

**Universidade Federal de São Carlos  
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde  
Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia**

**INFLUÊNCIA DA SÍNDROME DA APNEIA  
OBSTRUTIVA DO SONO SOBRE OS  
ASPECTOS FUNCIONAIS E  
INFLAMATÓRIOS DE INDIVÍDUOS COM  
OSTEOARTRITE DE JOELHO**

**ANDRESSA DA SILVA DE MELLO**

**São Carlos  
2013**

**ANDRESSA DA SILVA DE MELLO**

**INFLUÊNCIA DA SÍNDROME DA APNEIA  
OBSTRUTIVA DO SONO SOBRE OS  
ASPECTOS FUNCIONAIS E  
INFLAMATÓRIOS DE INDIVÍDUOS COM  
OSTEOARTRITE DE JOELHO**

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

*Área de concentração: Processos de Avaliação e Intervenção em Fisioterapia*

**Orientadora:** Profa. Dra. Stela Márcia Mattiello

**Co-orientadora:** Profa. Dra. Lia Rita Bittencourt

**São Carlos  
2013**

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

M527is

Mello, Andressa da Silva de.

Influência da síndrome da apneia obstrutiva do sono sobre os aspectos funcionais e inflamatórios de indivíduos com osteoartrite de joelho / Andressa da Silva de Mello. -- São Carlos : UFSCar, 2013.

144 f.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2013.

1. Osteoartrite. 2. Síndrome das apnéias do sono. 3. Força muscular. 4. Citocinas. I. Título.

CDD: 616.7223 (20<sup>a</sup>)

FOLHA DE APROVAÇÃO

Membros da Banca Examinadora para Defesa de Tese de Doutorado de ANDRESSA DA SILVA MELLO, apresentada ao programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos, em 08 de outubro de 2013.

Banca Examinadora



Profa. Dra. Stela Márcia Mattiello  
(UFSCar)



Prof. Dr. Ibsen Bellini Coimbra  
(UNICAMP)



Profa. Dra. Andrea Maculano Esteves  
(UNICAMP)



Prof. Dr. Thiago Luiz de Russo  
(UFSCar)



Profa. Dra. Aparecida Maria Catai  
(UFSCar)

**Universidade Federal de São Carlos  
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde  
Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia**

**Coordenadora do Programa de Pós-Graduação:**

Profa. Dra. Stela Márcia Mattiello

**Vice-coordenadora do Programa de Pós-Graduação:**

Profa. Dra. Audrey Borghi e Silva

*Esta tese de Doutorado foi realizada no Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos no período de março/2011 a outubro/2013 com apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), processos: 10/19437-1 (Bolsa Doutorado), 11/06619-7 (Auxílio Pesquisa), 2011/19113-4 e 2013/04544-5 (Treinamento Técnico).*

*“Um sonho que se sonha só é só um sonho que se  
sonha só, mas um sonho que se sonha junto se  
torna realidade”  
(Raul Seixas)*

## *Dedicatória*

*Aos meus Pais, Leiva e José Antônio*

*Saibam que a minha vitória é também de vocês. Pois apesar da distância física, o suporte emocional sempre foi constante ao longo desta jornada. Sou grata a todo o esforço dedicado à minha educação e criação que contribuiu para o meu desenvolvimento profissional e pessoal. Sou muito feliz e orgulhosa por vos ter como meus Pais, exemplos para a minha vida.*

*À minha irmã, Vanessa*

*Mesmo distante você foi importante pelas suas palavras de carinho e conforto nas horas difíceis. Mais que uma Irmã és: Amiga, Conselheira e Companheira... Tenho muito carinho por você.*



*Ao meu esposo Marco Túlio de Mello,  
Sua presença constante e suas ideias brilhantes me  
impulsionam ao mundo científico e com sua paciência, seu  
carinho e o seu companheirismo tornou o caminho desta  
jornada mais curto, muito obrigada por tudo. E saiba que eu  
vou Te Amar por toda a minha vida!*

*Ao meu filho Marco Antônio  
Fonte de luz e divina inspiração!!!  
Com você aprendi a viver cada instante como se fosse o único.  
Seu choro, seu sorriso, sua manha e suas primeiras palavras  
foram fonte de inspiração para o andamento e conclusão deste  
trabalho.*

## *Agradecimento Especial*

*A minha orientadora, Profa. Dra. Stela Marcia Mattiello, Mãe, amiga, acolhedora e eterna professora. Você foi essencial para que esta tese tivesse início, desenvolvimento e conclusão. Você, pela sua dedicação e motivação, é um exemplo de profissional! Irei levar isso para toda a minha vida, esteja eu onde eu estiver. Muito obrigada pela confiança, a paciência e por todo o aprendizado. Serei eternamente grata a você por todos os incentivos e conselhos sugeridos nesta tese.*

## *Agradecimentos*

*Muitos contribuíram para a conclusão desta tese, porém nada seria possível sem a dedicação dos voluntários, que com o compromisso e disponibilidade, proporcionam o progresso da Ciência.*

*Agradeço aos membros da banca, por aceitarem o convite de participarem desse momento de extrema importância para mim e por contribuírem com minha formação profissional.*

*A Deus,*

*Pela saúde plena de todos os dias e pela proteção que só o Pai Eterno sabe dar.*

*A minha Família,*

*Pelo carinho, o apoio e pelo pensamento positivo que, no final, tudo dá certo. Vocês são indispensáveis para um bem estar físico e psíquico.*

*A minha co-orientadora Profa. Dra. Lia Rita Azeredo Bittencourt, pelo incentivo e ajuda constante em todas as fases desta tese. Muito obrigada!*

*Ao Prof. Dr. Sergio Tufik, por proporcionar momentos incríveis em busca do conhecimento sobre a ciência do sono. Muito obrigada por todas as oportunidades para aprender mais sobre o assunto.*

*A minha grande Amiga e Irmã Mari,*

*A sua presença tem sido constante desde minha infância até ao presente momento. Muito obrigada pelos seus conselhos, seu companheirismo e pela sua dedicação para cuidar de mim. Ninguém melhor do que você me conhece!*

*Às famílias Corgosinho e Mandl, em especial a Isa Lucia, Rafael Mandl e a Marisa, pelos conselhos e pelo carinho recebido.*

*Ao meu sogro Mario Lúcio, pelo carinho e atenção.*

*Aos meus primos Stella Peccin e Ricardo Giusti, que acompanharam a minha trajetória desde o início dessa jornada há 8 anos e foram sempre motivadores e incentivadores para a busca do conhecimento, Muito Obrigada!*

*A minha vovó Ana Leonilda*

*Pelas orações diárias, pela atenção com minha Família e em que me espelho sempre pela energia que tens!!! Nunca está cansada, está tudo sempre bom!!!*

*Ao meu cunhado Diego*

*Pela amizade e paciência.*

*A todos os professores do Curso de Pós-Graduação em Fisioterapia*

*Cada um de vocês teve uma participação especial na minha formação.*

*Aos companheiros de trabalho Roberta Pitta e Sebastião Gávea Junior.*

*Obrigado por compartilharem comigo todas as certezas e incertezas ao longo do desenvolvimento e conclusão deste trabalho. Vocês foram pessoas chaves para a conclusão desta tese. Obrigada pela vossa amizade e confiança.*

*Aos Colegas Luiz Fernando, Gisele, Glaucia, Mariana, Walter, Carolina e Michele,*

*Obrigado pela convivência e pela troca de experiências ao longo desses anos. Vocês são pessoas inesquecíveis. Obrigada pela vossa amizade.*

*Aos Colegas Paula Serrão e Fernando Vasilseac  
Pela amizade e pela confiança, pelas trocas de ideias e pelas conversas agradáveis e acolhedoras, assim como pela dedicação e paciência, sem dúvida foram essenciais para a realização e finalização desta tese. Muito obrigada pela amizade e pela ajuda que sempre precisei.*

*A colega e amiga de longa data Profa. Dra. Francieli Ruiz,*

*Obrigada pela ajuda e toques finais desta tese.*

*Aos amigos e funcionários do Centro de Estudo em Psicobiologia e Exercício, e do Centro de Estudo Multidisciplinar em Sono e Acidentes,*

*Gostaria de agradecer a todos apoio e incentivo no processo dessa tese. Muito obrigada pelas conversas, pelos conselhos, pela cumplicidade, pelas risadas e por também terem compartilhado as tristezas. Obrigada por existirem e fazerem parte da minha vida como grandes amigos. Vocês fazem parte da minha trajetória acadêmica. "Sem vocês eu nada seria..."*

*Ao Claudio e a Heloisa,*

*Muito obrigada pela ajuda constante nas dúvidas sobre a Pós-Graduação.*

*Ao Prof. Dr. Fabio Lira,*

*Pela sua paciência e amizade para atender sempre os meus pedidos e dúvidas sobre as citocinas.*

*A Glorinha, à Maria e ao Ernani*

*Pela paciência para atender sempre os meus pedidos e pelo carinho recebido ao longo desta jornada.*

*A Afip e à Fapesp*

*O vosso auxílio financeiro à pesquisa foi importante e fundamental para a realização desta tese. Muito obrigada!*



*"A mente que se abre a uma nova ideia, jamais  
retorna ao seu tamanho original"*

*(Albert Einstein)*

## SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas.....	xviii
Lista de Figura.....	xix
Lista de Tabelas.....	xx
Resumo.....	xxi
Abstract.....	xxii
1. Contextualização.....	1
2. Estudo I.....	20
3. Estudo II.....	47
4. Estudo III.....	71
5. Considerações finais.....	94
6. Atividades Desenvolvidas no Período de Doutorado.....	96
Anexo I: Manuscrito submetido ao periódico <i>Osteoarthritis and Cartilage</i> .....	100
Apêndice I: Aprovação do Comitê de Ética.....	132
Apêndice II: Termo de Consentimento.....	134
Apêndice III: Aprovação do <i>Clinical Trial</i> .....	137
Apêndice IV: Questionário WOMAC.....	140
Apêndice V: Artigo da Qualificação do Doutorado.....	143

## LISTA DE ABREVIATURAS

NREM:	Sono não REM.....	2
REM:	“ <i>Rapid eye movements</i> ” (movimento rápido dos olhos).....	2
SOL:	Sono de Ondas Lentas.....	2
SAOS:	Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono.....	3
AASM:	Academia Americana de Medicina do Sono.....	4
PSG:	Polissonografia.....	4
IAH:	Índice de Apneia e Hipopneia.....	4
OA:	Osteoartrite.....	5
WOMAC:	“ <i>Western Ontario McMaster Osteoarthritis Index</i> ”.....	7
IL:	Interleucina.....	8
TNF:	Fator de necrose tumoral.....	9
TGF- $\beta$ :	Fator $\beta$ transformador de crescimento.....	9
ECG:	Eletroencefalograma.....	26
EOG:	Eletro-oculograma.....	26
GLM:	“ <i>General Linear Model</i> ” .....	29
IMC:	Índice de Massa Corporal.....	30

## LISTA DE FIGURAS

### Estudo I

- Figura 1 Fluxograma dos voluntários..... 25
- Figura 2 Questionário WOMAC. Dados apresentados em média±DP. *General Linear Model* (GLM), seguido do teste de Tukey. A significância assumida foi de  $p \leq 0,05$ . \*Difere do G1; &Difere do G2; #Difere do G3..... 33

### Estudo II

- Figura 1 Fluxograma dos voluntários..... 53

### Estudo III

- Figura 1 Fluxograma dos voluntários..... 76
- Figura 2 Citocinas pró-inflamatórias detectadas no soro. Dados apresentados em média±DP. *General Linear Model* (GLM). IL: Interleucina..... 81
- Figura 3 Citocinas anti-inflamatórias detectada no soro. Dados apresentados em média±DP. *General Linear Model* (GLM), seguido do teste de Tukey. A significância adotada foi de  $p \leq 0,05$ . \*Difere do G1. IL: Interleucina; TGF: Fator de transformação do crescimento..... 82
- Figura 4 Teste de correlação de *Pearson* para os parâmetros de TGF- $\beta$  e IAH..... 83

## LISTA DE TABELAS

### **Estudo I**

Tabela 1	Características dos pacientes.....	30
Tabela 2	Padrão de Sono avaliado por meio da PSG.....	31
Tabela 3	Média do Pico de torque normalizado pelo peso corporal .....	35

### **Estudo II**

Tabela 1	Características dos pacientes.....	58
Tabela 2	Pico de torque durante a contração isométrica máxima, torque exercido, coeficiente de variação e desvio padrão durante a contração submáxima isométrica dos extensores de joelho.....	59

### **Estudo III**

Tabela 1	Características dos pacientes.....	80
----------	------------------------------------	----

## RESUMO

**Introdução:** A osteoartrite (OA) é um dos grandes problemas de saúde e a sua prevalência tem aumentado nas últimas décadas, bem como, vem sendo associada aos distúrbios de sono. Tem sido demonstrado que a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) está relacionada com a OA e as alterações de sono podem modificar os aspectos físicos e funcionais da doença. **Objetivo:** O objetivo do presente estudo foi o de verificar a influência da SAOS sobre o torque extensor do joelho, a dor, a rigidez, a função física, o controle neuromuscular e a resposta inflamatória em homens com OA de joelho em graus iniciais. **Métodos:** Participaram do presente estudo 60 voluntários do sexo masculino, com idade entre 40 e 70 anos, distribuídos em quatro grupos: G1 (n=15): sem OA e sem SAOS; G2 (n=15): sem OA e com SAOS; G3 (n=15): com OA e sem SAOS; G4 (n=15): com OA e com SAOS. Todos os voluntários realizaram exame de raio-x de joelho, a polissonografia, responderam ao questionário WOMAC e realizaram o teste no dinamômetro isocinético para avaliação do pico de torque extensor do joelho isométrico (60°), concêntrico e excêntrico (90°/s e 180°/s) e o teste de força submáxima, bem como, foi coletado sangue da fossa antecubital para análise das citocinas (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  e TGF- $\beta$ ). As comparações das médias foram realizadas por meio do *General Linear Model*. **Resultados:** Para os dados referentes ao padrão de sono, os voluntários apresentaram diferença entre os grupos para o estágio 1, sendo que, o G2 e G4 apresentaram uma maior porcentagem do estágio 1 quando comparado com o G1. O número de despertares foi maior no G4, que diferiu do G1, sendo que o mesmo ocorreu para o G2 que diferiu do G1. Em relação aos dados do questionário WOMAC (dor, rigidez, função física) pode-se observar que para todos os domínios o G4 apresentou maiores valores em relação aos grupos G1 e G2. Para o torque extensor do joelho nas avaliações isométrica e isocinética concêntrica, foi observado menores valores no G4 em relação aos G1 e G2. No entanto para a flutuação da força submáxima não encontramos diferença entre os grupos. Na análise dos marcadores inflamatórios encontramos uma redução dos níveis do TGF- $\beta$  no G2 e no G4 quando comparados com o G1, no entanto para as demais citocinas não encontramos diferença entre os grupos. **Conclusão:** Podemos concluir que a SAOS influenciou no torque extensor isométrico e concêntrico, na dor, na rigidez, na função física e no TGF- $\beta$ , no entanto, não influenciou no controle neuromuscular e nos demais marcadores inflamatórios (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 e TNF- $\alpha$ ) de pacientes com OA em graus iniciais, demonstrando que, já nos graus iniciais da OA a SAOS pode promover algumas alterações funcionais e inflamatórias nessa população estudada.

**Palavras-Chave:** osteoartrite, SAOS, força muscular, WOMAC, citocinas.

## ABSTRACT

**Introduction:** Osteoarthritis (OA) is one of the major health problems and its prevalence has increased in recent decades as well, has been associated with sleep disturbances. It has been shown that chronic obstructive sleep apnea (OSA) is related to osteoarthritis, and sleep disturbances that may modify the physical and functional aspects of the disease. **Objective:** The aim of this study was to evaluate the influence of OSA on knee extensor torque, pain, stiffness, physical function, neuromuscular control and the inflammatory response in men with knee OA in early grades. **Methods:** The study included 60 male volunteers, aged between 40 and 70 years, divided into four groups: G1 (n=15): without OA and without OSA; G2 (n=15): without OA and with OSA; G3 (n=15): with OA and without OSA; G4 (n=15): with OA and with OSA. All volunteers were examined x-ray knee, polysomnography, responded to the WOMAC questionnaire and performed the test on the isokinetic dynamometer for evaluation of the peak knee extensor torque isometric (60°), concentric and eccentric (90°/s and 180°/s) and submaximal strength test, and blood was collected from the antecubital fossa for analysis of cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta$ ). Comparisons of means were performed using General Linear Model. **Results:** For data on the sleep pattern, volunteers showed differences between groups for stage 1, and the G2 and G4 showed a higher percentage of stage 1 when compared with the G1. The number of awakenings was higher in G4, which significantly differed from G1, and the same happened to differ from G1 to G2. Regarding data WOMAC (pain, stiffness, physical function) can be observed that for all domains G4 showed higher values for the groups G1 and G2. For the knee extensor torque evaluations isometric and concentric isokinetic was observed at lower values compared to G4 and G2 with G1. However for the fluctuation of submaximal strength we found no difference between groups. In the analysis of inflammatory markers found reduced levels of TGF- $\beta$  in G2 and G4 compared with G1, however for the other cytokines we found no difference between groups. **Conclusion:** We conclude that OSA influenced extensor torque isometric, concentric, in pain, stiffness, physical function and TGF- $\beta$ , however, no influence on neuromuscular control and the other inflammatory markers (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 and TNF- $\alpha$ ) in patients with OA in degrees initial, demonstrating that, as in the initial degree of OA the OSA may promote some inflammatory and functional changes in this population.

**Keywords:** Osteoarthritis, OSA, muscle strength, WOMAC, cytokines.

# *1. Contextualização*

---

---



O sono é fundamental para a manutenção da saúde mental, emocional e física, sendo considerado um estado funcional, cíclico e reversível, que está presente em todas as faixas etárias e na maioria das espécies animais (Rechtschaffen et al., 1989). O ciclo vigília-sono é regulado pelo ritmo circadiano, o qual é modulado pelos estímulos externos (como por exemplo, a luz). Nos seres humanos, esse ciclo é de 24 horas, sendo oito horas de sono, aproximadamente, alternadas com um período de, aproximadamente, 16 horas de vigília.

O sono é composto por duas fases, sendo o sono NREM (*non rapid eye movement*) e o REM (*rapid eye movement*). O sono NREM é dividido em três estágios, N1, N2 e N3, sendo o N3 também chamado de sono de ondas lentas (SOL). Durante o período de sono ocorrem de 4 a 6 ciclos durante a noite, e que se alternam em intervalos que variam de 70 a 110 minutos, dependendo do tempo total do sono (Silva, 1996).

Um ciclo normal de sono, geralmente, inicia-se após a vigília relaxada com o estágio N1, seguido do estágio N2 e, aproximadamente após 45 minutos do início do sono, ocorre gradualmente uma evolução para o estágio N3. Cerca de 45 minutos após o N3 ocorre a superficialização do sono para o estágio N2 e, em seguida, o primeiro episódio de sono REM, o qual permanece por cerca de 2 a 5 minutos, delimitando o final do ciclo (Iber et al., 2007).

Estudos epidemiológicos indicam que o tempo total de sono de um adulto no ano de 1960 era de 8,0 a 8,9 horas por noite (Kripke, 1979), enquanto que em 2000 esse período foi progressivamente reduzido para 6,9 a 7,0 horas (*National Sleep Foundation*, 2001-2002). Acredita-se que essa alteração comportamental da população deva-se principalmente à exposição constante à luz artificial e às atividades interativas, como a televisão e a internet, associadas às pressões

socioeconômicas presentes na sociedade, bem como, os distúrbios de sono também alteram esse tempo de sono.

Em razão dos inúmeros distúrbios de sono, foi implementada a Classificação Internacional de Distúrbios de Sono (*International Classification of Sleep Disorders*). Dentre os principais distúrbios de sono que afetam a população destacam-se a insônia, a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS), a síndrome das pernas inquietas e os movimentos periódicos das pernas, a narcolepsia e as parassonias (AASM, 2005).

Um estudo epidemiológico realizado recentemente na cidade de São Paulo, que investigou o padrão de sono de 1.042 voluntários, revelou que 70% desta população apresentou alguma queixa de sono e também demonstraram que 32,8% da população estudada apresentou SAOS (Tufik et al., 2010) demonstrando, dessa forma, que as alterações de sono estão presentes no contexto de saúde pública, por afetarem grande parte da população em geral.

A SAOS é caracterizada por eventos recorrentes de obstrução das vias aéreas superiores durante o sono, associados a sinais e sintomas clínicos. A obstrução pode manifestar-se de uma forma evolutiva contínua, envolvendo um despertar relacionado ao esforço respiratório aumentado, a uma limitação, redução (hipopneia) ou cessação completa (apneia) do fluxo aéreo na presença dos movimentos respiratórios. A interrupção da ventilação resulta, em geral, em dessaturação da oxihemoglobina (Bittencourt, 2008). Os eventos são com frequência finalizados por despertares, o que provoca a fragmentação do sono, a qual, propicia uma baixa qualidade e eficiência de sono (Iber et al., 2007).

Um dos principais fatores responsáveis pela SAOS é o excesso de peso (Romero-Corral et al., 2010). Em um estudo recente realizado na cidade de São

Paulo (Tufik et al., 2010), 32,9% dos 1042 participantes apresentaram SAOS, que mostrou-se mais frequente em homens (40,6% em homens vs 26,1% em mulheres), em indivíduos com idade acima de 50 anos e com maior grau de obesidade (frequência de 64,1% em indivíduos com índice de massa corporal (IMC) maior do que 35 kg/m<sup>2</sup>).

Nesse contexto, o excesso de peso é responsável por mais da metade da prevalência da SAOS. Entretanto, o impacto do índice de massa corporal na SAOS é menos importante em pacientes com idades acima de 60 anos (Canapari et al., 2011). As alterações de massa corporal têm sido associadas com a gravidade da SAOS (Garcia et al., 2011). Em indivíduos sem SAOS ou com SAOS leve, um ganho de 10% no peso corporal aumenta seis vezes a chance de desenvolver SAOS moderada ou grave (Peppard et al., 2000). O gênero masculino é o mais afetado devido às diferenças anatômicas das vias aéreas superiores e cervical, perfil hormonal e distribuição adiposa do tipo central (tronco e pescoço) (Aloé, 2000).

O diagnóstico da SAOS é feito por meio do exame de polissonografia (PSG) que fornece o índice de apneia e hipopneia (IAH), sendo utilizado para o diagnóstico da mesma. A SAOS leve é caracterizada por um baixo IAH, entre 5 e 15 eventos de apneia ou hipopneia por hora de sono, e associada à sonolência diurna leve, ou seja, durante as atividades que exigem pouca atenção como assistir televisão, ler ou viajar na condição de passageiro. A SAOS moderada é caracterizada por um IAH entre 15 e 30 eventos por hora, associada com a sonolência diurna durante as atividades que exigem alguma atenção como em reuniões ou apresentações, comprometendo a função social ou ocupacional. Já a SAOS grave associa-se com a sonolência excessiva diurna durante as atividades que exigem maior atenção como comer, caminhar, conversar e dirigir e um IAH superior a 30 eventos por hora (AASM, 1999).

Estudos recentes têm investigado a relação da SAOS com as doenças reumatológicas (Taylor-Gjvire et al., 2011; 2013), uma vez que, a existência da SAOS em pacientes reumatológicos pode influenciar na gravidade dos sintomas reportados pelos pacientes, tais como a dor e fadiga (Lui et al., 2009). Adicionado a este quadro, a literatura relata que a presença de dor, altera o sono (Friedrichs e Broen, 1997; Morin et al., 1998; Ohayon, 2005; Lautenbacher et al., 2006; Moldofsky, 2008) intensificando a doença.

Dentre as doenças reumatológicas, destacamos a osteoartrite (OA), que acomete mais de 80% da população de idosos, caracterizada como uma doença crônica e degenerativa de origem multifatorial (Felice et al., 2002; Haq et al., 2003).

A OA apresenta uma sequência de mudanças morfológicas caracterizadas pela perda gradual da cartilagem articular e da configuração normal da articulação, acometendo tecidos articulares e adjacentes, tais como: osso, membrana sinovial, ligamentos, cápsula e músculos (Amin et al., 2009; Roos et al., 2011). Além do comprometimento morfológico esta doença modifica a função da articulação acometida, promovendo perdas sensório-motoras, crepitação ao movimento e rigidez articular (Felice et al., 2002; Bennell et al., 2003; Haq et al., 2003; Miyaguchi et al., 2003), levando a limitações funcionais e diminuição da qualidade de vida nesses pacientes (Bennell e Hinman, 2011).

A idade, o sexo, os traumas prévios, os fatores genéticos e a obesidade são fatores de risco para o desenvolvimento da OA (Abramson e Attur, 2009; Beattie et al., 2012). A idade é o fator de risco mais correlacionado com o desenvolvimento da OA, uma vez que, as alterações morfológicas na cartilagem articular, decorrentes do envelhecimento, ocorrem pela diminuição na capacidade dos condrócitos em manter e reparar esse tecido (Martin e Buckwalter, 2002). Os fatores mecânicos também

têm sido relacionados à etiologia e progressão da OA, como, por exemplo, no joelho, sendo que, o mau alinhamento do joelho altera a distribuição local de carga, na superfície articular, acelerando os déficits funcionais (Gibson et al., 2010). Já a obesidade constitui um importante fator de risco para a instalação e para a e progressão da OA de joelhos. Felson e colaboradores (1992) sugeriram que existe um maior envolvimento do sexo feminino do que do masculino em relação à OA e à obesidade, fato este que também já foi demonstrado por Tepper e Hochberg (1993). Estes autores demonstraram que a perda de apenas 5 kg de peso corporal já é suficiente para reduzir o risco da OA de joelhos em 50% nas mulheres obesas. Carman e colaboradores (1994) descreveram que existe a participação de distúrbios metabólicos, dos glicídeos ou dos lipídeos no desenvolvimento da OA.

O diagnóstico clínico da OA geralmente é baseado nos critérios do *American College of Rheumatology* (2000), que inclui dor no joelho e presença de osteófitos, associados com pelo menos um dos seguintes aspectos: idade igual ou superior a 50 anos, rigidez matinal que dura menos que trinta minutos, ou crepitação à movimentação ativa do joelho (Altman et al., 1986). Para graduar a gravidade dessa doença utiliza-se a classificação radiológica segundo os critérios de Kellgren e Lawrence (1957), considerada padrão ouro dentre os métodos de imagem que podem ser utilizados na avaliação da OA (Schiphof et al., 2008; Shamir et al., 2009).

O critério de Kellgren e Lawrence (1957) avalia a gravidade e a progressão da OA de acordo com a avaliação do espaço articular, do osso subcondral e pela presença de osteófitos, tendo sido adotado pela Organização Mundial da Saúde como referência para estudos epidemiológicos longitudinais. Com base nesse critério a OA pode ser classificada em diferentes estágios, sendo eles: grau I, o início da OA com presença de mínimos osteófitos de importância duvidosa, grau II, a OA

com presença de osteófitos definidos não existindo, porém, diminuição do espaço intra-articular, grau III, a articulação com osteófitos e com diminuição do espaço intra-articular e grau IV, com a articulação com importante diminuição do espaço intra-articular e esclerose do osso subcondral (Link et al., 2003).

O joelho é a articulação do membro inferior frequentemente mais acometida pela OA. O paciente relata dor, dificuldades para realizar atividades funcionais como permanecer sentado por tempo prolongado, subir e descer escadas, caminhar, agachar, ajoelhar, levantar de uma cadeira e entrar ou sair de um carro (Bennell et al., 2003).

A fraqueza muscular, principalmente do músculo quadríceps, afeta negativamente a função extensora do joelho, em pacientes com OA (Bennell et al., 2008). No entanto, uma vez que os músculos são importantes estruturas de absorção de choque e de estabilização dinâmica articular, a fraqueza do quadríceps tem sido considerada um fator de risco para o desenvolvimento e progressão da OA (Bennell et al., 2008; Palmieri-Smith et al., 2010; Conroy et al., 2012).

Alguns estudos tem demonstrado uma diminuição do pico de torque isométrico, concêntrico e excêntrico durante a extensão do joelho em pacientes com OA. Hurley e colaboradores (1997) demonstraram que pacientes com vários graus de OA de joelho apresentam o músculo quadríceps 10 a 60% mais fraco, isometricamente, quando comparados com indivíduos saudáveis do mesmo sexo e mesma faixa etária. No estudo de Palmieri-Smith e colaboradores (2010) foi também demonstrado uma diminuição na força isométrica do músculo quadríceps de pacientes com OA de joelho, quando comparados a um grupo sem OA. Tal diminuição de força é reconhecida por meio dos sintomas de pacientes com OA de joelho, relatados durante atividades de vida diária, tais como subir e descer escadas,

levantar ou sentar em uma cadeira. Essas atividades envolvem tanto ações concêntricas quanto excêntricas (Hinman et al., 2002) do músculo quadríceps. Serrão e colaboradores (2012) demonstraram ainda uma correlação negativa entre o pico de torque concêntrico e excêntrico extensor do joelho com a dor, a rigidez e a função física, avaliados por meio do Western Ontario McMaster Osteoarthritis Index (WOMAC).

Por sua vez, Say (2010) demonstrou que os pacientes de OA de joelho nos graus iniciais apresentam déficit na flutuação do torque isocinético concêntrico no movimento de extensão do joelho, levando às alterações do controle neuromuscular que podem dificultar as atividades da vida diária, como subir degraus, sair do carro e levantar de uma cadeira.

Além das queixas de dor e da perda funcional dos pacientes com OA, uma série de alterações de sono têm sido identificadas pela PSG em pacientes OA, como diminuição do tempo de sono, atraso para o início do sono e aumento dos despertares (Turk e Cohen, 2009). Além da OA ter efeito negativo sobre o início e manutenção do sono, também especula-se que a diminuição do tempo de sono pode exacerbar a dor (Moldofsky et al., 1975, 1987), e isso, tem sido reportado tanto em estudos em humanos (Hawker et al., 2008; Smith et al., 2009; Hawker et al., 2010) quanto em animais (Silva et al., 2008, 2011).

Um levantamento epidemiológico com 429 indivíduos com OA demonstrou que 58% dos pacientes tem queixas referentes à dificuldade de manter o sono e despertar precoce pelo menos 3 vezes na semana. Também foi identificado, neste mesmo estudo, uma correlação dessas alterações no sono com a dor no joelho, a piora da auto-percepção de saúde, a função e o desempenho físico (Wilcox et al., 2000).

Considerando que a OA tem graus de comprometimento distintos, é importante conhecer em qual fase da doença as queixas de sono já estão presentes. Um estudo publicado recentemente no qual avaliou de forma subjetiva a qualidade de sono em 613 pacientes com OA de quadril ou joelho de moderada a grave demonstrou que 70% deles apresentaram uma má qualidade de sono, avaliadas pelo questionário de Pittsburgh (Hawker et al., 2010).

Os estudos realizados até o presente momento envolvendo pacientes com OA e alterações no sono abordaram pacientes de todos os graus da doença (Abad et al., 2008; Turk e Cohen, 2009; Hawker et al., 2010) e tais alterações têm sido vinculadas à dor decorrente da OA (Moldofsky et al., 1975, 1987; Wilcox et al., 2000; Smith et al., 2009).

Outro indicador de doença apontado pela literatura, que é comum a OA e aos distúrbios do sono é a presença de citocinas inflamatórias. Na OA é a presença das interleucinas IL-1, IL-2, IL-6 e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) que induzem a síntese de oxido nítrico, o qual têm importante papel na inflamação, destruição da cartilagem e na dor (Amin et al., 1997). Bondeson e colaboradores (2006) demonstraram que a IL-1 e TNF- $\alpha$  desempenham um papel importante na patogênese da OA, inflamação da sinóvia e na ativação dos condrócitos. A inflamação da membrana sinovial por meio da síntese de mediadores cria um ciclo vicioso, com a degradação da cartilagem e, subsequentemente, promove mais inflamação. As citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$  parecem ser os principais mediadores da destruição articular (Egloff et al., 2012).

Por outro lado, as citocinas anti-inflamatórias IL-10 e TGF- $\beta$  parecem exercer um papel importante no controle da inflamação em paciente com OA (Haseeb e Haqqi, 2013). O TGF- $\beta$  está envolvido com a condrogênese, osteogênese e a



síntese de colágeno (Lajeunesse, 2004; Verdier et al., 2005) em pacientes com OA. Na OA os condrócitos perdem progressivamente a sensibilidade ao TGF- $\beta$  e a sua interação com a IL-1 presente nos graus avançados, reduzindo a produção de TGF- $\beta$  (Pujol et al., 2008). Dessa forma, o TGF- $\beta$  é considerado o principal fator de oposição à ação da IL-1 no metabolismo dos condrócitos tendo importante papel no reparo da cartilagem (Verdier et al., 2005).

No sono, as alterações nas citocinas inflamatórias também foram observadas em adultos saudáveis que apresentaram diminuição no tempo de sono, demonstrando que uma pequena alteração na quantidade ou na qualidade do sono ativa fatores que iniciam a sinalização inflamatória (Irwin et al., 2008), assim como promovem elevações de IL-6 e TNF- $\alpha$  (Haack et al., 2007). Na revisão da literatura realizada por Santos e colaboradores (2007) demonstrou-se que pelo menos três citocinas parecem estar envolvidas na regulação do sono, sendo elas a IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e IL-6. Já em pacientes com SAOS tem sido demonstrado aumento dos níveis de TNF- $\alpha$  e IL-6 (Testelmans et al., 2013), bem como uma diminuição do TGF- $\beta$  (Ye et al., 2012).

Em consequência do aumento da expectativa de vida nas últimas décadas, a OA e a SAOS tem se tornado frequente na população, no entanto, a relação entre as alterações no sono em pacientes com OA é pouco conhecida e merece atenção especialmente sob os aspectos funcionais e inflamatórios, bem como, os resultados da presente tese poderão auxiliar no desenvolvimento de programas de reabilitação que contribuam no controle dos déficits funcionais decorrentes da OA e das alterações da SAOS desde os seus estágios mais precoces, a fim de melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

A hipótese desta tese foi que os pacientes com OA e SAOS apresentariam uma diminuição do torque isométrico, concêntrico e excêntrico dos extensores do joelho, déficit do controle neuromuscular, bem como um aumento da dor e da rigidez, pior função física, e ainda, aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6) e diminuição das anti-inflamatórias (IL-10 e TGF- $\beta$ ) devido a fragmentação do sono.

Tendo em vista o exposto, o objetivo da presente tese foi investigar a influência da SAOS nos aspectos funcionais e na resposta inflamatória em pacientes com OA de joelho em graus iniciais. Desta forma, foram desenvolvidos na presente tese três estudos descritos a seguir:

- Estudo I: “Influência da apneia obstrutiva do sono sobre os aspectos funcionais em pacientes com osteoartrite de joelho em graus iniciais”, submetido ao periódico *Osteoarthritis and Cartilage* (Anexo I).
- Estudo II: “Influência da síndrome da apneia obstrutiva do sono na flutuação do torque isométrico submáximo de extensores de joelho em pacientes com osteoartrite em graus iniciais”.
- Estudo III: “Síndrome da apneia obstrutiva do sono e a osteoartrite: possível participação das citocinas na gravidade das doenças”.

