

Todos os voluntários foram esclarecidos a respeito da pesquisa e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos (parecer nº309/2007).

### **5.2.2. Coleta de Sangue e líquido sinovial**

O sangue foi coletado por procedimento padrão por uma enfermeira pelo sistema de *Vacutainer*, de ambos os grupos. Foram coletados 4 ml de sangue da fossa antecubital de cada indivíduo, conservado em geladeira para posterior análise. Foi solicitado a todos os voluntários que suspendessem o uso de antiinflamatórios nas 72 horas anteriores a coleta (Pagura et al, 2005).

A coleta do LS do joelho foi realizada pelo médico ortopedista, por meio de punção com agulha inserida na região suprapatelar lateral do joelho, da bolsa subquadriceptal seguindo procedimento padrão. Para isso, foram realizadas limpeza e assepsia da face ântero-lateral do joelho, seguida de anestesia local com 0,5 ml de xilocaína a 1%, sem vasoconstritor. Posteriormente, a cada coleta sinovial, o material foi congelado em freezer (*Forma Scientific*) a -80°C até o processamento e análise.

Todos os voluntários passaram pela punção sinovial, no entanto, foi obtida amostra de LS de 21 pacientes do GOA e de 13 voluntários do CT.

O sangue após coleta ficou em repouso na geladeira por 4 horas. Posteriormente, foi centrifugado a 1500 rpm por 10 minutos e o sobrenadante foi congelado a -80°C. O líquido foi centrifugado a 1300-1500 rpm por 5-10 minutos, retirado o sobrenadante e congelado a -80°C.

As citocinas foram quantificadas no soro sanguíneo e líquido sinovial dos indivíduos de acordo com instruções do fabricante empregando o método de ELISA “sandwich”. As citocinas IL-6, IL-8, IL-12, TGF- $\beta$  (*BD Biosciences*) foram detectadas empregando anticorpos de captura, citocinas-padrão e anticorpos associados à biotina e amplificados com avidina-peroxidase. Como substrato será utilizado TMB e a reação foi bloqueada adicionando ácido sulfúrico (1M de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) aos poços. A leitura das amostras foi realizada em filtro de 450 nm e 570 nm.

O limite de sensibilidade do ELISA para a detecção das citocinas no soro foi de IL-8 3,72 pg/ml, IL-12 9,24 pg/ml e TGF-  $\beta$  foi de 44,82 p/ml. No LS o limite de sensibilidade de detecção foi de 4,73 pg/ml para a IL-6, de 11,36 para a IL-12, e de 316,5 para o TGF- $\beta$ .

### **5.2.3. Morfologia articular pelo exame de Ressonância Magnética**

Os voluntários selecionados para o estudo foram submetidos ao exame de ressonância magnética da articulação do joelho bilateralmente, utilizando equipamento de 1,5 tesla da marca GE, bobina dedicada de joelho tipo quadratura 4 canais. Foram realizadas seqüências no plano sagital e coronal ponderados em T2: TR 2000-2500, TE 40-50, FOV 16-18 cm, espessamento 3.0 mm, espaçamento 0,3mm, matriz 512 e número de excitações 4. As imagens coletadas foram analisadas por um software de morfometria – *Advantage Workstation GE Medical System* – versão 4.4 para as medidas quantitativas do espaço articular e espessura da cartilagem. Também foi avaliada a espessura da membrana sinovial, tendo sido graduada segundo estudos de Pellittier et al (2008): grau 0 - sem espessamento da membrana sinovial possível de ser observado na RMI; grau 1 - espessamento até 2 mm,; grau 2 - espessamento entre 2 a 4 mm e grau 3- espessamento maior que 4 mm.

As variáveis avaliadas pelo exame de RMI foram: espaço articular (lateral e medial), espessura da cartilagem no plano coronal externamente (Ext), terço médio (Med) e Internamente (Int) (figura 1) e no plano sagital anteriormente (Ant), terço médio (Med) e posteriormente (pos) (Figura 2) dos côndilos femorais medial (CFM) e lateral (CFL), espessura condral da patela lado medial (Med), no vértice (Ver) e lado lateral (lat) (Figura 3) e o grau de espessamento da sinóvia (sinovite).

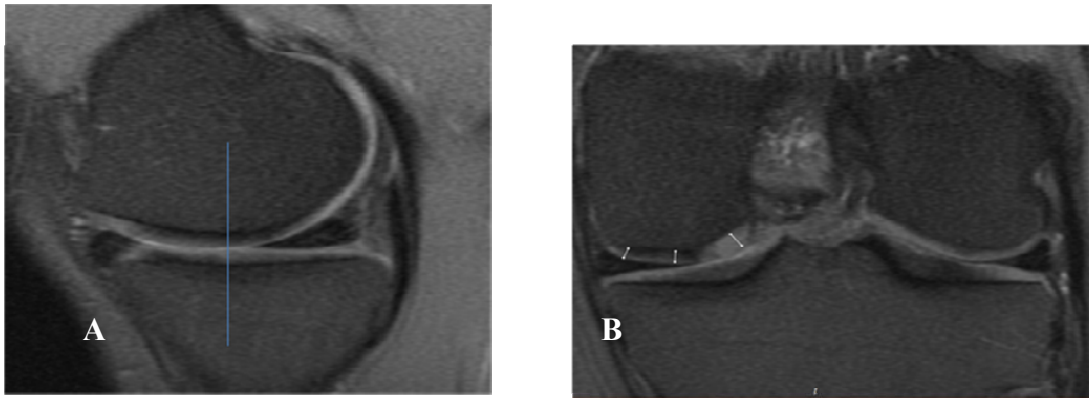


Figura 1: Exemplo do corte da Ressonância Magnética por Imagem no plano coronal: A) nível do corte; B) externamente (Ext), terço médio (Med) e Internamente (Int) dos côndilos femorais medial (CFM) e lateral (CFL).

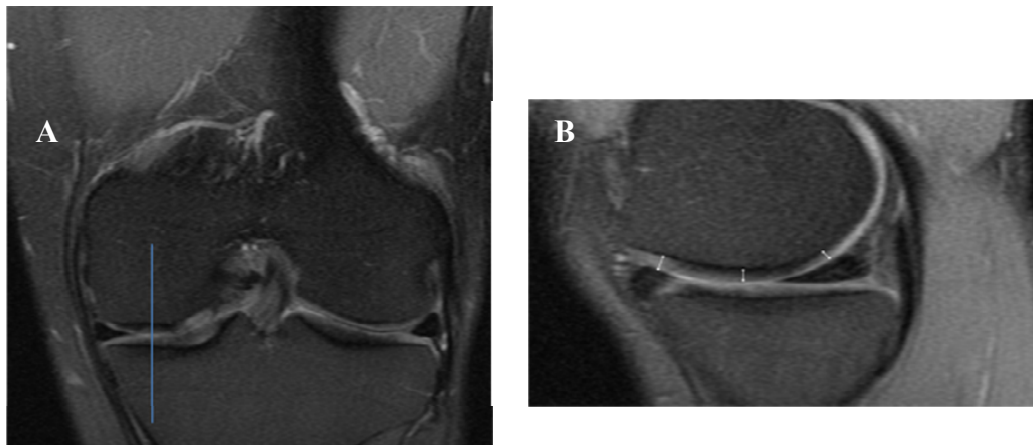


Figura 2: Exemplo do corte da Ressonância Magnética por Imagem no plano Sagital: A) nível do corte; B) anteriormente (Ant), terço médio (Med) e posteriormente (pos) dos côndilos femorais medial (CFM) e lateral (CFL).

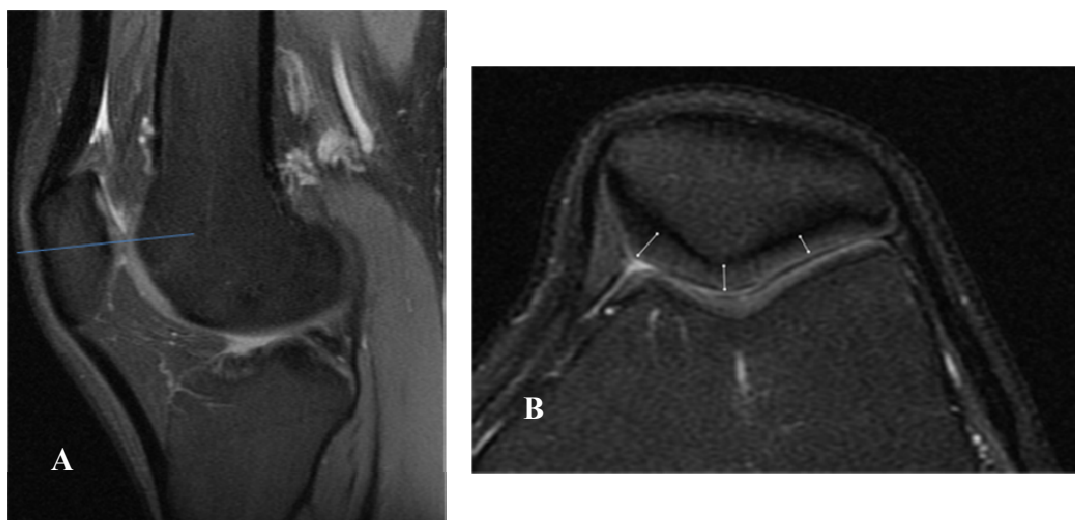


Figura 3: Exemplo do corte da Ressonância Magnética por Imagem espessura condral da patela: A) nível do corte; B) lado medial (Med), no vértice (Ver) e lado lateral (lat).

#### **5.2.4. Controle postural**

Para avaliação do controle postural, os participantes foram orientados a manter a postura ereta, com apoio unipodal e descalços, sobre uma plataforma de força (BERTEC Mod. USA). Essa plataforma de força forneceu informações sobre as forças e momentos dos eixos vertical e horizontal e, com base nessas informações, o centro de pressão (COP) foi inferido. Os participantes foram solicitados a permanecer em apoio em um membro, direito ou esquerdo, o mais estático possível, com os olhos abertos (TUaberto) e depois com os olhos fechados (TUfechado). A ordem das tentativas foi definida aleatoriamente, a partir de sorteio. Nessa posição, o membro inferior sem apoio permaneceu suspenso com flexão de joelho em torno de 90° e quadril em posição neutra. Os braços permaneceram cruzados sobre o tórax, com as mãos em direção ao ombro contralateral. Na tentativa com os olhos abertos foi solicitado aos participantes fixar o olhar a um alvo posicionado a 2 metros de distância e na altura dos olhos. Foram realizadas 3 repetições em cada condição, cada tentativa com duração de 30 segundos e 1 minuto de repouso entre cada repetição.

Os dados foram coletados com frequência de amostragem de 100 Hz, armazenados para posterior processamento. Para as análises da postura ereta unipodal foi utilizada uma rotina escrita em linguagem MATLAB, sendo que inicialmente o COP, a partir das forças de reação do solo, foi obtido para as direções antero-posterior (AP) e médio-lateral (ML). Posteriormente o COP para cada direção foi filtrado utilizando um filtro digital Butterworth, segunda ordem e frequência de corte de 5Hz. Finalmente, as variáveis: área de deslocamento, amplitude média de oscilação (AMO), velocidade média do deslocamento e frequência mediana foram obtidas.

#### **5.2.5. Controle neuromuscular no teste excêntrico submáximo**

Para a avaliação da manutenção da força submáxima excêntrica dos extensores do joelho a 20°/s foi utilizado o dinamômetro isocinético BIODEX (Biodex *Multi Joint System 3*, da Biodex Medical Systems Inc.) (Hortobágyi, 2001). Os dados foram coletados a uma

freqüência de 100 Hz. Previamente ao teste, o dinamômetro foi calibrado, conforme as instruções do fabricante.

Primeiramente, os voluntários realizaram alongamentos dos músculos quadríceps, isquiotibiais, adutores e tríceps sural por 30 segundos cada e aquecimento por 5 minutos em bicicleta ergométrica com carga de 25 watts e velocidade de 25km/h.

Imediatamente após, o voluntário foi posicionado na cadeira do equipamento, na posição sentada, com o quadril fletido a 90°, devidamente estabilizado por cinto de contenção em X no tronco, cinto pélvico, na região anterior da coxa, superiormente a articulação do joelho e, distalmente. O braço de alavanca foi fixado na articulação do tornozelo, cerca de 5 cm acima do maléolo medial, estando o eixo articular (epicôndilo lateral) alinhado ao eixo do dinamômetro.

Os indivíduos realizaram familiarização por meio de 3 contrações submáximas, sendo esclarecida alguma dúvida em relação ao teste, caso necessário. O movimento iniciava, no modo excêntrico, a partir da extensão seguida da flexão, de modo contínuo com 5 contrações contínuas isocinéticas excêntricas máximas, num arco de movimento de 20 a 90° de flexão do joelho. Após o registro do torque máximo em todos os tipos de contrações foi calculado 50% desse valor, para a realização do teste de manutenção de força submáxima excêntrica com 5 repetições em cada contração.

Durante o teste foi fornecido um *feedback* visual, por meio da visualização, no monitor do microcomputador, dos gráficos da curva do torque, associado ao estímulo verbal do mesmo pesquisador.

Os dados foram coletados no dinamômetro isocinético, transformados em linguagem TXT e armazenados para posterior processamento. As variáveis analisadas para o teste de manutenção da força submáxima excêntrica foram o desvio-padrão (DP) e o coeficiente de variação (CV) ( $DP/média \text{ do torque} \times 100$ ). O CV do torque é utilizado como uma medida das oscilações expressa como a porcentagem do torque médio exercido (normalizado pelo torque médio). O DP do torque é uma medida absoluta da amplitude das oscilações do torque que varia ao redor do torque alvo. Os dados foram analisados por meio de um conjunto de rotinas escritas em linguagem MATLAB (7.0.1) sendo que o teste submáximo isocinético excêntrico avaliado de 30 a 80° do movimento de extensão em intervalos de 10 em 10°, totalizando 5 intervalos avaliados.

### 5.2.6. Análise estatística

A análise estatística foi realizada por meio do programa *Statistica for Windows* (versão 7.0 StatSoft). Para verificar a normalidade dos dados foi utilizado o teste de *Shapiro-Wilks*. Na análise dos dados das variáveis da morfologia articular entre os grupos GOA e GC foi realizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney U Test para amostras independentes, e para a variável grau de espessamento da sinóvia/sinovite foi realizado o teste qui-quadrado. Foi realizado um teste de correlação de Pearson das citocinas no sangue (IL-8, IL-12 e TGF- $\beta$ ) e no LS (IL-6, IL-8 e IL-12) com as variáveis funcionais de controle postural no TUaberto e TUfechado (área, AMO, velocidade e frequência médio-lateral e ântero-posterior), de controle neuromuscular no teste excêntrico submáximo (CV e DP) e medidas da morfologia articular (espessura condral do CFM, CFL e Patela, espaço articular e sinovite). O nível de significância para todas as análises foi de 5%.

### 5.3. Resultados

Os dados antropométricos estão demonstrados na tabela 1 e não diferença entre os grupos.

Tabela 1. Dados antropométricos da amostra (média  $\pm$  desvio-padrão).

	Grupo OA (n=21)	Grupo Controle (n=20)	Nível de significância (p)
Idade (anos)	51,30 $\pm$ 5,94	52,57 $\pm$ 8,20	0,99
Massa corporal (kg)	84,34 $\pm$ 12,35	81,44 $\pm$ 11,72	0,35
Altura (m)	1,71 $\pm$ 0,06	1,72 $\pm$ 0,09	0,36
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,99 $\pm$ 4,58	27,54 $\pm$ 3,46	0,13

IMC, Índice de Massa Corporal.

#### *Morfometria da cartilagem articular*

Na comparação intergrupos das variáveis da morfometria articular pela ressonância foi encontrada diferença significativa entre a espessura da cartilagem no plano coronal para o

CFL internamente do GOA em relação ao GC ( $p=0,049$ ) e no plano sagital para o mesmo côndilo do grupo GOA para o GC ( $p=0,002$ ). Não foram encontradas diferenças entre os grupos para as demais variáveis no plano coronal para o CFM externamente ( $p=0,9$ ), terço médio ( $p=0,24$ ) e internamente ( $0,76$ ); o mesmo para o CFL externamente ( $p=0,52$ ) e no terço médio ( $p=0,66$ ). No plano sagital também não foram encontradas diferenças entre os grupos para o CFM anteriormente ( $p=0,47$ ), terço médio ( $p=0,39$ ) e posteriormente ( $p=0,97$ ); o mesmo para o CFL no terço médio ( $p=0,74$ ) e posteriormente ( $p=0,39$ ). (Tabela 2).

Tabela 2: Média  $\pm$  Desvio padrão das variáveis da espessura condral (mm).

	Vista coronal						Vista Sagital					
	CFM			CFL			CFM			CFL		
	Ext	Med	Int	Ext	Med	Int	Ant	Med	Pos	Ant	Med	Pos
GOA (n=31)	1,11 $\pm 0,34$	1,46 $\pm 0,60$	1,81 $\pm 0,41$	1,53 $\pm 0,35$	1,72 $\pm 0,53$	1,67* $\pm 0,45$	1,58 $\pm 0,33$	1,47 $\pm 0,53$	1,63 $\pm 0,61$	1,55 <sup>†</sup> $\pm 0,32$	1,76 $\pm 0,4$	1,79 $\pm 0,70$
GC (n=20)	1,1 $\pm 0,20$	1,7 $\pm 0,4$	1,8 $\pm 0,3$	1,5 $\pm 0,3$	1,8 $\pm 0,5$	1,5 $\pm 0,3$	1,4 $\pm 0,3$	1,6 $\pm 0,4$	1,6 $\pm 0,3$	1,3 $\pm 0,2$	1,8 $\pm 0,5$	1,9 $\pm 0,4$

CFM, côndilo femoral medial; CFL, côndilo femoral lateral; Ext, externo; Med, terço médio; Int, Interno; Ant, anterior; Post, posterior.

\* diferença significativa em relação ao controle ( $p=0,04$ )

<sup>†</sup> diferença significativa em relação ao controle ( $p=0,002$ ).

Pode-se verificar na tabela 3 que o grau de espessamento da sinóvia (sinovite) apresentou diferença do GOA em relação ao GC ( $p=0,025$ ). Em relação à espessura condral da patela não foram encontradas diferenças significativas no lado medial ( $p=0,28$ ), no vértice ( $p=0,58$ ) e lateralmente ( $p=0,09$ ) entre os grupos. Na avaliação do espaço articular também não foi encontrada diferença entre os grupos no lado medial ( $p=0,39$ ) e lateral ( $p=0,54$ ).

Tabela 3: Média e Desvio-Padrão das variáveis da espessura condral da patela entre os grupos GOA e GC.

	Espessura condral da patela (mm)			Espaço Articular (mm)		SIN
	Med	Ver	Lat	EAM	EAL	
GOA (n=31)	2,35 $\pm$ 1,14	2,75 $\pm$ 1,0	2,85 $\pm$ 1,13	4,31 $\pm$ 0,75	5,05 $\pm$ 1,09	1,69 $\pm$ 1,03*
GC (n=20)	2,7 $\pm$ 1,0	2,9 $\pm$ 0,7	3,5 $\pm$ 0,8	4,1 $\pm$ 0,6	4,9 $\pm$ 0,7	1,0 $\pm$ 0

Med, lado medial; Ver, vértice; Lat, lateral; EAM, espaço articular medial; EAL, espaço articular lateral; SIN, grau de sinovite.

\* diferença significativa em relação ao controle ( $p=0,025$ ).

