

# RESSALVA

Atendendo solicitação do autor, o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 27/11/2019.

---

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
(BIOLOGIA CELULAR E MOLECULAR)

---

# DIAGNÓSTICO DA ARTICULAÇÃO ARTRÍTICA DE RATOS WISTAR SUBMETIDOS A TREINOS DE NATAÇÃO

**Juan Parente Santos**

Tese apresentada ao Instituto de Biociências do Câmpus de Rio Claro, Universidade Estadual Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências Biológicas (Biologia Celular e Molecular).

**NOVEMBRO/2017**



---

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
(BIOLOGIA CELULAR E MOLECULAR)**

---

**DIAGNÓSTICO DA ARTICULAÇÃO ARTRÍTICA DE RATOS  
WISTAR SUBMETIDOS A TREINOS DE NATAÇÃO**

**Doutorando: Juan Parente Santos  
Orientadora: Profa. Dra. Maria Izabel Camargo Mathias  
Co-orientador: Dr. André Arnosti e Dra. Maria José Misael Morsoleto**

Tese apresentada ao Instituto de Biociências do Câmpus de Rio Claro, Universidade Estadual Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências Biológicas (Biologia Celular e Molecular).

**Rio Claro – São Paulo - Brasil  
Novembro/2017**

617.1027 Santos, Juan Parente

S237d Diagnóstico da articulação artrítica de ratos Wistar submetidos a treinos de natação / Juan Parente Santos. - Rio Claro, 2017  
92 f. : il., figs., gráfs., tabs., fots.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências de Rio Claro

Orientadora: Maria Izabel Souza Camargo

Coorientador: André Arnosti, Maria José Misael da Silva Morsoleto

1. Medicina esportiva. 2. Exercício físico. 3. Cartilagem. 4. Articulação. 5. Rato Wistar. 6. Artrite. 7. Zymosan. I. Título.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: DIAGNÓSTICO DA ARTICULAÇÃO ARTRÍTICA DE RATOS WISTAR  
SUBMETIDOS À TREINOS DE NATAÇÃO


AUTOR: JUAN PARENTE SANTOS


ORIENTADORA: MARIA IZABEL SOUZA CAMARGO

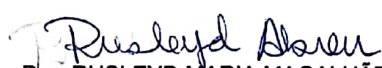
COORIENTADORA: MARIA JOSÉ MISAEL DA SILVA MORSOLETO

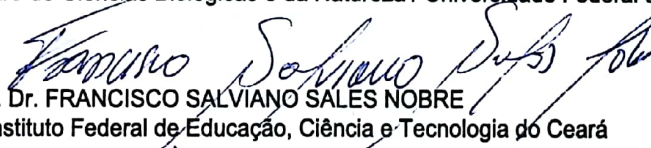
COORIENTADOR: ANDRÉ ARNOSTI

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Doutor em CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
(BIOLOGIA CELULAR E MOLECULAR), pela Comissão Examinadora:

  
Profa. Dra. MARIA IZABEL SOUZA CAMARGO  
Departamento de Biologia / IB Rio Claro

  
Profa. Dra. FABIANA ALONSO ROCHA  
x / x

  
Profa. Dra. RUSLEYD MARIA MAGALHÃES DE ABREU  
Centro de Ciências Biológicas e da Natureza / Universidade Federal do Acre

  
Prof. Dr. FRANCISCO SALVIANO SALES NOBRE  
x / Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Ceará

  
Prof. Dr. CARLOS ALBERTO ANARUMA  
Departamento de Educação Física / IB Rio Claro

Rio Claro, 27 de novembro de 2017

**DEDICATÓRIA**

Aos meus pais, **Jucilane** e **Dourado**, aos meus irmãos **Júnior** e **Duda** e ao meu primeiro e único filho **Pedro Vítor**, por suprirem minha falta em infinitos momentos nesse meu período de ausência com a família.

## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço a **Deus**, pelas vitórias alcançadas.

Agradeço, em especial, a minha orientadora **Profa. Dra. Maria Izabel Camargo-Mathias** pela oportunidade, incentivo constante, exemplo de pessoa justa e de profissional ética e dedicada ao extremo, e principalmente pelos conselhos acadêmicos e pessoais nos momentos que eu mais precisei.

. Não posso deixar de citar aqui, a importância extrema e decisiva do meu co-orientador **Dr. André Arnosti**, com seu estilo prático e extremamente focado no tema em questão. A **Dra. Karim Christina Scopinho Furquim**, por contribuir em “abrir as portas” para minha volta ao meio acadêmico.

Aos meus pais, **Jucilane Parente Santos** e **Diogenaldo Dourado Santos** e minha companheira **Renata Fuentes Celotti**, pelo apoio incondicional.

