



Revista
Saúde Integrada
ISSN 2447-7079

EFETIVIDADE DA ASSOCIAÇÃO DO EXERCÍCIO FÍSICO E PLASMA RICO EM PLAQUETAS NA INFLAMAÇÃO ARTICULAR

Viviane Eloisa Bini

Fisioterapeuta. Mestra em Desenvolvimento Comunitário - Unicentro. E-mail: vivianeebini@hotmail.com

Wagner Menna Pereira

Fisioterapeuta. Doutor em Ciências da Saúde – Unicentro. E-mail: wagner.fisio@hotmail.com

Flávio Klinpovous Kerppers

Acadêmico do curso de Farmácia – Unicentro. E-mail: flaviokerppers@gmail.com

Luiza Ferreira Cunha

Acadêmica do curso de Farmácia – Unicentro. Email: luizafecunha@gmail.com

Ivo Ilvan Kerppers

Fisioterapeuta. Doutor em Engenharia Biomédica – Unicentro. E-mail: ikerppers@gmail.com

RESUMO

O tratamento das lesões na cartilagem representam um desafio, devido a sua baixa atividade metabólica, regeneração e reação inflamatória. Investigar os efeitos do plasma rico em plaquetas na inflamação aguda e crônica da cartilagem articular, de forma isolada e em associação ao exercício terapêutico. 44 ratos Wistar divididos em 4 grupos: grupo controle (GCON), grupo tratado-plasma rico em plaquetas (GPRP), grupo tratado-exercício (GEXER) e grupo tratado-plasma rico em plaquetas e exercício (GPRP+EXER), por 3 dias (fase aguda) e 14 dias (fase crônica). A análise microscópica observou a presença ou não de células inflamatórias agudas e crônicas. Realizaram-se testes de normalidade e de significância com 3 dias todos os grupos tratados obtiveram uma diminuição da quantidade de células inflamatórias. Com 14 dias apenas o grupo GPRP+EXER, obteve uma diminuição estatisticamente significativa. Na fase aguda todos os tratamentos foram efetivos, na etapa crônica a associação das terapias se mostra superior para a redução da inflamação articular.

Palavras-chaves: Inflamação; Cartilagem Articular; Exercício; Plasma Rico em Plaquetas; Joelho.

ABSTRACT

The treatment of cartilage lesions represents a challenge due to its low metabolic activity, regeneration and inflammatory reaction.: To investigate the effects of platelet-rich plasma on acute and chronic inflammation of joint cartilage, alone and in association with therapeutic exercise 44 Wistar rats were divided into 4 groups: control group (GCON), group treated-platelet-rich plasma (GPRP), group treated-exercise (GEXER) and the group plasma-plates and exercises (GPRP + EXER), for 3 days (acute phase) and 14 days (chronic phase). Microscopic analysis observed the presence or absence of acute and chronic inflammatory cells. Normality tests and significance tests were performed. with 3 days all treated groups had a decrease in the number of inflammatory cells, For the 14-day period only the GPRP+EXER group had a statistically significant decrease. In the acute phase all the treatments were effective, for the chronic stage, an association of therapies is better to the reduction of inflammation of the joints.

Keywords: Inflammation; Cartilage Joint; Exercise; Platelet-Rich Plasma; Knee.

INTRODUÇÃO

Dentre as estruturas presentes no interior das articulações, destacam-se as cartilagens. A cartilagem articular que recobre e protege o osso subcondral tem propriedades únicas, é avascular, formada por condrócitos, e matriz extracelular que é constituída especialmente por água e macromoléculas, como proteoglicanos e colágenos¹. Esse tecido tem habilidade de suportar grandes forças, absorver choques e facilitar deslizamentos².

Uma vez que a cartilagem é lesionada, sofre um processo gradual de inflamação e degeneração. A prevalência das lesões na cartilagem são frequentes em diversos grupos, como no meio esportivo, com o aumento da idade, afetam cerca de 13% da população acima de 60 anos, em resposta a estímulos metabólicos, genéticos, vasculares e traumáticos, e podem ocorrer em uma única vez ou através de incidência repetida de pequena intensidade^{3,4}.

O tratamento das lesões na cartilagem ainda representam um desafio, devido a sua característica de baixa atividade metabólica, baixa regeneração e uma reação inflamatória com tendência a cronicidade⁵. Inúmeros tratamentos, desde terapias farmacológicas, não farmacológicas, suplementos, abordagens cirúrgicas, e procedimentos que buscam ser minimamente invasivos, como microfraturas e injeções de substâncias autólogas tem o objetivo de restaurar a homeostase da cartilagem, com um processo geralmente longo e com resultados muitas vezes incompletos e limitados⁶.

