



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia

Relatório de Defesa de Dissertação

Candidato: Andre Luis Simões Zacharias

Aos 30/09/2021, às 16:00, realizou-se na Universidade Federal de São Carlos, nas formas e termos do Regimento Interno do Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, a defesa de dissertação de mestrado sob o título: Análise da expressão sistêmica dos biomarcadores de degradação articular proteína oligomérica da matriz cartilaginosa (COMP) e c-telopeptídeo de colágeno tipo II (CTX-II): um comparativo entre atletas profissionais de futebol com e sem histórico de lesões articulares em membros inferiores, apresentada pelo candidato Andre Luis Simões Zacharias. Ao final dos trabalhos, a banca examinadora reuniu-se em sessão reservada para o julgamento, tendo os membros chegado ao seguinte resultado:

Participantes da Banca	Função	Instituição	Conceito	Resultado Final
Profa. Dra. Paula Regina Mendes da Silva Serrão	Presidente	UFSCar	<u>aprovado</u>	<u>Final</u>
Profa. Dra. Ana Flávia dos Santos	Titular	Una	<u>aprovado</u>	<u>aprovado</u>
Prof. Dr. Luiz Fernando Approbato Selistre	Titular	UFSCar	<u>aprovado</u>	

Parecer da Comissão Julgadora*:

Aluno apresentou seu trabalho e respondeu a todas as questões da banca, de forma satisfatória

Encerrada a sessão reservada, o presidente informou ao público presente o resultado. Nada mais havendo a tratar, a sessão foi encerrada e, para constar, eu, Prof^a. Dr^a. Valéria Amorim Pires Di Lorenzo, representante do Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, lavrei o presente relatório, assinado por mim e pelos membros da banca examinadora.

Profa. Dra. Paula Regina Mendes da Silva Serrão

Representante do PPG: Prof^a. Dr^a. Valéria Amorim Pires Di Lorenzo

Profa. Dra. Ana Flávia dos Santos

Prof. Dr. Luiz Fernando Approbato Selistre

Certifico que a defesa realizou-se com a participação à distância do(s) membro(s) Ana Flávia dos Santos, Luiz Fernando Approbato Selistre e, depois das arguições e deliberações realizadas, o(s) participante(s) à distância está(ao) de acordo com o conteúdo do parecer da banca examinadora redigido neste relatório de defesa.

Profa. Dra. Paula Regina Mendes da Silva Serrão

(X) Não houve alteração no título () Houve alteração no título. O novo título passa a ser:

Observações:

- Se o candidato for reprovado por algum dos membros, o preenchimento do parecer é obrigatório.
- Para gozar dos direitos do título de Mestre ou Doutor em Fisioterapia, o candidato ainda precisa ter sua dissertação ou tese homologada pelo Conselho de Pós-Graduação da UFSCar.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia

Termo de Conferência para Impressão do Diploma

Prezado aluno: favor ler atentamente as informações abaixo, pois serão impressas em seu diploma.

Aluno: Andre Luis Simões Zacharias

Programa: Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia

Área de Concentração: Fisioterapia e Desempenho Funcional

Título Obtido: Mestre em Fisioterapia

Filiação: Andre Luis Zacharias e Mirela Paula Simões Zacharias

Nacionalidade: brasileira

Local de Nascimento: Araraquara - SP

Data de Nascimento: 13/08/1996

Sexo: Masculino

CPF: 42369867876

RG: 37.110.557-2 (DEVE SER EXATAMENTE IGUAL AO RG, INCLUINDO PONTOS, TRAÇOS E LETRAS)

Órgão Expedidor / Estado: SSP/SP

Data da Defesa: 30/09/2021

Caso haja algum erro, escrever no quadro abaixo:

Li e concordo com as informações () com as ressalvas acima () sem ressalvas.

Caso haja alguma informação errada após a expedição do diploma, me responsabilizarei pelas custas referentes à emissão da 2ª via.

Aluno

Este documento somente será válido:

- com a assinatura única e exclusiva do aluno (assinaturas de terceiros não serão aceitas)
- a partir das defesas realizadas em 01/11/2014
- se gerado a partir do ProPGWeb



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia

Termo de Conferência para Impressão do Diploma

Prezado aluno: favor ler atentamente as informações abaixo, pois serão impressas em seu diploma.

Aluno: Andre Luis Simões Zacharias

Programa: Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia

Área de Concentração: Fisioterapia e Desempenho Funcional

Título Obtido: Mestre em Fisioterapia

Filiação: Andre Luis Zacharias e Mirela Paula Simões Zacharias

Nacionalidade: brasileira

Local de Nascimento: Araraquara - SP

Data de Nascimento: 13/08/1996

Sexo: Masculino

CPF: 42369867876

RG: 37.110.557-2 (DEVE SER EXATAMENTE IGUAL AO RG, INCLUINDO PONTOS, TRAÇOS E LETRAS)

Órgão Expedidor / Estado: SSP/SP

Data da Defesa: 30/09/2021

Caso haja algum erro, escrever no quadro abaixo:

Li e concordo com as informações () com as ressalvas acima () sem ressalvas.

Caso haja alguma informação errada após a expedição do diploma, me responsabilizarei pelas custas referentes à emissão da 2ª via.

Aluno

Este documento somente será válido:

- a) com a assinatura única e exclusiva do aluno (assinaturas de terceiros não serão aceitas)
- b) a partir das defesas realizadas em 01/11/2014
- c) se gerado a partir do ProPGWeb



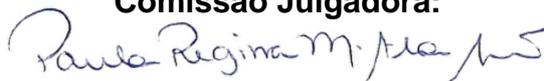
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia

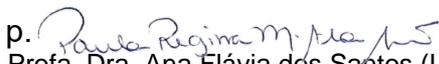
Folha de Aprovação

Defesa de Dissertação de Mestrado do candidato Andre Luis Simões Zacharias, realizada em 30/09/2021.

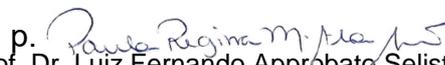
Comissão Julgadora:



Profa. Dra. Paula Regina Mendes da Silva Serrão (UFSCar)

p. 

Profa. Dra. Ana Flávia dos Santos (Una)

p. 

Prof. Dr. Luiz Fernando Approbato Selistre (UFSCar)

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

O Relatório de Defesa assinado pelos membros da Comissão Julgadora encontra-se arquivado junto ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA
LABORATÓRIO DE PESQUISA EM REUMATOLOGIA E
REABILITAÇÃO DA MÃO



**ANÁLISE DA EXPRESSÃO SISTÊMICA DE BIOMARCADORES
DE DEGRADAÇÃO ARTICULAR: UM COMPARATIVO ENTRE
ATLETAS PROFISSIONAIS DE FUTEBOL COM E SEM
HISTÓRICO DE LESÕES ARTICULARES EM MEMBROS
INFERIORES**

Mestrando: André Luís Simões Zacharias

Orientadora: Profa. Dra. Paula Regina Mendes da Silva Serrão

Colaborador: Prof. Dr. Fernando Augusto Vasilceac

SÃO CARLOS

2021

ANDRÉ LUÍS SIMÕES ZACHARIAS

**ANÁLISE DA EXPRESSÃO SISTÊMICA DE BIOMARCADORES
DE DEGRADAÇÃO ARTICULAR: UM COMPARATIVO ENTRE
ATLETAS PROFISSIONAIS DE FUTEBOL COM E SEM
HISTÓRICO DE LESÕES ARTICULARES EM MEMBROS
INFERIORES**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Fisioterapia.

**SÃO CARLOS
2021**

AGRADECIMENTOS

Agradeço a professora **Paula Serrão** pela orientação e confiança na ideia e execução deste projeto. Você guiou meus passos academicamente e contribui imensamente para o direcionamento da minha carreira.

Ao professor **Fernando Augusto Vesilceac** por todas as imensuráveis contribuições. Sua participação foi essencial para lapidarmos e colocarmos em prática este trabalho.

À **Associação Ferroviária de Esportes** pela disponibilidade e acolhimento. Aos dirigentes, integrantes do departamento médico e atletas. Obrigado por todas as experiências proporcionadas e por acreditarem na ciência dentro do esporte.

Em especial à memória de meu avô **Luiz Simões**, o grande incentivador de minha trajetória. Serei eternamente grato por cada conselho e momento vivido.

À memória de meu pai **André Zacharias**, fonte de motivação e quem com certeza assiste à todos esses passos com orgulho. Obrigado por cada lembrança e pelos ensinamentos deixados.

Aos **meus familiares**, por serem a base de todo esse processo e cais seguro para onde retornarmos independente das conquistas ou desprazeres do percurso.

À **Natália Tossini** por compartilhar cada momento e despertar uma melhor versão de mim todos os dias. Sou grato por dividir este caminho com você!

Aos **colegas de laboratório (LAPREM e LAIOT)** por todos os encontros presenciais, pela energia e pelo apoio em vivências importantes. Com toda certeza a pós-graduação foi mais leve com vocês.

À todos os **amigos pessoais** que alegram e dão sentido a nossa trajetória!

Aos **colegas de trabalho** na Clínica de Fisioterapia São Carlos e no São Carlos Futsal pelo incentivo e apoio diário.

De forma especial à algumas pessoas que provavelmente nem mensuram o quanto colaboraram para a execução deste trabalho: ao **Flávio**, que tornou a conexão entre as partes deste projeto possível e que atualmente tenho orgulho em compartilhar uma grande amizade; ao **Gian** por tornar isso real e possível cuidando de cada detalhe, você é um profissional incrível; ao **André e toda equipe do laboratório São Lucas** pelo acolhimento e ajuda, vocês são o real significado da ciência. À cada um, todo meu respeito e gratidão, é impossível retribuir a confiança que depositaram em mim.

Á **Deus** por me agraciar com momentos incríveis e me cercar de boas pessoas ao longo do caminho. Quem nos faz seguir adiante!

RESUMO

A participação no futebol profissional expõe os atletas à maiores frequências e intensidades de cargas e lesões articulares nos membros inferiores. Esses fatores estão associados a maiores riscos de desenvolvimento de osteoartrite. Atletas de futebol aposentados apresentam alta prevalência da doença. Esse cenário apresenta uma rede de comprometimento que conecta sintomas e limitações articulares à redução da qualidade de vida dessa população. A compreensão dos microprocessos, por meio do estudo de vias fisiopatológicas específicas, contribui para a evolução das estratégias de monitoramento, prevenção e intervenção precoce direcionadas ao contexto do futebol. Sendo assim, foi objetivo deste estudo associar a evidência já estabelecida na literatura sobre os processos fisiopatológicos da osteoartrite à dinâmica do futebol profissional, destacando as vias de maior risco associadas à modalidade. Conclui-se que as altas demandas articulares parecem se relacionar ao desenvolvimento de osteoartrite de quadril, enquanto as lesões articulares se apresentam como os principais fatores de risco para a osteoartrite de joelho e tornozelo. A minimização dos riscos de lesões articulares, educação em saúde e a validação de ferramentas que identifiquem alterações precoces relacionadas à doença podem ser importantes estratégias na redução de riscos e prejuízos relacionados à este perfil populacional.

Palavras-chave: ex-jogadores de futebol, lesão articular, osteoartrite, articulação de sobrecarga, esportes

ABSTRACT

Professional soccer participation exposes players to the highest frequencies and intensities of loads and joint injuries in the lower limbs. These factors are associated with greater risks of osteoarthritis development. Retired soccer athletes have a high prevalence of the disease. This scenario provides an impairment network that connects symptoms and joint limitations to the reduction in the quality of life of this population. Understanding microprocesses through the study of specific pathophysiological pathways, contribute to the evolution of monitoring, prevention and early intervention strategies directed to the context of soccer. Therefore, the objective of this study was to associate the evidence already in the literature about the pathophysiological processes of osteoarthritis to the dynamics of professional soccer, highlighting as the highest risk pathways associated with the sport. It is concluded that high joint demands seem to be related to the development of hip osteoarthritis, while joint injuries are the main risk factors for knee and ankle osteoarthritis. Minimizing the risk of joint damage, health education and the validation of tools that identify early disease-related changes can be important strategies for reducing risks and losses related to this population profile.

Key-words: former soccer players, joint injury, osteoarthritis, overload joint, sports

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características da amostra	33
Tabela 2. Concentração final de biomarcadores.....	34

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Distribuição e perdas amostrais	32
--	-----------

SUMÁRIO

Contextualização/Prefácio	1
Revisão da Literatura/Estudo 1.....	4
Referências Bibliográficas	16
Objetivos Gerais.....	23
Conexão entre os Estudos	24
Estudo 2.....	27
Introdução.....	27
Métodos	28
Tipos de Estudo.....	28
Sujeitos	28
Critérios de Inclusão	29
Critérios de Não Inclusão.....	29
Critérios de Exclusão	28
Procedimentos e Instrumentação	30
Avaliação Inicial.....	30
Dosagem dos biomarcadores sistêmicos COMP e CTX-II	30
Análise Estatística	32
Resultados	32
Discussão	34
Conclusão	37
Referências Bibliográficas	38
Considerações Finais.....	42
APÊNDICE 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	44
APÊNDICE 2 – Ficha de Avaliação	47
ANEXO 1 – Aceite do Comitê de Ética	48

CONTEXTUALIZAÇÃO/PREFÁCIO

Linha de pesquisa

Este estudo está inserido na linha de pesquisa de Função Motora e Análise Biomecânica do Movimento Humano e foi orientado pela Prof^a Dr^a Paula Regina Mendes da Silva Serrão, docente do Programa de Pós-graduação de Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos.

Parcerias

Para o desenvolvimento deste projeto contamos com a colaboração da Associação Ferroviária de Esportes, que disponibilizou as instalações do clube, cedeu horários e incentivou a participação do elenco profissional de futebol masculino na coleta de dados. Também estendemos nossos agradecimentos ao Laboratório de Análises Clínicas São Lucas que nos auxiliou com todo o suporte necessário para as coletas e disponibilizou os equipamentos, dependências e funcionários necessários para as etapas iniciais de preparo das amostras.