A todos os membros e colegas de trabalho do grupo **BCSTM – (Brazilian Central of Studies on Ticks Morphology)** da UNESP de Rio Claro, pelo aprendizado e convivência, em especial o **Mestre e Biólogo João Rodolfo Tuckmantel Valim**, que nos identificamos numa disciplina em comum e desde então viramos parceiros e verdadeiros amigos. Mas também não menos importantes **Alan Ferreira**, **Melissa Carolina**, **Eric da Cunha** e **Michelen Schiavolin** (Iniciação Científica), **Luís Sodelli** (Mestrando) e **Marina Abreu** (Mestra), **Natália Rubio**, **Luiz Adriano Anholetto**, **Renata Matos**, **Elen Nodari** e **José Ribamar** (Doutorandos), aos pós docs **Dra. Patrícia Rosa**, **Profa. Dra. Rusleyd de Abreu (UFAC)**, **Dra. Solange Oliveira**, **Dra. Izabela Braggião** ao **Prof. Dr. Rafael Remédio (UFLA)**, a médica-veterinária **Letícia Maria Graballos Ferraz Hebling** e a amiga **Denilce Luca**.

Aos professores do Departamento de Biologia (**Prof. Dr. Diogo de Melo** e **Profa. Dra. Patrícia Pasquali**) e de Educação Física da UNESP Rio Claro SP, principalmente o **Prof. Dr. Carlos Alberto Anaruma** (estágio de docência fundamental e grande incentivador para meu estágio sanduíche em Coimbra) e o **Prof. Dr. Adriano Polican Ciena**, assim como a todo o corpo técnico e funcionários, em especial: **Gerson** (super presente sempre quando precisei),

**Eduardo Custódio, Beto, Mônica** (sua ajuda ultrapassou os limites da UNESP) e a **Cris** (super disponível e solícita).

Por último e não menos importante a equipe de manutenção e limpeza da Universidade que sempre manteve o empenho em nos deixar um ambiente propício e favorável para a produção e estudo.

## SUMÁRIO

|  |    |
|--|----|
| RESUMO.....  | 7  |
| ABSTRACT.....  | 9  |
| 1.INTRODUÇÃO.....  | 11 |
| 2.OBJETIVOS.....   | 17 |
| 3.MATERIAL E MÉTODOS.....  | 19 |
| 3.1 Indução da artrite reumatóide (AR).....  | 20 |
| 3.2 Grupos de estudo.....  | 21 |
| 3.3 Protocolo do exercício físico (natação).....   | 22 |
| 3.4 Protocolo de treinamento sem utilização de sobrecarga.....   | 24 |
| 3.5 Protocolo de treinamento com sobrecarga.....   | 26 |
| 3.6 Exame radiográfico .....   | 29 |
| 3.7 Microscopia eletrônica de varredura (MEV).....   | 29 |
| 3.8 Histologia .....   | 30 |
| 3.9 Morfologia.....  | 31 |
| 4.RESULTADOS.....  | 32 |
| 4.1. <b>Capítulo 1: SANTOS, J.P.; Arnosti, A; Camargo-Mathias, M.I. Critical Load Evaluation in Male Adult Wistar Rats with Zymosan-Induced Arthritis. <i>International Journal of Sports Science</i> 2016, 6(6): 237-242 DOI: 10.5923/j.sports.20160606.06 (publicado).....</b> | 34 |
| 4.2. <b>Capítulo 2: SANTOS, J.P.; Arnosti, A; Camargo-Mathias, M.I. Comparativ study of the morphophysiological behavior of the knee joint of arthritic and non-arthritic Wistar rats submitted to water exercise. <i>Zeitschrift für Rheumatologie</i> (submetido).....</b>     | 43 |
| 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS /CONCLUSÕES.....   | 74 |
| 6. REFERÊNCIAS.....  | 77 |
| 7. ANEXO.....  | 89 |



**RESUMO:**

A Artrite Reumatóide (AR) é uma doença autoimune de etiologia desconhecida, caracterizada pela poliartrite periférica e simétrica, que causa deformidade e destruição das articulações (grandes e pequenas) por erosão da cartilagem e do osso. O presente estudo teve como objetivo principal avaliar, por meio de radiografias, medidas de espessura articular, carga crítica, técnicas histológicas, e de microscopia eletrônica de varredura, os efeitos da natação sobre a articulação artrítica, tendo como modelo ratos Wistar machos submetidos a 2 protocolos de natação distintos (com e sem sobrecarga). Foram utilizados 60 indivíduos com 150 dias, e peso médio de 450 g, divididos em grupos: Controle (**GC**) (10 indivíduos saudáveis); (**GT1**) (10 indivíduos com AR induzida sedentários); (**GT2**) (10 indivíduos sem AR induzida e submetidos ao treinamento de natação com sobrecarga); (**GT3**) (10 indivíduos com AR induzida e submetidos ao treinamento de natação com sobrecarga); (**GT4**) (10 indivíduos sem AR induzida e submetidos ao treinamento de natação sem sobrecarga); (**GT5**) (10 indivíduos com AR induzida e submetidos ao treinamento de natação sem sobrecarga). Os resultados mostraram que os animais do grupo (**GT5**) obtiveram rendimentos favoráveis no quesito de estabilizar ou retardar os sintomas da artrite reumatoide, assim como os animais dos grupos (**GT2**) e (**GT4**) mantiveram suas articulações preservadas. Os indivíduos do grupo (**GT1**) confirmaram a instalação de processos inflamatórios na articulação que foram potencializados pelo comportamento de sedentarismo e no grupo (**GT3**) a alta intensidade do exercício físico provocou a evolução do quadro inflamatório da articulação, com consequente espessamento da membrana sinovial e redução do cavidade articular, comprovando que o excesso ou a falta de acompanhamento na prática do exercício físico em portadores de AR pode ser tão prejudicial quanto a não prática da mesma.