Uma das terapias muito utilizadas atualmente para auxiliar no tratamento da cartilagem articular é a atividade física, uma terapia não farmacológica que vem sendo amplamente aplicadas para lesões articulares por afetar diversos componentes imunes. Estudos apontam que estímulos biomecânicos de baixa e moderada intensidade estimulam interações celulares e geram sinais intracelulares que minimizam genes pró-inflamatórios em condrócitos, à medida que se for de alta intensidade pode provocar um declínio dessas propriedades^{7,8}.

Desse modo o exercício físico proporciona proteção contra infecções e inflamações, pois interfere em diversos pontos dos processos inflamatórios, propiciando quimiotaxia e acréscimo do potencial de fagocitose das células⁹.

E dentre as novas alternativas para o tratamento da cartilagem está o plasma rico em plaquetas (PRP) que tem sido amplamente explorado^{10,11}.

O plasma rico em plaquetas é o plasma do sangue autólogo com elevada concentração de plaquetas, vem sendo utilizado na prática clínica para estimular a cicatrização de diversos tecidos, pois contém elevada concentração de fatores de crescimento tais como o fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), fator de crescimento transformador- β (β -TGF), fator de crescimento fibroblástico básico (bFGF), fator de crescimento epitelial (EGF) e o endotelial vascular (VEGF), e seu efeito positivo na cartilagem vem sendo estudado para reduzir o tempo de inflamação local reduzindo assim o dano a cartilagem¹²⁻¹⁴.

Segundo Van Buul et al.¹⁵, a liberação do PRP neutraliza os efeitos do ambiente inflamatório em genes que regulam a degradação e formação da matriz em condrócitos humanos, reduz a ativação do factor nuclear kappa B (NFkB), importante na patogênese das lesões articulares.

A influência do PRP na lesão articular se dá justamente por aumentar os fatores de crescimento que fazem parte do processo natural de crescimento e morfogênese, modulando a inflamação e cicatrização, que será acelerada se houver aumento da concentração desses fatores, com maior quimiotaxia, proliferação, diferenciação celular e angiogênese¹⁶.

Contudo, o objetivo deste estudo foi investigar os efeitos do PRP na inflamação aguda e crônica da cartilagem articular, de forma isolada e em associação ao exercício terapêutico.

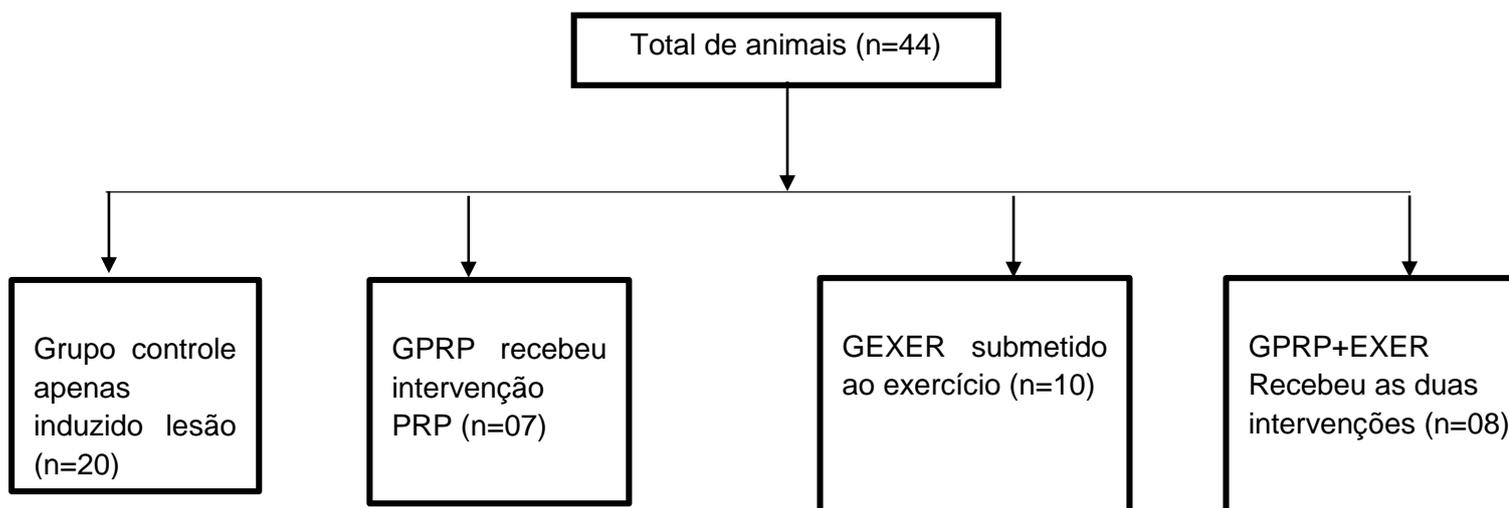
MÉTODOS

Trata-se de um estudo experimental controlado, realizado no laboratório de Neuroanatomia e Neurofisiologia, no Campus CEDETEG, da Universidade Estadual do Centro-Oeste – UNICENTRO, localizado na cidade de Guarapuava, PR. Todos os experimentos foram conduzidos segundo as normas de Comissão de Ética no Uso de Animais, conforme parecer de autorização 025/2017.