### Análise de correlação

Na tabela 4 verifica-se que as citocinas que foram detectadas no soro e LS e a correlação desses marcadores biológicos com as variáveis funcionais de controle postural no TUaberto e TUfechado (área, amplitude, velocidade e frequência médio-lateral e ântero-posterior), de controle neuromuscular no teste excêntrico submáximo (COV e DP) e medidas da morfologia articular (espessura condral do CFM, CFL e Patela, espaço articular e sinovite).

A IL-8 no LS mostrou correlação positiva com a IL-6 no LS e com o TUaberto e correlação negativa com as variáveis da morfologia articular e teste excêntrico submáximo. A IL 12 no LS mostrou correlação positiva com o TUaberto e fechado enquanto a IL-6 no líquido mostrou correlação positiva com o grau de sinovite e TUaberto e fechado e correlação negativa com as medidas de morfologia articular. Já as citocinas detectáveis no soro mostram correlação positiva com o teste excêntrico submáximo e a IL-8 mostrou na maioria dos casos analisados correlação negativa com o TUaberto e fechado e positiva com as medidas morfológicas conforme visto na tabela 4.

Tabela 4: Correlação entre as citocinas, medidas morfológicas e atividades de controle sensório-motor do grupo GOA (n=21).

Correlação entre		R	p
IL-8 LS	IL-6 LS	0,072	0,00
	Coronal CFM med	-0,54	0,012
	Sagital CFM med	-0,53	0,015
	Excêntrico CV50-60	-0,46	0,038
	Excêntrico CV 60-70	-0,50	0,02
	TUaberto área	0,44	0,04
	TUaberto ampML	0,54	0,01
IL 12 LS	TUaberto vel ML	0,56	0,028
	TUaberto vel AP	0,57	0,026
	TUFechado vel AP	0,50	0,05
IL-6 LS	Sinovite	0,51	0,021
	Coronal CFM med	-0,49	0,027
	Coronal CFL int	-0,58	0,007
	Sagital CFM med	-0,45	0,043
	Condral patela ver	-0,48	0,029
	Condral patela lat	-0,48	0,030



Tabela 4 (cont): Correlação entre as citocinas, medidas morfológicas e atividades de controle sensório-motor do grupo GOA (n=21).

	TUaberto amp ML	0,43	0,04
	TUFechado área	0,55	0,009
	TUFechado amp ML	0,52	0,015
	TUFechado ampAP	0,52	0,015
TGF- $\beta$ SORO	Coronal CFM med	0,65	0,000
	Coronal CFL int	0,4	0,045
	Sagital CFM Med	0,46	0,019
IL-12 SORO	Excêntrico 40-50DP	0,57	0,015
	Excêntrico 50-60CV	0,54	0,024
	Excêntrico 50-60 DP	0,63	0,006
	Excêntrico 60-70 CV	0,54	0,006
	Excêntrico 60-70DP	0,63	0,006
IL-8 SORO	Espaço articular lat	0,37	0,039
	Coronal CFM Ext	-0,42	0,021
	Sagital CFL med	0,40	0,026
	Excêntrico 30-40 CV	0,43	0,019
	Excêntrico 70-80CV	0,41	0,025
	TUaberto área	0,58	0,001
	TUaberto freML	-0,44	0,013
	TUaberto ampML	-0,38	0,031
	TUFechado vel ML	-0,41	0,02
	TUFechado freML	-0,46	0,008
	TUFechado freAP	-0,47	0,006

#### **5.4. Discussão**

Os resultados desse estudo mostram que nos graus iniciais da OA os indivíduos apresentam uma diferença significativa do espessamento da sinóvia em relação ao grupo controle. Esse resultado evidencia que o processo de inflamação local afeta não só o tecido cartilaginoso, mas também os tecidos periarticulares já no início da lesão da cartilagem.

O papel da inflamação da sinóvia na OA é de grande interesse desde que tem sido associado não somente aos sintomas da doença, mas também com a progressão da lesão da cartilagem. O mecanismo fisiopatológico exato que leva a inflamação da sinóvia permanece desconhecido, porém a identificação de marcadores que nos graus iniciais da doença podem estar relacionados a esse processo inflamatório, como o resultado do presente estudo, é de grande importância como informação para orientar tratamentos farmacológicos ou não farmacológicos.

Os fragmentos da matriz da cartilagem que ficam depositados no LS podem ser detectados como corpo-estranho ou neo-antígenos pela sinóvia, exercendo papel na reação secundária inflamatória na OA (Pellitier et al, 2008). Esses resultados estão de acordo com os de Ayral et al (2005) que também encontraram uma correlação positiva entre o grau de sinovite e a presença de OA. Assim, mesmo nos graus iniciais, observa-se que a sinovite é parte integrante do mecanismo fisiopatológico para a destruição da cartilagem.

Os resultados desse estudo mostram que marcadores biológicos tanto séricos como locais podem estar correlacionados as alterações funcionais decorrentes da OA, influenciando assim o aparecimento de incapacidades funcionais com a progressão da doença. Além disso, é importante considerar que a correlação encontrada com as avaliações funcionais são inversas quando se avalia as citocinas do soro e do LS, ou seja, ao se correlacionar as citocinas no LS com o teste de força excêntrico submáximo a correlação é negativa e com o controle postural a correlação é positiva, enquanto, que ao correlacionar as citocinas do soro com o teste de força excêntrica submáxima a correlação é positiva e com o controle postural a correlação é negativa. Isso nos permite sugerir que a quantidade de citocinas presentes no sangue e no líquido influenciam as variáveis funcionais de forma diferente, por isso a importância de monitorar esses marcadores inflamatórios tanto no sangue quanto no LS. Na literatura já foi relatado que a presença de citocinas no sangue e no LS são diferentes para os portadores de OA (Andersson et al, 2005; Pagura et al, 2005; Frisbie et al, 2008) e esse estudo mostra que as

citocinas presentes no soro e LS afetam a capacidade funcional dos indivíduos de maneira diferente. Da mesma forma as medidas morfológicas articulares apresentaram correlação negativa com as citocinas do LS e positiva com as citocinas do soro, o que sugere que a quantidade de citocinas presentes no LS e soro também afeta a morfologia articular de maneira distinta, necessitando de maiores estudos que investigue o mecanismo envolvido.

As citocinas IL-8 e IL-6 presentes no líquido mostraram uma correlação negativa com as variáveis da morfologia celular e teste excêntrico submáximo enquanto apresentaram uma correlação positiva com as variáveis de controle postural. Esses dados são extremamente importantes sendo necessários estudos prospectivos (longitudinais) com o objetivo de acompanhar se na progressão da doença as perdas funcionais e inflamatórias apresentarão o mesmo comportamento de correlação para verificar se realmente no nível local, quando ocorre aumento dessas citocinas, ocorre uma diminuição do controle da manutenção da força submáxima e um aumento da oscilação das variáveis do COP. A literatura mostra que em graus avançados da OA há presença abundante de citocinas e uma maior oscilação postural. A correlação encontrada nesse estudo parece ter identificado uma justificativa para a rigidez articular, como foi visto no estudo de controle postural do nosso laboratório (Gramani-Say et al, 2010 *submetido*), no qual encontramos uma menor oscilação do COP em portadores de osteoartrite grau I ou II na postura unipodal quando comparados com um grupo controle.

Entre as citocinas também foi observada correlação entre a IL-8 e IL-6 no LS. Uma vez que a IL-6 age como reguladora de outras citocinas e sua presença está relacionado ao grau de sinovite poderíamos inferir, então, que a presença da IL 8 também estaria relacionado a tal situação. Além disso, em indivíduos adultos saudáveis foi demonstrado que o nível sérico de IL-6 aumentou após exercícios submáximos excêntricos (Peake et al, 2006), o que pode ser investigado em nível local em casos de OA.

Estudos mais recentes também confirmaram uma boa correlação entre a espessura da sinóvia mensurada por meio da artroscopia e RMI e os achados histológicos (Fernandez-Madrid et al, 2005; Loeuille et al, 2005). Assim, a RMI é considerada uma medida eficaz e precisa para verificar o grau de sinovite e a mensuração da espessura da cartilagem por RMI é importante para monitorar a severidade e progressão da doença, a eficácia de drogas e suplementos e novos tratamentos que estão sendo desenvolvidos como implante de condrocitos autólogos e biomateriais (Chong-Hyeon et al, 2008).

As correlações com as variáveis morfológicas permitem mostrar que os marcadores biológicos estão relacionados não somente com a perda da cartilagem de forma geral na

articulação como também em cada compartimento do joelho, medial e lateral. Chon-Hyeon et al (2008) mostraram a importância de avaliar a espessura do côndilo femoral no estudo da OA para se ter real noção do comprometimento articular. Essa informação é importante para o controle da destruição da cartilagem quando o comprometimento se der em um dos lados preferencialmente considerando alterações anatômicas e de alinhamento do membro inferior do indivíduo, fazendo o controle das citocinas presentes no soro e líquido desse paciente.

Além disso, a avaliação do espaço articular pela RMI não demonstrou diferença entre os grupos, o que confirma que o critério de Kellgren & Lawrence para selecionar indivíduos apenas grau I ou II utilizado nesse estudo está em acordo com o achado da RMI, já que não houve diferença entre o espaço articular como deve ser até grau II.

Esse estudo mostrou correlação de citocinas no sangue e líquido sinovial com variáveis funcionais relacionadas ao controle postural e controle neuromuscular, além de correlação com o grau de espessamento da sinóvia. Se for possível estabelecer essa correlação de modo a evitar que a doença evolua pode-se atuar eficientemente nos graus iniciais da OA, quando o tecido cartilagenoso não está severamente comprometido.

Dessa forma, a correlação entre essas variáveis de medidas morfológicas, marcadores inflamatórios e testes funcionais podem auxiliar o diagnóstico e intervenção precoce, bem como, avaliar a eficácia de terapias utilizadas no tratamento da OA, desde os graus iniciais.

### ***5.5. Conclusão***

Nos graus iniciais da OA já está presente um espessamento da sinóvia, relacionada à presença da IL-6 no LS. Uma vez que os marcadores biológicos apresentam correlação com as atividades funcionais que influenciam o controle postural e neuromuscular, esses poderiam ser utilizados como forma de medida na evolução da capacidade funcional dos portadores de OA.

## Agradecimentos

A todos os voluntários que participaram desse estudo. Esse estudo foi financiado pela Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP processo nº 2007/08691-1) e bolsa de estudo de doutorado concedida pela Coordenação de aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES.

## Referências

Andersson, M.K.; Stark, A.; Anissian, L.; Mohan, S.; Tsai, J.A. Low IGF –I in synovial fluid and serum in patients with aseptic prosthesis loosening. *Acta. orthop.* v.76, n.3, p.320-5, 2005.

Bennell, K.L.; Hinman, R.S.; Metcalf, B.R.; Crossley, K.M.; et al. Relation of knee joint proprioception to pain and disability in individuals with knee osteoarthritis. *J. Orthopaedic Research.* v.21, p.792-97, 2003.

Ayral X, Pickering EH, Woodworth TG, Mackillop N, Dougados M. Synovitis: a potential predictive factor of structural progression of medial tibiofemoral knee osteoarthritis e results of a 1 year longitudinal arthroscopic study in 422 patients. *Osteoarthritis Cartilage* 2005;13: 361e7.

Loeuille D, Chary-Valckenaere I, Champigneulle J, Rat AC, Toussaint F, Pinzano-Watrin A, et al. Macroscopic and microscopic features of synovial membrane inflammation in the osteoarthritic knee: correlating magnetic resonance imaging findings with disease severity. *Arthritis Rheum* 2005;52:3492e501.

Fernandez-Madrid F, Karvonen RL, Teitge RA, Miller PR, An T, Negenbank WG. Synovial thickening detected by MR imaging in osteoarthritis of the knee confirmed by biopsy as synovitis. *Magn Reson Imaging* 1995;13:177e83.

Peake JM, Nosaka K, Muthalib M, Suzuki K. Systemic inflammatory responses to maximal versus submaximal lengthening contractions of the elbow flexors. Muscle damage and systemic inflammation 2006;

Hunter DJ, Li J, LaValley M, Bauer DC, Nevitt M, DeGroot J, Poole R, Eyre D, Guermazi A, Gale D, Felson DT. Cartilage markers and their association with cartilage loss on magnetic resonance imaging in knee osteoarthritis: the Boston Osteoarthritis Knee Study. *Arthritis Research & Therapy* 2008; 9 (5): 1-8.

Kornaat PR, Bloem JL, Ceulemans RY, Riyazi N, Rosendaal FR, Nelissen RG, Carter WO, Hellio Le Graverand MP, Kloppenburg M. Osteoarthritis of the knee: association between clinical features and MR imaging findings. *Radiology*. 2006; 239:811-7.

Barker K, Lamb SE, Toye F, Jackson S, Barrington S. Association between radiographic joint space narrowing, function, pain and muscle power in severe osteoarthritis of the knee. *Clin Rehabil*. 2004; 18:793-800.

Link TM, Steinbach LS, Ghosh S, Ries M, Lu Y, Lane N, Majumdar S. Osteoarthritis: MR imaging findings in different stages of disease and correlation with clinical findings. *Radiology*. 2003;226:373-81.

Brenner, S.S.; Klotz, U.; Alscher, D.M.; Mais, A.; et al. Osteoarthritis of the knee – clinical assessments and inflammatory. *Osteoarthritis and cartilage*. v.12, p.469-75, 2003.

Gobizie, R.; Kho, A.; Krastins, B.; Sarracino, D.A.; Thornhill, T.S. High abundance synovial fluid proteome: distinct profiles in health and osteoarthritis. *Arthritis research and Therapy*. v.9, n.2, p.2-15, 2007.

Hortobágyi, T.; Garry, J.; Holbert, D.; Devita, P. Aberrations in the control of quadriceps muscle force in patients with knee osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism*. v.51, p.562-569, 2004.

Link, T.M.; Steinbach, L.S.; Ghosh, S.; Ries, M.; Lu, Y.; Lane, N.; Majumdar, S. Osteoarthritis: MR imaging findings in different stages of disease and correlation with clinical findings. *Musculoskeletal imaging*. v.226, n.2, p.373-381, 2003.

Papura, S.M.C.; Thomas, S.G.; Woodhouse, L.J.; Shereen, E.; Marks, P. Circulating and synovial levels of IGF-I, cytokines, physical function and anthropometry differ in women awaiting total knee arthroplasty when compared to men. *Journal of Orthopaedic Research*. v.23, p.397-405, 2005.

Pettersson, I.F.; Sandqvist, L.; Svensson, B.; Saxne, T. Cartilage markers in synovial fluid in symptomatic knee osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. v.56, p.56-64, 1997.

Nelson AE, Fang F, Shi XA, Kraus VA, Stabler T, Renner JB, Schwartz TA, Helmick CG, Jordan JM. Failure of serum transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ 1) as a biomarker of radiographic osteoarthritis at the knee and hip: a cross-sectional analysis in the Johnston County Osteoarthritis Project. *Osteoarthritis and cartilage* 2009; 17: 772-776.

Hasegawa M, Nakoshi Y, Tsujii M, Sudo A, Masuda H, Yoshida T, Uchida A. Changes in biochemical markers and prediction of effectiveness of intra-articular hyaluronan in patients with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 2008; 16: 526-29.

Hortobágyi T, Tunnel D, Moody J, Beam S, Devita P. Low or high intensity strength training partially restores impaired quadriceps force accuracy and steadiness in aged adults. *Journal of Gerontology: Biological Sciences* 2001; 56A:B38-B47.

Pelletier JP; Raynauld JP; Abram F; Haraoui B; Choquette P; Martel-Pelletier J. A new non-invasive method to assess synovitis severity in relation to symptoms and cartilage volume loss in knee osteoarthritis patients using MRI. *Osteoarthritis and Cartilage* 2008; 16 (3): S8-S13 .

Chong-Hyeon Y; Hyun-Sook K, Ji Hyeon J, Won-Hel J, Sung-Hwan P, Ho Youn K. Validity of the sonographic longitudinal sagittal image for assessment of the cartilage thickness in the knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 2008; 27(12): 1507-1516 doi 10.1007/s10067-008-0956-3.

Link TM. Correlations between joint morphology and pain and between magnetic resonance, imaging, histology and micro-computed tomography. *The Journal of bone and joint surgery* 2009; 91: 30-32 doi:10.2106/JBJS.H.01313.

Hunter DJ, Gerstenfeld L, Bishop G, Davis AD, Mason ZD, Eihhrn TA, et al. Bone marrow lesions from osteoarthritis knees are characterized by sclerotic bone that is less well mineralized. *Arthritis Research & Therapy* 2009, 11:R11 doi:10.1186/ar2601.

Frisbie, D.D.; Al-Sobayll, F.; Billinghamurst, R.C.; Kawcak, C.E.; McIlwraith, C.W. Changes in synovial fluid and serum biomarkers with exercises and early osteoarthritis in horses. *Osteoarthritis and Cartilage*. doi: 10.1016/j.joca.2008.03.008

## **6. CONSIDERAÇÕES FINAIS E ENCAMINHAMENTOS FUTUROS**

---



Os dados dessa pesquisa nas condições experimentais utilizadas permitem concluir que as lesões iniciais da OA de joelho são capazes de comprometer o controle da manutenção da força submáxima para o movimento de extensão do joelho em contrações dinâmicas, sugerindo que a inibição muscular pela lesão do tecido cartilaginoso ocorre antes mesmo do aparecimento de restrição da amplitude de movimento e comprometimento da capacidade funcional.

Esses resultados sugerem que nos graus iniciais da OA já pode existir um déficit para a manutenção da força submáxima nas contrações dinâmicas, podendo estar relacionado à instabilidade da articulação, dificuldade para realizar as atividades da vida diária e facilitar assim a progressão da doença.

Os primeiros graus da OA de joelho são capazes de alterar o controle postural em teste de apoio unipodal provocando uma rigidez articular como resposta a perturbação da postura.

Há uma diferença já nos graus iniciais de marcadores biológicos relacionados a degradação da cartilagem em indivíduos com OA de joelho, pela detecção precoce de IL-12 e TGF- $\beta$  no líquido sinovial e soro de portadores com OA de joelho.

Nos graus iniciais da OA já está presente um espessamento da sinóvia, relacionada à presença da IL-6 no LS.

Os marcadores biológicos apresentam correlação com as atividades funcionais que influenciam o controle postural e neuromuscular, esses poderiam ser utilizados como forma de medida na evolução da capacidade funcional dos portadores de OA.

Quanto às perspectivas futuras, estudos envolvendo análise funcional de atividades mais complexas (marcha, descida de degrau) bem como o efeito do tratamento fisioterapêutico nas variáveis funcionais estudadas estão sendo realizados em homens e mulheres com OA de joelho. Estudos futuros com todos os graus da OA, avaliando a atividade elétrica do Membro inferior durante os testes e verificando o efeito do exercício e utilização de condroprotetores estão sendo planejados.

## Referências

Andersson MK, Stark A, Anissian L, Mohan S, Tsai JA. Low IGF –I in synovial fluid and serum in patients with aseptic prosthesis loosening. *Acta. Orthop* 2005; 76(3):320-5.

Bennell KL, Hinman RS, Metcalf BR, Crossley KM, et al. Relation of knee joint proprioception to pain and disability in individuals with knee osteoarthritis. *J. Orthopaedic Research* 2003; 21:792-97.

Birmingham TB, Kramer JF, Kirkley A, Inglis T, et al. Association among neuromuscular and anatomic measures for patients with knee osteoarthritis. *Arch. Phys. Med. Rehabil* 2001; 82: 1115-17.

Bondeson J, Wainwright SD, Laudr S, Amos N, Hughes C. The role of sinovial macrophages and macrophage-produceec cytokines in driving aggrecanases, matrix metalloproteinases, and other destructive and inflammatory responses in osteoarthritis. *Arthritis Research & Therapy* 2006; 8(6): R187.