**Palavras-chave:** natação, articulação, ratos, artrite, inflamação, morfologia, Zymosan

---

**ABSTRACT**

**ABSTRACT:**

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease of unknown etiology, characterized by peripheral and symmetrical polyarthritis, which causes deformity and destruction of the joints (large and small) by erosion of the cartilage and bone. The objective of the present study was to evaluate the effects of swimming on the arthritic joint by means of radiographs, measures of joint thickness, critical load, histological techniques, and scanning electron microscopy, using as model male Wistar rats submitted to 2 swimming protocols (with and without overload). Sixty individuals with 150 days and mean weight of 450 g were divided into groups: Control (**GC**) (10 healthy subjects); (**GT1**) (10 individuals with sedentary induced RA); (**GT2**) (10 subjects without RA induced and submitted to swimming training with overload); (**GT3**) (10 individuals with RA induced and submitted to swimming training with overload); (**GT4**) (10 subjects without RA induced and submitted to swimming training without overload); (**GT5**) (10 subjects with RA induced and submitted to swimming training without overload). The results showed that the animals in the (**GT5**) group had favorable yields in terms of stabilizing or delaying the symptoms of rheumatoid arthritis, just as the animals in the (**GT2**) and (**GT4**) groups maintained their joints preserved. The individuals of the (**GT1**) group confirmed the installation of inflammatory processes in the joint that were potentiated by the behavior of sedentarism and in the (**GT3**) group the high intensity of the physical exercise caused the evolution of the inflammatory picture of the joint, with consequent thickening of the synovial membrane and reduction of the inter-articular, proving that the excess or lack of follow-up in the practice of physical exercise in patients with RA can be as harmful as the non-practice of it.

**Keywords:** swimming, joint, rats, arthritis, inflammation, morphology, Zymosan



## 1.Introdução

Distúrbios osteoarticulares foram registrados por Eder, em 1500 a.C. No entanto, no decorrer da história, têm sido encontrados relatos de dores articulares que sugerem a presença de várias formas de lesões. Nesse sentido, Hipócrates, por volta do ano de 400 a.C já havia descrito com exatidão as alterações osteo cartilaginosas hoje conhecidas como Artrite. Atualmente são reconhecidas mais de 100 doenças reumáticas, porém, acredita-se que a artrite é uma das mais relevantes no contexto mundial, devido sua alta prevalência (OSLER, 2012; JONES, 2016, REHMAN et al., 2017).

De acordo com Lorenz et al. (2005) a artrite é caracterizada por ser uma degeneração progressiva da cartilagem articular. Já a artrite reumatóide (AR) é uma doença autoimune de etiologia desconhecida, caracterizada por poliartrite periférica e simétrica, que leva à deformidade e à destruição das articulações por meio da ocorrência de erosão cartilaginosa e óssea. Afeta duas vezes mais as mulheres do que os homens e atualmente sabe-se que há uma tendência de incidência maior na medida em que o indivíduo vai envelhecendo (PEETERS et al., 2015; THYSEN et al.,2015). Com a idade ocorre a progressão da doença, e com isso os seus portadores ficam limitados ou impossibilitados de realizar suas atividades cotidianas, o que provoca grande impacto econômico tanto para o portador quanto para a sociedade (LAURINDO et al., 2002).

O primeiro sinal da presença desta doença é a inflamação da membrana sinovial, estrutura que reveste a parede interna da cápsula fibrosa que envolve as articulações sinoviais, responsáveis pelos movimentos, ou seja, joelhos e dedos das

mãos (ERNSTGÅRD, 2017). É na membrana sinovial que é produzido o líquido sinovial, que nutre a cartilagem e lubrifica a sua superfície, permitindo assim a perfeita diminuição do atrito na superfície articular. Quando a membrana sinovial é lesada esta sofre um processo inflamatório que a torna mais espessa, além de provocar um aumento de seu volume. Uma outra consequência dessa inflamação é a diminuição ou interrupção da produção do líquido sinovial. Nessa última situação começa então a ser produzido um líquido inflamatório que destrói progressivamente as cartilagens articulares, prejudicando a sua função, limitando os movimentos e causando fortes dores (DEWIRE; EINHORN, 2001; MOGIL, 2009). A persistência desses estímulos e/ou a incapacidade do sistema imunológico em controlar a inflamação levam à cronicidade da doença (BASBAUM, et al., 2009; PEDERSEN, 2000, 2007).

