



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Eliesier da Silva Souza Filho

Efeito dos exercícios físicos na dor e na capacidade funcional de pacientes com osteoartrite dos joelhos: uma revisão guarda-chuva

Rio de Janeiro

2020

Eliesier da Silva Souza Filho

Efeito dos exercícios físicos na dor e na capacidade funcional de pacientes com osteoartrite dos joelhos: uma revisão guarda-chuva

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências. Área de concentração: Epidemiologia Geral.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Augusto Ferreira de Andrade

Coorientadora: Prof.^a Dra. Regina Paiva Daumas

Rio de Janeiro

2020

Título do trabalho em inglês: Effect of physical exercises on pain and functional capacity in patients with knee osteoarthritis: an umbrella review.

Catálogo na fonte
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde
Biblioteca de Saúde Pública

S729e Souza Filho, Eliesier da Silva.
Efeitos dos exercícios físicos na dor e na capacidade funcional de pacientes com osteoartrite dos joelhos: uma revisão guarda-chuva / Eliesier da Silva Souza Filho. -- 2020.
103 f. : il. color. ; tab.

Orientador: Carlos Augusto Ferreira de Andrade.
Coorientadora: Regina Paiva Daumas.
Dissertação (mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2020.

1. Osteoartrite do Joelho - epidemiologia. 2. Osteoartrite do Joelho - prevenção & controle. 3. Exercício Físico. 4. Dor. 5. Prevalência. 6. Fatores de Risco. 7. Capacidade funcional. 8. Revisão Guarda-Chuva. I. Título.

CDD – 23.ed. – 616.722

Eliesier da Silva Souza Filho

Efeito dos exercícios físicos na dor e na capacidade funcional de pacientes com osteoartrite dos joelhos: uma revisão guarda-chuva

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências. Área de concentração: Epidemiologia Geral.

Aprovada em: 21 de setembro de 2020.

Banca Examinadora

Prof.^a Dra. Ana Beatriz Vargas dos Santos
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Evandro da Silva Freire Coutinho
Escola Nacional de Saúde Pública – Fundação Oswaldo Cruz

Prof. Dr. Carlos Augusto Ferreira de Andrade (Orientador)
Escola Nacional de Saúde Pública – Fundação Oswaldo Cruz

Rio de Janeiro

2020

RESUMO

Introdução. O envelhecimento da população acarretou o aumento na incidência e na prevalência da osteoartrite. Os joelhos são as articulações mais acometidas nesta enfermidade. O manejo adequado desta condição tem grande importância na redução de dor e incapacidade funcional. **Objetivo.** Revisar as evidências atuais sobre emprego de exercícios físicos (uma terapia não-farmacológica e não cirúrgica de baixo custo e com múltiplos benefícios potenciais) no tratamento da osteoartrite dos joelhos. **Materiais e métodos.** Revisão sistemática de revisões (revisão guarda-chuva) de ensaios clínicos randomizados com meta-análises sobre efeitos do exercício físico na dor e na capacidade funcional de pacientes com osteoartrite dos joelhos. As buscas foram realizadas nas bases eletrônicas, por meio de referências cruzadas e por indicação de especialistas. Dois pares de revisores independentes realizaram seleção das referências em duas etapas (título e resumo; texto integral) seguida de avaliação de qualidade com emprego do instrumento *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2*. As medidas de efeito das meta-análises foram reunidas e comparadas em tabelas e gráficos. **Resultados.** Foram recuperadas 1949 referências após remoção de duplicatas, com inclusão final de 23 delas. A qualidade das meta-análises foi em sua maioria (22 de 23) muito baixa. Exercícios de força e combinados foram superiores na diminuição da dor e aumento da capacidade funcional apenas quando comparados a nenhuma intervenção. Exercícios de equilíbrio e corpo-mente apresentaram significância estatística e relevância clínicas mesmo em comparação com outros exercícios ou terapias físicas, para os dois desfechos. As evidências disponíveis não suportam a eficácia de exercícios aquáticos no manejo da dor e de exercícios aeróbicos para melhora da capacidade funcional. Todos os efeitos foram observados somente no curto prazo. **Conclusão.** Ensaios clínicos com tamanhos amostrais maiores e revisões sistemáticas que cumpram todas as etapas críticas e sigam diretrizes de publicação são importantes para permitir avaliações mais precisas das evidências científicas disponíveis. Até o momento, exercícios de equilíbrio e tai chi parecem ser os mais efetivos para o manejo de dor e incapacidade funcional na osteoartrite dos joelhos.