## Referências

- Abad VC, Sarinas PS, Guilleminault C. Sleep and rheumatologic disorders. *Sleep Med Rev* 2008;12:211-28.
- Abramson SB, Attur M. Developments in the scientific understanding of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2009;12:227.
- Aloé F. Distúrbio Respiratório Sono-Dependente. In: Pinto JA. Ronco e Apneia do Sono. Rio de Janeiro: Rewinter Ltda; 2000. p.21-32.
- Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, Christy W, Cooke TD, Greenwald R, Hochberg M, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum* 1986;29:1039-49.
- American Academy of Sleep Medicine (AASM). Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research: the report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999;22:667-89.
- American Academy of Sleep Medicine (AASM). International classification of sleep disorders. Diagnostic and coding manual (ICSD-2). 2nd ed. Westchester, IL, 2005.
- American College of Rheumatology. Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. *Arthritis Rheum* 2000;43:1905-15.
- Amin AR, Attur M, Patel RN, Thakker GD, Marshall PJ, Rediske J, Stuchin SA, Patel IR, Abramson SB. Super induction of cyclooxygenase-2 activity in human

osteoarthritis-affected cartilage. Influence of nitric oxide. *J Clin Invest* 1997;99:1231-7.

Amin S, Baker K, Niu J, Clancy M, Goggins J, Guermazi A, Grigoryan M, Hunter DJ, Felson DT. Quadriceps Strength and the Risk of Cartilage Loss and Symptom Progression in Knee Osteoarthritis. *Arthritis Rheumatism* 2009;60:189-98.

Beattie KA, MacIntyre NJ, Ramadan K, Inglis D, Maly MR. Longitudinal changes in intermuscular fat volume and quadriceps muscle volume in the thighs of women with knee osteoarthritis. *Arthritis Care Res* 2012;64:22-9.

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

Bennell KL, Hunt MA, Wrigley TV, Lim BW, Hinman RS. Role of muscle in the genesis and management of knee osteoarthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2008;34:731-54. Review.

Bennell KL, Hinman RS. A review of the clinical evidence for exercise in osteoarthritis of the hip and knee. *J Sci Med Sport* 2011;14:4-9.

Bittencourt LRA. Diagnóstico e tratamento da síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS): guia prático. São Paulo: Livraria Médica Paulista Editora, 2008.

Bondeson J, Wainwright SD, Lauder S, Amos N, Hughes CE. The role of synovial macrophages and macrophage-produced cytokines in driving aggrecanases, matrix metalloproteinases, and other destructive and inflammatory responses in osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R187.

Canapari CA, Hoppin AG, Kinane TB, Thomas BJ, Torriani M, Katz ES Relationship between sleep apnea, fat distribution, and insulin resistance in obese children. *J Clin Sleep Med* 2011;7:268-73.

- Carman WJ, Sowers M, Hawthorne VM, et al. Obesity as a risk factor for osteoarthritis of the hand and wrist: a prospective study. *Am J Epidemiol* 1994; 139:119-29.
- Conroy MB, Kwok CK, Krishnan E, Nevitt MC, Boudreau R, Carbone LD, Chen H, Harris TB, Newman AB, Goodpaster BH; Health ABC Study. Muscle strength, mass, and quality in older men and women with knee osteoarthritis. *Arthritis Care Res* 2012;64:15-21.
- Egloff C, Hugle T, Valderrabano V. Biomechanics and pathomechanisms of osteoarthritis. *Swiss Medical Weekly* 2012;142:w13583.
- Felice JC, Costa LFC, Duarte DG, Chahade WH. Elementos Básicos de diagnóstico da Osteoartrose. *Temas de Reumatologia clínica* 2002;3:68-79.
- Felson DF, Zhang Y, Anthony JM, et al. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1992; 116:535-9.
- Friedrichs ES, Broen D. Pain and Sleep. *Wiscosin Medical Journal* 1997;96:8-9.
- Garcia JM, Sharafkhaneh H, Hirshkowitz M, Elkhatib R, Sharafkhaneh A. Weight and metabolic effects of CPAP in obstructive sleep apnea patients with obesity. *Respir Res* 2011;12:80.
- Gibson K, Sayers SP, Minor MA. Measurement of varus/valgus alignment in obese individuals with knee osteoarthritis. *Arthritis Care Res* 2010;62:690-6.
- Haack M, Sanchez E, Mullington JM. Elevated inflammatory markers in response to prolonged sleep restriction are associated with increased pain experience in healthy volunteers. *Sleep* 2007;30:1145-52.
- Hasseb A, Haqqi TM. Immunopathogenesis of osteoarthritis. *Clinical Immunology* 2013;146:185-96.

- Haq I, Murphy E, Dacre J. Osteoarthritis – Review. *Osteoarthritis* 2003;377-381.
- Hawker GA, Stewart L, French MR, Cibere J, Jordan JM, March L. Understanding the pain experience in hip and knee osteoarthritis - OARSI/OMERACT initiative. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:415-22.
- Hawker GA, French MR, Waugh EJ, Gignac MAM, Cheung C, Murray BJ. The multidimensionality of sleep quality and its relationship to fatigue in older adults with painful osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:1365-71.
- Hinman RS, Bennell KL, Crossley KM. Delayed onset of quadriceps activity and altered knee joint kinematics during stair stepping in individuals with knee osteoarthritis. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; 83:1080-86.
- Hurley MV, Scott DL, Rees J, Newham DJ. Sensorimotor changes and functional performance in patients with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1997;56:641-8.
- Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL Jr., Quan SF; for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. 1<sup>st</sup> ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
- Irwin MR, Wang M, Ribeiro D, Cho HJ, Olmstead R, Breen EC, Martinez-Maza O, Cole S. Sleep loss activates cellular inflammatory signaling. *Biol Psychiatry* 2008;64:538-40.
- Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis* 1957;16:494-502.
- Kripke DF, Simons RN, Garfinkel L, Hammond EC. Short and long sleep and sleeping pills. Is increased mortality associated? *Arch Gen Psychiatry* 1979;36:103-16.
- Lajeunesse D. The role of bone in the treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2004;12:S34-38.

- Lautenbacher S, Kundermann B, Krieg JC. Sleep deprivation and pain perception. *Sleep Med Rev* 2006;10:357-69.
- Link TM, Steinbach LS, Ghosh S, Ries M, Lu Y, Lane N, Majumdar S. Osteoarthritis: MR imaging findings in different stages of disease and correlation with clinical findings. *Radiology* 2003;226:373-81.
- Lui MM, Lam JC, Mak HK, Xu A, Ooi C, Lam DC, Mak JC, Khong PL, Ip MS. C-reactive protein is associated with obstructive sleep apnea independent of visceral obesity. *Chest* 2009;135:950-6.
- Martin JA, Buckwalter JA. Aging, articular cartilage chondrocyte senescence and osteoarthritis. *Biogerontology* 2002;3:257-64. Review.
- Miyaguchi M, Kobayashi A, Kadoya Y, Yamano Y, Takaoka K. Biochemical change in joint fluid after isometric quadriceps exercise for patients with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis cartilage* 2003;11:252-59.
- Moldofsky H, Scarisbrick P, England R, Smythe H. Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with fibrositis syndrome and healthy subjects. *Psychosom Med* 1975;37:341-51.
- Moldofsky H, Lue FA, Saskin P. Sleep and morning pain in primary osteoarthritis. *J Rheumatol* 1987;14:124-28.
- Moldofsky H. The significance of the sleeping-waking brain for the understanding of widespread musculoskeletal pain and fatigue in fibromyalgia syndrome and allied syndromes. *Joint Bone Spine* 2008;75:397-402. Review.
- Morin CM, Gibson D, Wade J. Self-reported sleep and mood disturbance in chronic pain patients. *Clin J Pain* 1998;14:311-14.
- National Sleep Foundation. *Sleep in America Poll*. Washington, DC: National Sleep Foundation. 2001-2002.

- Ohayon MM. Relationship between chronic painful physical condition and insomnia. *J Psychiatr Res* 2005;39:151-59.
- Palmieri-Smith RM, Thomas AC, Karvonen-Gutierrez C, Sowers MF. Isometric quadriceps strength in women with mild, moderate, and severe knee osteoarthritis. *Am J Phys Med Rehabil* 2010;89:541-8.
- Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000;284:3015-21.
- Pujol JP, Chadjichristos C, Legendre F, Baugé C, Beauchef G, Andriamamalijaona R, et al. Interleukin-1 and Transforming Growth Factor- $\beta$  1 as Crucial Factors in Osteoarthritic Cartilage Metabolism. *Connective Tissue Research* 2008;49:293-97.
- Rechtschaffen A, Bergmann BM, Everson CA, Kushida CA, Gilliland MA. Sleep deprivation in the rat: X. Integration and discussion of the findings. *Sleep* 1989;12:68-87.
- Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Interactions between obesity and obstructive sleep apnea: implications for treatment. *Chest* 2010;137:711-19.
- Roos EM, Herzog W, Block JA, Bennell KL. Muscle weakness, afferent sensory dysfunction and exercise in knee osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:57-63.
- Santos RV, Tufik S, De Mello MT. Exercise, sleep and cytokines: is there a relation? *Sleep Med Rev* 2007;11:231-9. Review.
- Say, Karina Gramani. Associação entre a presença de citocinas, medidas morfológicas articulares e controle sensório-motor de indivíduos portadores de



osteoartrite grau I e II. Universidade Federal de São Carlos (Tese de Doutorado), 2010. 148 p.

Schiphof D, Boers M, Bierma-Zeinstra SMA. Differences in descriptions of Kellgren and Lawrence grades of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1034-36.

Serrão PR, Gramani-Say K, Lessi GC, Mattiello SM. Knee extensor torque of men with early degrees of osteoarthritis is associated with pain, stiffness and function. *Rev Bras Fisioter* 2012;16:289-94.

Shamir L, Ling SM, Scott W, Hochberg M, Ferrucci L, Goldberg IG. Early detection of radiographic knee osteoarthritis using computer-aided analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 2009;17:1307-12.

Silva RS. Introdução ao estagiamento do sono humano. *Braz J Epilepsy Clin. Neurophysiol* 1996;3:187-99.

Silva A, Andersen ML, Tufik S. Sleep pattern in an experimental model of osteoarthritis. *Pain* 2008;140:446-55.

Silva A, Andersen M, Araujo P, Zager A, Tufik S. Sex differences in sleep pattern of rats in an experimental model of osteoarthritis. *European Journal of Pain* 2011;15:545-53.

Smith MT, Quartana PJ, Okonkwo RM, Nasir A. Mechanisms by which sleep disturbance contributes to osteoarthritis pain: a conceptual model. *Curr Pain Headache Rep* 2009;13:447-54. Review.

Taylor-Gjevrev RM, Gjevrev JA, Nair B, Skomro R, Lim HJ. Components of Sleep Quality and Sleep Fragmentation in Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis. *Musculoskeletal Care* 2011. (No prelo).

Taylor-Gjevrev RM, Nair BV, Gjevrev JA. Obstructive sleep apnoea in relation to rheumatic disease. *Rheumatology* 2013;52:15-21.

- Testelmans D, Tamisier R, Barone-Rochette G, Baguet JP, Roux-Lombard P, Pépin JL, Lévy P. Profile of circulating cytokines: impact of OSA, obesity and acute cardiovascular events. *Cytokine* 2013;62:210-6.
- Tepper S, Hochberg MC. Factors associated with hip osteoarthritis: data from the first National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-I). *Am J Epidemiol* 1993; 137:1081-8.
- Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med* 2010;11:441-6.
- Turk DC, Cohen MJ. Sleep as a Marker in the Effective Management of Chronic Osteoarthritis Pain with Opioid Analgesics. *Semin Arthritis Rheum* 2009;39:477-90.
- Wilcox S, Brenes GA, Levine D, Sevick MA, Shumaker SA, Craven T. Factors related to sleep disturbance in older adults experiencing knee pain or knee pain with radiographic evidence of knee osteoarthritis. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:1241-51.
- Ye J, Liu H, Zhang G, Li P, Wang Z, Huang S, Yang Q, Li Y. The treg/Th17 Imbalance in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Mediators inflammation* 2012;1-11.
- Verdier S, Seite K, Guntzer j, Pujol, Boumé'diène K. Immunohistochemical analysis of transforming growth factor beta isoforms and their receptors in human cartilage from normal and osteoarthritic femoral heads. *Rheumatol Int* 2005;25: 118-24.

## *2. Estudio I*

---

---

**Influência da apneia obstrutiva do sono sobre os aspectos funcionais em  
pacientes com osteoartrite de joelho em graus iniciais**

Andressa da Silva<sup>1</sup>, Paula Regina Serrão<sup>1</sup>, Roberta Pitta Luz<sup>1</sup>, Sebastião Augusto  
Gávea Junior<sup>2</sup>, Franciele Ruiz<sup>2</sup>, Lia Bittencourt<sup>2</sup>, Marco Túlio de Mello<sup>2</sup>, Sergio Tufik<sup>2</sup>,  
Stela Márcia Mattiello<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Fisioterapia – Universidade Federal de São Carlos

<sup>2</sup>Departamento de Psicobiologia – Universidade Federal de São Paulo

**\*Autor Correspondente:**

Stela Márcia Mattiello

Departamento de Fisioterapia - Universidade Federal de São Carlos

Rodovia Washington Luís, Km 235

Caixa Postal 676

CEP: 13565905

São Carlos-SP

Telefone / Fax: (16) 3351-8039

Endereço de e-mail: [stela@ufscar.br](mailto:stela@ufscar.br)

*Manuscrito submetido ao periódico Osteoarthritis and Cartilage (Anexo I).*

## Resumo

**Introdução:** O padrão de sono em pacientes com osteoartrite (OA) tem sido investigado, uma vez que, podem modificar os aspectos físicos e funcionais da doença. **Objetivo:** O objetivo do presente estudo foi verificar a influência da síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) sobre o torque extensor do joelho, dor, rigidez e função física em homens com OA de joelho em graus iniciais.

**Materiais e Métodos:** Participaram do presente estudo 60 voluntários do sexo masculino, com idade entre 40 e 70 anos, distribuídos em quatro grupos: G1 (n=15): sem OA e sem SAOS; G2 (n=15): sem OA e com SAOS; G3 (n=15): com OA e sem SAOS; G4 (n=15): com OA e com SAOS. Todos os voluntários realizaram exame de raio-x de joelho, a polissonografia, responderam ao questionário WOMAC e realizaram o teste no dinamômetro isocinético para avaliação do pico de torque extensor do joelho isométrico (60°/s), concêntrico e excêntrico (90°/s e 180°/s). As comparações das médias foram realizadas por meio do *General Linear Model*.

**Resultados:** Para o padrão de sono, os voluntários apresentaram diferença entre os grupos para o estágio 1, sendo que, o G2 e G4 apresentaram uma maior porcentagem do estágio 1 quando comparado com o G1. O número de despertares foi maior no G4, que diferiu significativamente do G1, sendo que o mesmo ocorreu para o G2 que diferiu do G1. Em relação aos dados do questionário WOMAC (dor, rigidez, função física) pode-se observar que para todos os domínios o G4 apresentou maiores valores em relação aos grupos G1 e G2. Para o pico de torque extensor do joelho nas avaliações isométrica e isocinética concêntrica (90°/s e 180°/s), foram observados menores valores no G4 em relação aos G1 e G2.

**Conclusão:** Podemos concluir que a SAOS influenciou negativamente o sono, o pico de torque extensor, a dor, a rigidez e a função física de pacientes com OA de joelho em graus iniciais.

**Palavras-Chave:** osteoartrite, SAOS, força muscular, WOMAC.

## **Introdução**

A osteoartrite (OA) (Berenbaum, 2013) é uma das principais causas de incapacidade no mundo e acomete em torno de 15% da população mundial (Egloff et al., 2012). É a doença articular mais comum de dor crônica e incapacidade (Hunter et al., 2009), tendo como uma das regiões mais acometidas o joelho, sendo que, os pacientes com OA relatam dor, rigidez e limitações funcionais (Bennell et al., 2003; Bennell e Hinman, 2011).

Os pacientes com OA tem reportado queixas em relação ao seu sono (Wilcox et al., 2000; Smith et al., 2009; Moldofsky, 2010), sendo que estudos recentes tem demonstrado que o distúrbio de sono mais frequente e incidente é a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) nos pacientes com OA (Reading et al., 2009; Taylor-Gjevre et al., 2011; 2013). Essa associação poderia ser explicada devido ao fato que ambas as doenças aumentam com o avanço da idade (Tufik et al., 2010; Litwic et al., 2013).

Tem sido demonstrado que durante o dia, além da sonolência excessiva, os pacientes com SAOS apresentam déficits neurocognitivos, irritabilidade, sintomas depressivos, ansiedade, cochilos, cefaléia e alterações de personalidade (AASM, 2005), no entanto, ainda não foi investigado o que acontece com o sistema musculoesquelético, em especial em pacientes com OA de joelho.

É conhecido que as alterações ou restrições de sono podem aumentar a dor musculoesquelética (Moldofsky, 2010), levando a uma pobre qualidade de vida (Lopes et al., 2008), acarretando assim prejuízos no sistema musculoesquelético, como a atrofia muscular (Dattilo et al., 2011; 2012). Por outro lado, pacientes com OA, principalmente nos graus mais avançados, podem ter queixas de sono devido a dor (Moldofsky et al., 1987; Smith et al., 2009).

É fato, que a fraqueza do músculo quadríceps (Palmieri-Smith et al., 2010) pode ser um preditor de dor e disfunção física nessa população (Slemenda et al., 1997). Alguns estudos tem mostrado uma diminuição do torque isométrico (van der Esch et al., 2007, Palmieri-Smith et al., 2010), concêntrico e excêntrico dos extensores do joelho em pacientes com OA, podendo ainda haver uma correlação negativa entre o pico de torque concêntrico e excêntrico extensor do joelho com a dor, a rigidez e a função física, avaliados por meio do *Western Ontario McMaster Osteoarthritis Index* (WOMAC) (Serrão et al., 2012).

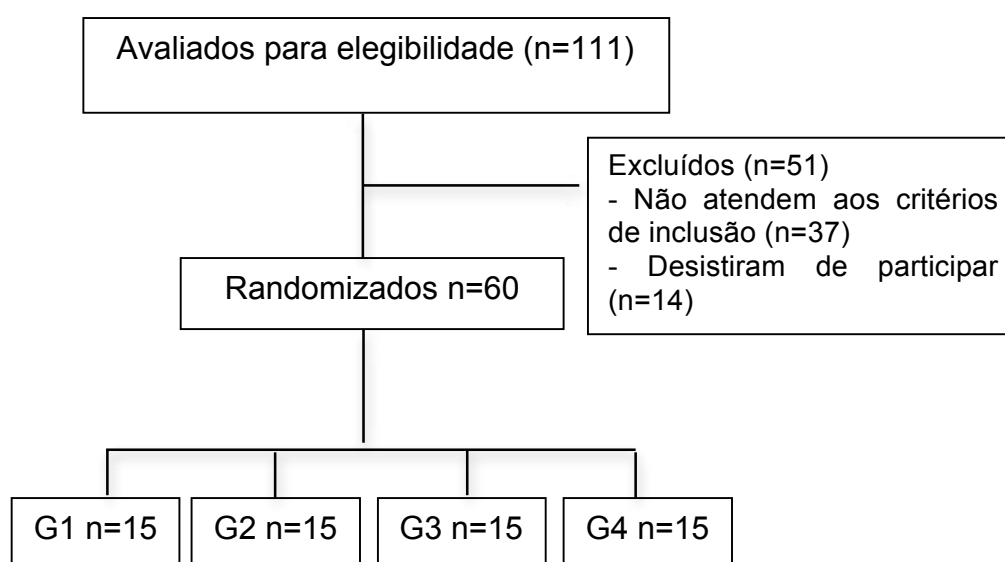
Tendo em vista que uma má qualidade de sono afeta negativamente pacientes com OA, o objetivo do presente estudo foi verificar a influência da SAOS sobre o torque extensor do joelho, a dor, a rigidez e a função física em homens com OA de joelho em graus iniciais.

## **Métodos**

### **Voluntários**

Os voluntários foram recrutados por meio da divulgação na mídia impressa e eletrônica local. O estudo foi conduzido na Universidade Federal de São Carlos, na cidade de São Carlos e nos Centro de Estudos em Psicobiologia e Exercício (CEPE), na cidade de São Paulo, Brasil. Os critérios de inclusão foram: homens, com idade entre 40 e 70 anos, diagnóstico de OA de joelho de acordo com os critérios clínicos recomendados pelo *American College of Rheumatology* (2000) e a gravidade (grau II) de acordo com a classificação de Kellgren e Lawrence (1957) por meio do exame de raio-x, não realizar nenhum tipo de atividade física regular (Blackburn, 2006), Foram excluídos os pacientes que tinham vício de fumo e álcool, lesão ligamentar, história prévia de trauma, cirurgia ou fratura dos membros

inferiores (Hortobágyi et al., 2004), déficit cognitivos e restrição médica (alterações cardiorrespiratórias e neurológicas). Inicialmente foram cadastrados 111 voluntários (Figura 1), sendo que 74 voluntários preencheram os critérios de inclusão, destes 14 desistiram ao longo do protocolo. Assim, os 60 voluntários foram distribuídos em 4 grupos: a) Grupo 1 (G1): sem OA e sem SAOS (N=15); b) Grupo 2 (G2): sem OA e com SAOS (N=15); c) Grupo 3 (G3): com OA e sem SAOS (N=15); d) Grupo 4 (G4): com OA e com SAOS (N=15).



**Figura 1:** Fluxograma dos voluntários do presente estudo.

Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, o estudo foi aprovado pelo comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos (CEP #109/2011) e registrado no *clinical trials.gov* (NCT #01422967).



## **Medidas**

### **Avaliação Radiográfica**

Foram realizadas imagens radiográficas nas posições anteroposterior e médio-lateral de ambos os joelhos de todos os sujeitos do estudo. Os sujeitos dos grupos com OA deveriam apresentar osteófitos definidos, sem diminuição do espaço intra-articular, classificados como grau inicial da doença (Grau II) (Kellgren e Lawrence, 1957; Felson et al., 2011).

### ***Polissonografia***

Para o registro da PSG de noite inteira foi utilizado o equipamento Embla® S7000 (Embla Systems, Inc., Reykjavik, Islândia) no Laboratório de Sono (Instituto do Sono, São Paulo, Brasil). Todos os sensores de gravação foram anexados ao paciente de uma forma não invasiva com o uso de fita adesiva ou elásticos. As seguintes variáveis fisiológicas foram monitoradas simultaneamente e de forma contínua: quatro canais de eletroencefalograma (EEG) (C3-A2, C4-A1, O1-A2, O2-A1), dois canais para o eletro-oculograma (EOG) (EOG-esquerdo-A2, EOG-direito-A1), quatro canais de eletromiografia de superfície (músculo da região submentoniana, músculo tibial anterior, região do masseter, e sétimo espaço intercostal), um canal para eletrocardiograma (derivação V1 modificada); a detecção do fluxo aéreo foi via dois canais por meio de um par de sensor térmico (um canal) e pressão nasal (um canal), esforço respiratório do tórax (um canal) e do abdômen (um canal); por meio da pletismografia de indutância, o ronco (um canal), a posição (um canal), saturação de oxigênio (SaO<sub>2</sub>) e um oxímetro de pulso via EMBLA. O estagiamento do sono, os despertares, os eventos respiratórios foram analisados de acordo com os critérios estabelecidos pelo *American Academy of Sleep Medicine*

*Manual e Scoring Sleep and Associated Events* (AASM, 2005). O diagnóstico de apneia obstrutiva de sono foi realizado por um médico especialista em sono e os voluntários deveriam apresentar índice de apneia e hipopneia (IAH) de 5 a 15 e pelo menos uma queixa clínica de ronco, sonolência ou relato de apneia, ou IAH maior que 15, independente dos sintomas (Iber et al., 2007).

#### *Questionário WOMAC*

O Western Ontario McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) é um questionário de auto relato, destinado a avaliar problemas vivenciados pelos indivíduos com OA de membro inferior, traduzido e validado para a língua Portuguesa (Santos et al., 2011), sendo composto por 3 domínios: dor, rigidez e função física. A pontuação para os itens são expressas por meio de uma escala de Likert onde: nenhum = 0, baixo = 25, moderada = 50, grave = 75 e muito grave = 100 (Kirkwood et al., 2011). A pontuação máxima em cada seção é expressa em percentagem, com escores mais altos indicando maior dor, rigidez e disfunção física.

#### *Avaliação Isocinética*

O torque muscular foi avaliado usando o dinamômetro isocinético (Biodex Multi-Joint System 3, Biodex Medical Inc., NY, USA). O dinamômetro isocinético foi calibrado de acordo com o manual do equipamento fornecido pelo fabricante. Antes da avaliação, os voluntários realizaram aquecimento em bicicleta ergométrica por 5 minutos, com carga de 50W e velocidade constante de 20km/h seguido de alongamentos gerais dos membros inferiores.

Foram realizadas avaliações isométrica, concêntricas e excêntricas do torque extensor do joelho. A avaliação do torque extensor isométrico do joelho foi realizada a

60° de flexão, com 5 contrações isométricas máximas, sendo que cada contração teve duração de 10 segundos com repouso de 5 minutos entre cada contração (Hortobágyi et al., 2004). As avaliações concêntricas e excêntricas foram realizadas nas velocidades de 90 e 180°/s (5 e 10 contrações máximas, respectivamente), com intervalo de 5 minutos entre cada velocidade (Hortobágyi et al., 2004). A ordem dos testes foi randomizada, assim como a escolha do membro a ser avaliado primeiramente.

As avaliações foram realizadas com o voluntário sentado, estabilizado na cadeira do equipamento por meio de cintos que transpassavam o tronco e a região pélvica, com flexão de joelho a 90°. O eixo mecânico de rotação do dinamômetro foi alinhado ao epicôndilo lateral do fêmur e a resistência foi aplicada distalmente na articulação do tornozelo, 5 cm acima do maléolo medial (Serrão et al., 2012). Os voluntários foram instruídos a manter os braços cruzados na frente do tronco durante o teste, para evitar compensações. Antes de cada avaliação, os voluntários realizaram 3 contrações submáximas para familiarização com os procedimentos. Durante as contrações utilizou-se um comando verbal para encorajar os pacientes a produzir torque máximo (Hassan et al., 2001).

### **Protocolo**

Na primeira visita ao laboratório, os voluntários foram entrevistados e assinaram o termo de consentimento. Posteriormente, os voluntários realizaram o exame de eletrocardiograma de repouso e esforço para checar sua condição geral de saúde e obter o consentimento médico para participação no estudo. Na sequência, realizaram o exame de raio-x de joelho, o exame de PSG. Tendo sido incluídos no estudo, posteriormente os voluntários, responderam ao questionário

WOMAC e realizaram o teste de força no dinamômetro isocinético. No total, os voluntários realizaram 5 visitas ao laboratório para participar de todas as etapas do projeto. As avaliações foram conduzidas sempre no mesmo horário entre 14 e 18 horas, sendo realizadas por um avaliador cego. Ao final de cada exame/teste os voluntários receberam os laudos e explicações referentes aos resultados encontrados.

### **Análise Estatística**

Os dados de torque, mensurados em Nm, foram normalizados pela massa corporal (em Kg), usando a seguinte fórmula:  $(\text{Nm/Kg}) \times 100$  (Robinson e Nee, 2007). Para a análise estatística foi utilizada a média dos picos de torque para os testes isométrico, isocinético concêntrico e excêntrico dos extensores do joelho do membro acometido por OA (ou o mais acometido nos casos bilaterais) (Hinman et al., 2002). Para os voluntários sem OA realizamos um sorteio randomizado para escolher o membro a ser analisado na análise estatística.

As variáveis com distribuição não paramétrica foram normalizadas por meio do Score-Z. O teste de Levene foi utilizado para a avaliação da homogeneidade intra-grupo. Análises dos diferentes parâmetros avaliados foram realizadas por meio do *General Linear Model* (GLM), considerando o fator grupo como principal e o teste de Tukey para comparações múltiplas entre os grupos, utilizando o *software* PASW 18. Os resultados foram apresentados na forma de média $\pm$ desvio-padrão (DP) e o nível de significância considerado foi  $p \leq 0,05$ .

## Resultados

Na tabela 1, encontram-se as características dos pacientes, e observa-se uma amostra homogênea, uma vez que, as variáveis idade [ $F_{(3,56)}=0,559$ ;  $p=0,644$ ], altura [ $F_{(3,56)}=2,401$ ;  $p=0,07$ ], massa corporal [ $F_{(3,56)}=0,606$ ;  $p=0,614$ ] e Índice de Massa Corporal (IMC) [ $F_{(3,56)}=1,987$ ;  $p=0,126$ ] não apresentaram diferença entre os grupos. No entanto, para o IAH [ $F_{(3,56)}=8,191$ ;  $p=0,001$ ; tamanho do efeito=0,305; poder observado=0,988], encontrou-se um maior IAH no G4, o qual difere estatisticamente do G1 ( $p=0,013$ ) e do G3 ( $p=0,017$ ). Também se encontrou um maior número de IAH no G2 que difere significativamente do G1 ( $p=0,002$ ) e do G3 difere ( $p=0,002$ ).

**Tabela 1:** Características dos pacientes.

	<b>G1</b>	<b>G2</b>	<b>G3</b>	<b>G4</b>
<b>Idade (anos)</b>	52,6±7,1	53,2±7,4	54,9±7,7	55,4±5,8
<b>Altura (m)</b>	175,6±6,4	174,9±6,9	173,3±8,8	169,1±6,5
<b>Peso (kg)</b>	81,5±9,7	84,9±16,9	78,7±11,1	82,5±12,0
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,4±2,5	27,5±4,0	26,1±2,6	28,8±3,3
<b>IAH (n/h)</b>	3,1±2,0	29,4±30,8*	3,9±2,5&	24,6±20,4*#

Dados apresentados em média±DP. *General Linear Model* (GLM), seguido do teste de Tukey. A significância assumida foi de  $p \leq 0,05$ . \*Difere do G1; &Difere do G2; #Difere do G3. IMC: Índice de Massa Corporal; IAH: índice de apneia ou hipopneias; n/h: número/hora.

Na tabela 2 encontram-se os dados referentes ao padrão de sono dos voluntários. Não foram encontradas diferenças entre os grupos para os parâmetros da PSG, com exceção do estágio 1 e dos despertares. Para o estágio 1 encontramos diferença significativa entre os grupos [ $F_{(3,56)}=5,365$ ;  $p=0,003$ ; tamanho do efeito=0,223; poder observado=0,917], sendo que, o G4 apresentou maior

estágio 1 quando comparado com o G1 ( $p=0,053$ ). O G2 também apresentou maior estágio 1 comparado com o G1 ( $p=0,002$ ). Para os despertares também encontramos diferença significativa [ $F_{(3,56)}=4,149$ ;  $p=0,010$ ; tamanho do efeito= $0,182$ ; poder observado= $0,827$ ], uma vez que, o G4 apresentou mais despertares comparado com o G1 ( $p=0,044$ ). O mesmo ocorreu para o G2 que diferiu do G1 ( $p=0,042$ ).

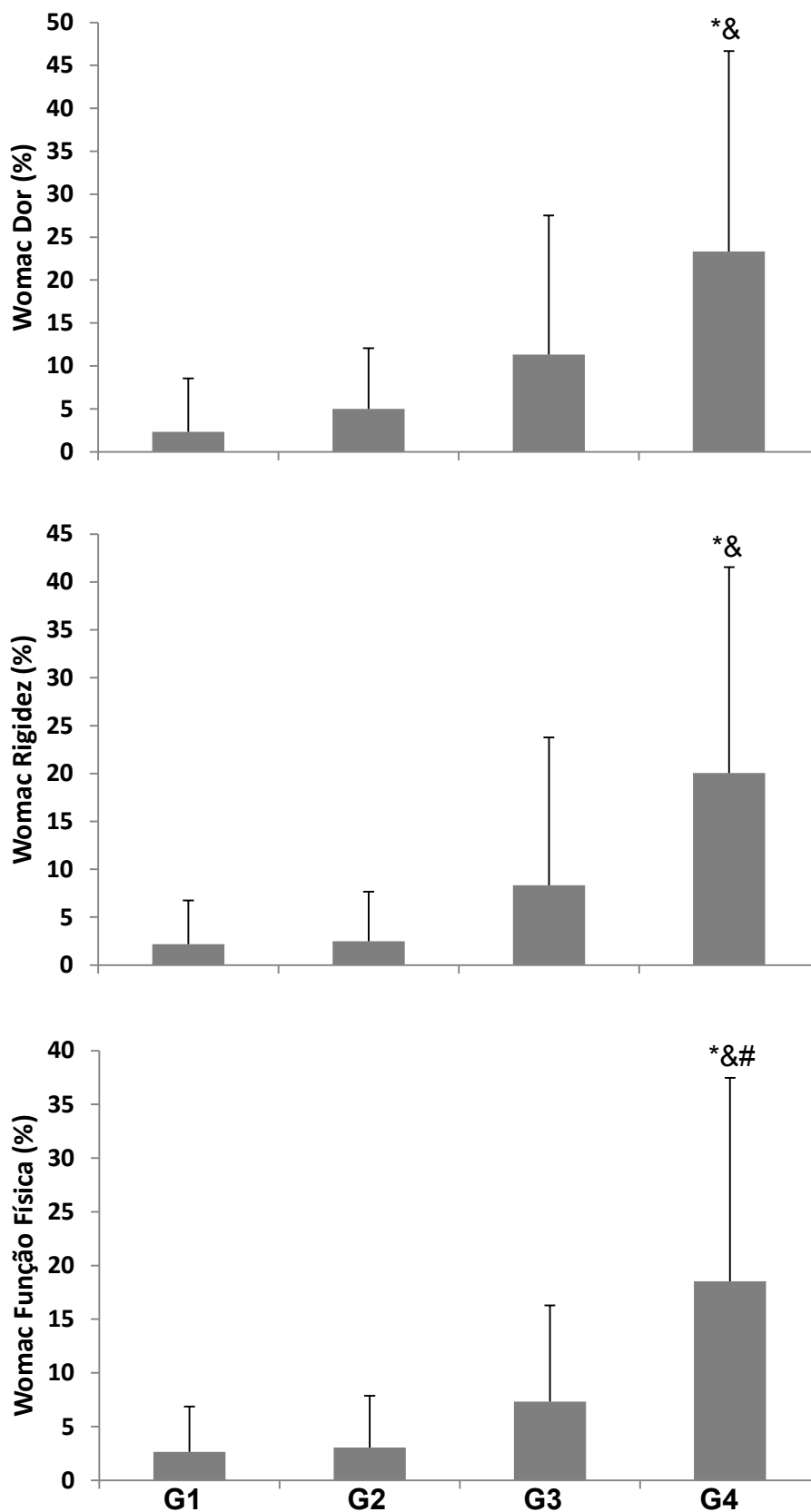
**Tabela 2:** Padrão de Sono avaliado por meio da PSG.

Variáveis PSG	G1	G2	G3	G4
Latência Sono (min)	9,6±9,1	7,6±5,4	11,6±11,6	16,0±15,2
Latência Sono REM (min)	93,4±70,0	117,2±79,5	77,7±42,3	85,4±33,1
TTS (min)	360,1±46,7	345,6±47,3	353,3±65,9	340,5±50,2
Eficiência Sono (%)	81,8±10,3	80,3±10,8	81,7±10,7	73,4±8,7
N 1 (%)	9,4±3,1	20,0±10,8*	13,2±6,7	16,7±7,9*
N 2 (%)	45,5±9,2	47,6±15,4	44,7±11,5	45,2±9,6
N 3 (%)	25,1±9,8	21,8±9,7	22,4±10,1	22,7±8,8
Sono REM (%)	20,0±6,0	14,4±7,3	19,7±5,6	15,2±5,3
Despertares (n/h)	63,0±22,1	111,8±70,2*	72,5±32,4	117,5±75,9*

Dados apresentados em Média±DP. *General Linear Model* (GLM), seguido do teste de Tukey. A significância assumida foi de  $p\leq 0,05$ . \*Difere do G1; &Difere do G2; #Difere do G3. N: Estágio de sono NREM; REM: movimento rápido dos olhos; TTS: tempo total de sono; n/h: número de despertares por hora.