Brenner SS, Klotz U, Alscher DM, Mais A et al. Osteoarthritis of the knee – clinical assessments and inflammatory. *Osteoarthritis and cartilage* 2003;12:469-75.

Cicutini F, Ding C, Wluka A, Davis S, Ebeling PR, Jones G. Association of cartilage defects with loss of knee cartilage in healthy, middle-age adults: a prospective study. *Arthritis Rheum* 2005; 52:2033-2039.

Coimbra IB, Pastor EH, Greve JMD, Puccinelli MLC et al. Consenso brasileiro para o tratamento da osteoartrose. *Revista Brasileira de Reumatologia* 2002; 42:371-74.

Farndale RW, Sayers CA, Barrett AJ. A direct sepctrophotometric microassay for sulfated glycosaminoglycans in cartilage cultures. *Connect Tissue Res* 1982; 9:247-48.

Felice JC, Costa LFC, Duarte DG, Chahade WH. Elementos Básicos de diagnóstico da Osteoartrose. *Temas de Reumatologia clínica* 2002; 3(3): 68-79.

Flecher X, Rolland C, Rixrath E, Argenson JN, Robert P, Bongrand P et al. Local and Systemic activation of the mononuclear phagocyte system in aseptic loosening of total hip arthroplasty. *Journal Clin Immunol* 2009; 29: 681-690.

French HP, Cusack T, Brennan A, White B, Gilenan C, Fitzpatrick M, O'Connell P, Kane D, Fitzgerald O, McCarthy GM. Exercise and manual physiotherapy arthritis research trial (EMPART): a multicentre randomised controlled trial. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2009; 10 (9):

Frisbie DD, Al-Sobayll F, Billingham RC, Kawcak CE, McIlwraith CW. Changes in synovial fluid and serum biomarkers with exercises and early osteoarthritis in horses. *Osteoarthritis and Cartilage* 2008; 16(10): 1196-204 doi: 10.1016/j.joca.2008.03.008

Gobizie R, Kho A, Krastins B, Sarracino DA, Thornhill TS. High abundance synovial fluid proteome: distinct profiles in health and osteoarthritis. *Arthritis research and Therapy* 2007; 9(2):2-15.

Haq I, Murphy E, Dacre J. Osteoarthritis – Review. *Osteoarthritis* 2003; 377-381.

Hayes CW, Jamadar DA, Welch GW, Jannausch ML, Lachance LL, Capul DC, Sowers MR. Osteoarthritis of the knee comparison of MR imaging findings with radiographic severity measurements and pain in middle-aged women. *Radiology* 2005; 237(3): 998-1007.

Higgins MJ, Perrin DH. Comparison of weight-bearing and non—weight-bearing conditions on knee joint reposition sense. *J. Sport Rehabilitation* 1997; 6:327-334.

Hortobágyi T, Tunnel D, Moody J, Beam S, Devita P. Low or high intensity strength training partially restores impaired quadriceps force accuracy and steadiness in aged adults. *Journal of Gerontology: Biological Sciences* 2001; 56A: B38-B47.

Hortobágyi T, Garry J, Holbert D, Devita P. Aberrations in the control of quadriceps muscle force in patients with knee osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2004. 51: 562-569.

Kornaat PR., Bloem JL, Ceulemans RT, Riyazi N, Rosendaai FR, Nelissen RG, Carter WO, Le Graverand MH, Kloppenbrug M. Osteoarthritis of the knee: association between clinical features and MR imaging findings. *Radiology* 2006.; 239(3): 811-817.

Lephart SM, Fu FH. Proprioception and neuromuscular control in joint stability. Ed. Human Kinetics, 2000. United States of American.

Link TM, Steinbach LS, Ghosh S, Ries M, Lu Y, Lane N, Majumdar S. Osteoarthritis: MR imaging findings in different stages of disease and correlation with clinical findings. *Musculoskeletal imaging* 2003.; 226(2): 373-381.

Miyaguchi M, Kobayashi A, Kadoya Y, Yamano Y, Takaoka K. Biochemical change in joint fluid after isometric quadriceps exercise for patients with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis and cartilage* 2003; 11: 252-59.

Pagura SMC, Thomas SG, Woodhouse LJ, Shereen E, Marks P. Circulating and sinovial levels of IGF-I, cytokines, physical function and anthropometry differ in women awaiting total knee arthroplasty when compared to men. *Journal of Orthopaedic Research* 2005; 23: 397-405.

Pettersson IF, Sandqvist L, Svensson B, Saxne, T. Cartilage markers in sinovial fluid in symptomatic knee osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1997; 56:56-64.

Potter HG, Foo LF. Magnetic Resonance Imaging of articular cartilage: trauma, degeneration, and repair. *Am J Sports Med* 2006; 34(4): 661-77.

Scanzello CR, Umonh E, Pessler F, Diaz-Torne C, Miles T, DiCarlo E, Potter HG, Mandl L, Marx R, Rodeo S, Goldring SR, Crow MK. Local cytokine profiles in knee osteoarthritis: elevated synovial fluid interleukin-15 differentiates early from end-stage disease. *Osteoarthritis and cartilage* 2009; 17:1040-1048.

Silvestri T, Pulsatelli L, Dolzani P, Frizziero L, Facchini A, Meliconi R. In vivo expression of inflammatory cytokine receptors in the joint compartments of patients with arthritis. *Rheumatol. Int* 2006;6(4):360-8.

Trumble TN, Brown MP, Merritt KA, Billingham RC. Joint dependent concentrations of bone alkaline phosphatase in serum and sinovial fluids of horses with osteocondral injury: an analytical and clinical validation. *Osteoarthritis and cartilage* 2008; 16: 779-86.





UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA  
Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos  
Via Washington Luís, km. 235 - Caixa Postal 676  
Fones: (016) 3351.8109 / 3351.8110  
Fax: (016) 3361.3176  
CEP 13560-970 - São Carlos - SP - Brasil

[propq@prower.ufscar.br](mailto:propq@prower.ufscar.br) - <http://www.propq.ufscar.br/>

## CAAE 0086.0.135.000-07

**Título do Projeto:** Associação entre a presença de Citocinas, Medidas Morfológicas Articulares e de Controle Sensorio-Motor de indivíduos Portadores de Osteoartrite Grau I e II

**Classificação:** Grupo III

**Pesquisadores (as):** Karina Gramani Sey, Profa. Dra. Stela Márcia Mattiello Gonçalves Rosa (orientadora)

### Parecer Nº. 309/2007

#### 1. Normas a serem seguidas

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.e).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.2), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade da regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e).
- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ e ao término do estudo.

#### 2. Avaliação do projeto


O Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de São Carlos (CEP/UFSCar) analisou o projeto de pesquisa acima identificado e considerando os pareceres do relator e do revisor DELIBEROU: As pendências apontadas no Parecer nº 289/2007, de 19/11/2007, foram satisfatoriamente resolvidas.

O projeto atende as exigências contidas na Resolução 196/96, do Conselho Nacional de Saúde.

#### 3. Conclusão:

Projeto aprovado

São Carlos, 3 de dezembro de 2007.

  
Prof. Dra. Cristina Paiva de Sousa  
Coordenadora do CEP/UFSCar





UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS  
DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA  
Laboratório de Análise da Função Articular  
Prof<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup> Stela Márcia Mattiello Gonçalves Rosa  
Via Washington Luiz, Km 235 - C.P.676 - 13565-905 -  
São Carlos/SP - Brasil  
TEL: (16) 3351-8039 - FAX: (16) 3361-2081

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nome do projeto: **ASSOCIAÇÃO ENTRE CONTROLE SENSÓRIO-MOTOR, PRESENÇA DE CITOCINAS E MORFOMETRIA ARTICULAR DE INDIVÍDUOS PORTADORES DE OSTEOARTRITE GRAU I E II.**

Responsáveis:

Prof<sup>a</sup>.Dr<sup>a</sup>.Stela Márcia Mattiello Gonçalves Rosa – Orientadora e Coordenadora do Projeto

Ms. Karina Gramani Say – Fisioterapeuta – Aluna de Doutorado

Eu, \_\_\_\_\_, RG n.º \_\_\_\_\_,  
residente à \_\_\_\_\_ n.º \_\_\_\_\_, bairro  
\_\_\_\_\_, na cidade de \_\_\_\_\_, estado  
\_\_\_\_\_, declaro que fui convidado a participar da pesquisa acima citada  
e estou consciente das condições sob as quais me submeterei detalhadas a seguir:

**Objetivo:** O objetivo desse estudo será avaliar se existe ligação entre às alterações na cartilagem articular do meu joelho identificadas pelo exame de ressonância magnética, na manutenção da força submáxima do meu joelho e na minha postura e os marcadores inflamatórios do sangue e líquido do meu joelho.

**Justificativa:** Sei que a coleta dos dados dos exercícios, tanto na plataforma de força quanto no dinamômetro, fornecerá maiores informações sobre as ações da articulação do joelho comprometido. Assim como, essas novas informações auxiliarão novos estudos, o entendimento da osteoartrite e o tratamento de futuros pacientes com lesões de cartilagem iguais ou de maior intensidade que as minhas. Portanto, sei do objetivo desse estudo em investigar uma ação preventiva para impedir a progressão da osteoartrite em futuros tratamentos.

Serei submetido a uma avaliação física segundo a ficha de avaliação específica desse trabalho, um exame de ressonância magnética do meu joelho e a uma análise do meu joelho em uma Plataforma de Força e num dinamômetro (equipamento que mede a minha força muscular) localizados no Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de São



Carlos. Estou ciente de que o líquido do meu joelho e uma amostra de 4ml de sangue serão estudados em laboratório. Para isso, serei submetido a uma punção articular, ou seja, o líquido do meu joelho será aspirado através de uma seringa e agulha por médico ortopedista. E o sangue do meu braço será coletado por enfermeira treinada com material descartável e estéril.

Minha identidade será preservada em todas as situações que envolvam discussão, apresentação ou publicação dos resultados da pesquisa, a menos que haja uma manifestação da minha parte por escrito, autorizando tal procedimento.

Não receberei qualquer forma de remuneração pela minha participação no experimento, e os resultados obtidos a partir dele serão propriedades exclusivas dos pesquisadores, podendo ser divulgados de qualquer forma, a critério dos mesmos.

O risco ao qual me exponho no presente experimento poderá ou não provocar uma possível dor muscular proveniente do esforço físico realizado. No caso de uma possível lesão muscular de maior magnitude (pouco provável); terei o atendimento imediato realizado no local pelos examinadores. Com relação à aspiração do líquido do meu joelho, estou ciente de que posso experimentar a sensação de uma picada de inseto, que corresponde à injeção de anestesia.

Poderei ser submetido a uma nova avaliação física, teste na Plataforma e dinamômetro. A minha recusa em participar do procedimento não me trará qualquer prejuízo, estando livre para abandonar o experimento a qualquer momento.

Eu li e entendi todas as informações contidas neste documento, assim como as da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

São Carlos, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2009.

---

Assinatura do Voluntário

Responsáveis:

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr.<sup>ª</sup>Stela Márcia Mattiello Gonçalves Rosa

---

Ms.Ft Karina Gramani Say

Aluna de Doutorado

Telefone para contato:

Prof<sup>ª</sup>.Dr<sup>ª</sup>.Stela → 3351-8039 ou

Ft. Ms.Karina → 3351-9579/ 97154614





Nº \_\_\_\_\_ **AVALIAÇÃO FÍSICA**

Data de avaliação: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Examinador: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Data de Nascimento: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ kg Altura: \_\_\_\_\_ m

Fumante: ( ) sim ( ) não

Profissão: \_\_\_\_\_

Atividade Física: ( ) não Modalidade \_\_\_\_\_

( ) sim Frequência: \_\_\_\_\_

Dominância: ( ) Esquerdo ( ) Direito

H.P./H.A: Questionar ao voluntário sobre possíveis lesões e/ou traumas envolvendo o sistema ósteo-mio-articular, recentes e/ou pregressas.

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Faz uso de algum medicamento? ( ) não ( ) sim. Qual? \_\_\_\_\_

História de lesão ou trauma na articulação do joelho: ( ) não ( ) sim

Qual? \_\_\_\_\_

Presença de dor na articulação do joelho ou em alguma parte de corpo?

( ) não ( ) sim Local: \_\_\_\_\_

Se sim: ( ) bilateral ( ) unilateral ( ) D ( ) E

Grau da OA: \_\_\_\_\_

Presença de dor em atividades funcionais: (Cowan et al. 2002; Loudon et al, 2002)

( ) Agachamento por tempo prolongado ( ) Permanecer muito tempo sentado

( ) Subir ou descer escadas ( ) Contração isométrica do quadríceps

( ) Ajoelhar-se ( ) Praticar esporte

( ) Correr

Dor no dia de hoje:

Nenhuma dor	Maior dor possível
-------------	--------------------

JOELHO:

TESTES ESPECIAIS

	JOELHO DIREITO	JOELHO ESQUERDO
GAVETA ANTERIOR (Hoppenfield/ Magee)	- rotação neutra: - rotação interna: - rotação externa:	- rotação neutra: - rotação interna: - rotação externa:
GAVETA POSTERIOR (Hoppenfield/ Magee)	- rotação neutra: - rotação interna:	- rotação neutra: - rotação interna:
McMURRAY		
APPLEY		
Palpação da Interlinha Articular		

PATELA:

	PATELA DIREITA	PATELA ESQUERDA
PALPAÇÃO DAS FACETAS/BORDAS (Hoppenfield)	( ) medial ( ) lateral ( ) superior ( ) inferior	( ) medial ( ) lateral ( ) superior ( ) inferior
COMPRESSÃO (CLARCK) (Hoppenfield)		
PRESENÇA DE DERRAME (Hoppenfield)		
CREPITAÇÃO		

PROVA DE RETRAÇÃO MUSCULAR: (Hoppenfield)

	MEMBRO INFERIOR DIREITO	MEMBRO INFERIOR ESQUERDO
GASTROCNÊMIO		
ISQUIOTIBIAIS		
PROVA DE THOMAS	( ) Reto Femoral ( ) Iliopsoas	( ) Reto Femoral ( ) Iliopsoas

SENTADO:

	MEMBRO INFERIOR DIREITO	MEMBRO INFERIOR ESQUERDO
STRESS VALGO (Hoppenfield)		
STRESS VARO (Hoppenfield)		
ARCO DE MOVIMENTO Teste McConnel		

DECÚBITO LATERAL:

PROVA DE RETRAÇÃO MUSCULAR: (Magee)

	MEMBRO INFERIOR DIREITO	MEMBRO INFERIOR ESQUERDO
PROVA DE OBER		

AValiação MANUAL DA FORÇA MUSCULAR: (Kendall)

	MEMBRO INFERIOR DIREITO	MEMBRO INFERIOR ESQUERDO
QUADRÍCEPS FEMORAL		
ISQUIOTIBIAIS		
ADUTORES		

ABDUTORES		
FLEXORES DO QUADRIL		
EXTENSORES DE QUADRIL		

Escala

- 0- não há contração;
- 1- há contração, porém sem movimento articular;
- 2- há contração com a gravidade eliminada;
- 3- há contração contra a gravidade;
- 4- há contração contra a gravidade e resistência moderada;
- 5- há contração contra a gravidade e resistência máxima.



**ESTUDO APRESENTADO PARA A QUALIFICAÇÃO DE DOUTORADO**

**INDIVÍDUOS COM GRAUS INICIAIS DA OSTEOARTRITE APRESENTAM  
ALTERAÇÕES NO CONTROLE NEUROMUSCULAR DA EXTENSÃO DO  
JOELHO**

Karina Gramani Say<sup>1</sup>; Paula Regina Mendes da Silva Serrão<sup>1</sup>; Giovana Camparis Lessi<sup>1</sup>;  
Mariana Arias Avila<sup>2</sup>; Ana Beatriz de Oliveira<sup>2</sup>; Stela Márcia Mattiello-Rosa<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Laboratório de Análise da Função Articular, <sup>1,2</sup>Departamento de Fisioterapia, Universidade  
Federal de São Carlos / São Carlos-SP.



## Resumo

A Osteoartrite (OA) é uma doença crônica, caracterizada pela perda gradual da cartilagem articular, que acomete as pessoas a partir da quarta década de vida, acarretando em limitações morfológicas e funcionais nos graus avançados da doença. Entretanto, permanece sem esclarecimento se as alterações de controle neuromuscular estão presentes na fase inicial do acometimento articular. O objetivo desse estudo foi avaliar a flutuação da força submáxima da musculatura extensora dos indivíduos com osteoartrite de joelho grau I e II. Para isso, foram selecionados 51 indivíduos do sexo masculino, entre 40 a 65 anos, por meio de avaliação clínica e radiográfica, divididos em dois grupos: 1) grupo controle (GC) (n=20): indivíduos sem doença articular e 2) grupo Osteoartrite (GOA) (n=31): acometidos por osteoartrite no joelho grau I e II. Cada voluntário realizou os testes de força máxima isométrica e concêntrica a 20°/s no dinamômetro isocinético (Biodex® *Multi Joint System 3*) para determinação da manutenção da força submáxima, considerada como 50% do valor máximo individual. Foi aplicado teste estatístico *U-Mann Whitney* para amostras independentes para a comparação entre os grupos do coeficiente de variação (CV) e desvio-padrão (DP) da força submáxima (*Statistica for Windows 7.0 StatSoft*) ( $p \leq 0,05$ ). Foi encontrada diferença significativa no teste submáximo isocinético concêntrico, na amplitude de 60-50° para o coeficiente de variação ( $p=0,02$ ) do GOA em relação ao GC. Nossos resultados mostram que homens com OA de joelho nos graus iniciais apresentam um déficit para a manutenção da força submáxima nas contrações dinâmicas, identificando que mudanças do controle neuromuscular existem antes de um comprometimento maior da cartilagem, pela inibição da ação musculatura extensora do joelho.

**Palavras-chave:** osteoartrite, controle neuromuscular, teste de manutenção da força submáxima, reabilitação.

## 1. Introdução

A Osteoartrite (OA) é uma doença crônico-degenerativa, caracterizada pela perda progressiva da cartilagem que afeta principalmente as articulações de sustentação de peso, como o joelho, apresentando grande incidência na população idosa (Gobizie et al, 2007; Iwamoto et al, 2007; Zhang et al, 2008). A OA é a principal causa mundial de dor musculoesquelética; contudo, essa doença não está associada apenas a dor, mas também a fraqueza do músculo quadríceps, a déficits nas atividades de vida diária (AVD), a alterações clínicas e morfológicas e a perdas sensório-motoras (Gobizie et al, 2007; Iwamoto et al, 2007; Hurley et al, 1997; Felice et al, 2002; Haq et al, 2003).

Tem sido sugerido na literatura que a fraqueza do músculo quadríceps demonstra a incapacidade do indivíduo de produzir força, acarretando prejuízo e limitação na execução de atividades diárias e aumentando o risco de quedas (Eyigor et al, 2004; Carville et al, 2007; Gapeyeva et al, 2007; Van der Esch et al, 2007; Heiden et al, 2009). Na OA de joelho, a fraqueza do músculo quadríceps tem sido associada à atrofia de desuso, conseqüência da redução de sobrecarga na articulação devido a dor articular (Gur & Çahun et al, 2003; Ikeda et al, 2005). Entretanto, a fraqueza do músculo quadríceps está presente em indivíduos com OA de joelho sem dor articular e atrofia muscular, sugerindo que as alterações musculares na OA podem ter origem na disfunção neuromuscular (Gapeyeva et al, 2007; Hurley et al, 2003).