Um dos maiores problemas encontrados pelos pesquisadores com relação a essa doença quando se analisa os motivos de sua existência e da sua prevalência é a dificuldade de identificá-la nos indivíduos quando essa ainda se encontra no início do processo de instalação, porém, é de consenso que estresses biomecânicos que são capazes de atingir a cartilagem articular e o osso subcondral, além de alterações bioquímicas na cartilagem e na membrana sinovial, são fatores que contribuem para a patogenicidade (BLANCO, 2014). Vale ainda ressaltar a manifestação de fatores genéticos, os quais também devem ser considerados nesse tipo de avaliação (AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY SUBCOMMITTEE ON OSTEOARTHRITIS GUIDELINES, 2002; JORDAN et al., 2003; DIAZ-PENÃ, 2016, ERNSTGÅRD, 2017).

Nas últimas décadas estudos para melhor se entender os efeitos dos exercícios físicos sobre pacientes portadores de AR tem sido frequentemente

realizados. A literatura tem mostrado que a prática de exercícios físicos proporciona benefícios capazes de controlar a velocidade das alterações morfológicas decorrentes da AR, como regularidade da produção de líquido sinovial, nutrindo a cartilagem, o que proporciona ganhos à saúde e reflete diretamente na maior longevidade do indivíduo (UTHMAN et al., 2013; WITHALL et al., 2015). Cabe salientar que, além das alterações morfológicas, muitas são aquelas fisiológicas detectadas durante o exercício físico. De forma geral, a intensidade dos exercícios pode ser avaliada por critérios como: percepção do esforço dos indivíduos, medida da frequência cardíaca ou ainda estimativa do gasto energético, sendo que a frequência cardíaca máxima, o gasto energético e o  $VO_2$  máximo podem ser estimados via sistema de monitoramento cardíaco (SANTOS et al., 2013).

Existe também na literatura relatos que mostram a ocorrência de variações fisiológicas como: frequência cardíaca; consumo de oxigênio; percepção de esforço, quando comparados indivíduos que praticam exercícios físicos no solo com aqueles que os praticam na água (SANTOS, 2005). Nos exercícios aquáticos, não só o fluxo de sangue e a termo regulação são afetados, mas também o metabolismo geral, por exigir maior demanda de gasto calórico para manter a ativação do sistema orgânico, do sistema nervoso, da composição sanguínea e da psique, fatores que sofrem alterações devido ao processo de imersão (SANTOS, 2005).

No caso específico da prática de exercícios na água, a resistência natural desta multiplica o esforço exigido em um movimento corporal, por mais simples que ele seja. Por outro lado, segundo as leis da física, a água responde na mesma intensidade a uma força aplicada sobre ela, ou seja, a resistência oferecida pela água é proporcional à força do movimento, permitindo assim que qualquer indivíduo

possa (e deva) se exercitar, independentemente do seu nível de condicionamento físico, ou seja: jovens, crianças, idosos, obesos, magros, gestantes, entre outros (SANTOS, 2005). Atrelado a isso, uma das principais vantagens da atividade física aquática, seja ela estática ou em deslocamento, é a redução da frequência cardíaca de repouso, como efeito crônico (KANITZ et al., 2010). Durante a imersão, há o incremento do peso hidrostático que pode ser definido como a diferença da massa corporal e o empuxo que devido à ação de forças que agem simultaneamente retardam o movimento e conseqüentemente exige maior gasto calórico, proporcional a área projetada, o que leva a ocorrência de menor propensão a impactos durante a prática. (SANTOS, 2005).

Nos estudos que abordam a temática exercício físico praticado por indivíduos portadores de AR têm sido observados incontáveis benefícios para os mesmos (AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY SUBCOMMITTEE ON OSTEOARTHRITIS GUIDELINES, 2002; BUCKWALTER et al., 2004; COIMBRA et al., 2002; F. VERHOEVEN et al., 2016) os quais incluem: melhora do fluxo sanguíneo, maior síntese de endorfina, melhor lubrificação articular, incremento no desempenho da mecânica da contração muscular, que juntos melhoram a capacidade funcional do indivíduo. Exercícios praticados especificamente em ambiente aquático promovem maior redução das forças que comprimem as articulações inferiores quando comparados àqueles praticados no solo (BECKER, 1998; BEMENT, 2005; FOSS, 2000; DUARTE, 2013). Como consequência, o impacto sobre o sistema musculoesquelético torna-se menor na água, causando também danos menores e elegendo esse tipo de exercício físico como aquele ideal para ser praticado por pacientes obesos, idosos e portadores de AR.

Sendo assim, a prática da indução da AR intra-articular pelo Zymosan vem se mostrando ser uma importante estratégia em diversos estudos em laboratório, pois favorece a instalação do processo inflamatório que remete a AR; nessa condição pode-se estudar como o exercício físico nas suas formas sistemática e terapêutica age sobre os locais inflamados (no caso articulações) permitindo auxiliar na melhora da qualidade de vida dos indivíduos.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS / CONCLUSÕES

O desenvolvimento do presente trabalho permitiu concluir que:

1- Ratos induzidos com AR e submetidos à prática de exercício físico de natação pelo período de 30 dias (**GT3**) e com diferentes cargas críticas (9%, 13%, 11% e 15%) tiveram os espaços inter-articulares do joelho reduzidos, o que sugeriu que exercícios físicos praticados de forma intensa e com excesso de sobrecarga ao invés de trazer benefícios, trazem prejuízos às articulações, causando danos morfológicos às mesmas e conseqüentemente fisiológicos para o indivíduo portador da doença.