Na Figura 2, podem-se observar os dados referentes ao questionário WOMAC (dor, rigidez, função física). Para o domínio dor encontramos diferença significativa entre os grupos [ $F_{(3,56)}=5,853$ ;  $p=0,002$ ; tamanho do efeito= $0,239$ ; poder observado= $0,939$ ], sendo que, o G4 apresentou maiores valores em relação aos grupos G1 ( $p=0,002$ ) e G2 ( $p=0,008$ ). A mesma diferença foi observada para o domínio rigidez [ $F_{(3,56)}=5,604$ ;  $p=0,002$ ; tamanho do efeito  $0,231$ ; poder observado= $0,929$ ], onde o grupo G4 apresentou maiores valores, quando comparado com os grupos G1 ( $p=0,004$ ) e G2 ( $p=0,005$ ). Para o domínio função

física também encontramos diferença significativa entre os grupos [ $F_{(3,56)}=6,860$ ;  $p=0,001$ ; tamanho do efeito= $0,269$ ; poder observado= $0,969$ ], onde, o G4 apresentou uma pontuação da função física maior em relação aos outros grupos, G1 ( $p=0,001$ ), G2 ( $p=0,002$ ) e G3 ( $p=0,034$ ).



**Figura 2:** Questionário WOMAC. Dados apresentados em média±DP. *General Linear Model* (GLM), seguido do teste de Tukey. A significância assumida foi de  $p \leq 0,05$ . \*Difere do G1; &Difere do G2; #Difere do G3.



Na análise dos parâmetros do pico do torque extensor do joelho (Tabela 3), a avaliação isocinética concêntrica a 90<sup>0</sup>/s, demonstrou diferença significativa entre os grupos [ $F_{(3,56)}=4,595$ ;  $p=0,006$ ; tamanho do efeito=0,198; poder observado=0,867]. Foi observado menores valores de torque extensor no G4 em relação ao G1( $p=0,029$ ) e G2 ( $p=0,018$ ). Também foi observada diferença significativa entre os grupos na avaliação isocinética concêntrica a 180<sup>0</sup>/s [ $F_{(3,56)}=10,149$ ;  $p=0,001$ ; tamanho do efeito=0,352; poder observado=0,997], sendo o menor valor do pico de torque extensor do joelho no grupo G4 em relação aos grupos G1 ( $p=0,001$ ) e G2 ( $p=0,001$ ), bem como, menores valores no G3 em relação aos grupos G1 ( $p=0,004$ ) e G2 ( $p=0,027$ ).

Para o teste isocinético excêntrico não foi encontrada diferença significativa para o pico de torque extensor do joelho entre os grupos, para ambas as velocidades, 90<sup>0</sup>/s [ $F_{(3,56)}=2,108$ ;  $p=0,109$ ] e 180<sup>0</sup>/s [ $F_{(3,56)}=2,843$ ;  $p=0,051$ ]. Já para o teste isométrico encontramos diferença significativa entre os grupos [ $F_{(3,56)}=9,406$ ;  $p=0,001$ ; tamanho do efeito=0,335; poder observado=0,995], no qual, observamos menores valores de torque para o G4 em relação aos grupos G1 ( $p=0,012$ ) e G2 ( $p=0,002$ ) e menores valores no G3 em relação ao G1 ( $p=0,004$ ) e G2 ( $p=0,001$ ).

**Tabela 3:** Média do Pico de torque normalizado pelo peso corporal.

	<b>G1</b>	<b>G2</b>	<b>G3</b>	<b>G4</b>
<b>Torque Concêntrico (Nm/kg x 100)</b>				
<b>90°/s</b>	166,3±33,8	168,8±40,5	138,2±36,7	127,3±37,3*&
<b>180°/s</b>	140,3±23,7	135,1±21,1	112,4±15,2*&	103,3±24,9*&
<b>Torque Excêntrico (Nm/kg x 100)</b>				
<b>90°/s</b>	151,5±42,4	141,0±36,5	117,8±34,0	124,4±49,3
<b>180°/s</b>	139,1±35,9	132,5±49,3	104,4±34,1	108,5±37,0
<b>Torque Isométrico (Nm/kg x 100)</b>				
<b>60°</b>	261,6±62,8	275,2±56,4	191,0±53,2*&	198,5±42,7*&

Dados apresentados em média±DP. *General Linear Model* (GLM), seguido do teste de Tukey. A significância adotada foi de  $p \leq 0,05$ . \*Difere do G1; &Difere do G2.

## Discussão

No presente estudo pode-se observar que o grupo que tinha OA e SAOS, apresentou menor pico de torque extensor do joelho nas avaliações isométrica e concêntrica, bem como apresentou maiores valores em todos os domínios (dor, rigidez e função física) do questionário WOMAC quando comparado com os outros grupos do estudo. Este mesmo grupo e o grupo sem OA e com SAOS mostraram aumento no estágio 1 do sono e nos despertares.

Alguns estudos descreveram que a OA afeta o início e manutenção do sono, bem como, se especula, que a diminuição do tempo de sono exacerba a dor nesses indivíduos (Moldofsky et al., 1975; 1987). Isso estaria relacionado com condições de

dor articular e dessa maneira desorganizaria o ciclo vigília-sono (Schutz et al., 2007; Silva et al., 2008).

Recentemente Taylor-Gjevre e colaboradores (2011) avaliaram a qualidade de sono em pacientes com OA por meio do questionário de *Pittsburg* e verificaram que 53% dos pacientes apresentavam distúrbios de sono. Podemos observar que em nosso estudo os voluntários do G4 apresentaram um aumento de 30% no número de despertares e maior estágio 1 de sono, quando comparados com os outros grupos. Esses dados corroboram a literatura, uma vez que, um estudo realizado com polissonografia em 14 pacientes com OA, demonstrou um aumento do estágio 1 do sono NREM (*Non rapid eyes movement*), redução do estágio 2 e aumento da fragmentação do sono em comparação com 16 indivíduos saudáveis (Leigh et al., 1988). Outro ponto a ser observado é a presença da SAOS nesse grupo, demonstrando, dessa maneira, que esta provoca interrupção do sono, fazendo com que a qualidade de sono seja pobre e pouco restauradora nesta população específica.

Nesse sentido, o domínio dor avaliado pelo WOMAC, que se apresentou aumentado no G4 no presente estudo é suportado por outros estudos (Bennell et al., 2003; Bennell e Hinman, 2011; Serrão et al., 2012), o quais descreveram que pacientes com OA de joelho apresentam este domínio elevado. Entretanto, como descrito anteriormente, a dor da OA pode apresentar efeitos negativos sobre o sono (Hawker et al., 2008; 2010), considerando que o sono fragmentado apresentado por pacientes com SAOS exacerba a dor musculoesquelética (Parish e Lyng, 2003; Smith et al., 2009). Estes achados são consistentes com estudos prévios que observaram que os distúrbios de sono são comuns em indivíduos com a OA,

estando associados com uma maior percepção da dor e também com uma maior fadiga (Loge et al., 1998; Pawlikowska et al., 2001).

Os dados do presente trabalho corroboram com os estudos anteriores, os quais sugerem que a alteração do sono atribuída à dor, leva a uma relação bidirecional entre os distúrbios de sono e a dor (Moldofsky, 2001; Schutz et al., 2003; Abernethy, 2008). Demonstrando assim, que além dos pacientes com OA já apresentar dor, a SAOS parece estar acentuando esse prejuízo.

Considerando que o questionário WOMAC utilizado em estudos que envolvem OA de joelho (Serrão et al., 2012; Lessi et al., 2012), recentemente tem sido correlacionado com os distúrbios de sono (Parimi et al., 2012). O estudo de Parimi e colaboradores (2012), utilizando o questionário WOMAC demonstrou que a fragmentação do sono foi maior em mulheres com dor na articulação do quadril com OA quando comparada com as mulheres sem dor.

O WOMAC avalia, além do domínio da dor, domínios de rigidez e função física de pacientes com OA. No presente estudo ambos os domínios apresentaram uma pontuação maior no G4 em relação aos outros grupos, indicando uma percepção alterada da rigidez e função devido à doença. Estes mesmos resultados foram encontrados por Hurlbly-Kozey e colaboradores (2006), em pacientes com OA grau I a III e por Lessi e colaboradores (2012) em pacientes com graus I e II. Levando em consideração que a OA tem características de degeneração articular e conseqüentemente um quadro de dor, rigidez e diminuição da função física, sendo também esperado que apareçam problemas na qualidade de vida dos pacientes (Woo et al., 2004; Alkan et al., 2013). Da mesma forma, pode-se observar que pacientes com SAOS também apresentam um comportamento semelhante aos de pacientes com OA, uma vez que, alguns estudos demonstraram uma diminuição da

qualidade de vida nesses pacientes (Lopes et al., 2008; Geirdal et al., 2013). Um estudo recente mostrou que pacientes com SAOS apresentaram pior qualidade de vida avaliados pelo SF-36 para os domínios de capacidade física e dor quando comparados com o grupo controle (Yagihara et al., 2012).

Essa percepção alterada nesses indivíduos sugere que a SAOS, identificada no G4, pode causar um impacto sobre a própria OA, uma vez que, os distúrbios do sono estão associados com uma função diurna prejudicada, fadiga e redução da qualidade de vida (Montgomery e Dennis, 2003). É relatado também, que esses distúrbios de sono apresentam ainda uma correlação com a dor no joelho, a piora da auto-percepção de saúde, a função e o desempenho físico (Wilcox et al., 2000).

Em relação ao desempenho físico, pode-se observar que no presente estudo os grupos com OA (G3 e G4) apresentaram menor pico torque extensor do joelho quando comparados com os grupos sem OA para as avaliações isocinética concêntrica e isométrica. Esse achado é suportado pela literatura, uma vez que, os pacientes com OA apresentam uma fraqueza do músculo quadríceps (O'Reily et al., 1998; Omori et al., 2013), fazendo com que ocorra um aumento de carga sobre a articulação do joelho, podendo contribuir para o aumento da dor. Como já descrito na literatura, o músculo quadríceps é uma importante estrutura que absorve os impactos sofridos pela articulação do joelho, especialmente na ação excêntrica desse músculo (LaStayo et al., 2003). Serrão e colaboradores (2012) encontraram em seu estudo uma correlação inversa entre o torque extensor de joelho e a dor avaliada por meio do questionário WOMAC em pacientes com OA, apontando que quanto menor o torque extensor maior a dor auto-relatada por pacientes com graus iniciais de OA de joelho.

Podemos ainda destacar, que para a velocidade de 90°/s no teste isocinético concêntrico o G4 apresentou menor valor no torque extensor de joelho que os grupos G1 e G2, demonstrando que a SAOS pode estar influenciando nessa diminuição do torque muscular já nos graus iniciais da doença de OA. Esse resultado pode ser suportado pela hipótese de que o débito de sono poderia induzir atrofia muscular, uma vez que, o sono é importante para manter saudável o sistema musculoesquelético (Dattilo et al., 2011; 2012; Mônico-Neto et al., 2013), o que contribui para diminuir a capacidade de gerar força.

No presente estudo, não realizamos a familiarização com o teste máximo no dinamômetro isocinético, sendo realizada apenas com o teste submáximo no dia da avaliação, diante disso, consideramos esse aspecto como uma limitação do estudo.

Tendo em vista, que a SAOS causa fragmentação no sono e dessa maneira potencializa os efeitos negativos apresentados por pacientes com OA, podemos concluir que os pacientes do grupo com OA e SAOS apresentaram um menor pico de torque extensor de joelho e receberam uma pontuação maior para todos os domínios do WOMAC. Demonstrando, dessa maneira, que um sono não reparador influencia negativamente o sistema musculoesquelético e conseqüentemente os aspectos funcionais de pacientes com OA de joelho já nos graus iniciais da doença. Diante disto, devemos levar em consideração no processo de reabilitação a investigação dos distúrbios e sono (Valeza et al., 2011) em pacientes com OA, uma vez que, isso pode maximizar o quadro clínico apresentado pela doença.

## **Agradecimentos**

Os autores agradecem a Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (#2010/19437-1 e #2011/06619-7), ao Conselho Nacional Pesquisa (CNPq), ao Centro de Estudos em Psicobiologia e Exercício (CEPE) e a Associação Fundo de Incentivo a Pesquisa (AFIP).

## **Referências**

- Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis Cartilage* 2013;21:16-21.
- Egloff C, Hügle T, Valderrabano V. Biomechanics and pathomechanisms of osteoarthritis. *Swiss Med Wkly* 2012; 19;142:w13583.
- Hunter DJ, Niu J, Zhang Y, Totterman S, Tamez J, et al. Change in cartilage morphometry: a sample of the progression cohort of the Osteoarthritis Initiative. *Ann Rheum Dis* 2009;68:349-56.
- Bennell KL, Hinman RS, Metcalf BR, Crossley KM, et al. Relation of knee joint proprioception to pain and disability in individuals with knee osteoarthritis. *J. Orthopaedic Research* 2003;21:792-97.
- Bennell KL, Hinman RS. A review of the clinical evidence for exercise in osteoarthritis of the hip and knee. *J Sci Med Sport* 2011;14:4-9. Review.
- Wilcox S, Brenes GA, Levine D, Sevick MA, Shumaker SA, Craven T. Factors related to sleep disturbance in older adults experiencing knee pain or knee pain with radiographic evidence of knee osteoarthritis. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:1241-51.
- Smith MT, Quartana PJ, Okonkwo RM, Nasir A. Mechanisms by which sleep disturbance contributes to osteoarthritis pain: a conceptual model. *Curr Pain Headache Rep* 2009;13:447-54. Review.

- Moldofsky H. Rheumatic manifestations of sleep disorders. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:59-63. Review.
- Reading SR, Crowson CS, Rodeheffer RJ, Fitz-Gibbon PD, Maradit-Kremers H, Gabriel SE. Do rheumatoid arthritis patients have a higher risk for sleep apnea? *Journal of Rheumatology* 2009;36:1869-72.
- Taylor-Gjevrev RM, Gjevrev JA, Nair B, Skomro R, Lim HJ. Components of Sleep Quality and Sleep Fragmentation in Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis. *Musculoskeletal Care* 2011. (No prelo).
- Taylor-Gjevrev RM, Nair BV, Gjevrev JA. Obstructive sleep apnoea in relation to rheumatic disease. *Rheumatology (Oxford)*.2013;52:15-21.
- Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med* 2010;11:441-6.
- Litwic A, Edwards MH, Dennison EM, Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *Br Med Bull*. 2013;105:185-99.
- American Academy of Sleep Medicine (AASM). International classification of sleep disorders. Diagnostic and coding manual (ICSD-2). 2nd ed. Westchester, IL, 2005.
- Lopes C, Esteves AM, Bittencourt LR, Tufik S, Mello MT. Relationship between the quality of life and the severity of obstructive sleep apnea syndrome. *Braz J Med Biol Res* 2008;41:908-13.
- Dattilo M, Antunes HK, Medeiros A, Mônico Neto M, Souza HS, Tufik S, de Mello MT. Sleep and muscle recovery: endocrinological and molecular basis for a new and promising hypothesis. *Med Hypotheses* 2011;77:220-2.



- Dattilo M, Antunes HK, Medeiros A, Mônico-Neto M, Souza Hde S, Lee KS, Tufik S, de Mello MT. Paradoxical sleep deprivation induces muscle atrophy. *Muscle Nerve* 2012;45:431-3.
- Moldofsky H, Lue FA, Saskin P. Sleep and morning pain in primary osteoarthritis. *J Rheumatol* 1987;14:124-28.
- Smith AK, Togeiro SMG, Tufik S, Roizenblatt S. Disturbed sleep and musculoskeletal pain in the bed partner of patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2009;10:904-12.
- Palmieri-Smith RM, Thomas AC, Karvonen-Gutierrez C, Sowers MF. Isometric quadriceps strength in women with mild, moderate, and severe knee osteoarthritis. *Am J Phys Med Rehabil* 2010;89:541-8.
- Slemenda C, Brandt KD, Heilman DK, Mazucca S, Braunstein EM, Katz BP, et al. Quadriceps weakness and osteoarthritis of the knee. *Ann Intern Med* 1997;127:97-104.
- van der Esch M, Steultjens M, Harlaar J, Knol D, Lems W, Dekker J. Joint proprioception, muscle strength, and functional ability in patients with osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 2007;57:787-93.
- Serrão PR, Gramani-Say K, Lessi GC, Mattiello SM. Knee extensor torque of men with early degrees of osteoarthritis is associated with pain, stiffness and function. *Rev Bras Fisioter* 2012;16:289-94.
- American College of Rheumatology. Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. *Arthritis Rheum* 2000;43:1905-15.
- Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis* 1957;16:494-502.

- Felson DT, Niu J, Guermazi A, Sack B, Aliabadi P. Defining radiographic incidence and progression of knee osteoarthritis: suggested modifications of the Kellgren and Lawrence scale. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1884-86.
- Blackburn JT, Mynark RG, Padua DA, Guskiewicz KM. Influences of experimental factors on spinal stretch reflex latency and amplitude in the human triceps surae. *J Electromyogr Kinesiol* 2006;16:42-50.
- Hortobágyi T, Garry J, Holbert D, DeVita P. Aberrations in the control of quadriceps muscle force in patients with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheumatism* 2004;51:562-69.
- Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL Jr., Quan SF. American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. 1<sup>st</sup> ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
- Santos MLAS, Gomes WF, Pereira DS, Oliveira DMG, Dias JMD, et al. Muscle strength, muscle balance, physical function and plasma interleukin-6 (IL-6) levels in elderly women with knee osteoarthritis (OA). *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2011;52:322-26.
- Kirkwood RN, Resende RA, Magalhães CMB, Gomes HA, Mingoti SA, Sampaio RF. Application of principal component analysis on gait kinematics in elderly women with knee osteoarthritis. *Rev Bras Fisioter* 2011;15:52-8.
- Hassan BS, Mockett S, Doherty M. Static postural sway, proprioception, and maximal voluntary quadriceps contraction in patients with knee osteoarthritis and normal control subjects. *Ann Rheum Dis* 2001;60:612-8.

- Hinman RS, Bennell KL, Metcalf BR, Crossley KM. Delayed onset of quadriceps activity and altered knee joint kinematics during stair stepping in individuals with knee osteoarthritis. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:1080-6.
- Moldofsky H, Scarisbrick P, England R, Smythe H. Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with "fibrositis syndrome" and healthy subjects. *Psychosom Med* 1975;37:341-51.
- Schutz TC, Andersen ML, Tufik S. Effects of COX-2 inhibitor in temporomandibular joint acute inflammation. *J Dent Res* 2007;86:475-9.
- Silva A, Andersen ML, Tufik S. Sleep pattern in an experimental model of osteoarthritis. *Pain* 2008;140:446-55.
- Leigh TJ, Hindmarch I, Bird HA, Wright V. Comparison of sleep in osteoarthritic patients and age and sex matched healthy controls. *Ann Rheum Dis* 1988;47:40-2.
- Hawker GA, Stewart L, French MR, Cibere J, Jordan JM, March L. Understanding the pain experience in hip and knee osteoarthritis - OARSI/OMERACT initiative. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:415-22.
- Hawker GA, French MR, Waugh EJ, Gignac MAM, Cheung C, Murray BJ. The multidimensionality of sleep quality and its relationship to fatigue in older adults with painful osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:1365-71.
- Parish JM, Lyng PJ. Quality of life in bed partners of patients with obstructive sleep apnea or hypopnea after treatment with continuous positive airway pressure. *Chest* 2003;124:942-7.
- Pawlikowska T, Chalder T, Hirsch SR, Wallace P, Wright DJ, Moldofsky H. Sleep and pain. *Sleep Med Rev* 2001;5:385-96.

- Loge JH, Ekeberg O, Kaasa S. Fatigue in the general Norwegian population: normative data and associations. *J Psychosom Res* 1998;45:53-65.
- Schutz TC, Andersen ML, Tufik S. Sleep alterations in an experimental orofacial pain model in rats. *Brain Res* 2003;993:164-71.
- Abernethy AP. Pain and sleep: establishing bi-directional association in a population-based sample. *Pain* 2008;137:1-2.
- Lessi GC, Serrão PRMS, Gimenez ACF, Gramani-Say K, Oliveira AB, Mattiello SM. Male subjects with early-stage knee osteoarthritis do not present biomechanical alterations in the sagittal plane during stair descent. *Knee* 2012;19:387-91.
- Parimi N, Blackwell T, Stone KL, Lui LY, Ancoli-Israel S, Tranah GJ, Hillier TA, Nevitt ME, Lane NE; Study of Osteoporotic Fractures Study Group. Hip pain while using lower extremity joints and sleep disturbances in elderly white women: results from a cross-sectional analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1070-8.
- Hubley-Kozey CL, Deluzio KJ, Landry SC, McNutt JS, Stanish WD. Neuromuscular alterations during walking in persons with moderate knee osteoarthritis. *J Electromyogr Kinesiol* 2006;16:365-78.
- Woo J, Lau E, Lee P, Kwok T, Lau WC, Chan C, Chiu P, Li E, Sham A, Lam D. Impact of osteoarthritis on quality of life in Hong Kong Chinese population. *J Rheumatol* 2004;31:2433-8.
- Alkan BM, Fidan F, Tosun A, Ardiçoğlu O. Quality of life and self-reported disability in patients with knee osteoarthritis. *Mod Rheumatol* 2013. (No prelo).
- Geirdal AO, Overland B, Heimdal K, Storhaug K, Asten P, Akre H. Association between obstructive sleep apnea and health-related quality of life in individuals affected with Treacher Collins Syndrome. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013. (No prelo).

- Yagihara F, Lucchesi LM, D'Almeida V, Mello MT, Tufik S, Bittencourt LR. Oxidative stress and quality of life in elderly patients with obstructive sleep apnea syndrome: are there differences after six months of Continuous Positive Airway Pressure treatment? *Clinics* 2012;67:565-72.
- Montgomery P, Dennis J. Cognitive behavioral interventions for sleep problems in adults aged 60. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1:CD003161.
- O'Reilly SC, Jones A, Muir KR, Doherty M. Quadriceps weakness in knee osteoarthritis: the effect on pain and disability. *Ann Rheum Dis* 1998;57:588-594.
- Omori G, Koga Y, Tanaka M, Nawata A, Watanabe H, Narumi K, Endoh K. Quadriceps muscle strength and its relationship to radiographic knee osteoarthritis in Japanese elderly. *J Orthop Sci* 2013. (No prelo).
- LaStayo PC, Woolf JM, Lewek MD, Snyder-Mackler L, Reich T, Lindstedt SL. Eccentric muscle contractions: their contribution to injury, prevention, rehabilitation and sport. *J Orthop Sports PhysTher* 2003;33:557-71.
- Mônico-Neto M, Antunes HK, Dattilo M, Medeiros A, Souza HS, Lee KS, de Melo CM, Tufik S, de Mello MT. Resistance exercise: A non-pharmacological strategy to minimize or reverse sleep deprivation-induced muscle atrophy. *Med Hypotheses* 2013;80:701-5.
- Valenza MC, Rodenistein DO, Fernández-de-las-Peñas C. Consideration of sleep dysfunction in rehabilitation. *J Bodyw Mov Ther* 2011;15:262-267.

### *3. Estudio II*

---

---

**Influência da síndrome da apneia obstrutiva do sono na flutuação do torque isométrico submáximo de extensores de joelho em pacientes com osteoartrite em graus iniciais**

Andressa da Silva<sup>1</sup>, Paula Regina Serrão<sup>1</sup>, Roberta Pitta Luz<sup>1</sup>, Sebastião Augusto Gávea Junior<sup>2</sup>, Franciele Ruiz<sup>2</sup>, Lia Bittencourt<sup>2</sup>, Sergio Tufik<sup>2</sup>, Marco Túlio de Mello<sup>2</sup>,  
Stela Márcia Mattiello<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Fisioterapia – Universidade Federal de São Carlos

<sup>2</sup>Departamento de Psicobiologia – Universidade Federal de São Paulo

**\*Autor Correspondente:**

Stela Márcia Mattiello

Departamento de Fisioterapia - Universidade Federal de São Carlos

Rodovia Washington Luís, Km 235

Caixa Postal 676

CEP: 13565905

São Carlos-SP

Telefone / Fax: (16) 3351-8448

Endereço de e-mail: [stela@ufscar.br](mailto:stela@ufscar.br)

## Resumo

**Objetivo:** O objetivo do presente estudo foi investigar se a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) altera a flutuação do torque submáximo isométrico nos extensores de joelho em pacientes com osteoartrite (OA) em graus iniciais.

**Métodos:** Participaram do presente estudo 60 voluntários do sexo masculino, com idade entre 40 a 70 anos, distribuídos em quatro grupos: G1 (n=15): sem OA e sem SAOS; G2 (n=15): sem OA e com SAOS; G3 (n=15): com OA e sem SAOS; G4 (n=15): com OA e com SAOS. Os pacientes realizaram 5 contrações isométricas máximas, de 10 segundos de duração cada, com o joelho a 60° de flexão, para determinar o pico de torque. Para avaliar a flutuação do torque foram realizadas 5 contrações isométricas submáximas (50% do pico de torque máximo), de 10 segundos cada, das quais foram calculados o desvio-padrão do torque e o coeficiente de variação. **Resultados:** Observou-se diferença entre os grupos para o pico de torque máximo, sendo que, o G4 apresentou menor valor comparado com o G1 ( $p=0,005$ ) e, para a o torque médio exercido o G4 apresentou menor valor quando comparado com o G1 ( $p=0,036$ ). No entanto, para o desvio padrão ( $p=0,844$ ) e para o coeficiente de variação ( $p=0,143$ ) não foram encontradas diferenças entre os grupos. **Conclusão:** Podemos concluir que a SAOS modificou o torque isométrico máximo e o torque exercido, porém não alterou os parâmetros da flutuação do torque submáximo isométrico dos extensores de joelho em pacientes com OA em graus iniciais.

**Palavras-Chave:** osteoartrite, SAOS, força muscular, controle motor.



## **Introdução**

As queixas de sono em pacientes com osteoartrite (OA) têm sido relatadas recentemente (Woolhead et al., 2010; Taylor-Gjevre et al., 2013) e alguns estudos descreveram um aumento de distúrbios de sono nessa população, tendo com maior incidência e frequência a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) (Reading et al., 2009; Taylor-Gjevre et al., 2011; 2013). A existência da SAOS em pacientes com OA promove um débito de sono e isso pode influenciar nos sintomas reportados pelos pacientes, tais como a dor e a fadiga (Lui et al., 2009). Também, tem sido demonstrado que o débito de sono poderia induzir atrofia muscular, devido à diminuição dos hormônios anabólicos (testosterona, hormônio do crescimento e IGF-1) e aumento dos hormônios catabólicos (miostatina e glicocorticóide) provocadas pelo débito de sono (Dattilo et al., 2011; 2012).

A osteoartrite (OA) de joelho é uma doença articular degenerativa, caracterizada por perda da cartilagem e espessamento da cápsula articular (Woolf e Pflieger, 2003). A prevalência da OA aumenta drasticamente com a idade (Grotle et al., 2008) e estima-se que em 2030 cerca de 20 a 30% da população mundial apresentará algum tipo de OA (French et al., 2009), sendo mais prevalente na população acima de 60 anos (Haq et al., 2003).

A OA de joelho é caracterizada clinicamente por queixas de dor, fadiga (Woolf e Pflieger, 2003), crepitação, limitações nas atividades de vida diária (Fitzgerald et al., 2004) associada a problemas com a função muscular (Hurley, 2003; Weng et al., 2009), em particular, redução da força do músculo do quadríceps (Bennell et al., 2008; Serrão et al., 2012). A redução da força muscular do quadríceps tem sido associada a alterações funcionais (Liikavainio et al., 2008), bem como, o

comprometimento da função neuromuscular também está sendo afetada em decorrência da OA (Hortobágyi et al., 2004; Bennel et al., 2010).

A função neuromuscular desempenha um papel importante na estabilidade da articulação do joelho, que engloba a força muscular, a coordenação, e ainda, a habilidade para o senso de posição da articulação do joelho (Sharma, 1999). A função neuromuscular surge da integração de sinais aferentes periféricos a partir de receptores localizados nos músculos, tendões, cápsula articular, ligamentos e meniscos, com sinais eferentes motores, a partir das áreas corticais supraespinhais, sendo isso, crucial para a ativação precisa para a modulação da produção de força muscular (Sharma, 1999).

A capacidade de produzir e manter uma produção de força constante submáxima (*force steadiness*) foi estudada anteriormente (Bandholm et al., 2008), e a avaliação da força submáxima é um meio para se quantificar os déficits no controle neuromuscular (Carville et al., 2007).

A força submáxima reflete os déficits que podem influenciar na capacidade individual para alcançar uma força desejada e produzir com sucesso o movimento (Enoka et al., 2003). Em indivíduos com OA do joelho, a força submáxima do quadríceps pode estar comprometida e tem-se especulado que pode desempenhar um papel importante na patogênese da OA do joelho (Jackson et al., 2004), no entanto, nenhuma relação significativa foi encontrada entre a força do quadríceps e progressão da OA de joelho (Brandt et al., 1999; Amin et al., 2009). Além disso, a relação entre a força muscular e a flutuação da força submáxima não está clara (Enoka et al., 2003). Enquanto que a alteração neuromuscular, como a diminuição da flutuação da força submáxima tem sido sugerida como um fator que contribui significativamente para o desenvolvimento e progressão da OA de joelho (Sharma et

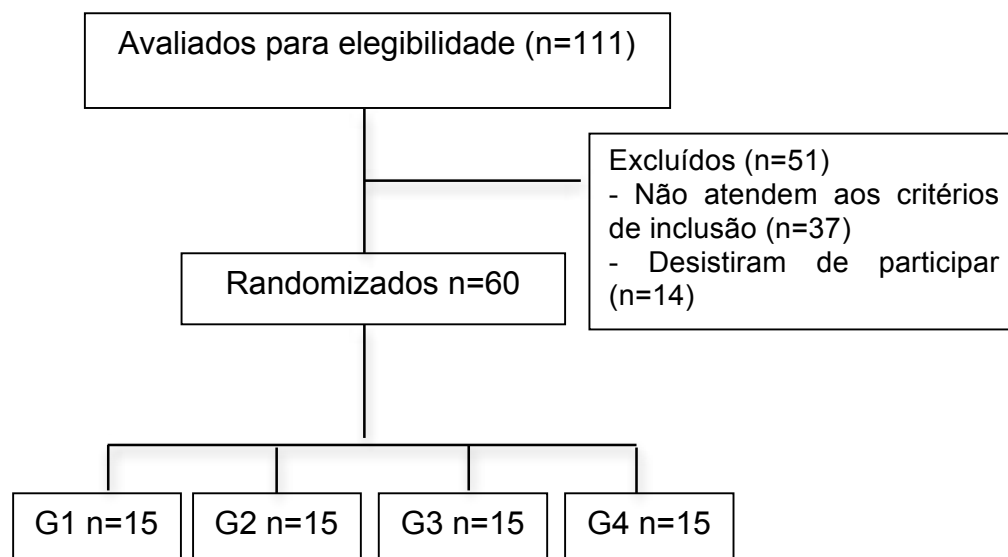
al., 1999), no entanto, não há nenhuma evidência atual para apoiar esta relação (Sorensen et al., 2011).

Tendo em vista que pacientes com OA de joelho apresentam alterações no padrão de sono, como a SAOS e ambas comprometem a função muscular, nenhum estudo até o presente momento investigou a influência da SAOS no controle neuromuscular em pacientes com OA de joelho em graus iniciais. Sendo assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar se a SAOS influencia na flutuação do torque submáximo isométrico dos extensores de joelho em pacientes com OA em graus iniciais.

## **Métodos**

### **Voluntários**

Os voluntários foram recrutados por meio da divulgação na mídia impressa e eletrônica local. Foram cadastrados inicialmente 111 sujeitos, sendo que 37 não se adequaram aos critérios de inclusão e 14 sujeitos desistiram ao longo das avaliações (Figura 1). Sendo assim, a amostra foi composta por 60 voluntários, os quais foram distribuídos em quatro grupos: a) Grupo 1 (G1): sem OA e sem SAOS (N=15); b) Grupo 2 (G2): sem OA e com SAOS (N=15); c) Grupo 3 (G3): com OA e sem SAOS (N=15); d) Grupo 4 (G4): com OA e com SAOS (N=15). O estudo foi conduzido na Universidade Federal de São Carlos, na cidade de São Carlos e no Centro de Estudos em Psicobiologia e Exercício (CEPE), na cidade de São Paulo, Brasil.



**Figura 1:** Fluxograma dos voluntários do presente estudo.

Para realização do estudo foram incluídos homens, com idade entre 40 e 70 anos; com diagnóstico de OA de joelho de acordo com os critérios clínicos recomendados pelo *American College of Rheumatology* (2000) e a gravidade de acordo com a classificação de Kellgren e Lawrence (1957) por meio do exame de raio-x; não realizar nenhum tipo de atividade física regular nos últimos 6 meses (Blackburn et al., 2006); sem história prévia de trauma, cirurgia ou fratura dos membros inferiores (Hortobágyi et al., 2004) e deveriam apresentar eletrocardiograma de repouso e de esforço normais.

Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e o estudo foi aprovado pelo comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos (CEP #109/2011) e registrado no *clinical trials.gov* (NCT #01422967).

## **Medidas**

### *Avaliação radiográfica*

Foram realizadas imagens radiográficas nas posições ântero-posterior e médio-lateral de ambos os joelhos de todos os sujeitos do estudo. Os sujeitos dos grupos com OA deveriam apresentar osteófitos definidos, sem diminuição do espaço intra-articular, classificados como grau inicial da doença (Grau II) (Kellgren e Lawrence, 1957; Felson et al., 2011).

### *Polissonografia (PSG)*

Para o registro da PSG de noite inteira foi utilizado o equipamento Embla® S7000 (Embla Systems, Inc., Reykjavik, Islândia) no Laboratório de Sono (Instituto do Sono, São Paulo, Brasil). Todos os sensores de gravação foram anexados ao paciente de uma forma não invasiva com o uso de fita adesiva ou elásticos. As seguintes variáveis fisiológicas foram monitoradas simultaneamente e de forma contínua: quatro canais de eletroencefalograma (EEG) (C3-A2, C4-A1, O1-A2, O2-A1), dois canais para o eletro-oculograma (EOG) (EOG-esquerdo-A2, EOG-direito-A1), quatro canais de eletromiografia de superfície (músculo da região submentoniana, músculo tibial anterior, região do masseter, e sétimo espaço intercostal), um canal para eletrocardiograma (derivação V1 modificada). A detecção do fluxo aéreo foi realizada por meio de quatro canais, sendo, um par de sensor térmico (um canal) e pressão nasal (um canal), esforço respiratório do tórax (um canal) e do abdômen (um canal). A pletismografia de indutância, o ronco (um canal), a posição (um canal), a saturação de oxigênio (SaO<sub>2</sub>) e um oxímetro de pulso também foram registrados. O estagiamento do sono, os despertares, os eventos respiratórios foram analisados de acordo com os critérios estabelecidos pelo

*American Academy of Sleep Medicine Manual* (AASM, 2005). O diagnóstico da síndrome da apneia obstrutiva de sono foi realizado por um médico especialista em sono e os voluntários deveriam apresentar IAH de 5 a 15 e pelo menos uma queixa clínica de ronco, sonolência ou relato de apneia, ou IAH maior que 15, independente dos sintomas (Iber et al., 2007).

