



ELSEVIER

# REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

[www.reumatologia.com.br](http://www.reumatologia.com.br)SOCIEDADE BRASILEIRA  
DE REUMATOLOGIA

## Artigo original

# Efeitos de um minuto e dez minutos de deambulação em ratos com artrite induzida por adjuvante completo de Freund sobre os sintomas de dor e edema

Raquel Pinheiro Gomes<sup>a</sup>, Elisângela Bressan<sup>b</sup>, Tatiane Morgana da Silva<sup>a</sup>,  
Monique da Silva Gevaerd<sup>a</sup>, Carlos Rogério Tonussi<sup>b</sup>, Susana Cristina Domenech<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>Laboratório de Análises Multissetorial, Departamento de Ciências da Saúde, Centro de Ciências da Saúde e do Esporte, Universidade do Estado de Santa Catarina (UESC), Florianópolis, SC, Brasil

<sup>b</sup>Laboratório de Neurobiologia da Nocicepção, Departamento de Farmacologia, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil

## INFORMAÇÕES

### Histórico do artigo:

Recebido em 9 de fevereiro de 2013

Aceito em 14 de julho de 2013

### Palavras-chave:

Atividade-física

Artrite

Incapacitação articular

CFA

## RESUMO

Este estudo avaliou o efeito de dois protocolos de exercício na nocicepção, edema e migração celular em ratos com artrite induzida por CFA. Ratos Wistar fêmeas (200 – 250 g, n = 50) foram induzidos à monoartrite por adjuvante completo de Freund (CFA, *Mycobacterium butyricum*; 0,5 mg/mL; 50 µL) na articulação do joelho direito (TF; n = 24) ou tornozelo direito (TT; n = 26). A incapacitação articular foi mensurada pelo tempo de elevação da pata (TEP; s) em 1 minuto de avaliação. O edema do joelho ou tornozelo foi avaliado pela medida do diâmetro articular (AD, cm) e pelo edema de pata (EP, mL), respectivamente. Ambos foram avaliados durante 10 dias consecutivos. Dois protocolos de exercício foram realizados: (a) exercício constante (TF, n = 6; TT, n = 6), realizando 1 minuto diário de exercício no cilindro (3 r.p.m.); (b) exercício variável (TF, n = 6; TT, n = 7), exercício com aumento de 1 minuto por dia, totalizando 10 minutos no último dia. Os grupos-controle (TF, n = 12; TT, n = 13) não realizaram exercício. Após 10 dias, os animais foram eutanasiados para contagem total (células/mm<sup>3</sup>) e diferencial (mononucleares e polimorfos nucleares; células/mm<sup>3</sup>) de leucócitos do tecido inflamado. O exercício variável inibiu a incapacitação e o edema em ambas as articulações. Entretanto, reduziu a migração total de leucócitos apenas na articulação TF. O exercício constante inibiu o edema nas duas articulações e reduziu a migração total de leucócitos da articulação TT. Porém, não reduziu a incapacitação. O exercício variável pareceu ser mais efetivo em reduzir os parâmetros inflamatórios em comparação com o exercício constante.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [scdomenech@gmail.com](mailto:scdomenech@gmail.com) (S.C. Domenech).

0482-5004/\$ - see front matter. © 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2014.03.001>

## Effects of one minute and ten minutes of walking activity in rats with arthritis induced by complete Freund's adjuvant on pain and edema symptoms

### ABSTRACT

#### Keywords:

Physical activity  
Arthritis  
Articular incapacitation  
CFA

This study evaluated the effects of two protocols of exercise on nociception, edema and cell migration in rats with CFA-induced arthritis. Female Wistar rats (200 – 250 g, n = 50) was monoarthritis-induced by complete Freund's adjuvant (CFA; *Mycobacterium butyricum*, 0.5 mg/mL; 50  $\mu$ L) into the right knee joint (TF; n = 24) or right ankle joint (TT; n = 26). Incapacitation was measured by the paw elevation time (TEP; s) in 1-min periods of observation. The edema of the knee or ankle joints was evaluated by the variation of the articular diameter (DA, cm) and by the paw volume variation (EP, mL), respectively. Both were measured during 10 consecutive days. Two protocols of exercise were performed: (a) in the constant exercise group (TF, n = 6; TT, n = 6) performing 1 minute of daily exercise on the cylinder; (b) variable exercise group (TF, n = 6; TT, n = 7), the exercise increased by 1 minute per day. The control groups (TF, n = 12; TT, n = 13) didn't perform the exercise. After 10 days, the animals were euthanized for total (CT; cells/mm<sup>3</sup>) and differential leukocyte counts (mononuclear — MON, and polymorphonuclear — PMN, cells/mm<sup>3</sup>) of the articular inflammatory exudate. The variable exercise protocol inhibited incapacitation and edema for both joints. However, cell migration decreased only in the TF. The constant exercise reduced edema in both joints, and cell migration was decreased in the TT. However, the incapacitation was not reduced. Variable exercise seemed to be more effective in reducing the inflammatory parameters than constant exercise.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