Palavras-chave: Osteoartrite. Exercícios. Dor. Capacidade funcional. Revisão guarda-chuva.

ABSTRACT

Introduction. The aging of the population has led to an increase in the incidence and prevalence of osteoarthritis. The knees are the most affected joints in this disease. Adequate management of this condition is of great importance in reducing pain and functional disability. **Objective.** Review the current evidence on the use of physical exercise (a low-cost non-pharmacological and non-surgical therapy with multiple potential benefits) in the treatment of knee osteoarthritis. **Materials and methods.** Systematic review of reviews (umbrella review) of randomized controlled trials with meta-analyzes on the effects of physical exercise on pain and functional capacity in patients with knee osteoarthritis. The searches were carried out on electronic databases, through cross-references and by indication of specialists. Two pairs of independent reviewers performed the selection of references in two stages (title and abstract; full text) followed by quality assessment using the instrument A MeaSurement Tool to Assess Systematic Reviews 2. The measures of meta-analyzes effects were gathered and compared in tables and graphs. **Results.** 1949 references were recovered after removing duplicates, with the final inclusion of 23 of them. The quality of meta-analyzes was mostly (22 out of 23) very low. Strength and combined exercises were superior in decreasing pain and increasing functional capacity only when compared to no intervention. Balance and body-mind exercises showed statistical significance and clinical relevance even in comparison with other exercises or physical therapies, for both outcomes. The available evidence does not support the effectiveness of aquatic exercises in managing pain and aerobic exercises to improve functional capacity. All effects were observed only in the short term. **Conclusion.** Clinical trials with larger sample sizes and systematic reviews that comply with all critical steps and follow publication guidelines are important to allow more accurate assessments of available scientific evidence. So far, balance exercises and tai chi seem to be the most effective for managing pain and functional disability in knee osteoarthritis.

Keywords: Osteoarthritis. Exercises. Pain. Functional capacity. Umbrella review.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 -	Manifestações clínicas da OA	21
Quadro 2 -	Crítérios diagnósticos e classificatórios de OA dos joelhos	22
Quadro 3 -	Modalidades terapêuticas da OA	24
Figura 1 -	Hierarquia de métodos de síntese de evidências	31
Figura 2 -	Área coberta corrigida	39
Quadro 4 -	Domínios críticos do instrumento AMSTAR 2	40
Figura 3 -	Fluxograma do processo de busca e seleção das referências	44
Quadro 5 -	Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas selecionadas, de acordo com o instrumento AMSTAR 2	47
Quadro 6 -	Intervenções, medidas de desfecho, magnitude e significância estatística das medidas-sumário das MA que avaliaram o impacto de exercícios físicos no controle da dor em pacientes com OA dos joelhos	49
Figura 4 -	MA de exercícios físicos e dor na OA dos joelhos, com amostra (n), DMP e IC95%, por categorias de exercícios	51
Quadro 7 -	Intervenções, medidas de desfecho, magnitude e significância estatística das medidas-sumário das MA que avaliaram o impacto de exercícios físicos na capacidade funcional em pacientes com OA dos joelhos	53
Figura 5 -	MA de exercícios físicos e capacidade funcional na OA de joelhos, com amostra (n), DMP e IC95%, por categorias de exercícios	56

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Principais características dos estudos selecionados para inclusão	44
Tabela 2 - Valores da área coberta corrigida por grupos de exercícios físicos e desfecho	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