Originalidade

Outras contribuições científicas já aplicaram a mensuração dos biomarcadores como ferramenta de avaliação do *status* do metabolismo articular em diferentes grupos populacionais. Entretanto, pelos nossos conhecimentos, este trabalho foi o primeiro a utilizar essa ferramenta em atletas profissionais de futebol ainda em atividade na carreira.

Contribuição dos resultados para o avanço científico

Para minimizar as chances de desenvolvimento e progressão proporcionados por condições de saúde, como a Osteoartrite, é necessário reconhecer e aprofundar o conhecimento sobre fatores e populações de risco. Sintetizar as informações fisiopatológicas já disponíveis e aplica-las a contextos específicos, como o do futebol, assim como testar ferramentas que possam identificar alterações precoces do metabolismo articular, pode contribuir para discussões científicas e incentivar futuros estudos com estratégias mais assertivas de diagnóstico e intervenção precoce.

Relevância social

O aumento da expectativa de vida populacional desperta o interesse científico sobre estratégias de minimização dos riscos e prejuízos relacionados a doenças crônicas, como a Osteoartrite. Esta condição é altamente prevalente e limitante com reflexos negativos sobre indicadores socioeconômicos e de saúde pública. Identificar as particularidades que hiperbolizam os fatores de risco, assim como testar ferramentas de identificação e monitoramento de alterações relacionadas a doença, pode resultar em avanço das estratégias de prevenção e intervenção aplicadas a populações de alto risco no futuro. Atletas de futebol, assim como praticantes profissionais de outras modalidades com sobrecarga mecânica e altos índices de lesões articulares se enquadram neste perfil.

Nosso trabalho tem como objetivo incentivar e contribuir, mesmo que de forma simples, para a otimização do raciocínio científico aplicado a populações com maior exposição ao risco. Acreditamos que essa abordagem possa gerar impactos positivos no futuro e reduzir os prejuízos gerais ocasionados pela doença.

Atividades desenvolvidas durante o mestrado

Durante este período foram desenvolvidos três artigos. O primeiro, uma revisão narrativa que sintetiza as informações da literatura relacionadas aos processos fisiopatológicos da doença e os aplica ao contexto das demandas características do futebol. Este trabalho foi intitulado "*Risks, consequences and pathophysiologic pathways associated with lower limb Osteoarthritis in professional soccer athletes: a narrative review*", encontra-se em fase de submissão a revista *Advances in Rheumatology* e por contemplar a revisão da literatura desta dissertação será apresentado no tópico *Revisão da literatura* abaixo.

O segundo artigo trata do foco principal de nosso trabalho: a análise dos biomarcadores de degradação articular relacionados a Osteoartrite dosados em atletas profissionais de futebol ainda em atividade. Foi intitulado "*Lesões nas articulações dos membros inferiores aumentam os valores basais de expressão do biomarcador de degradação articular CTX-II, mas não alteram os níveis de COMP: uma comparação entre atletas de futebol profissional com e sem histórico de lesões articulares*".

Um terceiro artigo foi produzido em parceria com o Departamento Médico da Associação Ferroviária de Esportes. Este trabalho avalia a influência de diferentes

períodos de recuperação entre as partidas sobre as variáveis de performance físicas em atletas profissionais de futebol durante uma competição nacional, foi intitulado “*Differents inter-matches recovery periods (out of match-congestion) do not influence the physical performance of professional soccer players in official matches: a prospective observational study*” e será submetido.

Currículo Lattes e ORCID

- <http://lattes.cnpq.br/7118477584710668>
- <https://orcid.org/0000-0002-5447-6317>

Descrição da dissertação para o público leigo

Este estudo teve como objetivos resumir os mecanismos que podem contribuir para o aparecimento da Osteoartrite (que é popularmente conhecida como artrose) em jogadores de futebol e testar ferramentas que consigam encontrar alterações relacionadas a essa doença por meio de exames de sangue e urina.

REVISÃO DA LITERATURA/ESTUDO 1

Riscos, consequências e vias fisiopatogênicas associadas à Osteoartrite de membros inferiores em atletas e ex-atletas profissionais de futebol: uma revisão narrativa da evidência

Introdução

A osteoartrite (OA) é a doença articular mais comum em todo o mundo¹, estima-se que atualmente 250 milhões de pessoas estejam acometidas². Esta condição é crônica e progressiva, sua etiologia é complexa e multifatorial, com participação de elementos genéticos, sistêmicos e biomecânicos³.

A alta demanda articular e as lesões provenientes da prática esportiva são os argumentos mais utilizados na associação entre esportes e OA⁴. Entretanto, a análise das modalidades em conjunto culmina em incerteza sobre essa relação⁴. Por outro lado, avaliações segmentadas das modalidades demonstram que esportes praticados em nível profissional com características de disputa por contato e mudanças de direção se associam a doença⁴.

O futebol compõe a lista de esportes de elite com alta associação ao desenvolvimento de OA⁵. Isso porque as características inatas do jogo e a dinâmica de atuação dos jogadores cumprem com os requisitos para a máxima exigência articular: alto impacto e intensidade de prática, contato físico, emprego de cargas rotacionais e elevadas taxas de lesões articulares⁶. A OA atinge uma taxa aproximada de 32 a 49% dos ex-atletas profissionais de futebol⁷, sobretudo nas articulações dos membros inferiores – quadril⁵, joelho e tornozelo⁷.

Até mesmo, as análises oficiais sobre saúde da Federação Internacional de Futebol (FIFA) ressaltam a preocupação com o envelhecimento saudável desta população e destacam os problemas articulares degenerativos dos atletas⁸. Mesmo assim, é escassa a literatura que discuta os processos envolvidos na gênese da doença aplicados ao contexto do futebol. Compreender os mecanismos fisiopatológicos que se associam a dinâmica da modalidade permite estruturar a base de discussões sobre o tema e evoluir as estratégias de prevenção e intervenção precoce nesta população.

Caracterização do futebol

Segundo estimativa realizada pela FIFA, o futebol é o esporte mais popular do mundo, o número de praticantes ativos é de aproximadamente 265 milhões, enquanto o número de atletas profissionais oscila entre 100 e 200 mil⁹.

A dinâmica desta modalidade é variada, sofre influência das estratégias táticas e técnicas da equipe, posição de atuação do atleta, tempo ou situação da partida e formas de ações dos oponentes¹⁰. É caracterizada por participações intermitentes com presença de contato físico na disputa e alternância entre ações curtas de alta intensidade e ações prolongados de menor intensidade¹⁰.

Entretanto, com o passar dos anos, o futebol profissional tem se tornado mais rápido e intenso¹¹, exigindo dos atletas maior número de tomada de decisões e participações em alta intensidade. Atrelado a isso, a carga de trabalho também apresenta crescimento¹². A Federação Internacional dos Jogadores de Futebol Profissional (FIFPro) aponta que em todo o mundo há incremento do número de partidas devido ao formato e a maior quantidade das competições ao longo da temporada¹². Atletas profissionais que atuam na elite do futebol podem chegar a disputar mais de 70 partidas em uma única temporada, o que reduz o tempo de recuperação e influencia nas taxas de lesões e desempenho¹².

Epidemiologia e caracterização de lesões no futebol

A etiologia das lesões esportivas é complexa e multifatorial¹³. Entretanto, podemos afirmar que o incremento da quantidade e intensidade de participação dos atletas profissionais culmina em maiores demandas físicas e mentais, fatores que estão associados ao aumento do risco de lesões¹⁴.

Dados epidemiológicos recentes concluem que a taxa de incidência total de lesões no futebol é de 8.1 a cada 1000 horas (h) de prática, sendo a maior ocorrência durante competições quando comparados a períodos de treinamento, respectivamente, 36/1000h e 3.7/1000h¹⁵.

Lesões traumáticas em membros inferiores são as mais incidentes: acometimentos musculotendíneos, contusões, lesões articulares, ligamentares e fraturas ósseas são sequencialmente os principais achados, enquanto coxa, joelho, tornozelo e quadril/virilha são as regiões anatômicas mais acometidas¹⁵.

Riscos da prática do futebol profissional à saúde dos atletas

Não existe espaço para generalização nas discussões que envolvam saúde e esporte profissional, ou seja, a prática em alto desempenho não pode ser considerada sinônimo de risco para a saúde geral dos atletas¹⁶.

Variáveis metabólicas, cardiovasculares, neurocognitivas e musculoesqueléticas são recrutadas e expostas a demandas diferentes em cada prática esportiva, interagem com fatores individuais e ambientais e promovem respostas distintas. Assim, o contexto de cada modalidade e suas interações pode ser benéfico ou deletério dependendo do elemento de saúde e do momento avaliado.

No caso do futebol, ex-atletas se beneficiam a longo prazo da exposição regular a atividades cardiorrespiratórias no âmbito de prevenção de distúrbios cardiovasculares e metabólicos^{16,17}. Entretanto, a especialização precoce exigida pela prática profissional e a exposição a sobrecargas e lesões ao longo do tempo parecem ser as principais consequências negativas²⁰. A manutenção destes fatores repercute sobre o sistema musculoesquelético e aumenta as possibilidades de acometimentos crônicos, com destaque para o risco de desenvolvimento de OA nas articulações de membros inferiores^{16,18,19}.

Lesões articulares e OA em membros inferiores de atletas e ex-atletas profissionais de futebol

Articulação do quadril

As lesões mais prevalentes na articulação do quadril em atletas de futebol são: impacto femoroacetabular (IFA), lesões do labrum acetabular e da cartilagem articular²¹.

Esportes de alto impacto, como o futebol, praticados por indivíduos de forma contínua e em alta intensidade durante a fase de crescimento, podem influenciar no surgimento do IFA⁵. Acredita-se que esta condição seja presente em 72% dos atletas profissionais da modalidade²². Em casos como estes, a exposição a práticas esportivas gera microtraumas locais em decorrência das alterações de contato dos elementos articulares, que podem culminar em lesões condrais e labrais, resultando em dor, limitação funcional e predisposição à osteoartrite de quadril (OAQ)²³.

Nos anos 60, as primeiras evidências sobre a associação entre OAQ e a prática do futebol eram baixas²⁴. Anos seguintes, os estudos começaram a sugerir a presença desta

relação em atletas profissionais da modalidade. Pesquisadores avaliaram de forma sistemática sinais clínicos e radiográficos de ex-atletas de futebol e controles não-atletas e identificaram que aproximadamente 49% dos ex-atletas apresentavam sinais positivos de OAQ²⁵. No início dos anos 2000, mais estudos encontraram resultados similares^{18,26}.

Apesar da prevalência de OAQ ser maior em ex-atletas de futebol do que na população em geral, a contribuição do fator lesão prévia parecia não ser tão impactante, visto que o histórico de acometimentos nesta articulação não era tão notável quanto nas demais articulações dos membros inferiores²⁶. O nível e o tipo de demanda articular tornaram-se fatores importantes a serem investigados. Foi identificado que atletas de esportes com alto impacto praticados à nível profissional, como o futebol, apresentavam risco elevado de desenvolvimento de OAQ, no entanto, corredores profissionais de longa distância não expressavam risco claro de associação com a doença⁵. Estas informações indicam que as especificidades das modalidades recrutam de formas distintas as demandas articulares e acarretam em desfechos diferentes para as articulações. Por exemplo, a prática do futebol expõe a articulação do quadril a cargas rotacionais frequentes, alta intensidade e pouca previsibilidade de ação, características opostas à prática da corrida em longas distâncias com demandas puramente cíclicas e lineares.

A revisão mais recente sobre OAQ associada ao futebol corrobora com a maior taxa de prevalência em ex-atletas da modalidade, sendo esta de 8.6%, e 5.6% em sujeitos não atletas²⁷. A taxa de prevalência radiográfica também se mantém maior no grupo de ex-atletas, respectivamente, 21.2% e 9.8%²⁷.

Assim, a evidência sustenta que a prática do futebol em nível profissional se associa com o desenvolvimento de OAQ, sobretudo em relação à manutenção das sobrecargas articulares em membros inferiores, entretanto, existem limitações nos desenhos dos estudos inseridos e na padronização dos relatos de dados.

Articulação do joelho

As primeiras evidências não expressavam diferenças significativas da prevalência de osteoartrite de joelho (OAJ) quando comparados ex-atletas de futebol e sujeitos controle^{24,25}. Em 1985, pela primeira vez, sinais radiológicos com a doença foram observados em maior quantidade em ex-atletas de futebol²⁸. Para os autores este fator poderia ser explicado pelo número de lesões articulares e pela alteração de alinhamento em varo dos joelhos identificados na população de atletas²⁸. Nos anos 90 e início dos anos 2000, os estudos transversais com essa temática mantiveram resultados gerais

semelhantes, concordando com a maior prevalência de OAJ em atletas profissionais e destacando a associação com lesões características da prática^{29,30}.

As lesões articulares do joelho mais comuns em atletas de futebol são: lesões do ligamento cruzado anterior (LCA); menisco; cartilagem e outros ligamentos – cruzado posterior, colateral medial e colateral lateral. A maior prevalência é de lesões do LCA, com valores anuais entre 0.6 e 8.5%³¹. Foi identificada alta prevalência de OAJ em ex-atletas de futebol após 14 anos de ruptura do LCA: 78% dos participantes apresentaram alterações radiográficas na articulação lesionada, sendo 41% com sinais de OAJ moderada³⁰. Nesta mesma análise, aproximadamente 38% dos casos de rupturas do LCA estavam associadas a lesões meniscais e, destas, 59% evoluíram para alterações radiográficas compatíveis com os níveis moderado e avançado da doença³⁰.

A função de estabilização articular proporcionadas pelos ligamentos do joelho é fundamental na discussão sobre a relação entre lesões e OA. Com exceção do LCA, acometimentos de outros ligamentos do joelho são mais escassos em atletas de futebol, mas também contribuem de forma direta para tempo de afastamento e variáveis de saúde dos atletas, como por exemplo, necessidade de abordagem cirúrgica da articulação³¹.