## Introdução

Considerando as limitações funcionais decorrentes da artrite reumatoide (AR), o diagnóstico precoce e o início imediato ao tratamento são fundamentais para o controle da atividade da doença e para a prevenção de incapacidade funcional e lesões articulares irreversíveis.<sup>1</sup> Na prática clínica, normalmente o paciente inicia o tratamento na fase aguda apenas com medidas analgésicas e, após a diminuição dos sintomas de dor e edema, tem início a fase de fortalecimento com cuidados na proteção articular. Apenas numa fase tardia o paciente inicia o recondicionamento físico.<sup>1</sup> Até pouco tempo atrás, profissionais da saúde (médicos, fisioterapeutas e outros) sugeriam que seus pacientes com AR evitassem exercícios e mantivessem o repouso.<sup>2</sup> Entretanto, ainda se aconselha a não realizar exercícios durante as crises.<sup>3</sup> No entanto, a natureza crônica da AR leva à inatividade, que pode acarretar fraqueza muscular, rigidez articular e limitação dos movimentos articulares.<sup>4</sup>

Estudos publicados por Vlieland sugerem que pacientes com artrite reumatoide podem se beneficiar com segurança de atividades físicas.<sup>5</sup> Shih e cols. também argumentam que a prática da atividade física tem apresentado benefícios para indivíduos com AR por diminuir significativamente a dor, melhorando a marcha e a função geral.<sup>6</sup> Sendo assim, a atividade física parece estar associada a uma melhor qualidade de vida entre indivíduos com artrite.<sup>7</sup> Considerando o grau de comprometimento físico e mental, o potencial incapacitante da AR e a melhora da qualidade de vida gerada pela prática de atividade física, tornam-se necessárias pesquisas que verifiquem qual a influência do exercício no quadro clínico funcional de pacientes com esta afecção, mesmo em pequenas doses diárias de movimento.

Pesquisas realizadas em humanos são difíceis de ser controladas, pois testes repetidos tornam-se extenuantes e a ingestão de medicamentos ou hábitos diários pode interferir no processo inflamatório e na resposta ao exercício. Estudos *in vivo* realizados em animais, utilizando-se modelos experimentais de indução de artrite, podem gerar maiores informações sobre essa problemática. A artrite induzida por Adjuvante Completo de Freund (CFA) é um modelo adequado, pois mimetiza os sinais e sintomas da AR humana, incluindo as mudanças histopatológicas, a infiltração celular, a hipersensibilidade e o edema da articulação afetada.<sup>8</sup> Desse modo, este estudo objetiva avaliar o efeito da deambulação diária, com duração de 1 minuto e 10 minutos, sobre os parâmetros de incapacitação, edema articular e migração de leucócitos na articulação do joelho ou tornozelo de ratas com artrite induzida por CFA.

## Materiais e métodos

### Animais

Os experimentos foram realizados utilizando ratos Wistar fêmeas (250 – 300 g), com idade aproximada de dois meses, alocados em caixas padronizadas contendo seis animais por caixa, acondicionados a uma temperatura controlada (20  $\pm$  1)°C e submetidos à iluminação artificial com ciclo claro/escuro de 12 h. Os animais foram alimentados com ração padronizada e água *ad libitum*. Todos os experimentos foram conduzidos de acordo com as diretrizes éticas da Associação Internacional para Estudo da Dor (IASP) e previamente aprovados pelo comitê de ética local para uso de animais

(CEUA – UFSC, protocolo nº 1160066, e CETEA/CAV – UDESC, protocolo nº 1.26/06).<sup>9</sup>

### Drogas e reagentes

Foram utilizadas as seguintes substâncias: Adjuvante Completo de Freund - CFA *Mycobacterium tuberculosis* (1 mg/mL, Sigma®); Adjuvante Completo de Freund - CFA *Mycobacterium butyricum* (0,5 mg/mL, Difco®); solução isotônica de cloreto de sódio (0,9%, Aster®), gás halotano (250 mL, 1:1v/v, 2 a 4% diluído em O<sub>2</sub> hospitalar, Cristália®), álcool iodado (1%, Rialcool®), solução aquosa de sulfato de lauril (2,5% Vetec®).