2- Ratos induzidos com AR (**GT5**) submetidos ao exercício físico de natação por 7 dias e sem sobrecarga adicional, apresentaram significativa melhora na estrutura articular do joelho como um todo, uma vez que, fendas, lascas, fissuras, depressões e erosões que antes eram observadas, não o foram após a realização do exercício, indicando que praticar exercício na água (natação) quando de forma amena, branda e suave sem incremento de sobrecarga e por um curto período de tempo (7 dias) pode ser benéfica para as articulações de ratos portadores de AR.

3- Ratos com AR (**GT1** e **GT3**), sedentários e submetidos ao exercício físico de natação por um período de 30 dias com sobrecarga (respectivamente), apresentaram alterações significativas nas articulações do joelho, ou seja, neles foram observados *pannus* reumatóide, desorganização e proliferação celulares, células gigantes de Langhans, o que não ocorreu naqueles que foram induzidos com AR (**GT5**) e submetidos ao exercício físico por um período de 7 dias sem sobrecarga, nos quais, não houve evolução da AR.

4- A combinação de diferentes ferramentas de análise: parâmetro da carga crítica, análises estatísticas, microscopia eletrônica de varredura (MEV), imagens radiográficas (Raios-X) e histologia auxiliam no diagnóstico e, conseqüentemente, na adequação da intervenção terapêutica, quando da indicação de qual e que tipo de exercício físico seria mais seguro, mais eficaz e menos invasivo para melhorar a qualidade de vida de um indivíduo portador de AR.



## 6. REFERÊNCIAS

AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY SUBCOMMITTEE ON RHEUMATOID ARTHRITIS GUIDELINES. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. **Arthritis and Rheumatism**, v.46, p.328-346, 2002.

ARAÚJO, G. G.; et al. Standardization of an experimental periodized training protocol in swimming rats. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 16, n.1, p. 51-56, 2010.

BAKER, M. D. **Walking challenges in moderate knee osteoarthritis: a biomechanical response to medial walkway surface perturbations**. Dalhousie University Halifax, Nova Scotia, 2016.

BARTELS, E. M.; et al. Aquatic exercise for the treatment of knee and hip osteoarthritis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 23, 2007.

BASBAUM, A. I.; et al. Cellular and molecular mechanisms of pain. **Cell**, v. 139, p. 267-284, 2009.

BECK W. R.; et al. Time of day effects on aerobic capacity, muscle glycogen content and performance assessment in swimming rats. **Science and Sports**, v. 29, p. 319-323, 2014.

BECKER, B. E.; COLE, A. J. Aquatic rehabilitation. In: DELISA, J. A.; GANS, B.M. (eds.). **Rehabilitation medicine: principles and practice**. Philadelphia: Lippincott-Raven, p. 887-901, 1998.

BEMENT, M. K.; SLUKA, K. A. Low-intensity exercise reverses chronic muscle pain in the rat in a naloxone-dependent manner. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 86, p. 1736-1740, 2005.

BLANCO, F. J. Osteoarthritis year in review 2014: we need more biochemical biomarkers in qualification phase. **Osteoarthritis and Cartilage**, v. 22, p. 2025-2032, 2014.

BUCKWALTER, J. A.; SALTZMAN, C.; BROWN, T. The impact of osteoarthritis. **Clinical Orthopedics and Related Research**, 427S: S6-S15, 2004.

CHATZITHEODOROU, D.; et al. A pilot study of the effects of high-intensity aerobic exercise versus passive interventions on pain, disability, psychological strain, and serum cortisol concentrations in people with chronic low back pain. **Physical Therapy**, v. 87, n. 3, p. 304-312, 2007.

COIMBRA, I. B.; et al. Consenso brasileiro para o tratamento da osteoartrite (artrose). **Revista Brasileira de Reumatologia**, v.42, p. 371-374, 2002.

CONAGHAN, P. G.; DICKSON, J.; GRANT, R. Care and management of osteoarthritis in adults: summary of a nice guidance. **British Medical Journal**, v. 336, p. 502-503, 2008.

COOK, J. L.; et al. Animal models of cartilage repair. **Bone Joint Research**, v. 3, n. 4, p. 89-94, 2014.

CREMA, M. D.; et al. Articular cartilage in the knee: current MR imaging techniques and applications in clinical practice and research. **Radiographics**, v. 31, p. 37-62, 2011.

DAHLBERG, L.; et al. Cartilage metabolism in the injured and uninjured knee of the same patient. **Annals of Rheumatic Diseases**, v. 53, p. 823-827, 1994.

DEWIRE, P.; EINHORN, T. A. The joint as anorgan: articular cartilage. In: MOSKOWITZ, R.W.; HOWEL, D.S.; ALTMAN, R.D.; BUCKWALTER, J.A.; GOLDBERG, V.M. (eds). **Osteoarthritis**. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company, p. 49-60. 2001.

DI CARLO, F.J.; FIORE, J. V. On Zymosan Composition. **Science**, v. 127, p. 756-757, 1958.