#### *Avaliação do pico de torque isométrico máximo e da flutuação do torque submáximo*

O pico de torque isométrico máximo e a flutuação do torque submáximo dos extensores do joelho foram avaliados usando o dinamômetro isocinético (Biodex Multi Joint System 3, Biodex Medical Inc., NY, USA). O dinamômetro isocinético foi calibrado de acordo com o manual do equipamento fornecido pelo fabricante. Antes da avaliação, os voluntários realizaram aquecimento em bicicleta ergométrica por 5 minutos, com carga de 50W e velocidade constante de 20km/h seguido de alongamentos gerais dos membros inferiores.

Os testes isocinéticos foram realizados com o voluntário sentado, estabilizado na cadeira do equipamento por meio de cintos que transpassavam o tronco e a região pélvica. O eixo mecânico de rotação do dinamômetro foi alinhado ao epicôndilo lateral do fêmur e a resistência foi aplicada distalmente na articulação do tornozelo, 5 cm acima do maléolo medial (Serrão et al., 2012). Os voluntários foram instruídos a manter os braços cruzados na frente do tronco durante o teste, para evitar compensações.

A avaliação do torque isométrico máximo dos extensores do joelho foi realizada a 60° de flexão (0° extensão completa). Inicialmente foram realizadas 5 contrações isométricas máximas, para determinar o pico de torque máximo, sendo que, cada contração teve duração de 10 segundos com repouso de 5 minutos entre cada contração (Hortobágyi et al., 2004). Antes de cada avaliação, os voluntários realizaram

3 contrações submáximas para familiarização com os procedimentos. Durante as contrações máximas utilizou-se um comando verbal padronizado para encorajar os pacientes a realizar o máximo de força em todas as contrações (Hassan et al., 2001).

Para o teste de flutuação do torque, o torque-alvo foi determinado como sendo 50% do pico de torque isométrico máximo (Hortobágyi et al., 2001). Durante o teste de flutuação do torque submáximo isométrico, os sujeitos receberam *feedback* visual e verbal. Os sujeitos foram orientados a manter a linha do torque produzido por eles sobre a linha do torque-alvo e mantê-la com a menor oscilação possível, durante 10 segundos. Foram realizadas 5 tentativas de manutenção do torque extensor do joelho, com 1 minuto de repouso entre cada tentativa (Pua et al., 2010).

#### *Processamento dos dados*

Os dados do dinamômetro isocinético foram coletados com frequência de aquisição de 100 Hz e analisados a partir de uma rotina programada no software MatLab® (versão 7.0.1, MathWorks Inc., Natick, USA). As variáveis que expressam a flutuação do torque submáximo isométrico utilizadas foram o desvio-padrão (DP) e o coeficiente de variação (CV) ( $CV=DP/média \text{ de torque submáximo}$ ), calculados em uma janela de 8 segundos (Sorensen et al., 2011). O DP do torque é uma medida absoluta da amplitude de flutuação do torque submáximo e o CV do torque é utilizado como uma medida da flutuação relativa, sendo expresso como uma porcentagem da média de torque submáximo produzido. Os 2 primeiros segundos de contração foram excluídos para evitar a fase de ajuste inicial, como sugerido por Lavender e Nosaka (2007). As avaliações foram conduzidas sempre no mesmo horário entre 14 e 18 horas, sendo realizadas por um avaliador cego.

### **Análise Estatística**

Para a análise estatística foi utilizada o membro acometido por OA ou o mais acometido nos casos de OA bilaterais (Hinman et al., 2002) e para os voluntários sem OA foi realizado sorteio dos membros a ser analisado na análise estatística.

As variáveis com distribuição não paramétrica foram normalizadas por meio do Escore-Z. O teste de Levene foi utilizado para a avaliação da homogeneidade intra-grupo. Análises dos diferentes parâmetros avaliados foram realizadas por meio do *General Linear Model* (GLM), considerando o fator grupo como principal e o teste de Tukey para comparações múltiplas entre os grupos, utilizando o *software* PASW 18. Os resultados foram apresentados na forma de média±desvio-padrão e o nível de significância considerado foi  $p \leq 0,05$ .

### **Resultados**

As características dos participantes do estudo estão descritas na Tabela 1. Pode-se observar uma amostra homogênea, uma vez que, as variáveis idade [ $F_{(3,56)}=0,559$ ;  $p=0,644$ ], altura [ $F_{(3,56)}=2,401$ ;  $p=0,07$ ], peso [ $F_{(3,56)}=0,606$ ;  $p=0,614$ ] e índice de massa corporal (IMC) [ $F_{(3,56)}=1,987$ ;  $p=0,126$ ] não apresentaram diferença entre os grupos.

No entanto, para o IAH [ $F_{(3,56)}=8,191$ ;  $p=0,001$ ; tamanho do efeito=0,305; poder observado=0,988], encontrou-se um maior IAH no G4, o qual difere estatisticamente do G1 ( $p=0,013$ ) e do G3 ( $p=0,017$ ). Também encontrou-se um maior IAH no G2 que difere significativamente do G1 ( $p=0,002$ ) e do G3 ( $p=0,002$ ).



**Tabela 1:** Características dos pacientes.

	<b>G1</b>	<b>G2</b>	<b>G3</b>	<b>G4</b>
<b>Idade (anos)</b>	52,6±7,1	53,2±7,4	54,9±7,7	55,4±5,8
<b>Altura (m)</b>	175,6±6,4	174,9±6,9	173,3±8,8	169,1±6,5
<b>Peso (kg)</b>	81,5±9,7	84,9±16,9	78,7±11,1	82,5±12,0
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,4±2,5	27,5±4,0	26,1±2,6	28,8±3,3
<b>IAH (n/h)</b>	3,1±2,0	29,4±30,8*	3,9±2,5&	24,6±20,4*#

Dados apresentados em média±DP. *General Linear Model* (GLM), seguido do teste de Tukey. A significância assumida foi de  $p \leq 0,05$ . \*Difere do G1; &Difere do G2; #Difere do G3. IMC: Índice de Massa Corporal; IAH: índice de apneia ou hipopneias; n/h: número/hora.

Na tabela 2, encontram-se os dados referentes ao pico de torque, o torque exercido (50%), o coeficiente de variação e o desvio padrão da curva de flutuação do torque isométrico submáximo dos extensores do joelho. Para o torque isométrico encontramos diferença significativa entre os grupos [ $F_{(3,56)}=5,288$ ;  $p=0,003$ ; tamanho do efeito=0,224; poder observado=0,913], no qual, observamos menor valor para o G4 em relação ao G1 ( $p=0,005$ ). Para o torque exercido a 50% também encontramos diferença significativa entre os grupos [ $F_{(3,56)}=3,594$ ;  $p=0,019$ ; tamanho do efeito=0,164; poder observado=0,763], onde, o G4 apresentou menor valor quando comparado com o G1 ( $p=0,036$ ). Para o coeficiente de variação [ $F_{(3,56)}=1,881$ ;  $p=0,143$ ] e para o desvio padrão [ $F_{(3,56)}=0,274$ ;  $p=0,844$ ] não foram observadas diferenças entre os grupos

**Tabela 2:** Pico de torque durante a contração isométrica máxima, torque exercido, coeficiente de variação e desvio padrão durante a contração submáxima isométrica dos extensores de joelho.

	G1	G2	G3	G4
<b>Pico de Torque (Nm)</b>	226,0±47,3	217,3±35,86	190,6±28,3	181,4±36,4*
<b>Torque Exercido (Nm)</b>	117,4±19,9	114,3±21,1	102,4±15,4	95,8±21,9*
<b>Desvio Padrão (Nm)</b>	3,2±1,3	3,7±2,3	3,5±2,8	3,1±1,1
<b>Coeficiente de Variação (%)</b>	3,2±1,2	4,2±3,0	4,1±2,8	3,4±1,0

Dados apresentados em média±DP. *General Linear Model* (GLM), seguido do teste de Tukey. A significância adotada foi de  $p \leq 0,05$ . \*Difere do G1.

### Discussão

O presente estudo identificou um menor pico de torque isométrico máximo e do torque exercido (50%) no grupo com OA e SAOS (G4), no entanto não foi encontrada diferença entre os grupos para o CV e o DP, demonstrando que o padrão de força muscular pode estar alterado na OA em graus iniciais em associação com a SAOS porém, ainda sem comprometimento no controle neuromuscular, durante o torque submáximo isométrico dos extensores de joelho.

Esse é o primeiro estudo que investigou se SAOS poderia influenciar na flutuação do torque submáximo isométrico em pacientes com OA de joelho. A SAOS e a OA podem estar associadas ao fato que ambas as doenças aumentam com o

avanço da idade (Tufik et al., 2010; Litwic et al., 2013), bem como, já foi demonstrado que uma má qualidade sono altera a dor e a fadiga em pacientes com OA (Wilcox et al., 2000) podendo, portanto, alterar a força muscular. Recentemente, tem sido demonstrado que o débito de sono poderia induzir atrofia muscular (Dattilo et al., 2011; 2012; Mônico-Neto et al., 2013), uma vez que, o débito de sono provoca alterações metabólicas no músculo, implicando na recuperação muscular devido ao aumento da estimulação da degradação proteica, pelo qual, a síntese de proteínas promove a atrofia muscular. Sendo assim, observamos no presente estudo uma diminuição significativa do torque isométrico máximo e do torque exercido (50% do torque isométrico máximo) no G4 (OA e SAOS) quando comparado ao grupo controle (G1), demonstrando que os pacientes que apresentaram uma alteração no padrão de sono em associação a OA de joelho em graus iniciais podem estar sendo prejudicados, tanto no torque isométrico máximo, quanto no torque exercido.

Essa diminuição do torque isométrico em pacientes com OA está de acordo com outros estudos, os quais também encontraram diminuição do torque isométrico em pacientes com OA de joelho (van der Esch et al., 2007, Palmieri-Smith et al., 2010), no entanto, esses estudos avaliaram pacientes com OA em todos os graus da doença. O presente estudo avaliou pacientes OA de joelho em graus iniciais onde pudemos observar que esses pacientes já apresentam uma diminuição na força muscular isométrica do quadríceps, a qual tem sido apontada como um fator de risco para o aparecimento de sintomas como a dor nestes pacientes (Segal et al., 2009).

O controle da produção de força muscular submáxima tem sido considerado importante nas atividades de vida diária, como caminhar, realizar transferências, sentar e levantar (Hotobágyi et al., 2004). Alguns estudos demonstraram que uma boa força muscular submáxima parece ser um indicador de boa função

neuromuscular, levando à melhor capacidade de controlar e coordenar o movimento da articulação do joelho (Schiffman e Luchies, 2001; Tracy e Enoka, 2002). Já uma pior função neuromuscular está relacionada com um aumento das forças nocivas aplicadas sobre o joelho, a qual, ao longo do tempo, poderá contribuir para o desenvolvimento ou a progressão da OA (Sorensen et al., 2011).

Estudos que avaliaram a flutuação do torque submáximo, em diferentes articulações, têm demonstrado que as variáveis DP e o CV são as mais representativas (Christou et al., 2002; Carmargo et al., 2009; Zanca et al., 2012). No presente estudo o DP e o CV não apresentaram diferenças entre os grupos e esses resultados são consistes os achados de Hortobágyi e colaboradores (2004) que avaliaram 20 sujeitos com OA e 20 sem OA de joelho e concluíram que, embora o grupo OA tenha tido uma pior função física quando comparada com o grupo saudável, em ambos os grupos a flutuação do torque submáximo isométrico dos extensores de joelho se manteve inalterado nos pacientes com OA. Em média, os pacientes incluídos no presente estudo tiveram uma flutuação do torque submáxima isométrico dos extensores do joelho (Tabela 2) semelhante aos achados por Hortobágyi e colaboradores (2004), no entanto, a comparação entre os dois estudos deve ser feita com cautela, pois os métodos de avaliação foram diferentes. No presente estudo, utilizamos as forças-alvo como sendo 50% do torque isométrico máximo, já Hortobágyi e colaboradores (2004) usaram uma força-alvo igual para todos os indivíduos de 50 e 100 N.

A flutuação da força submáxima é um fator que poderia influenciar na mecânica da articulação do joelho durante a marcha e assim estar associada com o momento de adução do joelho. No entanto, no estudo de Sorensen e colaboradores (2011), os quais investigaram a relação entre a flutuação do torque submáximo

isométrico dos extensores do joelho e o momento de adução do joelho durante a marcha em 41 pacientes com OA de joelho, demonstraram que não houve associação entre a flutuação do torque isométrico submáximo dos extensores do joelho e o momento de adução durante a marcha.

Entretanto, os estudos com idosos saudáveis têm demonstrado resultados divergentes em relação ao efeito da idade na flutuação da força submáxima dos extensores do joelho, sendo que, um estudo encontrou uma diminuição da flutuação do torque submáximo isométrico (Tracy e Enoka, 2002), enquanto outros não encontraram alterações (Hotobágyi et al., 2001; Oiestad et al., 2010).

Levando em consideração que a dor pode estar alterada pelos distúrbios de sono, e isso já foi demonstrado tanto em estudos em animais (Silva et al., 2008; 2011) quanto em humanos (Wilcox et al., 2000; Hawer et al., 2010; Woolhead et al., 2010) com OA, esta alteração da dor é um fator que pode acarretar alterações no desempenho motor, gerando o aumento da flutuação do torque, como demonstrado em um modelo de dor experimental (Bandholm et al., 2008). No entanto, é importante ressaltar que os pacientes com OA de joelho do presente estudo não relataram dor durante a avaliação da flutuação do torque submáximo isométrico, pois o aumento dos sinais aferentes enviados pelos receptores de dor, poderiam diminuir a aferência proprioceptiva e conseqüentemente modificar o controle motor devido à dor (Myers et al., 2006).

No estudo de Bandholm e colaboradores (2008), os quais avaliaram o efeito da dor em pacientes com síndrome do impacto subacromial, encontraram um déficit na flutuação do torque submáximo concêntrico, porém não encontraram diferença na flutuação do torque submáximo isométrico. O mesmo comportamento ocorreu no estudo de Zanca e colaboradores (2012), os quais também não encontraram

diferença na flutuação do torque submáximo isométrico em portadores de síndrome de impacto subacromial. No entanto, esses estudos sugerem que maiores níveis de dor no ombro poderiam levar a uma maior flutuação do torque submáximo.

Entretanto, são necessários mais estudos a fim de se testar outros tipos de contrações musculares na flutuação do torque submáximo, já que esta depende da tarefa testada, do tipo e intensidade da contração muscular e das condições físicas do sujeito (Enoka et al., 2003; Manini et al., 2005).

No presente estudo não foi coletada a atividade dos músculos extensores do joelho durante a avaliação da flutuação do torque submáximo isométrico utilizando a eletromiografia (EMG), o que possibilitaria um melhor entendimento sobre o padrão de ativação da musculatura extensora, sendo essa uma limitação do estudo, uma vez que, déficits na função neuromuscular foram encontrados em indivíduos com OA de joelho avaliados por meio da EMG (Hurley et al., 1997).

Diante dos resultados do presente estudo, pode-se concluir que a OA nos graus iniciais em associação com a SAOS influenciaram o torque isométrico máximo e o torque exercido, no entanto, não foram capazes de promover alterações na flutuação do torque submáximo isométrico dos extensores do joelho, mostrando que, embora a SAOS influencia negativamente o sistema musculoesquelético de pacientes com OA de joelho, para o controle neuromuscular não acarretou alterações, nesta fase da osteoartrite.

### **Agradecimentos**

Os autores agradecem a Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (#2010/19437-1 e #2011/06619-7), ao Conselho Nacional Pesquisa (CNPq), ao Centro de Estudos em Psicobiologia e Exercício (CEPE), a Associação

Fundo de Incentivo a Pesquisa (AFIP) e ao pesquisador Fernando Vasilceac pelo suporte técnico durante o desenvolvimento do projeto.

### **Referências**

Woolhead G, Gooberman-Hill R, Dieppe P, Hawker G. Night pain in hip and knee osteoarthritis: a focus group study. *Arthritis Care Res* 2010;62:944-49.

Taylor-Gjevre RM, Nair BV, Gjevre JA. Obstructive sleep apnea in relation to rheumatic disease. *Rheumatology* 2013;52:15-21.

Reading SR, Crowson CS, Rodeheffer RJ, Fitz-Gibbon PD, Maradit-Kremers H, Gabriel SE. Do rheumatoid arthritis patients have a higher risk for sleep apnea? *Journal of Rheumatology* 2009;36:1869-72.

Taylor-Gjevre RM, Gjevre JA, Nair B, Skomro R, Lim HJ. Components of Sleep Quality and Sleep Fragmentation in Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis. *Musculoskeletal Care* 2011. (No prelo).

Lui MM, Lam JC, Mak HK, Xu A, Ooi C, Lam DC, Mak JC, Khong PL, Ip MS. C-reactive protein is associated with obstructive sleep apnea independent of visceral obesity. *Chest* 2009;135:950-56.

Dattilo M, Antunes HK, Medeiros A, Mônico Neto M, Souza HS, Tufik S, de Mello MT. Sleep and muscle recovery: endocrinological and molecular basis for a new and promising hypothesis. *Med Hypotheses* 2011;77:220-22.

Dattilo M, Antunes HK, Medeiros A, Mônico-Neto M, Souza H de S, Lee KS, Tufik S, de Mello MT. Paradoxical sleep deprivation induces muscle atrophy. *Muscle Nerve* 2012;45:431-33.

Wolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ* 2003;81:646-56. Review.

- Grotle M, Hagen KB, Natvig B, Dahl FA, Kvien TK. Prevalence and burden of osteoarthritis: results from a population survey in Norway. *J Rheumatol* 2008;35:677-684.
- French HP, Cusack T, Brennan A, Caffrey A, Conroy R, Cuddy V, FitzGerald OM, Fitzpatrick M, Gilsean C, Kane D, O'Connell PG, White B, McCarthy GM. Exercise and manual physiotherapy arthritis research trial (EMPART): a multicenter randomised controlled trial. *BMC Muscul Dis* 2009;19:10-19.
- Haq I, Murphy E, Dacre J. Osteoarthritis. *Prostgrad Med* 2003;79:377-83.
- Fitzgerald GK, Piva SR, Irrgang JJ. Reports of joint instability in knee osteoarthritis: its prevalence and relationship to physical function. *Arthritis Rheum* 2004;51:941-46.
- Hurley MV. Muscle dysfunction and effective rehabilitation of knee osteoarthritis: what we know and what we need to find out. *Arthritis Rheum* 2003;49:444-52.
- Weng MC, Lee CL, Chen CH, Hsu JJ, Lee WD, Huang MH, Chen TW. Effects of different stretching techniques on the outcomes of isokinetic exercise in patients with knee osteoarthritis. *Kaohsiung J Med Sci* 2009;25:306-15.
- Bennell KL, Hunt MA, Wrigley TV, Lim BW, Hinman RS. Role of muscle in the genesis and management of knee osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34:731-54.
- Serrão PR, Gramani-Say K, Lessi GC, Mattiello SM. Knee extensor torque of men with early degrees of osteoarthritis is associated with pain, stiffness and function. *Rev Bras Fisioter* 2012;16:289-94.
- Liikavainio T, Lyytinen T, Tyrvainen E, Sipila S, Arokoski JP. Physical function and properties of quadriceps femoris muscle in men with knee osteoarthritis. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89:2185-94.



- Hortobágyi T, Garry J, Holbert D, De Vita P. Aberrations in the control of quadriceps muscle force in patients with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2004;51:562-69.
- Bennell KL, Hunt MA, Wrigley TV, Hunter DJ, McManus FJ, Hodges PW, Li L, Hinman RS. Hip strengthening reduces symptoms but not knee load in people with medial knee osteoarthritis and varus malalignment: a randomised controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:621-28.
- Sharma L. Proprioceptive impairment in knee osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1999;25:299-314.
- Bandholm T, Rasmussen L, Aagaard P, Diederichsen L, Jensen BR. Effects of experimental muscle pain on shoulder-abduction force steadiness and muscle activity in healthy subjects. *Eur J Appl Physiol* 2008;102:643-50.
- Carville SF, Perry MC, Rutherford OM, Smith IC, Newham DJ. Steadiness of quadriceps contractions in young and older adults with and without a history of falling. *Eur J Appl Physiol* 2007;100:527-33.
- Enoka RM, Christou EA, Hunter SK, Kornatz KW, Semmler JG, Taylor AM, Tracy BL. Mechanisms that contribute to differences in motor performance between young and old adults. *J Electromyography Kinesiology* 2003;13:1-12.
- Jackson BD, Wluka AE, Teichtahl AJ, Morris ME, Cicuttini FM. Reviewing knee osteoarthritis a biomechanical perspective. *J Sci Med Sport* 2004;7:347-57.
- Brandt KD, Heilman DK, Slemenda C, Katz BP, Mazzuca SA, Braunstein EM, Byrd D. Quadriceps strength in women with radiographically progressive osteoarthritis of the knee and those with stable radiographic changes. *J Rheumatol* 1999;26:2431-37.

- Amin S, Baker K, Niu J, Clancy M, Goggins J, Guermazi A, Grigoryan M, Hunter DJ, Felson DT. Quadriceps strength and the risk of cartilage loss and symptom progression in knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:189-98.
- Sorensen TJ, Langberg H, Aaboe J, Bandholm T, Bliddal H, Henriksen M. The association between submaximal quadriceps force steadiness and the knee adduction moment during walking in patients with knee osteoarthritis. *J Orthop Sports PhysTher* 2011;41:592-99.
- American College of Rheumatology. Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. *Arthritis Rheum* 2000;43:1905-15.
- Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis* 1957;16:494-502.
- Blackburn JT, Mynark RG, Padua DA, Guskiewicz KM. Influences of experimental factors on spinal stretch reflex latency and amplitude in the human triceps surae. *J Electromyogr Kinesiol* 2006;16:42-50.
- Felson DT, Niu J, Guermazi A, Sack B, Aliabadi P. Defining radiographic incidence and progression of knee osteoarthritis: suggested modifications of the Kellgren and Lawrence scale. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1884-86.
- American Academy of Sleep Medicine (AASM). International classification of sleep disorders. Diagnostic and coding manual (ICSD-2). 2nd ed. Westchester, IL, 2005.
- Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL Jr., Quan SF. American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. 1<sup>st</sup> ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2007.

- Hassan BS, Mockett S, Doherty M. Static postural sway, proprioception, and maximal voluntary quadriceps contraction in patients with knee osteoarthritis and normal control subjects. *Ann Rheum Dis* 2001;60:612-18.
- Hortobágyi T, Tunnel D, Moody J, Beam S, DeVita P. Low- or high-intensity strength training partially restores impaired quadriceps force accuracy and steadiness in aged adults. *J Gerontol A BiolSci Med Sci* 2001;56:B38-47.
- Pua YH, Clark RA, Bryant AL. Physical function in hip osteoarthritis: relationship to isometric knee extensor steadiness. *Arch Phys Med Rehabil* 2010;91:1110-16.
- Lavender AP, Nosaka K. Fluctuations of isometric force after eccentric exercise of the elbow flexors of young, middle-aged, and old men. *Eur J Appl Physiol* 2007;100:161-67.
- Hinman RS, Bennell KL, Metcalf BR, Crossley KM. Delayed onset of quadriceps activity and altered knee joint kinematics during stair stepping in individuals with knee osteoarthritis. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:1080-86.
- Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med* 2010;11:441-46.
- Litwic A, Edwards MH, Dennison EM, Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *Br Med Bull* 2013;105:185-99.
- Wilcox S, Brenes GA, Levine D, Sevick MA, Shumaker SA, Craven T. Factors related to sleep disturbance in older adults experiencing knee pain or knee pain with radiographic evidence of knee osteoarthritis. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:1241-51.
- Mônico-Neto M, Antunes HK, Dattilo M, Medeiros A, Souza HS, Lee KS, de Melo CM, Tufik S, de Mello MT. Resistance exercise: a non-pharmacological strategy to

minimize or reverse sleep deprivation-induced muscle atrophy. *Med Hypotheses* 2013;80:701-5.

van der Esch M, Steultjens M, Knol D, Lem W, Dekker J. Joint Proprioception, Muscle Strength, and Functional Ability in Patients With Osteoarthritis of the Knee. *Arthritis Reum* 2007;57:787-93.

Palmieri-Smith RM, Thomas AC, Karvonen-Gutierrez C, Sowers MF. Isometric quadriceps strength in women with mild, moderate, and severe knee osteoarthritis. *Am J Phys Med Rehabil* 2010;89:541-48.

Segal NA, Torner JC, Felson D, Niu J, Sharma L, Lewis CE, Nevitt M. Effect of thigh strength on incident radiographic and symptomatic knee osteoarthritis in a longitudinal cohort. *Arthritis Rheum* 2009;15;61:1210-17.

Schiffman JM, Luchies CW. The effects of motion on force control abilities. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2001;16:505-13.

Tracy BL, Enoka RM. Older adults are less steady during submaximal isometric contractions with the knee extensor muscles. *J Appl Physiol* 2002;92:1004-12.

Christou EA, Grossman M, Carlton LG. Modeling variability of force during isometric contractions of the quadriceps femoris. *J Mot Behav* 2002;34:67-81.

Camargo PR, Ávila MA, Asso NA, Benze BG, Salvini TF. Shoulder abduction torque steadiness is preserved in subacromial impingement syndrome. *Eur J Appl Physiol* 2009;106:381-87.

Zanca GG, Saccol MF, Oliveira AB, Mattiello SM. Shoulder internal and external rotations torque steadiness in overhead athletes with and without impingement symptoms. *J Sci Med Sport* 2012. (No prelo).

- Oiestad BE, Holm I, Gunderson R, Myklebust G, Risberg MA. Quadriceps muscle weakness after anterior cruciate ligament reconstruction: a risk factor for knee osteoarthritis? *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:1706-14.
- Silva A, Andersen ML, Tufik S. Sleep pattern in an experimental model of osteoarthritis. *Pain* 2008;140:446-55.
- Silva A, Andersen M, Araujo P, Zager A, Tufik S. Sex differences in sleep pattern of rats in an experimental model of osteoarthritis. *Eur J Pain* 2011;15:545-53.
- Hawker GA, French MR, Waugh EJ, Gignac MAM, Cheung C, Murray BJ. The multidimensionality of sleep quality and its relationship to fatigue in older adults with painful osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:1365-71.
- Myers JB, Wassinger CA, Lephart SM. Sensorimotor contribution to shoulder stability: effect of injury and rehabilitation. *Man Ther* 2006;11:197-201.
- Manini TM, Clark BC, Tracy JB, Snyder LP. Resistance and functional training reduces knee extensor position fluctuations in functionally limited older adults. *Eur J Appl Physiol* 2005;95:436-46.
- Hurley MV, Scott DL, Rees J, Newham DJ. Sensorimotor changes and functional performance in patients with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1997;56:641-48.

## *4. Estudio III*

---

---

**Síndrome da apneia obstrutiva do sono e a osteoartrite: possível participação das citocinas na gravidade das doenças**

Andressa da Silva<sup>1</sup>, Franciele Ruiz<sup>2</sup>, Paula Regina Serrão<sup>1</sup>, Roberta Pitta Luz<sup>1</sup>,  
Sebastião Augusto Gávea Junior<sup>2</sup>, Lia Bittencourt<sup>2</sup>, Sergio Tufik<sup>2</sup>, Marco Túlio de  
Mello<sup>2</sup>, Stela Márcia Mattiello<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Fisioterapia – Universidade Federal de São Carlos

<sup>2</sup>Departamento de Psicobiologia – Universidade Federal de São Paulo

**\*Autor Correspondente:**

Stela Márcia Mattiello

Departamento de Fisioterapia - Universidade Federal de São Carlos

Rodovia Washington Luís, Km 235

Caixa Postal 676

CEP: 13565905

São Carlos-SP

Telefone / Fax: (16) 3351-8448

Endereço de e-mail: [stela@ufscar.br](mailto:stela@ufscar.br)

## Resumo

**Objetivo:** O objetivo do presente estudo foi avaliar se a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) influencia na resposta inflamatória (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 e TGF- $\beta$ ) em pacientes com osteoartrite (OA) de joelho em graus iniciais.

**Métodos:** Participaram do presente estudo 60 voluntários do sexo masculino, com idade entre 40 a 70 anos, distribuídos em quatro grupos: G1 (n=15): sem OA e sem SAOS; G2 (n=15): sem OA e com SAOS; G3 (n=15): com OA e sem SAOS; G4 (n=15): com OA e com SAOS. Os voluntários realizaram o exame de raio-x de joelho para classificar a gravidade da OA, posteriormente realizaram o exame de polissonografia para critério diagnóstico da SAOS e amostras de sangue foram coletadas para análise das citocinas. **Resultados:** Não observamos diferença significativa entre os grupos para as citocinas pró-inflamatórias TNF- $\alpha$  (p=0,181), IL-1 $\beta$  (p=0,194) e IL-6 (p=0,794). Também não encontramos diferença significativa para a citocina anti-inflamatória IL-10 (p=0,321), no entanto, para o TGF- $\beta$  (p=0,041) encontramos uma diminuição significativa no G2 (p=0,043) e no G4 (p=0,038) em comparação com o G1. Foi observada uma correlação negativa entre as concentrações de TGF- $\beta$  e o IAH,  $r = -0.408$  (p<0,01), demonstrando que quanto maior o IAH menor a presença de TGF- $\beta$ . **Conclusão:** Podemos concluir que os indivíduos com OA não exibem alterações nas concentrações de mediadores inflamatórios, tais como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-10. No entanto, a SAOS provocou uma diminuição no TGF- $\beta$  nos pacientes, e dessa forma demonstrando que um sono não reparador pode influenciar no agravamento da OA.

**Palavras-Chave:** Osteoartrite, SAOS, Mediadores Inflamatórios, Citocinas.



## Introdução

Síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) é prevalente e tem se tornado um grande problema de saúde pública (Tufik et al., 2010; Ye et al., 2012). A SAOS é caracterizada por eventos repetidos de obstrução das vias aéreas superiores, parcial ou total durante o sono que leva a interrupção de uma ventilação pulmonar normal, hipoxemia e fragmentação do sono (Aihara et al., 2012).

Além disso, tem sido demonstrada recentemente que a SAOS está presente em pacientes com osteoartrite (OA) (Taylor-Gjevre et al., 2011; 2013). A OA é uma doença crônica degenerativa, caracterizada principalmente pela constante sensação dor e pela perda gradual da cartilagem articular (French et al., 2009; Flecher et al., 2009), acometendo mais de 80% da população de idosos (Felice et al., 2002; Haq et al., 2003).

A OA e a SAOS são doenças que tem em comum o aumento da prevalência com o avanço da idade (Silva et al., 2008a; Grotle et al., 2008; Tufik et al., 2010; Litwic et al., 2013), bem como, ambas exibem um quadro de inflamação crônica de baixo grau sistêmico, caracterizado pelo aumento constante de citocinas pró-inflamatórias, tais como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ) e interleucina 6 (IL-6). O aumento nas concentrações de citocinas circulantes é um dos principais fatores que favorecem o desenvolvimento das co-morbidades associadas aos distúrbios do sono (Tamaki et al., 2009; Patel et al., 2009).

Alguns estudos demonstraram a participação da IL-1 $\beta$ , IL-6 e do TNF- $\alpha$  na arquitetura do sono (Minoguchi et al., 2004; Krueger et al., 2008), bem como, há um crescente interesse na definição do papel da inflamação na OA. As concentrações de citocinas, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 e TGF- $\beta$  têm sido detectadas em pacientes com OA (Martel-Pellentier, 2004). O aumento das citocinas pró-inflamatórias como a

IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$  (Sohn et al., 2012), induzem a síntese de óxido nítrico (NO), o qual tem importante papel na inflamação, na destruição da cartilagem e na dor (Amin et al., 1997), sugerindo uma ligação com a patogenia da destruição do tecido cartilaginoso (Silvestri et al., 2006). Bondeson e colaboradores (2006) apontaram especialmente a IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$  como sendo as peças-chaves na patogênese da OA, devido à inflamação da sinóvia e à ativação dos condrócitos. Já o TGF- $\beta$  tem sido considerado o principal fator de oposição à ação da IL-1 no metabolismo dos condrócitos, tendo importante papel no reparo da cartilagem articular (Verdier et al., 2005).

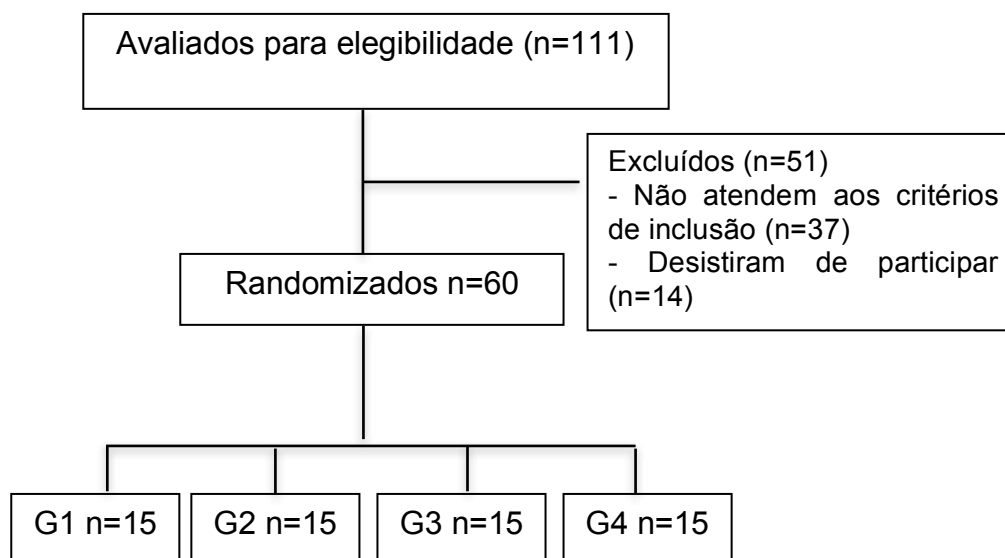
Tendo em vista que pacientes com SAOS e OA apresentam alterações na resposta inflamatória, nenhum estudo até o presente momento investigou a influência da SAOS na resposta inflamatória em pacientes com OA de joelho em graus iniciais. Sendo assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar se a SAOS influencia na resposta inflamatória (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 e TGF- $\beta$ ) em pacientes com OA de joelho em graus iniciais.

## **Métodos**

### **Sujeitos**

Os voluntários foram recrutados por meio da divulgação na mídia impressa e eletrônica local. Foram cadastrados inicialmente 111 sujeitos, sendo que 37 não se adequaram aos critérios de inclusão e 14 sujeitos desistiram ao longo das avaliações. Sendo assim, a amostra foi composta por 60 voluntários, os quais foram distribuídos em quatro grupos: a) Grupo 1 (G1): sem OA e sem SAOS (N=15); b) Grupo 2 (G2): sem OA e com SAOS (N=15); c) Grupo 3 (G3): com OA e sem SAOS (N=15); d) Grupo 4 (G4): com OA e com SAOS (N=15) (Figura 1). O estudo foi

conduzido na Universidade Federal de São Carlos, na cidade de São Carlos e no Centro de Estudos em Psicobiologia e Exercício (CEPE), na cidade de São Paulo, Brasil.