Os acometimentos da cartilagem também são comuns e geralmente se associam com lesões de outras estruturas do complexo articular. Um mapa sobre a prevalência da localização de lesões da cartilagem no joelho de atletas de futebol mostra que 51% dos acometimentos encontram-se no côndilo femoral medial, 27% no côndilo femoral lateral, 10% na tróclea, 8% na patela e 4% nos platôs tibiais³². Assim como lesões isoladas de ligamento e menisco, os acometimentos condrais também podem ser fatores de grande contribuição ao desenvolvimento de processos degenerativos no joelho³³. As alterações provenientes do trauma e as modificações na incidência de cargas intra-articulares após a lesão parecem contribuir para as cascatas de reações patofisiológicas e instalação do quadro de OA nesta articulação³⁴.

As análises sobre a relação entre OAJ e as especificidades de lesões e demandas inerentes da prática do futebol são limitadas pela qualidade e padronização da evidência dos estudos. Dados de prevalência da OAJ em ex-atletas da modalidade oscilam entre 60% e 80%⁷ e divergem quanto às questões metodológicas de classificação diagnóstica para lesões e OA. De qualquer forma, a influência de lesões intra-articulares, principalmente LCA e menisco, parecem contribuir para o desenvolvimento da doença nesta população. No entanto, é necessário que as altas demandas articulares dos membros inferiores e as especificidades biomecânicas da modalidade também sejam consideradas

e estudadas de maneira mais aprofundada, para o real dimensionamento da relação entre OA de joelho e o futebol.

Articulação do tornozelo

As principais lesões do tornozelo em atletas de futebol são acometimentos ligamentares, fraturas e lesões osteocondrais e impactos anterior e posterior do tornozelo³⁵. Dentre todas as lesões desta articulação, 80% são decorrentes de entorses³⁶.

As entorses mais comuns são provenientes do mecanismo em inversão e podem originar lesões ligamentares no complexo lateral do tornozelo³⁷. A ação mecânica da lesão pode distender outros tecidos moles locais, como cápsula articular, o que culmina em comprometimento dos componentes proprioceptivos locais e contribui para casos de instabilidade crônica desta articulação, fator que pode gerar lesões de outras estruturas do tornozelo ao longo do tempo³⁷. Os quadros de instabilidade crônica também apresentam associação com a OA, acredita-se que 78% destes acometimentos possam evoluir para osteoartrite do tornozelo (OAT)³⁸.

Entorses com maior magnitude lesiva podem afetar componentes osteocondrais, sendo a região osteocondral medial do tálus duas vezes mais afetada do que a lateral e a central mais acometida do que os pontos anterior e posterior³⁹. Este grau de acometimento também pode gerar fraturas no tornozelo, apesar de serem menos comuns nos achados gerais de lesões desta população, esse tipo de lesão é o mais prevalente dentre todas as fraturas de membros inferiores⁴⁰. A presença de fraturas articulares está associada a lesões da cartilagem e ao desenvolvimento de OA desta articulação⁴¹.

Por sua vez, lesões decorrentes da exposição à microtraumas repetitivos, inerentes a alta demanda articular, também se apresentam em atletas de futebol e se associam ao risco de OA, sendo as mais comuns: o impacto anterior e o posterior do tornozelo³⁵.

O impacto anterior está associado a repetidos traumas e tração da cápsula anterior do tornozelo, mecanismo comum no contato entre o pé e bola no gesto do chute⁴². McMurray, 1950, descreveu esta condição como “*footballer’s ankle*” devido à alta prevalência em atletas de futebol e sua relação com as dores locais nesta população⁴³. O impacto posterior também é comumente relatado nesta população e pode ter sua origem associada a fraturas locais ou acometimentos de tecidos moles, por exemplo, fratura do tubérculo posterior do tálus e tração mecânica repetida do ligamento talofibular posterior, respectivamente⁴⁴.

A identificação de alterações compatíveis com OAT em ex-atletas de futebol é presente desde as primeiras investigações do tema na literatura²⁴. A instabilidade local adquirida e a incongruência articular resultam em anormalidades na incidência de cargas e parecem ser importantes contribuintes de risco mecânicos para o desenvolvimento de OA nesta articulação⁴⁵. A evidência atual suporta a relação entre lesões articulares prévias e a OAT em atletas de futebol, aproximadamente 70% dos casos são de característica pós-traumática, principalmente em entorses com lesões ligamentares e/ou fraturas resultantes⁴⁶. A prevalência da doença nesta articulação oscila entre 9.2⁴⁷ e 17%^{18,48}, valores maiores do que os encontrados na população geral, 3.4%⁴⁹.

O tempo médio de latência entre as lesões de componentes articulares do tornozelo e a instalação do quadro de OA nesta articulação é de 34.3 anos⁵⁰. Este tempo e as interações individuais para predisposição do quadro clínico são grandes desafios no mapeamento de possíveis quadros de OA, principalmente em atletas profissionais.

Síntese básica dos processos fisiopatogênicos da Osteoartrite

Todos os componentes articulares estão envolvidos no quadro de OA: osso subcondral, sinóvia, ligamentos, cápsula e cartilagem articular contribuem e são afetados pelos processos fisiopatológicos da doença; músculos, nervos, bursas e coxins gordurosos expressam modificações e prejuízos em decorrência de alterações prévias dos outros elementos articulares⁵¹. Apesar do envolvimento de todo o complexo articular, o comprometimento da cartilagem é a principal característica da doença, devido ao importante papel fisiológico e biomecânico deste tecido⁵².

A definição de OA pela Sociedade Internacional de Pesquisa em Osteoartrite (OARSI), apresenta o desarranjo molecular expresso nas fases iniciais da doença como o estopim para o ciclo de respostas de reparo mal sucedidas, ou seja, o processo patogênico inicia-se devido ao comprometimento homeostático dos tecidos articulares proveniente do desequilíbrio celular⁵³.

Na tentativa de reestabelecimento da homeostase, independente do fator de origem que gere o desequilíbrio inicial, os condrócitos aumentam as atividades de síntese da matriz extracelular (MEC) e proliferação, o que configura o período de compensação anabólica⁵⁴ e resulta no estresse bioquímico e oxidativo inicial⁵⁵. Outra importante etapa do processo é a diferenciação hipertrófica e a senescência dos condrócitos. Esses fenômenos comprometem a funcionalidade celular e alimentam as etapas seguintes do

processo fisiopatológico⁵⁵. Com este quadro, há produção exacerbada de proteínas inflamatórias (principalmente interleucinas 1 e 6) e enzimas degradativas (metaloproteinases e desintegrinas)⁵⁶, fenômeno que atrai e ativa o sistema imune inato por meio do reconhecimento de receptores do tipo *toll*, já presentes em grandes quantidades nos condrócitos e ativados em situações de destruição celular⁵⁷. A presença de elementos inflamatórios e degradativos se intensificam por meio da ação imunológica e tornam o quadro catabólico superior as capacidades anabólicas locais⁵⁶.

Outros componentes articulares também são importantes atuantes nas ações patogênicas. Tanto o osso subcondral quanto a membrana sinovial contribuem na liberação de citocinas inflamatórias e enzimas degradativas; estes tecidos sofrem processos de hipertrofia e hiperplasia de suas células especializadas⁵⁸. A manutenção do processo inflamatório, outra característica da doença, é influenciada pela liberação de fragmentos degradativos no líquido sinovial, o que permite a reativação constante do processo inflamatório local – sinovite⁵⁹.

Os fenômenos resultantes de apoptose celular, fibrilação e erosão condral, neovascularização invasiva e calcificação da cartilagem articular, inviabilizam o pleno funcionamento do tecido cartilaginoso⁵⁵. A insuficiência das vias regulatórias⁵⁵ se une ao conjunto de processos previamente descritos que, ocorrendo de forma cíclica e dinâmica, configuram a OA⁵⁶.

Vias patogênicas associadas a OA de membros inferiores em atletas e ex-atletas de futebol

A contribuição das demandas e características do futebol para a OA pode ser segmentada em duas principais vias fisiopatogênicas: a pós-traumática, com efeitos provenientes de lesões articulares e suas consequências e a de sobrecarga crônica, com origem na manutenção de altas demandas articulares ao longo do tempo.

Via pós-traumática

As altas taxas de lesões articulares em membros inferiores são características do futebol. Em relação a prevalência, lesões do joelho, tornozelo e quadril só perdem para lesões musculares da coxa¹⁵. Estas características são importantes contribuintes de risco para a gênese da OA, sendo que aproximadamente 12% de todos os casos da doença são de ordem pós-traumática⁶⁰.

Traumas que afetam o tecido condral são comuns em práticas esportivas como o futebol. No entanto, para romper a resistência deste tecido acredita-se que seja necessária uma força igual ou superior a 25 Mpa⁶¹. A teoria mais aceita, obtida em análises *in vitro*, é a de que o impacto proporcionado pelo trauma lesivo estimule a liberação de radicais livres de oxigênio, provenientes das cadeias de transporte de elétrons mitocondrial dos condrócitos, e este fenômeno inicie as transformações na homeostase local⁶². Este evento pode gerar a morte em células diretamente afetadas e propiciar modificações metabólicas em células sobreviventes, o que limita sua tolerância às cargas mecânicas e induz o enfraquecimento e ruptura dos componentes da matriz⁶³.

Aumentos na expressão de sinalizadores pró-inflamatórios e degradativos, como interleucina-1 e metaloproteinases da matriz, também são consequências pós-traumáticas e configuram o perfil fisiopatogênico inicial, com possibilidade de evolução nas cascatas de reações⁶⁴.

Em períodos agudos, a apoptose dos condrócitos é um fator de sinalização importante devido sua característica de irreversibilidade, este fenômeno ocorre entre 6 horas e 7 dias após a lesão⁶⁵. Até 3 dias, também há evidência da redução de síntese dos proteoglicanos⁶⁶, seguido de alteração nos níveis de colágeno articular que apresentam uma onda de redução em até 1 mês do período pós lesão⁶⁷.

A quantidade de energia envolvida no mecanismo lesivo contribui para as diferentes respostas teciduais. Lesões comuns ao perfil de atletas profissionais de futebol têm capacidade de gerar modificações estruturais e fisiológicas em componentes articulares e contribuir para o processo de degeneração da articulação. Anderson et al, encontraram que baixa energia traumática não resulta em lesões macroscópicas, porém tem efeitos fisiológicos sobre os componentes celulares e da matriz, enquanto níveis maiores de energia afetam micro e macroscopicamente os elementos da superfície articular⁶⁸.

Lesões em outros tecidos articulares que não a cartilagem, como fraturas, entorses, lesões ligamentares e meniscais também influenciam a gênese e progressão de processos degenerativos locais, pois modificam as estruturas e a mecânica articular por meio de alterações nos vetores de incidência de cargas e, por consequência, das áreas de contato nas superfícies articulares⁶⁹. Esta exposição a cargas compressivas e de cisalhamento em regiões não habituais altera a homeostase local da cartilagem e predispõe mecanismos de morte celular e deleção da matriz que pode culminar em lesão condral e/ou processos degenerativos⁷⁰. Independente da articulação, mesmo com abordagens cirúrgicas de

reconstrução da estrutura lesada, 20 a 50% dos casos podem evoluir para OA pós-traumática⁶⁸.

Via de sobrecarga crônica

As cargas impostas regulam o metabolismo articular e são fundamentais para a manutenção dos processos de supressão inflamatória e controle degradativo dos componentes condrais⁷¹. Há evidência de que atividades físicas moderadas e cargas articulares provenientes de atividades cotidianas não aumentam o risco de desenvolvimento de OA nos membros inferiores⁷². Entretanto, a alta demanda articular pode exceder os benefícios auto-regulatórios e contribuir para o predomínio catabólico local⁷³.

A prática do futebol expõe as articulações dos membros inferiores à cargas com diferentes magnitudes e condições de alinhamento em virtude dos gestos básicos – aceleração, desaceleração, mudanças de direção, saltos e chutes – associados à disputa por contato físico com adversários. Isso possibilita uma gama imprevisível de níveis e direcionamentos de cargas incidentes sobre as articulações do quadril, joelho e tornozelo dos atletas. O nível profissional de participação incrementa a frequência e intensidade destas exposições e por isso é associado ao risco aumentado de OA comparado a população geral^{7,20,74}

O ambiente mecânico da articulação influencia na expressão de genes mecanossensíveis capazes de agir sobre componentes da matriz e controlar fatores de crescimento ou degradação da cartilagem ao longo do tempo⁷⁵. He et al, destacam que a sobrecarga articular contribui para uma importante característica patofisiológica dos processos degenerativos: a expressão de mediadores e citocinas pro-inflamatórias, como por exemplo, óxido nítrico e interleucina 1 β ⁵².

Ainda não foram compreendidos todos os mecanismos e possibilidades de interação das vias mecanobiológicas, entretanto, a manutenção crônica destas condições inviabiliza as ações de reparo dos condrocitos e a funcionalidade da cartilagem e este parece ser o mecanismo básico que associa a manutenção de sobrecargas articulares ao processo de gênese da OA.

Impactos da OA sobre a qualidade de vida de ex-atletas de futebol

Como apresentado ao longo desta discussão, o contexto e os objetivos presentes no nível profissional de atuação esportiva podem exceder os benefícios já conhecidos das

atividades físicas e impactar de forma negativa o sistema musculoesquelético. No caso do futebol, modalidade com grande apelo popular e econômico, há uma rotina de convivência com dores, lesões, cirurgias, reabilitações aceleradas e alta intensidade de treinamentos e competições que torna muito difícil o reconhecimento do que é normal ou prejudicial para atletas em atividade. Os reflexos costumam ser amplamente relatados no pós-carreira e as evidências acompanham essa tendência⁷⁸.

