



ARTIGO DE REVISÃO

OS EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO NO TRATAMENTO E PREVENÇÃO DE OSTEOARTRITE: UMA REVISÃO DE LITERATURA

THE EFFECTS OF PHYSICAL EXERCISE ON THE TREATMENT AND PREVENTION OF OSTEOARTHRITIS: A LITERATURE REVIEW

Lucas Ferreira Gonçalves¹; Renato Ventura²

Resumo

A osteoartrite é a doença articular crônica mais comum em nível mundial e gera incapacidade funcional progressiva e laboral nos pacientes. É multifatorial e apresenta diversos fatores de risco como sexo, idade, genética, dieta inadequada, obesidade e traumas. Sabe-se que a implementação de exercícios físicos para paciente com OA tem demonstrado ótimos resultados, com melhora da força, do condicionamento físico e cardiovascular, da amplitude dos movimentos, diminuição da dor e da progressão da doença e diminuição de fatores de risco como a obesidade, podendo ser utilizado como método de prevenção e tratamento dessa doença. Objetivo: Compreender os efeitos dos exercícios físicos na prevenção e no tratamento conservador da OA. Foi efetuada uma busca entre os anos de 2012 a 2022, nos idiomas de português, inglês e espanhol na Biblioteca Virtual de Saúde. Como critério de exclusão foi utilizado temporalidade e falta de concordância com o tema proposto para a pesquisa. Conclusão: a prática de exercícios físicos além de melhorar a força e aspectos físicos gerais, impedindo a progressão da doença e melhorando os sintomas, controla fatores de risco e interfere positivamente na patogênese da doença, ou seja, pode ser utilizado como tratamento e da mesma forma como prevenção da osteoartrite.

Descritores: Osteoartrite; Exercícios físicos; Força.

Abstract

Osteoarthritis is the most common chronic joint disease worldwide and causes progressive functional and work disability in patients. It is multifactorial and presents several risk factors such as sex, age, genetics, inadequate diet, obesity and trauma. It is known that the implementation of physical exercises for patients with OA has shown excellent results, with improvement in strength, physical and cardiovascular conditioning, range of motion, reduction of pain and disease progression and reduction of risk factors such as obesity, and can be used as a method of prevention and treatment of this disease. Objective: To understand the effects of physical exercises in the prevention and conservative treatment of OA. A search was carried out between the years 2012 to 2022, in Portuguese, English and Spanish in the Virtual Health Library. As exclusion criteria, temporality and lack of agreement with the theme proposed for the research were used. Conclusion: the practice of physical exercises in addition to improving strength and general physical aspects, preventing the progression of the disease and improving symptoms, controls risk factors and positively interferes with the pathogenesis of the disease, that is, it can be used as a treatment and in the same way, way to prevent osteoarthritis.

Keywords: Osteoarthritis, physical exercises, strength.

INTRODUÇÃO

O envelhecimento da população tem crescido em todo o mundo, e, com isso, os desafios da saúde também aumentam. A osteoartrite (OA) é uma doença articular multifacetada e

progressiva que envolve um desequilíbrio entre a síntese e a degeneração da cartilagem articular, gerando estreitamento do espaço intra-articular, aparecimento de osteófitos, esclerose do osso subcondral e formações císticas²¹. É a doença articular

¹Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário de Patos de Minas – Unipam

²Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário de Patos de Minas – Unipam



mais comum no mundo, sendo que no Brasil há estimativas que ela afeta uma parcela importante dos adultos e mais de um terço dos idosos².

É mais comum em mulheres, e as articulações mais acometidas são as dos joelhos². Com o aumento da sobrevida, da obesidade, do sedentarismo e das dietas inadequadas, a OA tem tendência de crescimento substancial nos próximos anos, gerando ainda mais sobrecargas sociais e econômicas na sociedade²⁵.

Considerando a etiologia, esta pode ser classificada como primária, quando não existe uma causa conhecida, ou como secundária, quando é desencadeada por fatores conhecidos e determinados, entre eles: ocorrências traumáticas, metabólicas, inflamatórias, alterações endócrinas e defeitos congênitos⁷.