### Teste da incapacitação articular

A incapacitação articular foi mensurada através do tempo de elevação da pata (TEP) direita dos animais, em segundos, com o auxílio do sistema de registro proposto por Tonussi e Ferreira, o qual permite avaliar a nocicepção declarada pelos animais.<sup>10</sup> Nesse sistema de registro os animais são submetidos à deambulação forçada em um cilindro de aço inox (30 cm de largura e 30 cm de diâmetro) em rotação contínua a uma velocidade constante de 3 r.p.m., por um período de 60 segundos. Sapatilhas metálicas foram ajustadas nas patas traseiras, sendo que apenas a sapatilha da pata direita foi conectada a um computador para registrar o tempo total que esta pata ficava sem tocar a superfície do cilindro durante um período de 60 segundos. Os animais foram habituados às sapatilhas, pela colocação das mesmas por pelo menos uma hora antes do teste. O TEP de animais *naïve*, ou seja, sem nenhum tratamento intra-articular, é de aproximadamente 10 segundos. O aumento do TEP após a injeção intra-articular de agentes flogísticos indica desenvolvimento de incapacitação articular.<sup>10</sup> O TEP foi registrado imediatamente antes do estímulo com CFA (medida basal) e 24 h após, durante todos os dias de experimento.

### Avaliação do edema articular

Após a indução de artrite com CFA, os ratos foram diariamente monitorados com relação ao edema articular. Para a avaliação do edema da articulação tibiofemoral (TF) registrou-se a variação do diâmetro articular (DA, cm), com o auxílio de um paquímetro não digital (precisão 0,05 mm).<sup>11</sup> A avaliação da articulação tibiotársica (TT) ou do edema de pata (EP, mL) foi realizada com o auxílio de uma cubeta plástica preenchida com sulfato de lauril em água (2,5 %) e acoplada a uma balança eletrônica de precisão (Acculab, V-121). Para este procedimento o animal foi contido com auxílio de um cone de polietileno e a pata foi submersa até imediatamente acima da articulação tibiotársica. Registrou-se o deslocamento da coluna líquida dentro da cubeta, em mililitros. Cada 1 grama de peso da pata corresponde a 1 mL de líquido deslocado na cubeta.<sup>12</sup> Para garantir que as medidas fossem feitas exatamente no mesmo ponto da articulação realizou-se uma marcação diária com caneta à prova d'água. O edema foi mensurado imediatamente antes do estímulo com CFA (medida basal) e 24 h após, antes da avaliação da incapacitação articular, durante todos os dias de experimento.

### Leucograma do fluido sinovial

Após a eutanásia dos animais, a cápsula articular foi exposta para a coleta de 5 mL de fluido sinovial e confecção de um esfregaço em lâmina de vidro. O esfregaço do fluido sinovial de cada animal foi corado com corante May-Grünwald e Giemsa e utilizado para a contagem diferencial de leucócitos (MON, mononucleares; PMN, polimorfo nucleares) em microscópio óptico (com aumento de 100×). Os dados foram expressos em MON/mm<sup>3</sup> e PMN/mm<sup>3</sup>. Imediatamente após a coleta do fluido sinovial puro foi realizada uma lavagem da cavidade articular com 100 µL de solução fisiológica 0,9 % contendo EDTA (5 %) e diluída em solução de Turk (1:20) por 5 minutos. Este lavado foi utilizado para a contagem total de leucócitos (CT; células/mm<sup>3</sup>), com o auxílio de uma câmara de Neubauer e microscópio óptico (com aumento de 40×).<sup>11</sup> A coleta do leucograma do fluido sinovial foi realizada apenas no 10º dia de experimento.

### Procedimentos experimentais

A indução de artrite foi realizada mediante duas injeções de CFA (*Mycobacterium butyricum*, 0,5 mg/mL; 50 µL). A primeira injeção, administrada por via intradérmica (i.d.), foi realizada na base da cauda. A segunda injeção, administrada por via intra-articular (i.art.), foi realizada na articulação tibiofemoral (TF; n = 24) ou tibiotársica (TT; n = 26) dos animais, 21 dias após a primeira injeção de CFA. Para ambas as injeções os animais foram previamente anestesiados com gás halotano (3%).

Os animais foram subdivididos nos seguintes grupos: experimental (E1 ou E10), grupos de exercício constante e variável, respectivamente; e controle (C1 e C10), controles dos grupos constante e variável, respectivamente.

Os animais do grupo experimental foram submetidos a dois protocolos de exercícios: A) *exercício constante*, no qual os animais realizaram 1 minuto de deambulação por dia, durante 10 dias consecutivos; B) *exercício variável*, no qual os animais realizaram o exercício de deambulação com aumento gradativo de 1 minuto por dia, perfazendo no décimo dia (consecutivo) dez minutos. Ambos os protocolos de atividade física foram realizados em um cilindro de aço inox, com velocidade contínua 3 r.p.m.

Os animais dos grupos-controle (C1 e C10) não realizaram exercícios, com exceção do 1º, 5º e 10º dias, nos quais foram avaliados quanto à incapacitação articular. Entretanto, esses animais foram apenas manipulados, diariamente, durante a avaliação do edema. Adicionalmente, foram colocados diariamente no cilindro (sem movimento), com a finalidade de exposição ao local dos exercícios, que pode representar uma fonte de estresse para esses animais.