**Figura 1:** Fluxograma dos voluntários do presente estudo.

Os critérios de inclusão foram: homens, com idade entre 40 e 70 anos, diagnóstico de OA de joelho de acordo com os critérios clínicos recomendados pelo *American College of Rheumatology* (2000) e a gravidade (grau II) de acordo com a classificação de Kellgren e Lawrence (1957) por meio do exame de raio-x; não realizar nenhum tipo de atividade física regular (Blackburn, 2006), não relatar história prévia de trauma, cirurgia ou fratura dos membros inferiores e apresentar eletrocardiograma de repouso e de esforço normais.

Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, o estudo foi aprovado pelo comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos (CEP #109/2011) e registrado no *clinical trials.gov* (NCT #01422967).

## **Medidas**

### *Avaliação Radiográfica*

Foram realizadas imagens radiográficas nas posições anteroposterior e médio-lateral de ambos os joelhos de todos os sujeitos do estudo. Os sujeitos dos grupos com OA deveriam apresentar osteófitos definidos, sem diminuição do espaço intra-articular, classificados como grau inicial da doença (Grau II) (Kellgren e Lawrence, 1957; Felson et al., 2011).

### *Polissonografia*

Para o registro da PSG de noite inteira foi utilizado o equipamento Embla® S7000 (Embla Systems, Inc., Reykjavik, Islândia) no Laboratório de Sono (Instituto do Sono, São Paulo, Brasil). Todos os sensores de gravação foram anexados ao paciente de uma forma não invasiva com o uso de fita adesiva ou elásticos. As seguintes variáveis fisiológicas foram monitoradas simultaneamente e de forma contínua: quatro canais de eletroencefalograma (EEG) (C3-A2, C4-A1, O1-A2, O2-A1), dois canais para o eletro-oculograma (EOG) (EOG-esquerdo-A2, EOG-direito-A1), quatro canais de eletromiografia de superfície (músculo da região submentoniana, músculo tibial anterior, região do masseter e sétimo espaço intercostal), um canal para eletrocardiograma (derivação V1 modificada). A detecção do fluxo aéreo foi realizada por meio de quatro canais, sendo, um par de sensor térmico (um canal) e pressão nasal (um canal), esforço respiratório do tórax (um canal) e do abdômen (um canal). A pletismografia de indutância, o ronco (um canal), a posição (um canal), a saturação de oxigênio (SaO<sub>2</sub>) e um oxímetro de pulso também foram registrados. O estagiamento do sono, os despertares, os eventos respiratórios foram analisados de acordo com os critérios estabelecidos pelo

*American Academy of Sleep Medicine Manual* (AASM, 2005). O diagnóstico da SAOS foi realizado por um médico especialista em sono e os voluntários deveriam apresentar índice de apneia e hipopneia (IAH) de 5 a 15 eventos por hora de sono e pelo menos uma queixa clínica de ronco, sonolência ou relato de apneia, ou IAH maior que 15 eventos por hora de sono, independente dos sintomas (Iber et al., 2007).

#### *Coleta de sangue e análise dos mediadores inflamatórios*

As amostras de sangue (20 mL) foram coletados da veia antecubital. O sangue foi centrifugado a 3000 rotações por minuto (rpm), durante 15 minutos à 4°C. A seguir, o soro foi armazenado em tubos plásticos eppendorfs e estocados à -80°C. As concentrações das citocinas pró (TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$ ) e anti-inflamatórias (IL-10 e TGF- $\beta$ ) foram medidas por meio de um ensaio imunoenzimático (ELISA), de acordo com as instruções do fabricante (*R&D Systems*®, USA). A concentração mínima detectada foi de 1,6 pg/mL para o TNF- $\alpha$ , 0,14 pg/mL para o IL-1 $\beta$ , 0,7 pg/mL para a IL-6, 3,9 pg/mL para a IL-10 e de 5 pg/mL para o TGF- $\beta$ . Todas as amostras foram medidas em duplicata (Ye et al., 2012).

#### **Protocolo**

Na primeira visita ao laboratório, os voluntários foram entrevistados e assinaram o termo de consentimento. Posteriormente, os voluntários realizaram o exame de eletrocardiograma de repouso e esforço para checar sua condição geral de saúde e obter o consentimento médico para participação no estudo. Na sequência, realizaram o exame de raio-x de joelhos e avaliação clínica com um médico reumatologista e posteriormente realizaram o exame de PSG. Na manhã

seguinte a da PSG foram coletadas as amostras de sangue dos voluntários em repouso para a análise das citocinas, conforme descrito anteriormente.

### **Análise Estatística**

As variáveis com distribuição não paramétrica foram normalizadas por meio do Escore-Z. O teste de Levene foi utilizado para a avaliação da homogeneidade intra-grupo. Análises dos diferentes parâmetros avaliados foram realizadas por meio do *General Linear Model* (GLM), considerando o fator grupo como principal e o teste de Tukey para comparações múltiplas entre os grupos, utilizando o *software* PASW 18. Os resultados foram apresentados na forma de média±desvio-padrão (DP) e o nível de significância considerado foi  $p \leq 0,05$ . Foi aplicado o teste de correlação de *Pearson* para os parâmetros de TGF- $\beta$  e IAH.

### **Resultados**

As características dos participantes do estudo estão descritas na Tabela 1. Pode-se observar uma amostra homogênea, uma vez que, as variáveis idade [ $F_{(3,56)}=0,559$ ;  $p=0,644$ ], altura [ $F_{(3,56)}=2,401$ ;  $p=0,07$ ], peso [ $F_{(3,56)}=0,606$ ;  $p=0,614$ ] e índice de massa corporal (IMC) [ $F_{(3,56)}=1,987$ ;  $p=0,126$ ] não apresentaram diferença entre os grupos.

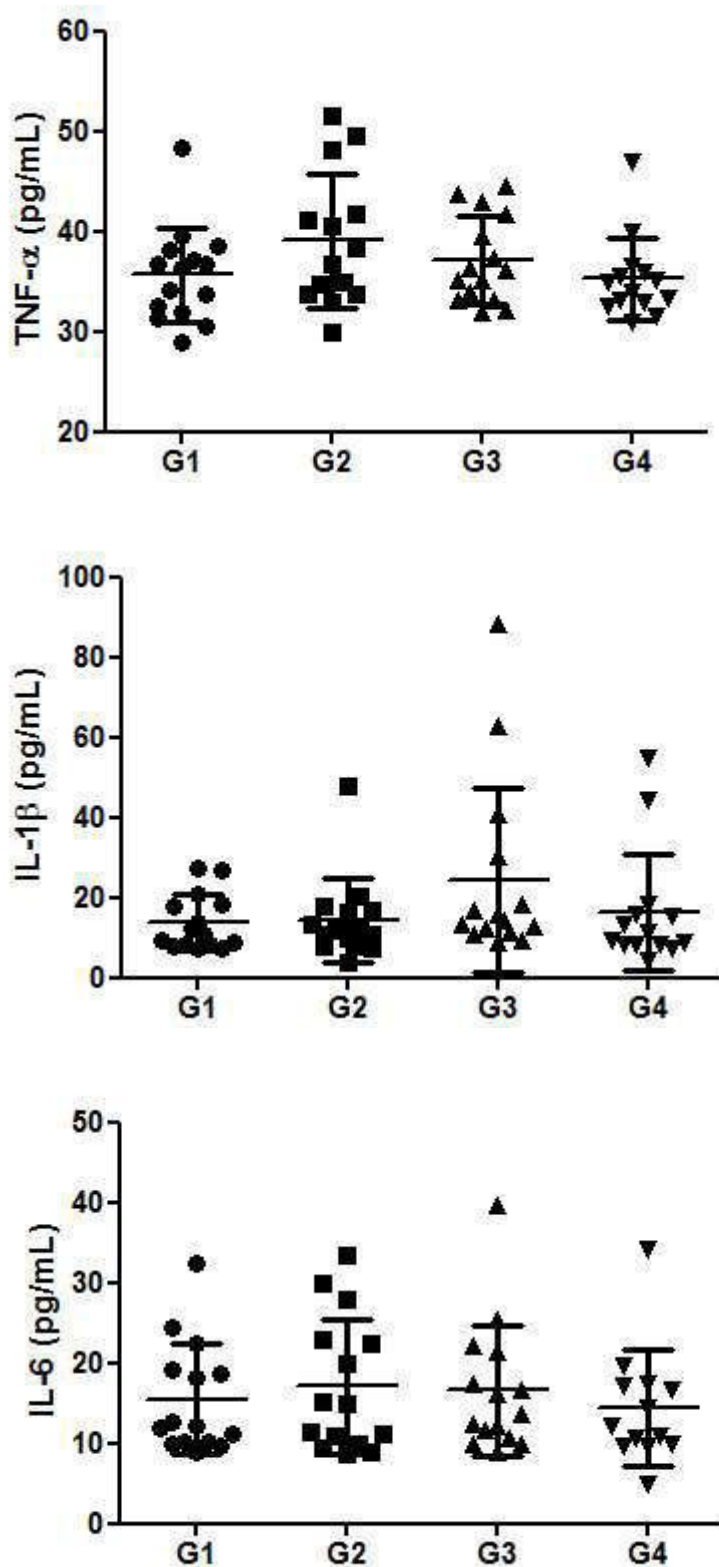
No entanto, para o IAH [ $F_{(3,56)}=8,191$ ;  $p=0,001$ ; tamanho do efeito=0,305; poder observado=0,988], encontrou-se um maior IAH no G4, o qual difere estatisticamente do G1 ( $p=0,013$ ) e do G3 ( $p=0,017$ ). Também encontrou-se um maior número de IAH no G2 que difere significativamente do G1 ( $p=0,002$ ) e do G3 ( $p=0,002$ ).

**Tabela 1:** Características dos pacientes.

	<b>G1</b>	<b>G2</b>	<b>G3</b>	<b>G4</b>
<b>Idade (anos)</b>	52,6±7,1	53,2±7,4	54,9±7,7	55,4±5,8
<b>Altura (m)</b>	175,6±6,4	174,9±6,9	173,3±8,8	169,1±6,5
<b>Peso (kg)</b>	81,5±9,7	84,9±16,9	78,7±11,1	82,5±12,0
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,4±2,5	27,5±4,0	26,1±2,6	28,8±3,3
<b>IAH (n/h)</b>	3,1±2,0	29,4±30,8*	3,9±2,5&	24,6±20,4*#

Dados apresentados em média±DP. *General Linear Model* (GLM), seguido do teste de Tukey. A significância assumida foi de  $p \leq 0,05$ . \*Difere do G1; &Difere do G2; #Difere do G3. IMC: Índice de Massa Corporal; IAH: índice de apneia ou hipopneias; n/h: número/hora.

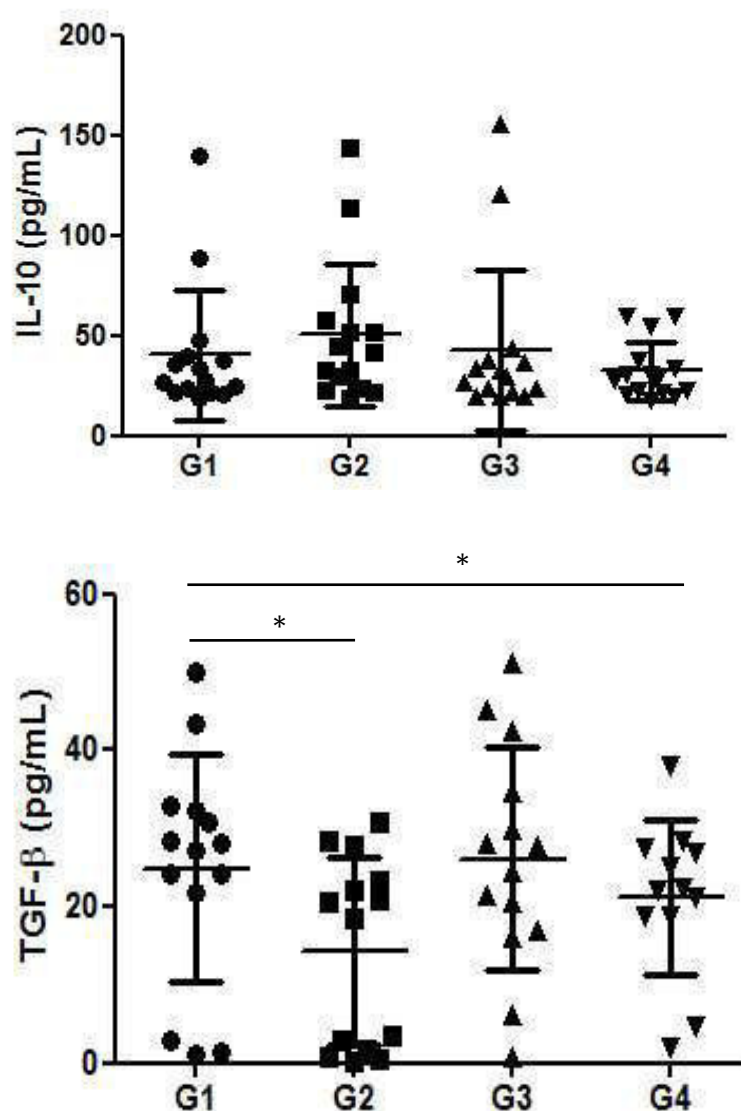
Na Figura 2 encontram-se os dados referentes as citocinas pró-inflamatórias TNF- $\alpha$  [ $F_{(3,56)}=1,685$ ;  $p=0,181$ ], IL-1 $\beta$  [ $F_{(3,56)}=1,624$ ;  $p=0,194$ ] e IL-6 [ $F_{(3,56)}=0,344$ ;  $p=0,794$ ], na qual pode-se observar que não foi encontrada diferença estatística entre os grupos.



**Figura 2:** Citocinas pró-inflamatórias detectadas no soro. Dados apresentados em média $\pm$ DP. *General Linear Model* (GLM). IL: Interleucina; TNF: Fator de necrose tumoral.

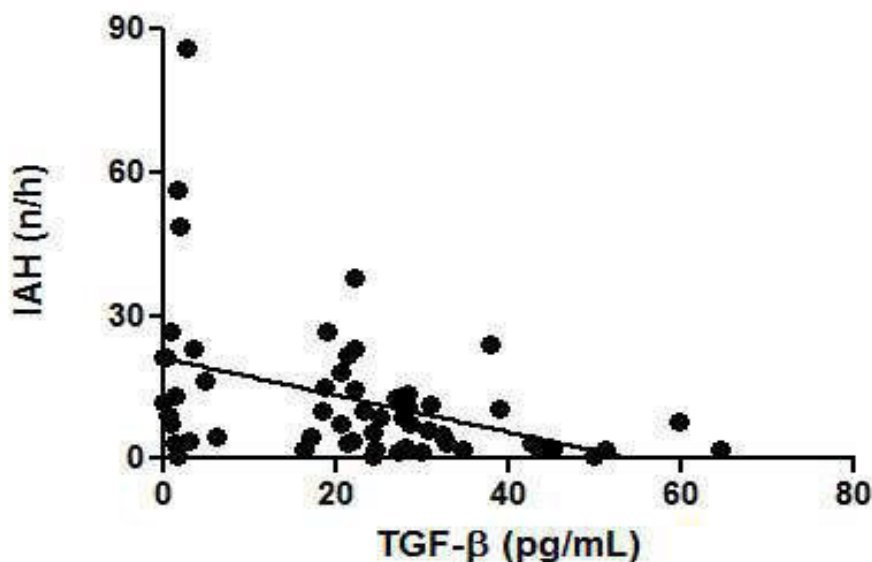


Para as citocinas anti-inflamatórias não encontramos diferença entre os grupos para a IL-10 [ $F_{(3,56)}=1,194$ ;  $p=0,321$ ], no entanto, para o TGF- $\beta$  [ $F_{(3,56)}=2,936$ ;  $p=0,041$ ; tamanho do efeito=0,136; poder observado=0,667], encontramos uma diminuição significativa no G2 ( $p=0,043$ ) e no G4 ( $p=0,038$ ) em comparação com o G1 (Figura 3).



**Figura 3:** Citocinas anti-inflamatórias detectada no soro. Dados apresentados em média $\pm$ DP. *General Linear Model* (GLM), seguido do teste de Tukey. A significância adotada foi de  $p\leq 0,05$ . \*Difere do G1. IL: Interleucina; TGF: Fator de transformação do crescimento.

Foi observada uma correlação negativa entre as concentrações de TGF- $\beta$  e o IAH,  $r = -0,408$ ,  $p < 0,01$  (Figura 4), onde pode observar que quanto um maior IAH menor o TGF- $\beta$ .



**Figura 4:** Teste de correlação de *Pearson* para os parâmetros de TGF- $\beta$  e IAH.

### Discussão

No presente estudo foi observado que a presença da SAOS favoreceu a redução na concentração de TGF- $\beta$  nos sujeitos OA quando comparados com sujeitos saudáveis. Adicionalmente, observamos correlação negativa entre as concentrações de TGF- $\beta$  e o IAH, reforçando que a presença do distúrbio do sono modifica as concentrações do TGF- $\beta$ , podendo favorecer o agravamento da OA.

Distúrbios relacionados ao sono são frequentes na população em geral, especialmente em indivíduos mais velhos (Silva et al., 2008a; Santos et al., 2012), bem como, as alterações de sono estão relacionadas com outras doenças como a OA (Silva et al., 2008b; 2011; Von Korff et al., 2012). Dentre as queixas mais comuns de sono em pacientes com OA são de um sono não-reparador e fragmentado, sendo

este quadro associado a SAOS (Taylor-Gjevre et al., 2013). As citocinas exercem papel primordial na regulação fisiológica do sono (Santos et al., 2007), bem como na patogênese da OA (Haseeb e Haqqi, 2013).

O ciclo de sono normal é modulado por uma variedade de fatores fisiológicos, psicológicos e ambientais, incluindo fatores circadianos. No que diz respeito à regulação fisiológica, muitas substâncias podem afetar o sono, incluindo a resposta imunológica, bem como citocinas que regulam a inflamação, em especial a IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$  (Santos et al., 2007). O aumento nas concentrações das citocinas pró-inflamatórias têm demonstrado a propriedade de modular negativamente a qualidade do sono, entretanto, um aumento significativo nas concentrações de citocinas anti-inflamatórias pode melhorar o padrão de sono (Zielinski e Krueger, 2011).

Estudos têm demonstrado que a restrição do sono pode promover mudanças no perfil de citocinas sistêmica (Mullington et al., 2010) e na produção tecidual (Rosa Neto et al., 2010). Portanto, alterações nas concentrações das citocinas, principalmente, aumento nas concentrações das citocinas pró-inflamatórias sobrepondo às anti-inflamatórias favorecem a um declínio na saúde de pacientes mais velhos, direcionando aumento de doenças cardiovasculares e metabólicas (Santos et al., 2012). No entanto, no presente estudo não encontramos alterações das citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6). Ye e colaboradores (2013) têm demonstrado que alterações nos mediadores inflamatórios sistêmicos estão intimamente relacionados com a gravidade dos SAOS. No presente estudo, nossos pacientes exibiram a SAOS a partir de leve (IAH > 5 n/h), quadro este que pode ter impacto determinante nos resultados encontrados.

Entretanto, observamos que os grupos com distúrbio do sono (G2 e G4), exibiram menores valores para as concentrações de TGF- $\beta$ . Acerca disto, foi

observada uma correlação negativa entre as concentrações de TGF- $\beta$  e o IAH, demonstrando que quanto maior o IAH menor o TGF- $\beta$ . Este achado pode acarretar em prejuízos nos pacientes com OA de joelho, uma vez que, o TGF- $\beta$  está envolvido com a formação de osteófitos (Uchino et al., 2000), condrogênese, osteogênese, síntese de colágeno tipo II e agrecan (Lajeunesse, 2004; Verdier et al., 2005). Na OA os condrócitos perdem progressivamente a sensibilidade ao TGF- $\beta$  e a interação com a IL-1 $\beta$  presente nos graus avançados, reduzindo assim a síntese de TGF- $\beta$  e sua ação reguladora (Pujol et al., 2008). Dessa forma, o TGF- $\beta$  é considerado o principal fator que contrabalança a ação da IL-1 $\beta$  no metabolismo dos condrócitos, exercendo importante papel no reparo da cartilagem (Verdier et al., 2005).

Verdier e colaboradores, (2005) demonstram que indivíduos com grau inicial da OA na cabeça do fêmur exibiram aumento nos valores das concentrações de TGF- $\beta$  quando comparado aos indivíduos com grau avançado. Os autores discutem que, o aumento na concentração de TGF- $\beta$  é deflagrada na tentativa de restaurar a integridade da cartilagem, e quando o quadro não é restaurado a gravidade avança e as concentrações de TGF- $\beta$  tornam-se reduzidas. No presente estudo encontramos reduzida a concentração de TGF- $\beta$  somente nos grupos com SAOS, ressaltando o importante papel do sono como possível fator determinante no agravamento da OA.

A compreensão dos mediadores inflamatórios e de crescimento envolvidos na progressão da OA é ainda incipiente, embora no presente estudo, os resultados demonstram diferenças nas concentrações de TGF- $\beta$  no soro entre os grupos, Nelson e colaboradores (2009) demonstraram uma elevada concentração de TGF- $\beta$  no soro de pacientes com OA de joelho e quadril, no entanto, não encontraram nenhuma relação do TGF- $\beta$  com características da doença, como a presença de osteófitos e diminuição do espaço intra-articular. Todos os estudos supracitados

exploram uma relação entre a inflamação sistêmica e o agravamento da OA. Estudos mais invasivos exploraram a relação da inflamação local (líquido sinovial) e a gravidade da OA (Pagura et al., 2005, Flecher et al., 2009). Pagura e colaboradores (2005) encontraram alterações nas concentrações de citocinas no soro e no líquido sinovial de pacientes com OA de joelho grau III e IV, evidenciando que a análise do líquido sinovial pode proporcionar importantes contribuições para melhor compreender as diferentes etapas da instalação da doença. No entanto, pacientes com indicação de prótese, em grau avançado da doença, também exibem aumento de mediadores inflamatórios no líquido e no soro, tais como TNF- $\alpha$  e a IL-10 (Flecher et al., 2009) e o IGF-I (Andersson et al., 2005).

Nos graus iniciais da OA pode-se identificar aumento nas concentrações de TGF- $\beta$ , bem como, uma redução nos pacientes com OA e SAOS, e isso pode estar relacionada com a progressão da OA nesses pacientes, uma vez que podem sinalizar o início da degradação da cartilagem e devem ser investigados para auxiliar no diagnóstico precoce, assim como no acompanhamento da progressão da doença e efetividade de tratamentos.

No entanto, no presente estudo não realizamos a coleta do líquido sinovial, o qual poderia explicar de forma mais clara a progressão da OA e a relação com os distúrbios de sono, sendo assim uma limitação do presente estudo.

De acordo com nossos resultados podemos concluir que os indivíduos com OA não exibem necessariamente alterações nas concentrações de mediadores inflamatórios, tais como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-10 em pacientes com OA de joelho em graus iniciais. No entanto, A presença de distúrbio do sono (SAOS) tem relação com a OA, uma vez que a SAOS provocou uma diminuição no TGF- $\beta$  nos pacientes, ressaltando assim a importância de se avaliar e acompanhar a qualidade do sono

nesses indivíduos. Mais estudos são necessários para melhor compreensão dos mecanismos relacionados com o agravamento da OA e a qualidade do sono. Adicionalmente, estratégias precisam ser elaboradas na tentativa de melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

### **Agradecimentos**

Os autores agradecem a Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (#2010/19437-1 e #2011/06619-7), ao Conselho Nacional Pesquisa (CNPq), ao Centro de Estudos em Psicobiologia e Exercício (CEPE), a Associação Fundo de Incentivo a Pesquisa (AFIP) e aos colegas Fernando Vasilceac, Fabio Lira e Eduardo Alves pelo suporte técnico durante o desenvolvimento das análises.

### **Referências**

- Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med* 2010;11:441-46.
- Ye J, Liu H, Zhang G, Li P, Wang Z, Huang S, Yang Q, Li Y. The treg/th17 imbalance in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Med Inflamm* 2012;2012:815308.
- Aihara K, Oga T, Harada Y, Chihara Y, Handa T, Tanizawa K, Watanabe K, Hitomi T, Tsuboi T, Mishima M, Chin K. Analysis of anatomical and functional determinants of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2012;16:473-81.
- Taylor-Gjevre RM, Gjevre JA, Nair B, Skomro R, Lim HJ. Components of Sleep Quality and Sleep Fragmentation in Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis. *Musculoskeletal Care* 2011. (No prelo).

- Taylor-Gjevre RM, Nair BV, Gjevre JA. Obstructive sleep apnea in relation to rheumatic disease. *Rheumatology* 2013;52:15-21.
- French HP, Cusack T, Brennan A, White B, Gilsenan C, Fitzpatrick M, O'Connell P, Kane D, Fitzgerald O, McCarthy GM. Exercise and manual physiotherapy arthritis research trial (EMPART): a multicentre randomised controlled trial. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2009;10:9.
- Flecher X, Rolland C, Rixrath E, Argenson JN, Robert P, Bongrand P et al. Local and Systemic activation of the mononuclear phagocyte system in aseptic loosening of total hip arthroplasty. *Journal Clin Immunol* 2009;29:681-90.
- Felice JC, Costa LFC, Duarte DG, Chahade WH. Elementos Básicos de diagnóstico da Osteoartrose. *Temas de Reumatologia clínica* 2002;3:68-79.
- Haq I, Murphy E, Dacre J. Osteoarthritis – Review. *Osteoarthritis* 2003;377-81.
- Silva A, Andersen ML, De Mello MT, Bittencourt LR, Peruzzo D, Tufik S. Gender and age differences in polysomnography findings and sleep complaints of patients referred to a sleep laboratory. *Braz J Med Biol Res* 2008a;41:1067-75.
- Grotle M, Hagen KB, Natvig B, Dahl FA, Kvien TK. Obesity and osteoarthritis in knee, hip and/or hand: an epidemiological study in the general population with 10 years follow-up. *BMC Musculoskelet Disord* 2008;9:132.
- Litwic A, Edwards MH, Dennison EM, Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *Br Med Bull* 2013;105:185-99.
- Tamaki S, Yamauchi M, Fukuoka A, Makinodan K, Koyama N, Tomoda K, Yoshikawa M, Kimura H. Production of inflammatory mediators by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Intern Med* 2009;48:1255-62.
- Patel SR, Zhu X, Storfer-Isser A, Mehra R, Jenny NS, Tracy R, Redline S. Sleep duration and biomarkers of inflammation. *Sleep* 2009;32:200-4

- Krueger JM. The role of cytokines in sleep regulation. *Curr Pharm Des* 2008;14:3408-16.
- Minoguchi K, Tazaki T, Yokoe T, Minoguchi H, Watanabe Y, Yamamoto M, Adachi M. Elevated production of tumor necrosis factor-alpha by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2004;126:1473-79.
- Martel-Pelletier J. Pathophysiology of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2004;12:S31-3.
- Sohn DH, Sokolove J, Sharpe O, Erhart JC, Chandra PE, Lahey LJ, Lindstrom TM, Hwang I, Boyer KA, Andriacchi TP, Robinson WH. Plasma proteins present in osteoarthritic synovial fluid can stimulate cytokine production via Toll-like receptor 4. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R7.
- Amin AR, Attur M, Patel RN, Thakker GD, Marshall PJ, Rediske J, Stuchin SA, Patel IR, Abramson SB. Super induction of cyclooxygenase-2 activity in human osteoarthritis-affected cartilage. Influence of nitric oxide. *J Clin Invest* 1997;99:1231-37.
- Silvestri T, Pulsatelli L, Dolzani P, Frizziero L, Facchini A, Meliconi R. In vivo expression of inflammatory cytokine receptors in the joint compartments of patients with arthritis. *Rheumatol Int* 2006; 26:360-68.
- Bondeson J, Wainwright SD, Laudr S, Amos N, Hughes C. The role of sinovial macrophages and macrophage-produced cytokines in driving aggrecanases, matrix metalloproteinases, and other destructive and inflammatory responses in osteoarthritis. *Arthr Res Ther* 2006;8:R187.
- Verdier S, Seite K, Guntzer j, Pujol, Boumediene K. Immunohistochemical analysis of transforming growth factor beta isoforms and their receptors in human cartilage from normal and osteoarthritic femoral heads. *Rheumatol Int* 2005;25:118-24.



American College of Rheumatology. Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines.

Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. *Arthritis Rheum* 2000;43:1905-15.

Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis* 1957;16:494-502.

Blackburn JT, Mynark RG, Padua DA, Guskiewicz KM. Influences of experimental factors on spinal stretch reflex latency and amplitude in the human triceps surae. *J Electromyogr Kinesiol* 2006;16:42-50.

Felson DT, Niu J, Guermazi A, Sack B, Aliabadi P. Defining radiographic incidence and progression of knee osteoarthritis: suggested modifications of the Kellgren and Lawrence scale. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1884-86.

American Academy of Sleep Medicine (AASM). International classification of sleep disorders. Diagnostic and coding manual (ICSD-2). 2nd ed. Westchester, IL, 2005.

Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL Jr., Quan SF. American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. 1<sup>st</sup> ed. Westchester, American Academy of Sleep Medicine, 2007.

Santos RVT, Viana VAR, Boscolo RA, Marques VG, Santana MG, Lira FS, Tufik S, Mello MT. Moderate exercise training modulates cytokine profile and sleep in elderly people. *Cytokine* 2012;60:731-35.

Silva A, Andersen ML, Tufik S. Sleep pattern in an experimental model of osteoarthritis. *Pain* 2008b;140:446-55.

Silva A, Araujo P, Zager A, Tufik S, Andersen ML. Sex differences in sleep pattern of rats in an experimental model of osteoarthritis. *Eur J Pain* 2011;15:545-53.

- Von Korff M, Vitiello MV, McCurry SM, Balderson BH, Moore AL, Baker LD, Yarbro P, Saunders K, Keefe FJ, Rybarczyk BD. Group interventions for co-morbid insomnia and osteoarthritis pain in primary care: the lifestyles cluster randomized trial design. *Contemp Clin Trials* 2012;33:759-68.
- Santos RV, Tufik S, De Mello MT. Exercise, sleep and cytokines: is there a relation? *Sleep Med Rev* 2007;11:231-9. Review.
- Haseeb A, Haqqi TM. Immunopathogenesis of osteoarthritis. *Clin Immunol* 2013;146:185-96.
- Zielinski MR, Krueger JM. Sleep and innate immunity. *Front Biosci* 2011;1:632-42.
- Mullington JM, Simpson NS, Meier-Ewert HK, Haack M. Sleep loss and inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24:775-84.
- Rosa Neto JC, Lira FS, Venancio DP, Cunha CA, Oyama LM, Pimentel GD, Tufik S, Oller do Nascimento CM, Santos RV, de Mello MT. Sleep deprivation affects inflammatory marker expression in adipose tissue. *Lipids Health Dis* 2010 30;9:125.
- Uchino M, Izumi T, Tominaga T, Wakita R, Minehara H, Sekiguchi M, Itoman M. Growth Factor Expression in the Osteophytes of the Human Femoral Head in Osteoarthritis. *Clinical Orthopaedics Related Research* 2000;377:119-25.
- Lajeunesse D. The role of bone in the treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 2004;12:S34-38.
- Verdier S, Seite K, Guntzer j, Pujol, Boumé'diène K. Immunohistochemical analysis of transforming growth factor beta isoforms and their receptors in human cartilage from normal and osteoarthritic femoral heads. *Rheumatol Int* 2005;25:118-24.
- Pujol JP, Chadjichristos C, Legendre F, Baugé C, Beauchef G, Andriamamalijaona R, et al. Interleukin-1 and Transforming Growth Factor- $\beta$  1 as Crucial Factors in

Osteoarthritic Cartilage Metabolism. *Connective Tissue Research* 2008;49:293-97.

Nelson AE, Fang F, Shi XA, Kraus VA, Stabler T, Renner JB, Schwartz TA, Helmick CG, Jordan JM. Failure of serum transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ 1) as a biomarker of radiographic osteoarthritis at the knee and hip: a cross-sectional analysis in the Johnston County Osteoarthritis Project. *Osteoarthritis cartilage* 2009;17:772-76.

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

Andersson MK, Stark A, Anissian L, Mohan S, Tsai JA. Low IGF –I in synovial fluid and serum in patients with aseptic prosthesis loosening. *Acta Orthop* 2005;76:320-25.

## *5. Considerações Finais*

---

---

O estudo da influência da SAOS nos aspectos funcionais e inflamatórios em pacientes com OA de joelho em graus iniciais demonstrou que:

1. Os pacientes do grupo com OA e SAOS apresentaram um menor pico de torque extensor isométrico e concêntrico de joelho, bem como tiveram uma pontuação maior para todos os domínios do WOMAC. Demonstrando que um sono não reparador influencia negativamente o sistema musculoesquelético e conseqüentemente os aspectos funcionais de pacientes com OA de joelho já nos graus iniciais da doença.
2. A OA em associação com a SAOS influenciaram no torque isométrico máximo e no torque exercido, no entanto, não foram capazes de promover alterações no controle neuromuscular em pacientes com OA em graus iniciais.
3. Os indivíduos com OA não exibem alterações na resposta inflamatória de mediadores inflamatórios, tais como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-10. No entanto, a SAOS provocou uma diminuição no TGF- $\beta$  nos pacientes e dessa forma, demonstrando que um sono não reparador pode influenciar no agravamento da doença.

Com base nestes resultados, conclui-se que o sono é essencial tanto para os aspectos funcionais quanto para a resposta inflamatória. Destacamos, sobretudo, que as evidências obtidas, corroboram em parte com a nossa hipótese, que englobam a importância do sono para a integridade do sistema musculoesquelético.

## *6. Atividades no Período*

---

---

Durante o período (2011-2013), solicitamos a FAPESP apoio a pesquisa, tendo sido aprovado a bolsa de doutorado (2010/19437-1), o auxílio regular para pesquisa (2011/06619-7) e a bolsa de apoio técnico (TT3) para o período de 12 meses (2011/19113-4) e posteriormente renovada por mais 12 meses (2013/04544-5). O apoio da FAPESP foi fundamental para o desenvolvimento de todas as atividades e dentro do prazo previsto.

Os voluntários que participaram da presente Tese de Doutorado, foram convidados a participarem de um programa de reabilitação, cujo protocolo de reabilitação foi desenvolvido a partir dos trabalhos incluídos na revisão sistemática anexada nessa Tese. O protocolo foi realizado no Centro de Estudos em Psicobiologia e Exercício (CEPE) na cidade de São Paulo. Durante o período foi publicada uma revisão sistemática no *Brazilian Journal of Physical Therapy*, intitulada “*The effects of therapeutic exercise on the balance of women with knee osteoarthritis: a systematic review*” (Silva A, Serrão PRM, Driusso P, Mattiello SM).

Particpei na elaboração do estudo de revisão sistemática do aluno de Mestrado Luiz Fernando Selistre, intitulada “O Efeito do Treinamento com Exercício Resistido na Força Muscular Avaliada por Dinamometria Isocinética de Mulheres com Osteoartrite de Joelho: Uma Revisão Sistemática” (Selistre LF, Vasilseac F, Silva A, Serrão PRM, Driusso P, Mattiello SM) e que está submetida na Revista Brasileira de Reumatologia.