A OA envolve vários fatores de risco incluindo idade, fatores genéticos, sexo, obesidade, dieta e lesão articular local, porém, permanece desconhecida a etiologia precisa da doença²⁰. Porém, sabe-se que OA é uma condição inflamatória de baixo grau e a inflamação sistêmica, como ocorre na obesidade, contribui para o desenvolvimento de OA e aumenta sua expressão sintomática, particularmente a função prejudicada e a dor⁵. As principais manifestações são: sinais inflamatórios que aparecem progressivamente, como dor e edema, além de rigidez matinal, crepitações ósseas, atrofia ou hipotrofia da musculatura e limitação da amplitude de movimento³.

Apesar da OA não ter cura, se usa vários recursos na tentativa de retardar sua progressão, reduzir a dor e manter ou melhorar a função da articulação, que são: medicamentos, cirurgias, fisioterapia, viscosuplementação, mudanças dos hábitos alimentares e a prática de exercícios físicos⁴. A melhor alternativa para a maioria dos pacientes com OA é o tratamento conservador, principalmente os exercícios físicos que ajudam a reduzir e aliviar os sintomas, melhora a função e retarda a progressão, além de ser economicamente mais vantajoso¹⁰.

Além disso, durante a prática do exercício físico, as forças mecânicas aplicadas nas células da articulação evitam a degradação da cartilagem e a progressão da doença por meio da supressão das moléculas inflamatórias envolvidas na fisiopatologia da doença⁸. Somado a isso o exercício melhora a saúde e o condicionamento físico, mantém os músculos e tecidos adjacentes fortes, diminuindo o impacto e o estresse, e ajuda na diminuição da obesidade que é um dos principais fatores de risco¹.

Em vista da necessidade da prática baseada em evidência no tratamento para a OA esta revisão sistemática tem como objetivo elucidar a função e efetividade dos exercícios físicos na prevenção e no tratamento conservador da OA.

OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Compreender os efeitos dos exercícios físicos na prevenção e no tratamento conservador da OA.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

-Caracterizar a OA, abordando seus fatores de risco

-Apresentar a fisiopatologia associada a OA
-Entender os mecanismos dos exercícios físicos que relacionam com a prevenção e tratamento conservador da OA.

JUSTIFICATIVA

A osteoartrite é uma doença que afeta uma parte significativa da população, gera muitos prejuízos funcionais para o paciente e sobrecargas financeiras para sociedade, gerando altos custos com dias perdidos de trabalho e com medicamentos, como o uso crônico de AINE's. O exercício físico vem se mostrando uma forma de prevenção e tratamento muito eficaz, com vários estudos corroborando esse fato, além do que promove uma melhora geral na saúde do paciente, previne doenças crônicas e é um método conservador, com objetivo principal de alcançar o sucesso na melhora da qualidade de vida do indivíduo. Diante da importância desse assunto, o presente estudo de revisão visa identificar a relação entre o exercício físico e a osteoartrite e contribuir para novos conhecimentos para a abordagem do tratamento e prevenção da OA.

METODOLOGIA

O presente estudo consiste numa revisão bibliográfica, de natureza qualitativa e exploratória com abordagem teórica, que utilizou como fonte de dados os portais virtuais públicos de periódicos científicos, constantes na Biblioteca Virtual de Saúde (Lilacs, Scielo, Medline).

A pesquisa foi realizada utilizando-se os descritores "osteoartrite" e "exercício físico", dentre as publicações do período de 2012-2022, em língua portuguesa, inglesa e espanhol. A busca resultou em 900 publicações. Após leitura dos resumos, foram selecionados 33 artigos, excluindo teses e publicações com pouca relação com a temática da pesquisa. Estes foram lidos na íntegra e suas informações organizadas na presente revisão.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A osteoartrite (OA) é a reumatopatia mais prevalente e deve ser entendida como uma doença inflamatória lentamente progressiva que cursa para degeneração das articulações sinoviais, caracterizada por dor e limitação funcional clinicamente, presença de osteófitos, redução do espaço articular e esclerose subcondral radiologicamente e perda da integridade da cartilagem articular histopatologicamente. É uma doença que integra vários fatores tanto genéticos, biomecânicos e metabólicos³².

Segundo He *et al.*¹¹ a osteoartrite é uma doença multifacetada e heterogênea que afeta todos os elementos articulares e exibe diferentes fenótipos clínicos e bioquímicos. Vários fatores de risco atuando juntos contribuem para uma interação complexa, que leva a patogênese da osteoartrite e a suscetibilidade individual à OA. As cargas locais anormais de articulações aumentam o risco de desenvolver OA. No entanto, fatores não mecânicos também estão envolvidos nesse processo⁵.