Uma vez que a lesão da cartilagem pode levar a déficits de controle motor e proprioceptivo devido ao processo degenerativo da cartilagem articular, uma das possíveis causas para essas alterações pode ser o desequilíbrio entre as forças que garantem estabilidade a articulação (Lephart & FU, 2000; Hortobágyi et al, 2004). Tais déficits, associados ao processo de envelhecimento, podem culminar em maiores perdas sensório-motoras do que as acometidas com a idade nessa população (Hinman et al, 2002).

A disfunção neuromuscular em portadores de OA do joelho vem sendo relatada de diversas maneiras, por meio de alterações no padrão de marcha como redução da velocidade; redução da amplitude de movimento (ADM) do Membro Inferior; redução do momento adutor (Landry et al, 2007; Lynn et al, 2007; Rutherford et al, 2008); déficit na propriocepção para o senso articular (Birmingham et al, 2001; Hassan et al, 2002; Bennell et al, 2003); aumento no padrão de ativação entre isquiotibiais/quadríceps (Hortobágyi et al, 2005);

redução na ativação voluntária do quadríceps (Gapeyeva et al, 2007) e aumento na flutuação para a manutenção da força submáxima (Hortobágyi et al, 2004; Tracy et al, 2002).

Entretanto, esses estudos investigaram a OA em graus mais avançados (moderados e severos). Nestes indivíduos, as características morfológicas da articulação, como espessura da cartilagem, espaço articular e grau de sinovite, já estão bastante comprometidas e ainda não há consenso se há correlação com o nível de dor e limitação funcional, o que torna difícil determinar o início que as disfunções neuromusculares ocorrem na OA, dificultando assim o diagnóstico precoce da doença (Link et al, 2003; Hayes et al, 2005; Koornaat et al, 2006).

Essas disfunções neuromusculares revelam que a OA não parece ser o resultado da relação da idade com o uso da cartilagem. Assim, é importante entender a patofisiologia da OA nos graus iniciais, conhecendo os eventos estágio-específico da doença, o que poderá permitir uma ação mais eficiente no sentido de postergar ou retardar a sua progressão (Gobizie et al, 2007).

Pelos déficits encontrados em graus avançados da OA, torna-se necessário investigar se o controle neuromuscular está alterado no início da doença. Embora a propriocepção esteja alterada e pode contribuir para a alteração do controle neuromuscular, estudos mostram que esse fator tem pouca correlação com as alterações degenerativas da cartilagem, sugerindo que outras medidas sejam realizadas para avaliar esse controle neuromuscular (Birmingham et al, 2001).

A manutenção da força submáxima permite estudar o controle neuromuscular a partir da flutuação da força, sendo que esse controle é necessário para um movimento funcional efetivo (Carville et al, 2007). O controle adequado da manutenção da força submáxima é especialmente importante nas AVD, que são normalmente executadas com uma fração da força máxima em adultos jovens (Hortobágyi et al, 2004).

O teste de força submáximo tem sido utilizado como uma das formas para avaliar se o controle da força pode estar prejudicado em disfunções dolorosas do sistema musculoesquelético (Bandholm et al, 2008; Camargo et al, 2009), inclusive na OA em graus mais avançados (Hortobágyi et al, 2004; Link et al, 2003).

Assim, parece importante identificar que tipos de perdas funcionais aparecem precocemente, identificando que fatores neuromusculares podem contribuir ou acelerar as alterações degenerativas na articulação do joelho.

Desse modo, o objetivo desse estudo foi avaliar a manutenção da força submáxima da musculatura extensora do joelho em contração isométrica e isocinética concêntrica em indivíduos com OA de joelho grau I e II.

## **2. Materiais e Métodos**

### **2.1.1. Sujeitos**

Participaram do estudo 51 voluntários sedentários, do gênero masculino, divididos em dois grupos: Grupo controle (GC) foi composto 20 voluntários sem disfunções ou doenças articulares nos Membros Inferiores e Grupo Osteoartrite (GOA) formado por 31 voluntários com OA no joelho graus I ou II. Foram avaliados apenas indivíduos do sexo masculino porque as mulheres apresentam alterações hormonais pós-menopausa que podem influenciar a degradação da cartilagem (Otterness et al, 2006).

Todos os voluntários realizaram uma avaliação clínica e exame radiológico bilateralmente conforme o *American College of Rheumatology* - critério de Kellgren & Lawrence (Link et al, 2003), para diagnóstico da OA e inserção no grupo adequado. O critério de inclusão para o GOA foi presença de sinais em pelo menos um dos compartimentos da articulação do joelho (tibiofemoral medial ou lateral e na articulação femoropatelar) (Hortobágyi et al, 2004; Brenner et al, 2003).

Para inclusão no GC, os sujeitos não deveriam apresentar qualquer sinal radiográfico indicativo de OA, assim como não deveriam relatar qualquer história de doença, lesão, trauma, cirurgia ou fratura de membro inferior e história de dor na articulação do joelho.

Os voluntários de ambos os grupos não poderiam ter realizado fisioterapia (6 meses) e cirurgia (3 meses) prévia ao estudo no joelho ou Membro Inferior, não poderiam apresentar artrite sistêmica, uso de injeções de esteróides (prévia de 6 meses) ou alguma restrição médica que os impossibilitassem de participar das avaliações do estudo (alterações cardíorrespiratórias e reumáticas) (Bennell et al, 2003); também não poderiam apresentar limitação na amplitude de movimento de 0 a 90° da articulação do joelho.

Todos os voluntários foram esclarecidos a respeito da pesquisa e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos (parecer nº309/2007).

### **2.1.2. Equipamentos e procedimentos**

A manutenção da força submáxima isométrica e concêntrica da musculatura extensora do joelho foi avaliada bilateralmente a partir de um dinamômetro isocinético BIODEX (*Biodex Multi Joint System 3*, da Biodex Medical Systems Inc.), numa velocidade angular de 20°/s (Hortobágyi et al, 2001). Os dados foram coletados a uma frequência de 100 Hz. Previamente ao teste, o dinamômetro foi calibrado, conforme as instruções do fabricante.

Anteriormente aos testes, todos os voluntários realizaram exercícios de alongamento (quadríceps, isquiotibiais, adutores e tríceps sural) e aquecimento em bicicleta ergométrica (carga de 25 watts e velocidade de 25km/h) durante 5 minutos, com acompanhamento e orientação do fisioterapeuta.

Seqüencialmente, o voluntário foi posicionado na cadeira do equipamento, na posição sentada, com o quadril fletido a 100°, devidamente estabilizado por cintos de contenção, posicionados em X ao nível do tronco, no quadril e no terço distal da coxa. O braço de resistência do equipamento foi fixado distalmente na articulação do tornozelo, cerca de 5 cm acima do maléolo medial, com o eixo articular alinhado ao eixo do dinamômetro. Foi realizada a correção da gravidade na posição de 60° e o voluntário foi instruído a manter o membro inferior avaliado relaxado.

A ordem de avaliação do membro inferior (direito e esquerdo), assim como o modo de contração máximo (isométrico e isocinético concêntrico) foi aleatorizada por sorteio. Para familiarização dos testes, cada indivíduo realizou 3 repetições de força submáxima nos modos isocinético concêntrico (para flexores e extensores do joelho) e isométrico para os extensores do joelho. Após este procedimento foram realizadas 5 repetições de força máxima isocinético concêntrico a 20°/s e posteriormente isométrico. Para a determinação da força submáxima foi utilizado 50% do valor médio do torque máximo gerado nas 5 repetições. O arco de movimento realizado no modo concêntrico foi de 90° de flexão do joelho até 20°

(considerando 0° extensão completa) e o teste isométrico foi realizado a 60° de flexão de joelho por 10 segundos.

Os testes submáximos não foram randomizados, iniciando pelo modo isométrico. Para a familiarização com a força submáxima, os voluntários realizaram 3 repetições. Imediatamente após, os sujeitos realizaram 5 repetições isométricas, com intervalo de 1 minuto entre cada repetição. Finalizado o teste isométrico foi permitido aos sujeitos um repouso de 2 minutos. O teste isocinético transcorreu igual ao anterior com relação a familiarização e número de repetições, sendo que as contrações concêntricas foram realizadas de forma contínua. Tanto para o teste isométrico e isocinético concêntrico submáximo o posicionamento do joelho foi o mesmo do teste de força máxima.

Em todos os testes submáximos foi fornecido um *feedback* visual e estímulo verbal durante o teste, por meio do monitor do microcomputador, no qual o sujeito podia identificar qual era o nível da força submáxima a ser atingido, conforme mostra a Figura 1. Foram avaliados os dois membros inferiores em ambos os grupos.

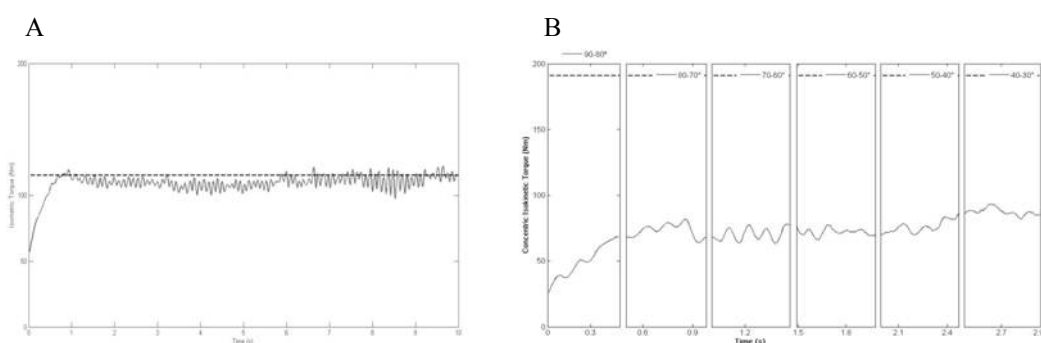


Figura 1: Ilustração da força submáxima realizada por um paciente do grupo OA: A) força submáxima isométrica, na qual a linha pontilhada identificava a força submáxima alvo que deveria ser atingida durante 10 segundos; B) força submáxima concêntrica.

### 2.1.3. Processamento dos dados

Os dados foram coletados no dinamômetro isocinético, transformados em linguagem TXT e armazenados para posterior processamento. As variáveis analisadas para o teste de manutenção da força máxima foram o desvio-padrão (DP) e o coeficiente de variação (DP/média do torque x 100, CV). O CV do torque é utilizado como uma medida das

oscilações expressa como a porcentagem do torque médio exercido (normalizado pelo torque médio). O DP do torque é uma medida absoluta da amplitude das oscilações do torque que varia ao redor do torque alvo. Foram analisados os dados do teste de manutenção da força submáxima do quadríceps por meio de um conjunto de rotinas escritas em linguagem MATLAB (7.0.1) para cada modo de contração avaliado, sendo que o teste submáximo isocinético concêntrico foi avaliado de 90 a 30° do movimento de extensão em intervalos de 10 em 10°, totalizando 6 intervalos avaliados. O teste isométrico foi avaliado em toda amplitude de movimento, considerando uma janela de 8s sendo desconsiderados os dois primeiros segundos para evitar a fase inicial de ajuste como sugerido por Lavender e Nosaka (2007). Das 5 repetições do teste de manutenção da força submáxima foram consideradas para análise estatística os valores de 3 repetições, sendo descartados os valores maiores e menores.

## ***2.2. Análise Estatística***

Para as comparações entre grupos, o membro com mais queixa de dor e comprometimento radiográfico foi utilizado para o GOA e para o GC foi considerado o membro dominante. A normalidade dos dados foi avaliada a partir do teste de *Shapiro-Wilks*. Diante da não-normalidade na distribuição dos dados foi utilizado o teste de *U-Mann Whitney* para amostras independentes para a comparação entre os grupos das variáveis Coeficiente de variação (CV) e Desvio-padrão (DP) da manutenção da força submáxima. A análise estatística foi realizada por meio do programa *Statistica for Windows* (versão 7.0 StatSoft) e considerou-se um nível de significância de ( $p \leq 0,05$ ).

## **3. Resultados**

Os dados antropométricos dos grupos são apresentados na tabela 1.

Tabela 1. Dados antropométricos da amostra (média  $\pm$  desvio-padrão).

	Grupo OA (n=31)	Grupo Controle (n=20)	P
Idade (anos)	51,30 $\pm$ 5,94	52,57 $\pm$ 8,20	0,99
Peso (kg)	84,34 $\pm$ 12,35	81,44 $\pm$ 11,72	0,35
Altura (m)	1,71 $\pm$ 0,06	1,72 $\pm$ 0,09	0,36
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,99 $\pm$ 4,58	27,54 $\pm$ 3,46	0,13

IMC, índice de massa corporal

Comparação entre grupos realizada a partir do teste *t-Student*.

A Tabela 2 apresenta os valores do CV e do DP no teste de manutenção da força submáxima na contração isométrica. Não houve diferença estatística no coeficiente de variação ( $p=1$ ) e no desvio-padrão ( $p=0,92$ ) entre os grupos, no teste submáximo isométrico.

Tabela 2. Média  $\pm$  desvio-padrão referentes ao intervalo de 60-50° da extensão do joelho no teste submáximo concêntrico realizado a 20°/s.

	Grupo OA (n=31)	Grupo Controle (n=20)	P
CV	0,06 $\pm$ 0,06	0,05 $\pm$ 0,04*	0,02
DP	4,59 $\pm$ 2,94	3,92 $\pm$ 2,58	0,4

CV, coeficiente de variação; DP, desvio-padrão.

Comparação entre grupos realizada a partir do teste *t-Student*.

A Figura 2 apresenta os. Houve diferença significativa entre os grupos (GOA x GC) para o CV no intervalo de 60-50° da extensão do joelho ( $P=0,02$ ). Não houve diferença significativa entre os grupos no mesmo intervalo para o DP ( $P=0,40$ ). Nos demais intervalos de amplitude não foram encontradas diferenças estatísticas entre os grupos: intervalo de 90-80° (CV:  $p=0,5$ ; DP:  $p=0,57$ ), intervalo de 80-70° (CV:  $p=0,24$ ; DP:  $p=0,98$ ), intervalo de 70-60° (CV:  $p=0,22$ ; DP:  $p=0,96$ ), intervalo de 50-40° (CV:  $p=0,17$ , DP:  $p=0,69$ ) e intervalo de 40-30° (CV:  $p=0,10$ ; DP  $p=0,81$ ).



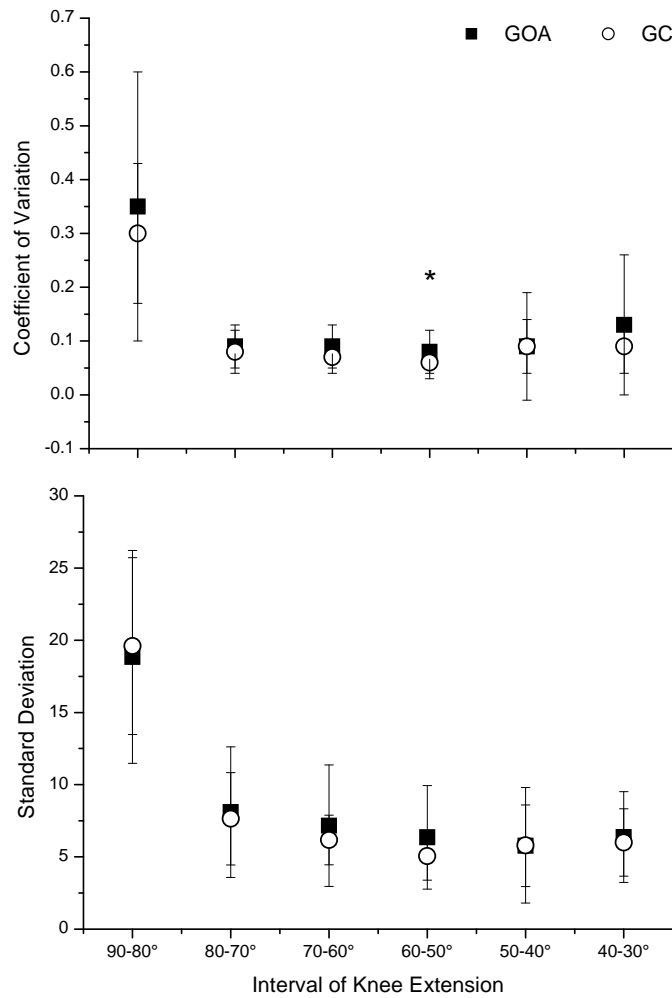


Figura 2: Média  $\pm$  desvio-padrão do coeficiente de variação (*Coefficient of Variation*) e desvio-padrão (*Standard Deviation*) da manutenção de força no teste de força submáxima isocinético concêntrico, medidos a cada 10° de movimento.

#### 4. Discussão

Os resultados do presente estudo sugerem que nos graus iniciais da osteoartrite de joelho já é possível identificar alterações na manutenção da força submáxima em contrações concêntricas. Entretanto, os portadores de OA nos graus iniciais (I e II) não possuem déficit para manter a força submáxima isométrica.

Segundo Lephart et al (2000), a OA influencia a estabilidade funcional da articulação criando um ciclo crônico de alterações que levam a microtraumas repetitivos devido à

diminuição do espaço articular e a alteração na tensão da cápsula articular e ligamentos devido ao processo inflamatório causando um déficit da propriocepção (Iwamoto et al, 2007). Entretanto, a avaliação de sujeitos que apresentam OA nos graus iniciais, indicou mudança no controle da força em situações onde ainda não ocorreram perdas morfológicas como a diminuição do espaço articular.

É importante considerar nos resultados do presente estudo que esse déficit de controle da manutenção da força submáxima em contração dinâmica foi encontrado na amplitude de 60-50°, onde o senso de posição articular nessa amplitude de movimento central (ADM) é dado pelos receptores musculares (Hortobágyi et al, 2004). Desse modo, se nessa amplitude os pacientes com OA mostram uma alteração no controle neuromuscular, a execução de atividades da vida diária pode estar comprometida. Por outro lado, em amplitudes extremas, onde os receptores articulares são responsáveis pelo senso de movimento, não foram encontradas diferenças significativas no controle neuromuscular da musculatura extensora.

Considerando que os sujeitos do presente estudo não apresentavam restrição de ADM, pode-se identificar uma mudança no controle neuromuscular pelo teste de flutuação da força submáxima em homens com OA graus I e II. Perdas na capacidade de manutenção da força submáxima também foram observadas nos estudos de Hortobagvi et al (2005) que verificaram um aumento do padrão de ativação entre isquiotibiais/quadríceps em joelhos com OA, comparando com o grupo controle em atividades da vida diária (subir/descer degraus e caminhar). Entretanto, os sujeitos avaliados apresentavam graus mais avançados da doença.

Com base nos estudos da estabilidade articular, sabe-se que não há um único mecanismo envolvido no controle neuromuscular (Aquino et al, 2004). Um dos mecanismos aceitos aponta para a alteração do controle da força submáxima, pelo mesmo mecanismo de inibição muscular artrogênica. Assim, a informação aferente anormal que parte da articulação afetada resulta em ativação diminuída dos músculos que agem sobre a articulação (quadríceps e isquiotibiais, no caso do joelho) devido à inibição dos motoneurônios Alfa (Gobizie et al, 2007; Zaccaron et al, 2006).

Apesar de se identificar nesse estudo perda do controle neuromuscular concêntrico entre 60 e 50°, o controle isométrico não foi comprometido nesse grupo de pacientes. Estudos prévios mostraram que portadores de OA em graus mais avançados apresentam déficit de força isométrica (Gobizie et al, 2007; Hortobágyi et al, 2004; Miyaguchi et al, 2003) e que esse déficit não está correlacionado com o nível de dor, pois, segundo esses autores, a dor pode persistir em até 6 meses após a protetização da articulação do joelho.