Os dados de edema (DA ou EP) foram expressos como a diferença entre a medida basal e as medidas tomadas a cada dia durante os 10 dias de avaliação. Os dados de incapacitação articular (TEP) foram expressos tal qual foram mensurados, de modo que o “dia zero” corresponde à medida basal e os dias subsequentes correspondem aos dez dias de tratamento por exercícios. Findados os experimentos, no 10º dia realizou-se a análise do leucograma do fluido sinovial (MON, PMN e CT).

## Análise estatística

Os resultados obtidos foram submetidos ao teste de Shapiro-Wilk para verificar a normalidade dos dados. Posteriormente utilizou-se o teste de t de Student para detecção das diferenças entre os grupos experimentais (E1 e E10) e seus respectivos controles (C1 e C10), em um nível de significância de 5%. A análise estatística foi realizada no programa SPSS for Windows® 20.0.

## Resultados

### Exercício constante

De acordo com os resultados obtidos, o exercício constante promoveu uma diminuição do TEP ao longo do experimento para a articulação TF, porém sem diferença significativa em relação ao grupo-controle. Para a articulação TT, observou-se apenas uma tendência de redução do TEP no 10º dia, em comparação ao controle (fig. 1 A e A').

Na avaliação do edema articular, verificou-se que a deambulação por 1 minuto promoveu uma redução significativa do DA na articulação TF ( $p < 0,001$ ) e do EP na articulação TT ( $p < 0,001$ ) em relação ao controle, durante todo o tempo do experimento (Fig. 1 B e B'). Na migração de leucócitos, o exercício constante não produziu alterações significativas na articulação TF, quando comparado com o grupo-controle. Entretanto, na articulação TT observou-se redução significativa na migração de leucócitos, tanto para

CT quanto para PMN e MON do grupo E1 em relação ao grupo C1 (Fig. 1 C e C').

### Exercício variável

Os resultados obtidos revelaram que o exercício variável promoveu uma redução do TEP ao longo do experimento para a articulação TF, mas com diferença significativa em relação ao controle no décimo dia de avaliação ( $p < 0,01$ ). Já na articulação TT observou-se diminuição significativa do TEP, em comparação com o controle, ( $p < 0,01$ ) a partir do quinto dia de avaliação (fig. 2 A e A').

O exercício variável também promoveu uma redução significativa do DA na articulação TF ( $p < 0,001$ ) e do EP na articulação TT ( $p < 0,001$ ), quando comparado ao grupo-controle, durante todo o tempo do experimento (Fig. 2 B e B').

Quanto à migração de leucócitos, o exercício variável reduziu significativamente a concentração de CT ( $p \leq 0,01$ ), PMN ( $p \leq 0,01$ ) e MON ( $p \leq 0,05$ ) na articulação TF, em comparação com o grupo controle. Por outro lado, na articulação TT não foi observada alteração significativa na migração de leucócitos em função do exercício variável. Verificou-se apenas uma tendência à redução de células mononucleares (fig. 2 C e C').

## Discussão

No presente estudo observou-se que o exercício, principalmente o variável, apresentou efeito em diminuir a nocicep-