Ex-atletas apresentam alta propensão ao desenvolvimento de dores articulares nos membros inferiores, principalmente no joelho e tornozelo⁴⁸, mais de 17% dos relatos álgicos nestas articulações são em decorrência de quadros de OA⁷⁶. Gouttebarga et al, apontam que 90% desta população relata dores articulares de níveis moderado e severo e, aproximadamente, 65% expressam restrições de mobilidade e execução de atividades de vida diária⁷⁴.

A persistência dos sintomas associada à insuficiência de intervenções terapêuticas conservadoras, como tratamento fisioterapêutico e controle do índice de massa corporal, culmina em artroplastias e comorbidades⁷⁶. Lohkamp et al, evidenciam que o número de artroplastias de quadril é maior em ex-atletas de futebol profissional do que na população geral, para as articulações do joelho e tornozelo essa diferença também existe, entretanto é menor e com nível de evidência moderado na literatura⁷⁷.

Dor, restrição de mobilidade, prejuízo na execução de atividades cotidianas e necessidade de artroplastias refletem sobre aspectos psicossociais: 37% dos ex-atletas relatam sintomas de depressão e/ou ansiedade⁷⁴. A junção deste quadro, físico e psicossocial, resulta em redução da qualidade de vida. Quando comparado a controles não atletas, ex-atletas de futebol expressam *scores* menores do Questionário SF-36, o que indica pior percepção sobre qualidade de vida, sendo as queixas físicas, dores e sintomas articulares, de grande contribuição para este perfil⁷⁸.

As carreiras profissionais de atletas de futebol são marcadas pela brevidade e por alto nível de intensidade, estas características evidenciam prejuízos musculoesqueléticos na aposentadoria, principalmente em quadros de OA, que podem evoluir para sintomas físicos persistentes e consequências negativas em aspectos psicológicos e sociais.

Conclusão

As evidências sugerem que a alta demanda articular, principalmente no quadril, e a maior exposição a lesões articulares, principalmente no joelho e tornozelo, contribuem para o alto índice de OA de membros inferiores em atletas de futebol.

O nível de atuação profissional e as características inatas da prática tornam as demandas articulares um fator imutável neste contexto. Por outro lado, as lesões se apresentam como um fator mutável. A minimização dos riscos de ocorrência das mesmas ao longo da carreira pode minimizar consequências negativas futuras, como a OA. De forma simples e analógica, nas abordagens práticas de saúde no esporte, devemos nos preocupar menos com o *nível de combate*, e mais com a criação e manutenção de uma *armadura musculoesquelética* capaz de suportar as demandas impostas com baixos riscos.

Para isso, sugere-se no futebol, a implantação de programas de prevenção de lesões articulares que se baseiem em modelos de monitoramento multifatoriais durante a carreira profissional e estratégias de incentivo para manutenção dos cuidados em saúde após a aposentadoria. Como sugestão científica, enfatizamos a necessidade de estudos com ênfase na validação de ferramentas que possam mensurar as alterações precoces na saúde articular e contribuir para o refinamento das estratégias de intervenção precoce aplicadas à modalidade.

Referências Bibliográficas

1. Martel-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, Conaghan PG, Cooper C, Goldring MB, et al. Osteoarthritis. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 13;2:16072
2. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990- 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 15;380(9859):2163-96
3. Mobasheri A, Batt M. An update on the pathophysiology of osteoarthritis. *Ann Phys Rehabil Med* 2016; 59(5-6):333-339
4. Tran G, Smith TO, Grice A, Kingsbury SR, McCrory P, Conaghan PG. Does sports participation (including level of performance and previous injury) increase risk of osteoarthritis? A systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2016; 50(23):1459-1466
5. Vigdorichik JM, Nepple JJ, Eftekhary N, Leunig M, Clohisy JC. What Is the Association of Elite Sporting Activities With the Development of Hip Osteoarthritis? *Am J Sports Med* 2017; 45(4):961-964
6. Lee HH, Chu CR. Clinical and Basic Science of Cartilage Injury and Arthritis in the Football (Soccer) Athlete. *Cartilage* 2012; 3(1 Suppl):63S-8S
7. Kuijt MT, Inklaar H, Gouttebauge V, Frings-Dresen MH. Knee and ankle osteoarthritis in former elite soccer players: a systematic review of the recent literature. *J Sci Med Sport* 2012; 15(6):480-7
8. Dvorak J, Junge A. Twenty years of the FIFA Medical Assessment and Research Centre: from 'medicine for football' to 'football for health'. *Br J Sports Med* 2015; 49(9):561-3
9. Federation Internationale de Football Association, FIFA Big Count 2006: 270 million people active in football, <https://resources.fifa.com/image/upload/big-count-estadisticas-520058.pdf?cloudid=mzid0qmguixkcmruvema>
10. Di Salvo V, Baron R, Tschan H, Calderon Montero FJ, Bachl N, Pigozzi F. Performance characteristics according to playing position in elite soccer. *Int J Sports Med*. 2007; 28(3):222-7
11. Andersen TE, Tenga A, Engebretsen L, Bahr R. Video analysis of injuries and incidents in Norwegian professional football. *Br J Sports Med* 2004;38:626-31
12. Football Players Worldwide, Football's schedule is getting busier, cutting players recovery time 2019, <https://www.fifpro.org/en/industry/at-the-limit>

13. Bittencourt NFN, Meeuwisse WH, Mendonça LD, Nettel-Aguirre A, Ocarino JM, Fonseca ST. Complex systems approach for sports injuries: moving from risk factor identification to injury pattern recognition - narrative review and new concept. *Br J Sports Med* 2016; 50:1309-1314
14. Häggglund M, Waldén M, Ekstrand J. Injury incidence and distribution in elite football--a prospective study of the Danish and the Swedish top divisions. *Scand J Med Sci Sports* 2005; 15(1):21-8
15. López-Valenciano A, Ruiz-Pérez I, Garcia-Gómez A, Vera-Garcia FJ, Croix MDS, Myer GD, et al. Epidemiology of injuries in professional football: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2019; 54:711-718
16. Kujala UM, Marti P, Kaprio J, Hernelahti M, Tikkanen H, Sarna S. Occurrence of chronic disease in former top-level athletes. Predominance of benefits, risks or selection effects? *Sports Med* 2003; 33(8):553-61
17. Melekoğlu T, Sezgin E, Işın A, Türk A. The Effects of a Physically Active Lifestyle on the Health of Former Professional Football Players. *Sports (Basel)* 2019; 7(4):75
18. Turner AP, Barlow JH, Heathcote-Elliott C. Long term health impact of playing professional football in the United Kingdom. *Br J Sports Med* 2000; 34(5):332-6
19. Roos H. Are there long-term sequelae from soccer? *Clin Sports Med* 1998; 17(4):819-31
20. Molloy MG, Molloy CB. Contact sport and osteoarthritis. *Br J Sports Med* 2011; 45(4):275-7
21. Di Pietto F, Chianca V, Zappia M, Romano S. Articular and peri-articular hip lesions in soccer players. The importance of imaging in deciding which lesions will need surgery
22. Gerhardt MB, Romero AA, Silvers HJ, Harris DJ, Watanabe D, Mandelbaum BR. The prevalence of radiographic hip abnormalities in elite soccer players. *Am J Sports Med* 2012; 40(3):584-8
23. Ganz R, Parvizi J, Beck M, Leunig M, Nötzli H, Siebenrock KA. Femoroacetabular impingement: a cause for osteoarthritis of the hip. *Clin Orthop Relat Res* 2003; (417):112-20
24. Solonen KA. The joints of the lower extremities of football players. *Ann Chir Gynaecol Fenn* 1966; 55(3):176-80
25. Klunder KB, Rud B, Hansen J. Osteoarthritis of the hip and knee joint in retired football players. *Acta Orthop Scand* 1980; 51:1-6,925-927

26. Shepard GJ, Banks AJ, Ryan WG. Ex-professional association footballers have an increased prevalence of osteoarthritis of the hip compared with age matched controls despite not having sustained notable hip injuries. *Br J Sports Med* 2003; 37(1):80-1
27. Petrillo S, Papalia R, Maffulli N, Volpi P, Denaro V. Osteoarthritis of the hip and knee in former male professional soccer players. *Br Med Bull* 2018; 125(1):121- 130
28. Chantraine A. Knee joint in soccer players: osteoarthritis and axis deviation. *Med Sci Sports Exerc* 1985; 17(4):434-9
29. Kujala UM, Kettunen J, Paananen H, Aalto T, Battié MC, Impivaara O, et al. Knee osteoarthritis in former runners, soccer players, weight lifters, and shooters. *Arthritis Rheum* 1995; 38(4):539-46
30. von Porat A, Roos EM, Roos H. High prevalence of osteoarthritis 14 years after an anterior cruciate ligament tear in male soccer players: a study of radiographic and patient relevant outcomes. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(3):269-73
31. Waldén M, Hägglund M, Werner J, Ekstrand J. The epidemiology of anterior cruciate ligament injury in football (soccer): a review of the literature from a gender-related perspective. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2011; 19(1):3-10
32. Andrade R, Vasta S, Papalia R, Pereira H, Oliveira JM, Reis RL, et al. Prevalence of Articular Cartilage Lesions and Surgical Clinical Outcomes in Football (Soccer) Players' Knees: A Systematic Review. *Arthroscopy* 2016; 32(7):1466-77
33. Buckwalter JA, Mankin HJ. Articular cartilage: tissue design and chondrocyte- matrix interactions. *Instr Course Lect* 1998; 47:477-86
34. Lohmander LS, Englund PM, Dahl LL, Roos EM. The long-term consequence of anterior cruciate ligament and meniscus injuries: osteoarthritis. *Am J Sports Med* 2007; 35(10):1756-69
35. Nery C, Raduan F, Baumfeld D. Foot and Ankle Injuries in Professional Soccer Players: Diagnosis, Treatment, and Expectations. *Foot Ankle Clin* 2016; 21(2):391-403
36. Fong DT, Hong Y, Chan LK, Yung PS, Chan KM. A systematic review on ankle injury and ankle sprain in sports. *Sports Med* 2007; 37(1):73-94
37. Hubbard-Turner T. Relationship between mechanical ankle joint laxity and subjective function. *Foot Ankle Int* 2012; 33(10):852-6
38. Harrington KD. Degenerative arthritis of the ankle secondary to long-standing lateral ligament instability. *J Bone Joint Surg Am* 1979; 61(3):354-61

39. Elias I, Zoga AC, Morrison WB, Besser MP, Schweitzer ME, Raikin SM. Osteochondral lesions of the talus: localization and morphologic data from 424 patients using a novel anatomical grid scheme. *Foot Ankle Int* 2007; 28(2):154-61
40. Dvorak J, Junge A. Football injuries and physical symptoms. A review of the literature. *Am J Sports Med* 2000; 28(5 Suppl):S3-9
41. Stufkens SA, Knupp M, Horisberger M, Lampert C, Hintermann B. Cartilage lesions and the development of osteoarthritis after internal fixation of ankle fractures: a prospective study. *J Bone Joint Surg Am* 2010; 92(2):279-86
42. Tol JL, van Dijk CN. Etiology of the anterior ankle impingement syndrome: a descriptive anatomical study. *Foot Ankle Int.* 2004;25(6):382-386.
43. McMurray T. Footballer's ankle. *J Bone Joint Surg BR* 1950; 32:68-69
44. Hedrick MR, McBryde AM. Posterior ankle impingement. *Foot Ankle Int* 1994; 15(1):2-8
45. Delco ML, Kennedy JG, Bonassar LJ, Fortier LA. Post-traumatic osteoarthritis of the ankle: A distinct clinical entity requiring new research approaches. *J Orthop Res* 2017; 35(3):440-453
46. Valderrabano V, Barg A, Paul J, Pagenstert G, Wiewiorski M. Foot and ankle injuries in professional soccer players. *Sports Orthopaedics and Traumatology* 2014; 30:98-105
47. Paget LDA, Aoki H, Kemp S, Lambert M, Readhead C, Stokes KA, et al. Ankle osteoarthritis and its association with severe ankle injuries, ankle surgeries and health-related quality of life in recently retired professional male football and rugby players: a cross-sectional observational study. *BMJ Open* 2020; 10(6):e036775
48. Drawer S, Fuller CW. Propensity for osteoarthritis and lower limb joint pain in retired professional soccer players. *Br J Sports Med* 2001; 35(6):402-8
49. Murray C, Marshall M, Rathod T, Bowen CJ, Menz HB, Roddy E. Population prevalence and distribution of ankle pain and symptomatic radiographic ankle osteoarthritis in community dwelling older adults: A systematic review and cross-sectional study. *PLoS One* 2018; 13(4):e0193662
50. Valderrabano V, Hintermann B, Horisberger M, Fung TS. Ligamentous posttraumatic ankle osteoarthritis. *Am J Sports Med* 2006; 34(4):612-20
51. Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum* 2012; 64(6):1697-707