6MWT	Six-Minute Walk Test
ACR	American College of Rheumatology
ADL	Activities of Daily Living
AIMS	Arthritis Impact Measurement Scales
AINH	Anti-inflamatórios não hormonais
AMSTAR	A MeaSurement Tool to Assess Systematic Reviews
AMSTAR 2	A MeaSurement Tool to Assess Systematic Reviews, versão 2
CDC	Centers of Diseases and Prevention
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DMP	diferença das médias padronizada
DNA	ácido desoxirribonucleico
ECR	ensaio clínico randomizado
ESCEO	European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis
EUA	Estados Unidos da América
EULAR	European League Against Rheumatism
Ex.	Exercício
G	tamanho de efeito grande
GBD	Global Burden of Disease
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IC 95%	intervalo de confiança de 95%
IL-1 β	interleucina 1 beta
KOOS	Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score
M	tamanho de efeito médio
MA	meta-análise(s)
MeSH	Medical SubHeadings
NA	tratamento não avaliado
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NR	não recomendado para tratamento

NRAE	não recomendado para tratamento apesar de revisão de evidências
NRS	Numeric Rating Scale
OA	Osteoartrite
OARSI	Osteoarthritis Research Society International
OASI	Osteoarthritis Screening Index
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	odds ratio
P	tamanho de efeito pequeno
PICO	population, intervention, comparator, outcome
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PROSPERO	International prospective register of systematic reviews
R-AMSTAR	A MeaSurement Tool to Assess Systematic Reviews, revisado
ROBIS	Risk of Bias in Systematic Reviews
SF-36	36-Item Short-Form Health Survey
sport&rec	sports and recreational activities
TENS	estimulação elétrica transcutânea de nervos
TNF- α	fator de necrose tumoral alfa
VAS	escala visual de dor
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index
YLD	Years Lived With Disability

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REFERENCIAL TEÓRICO	15
2.1	OSTEOARTRITE	15
2.1.1	Epidemiologia da osteoartrite	15
2.1.1.1	Prevalência e incidência	15
2.1.1.2	Carga de doença, internações e custos	16
2.1.1.3	Fatores de risco para osteoartrite dos joelhos	17
2.1.2	Fisiopatologia da osteoartrite	19
2.1.3	Manifestações clínicas da osteoartrite dos joelhos	21
2.1.4	Aspectos radiológicos da osteoartrite	21
2.1.5	CrITÉrios diagnÓsticos/classificatÓrios da osteoartrite dos joelhos	22
2.1.6	Tratamento da osteoartrite dos joelhos	23
2.1.6.1	Intervenções não-farmacológicas e não-cirúrgicas	25
2.1.6.2	Terapias farmacológicas na OA dos joelhos	26
2.1.6.3	Tratamento cirúrgico da OA dos joelhos	28
2.1.6.4	Tratamento personalizado da osteoartrite dos joelhos	29
2.1.7	Prevenção da osteoartrite dos joelhos	29
2.2	REVISÃO DE REVISÕES SISTEMÁTICAS (REVISÃO GUARDA-CHUVA)	30
3	JUSTIFICATIVA	33
4	OBJETIVOS	34
4.1	OBJETIVO GERAL	34
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	34
5	MATERIAIS E MÉTODOS	35
5.1	BASES DE DADOS E ESTRATÉGIAS DE BUSCA	35
5.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO	37
5.3	SELEÇÃO E EXTRAÇÃO DOS DADOS	38
5.4	ANÁLISE DO GRAU DE SOBREPOSIÇÃO DE ENSAIOS E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DAS REVISÕES INCLUÍDAS	39
5.5	ORGANIZAÇÃO DOS RESULTADOS	41
6	RESULTADOS	43