A idade é o fator de risco mais importante. Com incidência aumentando junto com a idade, especialmente após os 50 anos, sendo bastante incomum antes disso. O grau de atividade metabólica da cartilagem articular diminui progressivamente com o passar do tempo. No idoso, além da fraqueza muscular,



os condrócitos não respondem à estimulação mecânica aumentando a síntese de matriz extracelular, e por isso a cartilagem desses indivíduos é mais fina, com maior propensão ao desgaste e lesão do osso subjacente²².

O sexo feminino tem um risco muito maior de desenvolver OA, principalmente pós-menopausa. Isso se justifica, pois, a deficiência de estrogênio induz a perda da função da barreira intestinal, levando a um aumento de TNF-alfa e células T CD4, além da perda óssea⁵. Outros fatores como predisposição genética, alterações anatômicas e atividades físicas supra-fisiológicas também influenciam na patogenia da OA¹¹.

A obesidade é um dos fatores de risco mais importantes para OA, por induzir um processo inflamatório sistêmico, afetando tecidos articulares, cartilagem, sinovial e osso²². Além disso, o acúmulo de gordura corporal resulta em uma maior circulação de algum fator metabólico que predisponha a OA. No caso da OA dos joelhos, a obesidade é o principal fator de risco, basicamente por exercer ação mecânica direta¹⁸.

Para entender melhor os mecanismos de lesão da OA se faz necessário entender o processo inflamatório em si. Linfócitos, células dendríticas, macrófagos, leucócitos, neutrófilos e megacariócitos são exemplos de células imunes e pró-inflamatórias, que medeiam a resposta inflamatória. A função dessas células é guiada e coordenada por uma rede de fatores, como mediadores lipídicos (eicosanóides, prostaglandinas), quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias, incluindo TNF, IL1 e IL6, que ativam as vias de transdução de sinal, principalmente NF- κ B, que controlam o destino da inflamação. Porém, quando se trata de um processo inflamatório crônico não resolvido, pode resultar em condições propícias a ruptura e degradação de tecido, podendo, assim, evoluir para patologias sistêmicas degenerativas, tal como a osteoartrite³¹.

Sobre a fisiopatologia, temos que a cartilagem é um tecido avascular, que possui células ativas de metabolismo lento que são os condrócitos. Eles são responsáveis pela síntese da matriz cartilaginosa, composta por fibras de colágeno tipo II, ácido hialurônico e proteoglicanas. Também produzem enzimas capazes de degradar as macromoléculas dessa matriz, as metaloproteinases. Três são as principais: collagenase, gelatinase e estromelisinase. Fisiologicamente, o balanço entre síntese e degradação da matriz cartilaginosa é mantido na medida em que a atividade dessas proteinases é regulada por inibidores fisiológicos locais, tais como o TIMP (inibidor tecidual de metaloproteinases)²⁷.

O fator determinante da osteoartrite é a quebra da homeostase entre degradação e reparação da cartilagem, levando a sua insuficiência. Seu gatilho é multifatorial, mas muitas vezes começa com uma lesão tecidual por lesão mecânica, transmissão de mediadores inflamatórios da sinóvia para a cartilagem ou defeitos no metabolismo da cartilagem. A obesidade desencadeia alguns desses defeitos no metabolismo da cartilagem, levando a danos na matriz cartilaginosa e remodelação do osso subcondral mediada por adipocinas como a leptina e a adiponectina¹⁵.

O resultado final é uma tentativa de reparar o dano, com os condrócitos sintetizando macromoléculas diferentes, como o colágeno tipo X, inadequadas para a composição do tecido

cartilaginoso normal. Uma série de citocinas produzidas pelas células da sinóvia contribui para esse desequilíbrio, especialmente interleucina-1 e TNF-alfa, capazes de inibir a síntese de proteoglicanas e estimular a ação das metaloproteinases. Vários estudos têm mostrado que o estresse biomecânico pode tornar os condrócitos mais sensíveis à ação do TNF-alfa e da IL-1¹².

Todo esse processo inflamatório crônico leva a perda progressiva da cartilagem articular, inflamação da sinovial e esclerose subcondral. Nas fases iniciais, apresenta-se uma irregularidade da superfície cartilaginosa ou fibrilação. Com o avanço do processo, fendas e erosões surgem na cartilagem articular nas áreas com sobrecarga de peso, tipicamente com distribuição focal. Elas evoluem para o desnudamento do osso subcondral, que aparece como uma superfície branca e polida, semelhante ao marfim (eburnação). Ao corte da peça anatômica, observa-se redução da espessura da camada cartilaginosa, que pode desaparecer por completo em certos locais²⁴.