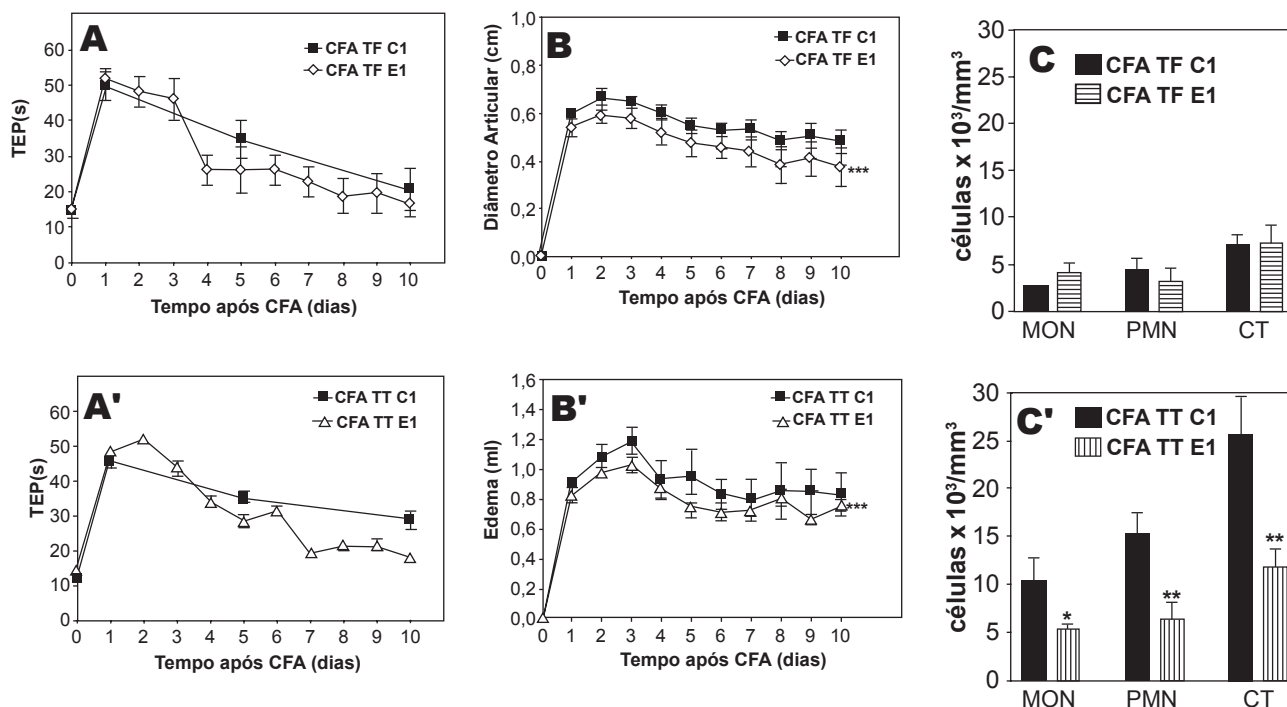
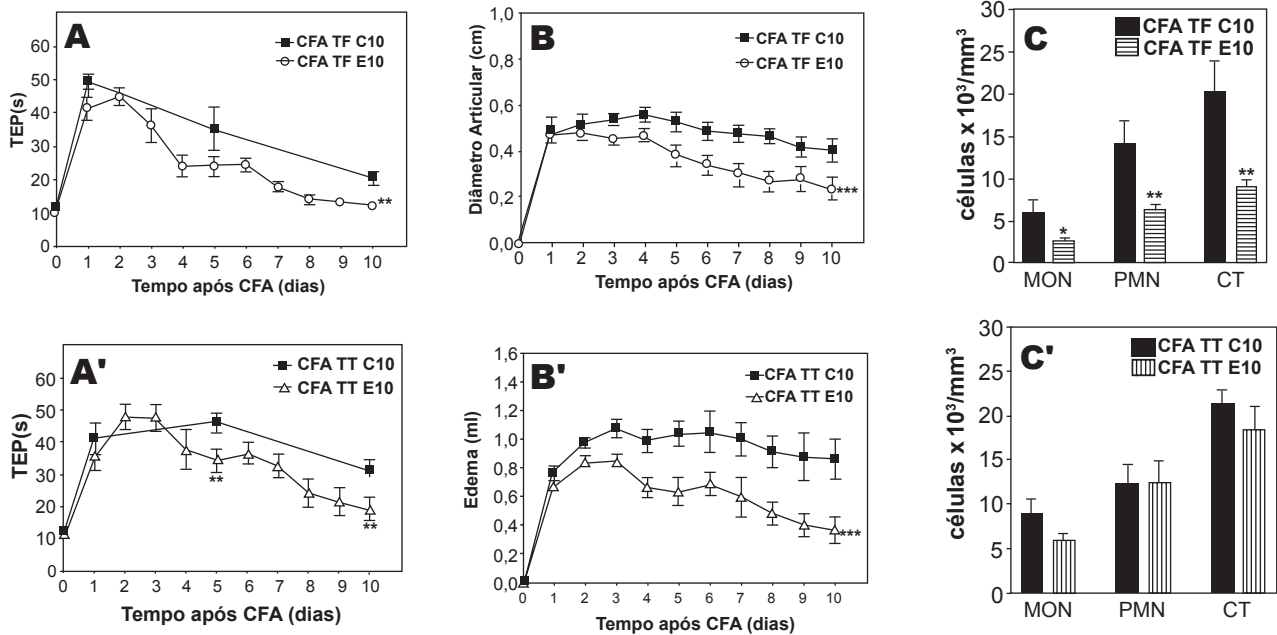


Figura 1 – Efeito do exercício constante na incapacitação articular (A e A') no edema (B e B') e na migração de leucócitos (MON, mononucleares; PMN, polimorfo nuclear e CT, células totais) (C e C') das articulações tibiofemoral (em cima, CFA TF E1) e tibiotársica (embaixo, CFA TT E1) de ratos fêmeas, com artrite induzida por CFA (0,5 mg/mL, *Mycobacterium butyricum*, 50  $\mu$ L). O grupo-controle (CFA TF C1 e CFA TT C1) não realizou o exercício. Ambos os grupos receberam CFA intra-articular ( $n = 25$ ). \* Significa  $p \leq 0,05$ , teste t de Student para amostras independentes.