A avaliação da manutenção da força submáxima tem sido utilizada para avaliar o controle sensorio-motor em outras disfunções como na Síndrome do impacto do ombro (Bandholm et al, 2008; Camargo et al, 2009; Bandholm et al, 2006). Assim, apesar das diferenças metodológicas em relação a articulação do joelho e ombro, principalmente, por ser o joelho uma articulação de descarga de peso e por ser poucos os relatos do teste de manutenção da força submáxima em joelho (Birmingham et al, 2001), serão citados estudos com essa metodologia.

Bandholm et al (2008) avaliaram o efeito da indução da dor em pacientes com essa síndrome e encontraram déficit de controle em contrações concêntricas, porém não encontraram diferença na atividade isométrica, justificando que a dor aguda não demonstra as adaptações do sistema nervoso central oriundas de uma dor crônica. Camargo et al (2009) também não encontraram diferença no teste de força submáximo isométrico em portadores de síndrome de impacto subacromial (SIS), e sugerem que maiores níveis de dor no ombro poderiam levar a uma maior flutuação da força submáxima. Desta forma, parece que a variação na flutuação da força submáxima isométrica poderia ser observada em casos de dor crônica elevada, o que não corresponde ao perfil dos pacientes avaliados no presente estudo.

Esses dados sugerem que o teste de força submáximo isométrico pode não ser adequado para avaliar o controle de força em pacientes com graus iniciais de OA a fim de uma identificação precoce de alterações no controle neuromuscular. Este achado concorda com estudos que avaliaram ombro (Bandholm et al, 2008; Camargo et al, 2009) e joelho (Hortobagay et al, 2004; Manini et al, 2005a). Entretanto, são necessários mais estudos a fim de se comprovar se esse tipo de contração é adequado para avaliar a flutuação de força, já que a manutenção da força submáxima depende do grupo muscular testado, da tarefa testada, do tipo e intensidade da contração muscular e das condições físicas do sujeito (Enoka et al, 2003; Manini et al, 2005b).

A OA é uma doença crônico-degenerativa que, nos graus iniciais, mostrou uma maior flutuação da força submáxima apenas na contração concêntrica, sem ser necessário um nível de dor maior para visualizar uma alteração da flutuação para a manutenção da força submáxima na contração isocinética concêntrica, evidenciando que contrações dinâmicas são mais sensíveis mesmo nos graus iniciais da doença para investigar déficits neuromusculares.

Esses achados com os graus iniciais mostram que outros fatores além da dor e desuso estão relacionados com o controle da manutenção da força submáxima. Esse controle pode estar sendo influenciado por uma alteração da atividade do sistema gama-espinal,

mecanismo responsável pela regulação da ativação de dois ou mais músculos em torno da articulação e pela proteção articular (Bandholm et al, 2009; Fonseca et al, 2004).

É importante considerar que os pacientes com OA apresentam alterações na manutenção da força submáxima, pois essa informação pode ser relevante clinicamente para o entendimento dos déficits locomotores decorrentes da OA e para um planejamento mais eficiente da reabilitação. O primeiro passo no tratamento da OA seria então melhorar a capacidade de manutenção da força da musculatura ao redor da articulação, pois uma ativação alterada da musculatura do joelho pode interferir na distribuição normal da carga na articulação e facilitar a progressão da doença (Hortobágyi et al, 2004; Hortobágyi et al, 2005).

Desse modo, os nossos resultados sugerem que nos graus iniciais da OA de joelho já existe perda do controle da manutenção da força submáxima e que programas de reabilitação deveriam ser sugeridos, assim como orientações na AVD. Além disso, tornam-se necessários mais estudos para verificar qual a melhor forma de reabilitação para normalizar esse controle neuromuscular da musculatura extensora, bem como verificar se outras musculaturas, além da musculatura do joelho podem influenciar a manutenção da força submáxima.

Uma das limitações desse estudo foi não utilizar a análise eletromiográfica para a atividade dos extensores do joelho durante o teste de manutenção de força submáxima que possibilitariam um melhor entendimento sobre o padrão de ativação da musculatura extensora em toda amplitude de movimento e o melhor entendimento das alterações de controle da força na amplitude de 60-50° de ADM na contração concêntrica. Desse modo, sugere-se novos estudos sobre a manutenção da força submáxima associados a eletromiografia da musculatura extensora e outros níveis de contração máxima para determinar a força alvo no teste de manutenção da força submáxima em indivíduos com OA de joelho.

Esse estudo demonstra a necessidade de mais estudos nos graus iniciais da OA para que se possa elaborar um programa terapêutico mais efetivo em beneficiar os portadores de OA nos graus iniciais retardando ou impedindo o avançar da doença e perda da capacidade funcional.

## 5. Conclusão

De acordo com o presente estudo, é possível sugerir que as lesões iniciais da OA de joelho são capazes de comprometer o controle da manutenção da força submáxima para o movimento de extensão do joelho em contrações dinâmicas, sugerindo que a inibição muscular pela lesão do tecido cartilaginoso ocorre antes mesmo do aparecimento de restrição da amplitude de movimento e comprometimento da capacidade funcional. Esses resultados sugerem que nos graus iniciais da OA já pode existir um déficit para a manutenção da força submáxima nas contrações dinâmicas, podendo estar relacionado à instabilidade da articulação, dificuldade para realizar as atividades da vida diária e facilitar assim a progressão da doença.

## Referências

Aquino CF, Viana SO, Fonseca ST, Brício RS, Vaz DV (2004) Mecanismos neuromusculares de controle da estabilidade articular. *Revista Brasileira Ciência e Movimento* 12(2): 35-42.

Bandholm T, Rasmussen L, Aagaard P et al (2008) Effects of experimental muscle pain on shoulder-abduction force steadiness and muscle activity in healthy subjects. *European Journal Applied Physiology* 102: 643-650. doi 10.1007/s00421-007-0642-1

Bandholm T, Rasmussen L, Aagaard P et al (2006) Force steadiness, muscle activity and maximal muscle strength in subjects with subacromial impingement syndrome. *Muscle and Nerve* 34: 631-639. doi:10.1002/mus.20636

Bennell KL, Hinman RS, Metcalf BR, Crossley KM, et al (2003) Relationship of knee joint proprioception to pain and disability in individuals with knee osteoarthritis. *Journal Orthopaedic Research* 21:792-97. doi:10.1016/S0736-0266(03)00054-8

Birmingham TB, Kramer JF, Kirkley A, Inglis T. et al (2001) Association among neuromuscular and anatomic measures for patients with knee osteoarthritis. *Archives Physical Medicine and Rehabilitation* 82:1115-17. doi:10.1053/apmr.2001.24306

Brenner SS, Klotz U, Alscher DM, Mais A, et al (2004) Osteoarthritis of the knee – clinical assessments and inflammatory. *Osteoarthritis and Cartilage* 12: 469-75. doi:10.1016/j.joca.2004.02.011

Camargo, PR; Ávila, MA; Asso, NA; Benze, BG; Salvinni, TF (2009) Shoulder abduction torque steadiness is preserved in subacromial impingement syndrome. *European Journal Applied Physiology* doi 10.1007/s00421-009-1030-9

Carville SF, Perry MC, Rutherford OM, Smith CH, Newham DJ (2007) Steadiness of quadriceps contractions in young and older adults with and without a history of falling. *European Journal Applied Physiology* 100: 527-533. doi 10.1007/s00421-006-0245-2

Enoka RM, Christou EA, Hunter SK, Kornatz KW, Semmler JG, Taylor AM, Tracy BL (2003) Mechanisms that contribute to differences in motor performance between young and old adults. *Journal Electromyography and Kinesiology* 13:1–12. doi:10.1016/S1050-6411(02)00084-6

Eyigor S, Hepguler S, Capaci K (2004) A comparison of muscle training methods in patients with knee osteoarthritis. *Clinical Rheumatology* 23 (2): 109-15. doi 10.1007/s10067-003-0836-9

Felice JC, Costa LFC, Duarte DG, Chahade WH (2002) Elementos Básicos de diagnóstico da Osteoartrose. *Temas de Reumatologia Clínica* 3(3): 68-79.

Fonseca ST, Oscarino JM, Silva PLP (2004) Ajuste da rigidez muscular via sistema fusomuscular-gama: implicações para o controle da estabilidade articular. *Brazilian Journal of Physiotherapy* 8(3):187-95.

Gapeyeva H, Buht N, Peterson K, Erelina J, Haviko T, Paasuke M (2007) Quadriceps femoris muscle voluntary isometric force production and relaxation characteristics before and 6 months after unilateral total knee arthroplasty in women. *Knee Surgery, Sports Traumatology and Arthroscopy* 15: 202-211. doi 10.1007/s00167-006-0166-y

Gobizie R, Kho A, Krastins B, Sarracino DA, Thornhill TS (2007) High abundance synovial fluid proteome: distinct profiles in health and osteoarthritis. *Arthritis Research and Therapy* 9(2): 2-15. doi:10.1186/ar2172

Gur H, Çakun N (2003) Muscle mass, isokinetic torque, and functional capacity in women with osteoarthritis of the knee. *Archives Physical Medicine and Rehabilitation* 84: 1534-41. doi:10.1053/S0003-9993(03)00288-0

Haq I, Murphy E, Dacre J (2003) Osteoarthritis – Review. *Osteoarthritis* 377-381. doi:10.1136/pmj.79.933.377

Hassan BS, Doherty SA, Mockett S, Dohert M (2002) Effect of pain reduction on postural sway, proprioception, and quadriceps strength in subjects with knee osteoarthritis. *Annals Rheumatism Disease* 61:422-28.

Hayes CW, Jamadar DA, Welch GW, Jannausch ML, Lachance LL, Capul DC, Sowers MR (2005) Osteoarthritis of the knee comparison of MR imaging findings with radiographic severity measurements and pain in middle-aged women. *Radiology* 237(3): 998-1007. doi 10.1148/radiol.2373041989

Heiden TL; Floyd DG, Ackland, TR (2009) Knee extension and flexion weakness in people with knee osteoarthritis: is antagonist cocontraction a factor? *Journal Orthopaedics Sports and Physical Therapy* 39 (11): 807-15. doi:10.2519/jospt.2009.3042

Hinman RS, Bennell KL, Metcalf BR, Crossley, KM (2002) Balance impairments in individuals with symptomatic knee osteoarthritis: a comparison with matched control using clinical tests. *Rheumatology* 41: 1388-1394. doi:10.1093/rheumatology/41.12.1388

Hortobágyi T, Garry J, Holbert D, Devita P (2004) Aberrations in the control of quadriceps muscle force in patients with knee osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism* 51:562-569. doi 10.1002/art.20545

Hortobágyi T, Tunnel D, Moody J, Beam S, Devita P (2001) Low or high intensity strength training partially restores impaired quadriceps force accuracy and steadiness in aged adults. *Journal of Gerontology: Biological Sciences* 56A:B38-B47.

Hortobágyi T, Westerkamp, L; Beam, S; Moody, J; Garry, J; Holbert, D; Devita, P (2005) Altered hamstring-quadriceps muscle balance in patients with knee osteoarthritis. *Clinical Biomechanics* 20: 97-104. doi:10.1016/j.clinbiomech.2004.08.004

Hurley M (2003) Muscle Dysfunction and Effective Rehabilitation of Knee Osteoarthritis: What We Know and What We Need To Find Out. *Arthritis & Rheumatism* 49: 444-452. doi 10.1002/art.11053

Hurley MV, Scott DL, Rees J, Newham DJ (1997) Sensorimotor changes and functional performance in patients with knee osteoarthritis. *Annals Rheumatism Diseases* 56: 642-8. doi:10.1136/ard.56.11.641

Ikeda S, Tsumura H, Torisu T (2005) Age-related quadriceps-dominant muscle atrophy and incident radiographic knee osteoarthritis. *Journal Orthopaedics Science* 10:121-26. doi 10.1007/s00776-004-0876-2

Iwamoto J, Takeda T, Sato Y (2007) Effect of muscle strengthening exercises on the muscle strength in patients with osteoarthritis of the knee. *The Knee* 14 (3): 224-30. doi:10.1016/j.knee.2007.03.002

Kornaat PR, Bloem JL, Ceulemans RT, Riyazi N, Rosendaai FR, Nelissen RG, Carter WO, Le Graverand MH, Kloppenbrug M (2006) Osteoarthritis of the knee: association between clinical features and MR imaging findings. *Radiology* 239(3):811-817. doi: 10.1148/radiol.2393050253

Landry SC, McKean KA, Hubley-Kozey CL, Stanish WD, Deluzio KJ (2007) Knee biomechanics of moderate OA patients measured during gait at a self-selected and fast walking speed. *Journal Biomechanics* 40:1754-61. doi:10.1016/j.jbiomech.2006.08.010

Lavender AP, Nosaka K (2007) Fluctuations of isometric force after eccentric exercise of the elbow flexors of young, middle-aged, and old men. *European Journal Applied Physiology* 100:161-67. doi 10.1007/s00421-007-0418-7

Lephart SM, FU FH (2000) Proprioception and neuromuscular control in joint stability. Ed. Human Kinetics, United States of American.

Link TM, Steinbach LS, Ghosh S, Ries M, Lu Y, Lane N, Majumdar S (2003) Osteoarthritis: MR imaging findings in different stages of disease and correlation with clinical findings. *Radiology* 226(2): 373-381. doi: 10.1148/radiol.2262012190

Lynn SK, Reid SM, Costigan PA (2007) The influence of gait pattern on signs of knee osteoarthritis in older adults over a 5-11 year follow-up period: a case study analysis. *The Knee* 14: 22-8. doi:10.1016/j.knee.2006.09.002

Manini TM, Baldwin SL, Ordway NR, Ploutz-Snyder RJ, Ploutz-Snyder LL (2005a) Knee extensor isometric unsteadiness does not predict functional limitation in older adults. *American Journal Physical Medicine and Rehabilitation* 84: 112-121. doi: 10.1097/01.PHM.0000151940.47912.DF



Manini TM, Clark BC, Tracy Jb, Snyder LP (2005b) Resistance and functional training reduces knee extensor position fluctuations in functionally limited older adults. *European Journal Applied Physiology* 95: 436-446. doi 10.1007/s00421-005-0048-x

Miyaguchi M, Kobayashi A, Kadoya Y, Yamano Y, Takaoka K (2003) Biochemical change in joint fluid after isometric quadriceps exercise for patients with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis and Cartilage* 11: 252-59. doi:10.1016/S1063-4584(02)00372-2

Otterness, IG, Eckstein, F (2007) Women have thinner cartilage and smaller joint surfaces than men after adjustment for body height and weight. *Osteoarthritis and cartilage* 15: 666-672. doi:10.1016/j.joca.2006.12.003

Rutherford DJ, Hubble-Kozey CL, Deluzio KJ, Stanish WD, Dunbar M (2008) Foot progression angle and the knee adduction moment: across-sectional investigation in knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 16: 883-889. doi:10.1016/j.joca.2007.11.012

Tracy BL, Enoka, RM (2006) Steadiness training with light loads in the knee extensors of elderly adults. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 735-745. doi: 101249/01.mss.0000194082.85358.c4

Van der esch M, Steultjens M, Knol D, Lem W, Dekker J (2007) Joint Proprioception, Muscle Strength, and Functional Ability in Patients With Osteoarthritis of the Knee. *Arthritis & Rheumatism* 57(5): 787-93. doi 10.1002/art.22779

Zacaron KAM, Dias JMD, Abreu NS e Dias RC (2006) Nível de atividade física, dor e edema e suas relações com a disfunção muscular do joelho de idosos com osteoartrite. *Revista Brasileira de Fisioterapia* 10: 279-284.

Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abranson S, Altman RD, Arden N, et al (2008) OARSI recommendations for the management of hip and knee Osteoarthritis - Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis and Cartilage* 16: 137-162. doi:10.1016/j.joca.2007.12.013



**ESTUDO APRESENTADO NA QUALIFICAÇÃO DE DOUTORADO – VERSÃO EM  
INGLÊS SUBMETIDO AO European Journal Applied Physiology**

**INDIVIDUALS WITH EARLY STAGE OSTEOARTHRITIS DEMONSTRATE  
CHANGES IN NEUROMUSCULAR CONTROL OF THE KNEE EXTENSOR  
MUSCLE**

Gramani-Say, K<sup>1</sup>; Serrão, PRMS<sup>1</sup>; Lessi, GC<sup>1</sup>; Avila, MA<sup>2</sup>; Oliveira, AB<sup>2</sup>; Mattiello-Rosa,  
SMG<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Laboratory of Articular Function Analysis, <sup>1,2</sup>Department of Physioterapy, Federal  
University of São Carlos/ UFSCar/Brazil-SP.

## Abstract

Osteoarthritis (OA), a chronic disease characterized by the gradual loss of articular cartilage, affects people from the fourth decade of life onwards and leads to morphological and functional impairments in the advanced stages of the disease. However, it remains to be seen if alterations in neuromuscular control are present in the initial phases of OA. The aim of this study was to evaluate the torque steadiness of the extensor muscles of subjects with knee OA grades I and II. Fifty-one male subjects were selected and divided into two groups, based on clinical and radiographic assessments: 1) control group (CG) (n=20): subjects without this disease and 2) OA group (OAG) (n=31): subjects with knee OA grades I and II. Isometric and 20°/s concentric isokinetic peak torques and torque steadiness were assessed with an isokinetic dynamometer. The target torque was determined as 50% of the peak torque obtained in each test. For comparison between groups, the Mann Whitney U-test for independent samples (*Statistica for Windows 7.0* StatSoft) was used; the variables analyzed were the coefficient of variation (CV) and standard deviation (SD). The level of significance was set at 5%. A significant difference was found in the CV of the concentric steadiness test, in the range of 60°-50° (p=0.02). Our results demonstrate that men in the early phases of knee osteoarthritis present a deficit in torque steadiness during dynamic contractions, showing that changes in neuromuscular control exist even before the occurrence of greater cartilage damage and they occur as a result of knee extensor muscle inhibition.

**Key-words:** osteoarthritis, neuromuscular control, steadiness, rehabilitation.

## Introduction

Osteoarthritis (OA) is a chronic degenerative disease characterized by progressive loss of cartilage that affects mainly the weight-bearing joints, such as the knee, and has a high incidence among the elderly (Gobizie et al. 2007; Iwamoto et al. 2007; Zhang et al. 2008). OA is the leading cause worldwide of musculoskeletal pain. However, this disease is not only associated with pain but with weakness of the quadriceps muscle, deficits in activities of daily living (ADL), and with sensorimotor loss (Gobizie et al. 2007; Iwamoto et al. 2007; Hurley et al. 1997; Felice et al. 2002; Haq et al. 2003).

It has been suggested in the literature that quadriceps muscle weakness demonstrates the inability of the individual to produce force, which causes injury, limits the performance of ADL and increases the risk of falls (Eyigor et al. 2004; Carville et al. 2007; Gapeyeva et al. 2007; Van der Esch et al. 2007; Heiden et al. 2009). In knee OA, quadriceps muscle weakness has been associated with atrophy of disuse, a consequence of the desire to avoid the pain associated with joint overload (Gur & Çahun et al. 2003; Ikeda et al. 2005). However, quadriceps muscle weakness occurs in subjects with knee OA who present neither joint pain nor muscle atrophy, suggesting that the muscle changes associated with OA may originate in neuromuscular dysfunction (Gapeyeva et al. 2007; Hurley et al. 2003).

Since the degenerative process in articular cartilage can lead to deficits in motor control and proprioception, it is possible that an imbalance in the forces that ensure joint stability may underlie these changes (Lephart & FU, 2000; Hortobágyi et al. 2004). Such deficits associated with the aging process may aggravate sensorimotor losses in this population (Hinman et al. 2002).