A injúria microtraumática permanente ao osso subcondral estimula os osteoblastos a sintetizarem a matriz óssea, justificando o achado da esclerose óssea. Algumas regiões do osso desnudo sofrem necrose provocando a formação de cistos subcondrais, pois absorvem altas pressões do espaço articular. Os osteófitos, formados pelo processo de regeneração cartilaginosa, se encontram acentuados na doença, porém, predominando em regiões não expostas a altas pressões (bordos das cartilagens). Com a invasão da cartilagem neoformada por vasos sanguíneos, ocorre ossificação secundária. Assim, os osteófitos são prolongamentos osteocartilaginosos encontrados nas margens da articulação acometida, e são achados característicos da OA³³.

A maioria dos pacientes com sinais radiológicos de OA não apresenta sintomas. O motivo é que as fases iniciais da doença são caracterizadas por lesão restrita à cartilagem articular, um tecido insensível à dor. A dor da OA é gerada por vários fatores como instabilidade articular, levando a estiramento de ligamentos e cápsula articular, que são muito sensíveis a dor; pressão intraóssea elevada na placa subcondral gerada pela inflamação; sinovite; dor muscular; síndromes periarticulares secundárias como bursite²³.

Os principais sintomas são: dor articular ao uso, em repouso ou noturna, rigidez articular após repouso, sensação de instabilidade articular, limitação do arco de movimento e incapacidade física. E os principais sinais são: aumento de volume, dor ao movimento, crepitações, limitação e instabilidade e sinais de sinovite²⁸.

As articulações mais acometidas pela OA são a primeira metatarsofalangiana, as interapofisárias (coluna vertebral), interfalangianas distais (IFD) e proximais (IFP), podendo evoluir para nódulos de Heberden e Bouchard, carpometacarpiana do primeiro quírodáctilo (polegar), os joelhos e o quadril³⁰.

Para realização do diagnóstico utilizamos a soma dos sinais e sintomas clínicos com os achados radiológicos que incluem a presença dos osteófitos, a redução do espaço articular, a esclerose do osso subcondral, os cistos subcondrais e o colapso do osso subcondral. Somado a isso, pode-se utilizar a coleta do líquido sinovial, em que se espera um derrame articular não inflamatório e realizar exames de sangue para complementar o diagnóstico²⁶.



Diante das várias modalidades de tratamento da OA, os exercícios físicos entram como uma das formas mais eficazes e de baixo custo no tratamento, na prevenção e no impedimento de progressão da OA. Corroborando isso, através de um estudo de metanálise a Sociedade Internacional de Osteoartrite (OARSI) em 2014 concluiu que a terapia de exercícios físicos associada ao treinamento de força e a atividade aeróbica reduz a dor e melhora a função física dos pacientes com OA²⁹. As principais situações que são beneficiadas com uso de exercícios físicos são as que os pacientes queixam dores e rigidez articular, perda da mobilidade articular sem destruição importante da mesma, desalinhamento articular ou uso anormal da articulação, sintomas de fraqueza muscular, fadiga e resistência cardiovascular reduzida e alterações de marcha e equilíbrio⁷.

Isso tudo tem se justificado pois recentemente pesquisadores conseguiram demonstrar como o exercício físico suprime a ação das moléculas inflamatórias que causam OA (8). No interior das articulações, o exercício exerce efeito em finas estruturas chamadas cílios primários, encontrados nas células vivas. Durante o exercício, é gerado uma compressão mecânica que é detectada pelas células vivas, essas promovem ativação de uma proteína, a HDAC6, que é uma histona desacetilase e desencadeia alterações nas proteínas que formam os cílios primários, diminuindo a ação de moléculas inflamatórias. Além disso, há bloqueio da degradação da cartilagem por meio de uma via de transporte intraflagelar que suprime algumas interleucinas, prostaglandinas e2 e óxido nítrico, importantes na fisiopatologia da OA¹⁹.