**Figura 2 – Efeito do exercício variável na incapacitação articular (A e A') no edema (B e B') e migração de leucócitos (MON, mononucleares; PMN, polimorfonucleares e CT, células totais) (C e C') das articulações tibiofemoral (em cima, CFA TF E10) e tibiotársica (em baixo, CFA TT E10) de ratos fêmeas com artrite induzida por CFA (0,5 mg/mL, *Mycobacterium butyricum*, 50  $\mu$ L). Os grupos-controle (CFA TF C10 e CFA TT C10) não realizaram o exercício. Ambos os grupos receberam CFA intra-articular (n = 26). \* Significa  $p \leq 0,05$ , teste t de Student para amostras independentes.**

ção nas duas articulações avaliadas. Adicionalmente, ambos os protocolos de exercícios, constante e variável, demonstraram efeito na redução do edema para as duas articulações. O exercício constante diminuiu a quantidade de leucócitos apenas na articulação TT. O exercício variável reduziu a quantidade de leucócitos na articulação TF, demonstrando apenas tendência estatística para a articulação TT, com relação à diminuição de células mononucleares. Isso demonstra que o exercício possui efeito na redução do exsudato inflamatório.

Vários estudos descritos na literatura<sup>6,7,13-18,22</sup> evidenciam que o exercício atua em pacientes com artrite diminuindo a dor, regulando a pressão sanguínea, aumentando a força muscular e óssea, aumentando a massa magra e diminuindo a massa gorda, melhorando o bem-estar psicológico, reduzindo o risco de depressão e melhorando o humor.<sup>13</sup> Segundo o Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos, esses benefícios ocorrem sem efeitos adversos na função imune ou no estado da doença.<sup>13</sup>

Mais especificamente em relação aos efeitos analgésicos do exercício, outras pesquisas já demonstraram que a atividade física diminui a dor em pacientes com AR.<sup>2,6,7,14-18</sup> As-trand, em seus estudos, sugeriu que a atividade física é uma modalidade de tratamento para o alívio da dor em pacientes com AR, trazendo benefícios na mobilidade de estruturas periarticulares, incluindo cápsula articular, tendões e músculos.<sup>18</sup> Ekdhal e cols. sugeriram que esse efeito hipalgésico é decorrente da liberação de  $\beta$ -endorfinas promovida pelo exercício.<sup>19</sup> Porém, em nosso experimento não verificamos esta possibilidade de liberação de endorfinas.

Por outro lado, pesquisas de Raja e colaboradores afirmam que a mobilização dentro do limite de amplitude de movimento em uma articulação inflamada pode gerar sensibilização de nociceptores aferentes primários, e apenas um movimento leve da articulação pode gerar dor.<sup>20</sup> Schaible e Grubb concordam com esta teoria, admitindo que na doença associada à dor articular essa sensação é induzida ou agravada durante o movimento.<sup>21</sup> Considerando que o teste de incapacitação articular é um teste que avalia dor espontânea à mobilização, os resultados obtidos neste estudo com relação ao exercício variável contrariam essas teorias, demonstrando que a nocicepção foi reduzida nos animais que realizaram exercício. Mesmo em relação ao exercício constante, em que não houve significância estatística, a curva mostrou uma tendência à diminuição da nocicepção.

Vale ressaltar que neste estudo foi realizada uma monoartrite, ou seja, a indução de artrite apenas em uma pata, e durante a deambulação, no teste de incapacitação articular, os animais permaneceram com três patas “livres de dor” para o apoio. Nesse caso não é possível afirmar que esses animais não sentiram dor nas outras patas. Em humanos isso não seria possível, pelo apoio bipodal e pela característica simétrica da AR. Essas considerações dificultam a inferência desses resultados para humanos, porém acredita-se que mesmo com essas diferenças a realização de atividade física contribui efetivamente para uma melhoria clínica da AR, visto o grande número de publicações, com trabalhos em humanos, que defendem essa prática.<sup>6,7,13-18,22</sup>

Apesar de o programa de reabilitação conter exercícios terapêuticos no tratamento dos sintomas da AR, até onde se sabe não existem pesquisas sobre a diminuição do edema e

da migração de leucócitos promovida pelo exercício físico.<sup>22</sup> Ao contrário, alguns autores, como Marques e Kondor, afirmam que o aumento do edema em pacientes com osteoartrite é indicativo de excesso de exercício.<sup>23</sup> Segundo Kavuncu e Evcik, a atividade de caminhada pode aumentar a pressão intra-articular em pacientes com inflamação e edema do joelho, e esta atividade deve ser realizada apenas na fase de remissão da doença.<sup>22</sup>