Foram utilizados 44 ratos, Wistar, machos, pesando entre 180 e 250 gramas, provenientes do Biotério da Universidade Estadual de Londrina– UEL/PR. Os animais foram mantidos em gaiolas de acrílico, com 4 animais cada, sendo-lhes permitido livre acesso à ração específica para roedores e à água ad libitum, durante todo o período do experimento. Os animais foram mantidos em ciclo claro/escuro de 12 h (luzes ligadas de 7 h às 19 h) sob temperatura de $23^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ no laboratório de Neuroanatomia e Neurofisiologia da Universidade Estadual do Centro-Oeste - UNICENTRO/PR.

Os animais foram divididos em 4 grupos, separados por siglas onde em cada grupo, a metade (50%) dos animais, sofreram eutanásia com 3 dias para analisar os efeitos agudos, e a outra metade (50%) dos animais restantes, com 14 dias para analisar os efeitos crônicos.

O grupo que foi procedido como controle (GCON) contou com 10 animais para a fase aguda e 10 para a crônica e sofreu apenas a lesão sem tratamento. No Grupo GPRP foi induzido o processo inflamatório intra-articular e posteriormente apenas a aplicação do PRP, havia 4 animais na fase aguda e 3 na fase crônica, no grupo GEXER que contou com 5 animais tanto para a fase aguda quanto crônica, foi induzido o processo inflamatório intra-articular e posteriormente apenas o exercício, já o grupo que recebeu a indução do processo inflamatório intra-articular com aplicação de PRP associado com exercício foi denominado GPRP+EXER e continha 4 animais na fase aguda e 3 na fase crônica. A ilustração da divisão dos grupos está disposta a figura



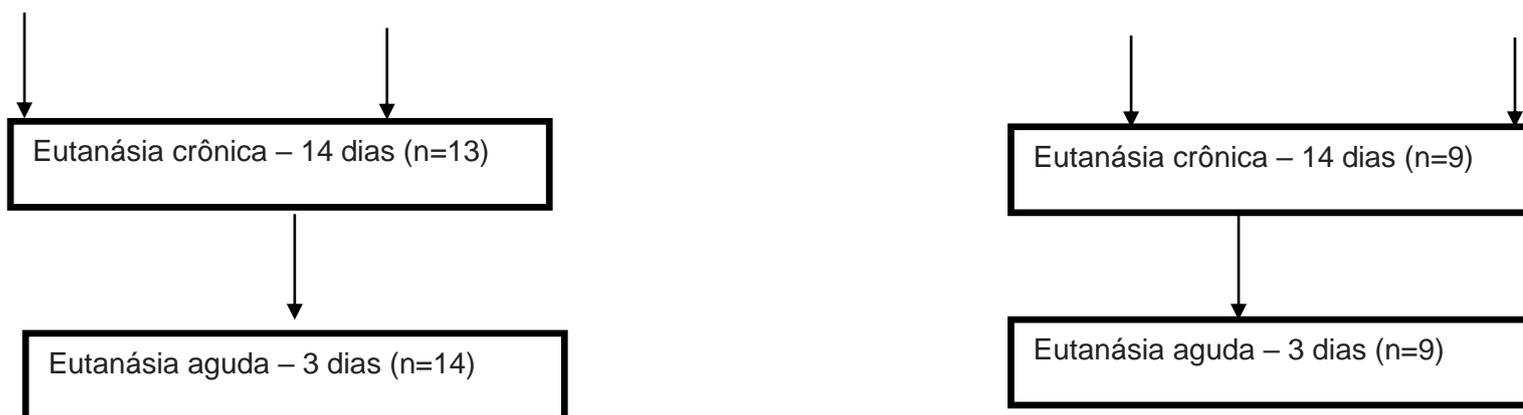


Figura 1. Fluxograma da alocação dos animais e os respectivos grupos e fases de lesão.

Para obtenção do PRP, foi utilizado o mesmo protocolo realizado por Mendonça (2001). Os animais foram anestesiados com 80 mg/kg de ketamina e 15 mg/kg de Xilazina por via intraperitoneal, com seringa descartável, após isso, foi coletado 2 ml de sangue através de punção cardíaca. O sangue foi transportado para um tubo de coleta a vácuo de 4,5ml contendo EDTA como anticoagulante. Após a homogeneização o tubo foi centrifugado a uma velocidade de 1800 rpm por 10 minutos, a uma temperatura de 25°C.