Vários estudos demonstraram que as principais formas de exercícios são os de amplitude de movimento, que auxiliam no alívio da rigidez e aumentam a capacidade de mover as articulações, os de fortalecimento, que ajudam a melhorar a força dos músculos e protegem as articulações e os aeróbicos que melhoram a saúde cardiovascular, aumentam a energia e ajudam no controle do peso¹⁶. Os aeróbicos associados ao de fortalecimento sem descarga de peso são mais eficazes no alívio da dor em curto prazo de atividade. Não distante, houve evidências de redução do quadro algico, alívio de rigidez e melhora de função física em exercícios de equilíbrio, treinamentos de resistência e exercícios aeróbicos¹⁷.

O fortalecimento muscular de agrupamentos musculares específicos, como o quadríceps femoral para o joelho, seria o treinamento com melhores resultados para o tratamento da OA, pois tem demonstrado efeito condroprotetor, diminuindo a dor e a instabilidade²⁹. Além disso, é importante exercitar a amplitude dos movimentos, já que pacientes com OA crônica apresentam encurtamento muscular gerado pela inatividade devido a dor, por isso programas de alongamento muscular adjuvante é muito favorável, melhorando o torque, o alinhamento e o equilíbrio muscular⁹. A adição de técnicas de equilíbrio e propriocepção, tem demonstrado uma melhora ainda maior e redução dos sintomas, mas ainda não tem evidências suficientes dos mecanismos desses exercícios¹³.

Por fim, o mais importante é sempre garantir ao paciente informações e educação de como a mudança no estilo de vida pode influenciar positivamente na progressão da OA. Todas as

formas de exercício físico auxiliam na redução do peso corporal e melhora da condição física, e isso além de auxiliar na melhora da função física, interfere na maior parte dos processos inflamatórios da OA, diminuindo a progressão da doença¹⁴.

CONCLUSÃO

Diante do exposto, é destacado a importância da utilização do exercício físico como forma de tratamento da osteoartrite, principalmente baseada no fortalecimento muscular, diante da grande melhora dos sintomas e da condição física e intervenção positiva na fisiopatologia dessa doença. Porém, ainda há escassez de programas de treinamento específicos para pacientes com osteoartrite.

Além disso, a prática de exercícios físicos gera uma melhora em aspectos gerais na saúde dos pacientes, contribuindo com a perda de peso, melhora cardiovascular e diversos outros benefícios. Dessa forma, pode-se inferir que indiretamente o exercício físico melhora e controla a osteoartrite, diminuindo seus fatores de risco, ou seja, pode-se utilizar os exercícios físicos tanto na modalidade de tratamento, quanto na modalidade de prevenção dessa doença.

REFERÊNCIAS

1. AGUIAR, G. C. et al. Effects of resistance training in individuals with knee osteoarthritis. *Fisioterapia em Movimento*, Curitiba, v. 29, n. 3, p. 589-596. DOI: 10.1590/1980-5918.029.003.2016.
2. ALKAN B. M. et al. Quality of life and self-reported disability in patients with knee osteoarthritis. *Mod Rheumatol*. 24(1):166-71. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/14397595.2013.854046>. 2014.
3. ASSIS J.L.C. et al. Efeitos de um programa de exercícios cinesioterapêuticos em idosos com osteoartrose de joelho. *Revista de Psicologia*. 2013.
4. BANNURU, R. R. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. v. 27, n. 11, p. 1578-1589. DOI: 10.1016/j.joca.2019.06.011. 2019.
5. BIVER, E. et al. Gut microbiota and osteoarthritis management: An expert consensus of the European society for clinical and economic aspects of osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases (ESCEO). *Ageing Research Reviews*. 2019.
6. COIMBRA, I.B, PLAPLER, P.G, CAMPOS, G.C. Generating evidence and understanding the treatment of osteoarthritis in Brazil: a study through Delphi methodology. *Clinics*. 2019.
7. DUARTE, V.S. et al. Exercícios físicos e osteoartrose: uma revisão sistemática. *Fisioterapia em Movimento* [online]. 2013.
8. FU S. et al. Mechanical loading inhibits cartilage inflammatory signalling via an HDAC6 and IFT-dependent mechanism regulating primary cilia elongation. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019.
9. FERREIRA de MENESES, SR. et al. Effect of low-level