52. He Y, Li Z, Alexander PG, Ocasio-Nieves BD, Yocum L, Lin H, et al. Pathogenesis of Osteoarthritis: Risk Factors, Regulatory Pathways in Chondrocytes, and Experimental Models. *Biology (Basel)* 2020; 9(8):194
53. Osteoarthritis Research Society International, <https://oarsi.org/research/standardization-osteoarthritis-definitions>
54. Mobasheri A, Rayman MP, Gualillo O, Sellam J, van der Kraan P, Fearon U. The role of metabolism in the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2017; 13(5):302-311
55. Rim YA, Nam Y, Ju JH. The Role of Chondrocyte Hypertrophy and Senescence in Osteoarthritis Initiation and Progression. *Int J Mol Sci* 2020; 21(7):2358
56. Nguyen LT, Sharma AR, Chakraborty C, Saibaba B, Ahn ME, Lee SS. Review of Prospects of Biological Fluid Biomarkers in Osteoarthritis. *Int J Mol Sci* 2017; 18(3):601
57. Kim HA, Cho ML, Choi HY, Yoon CS, Jhun JY, Oh HJ, et al. The catabolic pathway mediated by Toll-like receptors in human osteoarthritic chondrocytes. *Arthritis Rheum* 2006; 54(7):2152-63
58. Glyn-Jones S, Palmer AJR, Agricola R, Price AJ, Vincent TL, Weinans H, et al. Osteoarthritis. *Lancet* 2015; 386:376-387
59. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis Cartilage* 2013; 21(1):16-21
60. Jiménez G, Cobo-Molinos J, Antich C, López-Ruiz E. Osteoarthritis: Trauma vs Disease. *Adv Exp Med Biol* 2018; 1059:63-83
61. Repo RU, Finlay JB. Survival of articular cartilage after controlled impact. *J Bone Joint Surg Am* 1977;59(8):1068-76
62. Martin JA, McCabe D, Walter M, Buckwalter JA, McKinley TO. N-acetylcysteine inhibits post-impact chondrocyte death in osteochondral explants. *J Bone Joint Surg Am* 2009; 91(8):1890-7
63. Marsh JL, Weigel DP, Dirschl DR. Tibial plafond fractures. How do these ankles function over time? *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85(2):287-95
64. Guilak F, Fermor B, Keefe FJ, Kraus VB, Olson SA, Pisetsky DS et al. The role of biomechanics and inflammation in cartilage injury and repair. *Clin Orthop Relat Res* 2004; (423):17-26
65. D'Lima DD, Hashimoto S, Chen PC, Colwell CW Jr, Lotz MK. Human chondrocyte apoptosis in response to mechanical injury. *Osteoarthritis Cartilage* 2001; 9(8):712- 9

66. D'Lima DD, Hashimoto S, Chen PC, Colwell CW Jr, Lotz MK. Impact of mechanical trauma on matrix and cells. *Clin Orthop Relat Res* 2001; (391 Suppl):S90-9
67. Catterall JB, Stabler TV, Flannery CR, Kraus VB. Changes in serum and synovial fluid biomarkers after acute injury (NCT00332254). *Arthritis Res Ther* 2010; 12(6):R229
68. Anderson DD, Chubinskaya S, Guilak F, Martin JA, Oegema TR, Olson SA, Buckwalter JA. Post-traumatic osteoarthritis: improved understanding and opportunities for early intervention. *J Orthop Res* 2011; 29(6):802-9
69. Buckwalter JA, Anderson DD, Brown TD, Tochigi Y, Martin JA. The Roles of Mechanical Stresses in the Pathogenesis of Osteoarthritis: Implications for Treatment of Joint Injuries. *Cartilage* 2013; 4(4):286-294
70. Buckwalter JA. Sports, joint injury, and posttraumatic osteoarthritis. *J Orthop Sports Phys Ther* 2003; 33(10):578-88
71. Sun HB. Mechanical loading, cartilage degradation, and arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1211:37-50
72. Arokoski JP, Jurvelin JS, Väättäinen U, Helminen HJ. Normal and pathological adaptations of articular cartilage to joint loading. *Scand J Med Sci Sports* 2000; 10(4):186-98
73. Guilak F. Biomechanical factors in osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011; 25(6):815-23
74. Gouttebauge V, Inklaar H, Backx F, Kerkhoffs G. Prevalence of osteoarthritis in former elite athletes: a systematic overview of the recent literature. *Rheumatol Int* 2015; 35(3):405-18
75. Carter DR, Beaupré GS, Wong M, Smith RL, Andriacchi TP, Schurman DJ. The mechanobiology of articular cartilage development and degeneration. *Clin Orthop Relat Res* 2004; S69-77
76. Gouttebauge V, Inklaar H, Frings-Dresen MH. Risk and consequences of osteoarthritis after a professional football career: a systematic review of the recent literature. *J Sports Med Phys Fitness* 2014; 54(4):494-504
77. Lohkamp M, Kromer TO, Schmitt H. Osteoarthritis and joint replacements of the lower limb and spine in ex-professional soccer players: A systematic review. *Scand J Med Sci Sports* 2017; 27(10):1038-1049

78. Arliani GG, Astur DC, Yamada RK, Yamada AF, Miyashita GK, Mandelbaum B, Cohen M. Early osteoarthritis and reduced quality of life after retirement in former professional soccer players. *Clinics (Sao Paulo)* 2014; 69(9):589-94

OBJETIVOS GERAIS DA PESQUISA

Foi objetivo deste estudo analisar a concentração sistêmica dos biomarcadores de degradação articular, COMP e CTX-II, por meio da mensuração no soro sanguíneo e na urina, respectivamente, avaliando a influência do fator lesão articular prévia em atletas profissionais de futebol ainda em atividade.

CONEXÃO ENTRE OS ESTUDOS

O Estudo 1 sintetiza as informações disponíveis na literatura sobre os processos fisiopatológicos e os principais fatores de risco associados a Osteoartrite na tentativa de aplicar o conhecimento evidenciado ao contexto do futebol e conclui com a sugestão de algumas aplicações práticas. Dentre estas, a investigação e testagem de ferramentas que permitam a identificação de alterações precoces no metabolismo articular. Este tópico, é a base argumentativa que sustenta o uso dos biomarcadores e a possibilidade de aplicação em populações de risco, como atletas profissionais de futebol, tema abordado no Estudo 2.

RESUMO

Introdução: Atletas de futebol profissional apresentam maior risco para o desenvolvimento de Osteoartrite nos membros inferiores do que a população em geral. As altas demandas e índices de lesões articulares são os principais fatores associados a doença. A mensuração de biomarcadores de degradação articular pode auxiliar na identificação de alterações precoces e melhor compreensão dos fatores de risco neste contexto, contribuindo para estratégias mais assertivas de intervenção em estudos futuros.

Objetivos: O objetivo deste estudo foi investigar se lesões articulares influenciam o nível de expressão basal dos biomarcadores de degradação articular, Proteína Oligomérica da Matriz Cartilaginosa e C-telopeptídeo de colágeno tipo II, em atletas profissionais de futebol ainda em atividade. **Métodos:** Este é um estudo observacional transversal que incluiu atletas profissionais de futebol masculino com idade igual ou superior a 18 anos, integrantes de um clube profissional que disputa competições estaduais e nacionais do Brasil. Os participantes foram avaliados quanto ao histórico de lesões (se presente, tempo e localização) e a concentração basal dos biomarcadores em nível sistêmico. Foi realizada uma comparação das médias dos grupos (grupo com histórico de lesão articular x grupo sem histórico de lesão articular) através dos testes *T student* e *Mann-Whitney* de acordo com a normalidade dos dados. O nível de significância adotado foi de 5%. **Resultados:** Foram incluídos neste estudo 31 atletas divididos em grupo com (idade média $26,79 \pm 3,44$) e sem histórico de lesões articulares (idade média $26,47 \pm 4,78$), cada grupo com 14 e 17 integrantes, respectivamente. O tempo médio de lesões articulares foi de 6,4 anos. Não foi identificada diferença entre os grupos para a concentração do biomarcador Proteína Oligomérica da Matriz Cartilaginosa, mas para o biomarcador C-telopeptídeo de colágeno tipo II houve diferença significativa, sendo o grupo com histórico de lesão articular com maior média de concentração. **Conclusão:** Nossos resultados sugerem que a análise basal do C-telopeptídeo de colágeno tipo II pode auxiliar na identificação de alterações precoces do metabolismo articular em atletas profissionais de futebol com histórico de lesões articulares. Esse fato pode contribuir para a compreensão das alterações promovidas em populações expostas a altas demandas mecânicas. Por sua vez, a Proteína Oligomérica da Matriz Cartilaginosa não evidenciou diferenças em avaliações basais. Estudos longitudinais são necessários para confirmar essas hipóteses e identificar os melhores potenciais de uso desta ferramenta.

Palavras-chave: osteoartrite; esportes; futebol; biomarcadores; COMP; CTX-II.

ABSTRACT

Introduction: Professional soccer athletes are at greater risk for the development of osteoarthritis in the lower limbs than the general population. The high demands and rates of joint damage are the main factors associated with the disease. The measurement of joint degradation biomarkers can help identify early changes and better understand risk factors in this context, contributing to more assertive intervention strategies in future studies. **Objectives:** The aim of this study was to investigate whether joint damage influences the basal expression level of joint degradation biomarkers, Cartilaginous Matrix Protein Oligomeric Protein and C-telopeptide of type II collagen, in active professional soccer players. **Methods:** This cross-sectional observational study included professional male soccer athletes aged 18 years and over, members of a professional club that competes in state and national competitions in Brazil. Participants were assessed for injury history (if present, time and location) and baseline biomarker concentration at the systemic level. A comparison of the means of the groups (group with a history of joint injury x group without a history of joint injury) was performed using the Student T and Mann-Whitney tests, according to the normality of the data. The significance level adopted was 5%. **Results:** Thirty-one athletes were included in this study, divided into groups with (mean age 26.79 ± 3.44) and without a history of joint injuries (mean age 26.47 ± 4.78), each group with 14 and 17 members, respectively. The mean time of joint damage was 6.4 years. No difference was identified between the groups for the concentration of the Cartilaginous Matrix Protein Oligomeric Biomarker, but for the C-telopeptide of type II collagen biomarker there was a significant difference, with the group with a history of joint damage having the highest mean concentration. **Conclusion:** Our results suggest that baseline analysis of C-telopeptide of type II collagen can help identify early changes in joint metabolism in professional soccer players with a history of joint damage. This fact can contribute to the understanding of the alterations promoted in populations exposed to high mechanical demands. In turn, the Cartilaginous Matrix Oligomeric Protein did not show differences in baseline evaluations. Longitudinal studies are needed to confirm these hypotheses and identify the best potential for using these tools.

Keywords: osteoarthritis; sports; soccer; biomarkers; COMP; CTX-II.

ESTUDO 2

Lesões articulares em membros inferiores aumentam os valores basais de expressão do biomarcador de degradação articular CTX-II: um comparativo entre atletas profissionais de futebol com e sem histórico de lesões articulares

Introdução

O Instituto Nacional de Saúde define biomarcadores como “uma característica que é objetivamente medida e avaliada como um indicador de processos biológicos normais, processos patogênicos ou respostas farmacológicas a uma intervenção terapêutica”¹. Em 2006, a classificação BIPED organizou os biomarcadores relacionados a Osteoartrite (OA) em áreas de aplicabilidade, o que facilitou a comunicação e desenvolvimento científico na área – (B) *burden of disease*, nível da doença; (I) *investigative*, investigativo; (P) *prognostic*, prognóstico; (E) *eficace of intervention*, eficácia da intervenção e (D) *diagnostic*, diagnóstico².

O uso dos biomarcadores pode aumentar as taxas de sucesso na identificação de alterações precoces e na elaboração de estratégias de intervenção através da clareza dos perfis fenotípicos e da capacidade de monitoramento, sendo de alto potencial aplicável na exploração de populações de risco para OA³.

Atletas profissionais de modalidades esportivas com uso recorrente de mudanças de direção e disputas por contato são considerados uma população de alto risco para o desenvolvimento de OA^{4,5}. Os altos índices de sobrecarga e lesões articulares são os principais argumentos para esta relação^{4,5}. Dentre as modalidades já estudadas, o futebol se destaca devido à sua popularidade e as características práticas que levam a máxima exigência articular: grande quantidade de impacto e solitação em alta intensidade, imposição de cargas rotacionais, imprevisibilidade de gestos em decorrência das disputas com oponentes pela bola ou espaço de jogo e altos índices de lesões articulares⁶. Além disso, atletas aposentados da modalidade apresentam maiores taxas diagnósticas de OA de membros inferiores do que a população em geral^{7,8}, fato que culmina em prejuízo funcional e redução da qualidade de vida⁹.

Entre os biomarcadores mais estudados e com potencial investigativo nesta população destacam-se o C-telopeptídeo do colágeno tipo II (CTX-II) e a proteína oligomérica da matriz cartilaginosa (COMP), marcadores biológicos associados a destruição da cartilagem articular¹⁰.

Ambos demonstram evidência para nível de severidade¹⁰, prognóstico^{10,11} e diagnóstico da OA^{12,13}. O CTX-II também sustenta seu uso como parâmetro de avaliação da resposta terapêutica em casos de OA³. No entanto, devido as próprias características da doença, a maior parte dos estudos se baseiam em populações acima dos 45 anos ou sujeitos já diagnosticados.

Ainda não existem estudos que utilizem estes biomarcadores como foco comparativo entre atletas profissionais de futebol com e sem histórico de lesões articulares. Para atingirmos a capacidade de agir dentro do contexto de cada perfil populacional de risco é necessário buscar pela base científica que sustente avaliações sensíveis e objetivas. Testar a aplicabilidade de diferentes biomarcadores em contextos de risco é o alicerce para estudos intervencionistas com respostas mais relevantes no futuro.

Dessa forma, o objetivo deste estudo foi avaliar a influência das lesões articulares prévias sobre a expressão sistêmica basal dos biomarcadores de degradação articular, COMP e CTX-II, em atletas profissionais de futebol ainda em atividade. Hipotetizou-se que atletas de futebol profissional em atividade, com histórico de lesões articulares, possuam maior expressão sistêmica basal dos biomarcadores COMP e CTX-II do que atletas não lesionados.

Métodos

Tipo de estudo

Trata-se de um estudo observacional transversal.

Sujeitos

Participaram deste estudo atletas de futebol, em atividade profissional, que foram recrutados de um clube profissional do estado de São Paulo, Brasil, integrante de competições estaduais e nacionais, durante o período de composição do elenco na pré-temporada, ou seja, no momento de chegada dos atletas à instituição, antes do ciclo de treinos e competições da temporada 2020.

Os atletas foram divididos em dois grupos: grupo com histórico de lesão articular (GL) e grupo controle (GC). O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de São Carlos – UFSCar (nº CAAE: 24128519.7.0000.5504) (Anexo 1). Todos os participantes foram inicialmente

esclarecidos quanto aos procedimentos realizados e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice 1), expressando plena consciência dos procedimentos e do caráter voluntário de participação na pesquisa.