Depois do processo de centrifugação foi possível distinguir duas camadas distintas no tubo, as hemácias ao fundo e o plasma sobrenadante. Foram removidos 500µL do plasma com pipeta graduada e depositado em um tubo Ependorf de plástico estéril, o mesmo congelado e mantido em -14°C para uso posterior, injetado pontualmente no local da lesão, na quantidade de 10 µL.

Antes de iniciar o exercício físico, os animais passaram por uma adaptação que consistiu de corridas diárias, 5 dias antes de iniciar os procedimentos, por um período de 5 dias, 5 minutos/dia a uma velocidade de 14m/min, com intuito de reduzir o estresse causado pela corrida¹⁷.

Após o período de adaptação, os animais realizaram exercícios na esteira por 3 ou 14 dias consecutivos, com temperatura ambiente ou de 25 graus Celsius, em esteira ergométrica Movement®, durante 5 minutos. Com base no estudo realizado por Cifuentes et al.¹⁸, os animais realizaram o exercício de corrida à uma velocidade de 14m/min (Figura 2).



Figura 2. Realização do exercício físico pelos animais na esteira.

Para a indução da inflamação articular os animais foram novamente anestesiados com 80 mg/kg de ketamina e 15 mg/kg de Xilazina por via intraperitoneal, realizada a tricotomia e antissepsia com Polvedine, como procedimentos preparatórios. Em seguida, foi administrado na região intra-articular do joelho direito a quantidade de 50 μ l de adjuvante de Freud completo (Sygma-Aldrich)¹⁹. Foi observado o modelo característico de inflamação, edema e claudicação, sendo assim indicativo da presença de ação inflamatória.

Na obtenção de órgãos para análise histopatológica os animais foram sacrificados com 3 dias pós lesão, para observação dos efeitos agudos dos procedimentos, e foi realizado o óbito dos animais restantes com 14 dias de lesão, para a análise dos efeitos crônicos dos procedimentos realizados. Após os óbitos, a articulação foi fixada em formol tamponado e, após 24 horas, desidratados em álcool 70% e clarificados em xilol.

Os órgãos foram inclusos em blocos de parafina e cortes de 5 μ m de espessura foram obtidos com o auxílio de um micrótomo. Os cortes foram dispostos em lâminas e incubados a 50 graus para fixação. Em seguida, foram lavados em xilol para retirar o excesso de parafina e reidratados com concentrações decrescentes de álcool (absoluto 80%). Os cortes reidratados foram corados com hematoxilina e eosina (H&E) desidratados com concentrações crescentes de álcool (de 80% ao absoluto), lavados com xilol e cobertos com lamínulas para posterior análise microscópica¹⁰.

RESULTADOS

A análise microscópica foi feita de forma qualitativa com o auxílio de um patologista experiente, sendo observada em todas as peças a presença ou não de células inflamatórias agudas e células inflamatórias crônicas (figura 3).

Para qualificar a presença dessas células nas peças analisadas foi dado um escore de classificação a partir da pontuação proposta por Kartus et al.²⁰ e Dragoo et al.²¹ em que a pontuação varia de 0 a 3 e corresponde ao aumento da resposta inflamatória, o escore 0 representa a falta de inflamação (menos que 50 células inflamatórias), 1 para discreta inflamação (entre 50 e 99 células inflamatórias), 2 para

moderada inflamação (entre 100 e 149 células inflamatórias), e 3 para quantidade elevada de infiltrado inflamatório (quantidade maior que 150 células inflamatórias).

Para a análise estatística, utilizou-se o software SPSS versão 21. Realizaram-se testes de normalidade, sendo ele o teste kolmogorov-smirnov para analisar o comportamento dos dados, os quais foram paramétricos e a partir disso foi utilizado o teste de significância, teste t, considerando $p < 0,05$ como valor de significância na comparação entre os grupos.



Figura 3. Microscopia histológica mostrando a fase aguda do tecido articular (A e B), e fase crônica (C e D).

Na avaliação histológica, para qualificar a inflamação aguda, foi utilizado a presença de células polimorfonucleares, principalmente neutrófilos que atuam aproximadamente dois a três dias, ou seja, estão envolvidos nas fases iniciais da inflamação, caracterizando a inflamação aguda^{22,23}.

A tabela 1 ilustra os valores obtidos na comparação dos grupos tratados com o grupo controle, e os respectivos p valores. Observa-se que todos os grupos que foram submetidos aos tratamentos, obtiveram uma diminuição da quantidade de células inflamatórias em relação ao grupo controle. Após a utilização de uma única dose de PRP isolado (GPRP), havia uma quantidade significativamente menor de células inflamatórias agudas na articulação ($p=0,044$)* demonstrando que a utilização do PRP isolado foi efetivo ao auxiliar em uma resposta inflamatória mais branda. O mesmo aconteceu com o GEXER ($p=0,04$)* e para a associação das intervenções GPRP + GEXER ($p=0,000$)*.