Estudos em animais desenvolvidos por Buttler e colaboradores evidenciaram que após seis injeções de 0,05 mL de CFA contendo 300 mg de *Micobacterium butyricum* na articulação TT de ratos, submetidos a um protocolo de nado progressivo (aumentados de 5 a 15 minutos), com frequência de três vezes por semana, durante quatro semanas, não houve alterações com relação ao edema e à mobilidade articular. Porém, em relação ao limiar de dor em resposta ao teste de pressão da pata houve diminuição, quando comparado ao grupo-controle.<sup>24</sup>

Essas pesquisas contradizem o constatado nos resultados apresentados neste trabalho. Entretanto, o tipo de atividade física, a intensidade do exercício realizado ou até mesmo a forma de avaliação escolhida podem ter contribuído para tais diferenças. A avaliação do limiar de dor utilizado por Buttler e colaboradores não é um modelo que avalia dor espontânea ao movimento.<sup>24</sup>

Lana e colaboradores estudaram os efeitos do exercício físico de alta e baixa intensidade sobre a resposta inflamatória aguda de uma artrite induzida em ratos Wistar.<sup>25</sup> Os exercícios consistiram em caminhada em esteira ergométrica, e as atividades de baixa intensidade consistiram em 60 minutos de esteiras por dia a uma velocidade de 5 m/min, por 12 semanas, e as atividades de alta intensidade consistiram em um treinamento progressivo que atingiu no final do experimento tempo e velocidade de 75 minutos e 25 m/min, respectivamente.

A resposta inflamatória foi induzida por carragenina (0,5%, 0,1 mL; TT) e o volume do edema inflamatório foi medido por pletismografia, 24 horas após a indução. Foi observado um aumento do volume de edema inflamatório agudo nos animais que realizaram atividade de baixa intensidade em relação aos não treinados, enquanto a resposta foi mais evidente nos animais que realizaram exercício.

Os autores admitem que o exercício seja uma forma de estímulo estressante capaz de promover mudanças na homeostasia, com a reorganização de respostas principalmente do sistema neuroendócrino, gerando, provavelmente, aumento nas concentrações séricas de glicocorticoides endógenos. Entretanto, tal fato não foi observado com os exercícios de alta intensidade, mostrando, segundo os autores, a influência da intensidade, da frequência e da duração dos exercícios sobre o edema.<sup>25</sup> Vale ressaltar que esse trabalho avaliou uma atividade de duradoura numa resposta inflamatória aguda, o que dificulta a comparação com os resultados obtidos no presente estudo.

Com efeito, o tipo de atividade física e a intensidade do exercício podem interferir nos resultados obtidos em humanos com AR. Rall e Roubenoff sugerem que durante a fase ativa da doença exercícios sem carregamento de pesos são adequados e que, quando houver controle da doença, atividades com carga podem ser prescritas.<sup>26</sup> De fato, exercícios físicos muito vigorosos não são recomendados para pacientes com a doença ativa.<sup>15</sup> O Painel Especialista em Artrite e Atividade física e uma conferência realizada em 2003 por especialistas recomendam

que indivíduos com artrite realizem, com segurança, 30 minutos de atividade física com intensidade moderada no mínimo três vezes na semana.<sup>27</sup>

Por fim, a proposta deste experimento foi demonstrar que uma pequena quantidade de exercício, realizada desde o início da doença, não prejudica a articulação e, ainda, pode gerar benefícios na nocicepção e nos parâmetros de inflamação articular, como o edema e a migração de leucócitos. Porém, este estudo foi realizado em animais, o que torna difícil a inferência em humanos. Sugere-se a continuidade do estudo em humanos para avaliar diferentes tipos de atividade física, ou mesmo diferentes tempos de caminhada, com avaliações constantes de dor e edema em indivíduos com artrite reumatoide.

---

## Conclusão

Em conclusão, o exercício de deambulação, principalmente o variável, reduziu a nocicepção, o edema e a migração de leucócitos em animais com artrite induzida por CFA. Esses dados evidenciam que o exercício físico pode ser realizado, desde a constatação do diagnóstico da AR, sem risco de ocorrência de prejuízo articular, sendo útil como tratamento adjuvante da doença e de grande importância para seu prognóstico, bem como para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