DÍAZ-PEÑAS, R.; CASTRO-SANTOS, P. Genetics of rheumatoid arthritis: a new boost is needed in Latin American populations. **Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)**, v. 56, n. 2, p. 171-177, 2016.

DOMENECH, S. C.; et al. **Standardization of an experimental model suitable for studies on the effect of exercise on arthritis**, Einstein, v.11, p. 76-82, 2013.

DUARTE, V. S.; SANTOS, M. L.; RODRIGUES, K. A.; RAMIRES, J. B.; ARÊAS, G. P. T.; BORGES, G. F. Exercise and osteoarthritis: a systematic review. **Fisioterapia em Movimento**, Curitiba, v. 26, n. 1, p. 193-202, 2013.

EIJKENBOOM, J. J. F. A.; RUNHAAR, J. Exploring the results of a pilot study on the combination of exercise therapy and analgesics for the treatment of osteoarthritis patients with severe pain. **Arthritis Care and Research**, v. 69, p. 763-764, 2017.

ERNSTGÅRD, A.; et al. Health enhancing physical activity in patients with hip or knee osteoarthritis – an observational intervention study. **BMC Musculoskeletal Disorders**, DOI: 10.1186/s12891-017-1394-7, 2017.

FACCI, L. M.; MARQUETTI, R.; COELHO, K. C. Fisioterapia aquática no tratamento da osteoartrite de joelho: série de casos. **Fisioterapia em Movimento**, v. 20, p. 17-27, 2007.

FELSON, D. T. Osteoarthritis: priorities for osteoarthritis research: much to be done. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 10, p. 447-448, 2014.

FERNANDES, A. M.; et al. Similar properties of chondrocytes from osteoarthritis joints and mesenchymal stem cells from healthy donors for tissue engineering of articular cartilage. **Plos One**, v. 8, p. 1-14, e62994, 2013.

FERRELL, B. A.; et al. A randomized trial of walking versus physical methods for chronic pain management. **Aging-Clinical and Experimental Research**, v. 9, n. 1-2, p. 99-105, 1997.

FOSS, M. L.; KETHEYIAN, S. J. **Fox- Bases Fisiológicas do Exercício e do Esporte**. 6<sup>a</sup>. ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

FRASNELLI, M. E.; et al. TLR2 modulates inflammation in Zymosan-induced arthritis in mice. **Arthritis Research & Therapy**, v. 7, p. 370-379, 2005.

GEGOUT, P.; et al. Characterization of Zymosan-induced arthritis in the rat: effects on joint inflammation and cartilage metabolism. **Life Sciences**, v. 17, p. 321-326, 1994.

GOBATTO, C. A.; et al. Avaliações fisiológicas adaptadas a roedores: aplicações ao treinamento em diferentes modelos experimentais. **Revista Mackenzie de Educação Física e Esporte**, v. 7, n. 1, p. 137-147, 2008.

GOBATTO, C. A.; et al. Maximal lactate steady state in rats submitted to swimming exercise. **Companion Animal Practice**, v. 130, n. 1, p. 21-7, 2001.

GOWANS, S. E. Effectiveness of exercise in management of fibromyalgia. **Current Opinion in Rheumatology**. 16. ed., v. 2, p. 138-142, 2004.

HAYDEN, J. A.; VAN TULDER, M. W.; TOMLINSON, G. Systematic review: strategies for using exercise therapy to improve outcomes in chronic low back pain. **Annals of Internal Medicine**, v. 142, n. 9 p. 776-785, 2005.

HOGAN, Q. Animal pain models. **Regional Anesthesia and Pain Medicine**, v. 27, p. 385-401, 2002.

HOY, D.; et al. A systematic review of the global prevalence of low back pain. **Arthritis and Rheumatism**, v. 64, p. 2028-2037, 2012.

HOY, D.; et al. The global burden of musculoskeletal conditions for 2010: an overview of methods. **Annals of Rheumatic Diseases**, v. 73, p. 982-989, 2014.

HUGHES, C. E.; et al. Products resulting from cleavage of the interglobular domain of aggrecan I samples of synovial fluid collected from dogs with early late-stage osteoarthritis. **American Journal of Veterinary Research**, v. 66, p. 1679-1685, 2005.

HUNTER, D. J.; et al. The individual and socioeconomic impact of osteoarthritis. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 10, p.437-441, 2014.

IVERSEN, M. D. Physical therapy for older adults with arthritis: what is recommended? **International Journal of Clinical Rheumatology**, v. 5, p. 37-51, 2010.

JEFFREY, A. K.; et al. Three-dimensional collagen architecture in bovine articular cartilage. **Journal of Bone and Joint Surgery**, v. 73-B, p. 75-801, 1991.

JETHA, A.; et al. Education and employment participation in young adulthood: what role does arthritis play? **Arthritis Care and Research**, v. 69, p. 1582–1589, 2017.

JONES, A. M.; et al. Critical power: implications for determination of  $VO_2$  max and exercise tolerance. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, 42. ed, v. 10, p.1876-1890, 2010.

JONES, G. What's new in osteoarthritis pathogenesis. **International Medicine Journal**, v.46, p. 222-236, 2016.

JORDAN, K. M.; et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). **Annals of the Rheumatic Diseases- The EULAR Journal**, v. 62, p: 1145-1155, 2003.