Critérios de Inclusão

Grupo com histórico de lesão articular (GL)

O GL foi composto por atletas profissionais de futebol do sexo masculino com idade igual ou superior a 18 anos, histórico de lesão articular e participantes das atividades regulares de treinamentos e competições profissionais da modalidade há pelo menos 1 ano. O conceito de lesão utilizado neste estudo provém da definição de Bahr et al. (2020)¹⁴ “lesão é dano tecidual ou outro distúrbio da função física normal devido à participação em esportes, resultante da transferência rápida ou repetitiva de energia cinética”. A alocação dos participantes em GL ou GC considerou somente lesões articulares, ou seja, acometimentos de elementos pertencentes à articulação, pois há evidência de relação estabelecida com a OA – fraturas ósseas intra-articulares¹⁵; rupturas ligamentares completas¹⁶ e lesões de demais estruturas intra-articulares (cartilagem, menisco, etc)⁶, sofridas em período anterior aos 3 últimos meses. Como critério de padronização, para o cálculo do tempo médio de lesão foi considerada a lesão articular mais antiga de cada atleta.

Grupo controle (GC)

Compuseram o GC atletas profissionais de futebol do sexo masculino com idade igual ou superior a 18 anos, sem histórico de lesão articular, seguindo os mesmos critérios de definição de lesões aplicados no GL, também participantes das atividades regulares de treinamentos e competições profissionais da modalidade há pelo menos 1 ano.

Critérios de Não Inclusão

Foram critérios de não inclusão para ambos os grupos, voluntários que apresentassem diagnóstico médico prévio de doenças reumatológicas e/ou neurológicas e histórico de lesões ou cirurgias articulares de qualquer ordem nos 3 meses que antecederam as coletas. Assim como em outros estudos que utilizaram estas análises, o intervalo de 3 meses foi adotado como faixa de segurança, visto que há evidência robusta de alterações agudas na expressão sistêmica de biomarcadores do metabolismo articular

em períodos de até 2 meses¹⁷. Sendo assim, este fator poderia comprometer a proposta de avaliação do comportamento basal dos marcadores, COMP e CTX-II, objetivado em nosso estudo.

Critérios de Exclusão

Foram critérios de exclusão para todos os participantes, voluntários que não cumprissem todas as etapas de recomendações para a coleta e transporte da urina, ausência no dia e horário previamente estabelecidos para a entrega do material e coleta de sangue, além do não cumprimento de restrições estabelecidas para a coleta, previamente apresentadas aos participantes.

Procedimentos e Instrumentação

Avaliação inicial

Todos os voluntários passaram pela triagem inicial, com o intuito de verificar se os mesmos atendiam os critérios de inclusão do estudo. Foram coletados dados de antropometria (peso, altura e IMC), demografia (idade), histórico de doenças, características físicas (lateralidade de membros inferiores) e profissionais (posição de atuação e tempo como atleta profissional) (Apêndice 2).

Dosagem dos biomarcadores sistêmicos COMP e CTX-II

Para a mensuração de ambos os marcadores, COMP e CTX-II, foi utilizada a técnica de imunoabsorção ligada à enzima ou método ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) em sua forma “sanduíche”. Este método vale-se da ligação imunoenzimática e expressa alta especificidade e sensibilidade nos resultados¹⁸. No procedimento, foram utilizados a lavadora e leitora de microplacas com espectrofotômetro de filtro 450 nm. Para as quantificações finais foi utilizado o princípio da curva padrão apresentado por Verma e Dalal (2013) obtida pelo resultado da plotagem entre o *eixo Y*, absorvância média da amostra, e o *eixo X*, concentração já conhecida para esta amostra, e expressa em escala logarítmica¹⁹. Sendo assim, as medidas de concentrações finais das amostras foram calculada a partir da multiplicação entre a curva padrão e o fator de diluição aplicada a cada ensaio¹⁹. Para ambos, houve restrição das atividades físicas nas 24 horas que antecederam as coletas.

COMP

Para a dosagem da COMP em nível sérico foi obtido o soro, por meio de centrifugação do sangue. É evidenciado, que os níveis séricos de COMP sofrem influência aguda da atividade física tanto em pacientes diagnosticados com OA quanto em sujeitos saudáveis, expressando aumento de sua concentração em atividades de caminhada e exercícios pliométricos²⁰. Sendo assim, o procedimento de coleta foi realizado por meio de punção venosa com obtenção de 5 ml de sangue, após 30 minutos de repouso do voluntário na posição sentada. Este período de repouso é capaz de promover o retorno aos níveis basais da concentração sérica da COMP²¹.

O kit utilizado para análise foi o *Human COMP (Cartilage Oligomeric Matrix Protein) ELISA Kit da Elabscience®*. Todos os procedimentos seguiram as recomendações do fabricante. Assim como apresentado previamente o método ELISA *sanduíche* foi realizado. O fator de diluição aplicado ao ensaio foi 40. Os resultados finais foram reportados em ng/mL. A faixa limite de detecção foi de 0.63-40 ng/ml, a sensibilidade de 0.38 ng/mL e o coeficiente de variação inferior a 10%.

CTX-II

Para análise sistêmica do CTX-II, foi utilizado o sobrenadante urinário. Para isso, os atletas foram instruídos a realizar a coleta da primeira urina do dia, processo de armazenamento adequado e entrega no momento da avaliação presencial. Visando a padronização e garantia da restrição de atividades físicas nas 24 horas antecedentes a obtenção das amostras, as coletas de urina (para o CTX-II) e sangue (para a COMP) foram realizadas no mesmo dia.

Após a entrega das amostras de todos os participantes, as mesmas foram levadas até o laboratório de análise e divididas em dois tubos – descritas como *tubo 1* e *tubo 2*. As amostras do *tubo 1* foram utilizadas para a dosagem de creatinina, fator de normalização dos valores de concentração final obtidos, enquanto as do *tubo 2* foram aplicadas na mensuração direta do biomarcador CTX-II.

O kit utilizado para análise foi o *Human CTX-II (Cartilage Oligomeric Matrix Protein) ELISA Kit da Elabscience®*. Todos os procedimentos seguiram as recomendações do fabricante.

O fator de diluição aplicado ao ensaio foi 10. A faixa limite de detecção foi de 0.16-10 ng/mL, a sensibilidade de 0.10 ng/mL e o coeficiente de variação inferior a 10%.

Os valores de concentração de CTX-II obtidos em ng/ml foram convertidos para ng/l e em seguida normalizados pela creatinina (mmoles/l) do respectivo voluntário. Após a correção, a concentração final de CTX-II foi expressa na unidade ng/mmoles.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando o *Statistical Package for the Social Science version 19.0 Software* (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). De forma inicial, foi verificada a normalidade dos dados por meio do teste de *Shapiro-Wilk*, e a homocedasticidade por meio do teste de *Levene* e a esfericidade pelo teste de *Mauchly*.

Para comparação intergrupos (GL x GC) foi utilizado o *Teste T-Student* para amostras independentes nas variáveis de caracterização da amostra e COMP, e o teste de *Mann-Whitney*, para variável CTX-II. Para todas as análises foi adotado um nível de significância de 5% ($p \leq 0.05$).

Resultados

O fluxograma abaixo (Figura 1) elucida a distribuição da amostra e as perdas amostrais do estudo.

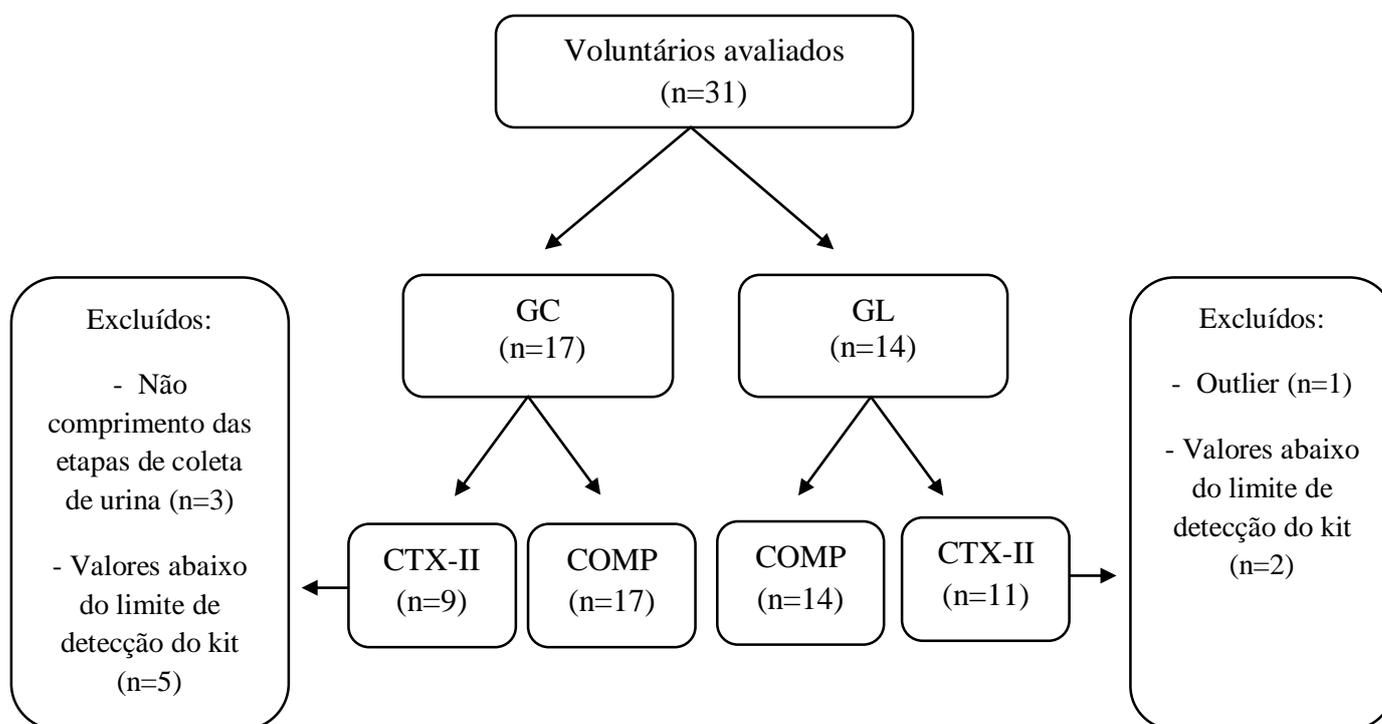


Figura 1. Distribuição e perdas amostrais

A Tabela 1 apresenta as características físicas para cada um dos grupos. Dentre os 31 atletas que participaram do estudo, 74,19% (n=23) têm dominância destra, enquanto 25,80% (n=8) são canhotos. Além disso, 32,25% (n=10) dos atletas ocupavam a posição de atacante, 22,58% (n=7) de meio-campo, 16,12% (n=5) eram zagueiros, 16,12% (n=5) laterais e 12,90% (n=4) goleiros. O tempo médio de lesão articular no GL, foi de 6.4 anos, já o de prática esportiva foi de 10 anos para o grupo sem lesão e 9 anos para o grupo com lesão. Nenhum atleta apresentou diagnóstico médico de doenças reumatológicas e/ou neurológicas. Os grupos são homogêneos tendo como único diferencial o fator lesão articular.

Tabela 1. Caracterização da amostra

	GC (n=17)	GL (n=14)	Valor de P
Idade (anos)	26,47 ± 4,78	26,79 ± 3,44	0,27
Peso (kg)	74,55 ± 8,82	81,28 ± 9	0,99
Altura (cm)	179 ± 0,06	182 ± 0,05	0,40
IMC (kg/m²)	23,14 ± 1,39	24,30 ± 1,48	0,95

Valores apresentados em média ± desvio padrão. IMC: Índice de Massa Corporal.

Em ordem decrescente, as lesões articulares dos participantes se apresentaram da seguinte forma: 42,10% lesões completas de ligamentos do tornozelo; 26,31% fraturas com envolvimento articular do tornozelo; 21,05% lesões completas de ligamentos do joelho e 10,52% lesões meniscais. Neste estudo, nenhum atleta apresentou histórico de lesão articular do quadril.

A Tabela 2 apresenta os resultados de concentração dos biomarcadores COMP e CTX-II para cada grupo, com suas respectivas unidades de medida. Houve diferença significativa somente na avaliação comparativa do biomarcador CTX-II, sendo o GL o de maior concentração expressa.

Tabela 2. Concentração final dos biomarcadores

	GC (n=17)	GL (n=14)	Valor de P
COMP (ng/ml)	258,41 ± 110,69	225,21 ± 77,60	0,22
	GC (n=9)	GL (n=11)	Valor de P
CTX-II (ng/mmoles)	9,76 ± 8,35	18,56 ± 12,81	0,02*

Valores apresentados em média ± desvio padrão. Ng: nanogramas; ml: mililitros; mmoles: milimols. *: diferença estatisticamente significante ($p \leq 0.05$).

Discussão

COMP

No comparativo entre atletas profissionais de futebol com e sem histórico de lesões articulares não identificamos diferença significativa nos níveis séricos de concentração basal da COMP. Este biomarcador é uma glicoproteína, não-colágena, expressa primariamente na MEC do tecido cartilaginoso articular, cumprindo com a função estrutural de estabilização da rede de colágeno²².

Análises da COMP em perfis populacionais mais jovens, como os do nosso estudo, são geralmente aplicadas para observações da flutuação de concentração do biomarcador ao longo da temporada^{23,24}, participação esportiva^{25,26} ou em exposições isoladas a cargas articulares controladas em sujeitos sem histórico de lesões²⁷⁻²⁹.

Ainda que não seja um consenso na literatura³⁰, existe associação positiva entre o aumento da expressão do marcador COMP e lesões articulares agudas em sujeitos lesionados^{31,32} e apesar de diferentes faixas etárias serem contempladas, não existem avaliações desta condição em atletas profissionais ainda em atividade, somente em níveis amadores ou colegiais de participação esportiva³³.