- laser therapy (904 nm) and static stretching in patients with knee osteoarthritis: a protocol of randomised controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015.
10. HARVARD HEALTH PUBLISHING. Exercise: Rx for overcoming osteoarthritis. June 24, 2019. Disponível em: <https://www.health.harvard.edu/staying-healthy/exercise-rx-for-overcoming-osteoarthritis>. Acesso em: 30/07/2022.
 11. HE, Y. et al. Pathogenesis of osteoarthritis: Risk factors, regulatory pathways in chondrocytes, and experimental models. *Biology*, v. 9, n. 8, p. 1–32, 2020.
 12. HOHMANN E, TETSWORTH K, GLATT V. Is platelet-rich plasma effective for the treatment of knee osteoarthritis? A systematic review and meta-analysis of level 1 and 2 randomized controlled trials. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2020.
 13. HOLSGAARD-LARSEN, A. et al. The effect of instruction in analgesic use compared with neuromuscular exercise on knee-joint load in patients with knee osteoarthritis: a randomized, single-blind, controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*, 2017.
 14. JORGE, RT. et al. Progressive resistance exercise in women with osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2015.
 15. KOLASINSKI, SL. Et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020.
 16. LEVINGER P. et al. High-speed resistance training and balance training for people with knee osteoarthritis to reduce falls risk: study protocol for a pilot randomized controlled trial. *Trials*. 2017.
 17. LI Y. et al. The effects of resistance exercise in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil*. 2016.
 18. LIU, Y. et al. Gut microbiota and obesity-associated osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, v. 27, n. 9, p. 1257–1265. 2019.
 19. LONDON, QMUo. Exercise helps prevent cartilage damage caused by arthritis. Disponível em: www.sciencedaily.com/releases/2019/03/190327123838.htm. Acessado em 22, setembro de 2022. Queen Mary University of London. *ScienceDaily*. 2019.
 20. LORENZO, D. et al. Oral–Gut Microbiota and Arthritis: Is There an EvidenceBased Axis? *Journal of Clinical Medicine*, v. 8, n. 10, p. 1753, 2019.
 21. LOURES, F. B. et al. Evaluation of body mass index as a prognostic factor in osteoarthrosis of the knee. *Revista Brasileira de Ortopedia*. v. 51. n. 4. p. 400-404, DOI: 10.1016/j.rboe.2016.05.002. 2015.
 22. MARCH L, CROSS M. Epidemiology and risk factors for osteoarthritis. Nov 25, 2020. UpToDate. Acesso em: 15/09/22.
 23. MATHIESSEN A, CONAGHAN PG. Sinovite na osteoartrite: entendimento atual com implicações terapêuticas. *Arthritis Res Ther*. 2017.
 24. MCALINDON, TE. Et al. Effect of intra-articular triamcinolone vs saline on knee cartilage volume and pain in patients with knee osteoarthritis: randomized clinical trial. *JAMA*. 2017.
 25. MORA JC, PRZKORA R, CRUZ-ALMEIDA Y. Knee osteoarthritis: pathophysiology and current treatment modalities. *J Pain Res*. doi: 10.2147. 2018.
 26. NGUYEN, C. et al. Rehabilitation (exercise and strength training) and osteoarthritis: A critical narrative review. *Ann Phys Rehabil Med*. 2016.
 27. PAS, HI. Et al. Stem cell injections in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature. *Br J Sports Med*. 2017.
 28. REZENDE, M.U; CAMPOS, G.C; PAILO, A.F. Conceitos atuais em osteoartrite. *Acta Ortopédica Brasileira* [online]. 2013
 29. ROCHA, T.C. et al. The Effects of Physical Exercise on Pain Management in Patients with Knee Osteoarthritis: A Systematic Review with Metanalysis* * Work developed at Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora, Hospital e Maternidade Therezinha de Jesus, Juiz de Fora, MG, Brazil. *Revista Brasileira de Ortopedia* [online]. 2020.
 30. SACITHARAN, P.K. Ageing and Osteoarthritis. *Subcell Biochem*. 2019.
 31. SHEN J, ABU-AMER Y, O'KEEFE RJ, MCALINDEN A. Inflammation and epigenetic regulation in osteoarthritis. *Connect Tissue Res*. 2017
 32. SOUZA, MPG, SOUZA, CG. Algoritmo para Tratamento Medicamentoso da Osteoartrite. *Rev Bras Ortop osteo Metab*. 2017.
 33. YUBO, M. Et al. Clinical efficacy and safety of mesenchymal stem cell transplantation for osteoarthritis treatment: A meta-analysis. *PLoS ONE*. 2017.