Tabela 1

Valores da comparação da quantidade de células inflamatórias agudas (Polimorfonucleares), dos grupos tratados em relação ao grupo controle.

Agudo (3dias)	GCON	GPRP x GCON	GEXER x GCON	GPRP+EXER x GCON
Média	2,875	1,000	0,000	0,000
Desvio Padrão	0,354	1,414	0,000	0,000
Inflamação aguda	-	($p=0,044$)*	($p=0,04$)*	($p=0,000$)*

Legenda : *Significância estatística.

Na avaliação histológica para quantificar a inflamação crônica, foi utilizado a presença de células mononucleares, composta por macrófagos, plasmócitos e linfócitos característicos nessa fase da inflamação. Os macrófagos produzem citocinas que são importantes para recrutar leucócitos, interleucina 1 (IL-1) e fator de necrose tumoral (TNF) que prolongam essa resposta inflamatória²³.

A tabela 2 ilustra os valores obtidos na comparação do grupo controle com os grupos tratados por 14 dias, e os respectivos p valores. Observa-se que na comparação com o grupo controle, apenas o grupo que foi submetido à associação das duas terapias (GPRP+EXER), obteve uma diminuição estatisticamente significativa ($p=0,016$)*, enquanto os grupos que foram submetidos aos tratamentos isolados (GPRP) e (GEXER), obtiveram uma redução da quantidade de células inflamatórias crônicas, porém sem diferença estatística.

Tabela 2
Valores da comparação da quantidade de células inflamatórias crônicas analisadas com 14 dias (Mononucleares), do grupo controle em relação aos grupos tratados.

Crônico (14 dias)	GCON	GCON X GPRP	GCON X GEXER	GCON X GPRP+EXER
Média	1,143	1,500	2,600	2,333
Desvio Padrão	1,345	0,707	0,548	0,577
Inflamação Crônica	-	($p=0,430$)	($p=0,476$)	($p=0,016$) *

Legenda : *Significância estatística.

DISCUSSÃO

No presente estudo os efeitos do PRP e exercício físico na lesão articular aguda e crônica foram avaliados de forma isolada e associada. Bons resultados foram demonstrados com a utilização de ambas as terapias para redução da reação inflamatória na cartilagem articular. Estudos já investigaram o uso do plasma rico em plaquetas e testaram seu potencial para o reparo da cartilagem articular, com achados significativos, tanto em uma configuração de lesão aguda quanto crônica²⁴.

Durante o processo inflamatório articular o tecido sinovial apresenta intenso infiltrado celular, caracterizado principalmente por células polimorfonucleares, linfócitos e macrófagos que produzem diferentes mediadores químicos, além de enzimas metaloproteinases que favorecem a destruição da cartilagem²⁵.

Carneiro et al.¹⁰, demonstraram em seu estudo com lesão articular em ovelhas que o PRP proporcionou um tecido com mais da metade da espessura do tecido normal em 60% dos espécimes, dois joelhos do grupo tratado mostraram uma restauração completa da superfície articular, além disso, o aspecto histológico do tecido regenerado dos joelhos tratados ficou mais próximo da cartilagem normal em comparação com os não tratados em que o tecido parecia fibroso.

No presente estudo, o efeito da redução da inflamação articular aguda com o plasma rico em plaquetas foi demonstrado através da atenuação das células polimorfonucleares em um período de 3 dias, com apenas uma dose que foi injetada logo após a lesão. A redução da presença de células inflamatórias agudas nos grupos

tratados, pode ser justificada pelos fatores já mencionados por Liu et al.²⁶, que demonstraram em seu estudo, que o PRP injetado 3 dias após a lesão, uma vez por semana por 3 semanas consecutivas, reduz a reação inflamatória articular de forma efetiva, diminuindo o nível de IL-1 que induz reação de fase aguda e a atividade NFkB que suprime a expressão de ciclo-oxigenases que é um fator importante na regulação inflamatória.

Na presente pesquisa quando associado o plasma rico em plaquetas e o exercício físico houve diminuição significativa da inflamação articular tanto para células polimorfonucleares quanto mononucleares. Os efeitos benéficos de um programa de exercício físico nas lesões articulares são justificados devido aos estímulos da tensão biomecânica moderada possibilitarem interações celulares, e por sua habilidade de suprimir e inibir os sinais mediadores pró-inflamatórios, além de elevar a regulação da síntese de proteoglicanos e colágenos que é inibida em uma articulação inflamada²⁷.