Kühne e colaboradores (1998) evidenciaram que a flutuação da COMP não apresenta linearidade progressiva após o episódio lesivo³², ou seja, se expressa com uma onda inicial de aumento após a lesão seguida de redução a longo prazo. Em intervalos de 2.5 meses entre lesões articulares do joelho e a realização do procedimento cirúrgico houve aumento da concentração do biomarcador em comparação a sujeitos não

lesionados. Após uma média de 5.7 meses de pós-operatório ou aproximadamente 8 meses após a lesão esta concentração ainda apresentava crescimento, mas após períodos aproximados de 13.2 meses de pós-operatório, a maior parte dos pacientes apresentava redução na expressão da COMP, atingindo valores próximos ao basal do grupo não lesionado³². Estes resultados corroboram com nossos achados. O tempo médio de lesão identificado em nosso estudo foi de 6.4 anos, isso significa que estamos diante de um possível intervalo de regulação da COMP e que mesmo a exposição a altas demandas articulares provenientes da prática em nível profissional do futebol parece não influenciar a expressão basal do biomarcador a ponto de gerar diferenças estatisticamente significantes.

Por sua vez, o único estudo com sujeitos jovens e saudáveis que apresentaram lesões articulares do joelho durante práticas esportivas contempla apenas atletas amadores e colegiais de futebol³³. Mesmo com um intervalo médio de 7 anos do episódio lesivo o grupo com histórico de lesões na articulação expressou maior concentração da COMP, resultado diferente do encontrado em nosso estudo. No entanto, após a correção pelo índice de massa corporal, os autores não identificaram diferença significativa³³. Esses resultados indicam que características antropométricas, com destaque para o índice de massa corporal, influenciam o nível de expressão do biomarcador³³. No presente estudo, não é evidenciado diferença significativa nas variáveis antropométricas quando comparados componentes do GC e GL.

Lohamander e colaboradores (1994), identificaram uma oscilação semelhante, com valores elevados no período recente após lesão e queda gradual, mas com maiores concentrações em voluntários lesionados mesmo após 20 anos de ocorrência³⁴. Este estudo contava com atletas como grupo de referência, mas não havia descrições quanto ao nível e modalidade da prática e os mesmos não apresentavam histórico de lesão articular. Nestes cenários, nossos resultados se diferem pois não evidenciamos diferença significativa após 6.4 anos, usando como parâmetro valores de mensuração basal. Apesar de não identificarmos argumentos fisiológicos que expliquem o tempo exato para a expressão e permanência desta diferença, é válido ressaltar que avaliamos uma população de atletas profissionais sem o comparativo com sujeitos não-atletas e os resultados à longo prazo, de 7 a 20 anos após a lesão, já podem elucidar achados diferentes. Portanto, a demanda articular proveniente da prática esportiva profissional é um fator que não deve ser negligenciado no desenho de futuras investigações sobre o tema, pois se difere dos padrões de resultados encontrados na literatura.

Sugerimos que o comparativo com valores de COMP entre atletas lesionados e não lesionados seja realizado por meio de análises pré e pós exposição a cargas controladas, como por exemplo, saltos repetidos. A sensibilidade deste marcador a cargas agudas poderia contribuir de forma precisa e mais relevante na identificação de possíveis alterações do metabolismo articular após as lesões.

CTX-II

O telopeptídeo carboxi-terminal é um interligante das moléculas de colágeno tipo II, principal componente do tecido condral articular³⁵. Em quadros de degradação da cartilagem articular a ruptura do colágeno resulta no bioproducto CTX-II, que se expressa por meio de fragmentos no líquido sinovial, corrente sanguínea e urina³⁶.

No comparativo entre atletas profissionais com e sem histórico de lesões, nossos resultados apontam para maior nível de expressão basal do CTX-II em atletas já lesionados. A literatura apresenta resultados robustos de aumento da concentração de CTX-II após períodos agudos de lesões articulares mas com redução até valores próximos aos de sujeitos controle após 5 anos³⁷.

Como apresentado anteriormente, o intervalo de tempo entre o episódio lesivo e avaliação da concentração do CTX-II foi de 6.4 anos em nosso estudo. Diferente do observado na literatura, o GL apresenta significativamente maior concentração do biomarcador mesmo após o período de flutuação evidenciado – 5 anos.

É válido destacar que nosso estudo comparou acometimentos articulares em atletas profissionais de futebol e é consenso que esta modalidade desempenhada em nível profissional atinge características de máxima solicitação articular⁶, diferente das demandas biomecânicas articulares de sujeitos não atletas ou praticantes não profissionais⁴. Hipotetizamos, que este nível de atuação possa influenciar a expressão basal do CTX-II devido a recorrência de exposição a altas demandas articulares e sustentar diferenças significativas a longo prazo ou de ordem permanente, visto que este fenômeno é reconhecidamente de grande influência sobre as respostas fisiológicas articulares³⁸.

Há evidência de que modalidades esportivas de alto impacto, como o futebol, aumentam a expressão de CTX-II em comparação as de baixo impacto articular, como a natação^{39,40}. Apesar de não existirem estudos longitudinais com observação da influência do fator lesão sobre a expressão do CTX-II neste público, nossos resultados sugerem que

atletas profissionais de futebol com histórico de lesão articular apresentam aumento do *turnover* de colágeno tipo II, um indicativo da manutenção do prejuízo metabólico da articulação mesmo após anos do episódio lesivo.

As hipóteses sugeridas para a diferença encontrada entre os biomarcadores analisados neste estudo é de que a origem dos mesmos pode influenciar sua capacidade de regulação fisiológica e o *turnover* de colágeno tipo II parece ser um fenômeno sensível e relevante para a identificação de alterações da homeostase articular. Enquanto o CTX-II, proveniente do metabolismo direto do colágeno tipo II, sustentou a identificação de diferenças significativas, a COMP, proveniente da MEC mas com relação indireta ao metabolismo do colágeno, não expressou diferenças no período analisado.

Conclusão

Os níveis séricos de COMP mensurados de forma basal não demonstram diferença significativa no comparativo entre atletas profissionais de futebol com e sem histórico de lesões articulares. Por sua vez, os níveis urinários do CTX-II apresentam maior concentração em atletas já lesionados, após uma média de 6.4 anos do episódio lesivo.

Mais estudos com maior tamanho amostral e delineamentos longitudinais são necessários para confirmar as hipóteses aqui apresentadas e contribuir para o uso efetivo destas ferramentas como indicadores de alterações potenciais em populações expostas ao alto risco de desenvolvimento de OA.

Referências Bibliográficas

1. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69(3):89-95.
2. Bauer DC, Hunter DJ, Abramson SB, et al. Classification of osteoarthritis biomarkers: a proposed approach. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006;14(8):723-727.
3. van Spil WE, Szilagyí IA. Osteoarthritis year in review 2019: biomarkers (biochemical markers). *Osteoarthritis Cartilage.* 2020;28(3):296-315.
4. Tran G, Smith TO, Grice A, Kingsbury SR, McCrory P, Conaghan PG. Does sports participation (including level of performance and previous injury) increase risk of osteoarthritis? A systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2016;50(23):1459-1466.
5. Driban JB, Hootman JM, Sitler MR, Harris KP, Cattano NM. Is Participation in Certain Sports Associated With Knee Osteoarthritis? A Systematic Review. *J Athl Train.* 2017;52(6):497-506.
6. Lee HH, Chu CR. Clinical and Basic Science of Cartilage Injury and Arthritis in the Football (Soccer) Athlete. *Cartilage.* 2012;3(1 Suppl):63S-8S.
7. Shepard GJ, Banks AJ, Ryan WG. Ex-professional association footballers have an increased prevalence of osteoarthritis of the hip compared with age matched controls despite not having sustained notable hip injuries. *Br J Sports Med.* 2003;37(1):80-81.
8. Murray C, Marshall M, Rathod T, Bowen CJ, Menz HB, Roddy E. Population prevalence and distribution of ankle pain and symptomatic radiographic ankle osteoarthritis in community dwelling older adults: A systematic review and cross-sectional study. *PLoS One.* 2018;13(4):e0193662.
9. Arliani GG, Astur DC, Yamada RK, et al. Early osteoarthritis and reduced quality of life after retirement in former professional soccer players. *Clinics (Sao Paulo).* 2014;69(9):589-594.
10. Bay-Jensen AC, Reker D, Kjølgaard-Petersen CF, et al. Osteoarthritis year in review 2015: soluble biomarkers and the BIPED criteria. *Osteoarthritis Cartilage.* 2016;24(1):9-20.
11. Hosnijeh FS, Runhaar J, van Meurs JB, Bierma-Zeinstra SM. Biomarkers for osteoarthritis: Can they be used for risk assessment? A systematic review. *Maturitas.* 2015;82(1):36-49.

12. Hao HQ, Zhang JF, He QQ, Wang Z. Cartilage oligomeric matrix protein, C-terminal cross-linking telopeptide of type II collagen, and matrix metalloproteinase-3 as biomarkers for knee and hip osteoarthritis (OA) diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(5):726-736.
13. Hoch JM, Mattacola CG, Medina McKeon JM, Howard JS, Lattermann C. Serum cartilage oligomeric matrix protein (sCOMP) is elevated in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19(12):1396-1404.
14. International Olympic Committee Injury and Illness Epidemiology Consensus Group, Bahr R, Clarsen B, et al. International Olympic Committee Consensus Statement: Methods for Recording and Reporting of Epidemiological Data on Injury and Illness in Sports 2020 (Including the STROBE Extension for Sports Injury and Illness Surveillance (STROBE-SIIS)) [published correction appears in *Orthop J Sports Med*. 2020 Dec 28;8(12):2325967120984266]. *Orthop J Sports Med*. 2020;8(2):2325967120902908.
15. McKinley TO, Borrelli J Jr, D'Lima DD, Furman BD, Giannoudis PV. Basic science of intra-articular fractures and posttraumatic osteoarthritis. *J Orthop Trauma*. 2010;24(9):567-570.
16. von Porat A, Roos EM, Roos H. High prevalence of osteoarthritis 14 years after an anterior cruciate ligament tear in male soccer players: a study of radiographic and patient relevant outcomes. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(3):269-273.
17. Catterall JB, Stabler TV, Flannery CR, Kraus VB. Changes in serum and synovial fluid biomarkers after acute injury (NCT00332254). *Arthritis Res Ther*. 2010;12(6):R229.
18. The enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Bulletin of the World Health Organization, 1976.
19. Verma P, Dalal K. Serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in knee osteoarthritis: a novel diagnostic and prognostic biomarker. *J Orthop Res*. 2013;31(7):999-1006.
20. Mazar M, Best TM, Cesaro A, Lespessailles E, Toumi H. Osteoarthritis biomarker responses and cartilage adaptation to exercise: A review of animal and human models. *Scand J Med Sci Sports*. 2019;29(8):1072-1082.
21. Andersson ML, Thorstensson CA, Roos EM, Petersson IF, Heinegård D, Saxne T. Serum levels of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) increase temporarily

- after physical exercise in patients with knee osteoarthritis. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2006;7:98.
22. Saxne T, Heinegård D. Cartilage oligomeric matrix protein: a novel marker of cartilage turnover detectable in synovial fluid and blood [published correction appears in *Br J Rheumatol* 1993 Mar;32(3):247]. *Br J Rheumatol.* 1992;31(9):583-591.
 23. Mateer JL, Hoch JM, Mattacola CG, Butterfield TA, Lattermann C. Serum Cartilage Oligomeric Matrix Protein Levels in Collegiate Soccer Athletes over the Duration of an Athletic Season: A Pilot Study. *Cartilage.* 2015;6(1):6-11.
 24. Hoch JM, Mattacola CG, Bush HM, Medina McKeon JM, Hewett TE, Lattermann C. Longitudinal documentation of serum cartilage oligomeric matrix protein and patient-reported outcomes in collegiate soccer athletes over the course of an athletic season. *Am J Sports Med.* 2012;40(11):2583-2589.
 25. Neidhart M, Müller-Ladner U, Frey W, et al. Increased serum levels of non-collagenous matrix proteins (cartilage oligomeric matrix protein and melanoma inhibitory activity) in marathon runners. *Osteoarthritis Cartilage.* 2000;8(3):222-229.
 26. Kim HJ, Lee YH, Kim CK. Changes in serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP), plasma CPK and plasma hs-CRP in relation to running distance in a marathon (42.195 km) and an ultra-marathon (200 km) race. *Eur J Appl Physiol.* 2009;105(5):765-770.
 27. Firner S, Zaucke F, Heilig J, et al. Impact of knee joint loading on fragmentation of serum cartilage oligomeric matrix protein. *J Orthop Res.* 2020;38(8):1710-1718.
 28. Niehoff A, Müller M, Brüggemann L, et al. Deformational behaviour of knee cartilage and changes in serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) after running and drop landing. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011;19(8):1003-1010.
 29. Niehoff A, Kersting UG, Helling S, et al. Different mechanical loading protocols influence serum cartilage oligomeric matrix protein levels in young healthy humans. *Eur J Appl Physiol.* 2010;110(3):651-657.
 30. Kumahashi N, Swärd P, Larsson S, Lohmander LS, Frobell R, Struglics A. Type II collagen C2C epitope in human synovial fluid and serum after knee injury--associations with molecular and structural markers of injury. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015;23(9):1506-1512.
 31. Dahlberg L, Roos H, Saxne T, et al. Cartilage metabolism in the injured and uninjured knee of the same patient. *Ann Rheum Dis.* 1994;53(12):823-827.