Também fui colaboradora do artigo do aluno de apoio técnico do presente projeto Sebastião Augusto Gávea Junior, intitulada “*Influence of therapeutic modalities on postural balance of patients with knee osteoarthritis: A systematic review*” (Gávea-Junior SA, Silva A, Mello MT, Mattiello SM) e está submetida na *Clinical Rehabilitation*.

Durante o período do Doutorado participei e apresentei trabalhos em alguns eventos sobre a temática da Tese:

1) *Osteoarthritis Research Society International (OARSI)*, Philadélfia, PA, USA, 2013, com a apresentação de três trabalhos:

- Silva A, Serrão PR, Driusso P, Mattiello SM. The effects of therapeutic exercise on the balance of women with knee osteoarthritis: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*, 2013. v. 21. p. S208-S209.
- Silva A, Luz RP, Gávea SJ, Serrão PR, Vasilseac F, Bittencourt LR, Ruiz F, Tufik S, Mello MT, Mattiello SM. Impact of strength training and sensory motor about the sleep patterns in patients with osteoarthritis of the knee in early stages. *Osteoarthritis Cartilage*, 2013. v. 21. p. S278-S278.
- Mattiello SM, Silva A, Luz RP, Serrão PR, Vasilseac F, Gávea SJ, Bittencourt LR, Ruiz F, Tufik S, Mello MT. A program with a predominance of sensory-motor training positively influences the domains of the WOMAC in patients with osteoarthritis of the knee in the early stages? *Osteoarthritis Cartilage*, 2013. v. 21. p. S278-S278.

2) II Joint Meeting Hospital Israelita Albert Einstein and Hospital for Special Surgery: *Cartilagem Articular da Ciência Básica a Cirurgia*. 2013. São Paulo, SP.

3) I Simpósio Internacional de Osteoartrite: *Avanços no Tratamento Clínico e Cirúrgico*. 2013. São Paulo, SP.

4) XIX Encontro de Reumatologia Avançada. 2013. São Paulo, SP.



*Anexos*

---

---

*Anexo I*

---

---

Osteoarthritis and Cartilage <OAC@elsevier.com>

28 de julho de 2013 21:33

Para: stela@ufscar.br

Cc: ppregina@yahoo.com.br, roberta\_pitta@hotmail.com, sagjr.fisio@gmail.com, francieli.ruiz@cepebr.com, lia.rita@unifesp.br, tmello@demello.net.br, stufik@psicobio.epm.br, silvaddressa@gmail.com

Submission Confirmation

---

Dear Mrs Mattiello:

Thank you for the submission of your manuscript The influence of obstructive sleep apnea on the functional aspects of patients with early-stage knee osteoarthritis to Osteoarthritis and Cartilage.

You have now successfully completed the on-line submission process. This acknowledgement and any queries are for the corresponding author. This e-mail has also been copied to each author on the paper. Please bear in mind that all queries regarding the paper should be made through the corresponding author.

The manuscript is undergoing peer review. You will be notified by one of the Editors when the review is complete.

Kind regards,

Editorial Office  
Osteoarthritis and Cartilage

Elsevier Editorial System(tm) for Osteoarthritis and Cartilage  
Manuscript Draft

Manuscript Number:

Title: The influence of obstructive sleep apnea on the functional aspects of patients with early-stage knee osteoarthritis

Article Type: Manuscript

Keywords: Keywords: osteoarthritis, obstructive sleep apnea, muscle strength, WOMAC

Corresponding Author: Mrs Stela Marcia Mattiello, PhD

Corresponding Author's Institution: Federal University of São Carlos

First Author: Andressa Silva, Msc

Order of Authors: Andressa Silva, Msc; Paula R Serrão, PhD; Roberta P Luz, PT; Sebastião A Gávea-Junior, PT; Francieli Ruiz, PhD; Lia R Bittencourt, MD, PhD; Marco T Mello, PhD; Sergio Tufik, MD, PhD; Stela M Mattiello, PhD

Abstract: Objective: The present study aimed to verify the influence of obstructive sleep apnea (OSA) on knee extensor torque, pain, stiffness and physical function in men with low-grade knee OA. Methods: The study included 60 male volunteers between 40 and 70 years of age divided into 4 groups: G1 (n=15): without OA or OSA; G2 (n=15): without OA and with OSA; G3 (n=15): with OA and without OSA; and G4 (n=15): with OA and OSA. All volunteers were examined using knee x-rays and polysomnography, responded to the WOMAC questionnaire and completed a test on an isokinetic dynamometer to evaluate peak isometric knee extensor torque, both concentric and eccentric (90°/s and 180°/s). Results: The results on the sleep pattern of the volunteers showed between-group differences for stage 1, with G2 and G4 showing a higher percentage of stage 1 compared to G1. The number of arousals was higher in G4, which significantly differed from G1, and an identical result was observed for G2, which differed from that for G1. Regarding the data from the WOMAC questionnaire (pain, stiffness and physical function), it was observed that for all domains, G4 showed higher values compared to G1 or G2. For the concentric isometric and isokinetic peak knee extensor torque (90°/s and 180°/s), lower values were observed in G4 compared to G1 or G2. Conclusion: It can be concluded that OSA negatively affects sleep, peak extensor torque, pain, stiffness and physical function in patients with low-grade OA.

Suggested Reviewers: Virginia Trevisani  
UNIFESP  
vmoca@uol.com.br

Harvey Moldofsky  
University of Toronto  
h.moldofsky@utoronto.ca

Opposed Reviewers:

**The influence of obstructive sleep apnea on the functional aspects of patients with  
early-stage knee osteoarthritis**

Andressa Silva, PhD† ([silvadressa@gmail.com](mailto:silvadressa@gmail.com))

Paula R. Serrão, PhD† ([ppregina@yahoo.com.br](mailto:ppregina@yahoo.com.br))

Roberta P. Luz, PT† ([roberta\\_pitta@hotmail.com](mailto:roberta_pitta@hotmail.com))

Sebastião A. Gávea-Junior, PT‡ ([sagjr.fisio@gmail.com](mailto:sagjr.fisio@gmail.com))

Franciele Ruiz, PhD‡ ([francieli.ruiz@cepebr.com](mailto:francieli.ruiz@cepebr.com))

Lia R. Bittencourt, MD, PhD‡ ([lia.rita@unifesp.br](mailto:lia.rita@unifesp.br))

Marco T. Mello, PhD‡ ([tmello@demello.net.br](mailto:tmello@demello.net.br))

Sergio Tufik, MD, PhD‡ ([stufik@psicobio.epm.br](mailto:stufik@psicobio.epm.br))

Stela Márcia Mattiello, PhD† ([stela@ufscar.br](mailto:stela@ufscar.br))

†Departamento de Fisioterapia - Universidade Federal de São Carlos

‡Departamento de Psicobiologia - Universidade Federal de São Paulo

**Address correspondence to:**

Stela Márcia Mattiello, PhD, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos, Rodovia Washington Luís, Km 235, Caixa Postal 676, CEP: 13565905, São Carlos-SP. Phone/Fax: +55 16 3351-8039; E-mail: [stela@ufscar.br](mailto:stela@ufscar.br)

**Running Title:** Sleep, osteoarthritis, functional aspects

## **Abstract**

**Objective:** The present study aimed to verify the influence of obstructive sleep apnea (OSA) on knee extensor torque, pain, stiffness and physical function in men with low-grade knee OA. **Methods:** The study included 60 male volunteers between 40 and 70 years of age divided into 4 groups: G1 (n=15): without OA or OSA; G2 (n=15): without OA and with OSA; G3 (n=15): with OA and without OSA; and G4 (n=15): with OA and OSA. All volunteers were examined using knee x-rays and polysomnography, responded to the WOMAC questionnaire and completed a test on an isokinetic dynamometer to evaluate peak isometric knee extensor torque, both concentric and eccentric (90°/s and 180°/s). **Results:** The results on the sleep pattern of the volunteers showed between-group differences for stage 1, with G2 and G4 showing a higher percentage of stage 1 compared to G1. The number of arousals was higher in G4, which significantly differed from G1, and an identical result was observed for G2, which differed from that for G1. Regarding the data from the WOMAC questionnaire (pain, stiffness and physical function), it was observed that for all domains, G4 showed higher values compared to G1 or G2. For the concentric isometric and isokinetic peak knee extensor torque (90°/s and 180°/s), lower values were observed in G4 compared to G1 or G2. **Conclusion:** It can be concluded that OSA negatively affects sleep, peak extensor torque, pain, stiffness and physical function in patients with low-grade OA.

**Keywords:** osteoarthritis, obstructive sleep apnea, muscle strength, WOMAC

## **Introduction**

Osteoarthritis (OA) (1) is one of the most common global causes of disability and affects approximately 15% of the world population (2). OA is the most common joint disease and a major cause of chronic pain and disability (3) with the knee as one of the most affected regions. OA patients report pain, stiffness and functional limitations (4).

OA patients frequently complain regarding their sleep patterns (5-7). Recent studies have shown that the most common sleep disorder in OA patients is obstructive sleep apnea (OSA) (8,9). This association could be explained by aging, which is a risk factor for both diseases (10,11).

It has been shown that during the day, OA patients present neurocognitive deficits, irritability, depression, anxiety, naps, headaches, personality changes and excessive sleepiness (12). However, the effects on the musculoskeletal system, particularly in patients with knee OA, have not yet been investigated.

Sleep changes or restrictions can increase musculoskeletal pain (7) and lead to a poor quality of life (13), thus causing losses in the musculoskeletal system, such as muscular atrophy (14). By contrast, patients with OA, particularly in the more advanced grades, may have sleep complaints because of pain (15,16).

Quadriceps muscle weakness (17) may be a predictor of pain and physical dysfunction in this population (18). Some studies have demonstrated a decrease in the isometric (19, 20), concentric and eccentric peak torque of the knee extensor in OA patients, which may be associated with a negative correlation between concentric and eccentric peak torque knee extensor and pain, stiffness and physical function, as assessed using the Western Ontario McMaster Osteoarthritis Index (WOMAC) (20).

Because poor sleep quality negatively affects OA patients, the present study aimed to investigate the influence of OSA on knee extensor torque, pain, stiffness and physical function in men with low-grade knee OA.

## **Material and Methods**

### **Volunteers**

The volunteers recruited through study dissemination in local print and electronic media. The study was conducted at the Center for Psychobiology and Exercise in the city of São Paulo, Brazil. The inclusion criteria were male, between 40-70 years of age, diagnosed with knee OA according to the clinical criteria recommended by the American College of Rheumatology (21), a grade I or II severity according to the Kellgren and Lawrence classification (22) determined by x-ray examination, no regular physical activity (23), no previous report of trauma, surgery or fracture of the lower limbs (24) and normal resting and exercise electrocardiograms. Initially, 111 volunteers were enrolled (Figure 1): 74 volunteers fulfilled the inclusion criteria, and 14 withdrew during the study. Thus, 60 volunteers were divided into 4 groups: a) Group 1 (G1): without OA or OSA (N=15); b) Group 2 (G2): without OA and with OSA (N=15); c) Group 3 (G3): with OA and without OSA (N=15); and d) Group 4 (G4): with OA and OSA (N=15).

All participants signed an informed consent, and the study was approved by the Ethics and Research Committee of the Federal University of São Carlos (CEP No 109/2011) and registered on the *clinicaltrials.gov* (NCT 01422967) website.



## **Measures**

### *Radiographic Evaluation*

Radiographs were performed for the anteroposterior and mediolateral positions of both knees to confirm the presence of OA: the presence of minimal osteophytes of uncertain significance and the presence of defined osteophytes without reduction of the intra-articular space (22).

### *Polysomnography*

To record the PSG through the night, the Embla® S7000 (Embla Systems, Inc., Reykjavik, Iceland) was used in the Laboratory of Sleep (Sleep Institute, São Paulo, Brazil). All recording sensors were attached to the patient in a non-invasive manner with tape or elastic bands. The following physiological variables were monitored simultaneously and continuously: a four-channel electroencephalogram (EEG) (C3-A2, C4-A1, O1-A2, O2-A1), two-channel electro-oculogram (EOG) (EOG-Left-A2, EOG-right-A1), four-channel surface electromyography (submental region muscle, tibialis anterior muscle, masseter region and seventh intercostal space) and single-channel electrocardiogram (modified lead V1). Airflow detection was conducted via 2 channels through a pair of thermal sensors (single channel) and nasal pressure (single channel) and respiratory effort of the thorax (single channel) and abdomen (single channel). Using inductance plethysmography, snoring (single channel), the position (single channel), oxygen saturation (SaO<sub>2</sub>) and a single pulse oximeter were monitored via EMBLA. The sleep stages, arousals, respiratory events and leg movements were analyzed according to the criteria established by the American Academy of Sleep Medicine Manual and Scoring Sleep and Associated Events (12). The OSA diagnosis was performed by a sleep specialist medical doctor, and volunteers with OSA presented

a apnea-hypopnea index (AHI) score of 5 to 15 and at least one clinical complaint of snoring, sleepiness or apnea or an AHI greater than 15, regardless of symptoms (25).

### *WOMAC Questionnaire*

The Western Ontario McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) is a self-reported questionnaire designed to assess problems experienced by individuals with lower limb OA. The questionnaire was translated and validated into Portuguese (26) and consisted of 3 domains: pain, stiffness and physical function. The score was expressed by a Likert scale, in which none=0, low=25, moderate=50, severe=75 and very severe=100 (27). The maximum score on each section was expressed as a percentage, with higher scores indicating greater pain, stiffness and physical dysfunction.

### *Isokinetic Evaluation*

Muscle torque was assessed using an isokinetic dynamometer (Biodex Multi-Joint System 3, Biodex Medical Inc., NY, USA). The isokinetic dynamometer was calibrated according to the manufacturer's instructions. Prior to the evaluation, the volunteers warmed up on a stationary cycle ergometer for 5 minutes with a 75W load and constant speed of 20 km/h followed by general stretching of the lower limbs.

Isometric, concentric and eccentric knee extensor torque evaluations were performed. An evaluation of the isometric torque of the knee extensor was performed at 60° flexion with 5 maximal isometric contractions and each contraction lasting 10 seconds with 5 minutes of rest between each contraction (24). The concentric and eccentric evaluations were conducted at speeds of 90 and 180°/s (5 and 10 maximum contractions,

respectively) with an interval of 5 minutes between each speed (24). The order of the tests and choice of participants initially evaluated were randomized.

The evaluations were performed with the volunteer sitting and stabilized in the equipment's chair by belts around the chest and pelvic regions and the knee flexed at 90°. The mechanical axis of rotation of the dynamometer was aligned with the lateral epicondyle of the femur, and the resistance was applied distally at the ankle joint 5 cm above the medial malleolus (20). The volunteers were instructed to keep their arms crossed in front of their chest during the test to avoid compensation. Before each assessment, the volunteers performed 3 submaximal contractions to become familiar with the procedures. During the contractions, a verbal command was used to encourage patients to produce maximum torque (28).

## **Protocol**

On the initial visit to the laboratory, the volunteers were interviewed and signed the consent form. Subsequently, the volunteers performed the resting and exercise electrocardiogram tests to determine their general health condition and obtain medical consent to participate in the study, following which, knee X-rays and a PSG assessment were performed. The volunteers then responded to the WOMAC questionnaire and performed a strength test using an isokinetic dynamometer. In total, the volunteers participated in all stages of the study over 5 visits to the laboratory. The evaluations were always conducted simultaneously between 2:00 and 6:00 pm and performed by a blind evaluator. At the end of each test, the volunteers received a report and explanation regarding the results.

## Statistical Analysis

The torque data, measured in Nm, were normalized by body mass (in Kg) using the following formula: (Nm/Kg) x 100 (29). For the statistical analysis, the mean peak torque was used for the isometric, concentric and eccentric isokinetic knee extensors of the OA limb (or the most affected limb in bilateral cases) (30). For volunteers without OA, a randomized lottery was conducted to choose the limb examined in the statistical analysis.

Variables with nonparametric distribution were normalized using Z-scores. Levene's test was used for the evaluation of intragroup homogeneity. An analysis of the different parameters were performed using a General Linear Model (GLM), considering the group as the main factor, and Tukey's test was used for multiple comparisons between groups using SPSS 18 software. The results are presented as the means  $\pm$  standard deviation (SD), and the significance level used was  $p \leq 0.05$ .

## Results

Table 1 shows the demographic characteristics of volunteers and observed a homogeneous sample, once the variables age [ $F_{(56,3)}=0.559$ ;  $p=0.644$ ], height [ $F_{(56,3)}=2.401$ ;  $p=0.07$ ], weight [ $F_{(56,3)}=0.606$ ;  $p=0.614$ ] and BMI [ $F_{(56,3)}=1.987$ ;  $p=0.126$ ] did not differ between groups. However, for the AHI [ $F_{(56,3)}=8.191$ ;  $p=0.001$ ; effect size=0.305; observed power=0.988], we found a higher AHI in G4, which differs statistically from G1 ( $p=0.013$ ) and G3 ( $p=0.017$ ). We also found an increased number of AHI in G2 which differs significantly from G1 ( $p=0.002$ ) and G3 differ ( $p=0.002$ ).

Table 2 shows the data for the sleep pattern of the volunteers. No differences were observed between groups for the PSG parameters except stage 1 and arousals. For stage 1, a significant difference was observed between groups [ $F_{(56,3)}=5.365$ ;  $p=0.003$ ;

effect size=0.223; observed power=0.917] with G4 presenting a higher stage 1 compared to G1 (p=0.053). G2 also showed a higher stage 1 compared to G1 (p=0.002). Additionally, a significant difference for the arousals [ $F_{(56,3)}=4.149$ ; p=0.010; effect size=0.182; observed power=0.827] was observed because G4 showed more arousals compared to G1 (p=0.044). The identical result was true for G2, which was different than that for G1 (p=0.042).

Figure 2 shows the data for the WOMAC questionnaire (pain, stiffness and physical function). A significant difference between groups was observed for the pain domain [ $F_{(56,3)}=5.853$ ; p=0.002; effect size=0.239; observed power=0.939] with G4 showing higher values compared to G1 (p=0.002) or G2 (p=0.008). An identical difference was observed for the stiffness domain [ $F_{(56,3)}=5.604$ ; p=0.002; effect size=0.231; observed power=0.929], in which G4 showed higher values compared to G1 (p=0.004) or G2 (p=0.005). A significant difference between groups was also observed for the physical function domain [ $F_{(56,3)}=6.860$ ; p=0.001; effect size=0.269; observed power=0.969], in which G4 showed a higher physical function score compared to G1 (p=0.001), G2 (p=0.002) or G3 (p=0.034).

In the analysis of peak knee extensor torque parameters (Table 3), the assessment of the isokinetic concentric at 90°/s showed a significant between-group difference [ $F_{(56,3)}=4.595$ ; p=0.006; effect size=0.198; observed power=0.867]. Lower extensor torque values were observed in G4 compared to G1 (p=0.029) or G2 (p=0.018). A significant difference between the groups was also observed in the assessment of the isokinetic concentric at 180°/s [ $F_{(56,3)}=10.149$ ; p=0.000; effect size=0.352; observed power=0.997] with the lowest value of the peak knee extensor torque in G4 compared to in G1 (p=0.000) or G2 (p=0.001) and lower values in G3 compared to in G1 (p=0.004) or in G2 (p=0.027).

For the eccentric isokinetic test, no significant difference was observed for the peak knee extensor torque between groups at either speed:  $90^{\circ}/s$  [ $F_{(56,3)}=2.108$ ;  $p=0.109$ ; effect size=0.101; observed power=0.511] and  $180^{\circ}/s$  [ $F_{(56,3)}=2.843$ ;  $p=0.051$ ; effect size=0.132; observed power=0.651]. Similar to the isometric test, a significant difference was observed between groups [ $F_{(56,3)}=9.406$ ;  $p=0.000$ ; effect size=0.335; observed power=0.995], in which lower torque values were observed for G4 compared to in G1 ( $p=0.012$ ) or in G2 ( $p=0.002$ ) and lower values in G3 compared to in G1 ( $p=0.004$ ) or in G2 ( $p=0.000$ ).

## **Discussion**

In the present study, the group of individuals with OA and OSA presented a lower peak knee extensor torque in the isometric and concentric assessments and higher values in all domains (pain, stiffness and physical function) of the WOMAC questionnaire compared to the other groups. This identical group and the group without OA or OSA showed an increase in stage 1 and arousals.

Some studies have reported that OA affects the initiation and maintenance of sleep. Moreover, it is speculated that the decrease in sleep time exacerbates pain in these individuals (15), which might be associated with conditions of joint pain and thus disrupt the sleep-wake cycle (31).

Recently, Taylor-Gjevre and colleagues (9) evaluated the quality of sleep in patients with OA using the Pittsburgh questionnaire and observed that 53% of patients had sleep disturbances. In the present study, G4 volunteers presented an increased number of arousals and stage 1 sleep compared to the other groups. These results corroborated the literature, as a polysomnography study with 14 OA patients showed an increase in stage 1 NREM (Non-Rapid Eye Movement) sleep, decreased stage 2 and

increased sleep fragmentation compared to 16 healthy individuals (32). Additionally, the presence of OSA in this group should be observed. OSA caused sleep disruption, which resulted in poor quality and little restorative sleep in this specific population.

Therefore, the pain domain, assessed using the WOMAC in the present study, was increased in G4. This result was supported by other studies that reported that OA knee patients presented increased pain (4,20). However, as previously described, OA pain may have negative effects on sleep (33,34), considering that fragmented sleep in patients with OSA exacerbates musculoskeletal pain (16,35). These results were consistent with those of previous studies that observed that sleep disturbances were common in individuals with OA and associated with increased pain perception and greater fatigue (36).

The results of the present study corroborated those of previous studies suggesting that pain-related sleep disturbances lead to a bi-directional relationship between sleep disorders and pain (37,38). Thus, the present results demonstrate that, in addition to previously present OA pain, OSA appears to exacerbate sleep losses.

The WOMAC questionnaire used in studies involving OA knees (20,39) has been recently correlated with sleep disturbances (40). Parimi and colleagues (40) used the WOMAC questionnaire to show that sleep fragmentation was higher in women with pain in OA hip joints compared to women without pain.

In addition to the pain domain, the WOMAC also evaluates the stiffness and physical function of OA patients. In the present study, both domains showed a higher score in G4 compared to the other groups, which suggested an altered perception of stiffness and function because of the illness. These identical results were obtained by Hubley-Kozey and colleagues (41) in patients with grade I to III OA and Lessi and colleagues (39) in patients with grades I and II. Because OA has characteristics of joint

degeneration, it has a clinical presentation of pain, stiffness and impairment of physical function and is expected to present problems in the quality of life of patients (42,43). Similarly, patients with OSA also present behaviors similar to those of OA patients because some studies have shown a decrease in the quality of life of these patients (13,44). A recent study showed that patients with OSA had a worse quality of life, as assessed by the SF-36 for the domains of physical function and pain, compared to a control group (45).

The altered perception experienced by these individuals suggests that OSA, identified in G4, may have an effect on the OA in these individuals because sleep disorders are associated with impaired daytime function, fatigue and a reduced quality of life (46). These sleep disturbances have a correlation with knee pain and worsening of self-perceived health, function and physical performance (5).

Regarding physical performance, the OA groups (G3 and G4) showed lower peak knee extensor torque compared to the groups without OA for the concentric isokinetic and isometric assessments in the present study. This result is supported by the literature because the OA patients have weakness of the quadriceps muscle (47), which causes an increased load on the knee joint and may contribute to increased pain. The literature previously described that the quadriceps muscle is an important structure that absorbs the effects suffered by the knee joint, particularly in the eccentric action of this muscle (48). Serrão and colleagues (20) observed an inverse correlation between knee extensor torque and pain, as assessed through the WOMAC questionnaire in OA patients, which indicated that the lower the extensor torque, the higher the self-reported pain in patients with low-grade OA knees.

Additionally, at speeds of 90°/s in concentric isokinetic test, G4 presented the lowest extensor torque value compared to G1 or G2, thus demonstrating that OSA may



be influencing this decrease in muscle torque previously present in low-grade OA. This result can be supported by the hypothesis that sleep deprivation could induce muscle atrophy because sleep is important for maintaining a healthy musculoskeletal system (14,49), thus contributing to a decreased ability to generate force.

In the present study, familiarization with the maximal test on the isokinetic dynamometer was not performed because it was only conducted with the submaximal test on the assessment day. Thus, this aspect can be considered a study limitation.

Because OSA causes sleep fragmentation, therefore enhancing the negative effects presented by OA patients, one may conclude that patients with OA and OSA had lower peak knee extensor torque and received higher scores in all WOMAC domains. Thus, non-restorative sleep negatively affected the musculoskeletal system and, consequently, the functional aspects of patients with OA knee previously present at early stages of the disease. Therefore, understanding sleep disorders (50) in OA patients must be considered in the process of rehabilitation because it can maximize the clinical status presented by the disease.

### **Acknowledgements**

The authors would like to thank the Research Foundation of the State of São Paulo (Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP) (No 2010/19437-1 and No 2011/06619-7), the National Research Council (Conselho Nacional Pesquisa – CNPq), the Center for Psychobiology and Exercise Study, the Association for Incentive and Research Fund and Fernando Vasilceac for the technical support during project development.

### **Author contributions**

Conception and design of the study: Andressa Silva, Paula R. Serrão, Roberta P. Luz, Sebastião A. Gávea-Junior, Franciele Ruiz, Lia R. A. Bittencourt, Marco T. Mello, Sergio Tufik, Stela Márcia Mattiello.

Acquisition of data: Andressa Silva, Roberta P. Luz, Sebastião A. Gávea-Junior.

Analysis and interpretation of data: Andressa Silva, Paula R. Serrão, Franciele Ruiz, Lia R. A. Bittencourt, Marco T. Mello, Sergio Tufik, Stela Márcia Mattiello.

Drafting the article or revising it critically for important intellectual content: Andressa Silva, Paula R. Serrão, Roberta P. Luz, Sebastião A. Gávea-Junior, Franciele Ruiz, Lia R. A. Bittencourt, Marco T. Mello, Sergio Tufik, Stela Márcia Mattiello.

Final approval of the version to be submitted: Andressa Silva, Paula R. Serrão, Roberta P. Luz, Sebastião A. Gávea-Junior, Franciele Ruiz, Lia R. A. Bittencourt, Marco T. Mello, Sergio Tufik, Stela Márcia Mattiello.

### **Role of funding sources**

This study was supported with grants from the Research Foundation of the State of São Paulo (FAPESP) (No 2010/19437-1 and No 2011/06619-7), the National Research Council (CNPq), the Center for Psychobiology and Exercise Study and Association for Incentive and Research Fund.

### **Conflict of interest**

The authors do not have any authors do not have any financial support or other benefits from commercial sources for the work reported on in the manuscript, or any other financial interests which could create a potential conflict of interest or the appearance of a conflict of interest with regard to the work.

## References

1. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis Cartilage* 2013;21:16-21.
2. Egloff C, Hügle T, Valderrabano V. Biomechanics and pathomechanisms of osteoarthritis. *Swiss Med Wkly* 2012;19;142:w13583.
3. Hunter DJ, Niu J, Zhang Y, Totterman S, Tamez J, Dabrowski C, et al. Change in cartilage morphometry: a sample of the progression cohort of the Osteoarthritis Initiative. *Ann Rheum Dis* 2009;68:349-56.
4. Bennell KL, Hinman RS. A review of the clinical evidence for exercise in osteoarthritis of the hip and knee. *J Sci Med Sport* 2011;14:4-9. Review.
5. Wilcox S, Brenes GA, Levine D, Sevick MA, Shumaker SA, Craven T. Factors related to sleep disturbance in older adults experiencing knee pain or knee pain with radiographic evidence of knee osteoarthritis. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:1241-51.
6. Smith MT, Quartana PJ, Okonkwo RM, Nasir A. Mechanisms by which sleep disturbance contributes to osteoarthritis pain: a conceptual model. *Curr Pain Headache Rep* 2009;13:447-54. Review.
7. Moldofsky H. Rheumatic manifestations of sleep disorders. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:59-63. Review.
8. Reading SR, Crowson CS, Rodeheffer RJ, Fitz-Gibbon PD, Maradit-Kremers H, Gabriel SE. Do rheumatoid arthritis patients have a higher risk for sleep apnea? *Journal of Rheumatology* 2009;36:1869-72.
9. Taylor-Gjevrev RM, Gjevrev JA, Nair B, Skomro R, Lim HJ. Components of Sleep Quality and Sleep Fragmentation in Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis. *Musculoskeletal Care*. 2011 [Epub ahead of print].

10. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med* 2010;11:441-6.
11. Litwic A, Edwards MH, Dennison EM, Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *Br Med Bull* 2013;105:185-99.
12. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. Diagnostic and coding manual (ICSD-2). 2nd ed. Westchester, IL, 2005.
13. Lopes C, Esteves AM, Bittencourt LR, Tufik S, Mello MT. Relationship between the quality of life and the severity of obstructive sleep apnea syndrome. *Braz J Med Biol Res* 2008;41:908-13.
14. Dattilo M, Antunes HK, Medeiros A, Mônico-Neto M, Souza Hde S, Lee KS et al. Paradoxical sleep deprivation induces muscle atrophy. *Muscle Nerve* 2012;45:431-3.
15. Moldofsky H. Sleep and pain. *Sleep Med Rev* 2001;5:385-396.
16. Smith AK, Togeiro SMG, Tufik S, Roizenblatt S. Disturbed sleep and musculoskeletal pain in the bed partner of patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2009;10:904-12.
17. Palmieri-Smith RM, Thomas AC, Karvonen-Gutierrez C, Sowers MF. Isometric quadriceps strength in women with mild, moderate, and severe knee osteoarthritis. *Am J Phys Med Rehabil* 2010;89:541-8.
18. Slemenda C, Brandt KD, Heilman DK, Mazucca S, Braunstein EM, Katz BP, et al. Quadriceps weakness and osteoarthritis of the knee. *Ann Intern Med* 1997;127:97-104.
19. van der Esch M, Steultjens M, Harlaar J, Knol D, Lems W, Dekker J. Joint proprioception, muscle strength, and functional ability in patients with osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 2007;57:787-93.

20. Serrão PR, Gramani-Say K, Lessi GC, Mattiello SM. Knee extensor torque of men with early degrees of osteoarthritis is associated with pain, stiffness and function. *Rev Bras Fisioter* 2012;16:289-94.
21. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. *Arthritis Rheum* 2000;43:1905-15.
22. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis* 1957;16:494-502.
23. Blackburn JT, Mynark RG, Padua DA, Guskiewicz KM. Influences of experimental factors on spinal stretch reflex latency and amplitude in the human triceps surae. *J Electromyogr Kinesiol* 2006;16:42-50.
24. Hortobágyi T, Garry J, Holbert D, DeVita P. Aberrations in the control of quadriceps muscle force in patients with knee osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2004;51:562-69.
25. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL Jr., Quan SF. American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. 1<sup>st</sup> ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
26. Santos ML, Gomes WF, Pereira DS, Oliveira DM, Dias JM, Ferrioli E, et al. Muscle strength, muscle balance, physical function and plasma interleukin-6 (IL-6) levels in elderly women with knee osteoarthritis (OA). *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2011;52:322-26.
27. Kirkwood RN, Resende RA, Magalhães CMB, Gomes HA, Mingoti SA, Sampaio RF. Application of principal component analysis on gait kinematics in elderly women with knee osteoarthritis. *Rev Bras Fisioter* 2011;15:52-8.

28. Hassan BS, Mockett S, Doherty M. Static postural sway, proprioception, and maximal voluntary quadriceps contraction in patients with knee osteoarthritis and normal control subjects. *Ann Rheum Dis* 2001;60:612-8.
29. Robinson RL, Nee RJ. Analysis of hip strength in females seeking physical therapy treatment for unilateral patellofemoral pain syndrome. *J Orthop Sports Phys Ther* 2007;37:232-8.
30. Hinman RS, Bennell KL, Metcalf BR, Crossley KM. Delayed onset of quadriceps activity and altered knee joint kinematics during stair stepping in individuals with knee osteoarthritis. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:1080-6.
31. Silva A, Andersen ML, Tufik S. Sleep pattern in an experimental model of osteoarthritis. *Pain* 2008;140:446-55.
32. Leigh TJ, Hindmarch I, Bird HA, Wright V. Comparison of sleep in osteoarthritic patients and age and sex matched healthy controls. *Ann Rheum Dis* 1988;47:40-2.
33. Hawker GA, Stewart L, French MR, Cibere J, Jordan JM, March L. Understanding the pain experience in hip and knee osteoarthritis - OARSI/OMERACT initiative. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:415-22.
34. Hawker GA, French MR, Waugh EJ, Gignac MAM, Cheung C, Murray BJ. The multidimensionality of sleep quality and its relationship to fatigue in older adults with painful osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:1365-71.
35. Parish JM, Lyng PJ. Quality of life in bed partners of patients with obstructive sleep apnea or hypopnea after treatment with continuous positive airway pressure. *Chest* 2003;124:942-7.
36. Pawlikowska T, Chalder T, Hirsch SR, Wallace P, Wright DJ, Moldofsky H. Sleep and pain. *Sleep Med Rev* 2001;5:385-96.

37. Schutz TC, Andersen ML, Tufik S. Sleep alterations in an experimental orofacial pain model in rats. *Brain Res* 2003;993:164-71.
38. Abernethy AP. Pain and sleep: establishing bi-directional association in a population-based sample. *Pain* 2008;137:1-2.
39. Lessi GC, da Silva Serrão PR, Gimenez AC, Gramani-Say K, Oliveira AB, Mattiello SM. Male subjects with early-stage knee osteoarthritis do not present biomechanical alterations in the sagittal plane during stair descent. *Knee* 2012;19:387-91.
40. Parimi N, Blackwell T, Stone KL, Lui LY, Ancoli-Israel S, Tranah GJ, Hillier TA, Nevitt ME, Lane NE; Study of Osteoporotic Fractures Study Group. Hip pain while using lower extremity joints and sleep disturbances in elderly white women: results from a cross-sectional analysis. *Arthritis Care Res* 2012;64:1070-8.
41. Hubley-Kozey CL, Deluzio KJ, Landry SC, McNutt JS, Stanish WD. Neuromuscular alterations during walking in persons with moderate knee osteoarthritis. *J Electromyogr Kinesiol* 2006;16:365-78.
42. Woo J, Lau E, Lee P, Kwok T, Lau WC, Chan C, et al. Impact of osteoarthritis on quality of life in Hong Kong Chinese population. *J Rheumatol* 2004;31:2433-38.
43. Alkan BM, Fidan F, Tosun A, Ardiçoğlu O. Quality of life and self-reported disability in patients with knee osteoarthritis. *Mod Rheumatol* 2013. [Epub ahead of print].
44. Geirdal AO, Overland B, Heimdal K, Storhaug K, Asten P, Akre H. Association between obstructive sleep apnea and health-related quality of life in individuals affected with Treacher Collins syndrome. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;28. [Epub ahead of print].