JUHL, C.; et al. Impact of exercise type and dose on pain and disability in knee osteoarthritis. A systematic review and meta-regression analysis of randomized controlled trials. **Arthritis and Rheumatology**, v. 663, p. 622-636, 2014.

JUNQUEIRA, L. C. U.; JUNQUEIRA, L. M. M. S. **Técnicas básicas de citologia e histologia**. São Paulo: Editora Santos, 1983

KANITZ A. C.; et al. Comparação das respostas cardiorrespiratórias de um exercício de hidroginástica com e sem deslocamento horizontal nos meios terrestre e aquático. **Revista Brasileira de Educação Física e Esporte**, São Paulo, v.24, n.3, p.353-62, 2010.

KAPOOR, M.; et al. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 7, p. 33-42, 2011.

KARNOVSKY, M. J.; A formaldehyde-glutaraldehyde fixative of high osmolarity for use electron microscopy. 1. **Journal of Cell Biology**, v. 27,137 A, 1965.

KEYSTONE, E. C.; et al. Zymosan induced arthritis: a model of chronic proliferative arthritis following activation of the alternative pathway of complement. **Arthritis and Rheumatism**, v. 20, p. 1397-1401,1977.

KIM, H. W.; KWON, Y. B.; HAM, T. B. Acupoint stimulation using bee venom attenuates formalin induced pain behavior and spinal cord expression in rats. **The Journal of Veterinary Medical Science**, v. 65, p. 349-55, 2003.

KUNZ, R. I.; et al. Histomorphometric changes in the knee joint of Wistar rats after remobilization in a water environment, DOI: 10.590/1809-2950/14234922032015 **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 22, n. 3, p.317-324, 2015.

KUPHAL, K. E.; FIBUCH, E. E.; TAYLOR, B. K. Extended swimming exercise reduces inflammatory and peripheral neuropathic pain in rodents. **The Journal of Pain**, v.8, p. 989-897, 2007.

LAURINDO, I. M. M.; et al. **Artrite Reumatóide: Diagnóstico e Tratamento**. Projeto Diretrizes Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2002.

LORENZ, H.; et al. Early and stable upregulation of collagen type II, collagen type I and YKL40 expression levels in cartilage during early experimental osteoarthritis occurs independent of joint location and histological grading. **Arthritis Research and Therapy**, v. 7, R156–65, 2005.

MALM, C. Susceptibility to infections in elite athletes: the S-curve. **Journal of Medicine and Science in Sports**, v. 16, p. 4-6, 2006.

MALMROS, B.; et al. Positive effects of physiotherapy on chronic pain and performance in osteoporosis. **Osteoporosis International**, v. 8, p. 215-221, 1998.

MANCHADO, F. B.; et al. Non-exhaustive test for aerobic capacity determination in swimming rats. **Applied Physiology Nutrition and Metabolism**, v. 31, p. 731 – 736, 2006.

MANCHADO-GOBATTO, F. B. **Protocolos invasivos e não invasivos para avaliação aeróbia e anaeróbia de ratos Wistar**. [Ph.D. Tese]. Universidade de São Paulo, (SP, Brasil), 2007.

MARAGON, L.; et al. Utilization of an hyperbolic model for the determination of critical load in swimming rats. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 34, n. 5, p. 149, 2002.

MCCAIN, G. A.; BELL, D. A.; MAI, F. M. A controlled study of the effects of a supervised cardiovascular fitness training program on the manifestations of primary fibromyalgia. **Arthritis and Rheumatism**, v.31, p. 1135-1141, 1988.

MEHDI, G.; SHAHRAM, S.; ABDOLALI, B. The effect of water exercise program on knee osteoarthritis in middle-aged men. **Journal of Biodiversity and Environmental Science**, v. 5, p. 68-172, 2014.

MICHELON, F. A. Artroscopia: Ferramenta diagnóstica e terapêutica na clínica cirúrgica de equinos atletas. **Publicações em Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 2, p. 222-229, 2008.

MILLS, K.; HUNT, M. A.; FERBER, R. Biomechanical deviations during level walking associated with knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. **Arthritis Care and Research**, v. 65, p. 1643-1665, 2013.

MOGIL, J. S. Animal models of pain: progress and challenges. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 10, p. 283-294. 2009.

MOHAMMADI, M. F.; MOGHADDAM, A. H.; MIRKARIMPUR, H. The effects of a moderate exercise program on knee osteoarthritis in male Wistar rats. **Iranian Journal of Basic Medical Sciences**, v. 16, p. 683-688, 2013.

MONOD, H.; SCHERER, J. The work capacity of a synergic muscular group. **Ergonomics**, v. 8, p. 32-38, 1965.

MOREL, E. A.; ZAGATTO, A. M. Adaptation of the lactate minimum, critical power and anaerobic threshold tests for assessment of the aerobic/anaerobic transition in a protocol specific for table tennis. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 14, n. 6, p. 518-522, 2008.

MORSOLETO, M. J. M. S.; et al. Evaluation of biological agent association anti-TNF induced arthritis and laser therapy: an experimental study. **Microscopy and Microanalysis**, v. 19 p. 61-62, 2013.