32. Kühne SA, Neidhart M, Everson MP, et al. Persistent high serum levels of cartilage oligomeric matrix protein in a subgroup of patients with traumatic knee injury. *Rheumatol Int.* 1998;18(1):21-25.
33. Laudon J, Whittaker JL, Ren G, Jaremko JL, Emery CA, Krawetz RJ. Serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) expression in individuals who sustained a youth sport-related intra-articular knee injury 3-10 years previously and uninjured matched controls. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019;27(2):286-293.
34. Lohmander LS, Saxne T, Heinegård DK. Release of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) into joint fluid after knee injury and in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 1994;53(1):8-13.
35. Martel-Pelletier J, Boileau C, Pelletier JP, Roughley PJ. Cartilage in normal and osteoarthritis conditions. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22(2):351-384.
36. Christgau S, Garner P, Fledelius C, et al. Collagen type II C-telopeptide fragments as an index of cartilage degradation. *Bone.* 2001;29(3):209-215.
37. Struglics A, Larsson S, Kumahashi N, Frobell R, Lohmander LS. Changes in Cytokines and Aggrecan ARGS Neoepitope in Synovial Fluid and Serum and in C-Terminal Crosslinking Telopeptide of Type II Collagen and N-Terminal Crosslinking Telopeptide of Type I Collagen in Urine Over Five Years After Anterior Cruciate Ligament Rupture: An Exploratory Analysis in the Knee Anterior Cruciate Ligament, Nonsurgical Versus Surgical Treatment Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(7):1816-1825.
38. Amoako AO, Pujalte GG. Osteoarthritis in young, active, and athletic individuals. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2014;7:27-32. Published 2014 May 22.
39. Jorge PB, Sprey JWC, Runco GM, Lima MV, Severino NR, Santili C. Difference in Articular Degeneration Depending on the Type of Sport. *Rev Bras Ortop (Sao Paulo).* 2019;54(5):509-515.
40. O'Kane JW, Hutchinson E, Atley LM, Eyre DR. Sport-related differences in biomarkers of bone resorption and cartilage degradation in endurance athletes. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006;14(1):71-76.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo de condições de saúde exige o reconhecimento da complexidade e multifatoriedade que as rege, ou seja, estamos diante de inúmeros fatores de risco e possibilidades de interação na gênese desses problemas. Com isso claro, é necessário aumentar os esforços na tentativa de compreender os elementos envolvidos e buscar por alternativas de minimização dos riscos.

A identificação de ferramentas que possam contribuir para a identificação de estágios iniciais da doença ou sinais de alteração com potencial de agravamento se tornaram essenciais na tentativa de minimizar danos. Na Osteoartrite isso não é diferente. Apesar da grande quantidade de contribuições científicas na área ainda recaímos sobre recomendações gerais para “freiar” o avanço da doença. Será que em condições de grande espectro, como essa, as recomendações gerais são realmente as mais efetivas? Por que não explorar os nichos de risco já reconhecidos?

O foco em populações de risco pode se baseiar em diversas frentes, desde estratégias de intervenção diretas na modulação de fatores de risco evidenciados, como por exemplo, programas específicos de minimização dos riscos de lesões articulares para atletas de futebol, ou indiretas, como ajustes e simplificações na transmissão de informações sobre o tema buscando atingir adequadamente o público-alvo.

Nossos trabalhos visaram somar, mesmo que de forma mínima, para a síntese de informações sobre a temática e também na capacidade de identificação das alterações precoces relacionadas a doença. Por mais distante que isso se apresente da prática, acreditamos que nossos esforços possam ser úteis na composição de uma base científica sólida que futuramente consiga testar e aplicar estratégias de redução dos riscos e prejuízos proporcionados pela Osteoartrite.

Também é fato e válido ressaltar que o momento enfrentado durante um dos anos de desenvolvimento desta dissertação coincidiu com o ápice da pandemia de COVID-19 no mundo e um prolongado cenário negativo no Brasil. Este fator afetou de forma direta a ideia inicial do projeto que contava com a composição de mais dois grupos, com e sem lesões articulares, compostos por sujeitos saudáveis mas que não desempenhavam esportes a nível profissional. A situação epidemiológica e a responsabilidade com os prazos deste trabalho não permitiram a coleta destas informações. Como abordado no Estudo 2 essa limitação influenciou nossa capacidade de discussão e hipotetização de alguns resultados em nossa pesquisa. No entanto, acreditamos que o objetivo principal

foi cumprido, permitindo contribuições para futuros estudos com maior aprofundamento do tema.

APÊNDICE I – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado a participar da pesquisa **“A influência da prática do futebol na expressão sistêmica de biomarcadores de degradação articular em atletas profissionais: um estudo transversal”** por ser atleta, homem, saudável, com idade entre 15 e 35 anos, integrante de categorias de formação ou elenco profissional de um clube de futebol, participando das atividades regulares de treinamento e competições propostas pelo clube. A participação é voluntária e a qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Essa recusa não trará nenhum prejuízo na sua relação com o pesquisador ou com a instituição que forneceu os dados.

Responsáveis pelo projeto:

Prof^a. Dr^a Paula Regina Mendes da Silva Serrão – Orientador e coordenador do projeto

André Luís Simões Zacharias – Aluno de Mestrado e pesquisador responsável por este projeto.

O objetivo deste estudo será: avaliar a influência do esporte de alto rendimento na expressão sérica e urinária de biomarcadores de degradação articular em atletas profissionais de futebol, comparando-os a sujeitos saudáveis não praticantes de modalidades esportivas de alto rendimento, contribuindo para a identificação precoce de processos degenerativos nas articulações de membros inferiores.

Caso aceite participar deste estudo, inicialmente você responderá a uma ficha de avaliação com objetivo de coletar dados antropométricos (peso e altura), demográficos (idade), histórico de lesão articular detalhado, dominância e dados sobre a caracterização do treinamento (volume, intensidade, posição em que atua). Após isto, realizará uma avaliação física da força e potência muscular em um dinamômetro isocinético hidráulico e uma avaliação da composição corporal por meio do método de absorciometria por emissão de raios-x de dupla energia (DEXA). Por último, serão realizadas as coletas de sangue e urina para verificação dos níveis séricos e urinários de biomarcadores de

degradação articular, respectivamente, COMP (proteína oligomérica da matriz da cartilagem) e CTX-II (C-telopeptídeo de colágeno tipo II).

- 1- Todo o processo de avaliação será realizado pelo aluno de Mestrado em Fisioterapia André Luís Simões Zacharias.
- 2- Como benefício direto da participação neste estudo tem-se que os resultados serão fornecidos após a análise das variáveis de avaliação física e laboratorial, a fim de que você possa saber como está seu desempenho físico e a concentração sistêmica de biomarcadores de degradação articular. Essas avaliações nos permitirão compreender melhor como essas variáveis se relacionam com o desenvolvimento precoce de doenças degenerativas nas principais articulações dos membros inferiores (quadril, joelho e tornozelo). Além disso, será possível ter informações sobre a composição corporal, ou seja, medidas de massa magra, massa de gordura e massa óssea.
- 3- Os dados serão tratados de forma anônima e confidencial, ou seja, em nenhum momento será divulgado o nome completo em qualquer fase do estudo, a menos que seja escrito uma autorização para este procedimento. Os dados coletados poderão ter seus resultados divulgados em eventos, revistas e/ou trabalhos científicos.
- 4- Não haverá nenhuma forma de remuneração pela participação no experimento e os dados obtidos serão de propriedade exclusiva do pesquisador podendo estes serem divulgados de forma anônima, a critério dos mesmos.
- 5- Caso eventuais gastos extras sejam apresentados pelos voluntários, esses serão ressarcidos, ou seja, será feita a compensação material, exclusivamente de despesas do participante e seus acompanhantes, quando necessário, tais como transporte e alimentação.
- 6- Caso aceite participar, está assegurado o direito de ressarcimento e indenização no caso de quaisquer danos eventualmente causados pela participação nesta pesquisa.
- 7- Os riscos de participação na pesquisa são, possivelmente, sentir alguma dor muscular após a avaliação da força e potência muscular no isocinético e algum incômodo no momento da coleta de sangue. Caso a dor muscular permaneça e lhe cause alguma inconveniência está assegurado o atendimento fisioterapêutico. Além disso, para qualquer mal-estar ou sensação de desmaio proveniente do processo de avaliação da coleta sanguínea está assegurado atendimento médico.

- 8- A participação neste estudo é voluntária e caso você se sinta desconfortável para realizar a avaliação proposta terá liberdade para desistir da participação sem que isso lhe cause quaisquer prejuízos.
- 9- Você receberá uma cópia desse consentimento, onde consta o endereço eletrônico e o telefone do pesquisador principal, em que pode tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação. Havendo qualquer questionamento neste momento ou futuramente os pesquisadores estarão à disposição para auxiliar.

DECLARO QUE ENTENDI OS OBJETIVOS, RISCOS E BENEFÍCIOS DE MINHA PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA E CONCORDO EM PARTICIPAR

O pesquisador me informou que o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UFSCar que funciona na Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos, localizada na Rodovia Washington Luiz, Km. 235 - Caixa Postal 676 - CEP 13.565-905 - São Carlos - SP – Brasil. Fone (16) 3351-8028. Endereço eletrônico: cephumanos@ufscar.br

São Carlos, ____ de _____ de 20__.

Assinatura do participante na pesquisa: _____

André Luís Simões Zacharias
CREFITO: 3/272052-F
Telefone: (16) 99758-2946

APÊNDICE II – Ficha de avaliação

Peso: _____ kg	Altura: _____ cm	IMC: _____ kg/m ²
Dominância: () D / () E		
Comorbidades: _____		
Histórico familiar de Osteoartrite? () Sim () Não Grau de parentesco? _____		

*Preencher com os dados do Departamento Médico do clube

Histórico geral de lesões (lesão e ano de ocorrência):

Histórico de lesões articulares (lesão e ano de ocorrência)

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____

Lesão	Período de Afastamento	Tipos de tratamentos
1		
2		
3		
4		
5		

Tempo total como atleta profissional de futebol: _____ anos

Posição em que atua (maior parte do tempo): _____

Frequência de treinamento por semana: _____ dias/semana (incluindo treinos físicos – academia – e no campo – técnico ou tático de uma semana habitual)

Tempo médio de cada treinamento: _____ minutos (treinos habituais – físicos ou técnicos/táticos)

Atividades físicas extras: _____ minutos (atividades físicas que não façam parte do planejamento de treino individual ou coletivo do clube – treinos extras)

ANEXO I – Aceite do Comitê de Ética



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: A INFLUÊNCIA DA PRÁTICA DO FUTEBOL NA EXPRESSÃO SISTÊMICA DE BIOMARCADORES DE DEGRADAÇÃO ARTICULAR EM ATLETAS PROFISSIONAIS: UM ESTUDO TRANSVERSAL

Pesquisador: ANDRE LUIS SIMOES ZACHARIAS

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 24128519.7.0000.5504

Instituição Proponente: Centro de Ciências Biológicas e da Saúde

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.773.180

Apresentação do Projeto:

Estudo observacional em que serão comparados atletas de futebol profissional (entre 15 e 35 anos) e indivíduos não praticantes de atividades esportivas de alto desempenho, quanto aos níveis de concentração sistêmica dos biomarcadores sCOMP (coleta de sangue) e uCTX-II (coleta de urina), composição corporal pelo método de Densitometria por Dupla Emissão de Raio-X (DEXA) e torque muscular através do dinamômetro. Serão coletados 48 sujeitos do sexo masculino, sendo 24 atletas e 24 controle.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Será objetivo primário deste estudo avaliar a influência do esporte de alto rendimento na expressão sistêmica de biomarcadores de degradação articular, sCOMP e uCTX-II, em atletas profissionais de futebol, comparando-os a sujeitos saudáveis não praticantes de modalidades esportivas de alto rendimento.

Objetivo Secundário:

O objetivo secundário será verificar se existe diferença nos níveis de concentração sistêmica dos mesmos biomarcadores quando comparados atletas adolescentes e adultos profissionais.

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235
Bairro: JARDIM GUANABARA **CEP:** 13.565-905
UF: SP **Município:** SAO CARLOS
Telefone: (16)3351-9685 **E-mail:** cephumanos@ufscar.br



Continuação do Parecer: 3.750.357

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os testes não oferecem nenhum risco a saúde do participante, porém há a possibilidade de um risco mínimo subjetivo, pois algumas perguntas podem remeter à algum desconforto. Além disso, o teste de força de preensão palmar pode levar a um leve cansaço após sua realização.

Benefícios: Como benefícios diretos da participação neste estudo, os resultados serão fornecidos logo após a avaliação, contendo informações sobre a força de preensão palmar, análise da presença ou não de hiper mobilidade articular, além da funcionalidade na realização de atividades de vida diária. A participação neste estudo contribuirá de forma direta na melhora das técnicas e ferramentas de avaliação e prevenção de possíveis lesões advindas da prática da ginástica artística, beneficiando também o participante futuramente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A proposta do projeto é relevante para área. O cronograma foi apresentado e está adequado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A folha de rosto está datada e assinada adequadamente. Foi apresentado o TCLE aos responsáveis e o Termo de assentimento de acordo aos preceitos éticos da resolução nº466/2012.

Recomendações:

Nada a recomendar.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto adequado.

Considerações Finais a critério do CEP:

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) em Seres Humanos recomenda que os pesquisadores responsáveis consultem as normas do CEP e a resolução nº 466 de 2012, disponíveis na página da Plataforma Brasil em caso de dúvidas.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1459448.pdf	25/10/2019 16:24:17		Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	25/10/2019 16:22:10	Isabela Bianchini Marolde	Aceito
Cronograma	cronograma.docx	25/10/2019 12:42:11	Isabela Bianchini Marolde	Aceito
Projeto Detalhado	Projeto.pdf	25/10/2019	Isabela Bianchini	Aceito

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.565-905

UF: SP

Município: SAO CARLOS

Telefone: (16)3351-9685

E-mail: cephumanos@ufscar.br



Continuação do Parecer: 3.750.357

/ Brochura Investigador	Projeto.pdf	12:38:26	Marolde	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_Assentimento.docx	25/10/2019 12:35:17	Isabela Bianchini Marolde	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_pais_assinam.docx	25/10/2019 12:34:56	Isabela Bianchini Marolde	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO CARLOS, 07 de Dezembro de 2019

**Assinado por:
Priscilla Hortense
(Coordenador(a))**

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235
Bairro: JARDIM GUANABARA CEP: 13.565-905
UF: SP Município: SAO CARLOS
Telefone: (16)3351-9685 E-mail: cephumanos@ufscar.br