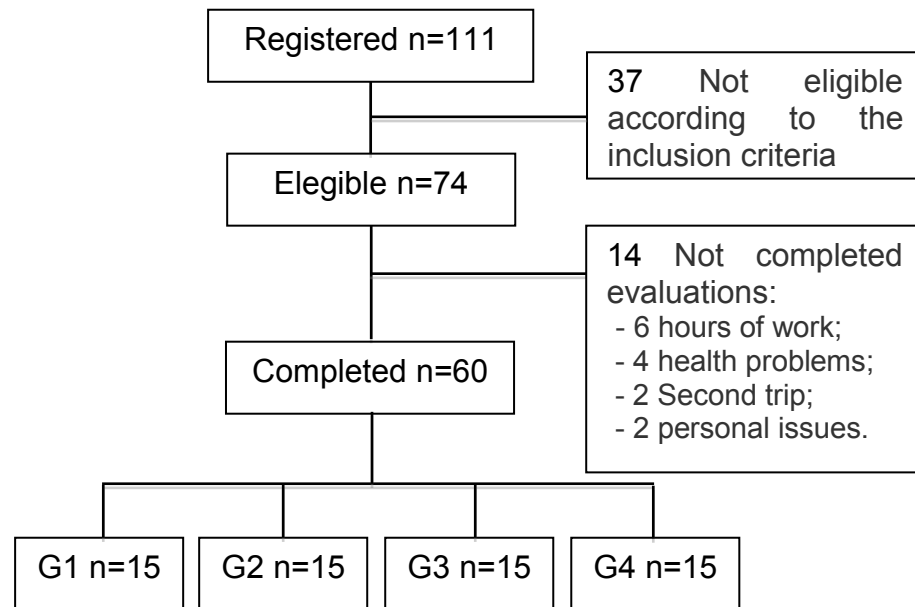
45. Yagihara F, Lucchesi LM, D'Almeida V, Mello MT, Tufik S, Bittencourt LR. Oxidative stress and quality of life in elderly patients with obstructive sleep apnea syndrome: are there differences after six months of Continuous Positive Airway Pressure treatment? *Clinics* 2012;67:565-72.
46. Montgomery P, Dennis J. Cognitive behavioural interventions for sleep problems in adults aged 60. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1:CD003161.
47. Omori G, Koga Y, Tanaka M, Nawata A, Watanabe H, Narumi K, et al. Quadriceps muscle strength and its relationship to radiographic knee osteoarthritis in Japanese elderly. *J Orthop Sci* 2013. [Epub ahead of print].
48. LaStayo PC, Woolf JM, Lewek MD, Snyder-Mackler L, Reich T, Lindstedt SL. Eccentric muscle contractions: their contribution to injury, prevention, rehabilitation, and sport. *J Orthop Sports Phys Ther* 2003;33:557-71.
49. Mônico-Neto M, Antunes HK, Dattilo M, Medeiros A, Souza HS, Lee KS, et al. Resistance exercise: A non-pharmacological strategy to minimize or reverse sleep deprivation-induced muscle atrophy. *Med Hypotheses* 2013;80:701-5.
50. Valenza MC, Rodenistein DO, Fernández-de-las-Peñas C. Consideration of sleep dysfunction in rehabilitation. *Journal of Bodywork & Movement Therapies* 2011;15:262-67.



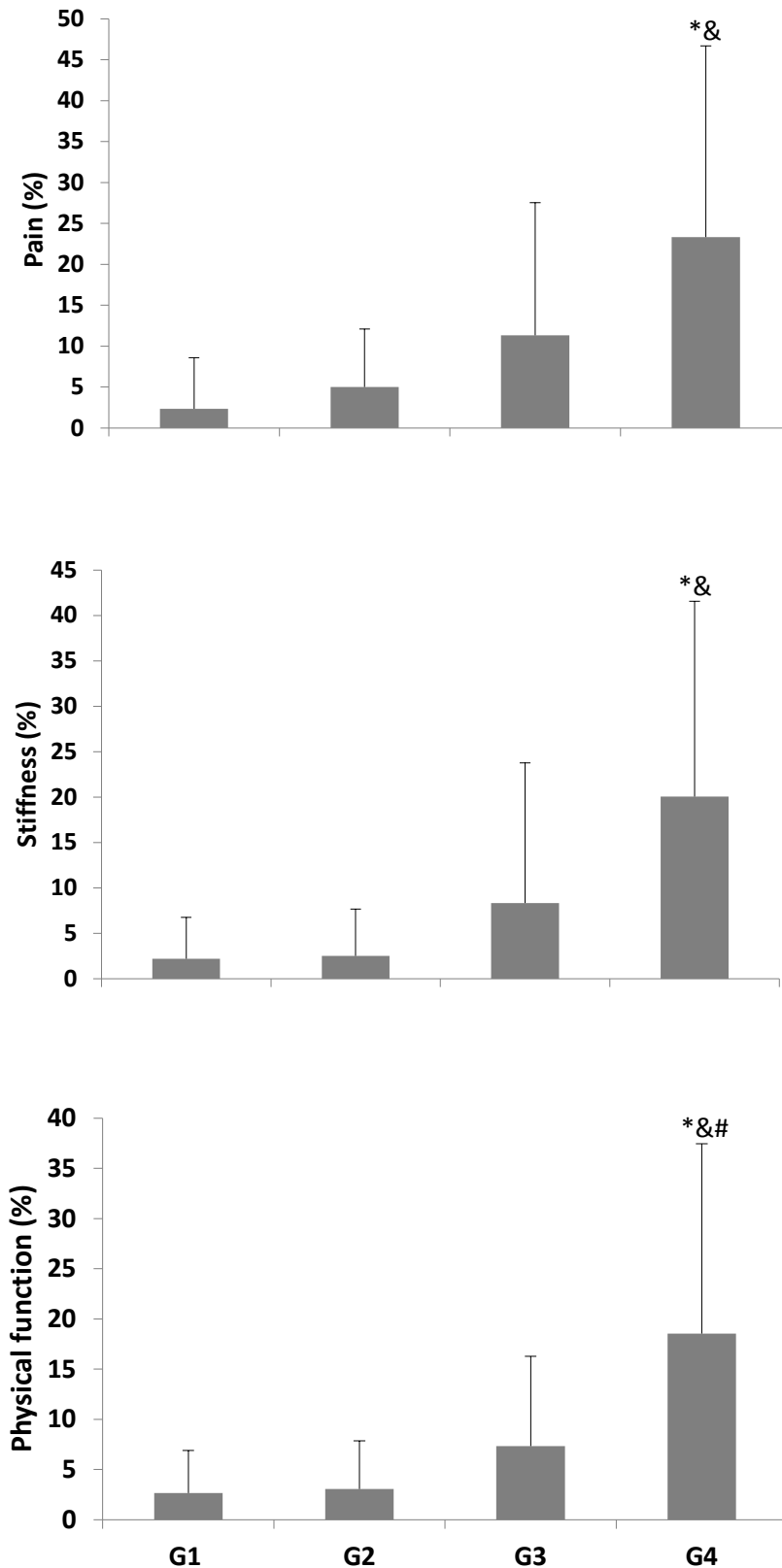
## Figure Legends

**Figure 1:** Flowchart of volunteers.

**Figure 2:** WOMAC questionnaire. Data are report as mean±SD. *General Linear Model* (GLM), followed by Tukey's test. Significance was assumed at  $p \leq 0.05$ . \*Different from G1; &Different from G2; #Different from G3.



**Figure 1:** Flowchart of volunteers.



**Figure 2:** WOMAC questionnaire. Data are report as mean $\pm$ SD. *General Linear Model* (GLM), followed by Tukey's test. Sinificance was assumed at  $p \leq 0.05$ . \*Different from G1; &Different from G2; #Different from G3.

**Table 1:** Demographic characteristics of volunteers.

	<b>G1</b>	<b>G2</b>	<b>G3</b>	<b>G4</b>
<b>Age (years)</b>	52.6±7.1	53.2±7.4	54.9±7.7	55.4±5.8
<b>Height (m)</b>	175.6±6.4	174.9±6.9	173.3±8.8	169.1±6.5
<b>Mass (kg)</b>	81.5±9.7	84.9±16.9	78.7±11.1	82.5±12.0
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26.4±2.5	27.5±4.0	26.1±2.6	28.8±3.3
<b>AHI (n/h)</b>	3.1±2.0	29.4±30.8*	3.9±2.5&	24.6±20.4*#

Data are report as mean±SD. *General Linear Model* (GLM), followed by Tukey's test. Significance was assumed at  $p \leq 0.05$ . \*Different from G1; &Different from G2; #Different from G3. BMI=Body mass index; AHI: Apnea-hypopnea index; K/L=Kellgren and Lawrence score.

**Table 2:** Sleep parameters obtained by polysomnography.

	<b>G1</b>	<b>G2</b>	<b>G3</b>	<b>G4</b>
<b>Sleep latency (min)</b>	9.6±9.1	7.6±5.4	11.6±11.6	16.0±15.2
<b>REM Latency (min)</b>	93.4±70.0	117.2±79.5	77.7±42.3	85.4±33.1
<b>Total sleep time (min)</b>	360.1±46.7	345.6±47.3	353.3±65.9	340.5±50.2
<b>Sleep efficiency (%)</b>	81.8±10.3	80.3±10.8	81.7±10.7	73.4±8.7
<b>Stage 1 (%)</b>	9.4±3.1	20.0±10.8*	13.2±6.7	16.7±7.9*
<b>Stage 2 (%)</b>	45.5±9.2	47.6±15.4	44.7±11.5	45.2±9.6
<b>Stage 3 (%)</b>	25.1±9.8	21.8±9.7	22.4±10.1	22.7±8.8
<b>REM Sleep (%)</b>	20.0±6.0	14.4±7.3	19.7±5.6	15.2±5.3
<b>Arousal (n/h)</b>	63.0±22.1	111.8±70.2*	72.5±32.4	117.5±75.9*

Data are report as mean±SD. *General Linear Model* (GLM), followed by Tukey's test. Significance was assumed at  $p \leq 0.05$ . \*Different from G1; &Different from G2; #Different from G3. REM=rapid eye movement.

**Table 3:** Data of knee extensor torque of volunteers.

Knee extensor torque (Nm/kg x 100)		G1	G2	G3	G4
<b>Concentric torque</b>					
90°/s		166.3±33.8	168.8±40.5	138.2±36.7	127.3±37.3* &
180°/s		140.3±23.7	135.1±21.1	112.4±15.2* &	103.3±24.9* &
<b>Exccentric torque</b>					
90°/s		151.5±42.4	141.0±36.5	117.8±34.0	124.4±49.3
180°/s		139.1±35.9	132.5±49.3	104.4±34.1	108.5±37.0
<b>Isometric torque</b>					
60°/s		261.6±62.8	275.2±56.4	191.0±53.2* &	198.5±42.7* &

Data are report as mean±SD. *General Linear Model* (GLM), followed by Tukey's test. Significance was assumed at  $p \leq 0.05$ .

\*Different from G1; &Different from G2.

Dear Editor Stefan Lohmander,

Enclosed is a manuscript by Andressa Silva and colleagues, entitled “The influence of obstructive sleep apnea on the functional aspects of patients with early-stage knee osteoarthritis” for possible publication in *Osteoarthritis and Cartilage*. Our group has developed research along this line for the purpose of investigation of this complex association in animal models as well as under clinical condition (*Arthritis Rheum* 2001;44:222-230). For instance, we have reported the effect of osteoarthritis in sleep pattern in male rats (*Pain* 2008;140:446-455) and distinct gender-related sleep pattern in an model of osteoarthritis (*European Journal of Pain* 2011;15:545-553) (*J Dent Res* 2009;88:471-476). Considering that osteoarthritis pain had a negative impact on sleep in humans (*Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:415-422), in the present study, we extended the investigation to verify the influence of obstructive sleep apnea (OSA) on knee extensor torque, pain, stiffness and physical function in men with low-grade knee OA.

This manuscript contains original data and is not being considered elsewhere for publication. All authors have read and approved the manuscript. There are no conflicts of interest to declare. The protocol used in the present study was approved by the UFSCAR Ethical Committee.

Thank you for your attention.

Sincerely,

Stela Márcia Mattiello, PhD

## OSTEOARTHRITIS AND CARTILAGE

### AUTHORS' DISCLOSURE

Manuscript title: *The influence of obstructive sleep apnea on the functional aspects of patients with early-stage knee osteoarthritis*

Corresponding author: *Stela Márcia Mattiello*

Manuscript number \_\_\_\_\_

#### **Authorship**

All authors should have made substantial contributions to all of the following: (1) the conception and design of the study, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data, (2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content, (3) final approval of the version to be submitted. By signing below each author also verifies that he (she) confirms that neither this manuscript, nor one with substantially similar content, has been submitted, accepted or published elsewhere (except as an abstract).

#### **Acknowledgement of other contributors**

All contributors who do not meet the criteria for authorship as defined above should be listed in an acknowledgements section. Examples of those who might be acknowledged include a person who provided purely technical help, writing assistance, or a department chair who provided only general support. Such contributors must give their consent to being named. Authors should disclose whether they had any writing assistance and identify the entity that paid for this assistance.

#### **Conflict of interest**

At the end of the text, under a subheading "Conflict of interest statement" all authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organisations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential conflicts of interest include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding.

#### **Role of the funding source**

All sources of funding should be declared as an acknowledgement at the end of the text. Authors should declare the role of study sponsors, if any, in the study design, in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the manuscript; and in the decision to submit the manuscript for publication. If the study sponsors had no such involvement, the authors should state this.

#### **Studies involving humans or animals**

Clinical trials or other experimentation on humans must be in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000. Randomized controlled trials should follow the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) guidelines, and be registered in a public trials registry.

Studies involving experiments with animals were in accordance with institution guidelines





Please sign below to certify your manuscript complies with the above requirements and then upload this form at <http://eos.elsevier.com/pas/>

Author Signature	Date
<u>Antonio Silva</u>	<u>02/07/13</u>
<u>Luís Roberto Arrillano</u>	<u>10/07/13</u>
<u>Adriano</u>	<u>22/07/13</u>
<u>Suzana</u>	<u>23/07/13</u>
<u>Shunichi Ruy</u>	<u>02/7/13</u>

Author Signature	Date
<u>P. H. Jones</u>	<u>11/07/13</u>
<u>Paul R. Jones</u>	<u>22/07/13</u>
<u>J. H.</u>	<u>22/07/13</u>
	<u>22/07/13</u>

\*ICMJE COI form

[Click here to download ICMJE COI form: Silva ICMJE\\_COI\\_Disclosure\\_Form.pdf](#)

\*ICMJE COI form

[Click here to download ICMJE COI form: Serro ICMJE\\_COI\\_Disclosure\\_Form.pdf](#)

\*ICMJE COI form

[Click here to download ICMJE COI form: Luz ICMJE\\_COI\\_Disclosure\\_Form.pdf](#)

\*ICMJE COI form

[Click here to download ICMJE COI form: Gvea-Junior ICMJE\\_COI\\_Disclosure\\_Form.pdf](#)

\*ICMJE COI form

[Click here to download ICMJE COI form: Ruiz ICMJE\\_COI\\_Disclosure\\_Form.pdf](#)

\*ICMJE COI form

[Click here to download ICMJE COI form: Bittencourt ICMJE\\_COI\\_Disclosure\\_Form.pdf](#)

**\*ICMJE COI form**

**[Click here to download ICMJE COI form: Mello ICMJE\\_COI\\_Disclosure\\_Form.pdf](#)**



\*ICMJE COI form

[Click here to download ICMJE COI form: Tufik ICMJE\\_COI\\_Disclosure\\_Form.pdf](#)

\*ICMJE COI form

[Click here to download ICMJE COI form: Mattiello ICMJE\\_COI\\_Disclosure\\_Form.pdf](#)

# *Apêndices*

---

---

# *Apêndice I*

---

---



## **Parecer Nº. 109/2011**

**Título do projeto:** Influência das alterações de sono no controle sensório-motor ?

e na resposta inflamatória sistêmica em pacientes com osteoartrite de joelho graus I e II

**Área de conhecimento:** 4.00 - Ciências da Saúde / 4.08 - Fisioterapia e Terapia Ocupacional

**Pesquisador Responsável:** ANDRESSA DA SILVA DE MELLO

**Orientador:** STELA MARCIA MATTILELLO ROSA

**CAAE:** 0189.0.135.135-10

**Processo número:** 23112.005011/2010-10

**Grupo:** III


### **Conclusão**

O projeto foi considerado pendente. Tempestivamente, os pesquisadores atenderam as exigências pertinentes nos termos da Resolução 196/96 e as suas complementares. Portanto, o projeto é considerado **APROVADO**.

### **Normas a serem seguidas**

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

São Carlos, 18 de fevereiro de 2011.

  
Roquelaine Batista dos Santos  
Coord. Adjunto do CEP/UFSCar  
no Exercício da Coordenação

## *Apêndice II*

---

---

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS**  
**DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA**  
**LAFAR – Laboratório de Análise da Função Articular**  
**Prof. Dr.ª Stela Márcia Mattiello Gonçalves Rosa**  
Via Washington Luiz, Km 235 - C.P.676 - 13565-905 -  
São Carlos/SP – Brasil - FAX: (16) 3361-2081  
TEL: (16) 3351-8039 ou 3351-8111 ramal 9279

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO**

Você está sendo convidado a participar da pesquisa **Influência das alterações de sono no controle Sensório-motor e na resposta inflamatória sistêmica em pacientes com osteoartrite de joelho graus I ou II**

Você foi selecionado por meio dos critérios de inclusão do presente estudo, e sua participação não é obrigatória.

O objetivo desse estudo será avaliar a influência das alterações de sono no controle sensório-motor (controle postural e neuromuscular) e nos marcadores inflamatórios (citocinas) em pacientes com osteoartrite de joelho graus I ou II.

Eu, \_\_\_\_\_, RG \_\_\_\_\_  
residente à \_\_\_\_\_ nº \_\_\_\_\_,  
bairro \_\_\_\_\_, na cidade de \_\_\_\_\_, no  
estado de \_\_\_\_\_, Telefones para contato \_\_\_\_\_ fui convidado  
a participar do experimento acima citado e declaro ser conhecedor das condições  
sob as quais serei submetido detalhadas a seguir.

Serei submetido a uma avaliação física segundo a ficha de avaliação específica desse trabalho que irá fornecer informações a respeito da minha inclusão ou não neste, a um exame de Raio-X do meu joelho, a um teste de força do músculo da coxa no dinamômetro isocinético (Biodex Multi Joint System 3, da Biodex medical Systems Inc.), o qual fornecerá dados para avaliar a força do músculo da coxa; para análise das variáveis posturais, serei submetido a um teste em uma plataforma de força, a fim de avaliar a minha postura e equilíbrio. Estes estão alocados no Centro de Estudos em Psicobiologia e Exercício na cidade de São Paulo. Também irei realizar um exame de Polissonografia para avaliar qualidade do meu sono,

sendo que neste exame terei que dormir por uma noite no Instituto do Sono localizado na cidade de São Paulo.

Sei que a coleta dos dados fornecerá maiores informações sobre ações da articulação do joelho. Assim como, essas novas informações auxiliarão novos estudos e o tratamento de futuros pacientes com lesões iguais ou de maior intensidade que as minhas.

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

Não receberei qualquer forma de remuneração pela minha participação no experimento, e os resultados obtidos a partir dele serão propriedades exclusivas dos pesquisadores, podendo ser divulgados de quaisquer forma, a critério dos mesmos desde que mantido o sigilo da minha identidade.

Os riscos aos quais me exponho são mínimos. As avaliações do presente experimento poderão ou não provocar uma possível dor muscular proveniente do esforço físico realizado. No caso de uma possível lesão muscular de maior magnitude (pouco provável) os responsáveis pelo projeto se comprometem a despende o atendimento imediato, no local.

Realizarei uma coleta de sangue, executada por profissional de enfermagem habilitado e treinado, para posterior análise de citocinas inflamatórias.

Também responderei o questionário sobre qualidade de sono de Pittsburgh e o Womac sobre minha qualidade de vida, sempre tendo o meu sigilo assegurado.

A minha recusa em participar do procedimento não me trará qualquer prejuízo, estando livre para abandonar o experimento a qualquer momento.



Sei que receberei uma cópia desse termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal, podendo tirar minhas dúvidas sobre o projeto e minha participação, agora ou a qualquer momento.

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

São Carlos, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_.

---

**Assinatura do voluntário**

---

**Profa Dra Stela Márcia Mattiello**  
**Orientadora**  
UFSCAR

---

**Ft. Andressa S. de Mello**  
**Aluna de Doutorado**  
UFSCAR

## *Apêndice III*

---

---




---



---

Select QA Review Comments

---



---

[Main Menu](#)

---

**IMPORTANT: Review comments recorded before April 10, 2009 remain in the Record Log (formerly Comments) section of the record.**

<a href="#">View</a>	<a href="#">History</a>	Protocol ID	ClinicalTrials.gov ID	Brief Title	has Results	Comment Date	Release Date
		109/2011	NCT01422967	Changes Of Sleep on the Sensoriomotor and Cytokine In Patients With Osteoarthritis		Aug-22-2011 09:55:23.0	Aug-24-2011 16:39:41.7

---

[Main Menu](#)

## *Apêndice IV*

---

---

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS**  
**DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA**  
**LAFar – Laboratório de Análise da Função Articular**  
**Prof. Dr.ª Stela Márcia Mattiello Gonçalves Rosa**  
Via Washington Luiz, Km 235 - C.P.676 - 13565-905 -  
São Carlos/SP – Brasil - FAX: (16) 3361-2081  
TEL: (16) 3351-8039 ou 3351-8111 ramal 9279

### ÍNDICE WOMAC PARA OSTEOARTRITE

Nome: \_\_\_\_\_ Data avaliação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

As perguntas a seguir se referem à INTENSIDADE DA DOR que você está atualmente sentindo devido a artrite de seu joelho. Para cada situação, por favor, coloque a intensidade da dor que sentiu nas últimas 72 horas (3 dias)

**Pergunta: Qual a intensidade da sua dor?**

<b>1-Caminhando em um lugar plano.</b>
Nenhuma <input type="checkbox"/> Pouca <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Intensa <input type="checkbox"/> Muito intensa <input type="checkbox"/>
<b>2- Subindo ou descendo escadas.</b>
Nenhuma <input type="checkbox"/> Pouca <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Intensa <input type="checkbox"/> Muito intensa <input type="checkbox"/>
<b>3- A noite deitado na cama.</b>
Nenhuma <input type="checkbox"/> Pouca <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Intensa <input type="checkbox"/> Muito intensa <input type="checkbox"/>
<b>4-Sentando-se ou deitando-se.</b>
Nenhuma <input type="checkbox"/> Pouca <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Intensa <input type="checkbox"/> Muito intensa <input type="checkbox"/>
<b>5. Ficando em pé.</b>
Nenhuma <input type="checkbox"/> Pouca <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Intensa <input type="checkbox"/> Muito intensa <input type="checkbox"/>

**TOTAL:** \_\_\_\_\_

As perguntas a seguir se referem a intensidade de RIGIDEZ nas junta (não dor), que você está atualmente sentindo devido a artrite em seu joelho nas últimas 72 horas. Rigidez é uma sensação de restrição ou dificuldade para movimentar suas juntas.

<b>1- Qual é a intensidade de sua rigidez logo após acordar de manhã?</b>
Nenhuma <input type="checkbox"/> Pouca <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Intensa <input type="checkbox"/> Muito intensa <input type="checkbox"/>
<b>2- Qual é a intensidade de sua rigidez após se sentar, se deitar ou repousar no decorrer do dia?</b>
Nenhuma <input type="checkbox"/> Pouca <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Intensa <input type="checkbox"/> Muito intensa <input type="checkbox"/>

**TOTAL:** \_\_\_\_\_

As perguntas a seguir se referem a sua ATIVIDADE FÍSICA. Nós chamamos atividade física, sua capacidade de se movimentar e cuidar de você mesmo(a). Para cada uma das atividades a seguir, por favor, indique o grau de dificuldade que você está tendo devido à artrite em seu joelho durante as últimas 72 horas.

**Pergunta: Qual o grau de dificuldade que você tem ao:**

<b>1 - Descer escadas.</b>	Nenhuma	<input type="checkbox"/>	Pouca	<input type="checkbox"/>	Moderada	<input type="checkbox"/>	Intensa	<input type="checkbox"/>	Muito intensa	<input type="checkbox"/>
<b>2- Subir escadas.</b>	Nenhuma	<input type="checkbox"/>	Pouca	<input type="checkbox"/>	Moderada	<input type="checkbox"/>	Intensa	<input type="checkbox"/>	Muito intensa	<input type="checkbox"/>
<b>3- Levantar-se estando sentada.</b>	Nenhuma	<input type="checkbox"/>	Pouca	<input type="checkbox"/>	Moderada	<input type="checkbox"/>	Intensa	<input type="checkbox"/>	Muito intensa	<input type="checkbox"/>
<b>4- Ficar em pé.</b>	Nenhuma	<input type="checkbox"/>	Pouca	<input type="checkbox"/>	Moderada	<input type="checkbox"/>	Intensa	<input type="checkbox"/>	Muito intensa	<input type="checkbox"/>

<b>5- Abaixar-se para pegar algo.</b>	Nenhuma	<input type="checkbox"/>	Pouca	<input type="checkbox"/>	Moderada	<input type="checkbox"/>	Intensa	<input type="checkbox"/>	Muito intensa	<input type="checkbox"/>
<b>6- Andar no plano.</b>	Nenhuma	<input type="checkbox"/>	Pouca	<input type="checkbox"/>	Moderada	<input type="checkbox"/>	Intensa	<input type="checkbox"/>	Muito intensa	<input type="checkbox"/>
<b>7- Entrar e sair do carro.</b>	Nenhuma	<input type="checkbox"/>	Pouca	<input type="checkbox"/>	Moderada	<input type="checkbox"/>	Intensa	<input type="checkbox"/>	Muito intensa	<input type="checkbox"/>
<b>8- Ir fazer compras.</b>	Nenhuma	<input type="checkbox"/>	Pouca	<input type="checkbox"/>	Moderada	<input type="checkbox"/>	Intensa	<input type="checkbox"/>	Muito intensa	<input type="checkbox"/>
<b>9- Colocar meias.</b>	Nenhuma	<input type="checkbox"/>	Pouca	<input type="checkbox"/>	Moderada	<input type="checkbox"/>	Intensa	<input type="checkbox"/>	Muito intensa	<input type="checkbox"/>
<b>10- Levantar-se da cama.</b>	Nenhuma	<input type="checkbox"/>	Pouca	<input type="checkbox"/>	Moderada	<input type="checkbox"/>	Intensa	<input type="checkbox"/>	Muito intensa	<input type="checkbox"/>
<b>11- Tirar as meias.</b>	Nenhuma	<input type="checkbox"/>	Pouca	<input type="checkbox"/>	Moderada	<input type="checkbox"/>	Intensa	<input type="checkbox"/>	Muito intensa	<input type="checkbox"/>
<b>12- Ficar deitado na cama.</b>	Nenhuma	<input type="checkbox"/>	Pouca	<input type="checkbox"/>	Moderada	<input type="checkbox"/>	Intensa	<input type="checkbox"/>	Muito intensa	<input type="checkbox"/>
<b>13- Entrar e sair do banho.</b>	Nenhuma	<input type="checkbox"/>	Pouca	<input type="checkbox"/>	Moderada	<input type="checkbox"/>	Intensa	<input type="checkbox"/>	Muito intensa	<input type="checkbox"/>
<b>14 - Se sentar.</b>	Nenhuma	<input type="checkbox"/>	Pouca	<input type="checkbox"/>	Moderada	<input type="checkbox"/>	Intensa	<input type="checkbox"/>	Muito intensa	<input type="checkbox"/>
<b>15- Sentar e levantar do vaso sanitário.</b>	Nenhuma	<input type="checkbox"/>	Pouca	<input type="checkbox"/>	Moderada	<input type="checkbox"/>	Intensa	<input type="checkbox"/>	Muito intensa	<input type="checkbox"/>
<b>16- Fazer tarefas domésticas pesadas.</b>	Nenhuma	<input type="checkbox"/>	Pouca	<input type="checkbox"/>	Moderada	<input type="checkbox"/>	Intensa	<input type="checkbox"/>	Muito intensa	<input type="checkbox"/>
<b>17- Fazer tarefas domésticas leves.</b>	Nenhuma	<input type="checkbox"/>	Pouca	<input type="checkbox"/>	Moderada	<input type="checkbox"/>	Intensa	<input type="checkbox"/>	Muito intensa	<input type="checkbox"/>

**TOTAL:** \_\_\_\_\_

**OBRIGADO POR COMPLETAR ESTE QUESTIONÁRIO**

## *Apêndice V*

---

---

**The effects of therapeutic exercise on the balance of women with knee  
osteoarthritis: a systematic review**

Andressa Silva, Paula R. M. S. Serrão, Patrícia Driusso, Stela M. Mattiello

Rev Bras Fisioter, São Carlos, v. 16, n. 1, p. 1-9, Jan./Feb. 2012

*Estudo apresentado no exame de qualificação do doutorado e publicado na Revista  
Brasileira de Fisioterapia*



# The effects of therapeutic exercise on the balance of women with knee osteoarthritis: a systematic review

Efeito de exercícios terapêuticos no equilíbrio de mulheres com osteoartrite de joelho: uma revisão sistemática

Andressa Silva, Paula R. M. S. Serrão, Patrícia Driusso, Stela M. Mattiello

## Abstract

**Objective:** The objective of this review was to examine evidence regarding the effects of therapeutic exercise on the balance of women with knee osteoarthritis (OA). **Methods:** The search was conducted in Pubmed, Medline, Lilacs, SciELO, ISI web of knowledge, PEDro and the Cochrane Collaboration. We used the keywords: "knee", "balance", "women" and "rehabilitation" in combination with "osteoarthritis". We selected randomized controlled clinical trials published in English, Portuguese and Spanish over the last 10 years. To verify the methodological quality of selected clinical trials, the PEDro Scale was applied. **Results:** A total of 20 studies were found in the electronic search. Of these, only 9 met the inclusion criteria and were analyzed in full. Eight of these 9 studies were classified as having high methodological quality on the PEDro Scale. Although the methods and interventions regarding balance varied widely in these studies, most found significant improvement in the balance of women with knee OA. **Conclusion:** Since the studies included in this systematic review were of high methodological quality, we can conclude that the therapeutic exercises they used improved the balance of women with knee OA.

**Keywords:** osteoarthritis; therapeutic exercises; postural balance; women's health; physical therapy.

## Resumo

**Objetivo:** Fornecer evidências relacionadas ao efeito de exercícios terapêuticos sobre o equilíbrio de mulheres com osteoartrite (OA) de joelho. **Métodos:** A busca foi realizada nas bases de dados Pubmed, Medline, Lilacs, SciELO, ISI web of knowledge, PEDro e Colaboração Cochrane. Foram utilizadas as palavras-chave: *knee, balance, women, rehabilitation* em combinação com *osteoarthritis*. Foram selecionados ensaios clínicos aleatórios e controlados dos últimos dez anos, em língua inglesa, portuguesa e espanhola. Para verificar a qualidade dos ensaios clínicos selecionados, aplicou-se a Escala PEDro. **Resultados:** Encontrou-se um total de 20 estudos a partir da busca eletrônica. Desses, apenas nove satisfizeram os critérios de inclusão e foram analisados integralmente. A avaliação da qualidade metodológica dos nove estudos incluídos permitiu classificar oito deles como de alta qualidade metodológica. Os métodos e as intervenções para o equilíbrio variaram amplamente, no entanto a maioria dos estudos encontrou melhora significativa no equilíbrio de mulheres com OA de joelho. **Conclusão:** Como os estudos incluídos nesta revisão sistemática têm uma alta qualidade metodológica, pode-se concluir que os exercícios terapêuticos utilizados pelos estudos melhoraram o equilíbrio de mulheres com OA de joelho.

**Palavras-chave:** osteoartrite; exercícios terapêuticos; equilíbrio postural; saúde da mulher; fisioterapia.

Received: 08/12/2010 - Revised: 02/14/2011 - Accepted: 07/18/2011

## Introduction : : : .

Osteoarthritis (OA) is a chronic and degenerative disease characterized by pain and gradual loss of joint cartilage<sup>1-3</sup>. It has multifarious origins and may be present in various joints<sup>4</sup>, where biochemical, metabolic and morphological changes take place<sup>5</sup>. It is characterized by a loss of normal configuration, crackling during movement, bone deformities, the formation of bone spurs, the presence of inflammatory process<sup>6,7</sup>, the accumulation of synovial fluid, weakness of the quadriceps and sensorimotor loss<sup>5,8-13</sup>.

OA affects more than 80% of the population of older adults<sup>9,10</sup> with women affected more often than the men<sup>14</sup>, including a 35-45% prevalence in those 65 years of age<sup>15</sup>. Srikanth et al.<sup>16</sup> verified in a meta-analysis that women have a significantly higher risk of developing knee and hand OA than men.

Although the reasons for higher prevalence in women are not clear<sup>17</sup>, several factors can be cited: the hormonal, including post-menopausal, remodeling of cartilage<sup>18</sup> (which occurs at around 50 years-old and is followed by decreasing levels of estrogen, a hormone that provides chondrial protection<sup>14,19,20</sup>), muscle weakness and poor lower limb alignment (of the femur in relation to the tibia)<sup>21</sup>, obesity<sup>22</sup> and lower volumes of joint cartilage in women than men<sup>23</sup>.

OA affects joints that support weight unloading and, among them, the knee is the most affected<sup>16</sup>. Abnormal and excessive loads are important factors that can result in OA of the knee<sup>24</sup>, a joint whose function is essential in many activities of daily living (ADL) such as ascending and descending stairs, getting up from a chair and walking<sup>25</sup>.

Patients with knee OA show quadriceps muscle weakness as well as proprioceptive deficits<sup>3,5,9-11</sup>, which can alter balance and postural control<sup>3,8</sup>. The joint inflammation present in these patients contributes to pain and prevents the arrival of afferent information regarding movement and sense of joint position<sup>26</sup>. Such proprioceptive deficits cause a change in the dynamic stability provided by muscles around the joint, generating a functional instability that limits the individual's ability to perform ADLs<sup>26,27</sup>. A study using a force platform to measure the pressure of each portion of the foot in order to evaluate the static and dynamic balance of patients with grades I to IV knee OA demonstrated that the degree of knee OA was positively correlated with the length and width of oscillation, i.e., as the degree of OA increases, the greater the patient's difficulty in maintaining balance<sup>28</sup>.

Thus, in an attempt to minimize these effects in patients with OA, various therapeutic resources have been proposed in literature<sup>8,15,27,29</sup>. For most patients with OA, the recommendation is conservative treatment that helps reduce

and relieve symptoms, improve performance of functional activities, prevent loss of muscle strength and slow the progression of the disease. Among the different conservative treatments, exercise has been shown to reduce pain and improve functional performance. There is already a good level of clinical evidence for the efficacy of aerobic exercise and strength training for knee OA<sup>13,30-33</sup>. However, few studies regarding the effects of exercise on the postural stability and balance of OA patients have been conducted<sup>8</sup>.

A significant improvement in balance has been found in a number of studies involving short-term exercise (6-16 weeks)<sup>34,35</sup>. In contrast, Crilly et al.<sup>36</sup> found no significant balance improvement after a 12 week exercise program that had been specifically developed to improve balance in a group of elderly women.

Thus, since balance impairment is one of the first changes in patients with knee OA and results in compromised postural control, balance can be an important tool for monitoring OA patients and planning the most appropriate mode of therapeutic exercise for individuals with OA. This is especially true for women, since they are more affected.

In view of the need for further clarification about this issue, the purpose of this review was to provide clinical and scientific evidence on the efficacy of therapeutic exercise approaches for improving balance in women with knee OA.

## Methods : : : .

### Search strategy

Searches were carried out in the following electronic databases: Pubmed Medline, Lilacs, SciELO, ISI web of knowledge, PEDro and the Cochrane Collaboration.

The keywords used were: knee, balance, women, rehabilitation and osteoarthritis, linked by the boolean operator AND. The bibliographical survey was restricted to randomized and controlled clinical trials published in the last ten years (January/2000 - July/2010) in English, Portuguese or Spanish, involving individuals aged over 45 years.