Varieties of neuromuscular dysfunction in patients with knee OA include: changes in gait pattern and speed reduction with reduced range of motion (ROM) of the lower limb and a low adductor moment (Landry et al. 2007; Lynn et al. 2007; Rutherford et al. 2008); a deficit in proprioception, especially articular (Birmingham et al. 2001; Hassan et al. 2002; Bennell et al. 2003); an increase in the activation pattern between hamstring/quadriceps (Hortobágyi et al. 2005); a reduction in the voluntary activation of quadriceps (Gapeyeva et al. 2007) and greater unsteadiness (Hortobágyi et al. 2004; Tracy et al. 2002).

These studies, however, investigated OA in more advanced stages (moderate and severe). In these individuals, the morphological characteristics of the joint, cartilage thickness,

joint space and degree of synovitis were already highly compromised. No consensus exists whether there is a correlation between pain level and functional limitation, which makes it difficult to determine exactly when neuromuscular dysfunctions begin in OA, thus complicating the diagnosis of disease (Link et al. 2003, Hayes et al.2005; Koornaat et al. 2006).

It would appear from these neuromuscular disorders that OA is not caused by the wearing down of cartilage in advancing age. It is therefore important to understand the pathophysiology of OA in its initial levels in order to identify the stage-specific events of the disease so that more efficient action to delay its progression might be taken (Gobizie et al. 2007).

Due to the deficits found in advanced stages of OA, it is necessary to investigate whether neuromuscular control is altered at the onset of the disease. Despite the fact that altered proprioception may contribute to the modification of neuromuscular control, studies show that this factor has little correlation with degenerative changes in cartilage, suggesting that other measures should be undertaken to assess the neuromuscular control (Birmingham et al. 2001).

The maintenance of submaximal force allows the study of neuromuscular control by means of force fluctuation (Carville et al. 2007). Adequate steadiness at submaximal effort is especially important in ADLs, which are usually performed at a fraction of maximum force in young adults (Hortobágyi et al. 2004).

The steadiness test has been used as a way to assess whether force-control may be impaired in disorders of the musculoskeletal system (Bandholm et al. 2008, Campbell et al.2009), including advanced stages of OA (Hortobágy et al. 2004, Link et al. 2003).

With the understanding that neuromuscular factors may contribute to or accelerate degenerative changes in the knee joint, it becomes important to identify which types of functional loss appear early. Thus, the objective of this study was to evaluate the submaximal torque steadiness of the knee extensor muscles in isometric and isokinetic concentric contraction exercise in subjects with grade I and II knee OA.

## **Materials and method**

## *Subjects*

The study included 51 sedentary, male subjects, divided into two groups: a control group (CG) of 20 volunteers without joint disease or disorders of the lower limbs and an osteoarthritis group (OAG) consisting of 31 volunteers with knee OA grade I or II. Only males were evaluated because women undergo hormonal changes after menopause that may influence cartilage degradation (Otterness et al. 2006). For diagnosis of OA and placement in the appropriate group, all volunteers underwent both clinical and bilateral radiological examinations according to American College of Rheumatology criteria developed by Kellgren & Lawrence (Link et al. 2003). The criterion for inclusion in OAG was the presence of OA symptoms in at least one of the compartments of the knee joint (medial or lateral tibiofemoral and patellofemoral joint) (Hortobágyi et al. 2004, Brenner et al. 2003).

For inclusion in the CG, subjects must have neither shown any indication of radiographic OA, reported a history of pain in the knee joint, nor reported any history of illness, injury, trauma, surgery or fracture of the lower limbs. Exclusion criteria for both groups included the following: physical therapy in the 6 months prior to the study, surgery of the knees or lower limbs in the previous 3 months, the presentation of systemic arthritis, the use of steroid injections in the previous 6 months or a restricting medical condition that would prevent participation in study outcome measures (cardiorespiratory and rheumatic changes), in accordance with Bennell et al. 2003. A further condition was no limitation in 0-90° knee joint motion.

All volunteers provided written, informed consent. The study was approved by the Ethics Committee of the Federal University of São Carlos (No. 309/2007).

## *Equipment and procedures*

Steadiness in isometric and concentric knee extensor muscles was evaluated bilaterally with an isokinetic dynamometer (Biodex *Multi Joint System 3*, da Biodex Medical Systems Inc.), at an angular speed of 20°/s (Hortobágyi et al.2001). Data were collected at a frequency

of 100 Hz. Before the test, the dynamometer was calibrated according to the manufacturer's instructions.

Prior to testing, all volunteers performed stretching exercises (quadriceps, hamstrings, adductors, and triceps surae) and a cycle ergometer warm up (25 watts of load and speed of 25km / h) for five minutes, with monitoring and guidance from the physiotherapist.

Following this, the volunteer was seated with 100° hip flexion, properly stabilized with restraint belts affixed in an X formation at the trunk, hip and distal thigh. The resistance arm of the equipment was fixed distally at the ankle joint, approximately 5 cm above the medial malleolus, having the joint axis aligned with the dynamometer. Gravity correction at the 60° position was performed, and the volunteer was instructed to keep the evaluated leg relaxed.

The order of lower limb evaluation (right and left) and maximum contraction mode (isometric and isokinetic concentric) was randomized by drawing lots. For test familiarization, each subject performed three repetitions of the following submaximal force modes: isokinetic concentric (for flexors and extensors of the knee) and isometric (for the knee extensors). After this procedure, five repetitions were performed of maximal isokinetic concentric strength at 20°/s, followed by an isometric series. To determine submaximal force, 50% of the average peak torque generated in five repetitions was used. The range of motion performed in the concentric knee flexion exercise was 90° to 20° (considering 0 ° full extension); isometric testing was conducted at 60° knee flexion for 10 seconds.

Steadiness tests were not randomized, and started in the isometric mode. To become familiar with submaximal effort, the volunteers performed three repetitions. Immediately afterwards, the subjects performed five isometric repetitions with a one- minute interval between each repetition. After finishing isometric testing, the subject was allowed to rest for two minutes. The isokinetic test followed the above-mentioned pattern with respect to familiarization and number of repetitions, with concentric contractions performed continuously. For both the isometric and isokinetic steadiness tests, the concentric positioning of the knee was the same as in the maximum strength test.

During all steadiness tests, verbal encouragement was given to the subjects; visual feedback was provided by means of a computer monitor, in which the subject could identify the level of submaximal force to be achieved, as shown in Figure 1. We evaluated both limbs in both groups.



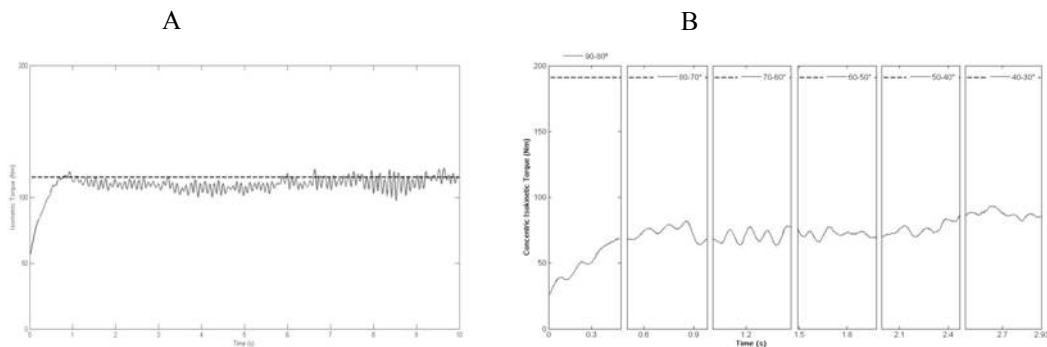


Figure 1: Illustration of submaximal effort performed by an OA patient group. A) represents submaximal isometric force, with the dotted line identifying the submaximal force target to be achieved for 10 seconds; B) represents submaximal concentric force.

### *Data processing*

Data were collected using an isokinetic dynamometer, transformed into TXT language and stored for further processing. The variables analyzed for the maximum strength test were standard deviation (SD) and coefficient of variation ( $SD / \text{mean} \times 100$  torque, CV). The CV of the torque was used as a measure of fluctuation expressed as a percentage of the average torque exerted (normalized by the average torque). The SD of torque is an absolute measure of the amplitude of torque oscillations varying around the target torque. We analyzed the test data for submaximal quadriceps force endurance using a set of routines written in MATLAB (7.0.1) for each mode of contraction evaluated. The submaximal isokinetic concentric test was evaluated from  $90^\circ$  to  $30^\circ$  of the extension movement at intervals of  $10^\circ$ , totaling six evaluated intervals. The isometric test was assessed for the entire range of motion in a window of 8 s, disregarding the first two seconds to avoid the initial adjustment phase, as suggested by Lavender and Nosaka (2007). Of the five repetitions of submaximal effort endurance, the highest and lowest values were discarded, leaving 3 repetitions to be considered for statistical analysis.

### *Statistical Analysis*

For comparison between groups, the limb that elicited the most pain complaints and demonstrated the most compromise radiographically was used for the OAG and the one used for the CG was considered the dominant member. The normality of data was evaluated using the Shapiro-Wilks test. Given the non-normal distribution of data, the Mann-Whitney U test was used for between-group comparison of the coefficient of variation (CV) and standard deviation (SD) for submaximal force maintenance. Statistical analysis was performed using the program Statistica for Windows (version 7.0 StatSoft) and significance was set at  $p \leq 0.05$ .

## Results

The anthropometric data from both groups are presented in table 1.

Table 1. Mean  $\pm$  standard deviation of data regarding age, weight, height and body mass index for OAG (n=31) and CG (n=20).

	OAG (n=31)	CG (n=20)	significance level (p)
Age (years)	51.30 $\pm$ 5.94	52.57 $\pm$ 8.20	0.99
Weight (kg)	84.34 $\pm$ 12.35	81.44 $\pm$ 11.72	0.35
Height (m)	1.71 $\pm$ 0.06	1.72 $\pm$ 0.09	0.36
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.99 $\pm$ 4.58	27.54 $\pm$ 3.46	0.13

Table 2 presents values of CV and SD for the test of submaximal force during isometric contraction. There was no statistically significant difference in CV ( $p=1$ ) or SD ( $p=0.92$ ) between the groups.

Table 2. Mean  $\pm$  SD of the CV and SD of the OAG (n=31) and CG (n=20) during the isometric force endurance test.

Group	CV	SD
OAG	0.05 $\pm$ 0.04	3.92 $\pm$ 2.58
CG	0.06 $\pm$ 0.06	4.59 $\pm$ 2.94

Figure 3 presents the results of the submaximal concentric test performed at 20°/s. There were significant differences between the groups (OAG vs. CG) for CV in the knee extension interval of 60°-50° (p=0.02). There was no significant difference between the groups in the same interval for SD (p=0.40). In the other amplitude intervals no statistically significant differences were found: 90°-80° (CV: p=0.5; SD: p=0.57), 80°-70° (CV: p=0.24; SD: p=0.98), 70°-60° (CV: p=0.22; SD: p=0.96), 50°-40° (CV: p=0.17, SD: p=0.69) and 40°-30° (CV: p=0.10; SD p=0.81).

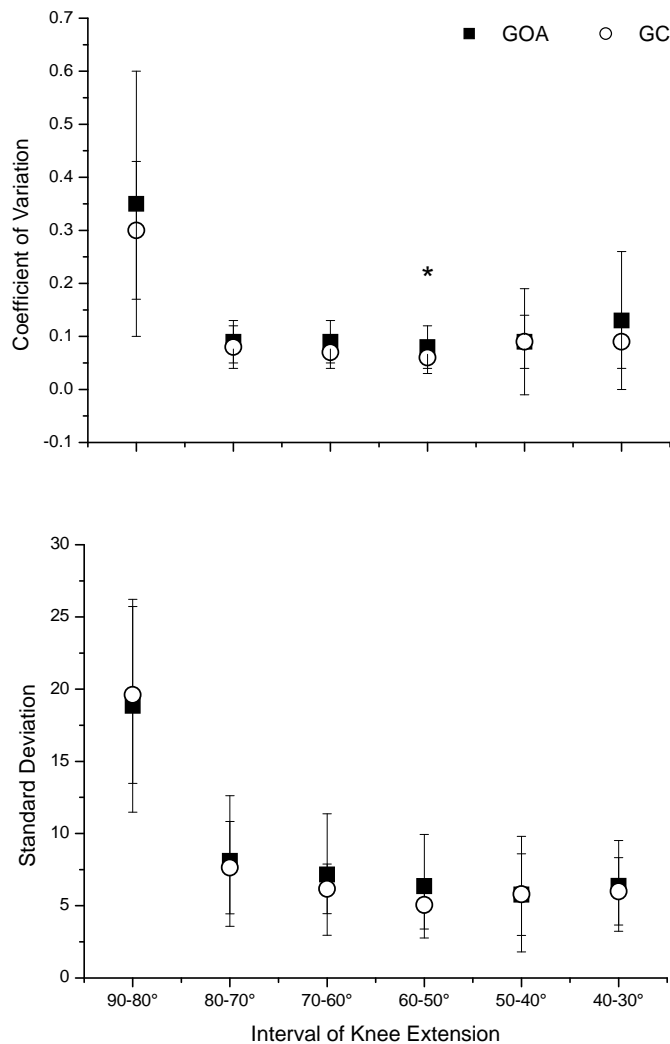


Figure 3: Mean and SD of the CV and the SD for strength endurance in the submaximal isokinetic strength test at intervals of 10° for OAG (n=31) and CG (n=20).

## Discussion

The results of the present study suggest that it is possible to identify alterations in submaximal force steadiness in concentric contractions in the early degrees (I and II) of OA. However, early-stage OA patients did not present deficits in isometric submaximal force steadiness.

According to Lephart et al. (2000), OA influences joint functional stability, creating a chronic cycle of alterations that leads to repetitive microtraumas, which are due to a decrease in joint space and alterations in the tension of the joint capsule and ligaments. These alterations are provoked by the inflammatory process and eventually lead to a deficit in knee proprioception (Iwamoto et al. 2007). Nonetheless, the assessment of subjects with early-stage OA has demonstrated changes in the control of force production even when morphological losses such as decreased joint space have not yet occurred.

It is important to consider that during dynamic contraction, the deficit in submaximal force control occurred in the central ROM, between 60° and 50°; the joint position sense at this ROM is transmitted by muscle receptors (Hortobágyi et al. 2004). Thus, if OA patients show an alteration in neuromuscular control in this range, the execution of ADLs may be compromised. On the other hand, near the extremes of ROM, in which joint receptors are responsible for movement sense, no differences were found in the neuromuscular control of the knee extensor muscles.

Given that the subjects of the present study did not present any ROM restrictions, a change in neuromuscular control could be identified by the submaximal force fluctuation test in men with early-stage OA. Losses in force steadiness at the submaximal level were also observed by Hortobágyi et al. (2005), who verified an increased activation pattern in hamstrings/quadriceps ratio in OA knees, compared to a control group during ADL (ascending/descending steps and walking). However, the subjects evaluated by Hortobágyi et al. (2005) were at more advanced stages of the disease than our subjects.

Joint stability studies have demonstrated that there is more than one mechanism involved in neuromuscular control (Aquino et al. 2004). Alteration in submaximal force control through arthrogenic muscle inhibition is one such factor; abnormal afferent information from the affected joint results in a decreased activation of the muscles that

surround the joint (quadriceps and hamstrings, in the case of the knee) due to alpha-motoneuron inhibition (Gobizie et al. 2007; Zacaron et al. 2006).

Despite the loss of neuromuscular control between 60° and 50° degrees of knee extension identified in this study, isometric neuromuscular control was not compromised in this group of patients. Previous studies have shown that late-stage OA patients present deficits in isometric force (Gobizie et al. 2007; Hortobágyi et al. 2004; Miyaguchi et al. 2003), and that these deficits are not correlated with pain level. According to these authors, the pain might persist for up to 6 months after knee joint prosthetization.

Submaximal force-maintenance tasks have been used to evaluate sensory-motor control in other diseases, such as shoulder impingement syndrome (Zanca et al, 2010; Bandholm et al. 2008; Camargo et al. 2009; Bandholm et al. 2006) as well as in OA (Birmingham et al. 2001; Hortobágyi et al. 2004; Manini et al. 2005a). Despite the differences between knee and shoulder joints, the results of these studies will be included in this discussion.

Bandholm et al. (2008) assessed the effect of induced pain in patients with shoulder impingement syndrome and found deficits in the control of concentric contractions, but did not find any deficits in isometric activity. It is probable that acute pain does not reproduce central nervous system adaptations to chronic pain (Bandhoml et al. 2008). Furthermore, Camargo et al. (2009) did not find a difference in steadiness during submaximal isometric force trials in patients with subacromial impingement syndrome. They proposed that greater levels of shoulder pain could lead to greater submaximal force fluctuations. Thus, it seems that a variation in submaximal force fluctuation might be observed in cases where patients have a high level of chronic pain, a situation that does not represent the profile of patients evaluated in this study.

These results imply that use of the submaximal isometric steadiness task for the evaluation of force control in patients with initial levels of OA may not be adequate for an early evaluation of neuromuscular control alterations. This finding is in agreement with studies that have evaluated the shoulder joint (Bandholm et al. 2008; Camargo et al. 2009; Zanca et al, 2010) as well as the knee joint (Hortobágyi et al. 2004; Manini et al. 2005a). However, future studies are necessary to verify if this kind of contraction is adequate for the assessment of force fluctuations, since the steadiness of submaximal force depends on the muscle group tested, the type and intensity of the muscle contraction and the physical status of the subjects (Enoka et al. 2003; Manini et al. 2005b).

OA is a chronic-degenerative disorder that in its early stages already shows a submaximal force fluctuation in concentric contractions. The fact that this difference was observed only in dynamic contractions proves that they are more sensitive indicators of neuromuscular deficits in the early stages of the disease.

These findings in the early stages of the disease show that factors other than pain and disuse are related to submaximal force steadiness. This control might be influenced by an alteration in the activity of the gamma motor system, a mechanism that is responsible for regulating the activation of two or more muscles surrounding a joint and for joint protection (Bandholm et al. 2009; Fonseca et al. 2004).

It is important to consider that patients with OA present alterations in steadiness at submaximal force, which may be clinically relevant for understanding locomotor deficits due to OA as well as for designing a more efficient rehabilitation program. The first step in OA treatment should be to improve muscle strength around the joint, given that altered activation of knee muscles may interfere with normal load distribution in the joint and favor the progression of the disease (Hortobágyi et al. 2004; Hortobágyi et al. 2005).

Our results suggest, therefore, that in the early stages of knee OA there is already a loss in muscular control at submaximal force, and that rehabilitation programs involving ADL should be suggested to patients in the early stages of this disease. Moreover, further studies are necessary to identify the best type of rehabilitation to normalize the neuromuscular control of the extensor muscles, as well as to verify other muscles that could influence submaximal force steadiness.

One of the limitations of this study was the absence of electromyographic analysis of knee extensor muscles during the submaximal force steadiness test. This would have enabled a better understanding of both the activation pattern of the extensor muscles in the entire ROM and the alterations in force control in the 60°-50°ROM during concentric contraction. For this reason, new studies about submaximal force steadiness using electromyographic analysis of the knee extensor muscles as well as of other levels of submaximal contraction in OA patients are essential.

This study highlights the need for further research about the early stages of OA so that a more effective therapeutic program can be developed, possibly delaying or preventing the progress of the disease and loss of functional abilities.

## Conclusion

Our results indicate that alterations occurring in the early stages of knee OA can compromise submaximal force steadiness during dynamic knee extensions, implying that muscular inhibition due to cartilaginous tissue damage occurs even before the emergence of ROM restrictions and limitations in functional abilities. In early stages of OA there may already be a deficit in submaximal force steadiness during dynamic contractions, which might contribute to joint instability, problems in the performance of ADL and the progression of the disease.