Estudos concordam que o exercício com intensidade moderada é ideal para inibir a atividade pró-inflamatória^{8,18} demonstraram um efeito anti-inflamatório do exercício moderado da esteira em modelo experimental com lesão articular, pela interação de macrófagos, neutrófilos e fibroblastos, diminuição de citocinas inflamatórias como o NFkB na articulação. Mohammadi et al.²⁸, também demonstraram que o exercício moderado na esteira por 28 dias com velocidade de 18 m/min, exerce uma influência positiva na osteoartrite em modelo experimental suprimido os mediadores inflamatórios.

No presente estudo ficou demonstrado que a redução das células polimorfonucleares pode ser feita com o uso do plasma rico em plaquetas, explorando o período inicial da liberação de fatores de crescimento, em dose única, assim como com a utilização do exercício físico por 3 dias ou a associação de ambas as terapias.

Analisando os achados da fase crônica, correspondendo aos 14 dias após a lesão, o presente estudo demonstra que o plasma rico em plaquetas isolado não se mostrou eficiente para a redução significativa das células mononucleares. Este resultado contrapõem-se a estudos em que plasma rico em plaquetas foi efetivo por um período de tempo maior, como os resultados demonstrados por Lippross et al.²⁹, em que o plasma rico em plaquetas foi injetado nas articulações após 2 semanas de lesão e demonstrou a redução da inflamação em modelo de lesão articular do joelho através da atenuação de interleucina-1 β (IL-1 β), da interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF α). O fato do plasma rico em plaquetas ter sido injetado 2 semanas após a lesão pode sugerir a melhora que o estudo citado apresentou, o que não ocorreu na presente pesquisa, onde o plasma foi injetado imediatamente a lesão causada na articulação.

Em geral, os fatores de crescimento liberados pelo PRP variam, isso permite explicar o seu tempo de ação. Anitua, Zalduendo, Alkhraisat e Orive³⁰, mostraram que, a formação do PRP após uma única centrifugação, libera 70% dos fatores de crescimento em até 3 dias, e que pode atingir um platô em até 7 dias, o que explica a eficiência do PRP na fase inicial do presente estudo. Em contrapartida, o tratamento com PRP demonstrado por Milano et al.³¹ e Serra et al.³², mostrou uma abordagem positiva na resposta anti-inflamatória do defeito da cartilagem em um período que 6 meses e 19 semanas respectivamente, após esse período não houve melhores resultados que os grupos controles.

Um dos fatores que pode justificar a ineficácia do PRP isolado, na fase crônica (14 dias) no presente trabalho, pode ser o fato da heterogeneidade relacionada a produção, conteúdo celular, armazenamento, forma e quantidade de aplicações do PRP. A quantidade e a dose da aplicação são fatores importantes, já que o resultado final depende do período em que os fatores de crescimento permanecem sendo liberados e da associação do mesmo com outras terapias²⁴.

Uma reação inflamatória de amplitude e tempo adequado é essencial para o controle da cronicidade das lesões articulares, já que o equilíbrio entre a destruição e reparação é afetado pelo aumento da expressão de citocinas inflamatórias como o TNF alfa, e interleucinas, que contribuem para a patogênese e degradação da articulação, portanto a redução da inflamação na cartilagem reduz as células que degradam sua matriz^{12,28}. No presente estudo ficou demonstrado que na inflamação crônica o ideal é a associação das terapias pela potencialização dos fatores de crescimento na supressão dos mediadores inflamatórios pelo exercício físico.

A presente pesquisa apresentou algumas limitações, a amostra de animais por grupo foi limitada e não foi realizada a contagem celular do sangue total, visto que quanto maior o número de plaquetas na preparação do plasma e maior o número de animais, melhores são os resultados alcançados. O período de 14 dias para a inflamação crônica pode não ter sido suficiente para acompanhar a evolução desse processo.

Outro ponto a ser observado foi a realização de apenas uma centrifugação para a obtenção do plasma rico em plaquetas, há uma discussão em relação a isso, dado que alguns estudos relatam que uma dupla centrifugação permitiria uma concentração maior de plaquetas, junto com um teor maior de leucócitos. Estudos futuros podem ser realizados comparando intervenções com plasma rico em plaquetas ativado e não ativado, com uma ou dupla centrifugação, para esclarecer questões do protocolo de produção do mesmo, assim como estudos com metodologias de análise de dados mais aprofundada e específica, tais como leitura de picosírius, e análises de imunohistoquímica.

CONCLUSÃO

Conclui-se que na fase inicial da inflamação o plasma rico em plaquetas em dose única é efetivo para redução da inflamação articular aguda, assim como o exercício físico e a associação das terapias. Para a fase crônica a associação das terapias se mostra mais efetiva para a redução da inflamação articular.