Two evaluators (AS and PRMSS) independently selected the studies based on titles, excluding those that were not related to the theme of this review. After selection, the evaluators analyzed the abstracts of the selected articles to identify those that met the inclusion criteria. The included studies were analyzed in their entirety according to a structured script involving the following parameters: author/year, sample, study design, outcomes measured, intervention instruments and effects found.

## Study selection

### *Type of study*

Only randomized controlled trials (RCTs) conducting interventions involving therapeutic exercise for balance in women with knee OA were selected.

### *Type of participants*

Only studies that reported balance results for women with knee OA were selected.

### *Type of interventions*

Only studies that investigated or compared therapeutic exercise interventions for improving balance in women with OA were selected.

### *Type of outcome of interest*

Only studies whose main objective was to investigate the influence of therapeutic exercise on the variable 'balance' in patients with knee OA were included.

## Assessment of methodological quality

The PEDro Scale<sup>37</sup>, which is based on the Delphi list<sup>38</sup> and was translated into Portuguese in 2009<sup>39</sup>, was used to assess the methodological quality of the included studies. It consists of 11 items that assess the methodological quality of randomized clinical trials, and focuses on two aspects of the study: whether it has internal validity and whether it contains sufficient statistical information to make it interpretable. Only 10 of the 11 evaluated criteria were rated<sup>37</sup>. Each criterion is scored according to its presence or absence in the assessed study. The final score is obtained by the sum of all positive responses.

Studies with a score equal to or greater than 5 (50%) were considered high quality, in accordance with Moseley et al.<sup>40</sup>. However, according to Maher<sup>41</sup>, due to the impossibility of achieving certain conditions, such as the blinding of therapists or subjects in intervention studies, the maximum achievable score for this type of study would be 8/10.

So, for this review, all randomized with a score greater than or equal to 5 (5/8) were considered to be of high methodological quality.

The studies classified with the PEDro Scale were analyzed independently by two evaluators and, when there was divergence, the disparate items were reviewed and discussed with a third evaluator until consensus was reached.

## Data analyses

A five-level scoring system was used to categorize the evidence in this review. The number, methodological quality and

results of the studies involving a given variable were used to determine its level of evidence<sup>42,43</sup>.

Strong evidence was indicated by consistent findings in two or more high quality RCTs;

Moderate evidence was indicated by consistent findings in a high-quality RCT as well as one or more low-quality RCTs, or by consistent findings in multiple low-quality RCTs;

Limited evidence was indicated by a single RCT or multiple low-quality RCTs;

Conflicting evidence was indicated by inconsistent findings in multiple RCTs;

Absent evidence occurred in no RCTs.

## Results ::::

### Identified studies

The initial search resulted in 20 articles. After the titles and abstracts, the studies appearing in more than one database or that did not meet predetermined inclusion criteria were excluded. The final selection, made by consensus, resulted in the inclusion of nine articles in the quality assessment phase.

Eleven articles were eliminated because they did not match the proposed theme, due either to the use of medications<sup>44-46</sup>, surgeries<sup>47,48</sup>, proprioceptive orthoses<sup>49</sup> or to other exclusion criteria such as lack of a control group<sup>50-54</sup>.

### Assessment of study quality

Among the nine articles evaluated on the PEDro Scale, eight scored greater than or equal to 5 and were thus considered high quality. The studies by Hinman, Heywood and Day<sup>27</sup> and Lund et al.<sup>2</sup> achieved the highest scores, with 8 points each. However, only Diracoglu et al.<sup>1</sup> was considered to be of low quality (Table 1). When the studies were examined together, there was strong scientific evidence from high quality studies with consistent results<sup>8,13,15,27,29,55,56</sup> that the balance of women with knee OA improved.

### General data about the selected articles

To better describe the articles included in this review, they were summarized using information on the following topics: author/year, sample, design, outcomes measured, interventions, instruments and effects found (Table 2).

The types of therapeutic exercise used to improve balance in the selected clinical trials were: aerobic exercise and strength training<sup>1,8</sup>, Tai Chi<sup>56</sup>, hydrotherapy<sup>27</sup>, vibrating platform exercise<sup>29</sup>, balance exercises<sup>55</sup>, strength training

with controlled or uncontrolled weights<sup>13</sup> and educational programs<sup>15</sup>.

The sample size of the nine studies varied from 43 to 273 individuals with OA. In most studies (n=5), patients of both sexes participated. However, the protocols of four studies involved only women<sup>1,2,29,56</sup>. For the majority of the studies (n=7), the clinical diagnosis of OA, which was necessary for inclusion in the review, was according the criteria of the American College of Rheumatology (ACR).

All studies were experimental, with pre- and post-intervention assessments; long-term treatment evaluation (follow-up) occurred only in two studies<sup>2,27</sup>.

Regarding the effects found in the majority of the studies, there was significant balance improvement between pre-and-post intervention evaluations, with the exception of Lund et al.<sup>2</sup>.

## Discussion

The analysis indicated that a variety of therapeutic exercises are used in clinical physical therapy practice with knee OA patients. Of the nine studies assessed on the PEDro Scale<sup>37</sup>, eight were considering to have high methodological quality.

It was observed that the therapeutic exercises used in the reviewed literature can be considered as treatment possibilities along with other existing methods (electro-

thermo-phototherapy, cryotherapy, medications and psychotherapy) and, in order to achieve satisfactory results, should be used jointly to treat OA patients. The treatment proposals of the studies included in this systematic review were satisfactory not only regarding the therapeutic exercises used (physical exercise<sup>1,8,13,15</sup> including aerobics and strength training<sup>2,27</sup>, hydrotherapy, kinesiotherapy<sup>56</sup> and proprioceptive training<sup>29,55</sup>), but also with regarding methodological quality. However, it should be pointed out that only McKnight et al.<sup>15</sup> observed a moderate effect size in the analyzed intra-group variables; the treatment effect size in the remaining studies was small<sup>2,13,27</sup>.

In the reviewed studies, only one found no balance improvement<sup>2</sup> in OA patients treated for eight weeks. Holden et al.<sup>57</sup> reported that a time exceeding eight weeks is necessary for satisfactory balance results.

The methodological guidelines of the evaluated studies were properly prepared and described, allowing clinical reproducibility.

Regarding the assessed outcomes, it is important to note that the use of reliable validated instruments increases the consistency of the results found. The Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) questionnaire was the most widely used assessment tool in the studies included in this review<sup>58-60</sup>. The KOOS has been validated and is based on the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) questionnaire<sup>61</sup>.

**Table 1.** Methodological classification assessed by PEDro scale.

	Messier et al. <sup>8</sup>	Song et al. <sup>56</sup>	Diracoglu et al. <sup>1</sup>	Hinman, Heywood and Day <sup>27</sup>	Lund et al. <sup>2</sup>	Trans et al. <sup>29</sup>	Chaipinyo and Karoonsupcharoen <sup>55</sup>	Jan et al. <sup>13</sup>	McKnight et al. <sup>15</sup>
Question 1*	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes
Question 2	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Question 3	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes
Question 4	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Question 5	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Question 6	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Question 7	No	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No
Question 8	No	No	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	No
Question 9	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Question 10	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Question 11	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
<b>Total</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>8</b>	<b>8</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>6</b>

\* Since the score for the first item is on external validity, it is not considered the in the final score (Moseley et al.<sup>40</sup>). Question 1: The eligibility criteria were specified; Question 2: The subjects were randomly distributed per group; Question 3: The distribution of the subjects was blind; Question 4: Initially, the groups were similar with respect to prognostic indicators more important; Question 5: All subjects participated in a blind fashion in study; Question 6: All physical therapists who administered the therapy did so in a blinded fashion; Question 7: All evaluators who measured at least one key outcome, they did it blindly; Question 8: Measurements of at least one key outcome was obtained by more than 85% of the subjects initially distributed by the groups; Question 9: All subjects from which they presented measurements of results received the treatment or the condition of control according to distribution or, became an analysis of the data for at least one of the key outcomes of "intention to treat"; Question 10: The results of statistical comparisons between groups were described for at least one key outcome; Question 11: The study presents both measures of accuracy as measures of variability for at least one key outcome.

**Table 2.** General data of the selected articles.

Study	Volunteers	Outcomes assessed	Lineation	Intervention	Instrumentals	Effects found
Messier et al. <sup>8</sup>	Diagnostic: RX and Clinical examination Inclusion: OA with pain Age: ≥60 years (n=25♂/78♀) Group: EG1= Aerobic (n=33) EG2=Strength (n=34) CG=Control (n=36)	- Single-leg stance - Double-leg stance  (eyes open and closed)	Randomized controlled trial. Evaluations: pre, 3, 9 and 18 months of intervention.	EG1=warm-up and walk with intensity of 50 to 85% of HR and cool. EG2=exercises to upper and lower limbs with dumb-bells, performed 2 sets of 10 to 12 repetitions. CG=educational meetings on OA. - 3x/week. - 18 months (3 months at the center for rehabilitation and 15 months at home).	Force Platform (AMTI)	- Significant Improvement in EG1 and EG2 in bipodal position with eyes closed in relation to the CG. - The EG1 and EG2 had better balance than the CG in unipodal position with eyes open, after 18 months of intervention. - No difference was found between the groups for the single leg stance and closed eyes.
Song et al. <sup>56</sup>	Diagnostic: ACR Inclusion: RX degree ≥2 and sedentary Age: ≥55 years Group: EG=Tai Chi (n=22♀) CG=Control (n=21♀)	- Pain - Stiffness - Balance - Muscular strength - Fitness	Randomized controlled trial. Evaluations: pre and post intervention.	EG=exercises of Tai Chi, composed by warm-up, 12 movements, stretching global and relaxation. - 3x/week. -12 weeks. CG=routine treatment of the clinic. After the end of the study the Tai Chi program was offered.	- K-WOMAC - Likert Scale - Cybex 770 - Cycle ergometer	- The EG showed significant improvement in pain, stiffness and fitness compared to the CG. - The EG showed improvements in balance and in strength compared to the GC.
Diracoglu et al. <sup>1</sup>	Diagnostic: ACR Inclusion: RX degree 1 and 2 Age: 35 to 65 years Group: EG1=Kinesthesia (n=30♀) EG2= Strength (n=30♀)	- Physical Function - Quality of Life - Muscular strength - Fitness - Position Sense	Randomized controlled trial. Evaluations: pre and post intervention.	EG1=program of balance and strengthening. EG2=strengthening. - 3x/week. - 8 weeks. - 24 sessions. - groups of 5 people.	- WOMAC - SF-36 - Biodex System - Walking time - Time to climb stairs	- In the WOMAC and SF-36 Questionnaires, and in walking time no difference was found between the experimental groups. - Both groups showed significant improvement in WOMAC and SF-36 Questionnaires, walking time, time to climb stairs and in strength when compared to the baseline.
Hinman, Heywood and Day <sup>27</sup>	Diagnostic: ACR Inclusion: RX (osteophytes and reduction of intra-articular space) and pain Age: ≥50 years Group: EG=Hidrotherapy (n=33, 24♀) CG=Control (n=35, 24♀)	- Pain - Physical function - Physical activity level - Quality of life - Muscular strength	Randomized controlled trial. Evaluations: pre and post intervention, and follow-up of 6 weeks.	EG=strengthening exercises and balance exercise in the heated pool (34 °C). - 2x/week (45 to 60 min). - 6 weeks. CG=no intervention during the study period, however an aquatic therapy was offered after the end of the study.	- VAS - Likert Scale - WOMAC - Muscular Test of Nicolas - Get Up and Go Test - Walking Test - Step test	- There were no differences in the test of rung and in the Test "Time Up and Go" when compared between the groups, and the assessments pre and post intervention.

**Table 2.** Continuation.

Study	Volunteers	Outcomes assessed	Lineation	Intervention	Instrumentals	Effects found
Lund et al. <sup>2</sup>	Diagnostic: ACR Inclusion: primary OA Age: 40 to 89 years Groups: EG1=Hidrotherapy (n=27♀) EG2=Land (n=25♀) CG=Control (n=27♀)	- Pain - Physical function - Balance - Muscular strength	Randomized controlled trial. Evaluations: pre and post intervention, and follow-up of 3 months.	EG1=warm-up, strength, balance and stretching with the water temperature to 33.5 °C. EG2=warm up, strengthening exercise, balance exercise and stretching exercise. The resistance was the patient's own body weight, a rubber band, or weight resistance. - 2x/week. - 8 weeks. - group attendance. CG=no intervention.	- VAS - KOOS - Balance Master Pro® - Biodex System	- No difference was found for pain and to the KOOS Questionnaire between the 3 groups, after 8 weeks. - The EG2 had improvement in pain compared with the CG, after 3 months of follow-up. - Improvement of muscle strength on the EG2 when compared with the CG. - No difference was found for the balance.
Trans et al. <sup>29</sup>	Diagnostic: ACR Inclusion: RX and clinical examination Age: mean 60.4 years Group: EG1= Stable Vibration platform (n=17♀) EG2= Balance board with built-in vibration (n=18♀) GC=Control (n=18♀)	- Pain - Stiffness - Physical function - Muscle strength - Balance	Randomized controlled trial. Evaluations: pre and post intervention.	EG1=training in stable vibration platform EG2=training in dynamics vibration platform. - 2x/week - 8 weeks CG=did not participate in any training.	- WOMAC - Biodex System - TDPM Test	- Improvement of muscular strength in EG1 compared with the CG. - Improvement of proprioception in the EG2 compared with the CG. - There were no differences between the groups was observed for the pain, stiffness and physical function.
Chaipinyo and Karoon-supcharoen <sup>55</sup>	Diagnostic: ACR Inclusion: knee pain and morning stiffness Age: ≥50 years Group: EG1=Balance (n=24, 15♀) EG2=Strength (n=24, 22♀)	- Pain - Physical function - Muscular strength - Mobility	Randomized controlled trial. Evaluations: pre and post intervention.	EG1=program of balance with mini-squatting, anterior and posterior displacement, both sides. EG2=the volunteers performed isometric extension in both lower limbs. - A program of exercises performed at home. - 30 repetitions. - 5x/week. - 4 weeks.	- KOOS - Isokinetic Dynamometer	- Not found differences between the groups for pain, and strength. - The EG2 showed a better quality of life compared with the EG1. - Both groups (EG1 and EG2) had an improvement in pain, strength, balance and mobility when compared with the baseline.
Jan et al. <sup>13</sup>	Diagnostic: ACR Inclusion: RX degree ≤3, physical examination, pain and bilateral OA Age: ≥50 years Group: EG1=Weight-bearing exercise (n=36, 24♀) EG2=Nonweight-bearing exercise (n=35, 25♀) CG=Control (n=35, 24♀)	- Physical function - Speed walk - Position sense - Muscular strength	Randomized controlled trial. Evaluations: pre and post intervention.	EG1=the participants performed the exercise in a sitting position, with knee at 90° of flexion with 1 foot fixed on the center of the pedal. EG2=the participants were positioned with knee in 90° of flexion, with a free distal extremity. - 3x/week. - 8 weeks. CG=no intervention.	- WOMAC - Cybex 6000 - Electrogoniometer	- Improvement of the WOMAC Questionnaire for both intervention groups compared with the baseline and with the CG. - The EG1 had better position sense of the knee compared to the EG2 and CG. - Improvement of the peak torque in both intervention groups.
McKnight et al. <sup>15</sup>	Diagnostic: RX and clinical examination Inclusion: OA degree 3 and 4 Age: 35 to 64 years Group: EG1=Strenght (n=91,80%♀) EG2=Educational program (n=87, 74%♀) EG3=Combined (n=95, 76%♀)	- Pain - Physical function	Randomized controlled trial. Evaluations: pre and post intervention.	EG1=stretching exercises, balance, strength and flexibility. - 3X/week. - 24 months. EG2=educational program and interactive. - 90 minutes with health professionals. EG3=received the two speeches together.	- WOMAC - FOCUS - ERGO - Get Up and Go Test	- All three groups showed decreased self-reported pain and large increase in physical function. - Men gained significantly more large muscle mass strength, but also tended to report more pain than women.

In most of the studies, the OA diagnosis was based on ACR criteria, which consists of clinical and radiographic evaluations, in accordance with the Kellgren and Lawrence Scale<sup>62</sup> (grades 1 through 4). In clinical trials and observational studies, OA is commonly diagnosed according to<sup>15</sup> these criteria. However, it should be pointed out that, of the nine included studies, only four reported the OA degree of the subjects included in the sample<sup>1,13,15,56</sup>.

The representativeness of samples may be considered appropriate, averaging 30 subjects per group; one study used 90 subjects per group<sup>15</sup>. The sample size in most of the studies was calculated to determine the minimum number of subjects necessary for each group<sup>2,8,15,27,29,55</sup>.

All selected studies involved women with OA, and five<sup>8,13,15,27,55</sup> contained men in the sample. However, the percentage of women in the groups was always higher, which is compatible with epidemiological data since OA is more prevalent in women<sup>14,16</sup>.

Regarding therapeutic exercise, strength training and aerobic<sup>30,63</sup> modalities stood out. The aerobic and strength training exercises proposed in Messier et al.<sup>8</sup>, are widely used in patients with knee OA to improve physical conditioning, especially to strengthen the quadriceps, since its weakness may be responsible for complaints of imbalance and pain<sup>54,64</sup>.

Quadriceps strengthening has been shown in several studies to be the key point for controlling pain, physical functioning and quality of life in this population. In addition, this therapeutic approach contributes to improvement in postural sway control, thus improving balance<sup>64</sup>. This has also been demonstrated by Messier et al.<sup>8</sup>, who, using a force platform evaluation after 18 months of intervention, found significant balance improvement compared to controls in groups involved in aerobic and strength exercise in the bipedal position with eyes closed and in the unipedal position with eyes open. However, the appropriate treatment time and session frequency still seem inconclusive in literature due to wide variation among studies.

In a systematic review on knee OA exercise<sup>30</sup> whose objective was to determine whether therapeutic exercise would be beneficial in terms of joint pain reduction and improvement in physical functioning, it was reported that studies must describe the procedures used in detail, as well as the length of intervention time and the frequency and intensity of training. The lack of a full procedural description prevents the reproduction of clinical findings in new studies.

The results of the studies in this systematic review that used aerobic and strength training exercises demonstrated positive effects for some of the evaluated outcomes, such as pain and stiffness<sup>1,2,13</sup> and balance<sup>1,8</sup>. However, for the outcome balance, Lund et al.<sup>2</sup> found no difference. In contrast, in the study by

Diracoglu et al.<sup>1</sup>, in which three times a week for eight weeks one group performed strength training exercises and the other balance exercises associated with strength training, both groups showed significant improvement on the WOMAC, the SF-36, in walking time, time ascending and descending stairs and strength, thus demonstrating the effectiveness of strength and balance exercises for women with knee OA.

Chaipinyo and Karoonsupcharoen<sup>55</sup> conducted a study comparing a strengthening exercise program with a balance exercise program with a frequency of five times a week for four weeks in women with knee OA and found better quality of life and mobility in the strengthening exercise group than the balance program group.

A survey conducted recently by McKnight et al.<sup>15</sup>, in which a 24-month strength training program, an educational program and an association of both were compared, it was reported that the three groups benefitted with respect to pain and improved physical function, with the men improving in muscular strength more than the women, which demonstrates that an educational program about the dysfunction is also beneficial for patients with knee OA. Similar results have also been reported in other studies<sup>65-67</sup>.

However, conclusions regarding time and frequency of optimal intervention, instruments to be used and adverse effects would be precipitous, since in the evaluated studies, intervention times ranging from four weeks to 18 months were assessed and a variety of instruments were used to assess pain and balance.

Another therapeutic intervention found in this systematic review was hydrotherapy, which provided physiological benefits from both its mechanical and thermal effects. Among these effects, relaxation, analgesia and reduced joint impact should be highlighted, since in this modality muscle spasms, pain and fatigue are reduced and muscle strength and balance are improved due to lack of support points. Thus, the patient is obliged to undergo postural changes that reduce impact and weight unloading on the joints<sup>68-70</sup>.

Two studies analyzed in this systematic review<sup>2,27</sup> used hydrotherapy as a therapeutic resource. Hinman, Heywood and Day<sup>27</sup> conducted strengthening and balance exercises twice a week for six weeks and observed significant improvement in physical function, pain, muscle strength and quality of life, but no differences in the Timed Up and Go test. In contrast, Lund et al.<sup>2</sup>, using strengthening, endurance, balance and stretching exercises in groups that exercised in and out of water twice a week for eight weeks, found no difference for pain or balance between groups. Nevertheless, the authors observed that hydrotherapy would provide more benefits to patients with knee OA than to those who performed the protocol out of the water.

Vibrating platform exercise was used for muscle strengthening<sup>71,72</sup>. Trans et al.<sup>29</sup> compared three groups: exercise on a stable vibrating platform, exercise on a balance platform with vibration and a control group. Training was administered twice a week for eight weeks, and it was demonstrated that training on a stable platform improved muscular strength, while the training on vibrating balance platform improved proprioception compared to controls.

Thus, studies in this review showed some variation regarding the benefits of therapeutic exercises in relation to time and frequency of treatment. However, in clinical practice, these therapeutic exercises are already used by physical therapists, even without scientific evidence attesting to their effectiveness

for this disease. However, based on the results of this review, in which the studies presented high methodological quality, it can be concluded that the involved therapeutic exercises improved the balance of women with knee OA, suggesting that they can lead to safe clinical decisions and provide effective results in the interventions in women with knee OA.

## Acknowledgements : : : .

For the financial support of *Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo* (FAPESP), São Paulo, SP, Brazil (PRMSS #07/07200-4 and AS #2010/19437-1).

## References : : : .

- Diracoglu D, Aydin R, Baskent A, Celik A. Effects of kinesthesia and balance exercises in knee osteoarthritis. *J Clin Rheumatol*. 2005;11(6):303-10.
- Lund H, Weile U, Christensen R, Rostock B, Downey A, Bartels EM, et al. A randomized controlled trial of aquatic and land-based exercise in patients with knee osteoarthritis. *J Rehabil Med*. 2008;40(2):137-44.
- Lyytinen T, Liikavainio T, Bragge T, Hakkarainen M, Karjalainen PA, Arokoski JP. Postural control and thigh muscle activity in men with knee osteoarthritis. *J Electromyogr Kinesiol*. 2010;20(6):1066-74.
- Coimbra IB, Pastor EH, Greve JMD, Puccinelli MLC, Fuller R, Cavalcanti FS, et al. Consenso brasileiro para o tratamento da osteoartrite (artrose). *Rev Bras Reumatol*. 2002;42(6):371-4.
- Bennell KL, Hinman RS, Metcalf BR, Crossley KM, Buchbinder R, Smith M, et al. Relationship of knee joint proprioception to pain and disability in individuals with knee osteoarthritis. *J Orthop Res*. 2003;21(5):792-7.
- Poole AR. Biochemical/immunochemical biomarkers of osteoarthritis: utility for prediction of incident or progressive osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2003;29(4):803-18.
- Brandt KD, Dieppe P, Radin E. Etiopathogenesis of osteoarthritis. *Med Clin North Am*. 2009;93(1):1-24.
- Messier SP, Royer TD, Craven TE, O'Toole ML, Burns R, Ettinger WH Jr. Long-term exercise and its effect on balance in older, osteoarthritic adults: results from the Fitness, Arthritis, and Seniors Trial (FAST). *J Am Geriatr Soc*. 2000;48(2):131-8.
- Felice JC, Costa LFC, Duarte DG, Chahade WH. Elementos básicos de diagnóstico da osteoartrose. *Temas de Reumatologia Clínica*. 2002;3(3):68-79.
- Haq I, Murphy E, Dacre J. Osteoarthritis. *Postgrad Med J*. 2003;79(933):377-83.
- Miyaguchi M, Kobayashi A, Kadoya Y, Ohashi H, Yamano Y, Takaoka K. Biochemical change in joint fluid after isometric quadriceps exercise for patients with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003;11(4):252-9.
- Hortobágyi T, Garry J, Holbert D, Devita P. Aberrations in the control of quadriceps muscle force in patients with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;51(4):562-9.
- Jan MH, Lin CH, Lin YF, Lin JJ, Lin DH. Effects of weight-bearing versus nonweight-bearing exercise on function, walking speed, and position sense in participants with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009;90(6):897-904.
- Cho HJ, Chang CB, Kim KW, Park JH, Yoo JH, Koh U, et al. Gender and prevalence of knee osteoarthritis types in elderly Koreans. *J Arthroplasty*. 2011 [Epub ahead of print]
- McKnight PE, Kase S, Going S, Villanueva I, Cornett M, Farr J, et al. A comparison of strength training, self-management, and the combination for early osteoarthritis of the knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(1):45-53.
- Srikanth VK, Fryer JL, Zhai G, Winzenberg TM, Hosmer D, Jones G. A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005;13(9):769-81.
- Otterness IG, Eckstein E. Women have thinner cartilage and smaller joint surfaces than men after adjustment for body height and weight. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15(6):666-72
- Hanna FS, Wluka AE, Bell RJ, Davis SR, Cicuttini FM. Osteoarthritis and the postmenopausal woman: epidemiological, magnetic resonance imaging, and radiological findings. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;34(3):631-6.
- Sowers MR, McConnell D, Jannausch M, Buyuktur AG, Hochberg MA, Jamadar DA. Estradiol and its metabolites and their association with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2481-7.
- Wluka AE, Cicuttini FM, Spector TD. Menopause, oestrogens and arthritis. *Maturitas*. 2000;35(3):183-99.
- Issa SN, Sharma L. Epidemiology of osteoarthritis: na update. *Curr Rheumatol Rep*. 2006;8(1):7-15.
- Felson DT. Relation of obesity and of vocational and avocational risk factors to osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2005;32(6):1133-5.
- Cicuttini F, Forbes A, Morris K, Darling S, Bailey M, Stuckey S. Gender differences in knee cartilage volume as measured by magnetic resonance imaging. *Osteoarthritis Cartilage*. 1999;7(3):265-71.
- Maly MR. Abnormal and cumulative loading in knee osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20(5):547-52.
- Slemenda C, Heilman DK, Brandt KD, Katz BP, Mazuca SA, Braunstein EM, et al. Reduced quadriceps strength relative to body weight: a risk factor for knee osteoarthritis in women? *Arthritis Rheum*. 1998;41(11):1951-9.
- Lephart SM, Fu FH. Proprioception and neuromuscular control in joint stability. *United States of American: Human Kinetics*; 2000.
- Hinman RS, Heywood SE, Day AR. Aquatic physical therapy for hip and knee osteoarthritis: results of a single-blind randomized controlled trial. *Phys Ther*. 2007;87(1):32-43.
- Kul-Panza E, Berker N. Pedobarographic findings in patients with knee osteoarthritis. *Am J Phys Med Rehabil*. 2006;85(3):228-33.
- Trans T, Aaboe J, Henriksen M, Christensen R, Bliddal H, Lund H. Effect of whole body vibration exercise on muscle strength and proprioception in females with knee osteoarthritis. *Knee*. 2009;16(4):256-61.
- Fransen M, McConnell S. Exercise for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;8(4):CD004376.
- Fransen M, McConnell S, Hernandez-Molina G, Reichenbach S. Exercise for osteoarthritis of the hip. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;8(3):CD007912.



32. Fransen M, McConnell S. Land-based exercise for osteoarthritis of the knee: a metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol*. 2009;36(6):1109-17.
33. Fransen M, McConnell S, Hernandez-Molina G, Reichenbach S. Does land-based exercise reduce pain and disability associated with hip osteoarthritis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(5):613-20.
34. Topp R, Mikesky A, Wigglesworth J, Holt W Jr, Edwards JE. The effect of a 12-week dynamic resistance strength training program on gait velocity and balance of older adults. *Gerontologist*. 1993;33(4):501-6.
35. Lord SR, Castell S. Physical activity program for older persons: effect on balance, strength, neuromuscular control, and reaction time. *Arch Phys Med Rehabil*. 1994;75(6):648-52.
36. Crilly RG, Willems DA, Trenholm KJ, Hayes KC, Delaquerrière-Richardson LF. Effect of exercise on postural sway in the elderly. *Gerontology*. 1989;35(2-3):137-43.
37. Maher CG, Sherrington C, Herbert RD, Moseley AM, Elkins M. Reliability of the PEDro Scale for rating quality of randomized controlled trials. *Phys Ther*. 2003;83(8):713-21.
38. Verhagen AP, de Vet HC, de Bie RA, Kessels AG, Boers M, Bouter LM, et al. The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi Consensus. *J Clin Epidemiol*. 1998;51(12):1235-41.
39. PEDro. The Physiotherapy Evidence Database (PEDro) [acesso em 20 junho 2010]. Disponível em: URL: <http://www.pedro.org.au/portuguese>.
40. Moseley AM, Herbert RD, Sherrington C, Maher CG. Evidence for physiotherapy practice: a survey of the Physiotherapy Evidence Database (PEDro). *Aust J Physiother*. 2002;48(1):43-9.
41. Maher CG. A systematic review of workplace interventions to prevent low back pain. *Aust J Physiother*. 2000;46(4):259-69.
42. van Poppel MN, Hooftman WE, Koes BW. An update of a systematic review of controlled clinical trials on the primary prevention of back pain at the workplace. *Occup Med (Lond)*. 2004;54(5):345-52.
43. Coury HJCG, Moreira RFC, Dias NB. Evaluation of the effectiveness of workplace exercise in controlling neck, shoulder and low back pain: a systematic review. *Rev Bras Fisioter*. 2009;13(6):461-79.
44. McCarthy CJ, Mills PM, Pullen R, Richardson G, Hawkins N, Roberts CR, et al. Supplementation of a home-based exercise programme with a class-based programme for people with osteoarthritis of the knees: a randomised controlled trial and health economic analysis. *Health Technol Assess*. 2004;8(46):iii-iv, 1-61.
45. Kraemer WJ, Ratamess NA, Maresh CM, Anderson JA, Volek JS, Tiberio DP, et al. A cetylated fatty acid topical cream with menthol reduces pain and improves functional performance in individuals with arthritis. *J Strength Cond Res*. 2005;19(2):475-80.
46. Messier SP, Mihalko S, Loeser RF, Legault C, Jolla J, Pfruender J, et al. Glucosamine/chondroitin combined with exercise for the treatment of knee osteoarthritis: a preliminary study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15(11):1256-66.
47. Gremeaux V, Renault J, Pardon L, Deley G, Lepers R, Casillas JM. Low-frequency electric muscle stimulation combined with physical therapy after total hip arthroplasty for hip osteoarthritis in elderly patients: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008;89(12):2265-73.
48. Higuchi H, Hatayama K, Shimizu M, Kobayashi A, Kobayashi T, Takagishi K. Relationship between joint gap difference and range of motion in total knee arthroplasty: a prospective randomised study between different platforms. *Int Orthop*. 2009;33(4):997-1000.
49. Chuang SH, Huang MH, Chen TW, Weng MC, Liu CW, Chen CH. Effect of knee sleeve on static and dynamic balance in patients with knee osteoarthritis. *Kaohsiung J Med Sci*. 2007;23(8):405-11.
50. Carter ND, Khan KM, McKay HA, Petit MA, Waterman C, Heinonen A, et al. Community-based exercise program reduces risk factors for falls in 65- to 75-year-old women with osteoporosis: randomized controlled trial. *CMAJ*. 2002;167(9):997-1004.
51. Wong YK, Hui E, Woo J. A community-based exercise programme for older persons with knee pain using telemedicine. *J Telemed Telecare*. 2005;11(6):310-5.
52. Pandya NK, Draganich LF, Mauer A, Piotrowski GA, Pottenger L. Osteoarthritis of the knees increases the propensity to trip on an obstacle. *Clin Orthop Relat Res*. 2005;431:150-6.
53. Hortobágyi T, Westerkamp L, Beam S, Moody J, Garry J, Holbert D, et al. Altered hamstring-quadriceps muscle balance in patients with knee osteoarthritis. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2005;20(1):97-104.
54. Lange AK, Vanwanseele B, Foroughi N, Baker MK, Shnier R, Smith RM, et al. Resistive Exercise for Arthritic Cartilage Health (REACH): a randomized double-blind, sham-exercise controlled trial. *BMC Geriatr*. 2009;9:1.
55. Chaipinyo K, Karoonsupcharoen O. No difference between home-based strength training and home-based balance training on pain in patients with knee osteoarthritis: a randomised trial. *Aust J Physiother*. 2009;55(1):25-30.
56. Song R, Lee EO, Lam P, Bae SC. Effects of tai chi exercise on pain, balance, muscle strength, and perceived difficulties in physical functioning in older women with osteoarthritis: a randomized clinical trial. *J Rheumatol*. 2003;30(9):2039-44.
57. Holden MA, Nicholls EE, Young J, Hay EM, Foster NE. UK-based physical therapists' attitudes and beliefs regarding exercise and knee osteoarthritis: findings from a mixed-methods study. *Arthritis Rheum*. 2009;61(11):1511-21.
58. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol*. 1988;15(12):1833-40.
59. Xie F, Pullenayegum EM, Li SC, Hopkins R, Thumboo J, Lo NN. Use of a disease-specific instrument in economic evaluations: mapping WOMAC onto the EQ-5D utility index. *Value Health*. 2010;13(8):873-8.
60. Ruysen-Witrand A, Fernandez-Lopez CJ, Gossec L, Anract P, Courpied JP, Dougados M. Psychometric properties of the OARS/OMERACT osteoarthritis pain and functional impairment scales: ICOAP, KOOS-PS and HOOS-PS. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(2):231-7.
61. Roos EM, Toksvig-Larsen S. Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) - validation and comparison to the WOMAC in total knee replacement. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:17.
62. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1957;16(4):494-502.
63. Rannou F, Poiraudou S. Non-pharmacological approaches for the treatment of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(1):93-106.
64. Slemenda C, Brandt KD, Heilman DK, Mazuca S, Braunstein EM, Katz BP, et al. Quadriceps weakness and osteoarthritis of the knee. *Ann Intern Med*. 1997;127(2):97-104.
65. Lorig KR, Ritter PL, Laurent DD, Plant K. The internet-based arthritis self-management program: a one-year randomized trial for patients with arthritis or fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2008;59(7):1009-17.
66. Coleman S, McQuade J, Rose J, Inderjeeth C, Carroll G, Briffa NK. Self-management for osteoarthritis of the knee: does mode of delivery influence outcome? *BMC Musculoskelet Disord*. 2010;11:56.
67. Piyakhachornrot N, Aree-Ue S, Putwatana P, Kawinwonggowit V. Impact of an integrated health education and exercise program in middle-aged Thai adults with osteoarthritis of the knee. *Orthop Nurs*. 2011;30(2):134-42.
68. Skinner AT, Thomson AM. Duffield - Exercícios na água. 3ª ed. São Paulo: Manole; 1985.
69. Degani AM. Hidroterapia: os efeitos físicos, fisiológicos e terapêuticos da água. *Fisioter Mov*. 1998;11(1):93-105.
70. Bates A, Hanson N. Exercícios aquáticos. São Paulo: Manole; 1998.
71. Verschuere SM, Roelants M, Delecluse C, Swinnen S, Vanderschuere D, Boonen S. Effect of 6-month whole body vibration training on hip density, muscle strength, and postural control in postmenopausal women: a randomized controlled pilot study. *J Bone Miner Res*. 2004;19(3):352-9.
72. Roelants M, Delecluse C, Verschuere SM. Whole-body-vibration training increases knee-extension strength and speed of movement in older women. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52(6):901-8.