## References

- Aquino CF, Viana SO, Fonseca ST, Brício RS, Vaz DV (2004) Mecanismos neuromusculares de controle da estabilidade articular. *Revista Brasileira Ciência e Movimento* 12(2): 35-42.
- Bandholm T, Rasmussen L, Aagaard P et al. (2008) Effects of experimental muscle pain on shoulder-abduction force steadiness and muscle activity in healthy subjects. *European Journal Applied Physiology* 102: 643-650. doi 10.1007/s00421-007-0642-1
- Bandholm T, Rasmussen L, Aagaard P et al. (2006) Force steadiness, muscle activity and maximal muscle strength in subjects with subacromial impingement syndrome. *Muscle and Nerve* 34: 631-639. doi:10.1002/mus.20636
- Bennell KL, Hinman RS, Metcalf BR, Crossley KM, et al. (2003) Relationship of knee joint proprioception to pain and disability in individuals with knee osteoarthritis. *Journal Orthopaedic Research* 21:792-97. doi:10.1016/S0736-0266(03)00054-8
- Birmingham TB, Kramer JF, Kirkley A, Inglis T. et al. (2001) Association among neuromuscular and anatomic measures for patients with knee osteoarthritis. *Archives Physical Meicine and Rehabilitation* 82:1115-17. doi:10.1053/apmr.2001.24306
- Brenner SS, Klotz U, Alscher DM, Mais A, et al. (2003) Osteoarthritis of the knee – clinical assessments and inflammatory. *Osteoarthritis and Cartilage* 12: 469-75. doi:10.1016/j.joca.2004.02.011

Camargo, PR; Ávila, MA; Asso, NA; Benze, BG; Salvinni, TF (2009) Shoulder abduction torque steadiness is preserved in subacromial impingement syndrome. *European Journal Applied Physiology* doi 10.1007/s00421-009-1030-9

Carville SF, Perry MC, Rutherford OM, Smith CH, Newham DJ (2007) Steadiness of quadriceps contractions in young and older adults with and without a history of falling. *European Journal Applied Physiology* 100: 527-533. doi 10.1007/s00421-006-0245-2

Enoka RM, Christou EA, Hunter SK, Kornatz KW, Semmler JG, Taylor AM, Tracy BL (2003) Mechanisms that contribute to differences in motor performance between young and old adults. *Journal Electromyography and Kinesiology* 13:1–12. doi:10.1016/S1050-6411(02)00084-6

Eyigor S, Hepguler S, Capaci K (2004) A comparison of muscle training methods in patients with knee osteoarthritis. *Clinical Rheumatology* 23 (2): 109-115. doi 10.1007/s10067-003-0836-9

Felice JC, Costa LFC, Duarte DG, Chahade WH (2002) Elementos Básicos de diagnóstico da Osteoartrose. *Temas de Reumatologia Clínica* 3(3): 68-79.

Fonseca ST, Oscarino JM, Silva PLP (2004) Ajuste da rigidez muscular via sistema fusomuscular-gama: implicações para o controle da estabilidade articular. *Brazilian Journal of Physiotherapy* 8(3):187-95.

Gapeyeva H, Buht N, Peterson K, Erelina J, Haviko T, Paasuke M (2007) Quadriceps femoris muscle voluntary isometric force production and relaxation characteristics before and 6 months after unilateral total knee arthroplasty in women. *Knee Surgery, Sports Traumatology and Arthroscopy* 15: 202-211. doi 10.1007/s00167-006-0166-y

Gobizie R, Kho A, Krastins B, Sarracino DA, Thornhill TS (2007) High abundance synovial fluid proteome: distinct profiles in health and osteoarthritis. *Arthritis Research and Therapy* 9(2): 2-15. doi:10.1186/ar2172

Gur H, Çakun N (2003) Muscle mass, isokinetic torque, and functional capacity in women with osteoarthritis of the knee. *Archives Physical Medicine and Rehabilitation* 84: 1534-41. doi:10.1053/S0003-9993(03)00288-0

Haq I, Murphy E, Dacre J (2003) Osteoarthritis – Review. *Osteoarthritis* 377-381. doi:10.1136/pmj.79.933.377



Hassan BS, Doherty SA, Mockett S, Dohert M (2002) Effect of pain reduction on postural sway, proprioception, and quadriceps strength in subjects with knee osteoarthritis. *Annals Rheumatism Disease* 61:422-28.

Hayes CW, Jamadar DA, Welch GW, Jannausch ML, Lachance LL, Capul DC, Sowers MR (2005) Osteoarthritis of the knee comparison of MR imaging findings with radiographic severity measurements and pain in middle-aged women. *Radiology* 237(3): 998-1007. doi 10.1148/radiol.2373041989

Heiden TL; Floyd DG, Ackland, TR (2009) Knee extension and flexion weakness in people with knee osteoarthritis: is antagonist cocontraction a factor? *Journal Orthopaedics Sports and Physical Therapy* 39 (11): 807-15. doi:10.2519/jospt.2009.3042

Hinman RS, Bennell KL, Metcalf BR, Crossley, KM (2002) Balance impairments in individuals with symptomatic knee osteoarthritis: a comparison with matched control using clinical tests. *Rheumatology* 41: 1388-1394. doi:10.1093/rheumatology/41.12.1388

Hortobágyi T, Garry J, Holbert D, Devita P (2004) Aberrations in the control of quadriceps muscle force in patients with knee osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism* 51:562-569. doi 10.1002/art.20545

Hortobágyi T, Tunnnel D, Moody J, Beam S, Devita P (2001) Low or high intensity strength training partially restores impaired quadriceps force accuracy and steadiness in aged adults. *Journal of Gerontology: Biological Sciences* 56A:B38-B47.

Hortobágyi T, Westerkamp, L; Beam, S; Moody, J; Garry, J; Holbert, D; Devita, P (2005) Altered hamstring-quadriceps muscle balance in patients with knee osteoarthritis. *Clinical Biomechanics* 20: 97-104. doi:10.1016/j.clinbiomech.2004.08.004

Hurley M (2003) Muscle Dysfunction and Effective Rehabilitation of Knee Osteoarthritis: What We Know and What We Need To Find Out. *Arthritis & Rheumatism* 49: 444-452. doi 10.1002/art.11053

Hurley MV, Scott DL, Rees J, Newham DJ (1997) Sensorimotor changes and functional performance in patients with knee osteoarthritis. *Annals Rheumatism Diseases* 56: 642-8. doi:10.1136/ard.56.11.641

Ikeda S, Tsumura H, Torisu T (2005) Age-related quadriceps-dominant muscle atrophy and incident radiographic knee osteoarthritis. *Journal Orthopaedics Science* 10:121-26. doi 10.1007/s00776-004-0876-2

Iwamoto J, Takeda T, Sato Y (2007) Effect of muscle strengthening exercises on the muscle strength in patients with osteoarthritis of the knee. *The Knee* 14 (3): 224-30. doi:10.1016/j.knee.2007.03.002

Kornaat PR, Bloem JL, Ceulemans RT, Riyazi N, Rosendaai FR, Nelissen RG, Carter WO, Le Graverand MH, Kloppenbrug M (2006) Osteoarthritis of the knee: association between clinical features and MR imaging findings. *Radiology* 239(3):811-817. doi: 10.1148/radiol.2393050253

Landry SC, McKean KA, Hubley-Kozey CL, Stanish WD, Deluzio KJ (2007) Knee biomechanics of moderate OA patients measured during gait at a self-selected and fast walking speed. *Journal Biomechanics* 40:1754-61. doi:10.1016/j.jbiomech.2006.08.010

Lavender AP, Nosaka K (2007) Fluctuations of isometric force after eccentric exercise of the elbow flexors of young, middle-aged, and old men. *European Journal Applied Physiology* 100:161-67. doi 10.1007/s00421-007-0418-7

Lephart SM, FU FH (2000) Proprioception and neuromuscular control in joint stability. Ed. Human Kinetics, United States of America.

Link TM, Steinbach LS, Ghosh S, Ries M, Lu Y, Lane N, Majumdar S (2003) Osteoarthritis: MR imaging findings in different stages of disease and correlation with clinical findings. *Radiology* 226(2): 373-381. doi: 10.1148/radiol.2262012190

Lynn SK, Reid SM, Costigan PA (2007) The influence of gait pattern on signs of knee osteoarthritis in older adults over a 5-11 year follow-up period: a case study analysis. *The Knee* 14: 22-8. doi:10.1016/j.knee.2006.09.002

Manini TM, Baldwin SL, Ordway NR, Ploutz-Snyder RJ, Ploutz-Snyder LL (2005a) Knee extensor isometric unsteadiness does not predict functional limitation in older adults. *American Journal Physical Medicine and Rehabilitation* 84: 112-121. doi: 10.1097/01.PHM.0000151940.47912.DF

Manini TM, Clark BC, Tracy Jb, Snyder LP (2005b) Resistance and functional training reduces knee extensor position fluctuations in functionally limited older adults. *European Journal Applied Physiology* 95: 436-446. doi 10.1007/s00421-005-0048-x

Miyaguchi M, Kobayashi A, Kadoya Y, Yamano Y, Takaoka K (2003) Biochemical change in joint fluid after isometric quadriceps exercise for patients with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis and Cartilage* 11: 252-59. doi:10.1016/S1063-4584(02)00372-2

Otterness, IG, Eckstein, F (2007) Women have thinner cartilage and smaller joint surfaces than men after adjustment for body height and weight. *Osteoarthritis and cartilage* 15: 666-672. doi:10.1016/j.joca.2006.12.003

Rutherford DJ, Hubley-Kozey CL, Deluzio KJ, Stanish WD, Dunbar M (2008) Foot progression angle and the knee adduction moment: across-sectional investigation in knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 16: 883-889. doi:10.1016/j.joca.2007.11.012

Tracy BL, Enoka, RM (2006) Steadiness training with light loads in the knee extensors of elderly adults. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 38: 735-745. doi: 10.1249/01.mss.0000194082.85358.c4

Van der esch M, Steultjens M, Knol D, Lem W, Dekker J (2007) Joint Proprioception, Muscle Strength, and Functional Ability in Patients With Osteoarthritis of the Knee. *Arthritis & Rheumatism* 57(5): 787-93. doi 10.1002/art.22779

Zacaron KAM, Dias JMD, Abreu NS e Dias RC (2006) Nível de atividade física, dor e edema e suas relações com a disfunção muscular do joelho de idosos com osteoartrite. *Revista Brasileira de Fisioterapia* 10: 279-284.

Zanca GG, Camargo PR, Oliveira AB, Serrão PRMS, Mattiello-Rosa SMG. (2010) Isometric medial and lateral rotations torque steadiness in female workers with shoulder impingement. *Isokinetics and Exercises Science Journal*. *In press*.

Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abranson S, Altman RD, Arden N, et al. (2008) OARSI recommendations for the management of hip and knee Osteoarthritis - Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis and Cartilage* 16: 137-162. doi:10.1016/j.joca.2007.12.013



**ESTUDO I - VERSÃO EM INGLÊS SUBMETIDO AO JOURNAL ORTHOPAEDIC &  
SPORTS, PHYSICAL THERAPY**

**EARLY STAGES OF OSTEOARTHRITIS ALTERS POSTURAL CONTROL,  
MODIFYING ARTICULAR STABILITY OF THE KNEE**

Karina Gramani Say<sup>1</sup>, Paula Regina Mendes da Silva Serrão<sup>1</sup>, Raquel De Paula Carvalho<sup>2</sup>,  
José Angelo Barela<sup>3</sup>, Stela Márcia Mattiello-Rosa<sup>1</sup>.

## ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate postural control in individuals with knee osteoarthritis (OA) grade I and II in the single-leg test (SL), with eyes open and closed, through the analysis of center-of-pressure (COP) area, mean sway amplitude, velocity, and frequency of medial-lateral (ML) and anterior-posterior (AP) directions. We evaluated 51 individuals, all sedentary males, divided into two groups: osteoarthritis (OAG) - 31 patients with knee OA, grade I or II – using the criteria of Kellgren and Lawrence ( $51.95 \pm 5.81$  years) and the control group (CG) - 20 subjects without knee pain and with normal radiography ( $54.67 \pm 7.16$  years). To carry out the SL test, subjects remained in the leg support force platform (Bertec Mod) for 3 repetitions of 30 seconds in two conditions (eyes open and eyes closed), while the other leg was elevated to a high level with approximately  $90^\circ$  of knee flexion. The arms remained folded across the chest toward the opposite shoulder. The data collection frequency was 100Hz/channel; data were processed in Matlab language (version 7.0) using a specific routine and a Butterworth filter with a 5Hz cut-off frequency. The Shapiro Wilks test was performed due to the non-normal distribution of data; the intergroup analysis was performed using the Mann-Whitney U ( $p \leq 0.05$ ) with STATISTICA 7.0. There was a significant intergroup difference for ‘SL with eyes open’ in the variable AP amplitude ( $p = 0.01$ ). For ‘SL with eyes closed’ a significant difference was found in AP amplitude ( $p = 0.008$ ) and AP velocity ( $p = 0.03$ ). No significant difference was found in the remaining variables. CONCLUSION: Our results imply that knees in the OAG differ from those in the CG, which, at initial levels of the SL task, demonstrated less postural sway. The difference in sway suggests a stiffness of joint response to postural disturbance. Thus, in its initial stages, the disease seems to modify postural control of the leg, which may contribute to its progress.

Key-words: center of pressure, knee, osteoarthritis, postural control.

## INTRODUCTION

Osteoarthritis (OA) is a chronic degenerative disease characterized by gradual loss of articular cartilage and pain. It culminates in loss of articular function, sensorimotor loss and incapacitation. It affects 80% of people above age 60<sup>6,1,33,35</sup>

Several studies have indicated that musculoskeletal disorders in elderly patients, including OA, cause balance and proprioception deficits<sup>24,32,29,12,2,10</sup>. The association of aging and osteoarthritis can also maximize changes in balance maintenance<sup>20,12</sup>, and may increase the risk of falls and balance dysfunction for these patients<sup>25,12</sup> as well as knee overload while walking or performing other dynamic activities<sup>10</sup>.

Nevertheless, several aspects of OA have yet to be clarified, including the changes it causes in proprioception and postural control, its relation to pathogens<sup>6,9,5,17,30,22,10</sup>, the difference in the stages/degrees of the disease and its relation to morphological findings and functional deficits.

Cartilage injury should cause an increase in postural sway in individuals who suffer from knee OA, because the greater the articular cartilage loss (i.e., the more advanced the stage), the greater the changes in postural control, which would make individuals who suffer from OA more prone to the risk of falls. This hypothesis originates in the fact that degenerative articular diseases inhibit the motor neurons of the periarticular muscles, thus diminishing voluntary muscle contractions, which generates muscular weakness and loss of proprioceptive acuity<sup>25</sup>.

Sensorial information is fundamental for maintaining body balance. This is a complex function, involving vestibular, visual and somatosensory systems<sup>20,5</sup>. The central processing of this information results in coordinated neuromuscular response, and this response can be measured by the center of pressure (COP). The COP is the application point of the resultant of vertical forces acting on the support surface, being the neuromuscular response to the balance of the center of gravity<sup>14</sup>. Defective neuromuscular function has been suggested as a fundamental factor for the development and/or progression of knee OA<sup>35</sup>.

Clinical OA studies have concentrated on patients who are in advanced stages of the disease<sup>23,37,19,16,27</sup>, most of whom already need a prosthetic joint<sup>4,15</sup>, and therefore it is not clear if the functional changes demonstrated in the literature occur in early stages of the

disease. Furthermore, few studies have used the force platform to evaluate postural control in OA<sup>20,16,25</sup>.

Most importantly, however, examining postural changes in the initial stages of OA can contribute to understanding the physiopathology of the disease. If the presence of deficits is determined, early therapeutic intervention, which may reduce or control the progression of functional deficits, becomes a possibility for patients who suffer from OA. Therefore, the objective of this study was to evaluate the maintenance of erect posture in individuals with early stage knee OA (grades I and II) during the single-leg test (SL) with eyes opened and closed.

## **MATERIALS AND METHODS:**

The study included 51 sedentary, male subjects, aged 40 to 65, divided into two groups: a control group (CG) of 20 volunteers without joint disease or disorders of the lower limbs and an osteoarthritis group (OAG) consisting of 31 volunteers with grade I or II knee OA. The anthropometric data are presented in table 1.

For diagnosis of OA and placement in the appropriate group, all volunteers underwent both clinical and bilateral radiological examinations according to American College of Rheumatology criteria developed by Kellgren & Lawrence<sup>26</sup>. The criterion for inclusion in OAG was the presence of OA symptoms in at least one of the compartments of the knee joint (medial or lateral tibiofemoral and patellofemoral joint)<sup>7,22</sup>. For inclusion in the CG, subjects must have neither shown any indication of radiographic OA, reported a history of pain in the knee joint, nor reported any history of illness, injury, trauma, surgery or fracture of the lower limbs.

Exclusion criteria for both groups included the following: physical therapy in the 3 months prior to the study, surgery of the knees or lower limbs in the previous 6 months, the presentation of systemic arthritis, the use of steroid injections in the previous 6 months or a restricting medical condition that would prevent participation in study outcome measures (cardiorespiratory or rheumatic alterations)<sup>5</sup>. A further condition was no limitation in 0-90° knee joint motion. Therefore the OAG had 13 grade I volunteers and 18 grade II volunteers- 19 who suffered from a bilateral condition and 12 whose OA was unilateral.



Table 1. Mean  $\pm$  standard deviation of data regarding age, weight, height and body mass index for OAG (n=31) and CG (n=20). The p-values suggested an intergroup comparison with Student's t-test.

	OAG (n=31)	CG (n=20)	significance level (p)
Age (years)	51.30 $\pm$ 5.94	52.57 $\pm$ 8.20	0.99
Weight (kg)	84.34 $\pm$ 12.35	81.44 $\pm$ 11.72	0.35
Height (m)	1.71 $\pm$ 0.06	1.72 $\pm$ 0.09	0.36
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.99 $\pm$ 4.58	27.54 $\pm$ 3.46	0.13

All volunteers provided written, informed consent. The study was approved by the Ethics Committee of the Federal University of São Carlos (No. 309/2007).

In order to evaluate postural control, the subjects were asked to maintain an erect posture in a one leg stance, barefoot and standing on a force platform (BERTEC Mod. USA). The platform provided information about the forces and moments of the vertical and horizontal axes, and based on this information the center of pressure was inferred. The subjects were told to use one limb to support themselves, either the right or left, and to remain as static as possible with eyes either open or closed. The trial order was randomized by drawing lots. In this position, the unsupported lower limb remained suspended with approximately 90° knee and hip flexion. The arms remained crossed over the thorax towards the contralateral shoulder. During the SL test with eyes open, the patients were asked to stare at a target positioned two meters away at eye level. The volunteers performed three 30-second repetitions of the two positions, with a one-minute interval between each repetition. (Figure 1).



Figure 1: Photo of a subject in the one leg stance position on the force platform during the test.

Data were collected using a sample frequency of 100 Hz and stored for further processing. To analyze the erect one-leg stance posture, a routine written in MATLAB language was used, and the COP was obtained initially for antero-posterior (AP) and medial-lateral (ML) directions based on floor reaction force. Afterwards, the COP for each direction was filtered using a second order Butterworth digital filter, with a cut frequency of 5Hz. Finally, the area of dislocation, mean oscillation amplitude (MOA), mean dislocation velocity and median frequency variables were obtained.