REFERÊNCIAS

ANITUA, E., ZALDUENDO, M. M., ALKHRAISAT, M. H., ORIVE, G. Release kinetics of platelet-derived and plasma-derived growth factors from autologous plasma rich in growth factors. *Annals of Anatomy*. v. 195, p.461-6, 2013.

BENDINELLI, P., MATTEUCCI, E., DOGLIOTTI, G., CORSI, M. M., BANFI, G., MARONI, P., DESIDERIO, M. A. Molecular basis of anti-inflammatory action of platelet-rich plasma on human chondrocytes:

mechanisms of NF-κB inhibition via HGF. *Journal of Cellular Physiology*. v. 225, p.757-66, 2010.

BOSWELL, S. G., COLE, B. J., SUNDMAN, E. A., KARAS, V., FORTIER, L. A. Platelet-rich plasma: a milieu of bioactive factors. *Arthroscopy*. v. 28, p.429-439, 2012.

BASTIAANSEN-JENNISKENS, Y. M., KOEVOET, B. W., BART, A. C. W., LINDEN, J. C. V., ZUURMOND, A. M., WEINANS, H., VERHAAR, J. A. N., OSCH, G. J. V. M., DEGROOT, J. Contribution of collagen network

- features to functional properties of engineered cartilage. *Osteoarthritis and Cartilage*. v. 16, p.359-366, 2008.
- CARNEIRO, M., BARBIERI, C. H., NETO, J.B. O gel de plasma rico em plaquetas propicia a regeneração da cartilagem articular do joelho de ovelhas. *Acta Ortopédica Brasileira*. v. 21, p.80-86, 2013.
- CAVALCANTI FILHO, M. M. C., DOCA, D., COHEN, M., FERRETI, M. Atualização no diagnóstico e tratamento das lesões condrais do joelho. *Revista Brasileira de Ortopedia*. v. 47, p.12-20, 2012.
- CIFUENTES, D. J., ROCHA, L. G., SILVA, L. A., BRITO, A. C., RUEFF-BARROSO, C. R., PORTO, L. C., PINHO, R. A. Decrease in oxidative stress and histological changes induced by physical exercise calibrated in rats with osteoarthritis induced by monosodium iodoacetate. *Osteoarthritis Cartilage*. v. 18, p.1088-95, 2010.
- D'ÉLIA, C. O., REZENDES, M. U., BITARA, A. C., TATSUI, N., PÉCORAS, J. R., CAMANHOS, G. L. O uso do PRP associado ao aspirado de medular óssea na osteotomia tibial tipo PUDDU. *Revista Brasileira de Ortopedia*. v. 44, n. 6, p.508-512, 2009.
- DRAGOO, J. L., BRAUN, H. J., DURHAM, J. L., RIDLEY, B. A., ODEGAARD, J. I., LUONG, R., ARNOCZKY, S. P. Comparison of the acute inflammatory response of two commercial platelet-rich plasma systems in healthy rabbit tendons. *American Journal of Sports Medicine*. v. 40, p.1274-1281, 2012.
- DIAS, R. G. *Caracterização da inflamação articular induzida por fosfolipase A2- Grupo IIA: Determinação das alterações histopatológicas, comportamentais e medicação química*. Tese de Doutorado em farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo- São Paulo. 2010.
- HEINJINK, A., GOMOLL, A. H., MADRY, H., DROBNIC, M., FILARDO, G., ESPREGEUIRA-MENDES, J., DIJK, C. N. V. Biomechanical considerations in the pathogenesis of osteoarthritis of the knee. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. v.20, p.423-435, 2012.
- IKING-KONERT, C., OSTENDORF, B., SANDER, O., JOST, M., WAGNER, C., JOOSTEN, L., SCHNEIDER, M., HANSCH, G. M. Transdifferentiation of polymorphonuclear neutrophils to dendritic-like cells at the site of inflammation in rheumatoid arthritis: evidence for activation by T cells. *Annals of the Rheumatic Diseases, BMJ Journals*. v. 64, p.1436-1442, 2005.
- KON, E., FILARDO, G., DROBNIC, M., MADRY, H., JELIC, M., VAN DIJK, N., DELLA VILLA, S. Non-surgical management of early knee osteoarthritis. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. v. 20, p.436-49, 2012.
- KON, E., FILARDO, G., DI MATTEO, B., MARCACCI, M. PRP for the treatment of cartilage pathology. *The Open Orthopaedics Journal*. v. 3, p.120-8, 2013.
- KARTUS, J., MOVIN, T., PAPADOGIANNAKIS, N., CHRISTENSEN, L. R., LINDAHL, S., KARLSSON, J. A radiographic and histologic evaluation of the patellar tendon after harvesting its central third. *American Journal of Sports Medicine*. v. 28, p.218-226, 2000.
- KNOBLOCH, T. J., MADHAVAN, S., NAM, J., AGARWAL, S. J. R., AGARWAL, S. Regulation of chondrocytic gene expression by biomechanical signals. *Critical Reviews™ in Eukaryotic Gene Expression*. v. 18, p.139-50, 2008.
- LIEBERTHA, J., SAMBAMURTHY, N., SCANZELLO, C. R. Inflammation in Joint Injury and Post-Traumatic Osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. v. 23, p.1825-1834, 2015.
- LIU, J., SONG, W., YUAN, T., XU, Z., ZHANG, J. W. C. A Comparison between Platelet-Rich Plasma (PRP) and Hyaluronate Acid on the Healing of Cartilage Defects. *PLoS One*. v. 9:e97293, 2014.
- LIPPROSS, S., MOELLER, B., HAAS, H., TOHIDNEZHAD, H., STEUBESAND, N., WRUCK, C. J., KURZ, B., SEEKAM, VAROGA, D. Intraarticular injection of platelet-rich plasma reduces inflammation in a pig model of rheumatoid arthritis of the knee joint. *Arthritis & Rheumatism*. v. 63, p.3344-53, 2011.
- MILANO, G., DERIU, L., SANNA PASSINO, E., MASALA, G., SACCOMANNO, M. F., POSTACCHINI, R., FABBRICIANI, C. The effect of autologous conditioned plasma on the treatment of focal chondral defects of the knee An experimental study. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. v. 24, p.117-24, 2011.
- 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.
- PETERSEN, A. M. W., PEDERSEN, B.K. The anti-inflammatory effect of exercise. *Journal of Applied Physiology*. v. 98, p.1154-62, 2005.
- SERRA, C., SOLER, C., CARRILLO, J. M., SOPENA, J. J., REDONDO, J. I., CUGAT, R. Effect of autologous platelet-rich plasma on the repair of full-thickness articular defects in rabbits. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. v. 21, p.1730-6, 2013.
- SILVA, F. O. C., MACEDO, D. V. Exercício físico, processo inflamatório e adaptação: uma visão geral. *Revista Brasileira de Cineantropometria e Desempenho Humano*. v. 13, p.320-328, 2011.
- TERRA, R., DA SILVA, S. A. G., PINTO, V.S., DUTRA, P.M.L. Efeito do exercício no sistema imune: resposta, adaptação e sinalização celular. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. v. 18, p.208-214, 2012.
- TORRES, L., LIMA, J. F. T., DE SOUZA, F. B., RAMALHO, J. A., MORAES, L., DINIZ, M. F. F. M. Tratamento da Osteoartrose Experimental em Joelhos de Ratos com Extrato Hidroalcoólico do Cisampelos *Sympodialis Eichl*. *Revista Brasileira de Ciências da Saúde*. v. 13, p.26-32, 2009.
- VELOSA, A. P. P., OLIVEIRA, A. M., CARRASCO, S., CAPELOZZI, V. L.,