---

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

---

## REFERÊNCIAS

1. Laurindo IMM, Pinheiro GRC, Ximenes AC, Bertolo MB, Xavier RM, Giorgi RDN et al. Consenso Brasileiro para o Diagnóstico e Tratamento da Artrite Reumatoide. Rev Bras de Reumatol. 2002;42:355-361.
2. Benhamou M-AM. Reconditioning in patients with rheumatoid arthritis. Ann Readapt Med Phys. 2007;50:382-385.
3. Cailliet R. Dor no joelho. 3th ed. Porto Alegre: Artmed editora; 2001.
4. Carvalho MRP, Salles CAF, Tebexreni AS, Barros Neto TL, Confessor YQ, Natour J. Artrite reumatoide: treinamento cardiovascular. Rev Bras de Reumatol. 2000;40:77-80.
5. Vlieland TPM. Rehabilitation of people with rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2003;17:847-861.
6. Shih M, Hootman JM, Kruger J, Helmick CG. Physical activity in men and woman with arthritis. National Health Interview Survey, 2002. Am J Prev Med. 2006;30:385-393.
7. Abell JI, Hootmann JM, Zack MM, Moriarty D, Helmick CG. Physical activity and health related quality of life among people with arthritis. J Epidemiol Community Health. 2005;59:380-385.
8. Barton NJ, Stevens DA, Hughes JP, Rossi AG, Chessell IP, Reeve AJ et al. Demonstration of a novel technique to quantitatively assess inflammatory mediators and cells in rat knee joints. J Inflamm. 2007. 4(13). Available from <http://www.journal-inflammation.com/content/4/1/13/> [Accessed in February 8, 2013].
9. IASP (International Association for Study of Pain). Ethical guidelines for investigation of experimental pain in conscious animals. Pain. 1983;16:109-10.

10. Tonussi CR, Ferreira SH. Rat knee-joint carrageenin incapacitation test: an objective screen for central and peripheral analgesics. *Pain*. 1992;48:421-7.
11. Bressan E, Cunha FQ, Tonussi CR. Contribution of TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and CINC-1 for articular incapacitation, edema and cell migration in a model of LPS-induced reactive arthritis. *Cytokine*. 2006;36:83-89.
12. Daher JB, Melo MD, Tonussi CR. Evidence for a spinal serotonergic control of the peripheral inflammation in the rat. *Life Sci*. 2005;76:2349-2359.
13. U.S. Department Of Health And Human Services. *Healthy People 2010: Understanding and Improving Health*. 2nd ed. Washington, DC: U.S. Government Printing Office; 2000. Available from <http://www.healthypeople.gov/2010/document/pdf/uih/2010uih.pdf?visit=1> [Accessed in February 8, 2013].
14. Rall LC, Roubenoff R. Benefits of exercise for patients with rheumatoid arthritis. *Nutr Clin Care*. 2000;3:209-15.
15. Van Den Ende CHM, Vliet Vlieland TPM, Muneke MW, Hazes MW. Dynamic exercise therapy in rheumatoid arthritis: A systematic review. *Br J Rheumatol*. 1998;37:677-687.
16. Ottawa Panel Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Therapeutic Exercises in the Management of Rheumatoid Arthritis in Adults. *Phys Ther*. 2004;84: 934-972.
17. Callahan LF, Mielenz T, Freburger J, Shreffler J, Hootman J, Rady T, et al. A randomized controlled trial of the People With Arthritis Can Exercise program: Symptoms, function, physical activity and psychosocial outcomes. *Arthrit Care Res*. 2008;59:92-101.
18. Astrand P. Exercise physiology and its role in disease prevention and rehabilitation. *Arch Phys Med Rehab*. 1987;68:305-309.
19. Ekdahl C, Elkmann R, Anderson SL, Melander A, Svensson B. Dynamic training and circulating levels of corticotropin-releasing factor, beta-lipotropin and betaendorphin in rheumatoid arthritis. *Pain*. 1990;40:35-42.
20. Raja SN, Meyer RA, Ringkamp M, Campbell JN. Peripheral neural mechanisms of nociception. In: *Textbook of pain*. P.D. Wall & R. Mellzack. 4th ed. Churchill Livingstone: London; 1999.
21. Schaible HG, Grubb BD. Afferent and spinal mechanisms of joint pain. *Pain*. 1993;55:5-54.
22. Kavuncu V, Evcik D. Physiotherapy in rheumatoid arthritis. *Med Gen Med* 2004. 6 (3). Available from <http://www.medscape.com/viewarticle/474880> [Accessed in February 8, 2013].
23. Marques AP, Kondo A. A fisioterapia na osteoartrose: uma revisão de literatura. *Rev Bras de Reumatol*. 1998;38:83-90.
24. Butler SH, Godefroy F, Besson JM, Weil-Fugazza J. Increase in "pain sensitivity" induced by exercise applied during the onset of arthritis in a model of monoarthritis in the rat. *Int J Tissue React*. 1991;13:299-303.
25. Lana AC, Paulino CA, Gonçalves ID. Efeitos dos exercícios físicos sobre o edema inflamatório agudo em ratos Wistar. *Rev Bras Med Esporte*; 2008;14:33-37.
26. Rall LC, Rosen CJ, Dolnikowski G, Hartman WJ, Lundgren N, Abad LW, et al. Protein metabolism in rheumatoid arthritis and aging. Effects of muscle strength training and tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Arthritis Rheum*. 1996;39:1115-24.
27. Work Group Recommendations. Exercise and Physical Activity Conference, St. Louis, Missouri. *Arthrit Care Res*. 2003;49:453-454.