The area corresponding to the oscillation dispersion considered the ML and AP directions jointly. The area of dislocation was calculated using a statistical method that analyses the main data components. An ellipse, whose area was later calculated, encompassed 85% of the COP data. It was inferred that the greater the increase in area (in  $\text{cm}^2$ ), the higher the corporal oscillation. The MOA corresponds to the variation of COP values; lower or higher values indicated better or worse performance, respectively, of the postural control system. MOA was calculated for the ML and AP directions, subtracting a first order polynomial and the mean from all trial values, and afterwards the standard deviation was calculated, with cm as the unit of measure. The mean oscillation velocity indicated the rapidity of body oscillation occurrence in the ML and AP directions in the time dominion. The mean velocity was calculated by obtaining the trajectory of COP dislocation separately

for AP and ML directions, and the trajectory value was divided by the total time of the trial. The unit of measure for mean oscillation velocity was cm/s. Finally, the median oscillation frequency indicated the frequency in which corporal oscillation occurred during the trial in the ML and AP directions. The median oscillation frequency was obtained by estimating the spectral density (PSD – Welch Method), with 1024 point segments and 50% overlap of COP dislocation in both directions. The median oscillation frequency was calculated by obtaining an area corresponding to 50% of the total area of the spectrum, and the frequency in which this area value was reached. The median frequency was given in Hz.

Statistical analysis was carried out with *Statistica for Windows* (version 7.0 StatSoft). The normality of data was evaluated using the Shapiro-Wilks test. In the analysis of the submaximal force data between OAG and CG groups, the nonparametric Mann-Whitney U test was used for independent samples. The significance level was set at 5%.

## RESULTS

The statistical analysis of the SL test with eyes open showed a significant difference between groups only for MOA in the AP direction ( $p=0.01$ ). There were no other statistical differences between the groups for any of the other variables: area ( $p=0.07$ ), ML MOA ( $p=0.74$ ), ML velocity ( $p=0.08$ ), ML frequency ( $p=0.34$ ), AP velocity ( $p=0.39$ ) and AP frequency ( $p=0.09$ ) (Table 2).

Table 2: Means and standard deviations of the COP variables for the OAG SL test with eyes open ( $n=31$ ) e CG ( $n=20$ ).

Group	area (cm <sup>2</sup> )	MLamp(cm)	MLvel (cm/s)	MLfre (Hz)	APamp (cm)	APvel (cm/s)	APfre (Hz)
OAG	6.33±5.81	0.68±0.28	2.23±0.74	0.46±0.14	0.69±0.35	2.14±0.86	0.47±0.14
CG	7.25±4.18	0.61±0.20	2.66±0.80	0.43±0.1	0.85±0.25*	2.33±0.73	0.41±0.1

\*significant difference in relation to the OA group ( $p=0.01$ ).

The statistical analysis of the SL test with eyes closed revealed significant differences between the groups for AP MOA ( $p=0.008$ ) and AP velocity ( $p=0.03$ ). No other differences

were observed between the groups for the other variables: area ( $p=0.14$ ), ML MOA ( $p=0.64$ ), ML velocity ( $p=0.06$ ), ML frequency ( $p=0.33$ ) and AP frequency ( $p=0.56$ ) (Table 3).

Table 3: Means and standard deviations of the COP variables for the OAG Single-leg test with eyes closed (n=31) e CG (n=20).

Group	area (cm <sup>2</sup> )	MLamp (cm)	MLvel (cm/s)	MLfre (Hz)	APamp (cm)	APvel(cm/s)	APfre (Hz)
OAG	21.57±19.57	1.36±0.63	3.38±1.17	0.41±0.11	1.25±0.52	4.60±2.12	0.42±0.1
CG	22.16±6.72	1.22±0.29	4.06±0.69	0.44±0.08	1.53±0.36*	5.25±1.31**	0.43±0.07

\* significant difference between groups ( $p=0.008$ ).

\*\* significant difference between groups ( $p= 0.03$ ).

## DISCUSSION

The objective of this study was to investigate if there were differences between individuals with early stage knee OA and a control group during the SL test. The results revealed that individuals who suffer from knee OA present less postural oscillation in the early stages of the disease than a control group of the same age range.

The study of postural oscillation in patients with OA is an investigation into whether changes in cartilaginous tissue alter proprioceptive afference. Many studies have demonstrated a proprioceptive deficit in patients with knee osteoarthritis<sup>4,25,19</sup>. However, there is still controversy about whether there are alterations of postural control associated with this proprioception deficit.

The results of this study show a different response by subjects in early stage OA during the performance of the SL test than has been presented in the literature. A number of studies have reported a higher oscillation in knee OA patients<sup>4,25,19</sup>. It is important to stress, however, that these studies evaluated grade I to IV OA patients in the same group, and did not clarify the grade of cartilage damage at which postural control was altered. The results of the present study suggest that at the beginning of cartilage damage there is an alteration to erect posture, when a reduction in the magnitude of corporal oscillation can be found, at least in the AP direction.

Such alteration to the maintenance of erect posture observed at the beginning of OA suggests that, even during the early stages, cartilage damage already affects postural control

during one leg stance tasks, and the decrease in COP oscillation may be associated with adaptations to the mechanism of posture adjustment at the beginning of tissue damage. A possible explanation for this hypothesis would be that individuals who suffer from early stage knee OA try to minimize body oscillation, altering neuromuscular mechanisms for postural adaptation. If such were the case, the beginning of proprioceptive information loss could provoke a co-contraction and, consequently, reduce body oscillation.

Arakoski et al. (2006) and Mohammadi et al. (2008) demonstrated that postural control and proprioception are damaged in patients who suffer from knee OA. These authors, however, did not group OA patients by damage severity, and concluded that the pain would be related to postural control and proprioceptive deficits. Nevertheless the results of the present study do not corroborate such a suggestion. The patients in this study, being in the early stages of OA, did not complain about pain during the evaluation, and yet they presented postural control alterations with reduced values of COP variables. Such observations indicate that in early stages, before the acute symptoms of OA become evident, the disease may behave differently than what has been previously suggested.

Other studies have shown how age can influence alterations to postural control<sup>24,32,28</sup>. However, the results of this study demonstrate that early-stage cartilage damage can alter postural stability even in patients who are not elderly, altering the COP response in young adults who suffer from early- and advanced- stage OA<sup>19,27</sup>.

On the other hand, Hall et al. (2006) found no differences in postural oscillation between subjects with OA and those without it. In their study, postural oscillation was measured with a force platform in men and women from 47 to 70 years old, who were divided into four groups based on the presence or absence of OA (grades III and IV) and knee pain.

It is reported in the literature that young adults with rheumatoid arthritis also present alterations in postural balance when tested with eyes both open and closed for the COP variables, but only in the AP direction during the two leg stance position<sup>34</sup>. This data agrees with our findings about early stage OA patients, who likewise presented a difference only in the antero-posterior direction compared to the control group. However, Rome et al. (2009) demonstrated that rheumatoid arthritis patients present higher postural oscillation than healthy individuals, similar to what has been reported about advanced-stage OA. That it presents a differentiated COP activity pattern shows the distinctiveness of OA during the early stages of cartilage damage.

It has been proposed that proprioception and the dynamic adjustment of muscular or articular rigidity are the neuromuscular mechanisms that explain articular stability control<sup>3</sup>.

It is known that the gamma-muscle-spindle system regulates the rigidity of a muscle or a joint by controlling the co-contraction of two or more muscles around the articulation, in order to resist shocks and maintain articular stability during activities of daily living<sup>13</sup>. There is evidence that this system is responsible for balancing the center of mass<sup>11</sup> as well as that it causes increases in muscular and articular rigidity<sup>13</sup> by acting preemptively through the dynamic adjustment of rigidity during movements such as running.

However, the kind of control that the central nervous system exercises over human posture is still unclear. There is evidence suggesting that postural equilibrium is maintained through anticipatory control in cooperation with elastic muscle properties<sup>8</sup>, but many models, including mathematical ones, are being proposed to investigate the real influence of the central nervous system in posture maintenance.

There is no consensus, therefore, in the literature about the factors and mechanisms that affect postural control and proprioception in knee OA, or furthermore, about its relation to muscular weakness, pain or how to gauge cartilagenous tissue damage with imaging systems.

Our results demonstrate that it is necessary to consider the degree of cartilage damage in order to properly formulate rehabilitation programs and provide correct advice for patients, providing, thus, a more effective intervention and the possibility of arresting the progression of the disease. For this reason, further studies are necessary to better understand the mechanisms involved in the maintenance of postural control during all phases of knee OA, including studies correlating COP evaluation and the electrical muscle activity of the entire lower limb, so that co-contractions in the periarticular musculature of knees damaged by OA can be analyzed, and to examine adjustments to the activation of the hip and ankle muscles.

## **CONCLUSION**

The first stages of knee OA can alter postural control during the SL test, provoking articular rigidity as a response to the disturbance in posture. Therefore, the disease in its

initial stages seems to modify the function of the lower limb, which may contribute to its evolution.

## ACKNOWLEDGEMENTS

To all the volunteers that took part in this study. This study was sponsored by the Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP process 2007/08691-1) and a PhD scholarship was provided by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES.

## REFERENCES

1. Abramson SB, Attur M. Developments in the Scientific Understanding of Osteoarthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2009; 11(3): 227- 235. doi: 10.1186/ar2655
2. Alencar MA, Arantes PMM, Dias JMD, Kirkwood RN, Pereira LSM, Dias RC. Muscular function and functional mobility of faller and non-faller elderly women with osteoarthritis of the knee. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2007; 40: 277-283. doi: 10.1590/S0100-879X2006005000058
3. Aquino CF, Viana SO, Fonseca ST, Brício RS, Vaz DV. Mecanismos neuromusculares de controle da estabilidade articular. *Rev. Bras. Ciência e Movimento* 2004; 12(2): 35-42.
4. Arokoski, J.P.A.; Leinonen, V.; Arakoski, M.H.; Aalto, H.; Valtonen, H. Postural control in male patients with hip osteoarthritis. *Gait & Posture* 2006; 23:45-50. doi:10.1016/j.gaitpost.2004.11.017
5. Bennell KL, Hinman RS, Metcalf BR, Crossley KM, et al. Relation of knee joint proprioception to pain and disability in individuals with knee osteoarthritis. *J. Orthopaedic Research* 2003; 21:792-97. doi:10.1016/S0736-0266(03)00054-8

6. Birmingham TB, Kramer JF, Kirkley A, Inglis T. et al. Association among neuromuscular and anatomic measures for patients with knee osteoarthritis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2001; 82:1115-17. doi:10.1053/apmr.2001.24306
7. Brenner SS, Klotz U, Alscher DM, Mais A, et al. Osteoarthritis of the knee – clinical assessments and inflammatory. *Osteoarthritis and cartilage* 2003; 12: 469-75. doi:10.1016/j.joca.2004.02.011
8. Coelho DB. Modelo de ativação neural do controle postural humano durante postura ereta. *Engevista* 2005; 7 (1): 83-90.
9. Felice JC, Costa LFC, Duarte DG, Chahade WH. Elementos Básicos de diagnóstico da Osteoartrose. *Temas de Reumatologia clínica* 2002; 3(3):68-79.
10. Felson DT, Gross KD, Nevitt MC, Yang NM, Lane NE, Torner JC, Lewis CE, Hurley MV. The effects of impaired joint position sense on the development and progression of pain and structural damage in knee osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2009; 61(8): 1070-76. doi: 10.1002/art.24606
11. Ferris DP, et al. Runners adjust leg stiffness foot their first step on a new running surface. *Journal of Biomechanics* 1999; 32: 787-794. doi:10.1016/S0021-9290(99)00078-0
12. Foley SJ, Lord SR, Srikanth V, Cooley H, Jones G. Falls risk is associated with pain and dysfunction but not radiographic osteoarthritis in older adults: Tasmanian Older Adult Cohort study. *Osteoarthritis and Cartilage* 2006; 26 (7): 731-737. doi:10.1016/j.joca.2005.12.007
13. Fonseca ST, Oscarino JM, Silva PLP. Ajuste da rigidez muscular via sistema fusomuscular-gama: implicações para o controle da estabilidade articular. *Brazilian Journal of physiotherapy* 2004, 8(3): 187-95.
14. Freitas, S. M. S. F.; Duarte, M. Métodos de análise do controle postural, 2007.
15. Gage WH, Frank JS, Prentice SD, Stevenson P. Organization of postural responses following a rotacional support surface perturbation, after TKA: sagittal plane rotations. *Gait & Posture* 2007; 25: 112-120. doi:10.1016/j.gaitpost.2006.02.003



16. Hall, MC, Mockett SP, Doherty M. Relative impact of radiographic osteoarthritis and pain on quadriceps strength, proprioception, static postural sway and lower limb function. *Ann Rheum Dis* 2006, 65:865-870. doi: 10.1136/ard.2005.043653.
  
17. Haq I, Murphy E, Dacre J (2003) Osteoarthritis – Review. *Osteoarthritis* 377-381. doi:10.1136/pmj.79.933.377
  
18. Hassan BS, Doherty SA, Mockett S, Doherty M. Effect of pain reduction on postural sway, proprioception, and quadriceps strength in subjects with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:422-28.
  
19. Hassan BS, Mockett S, Doherty M. Static postural sway, proprioception, and maximal voluntary quadriceps contraction in patients with knee osteoarthritis and normal control subjects. *Ann Rheum Dis.* (2001); 60: 612-618. doi: 10.1136/ard.60.6.612.
  
20. Hinman RS, Bennell KL, Metcalf BR, Crossley, KM. Balance impairments in individuals with symptomatic knee osteoarthritis: a comparison with matched control using clinical tests. *Rheumatology* 2002; 41: 1388 – 1394.
  
21. Hinman RS, Bennell KL, Metcalf BR, Crossley, KM. Balance impairments in individuals with symptomatic knee osteoarthritis: a comparison with matched control using clinical tests. *Rheumatology* (2002); 41: 1388-1394. doi:10.1093/rheumatology/41.12.1388
  
22. Hortobágyi T, Garry J, Holbert D, Devita P. Aberrations in the control of quadriceps muscle force in patients with knee osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism* (2004); 51:562-569. doi 10.1002/art.20545
  
23. Hurley MV, Scott DL, Rees J, Newham DJ. Sensorimotor changes and functional performance in patients with knee osteoarthritis. *Annals Rheumatism Diseases* (1997); 56: 642-8. doi:10.1136/ard.56.11.641
  
24. Jadelis K, Miller ME, Ettinger WH, Messier SP. Strength, balance, and modifying effects of obesity and knee pain: results from the observational arthritis study in seniors (OASIS). *Journal Am. Geriatrics Society* 2001; 29: 884-891. doi: 10.1046/j.1532-5415.2001.49178
  
25. Kul-panza E, Berker N. Pedobarographic Findings in patients with knee osteoarthritis. *Am. J. Phys. Med. Rehabil* 2006; 85:228-233. doi: 10.1097/01.phm.0000200377.52610.cd

26. Link TM, Steinbach LS, Ghosh S, Ries M, Lu Y, Lane N, Malumdar S. Osteoarthritis: MR imaging findings in different stages of disease and correlation with clinical findings. *Radiology* 2003; 226:373-381. doi: 10.1148/radiol.2262012190
27. Massui T, Hasegawa Y, Kanoh T, Ishiguro N, Suzuki S. Increasing postural sway in rural-community-dwelling elderly persons with knee osteoarthritis. *Journal of Orthopaedic Science* 2006; 11:353-358. doi: 10.1007/s00776-006-1034-9
28. Messier SP, DeVita P, Cowan RE, Seay J, Young HC, Marsh AP. Do older adults with knee osteoarthritis place greater loads on the knee during gait? A preliminary study. *Arch Phys Med Rehabil.* (2005); 86(4):703-9. doi:10.1016/j.apmr.2004.05.015
29. Messier SP, Royer TD, Craven TE, Tool ML, Burns R, Ettinger-jr WH. Long-term exercises and its effect on balance in older, osteoarthritic adults: results from the fitness, arthritis and Seniors trial (FAST). *Journal Am Geriatrics Society* 2000; 48 (2): 131-138.
30. Miyaguchi M, Kobayashi A, Kadoya Y, Yamano Y, Takaoka K. Biochemical change in joint fluid after isometric quadriceps exercise for patients with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis and Cartilage* (2003) 11: 252-59. doi:10.1016/S1063-4584(02)00372-2
31. Mohammadi F, Taguizadeh S, Ghaffarinejad F, Khorrami M, Sobhani S. Proprioception, dynamic balance and maximal quadriceps strength in females with knee osteoarthritis and normal control subjects. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2008; 11:39-44. doi: 10.1111/j.1756-185X.2008.00328.x
32. Puniello MS, McGibbon CA, Krebs DE. Lifting Strategy and stability in strength-impaired elders. *Spine* 2001; 26(7): 731-7.
33. Ravaud P, Flipo RM, Bouton I, Roy C, Mahmoudi A, Giraudeau B, Pham T. ARTIS study of standardized consultation versus usual care for patients with osteoarthritis of the knee in primary care France: pragmatic randomized controlled trial. *BMJ* 2009; 338:b421. doi: 10.1136/bmj.b421
34. Rowe K, Dixon J, Gray M, Woodley R. Evaluation of static and dynamic postural stability in established rheumatoid arthritis: exploratory study. *Clinical Biomechanics* 2009; 24: 524-526. doi:10.1016/j.clinbiomech.2009.03.005

35. Trans T, Aaboe J, Henriksen M, Christensen R, Bliddal H, Lund H. Effect of whole body vibration exercise on muscle strength and proprioception in females with knee osteoarthritis. *The Knee* 2009; 16: 256-261.
36. Tsauo JT, Cheng PF, Yang RS. The effects of sensorimotor training on knee proprioception and function for patients with knee osteoarthritis: a preliminary report. *Clinical Rehabilitation* 2008; 22: 448-457. doi: 10.1177/026921550708459
37. Wegener L, Kisner C, Nichols D. Static and Dynamic balance responses in persons with bilateral knee osteoarthritis. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy* 1997; 25 (1): 13-18.



## Trabalhos vinculados a Tese de Doutorado

1. Efeito de um programa de tratamento fisioterapêutico na qualidade de vida de indivíduos com osteoartrite grau I ou II  
Larissa Martins Garcia, Karina Gramani Say, Paula Regina Mendes as Silva Serrão, Stela Márcia Mattiello Gonçalves Rosa
2. Influência de um programa fisioterapêutico no controle postural de mulheres portadoras de osteoartrite de joelho graus I ou II – estudo da oscilação postural.  
Rafaela de Castro Rodrigues, Karina Gramani Say, Paula Regina Mendes as Silva Serrão, Raquel de Paula Carvalho, José Ângelo Barela, Stela Márcia Mattiello Gonçalves Rosa
3. Efeito de um programa de tratamento fisioterapêutico no controle postural unipodal de indivíduos com osteoartrite de joelho nos graus iniciais.  
Larissa Martins Garcia, Karina Gramani Say, Paula Regina Mendes as Silva Serrão, Raquel de Paula Carvalho, José Ângelo Barela, Stela Márcia Mattiello Gonçalves Rosa
4. Influência de um tratamento fisioterapêutico no pico de torque de mulheres com osteoartrite de joelho  
Marcela Piai Rossi, Paula Regina Mendes as Silva Serrão, Karina Gramani Say, Giovanna Camparis Lessi, Stela Márcia Mattiello Gonçalves Rosa
5. Influência do programa fisioterapêutico na manutenção da força submáxima de homens com osteoartrite de joelho  
Yurika Kawaguchi, Paula Regina Mendes as Silva Serrão, Karina Gramani Say, Ana Beatriz de Oliveira, Stela Márcia Mattiello Gonçalves Rosa

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)