TEODORO, W. R., YOSHINARI, N. H. Meniscectomia Parcial como Modelo Experimental de Osteoartrite em Coelhos e Efeito Protetor do Difosfato de Cloroquina. *Revista Brasileira de Reumatologia*. v.47, p.401-410, 2007.

VAN BUUL, G. M., KOEVOET, W. L., KOPS, N., BOS, P. K., VERHAAR, J.A., WEINANS, H., BERNSEN, M. R., VAN OSCH, G. J. Platelet-rich plasma releasate inhibits inflammatory processes in osteoarthritic chondrocytes. *American Journal of Sports Medicine*. v. 39, p.2362-70, 2011.

VANNINI, F., DI MATTEO, B., FILARDO, G. Platelet-rich plasma to treat ankle cartilage pathology - from translational potential to clinical evidence: a systematic review. *Journal of Experimental Orthopaedics*. v. 2, p.1-10, 2015.

YANG, Y., WANG, Y., KONG, Y., ZHANG, X., LUNHAO BAI, L. The effects of different frequency treadmill exercise on lipoxin A4 and articular cartilage degeneration in an experimental model of monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis in rats. *PLOS One*. v.12, n.6: e0179162, 2017.

YANG, Y., WANG, Y., KONG, Y., ZHANG, X., LUNHAO BAI, L. The effects of different frequency treadmill exercise on lipoxin A4 and articular cartilage degeneration in an experimental model of monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis in rats. *PLOS One*. v.12, n.6: e0179162, 2017.

. ZHANG, Y., JORDAN, J. M. Epidemiology of osteoarthritis. *Clinics in Geriatric Medicine*. v. 26, p.355-69, 2010.