MORSOLETO, M. J.; et al. Clinical and morphological evolution of the induced experimental arthritis. In *Rattus norvegicus*. **Brazilian Journal of Morphological Science**, v. 24, p. 75-81, 2007.

MORTON, R. H. The critical power and wholebody bioenergetics models. **European Journal of Applied Physiology**, v. 96, p. 339-354, 2006.

OSLER, W. Rheumatology, past, present and future. **Japi**, v. 60, 2012.

PEDERSEN, B. K.; HOFFMAN-GOETZ, L. Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation. **Physiological Reviews**, v. 80, p. 1055-1081, 2000.

PEETERS, G. M. E. E.; et al. The influence of long-term exposure and timing of physical activity on new joint pain and stiffness in mid-age women. **Osteoarthritis and Cartilage**, v. 23, 34e40, 2015.

REHMAN, M.; et al. Osteoarthritis treatment: an in-depth review of conventional and nonconventional interventions for symptomatic relief and novel disease modifying modalities. **PSM Biological Research**, v. 2, N. 3, p. 97-110, 2017.

RIBEIRO, R. A.; et al. Involvement of resident macrophages and mast cells in the writhing nociceptive response induced by Zymosan and acetic acid in mice. **European Journal of Pharmacology**, v. 387, p. 111-118, 2000.

ROBB, K. A.; et al. A pain management program for chronic cancer treatment related pain: a preliminary study. **Journal of Pain**, v.7, n. 2, p. 82-90, 2006.

ROOS, H.; et al. Cartilage metabolism in the injured and uninjured knee of the same patient. **Annals of Rheumatic Diseases**, v. 53, p. 823-827, 1994.

SANTOS, D. S.; et al. Utilização de um modelo experimental para estudo sobre o toque terapêutico. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 21, 2013a.

SANTOS, J. P. **A fisiologia do exercício e a prática da hidroginástica em idosos**. Monografia (Especialização em Fisiologia e Biomecânica do Movimento), Universidade Veiga de Almeida, Contagem (MG, Brasil), 2005.

SANTOS, J. P.; ARNOSTI, A.; CAMARGO-MATHIAS, M. I. Critical load evaluation in male adult Wistar rats with Zymosan-induced arthritis. **International Journal of Sports Science**, v. 6, p. 237-242, 2016.

SCHMITZ, N.; et al. Basic methods in histopathology of joint tissues. **Osteoarthritis and Cartilage**, v. 18, p. 113-116, 2010.

SHARMA, L.; et al. Knee instability and basic and advanced function decline in knee osteoarthritis. **Arthritis Care and Research**, v. 67, p. 1095-1103, 2015.

SRIKANTH, V. K.; et al. A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. **Osteoarthritis and Cartilage**, v. 13, p. 769-778, 2005.

TAKAHASHI, T.; MUNETA, T.; SEKIYA, I. BMP-7 inhibits cartilage degeneration through suppression of inflammation in rat Zymosan-induced arthritis. **Cell Tissue Research**, v. 344, p. 321-332, 2011.

THYSEN, S.; LUYTEN, F. P.; LORIES, R. J. U. Targets, models and challenges in osteoarthritis research. **Disease Models & Mechanisms**, DOI:10.1242/dmm.016881, 2015.

UTHMAN, O. A.; et al. Exercise for lower limb osteoarthritis: systematic review incorporating trial sequential analysis and network meta-analysis. **BMJ**, DOI: 10.1136/bmj.f5555, 2013.

VAUGHAN-SCOTT, T.; TAYLOR, J. H. The pathophysiology and medical management of canine osteoarthritis. **African Veterinary Association**, v. 28, p. 21-25, 1997.

VERHOEVEN, F.; et al. Activité physique et polyarthrite rhumatoïde. **Revue du Rhumatisme**, v. 83, p. 99–104, 2016.

VIACAVA, P. R.; et al. Effect of aerobic exercise on an experimental model of arthritis. **Clinical and Biomedical Research**, v. 34, n.1, p. 28-39, 2014.

VIERCK, C. J.; et al. The effect of maximal exercise on temporal summation of second pain (windup) in patients with fibromyalgia syndrome. **Journal of Pain**, v. 2, n. 6, p. 334-344, 2001.

WALLER, B. The effect of aquatic exercise on symptoms, function, body composition and cartilage in knee osteoarthritis. **Studies in Sports, Physical Education and Health 250**, University of Jyväskylä, 2016.

WALTER, C.; RENBERG, D. Pathophysiology and Management of arthritis. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**, v. 35, p. 1073-1091, 2005.

WHITESIDE, A.; HANSEN, S.; CHAUDHURI, A. Exercise lowers pain threshold in chronic fatigue syndrome. **Pain**, v. 109, n. 3, p. 497-499, 2004.

WITHALL, J.; et al. Physical activity engagement in early rheumatoid arthritis: a qualitative study to inform intervention development. **Physiotherapy**, 2015.

YUCESOY, B.; et al. Occupation and genetic risk factors for osteoarthritis: a review. **Work**, v. 50, p.2 61-273, 2015.