6.1	RESULTADOS DAS BUSCAS E CARACTERÍSTICAS DAS REVISÕES INCLUÍDAS	43
6.2	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS SELECIONADAS	46
6.3	RESULTADOS DAS META-ANÁLISES INCLUÍDAS	48
6.3.1	Dor	48
6.3.2	Capacidade funcional	53
6.3.3	Meta-análise em rede	58
7	DISCUSSÃO	60
8	CONCLUSÕES	67
	REFERÊNCIAS	68
	APÊNDICE A – FICHA DE EXTRAÇÃO DE DADOS	80
	APÊNDICE B – LISTA DE REVISÕES EXCLUÍDAS EM ETAPA 2 ...	83
	APÊNDICE C – JUSTIFICATIVAS DE EXCLUSÃO DE REVISÕES EM ETAPA 2	84
	APÊNDICE D1 – MATRIZ DE CITAÇÃO DE REVISÕES SISTEMÁTICAS DO GRUPO CORPO-MENTE (DOR)	87
	APÊNDICE D2 – MATRIZ DE CITAÇÃO DE REVISÕES SISTEMÁTICAS DO GRUPO AQUÁTICO (DOR)	88
	APÊNDICE D3 – MATRIZ DE CITAÇÃO DE REVISÕES SISTEMÁTICAS DO GRUPO AERÓBICO (DOR)	89
	APÊNDICE D4 – MATRIZ DE CITAÇÃO DE REVISÕES SISTEMÁTICAS DO GRUPO COMBINADO (DOR)	90
	APÊNDICE D5 – MATRIZ DE CITAÇÃO DE REVISÕES SISTEMÁTICAS DO GRUPO FORÇA (DOR)	91
	APÊNDICE D6 – MATRIZ DE CITAÇÃO DE REVISÕES SISTEMÁTICAS DO GRUPO EQUILÍBRIO (DOR)	93
	APÊNDICE D7 – MATRIZ DE CITAÇÃO DE REVISÕES SISTEMÁTICAS DO GRUPO CORPO-MENTE (CAPACIDADE FUNCIONAL)	94
	APÊNDICE D8 – MATRIZ DE CITAÇÃO DE REVISÕES SISTEMÁTICAS DO GRUPO AQUÁTICO (CAPACIDADE FUNCIONAL)	95

APÊNDICE D9 – MATRIZ DE CITAÇÃO DE REVISÕES SISTEMÁTICAS DO GRUPO FORÇA (CAPACIDADE FUNCIONAL)	96
APÊNDICE D10 – MATRIZ DE CITAÇÃO DE REVISÕES SISTEMÁTICAS DO GRUPO COMBINADO (CAPACIDADE FUNCIONAL)	97
APÊNDICE D11 – MATRIZ DE CITAÇÃO DE REVISÕES SISTEMÁTICAS DO GRUPO AERÓBICO (CAPACIDADE FUNCIONAL)	98
APÊNDICE D12 – MATRIZ DE CITAÇÃO DE REVISÕES SISTEMÁTICAS DO GRUPO EQUILÍBRIO (CAPACIDADE FUNCIONAL)	99
ANEXO A - AMSTAR 2	100

1 INTRODUÇÃO

A osteoartrite (OA) é uma doença crônica progressiva e potencialmente incapacitante em que há degeneração da cartilagem articular levando à manifestação clínica de dor e incapacidade funcional (ABRAMSON; ATTUR, 2009). Constitui a forma mais frequente de doença articular, envolvendo, via de regra, articulações sinoviais pequenas, como as das mãos, ou grandes, como joelhos e quadril (CISTERNAS *et al.*, 2016; MARTEL-PELLETIER *et al.*, 2016). Na OA, toda a articulação é acometida, de uma forma global, determinando alterações estruturais que abrangem cartilagem, tecido ósseo, ligamentos, sinóvia e mesmo a musculatura periarticular (MARTEL-PELLETIER *et al.*, 2016).

A combinação do envelhecimento populacional com a elevação da prevalência da obesidade em todo o mundo, aliada ao aumento das lesões traumáticas articulares, acarretaram crescimento da incidência mundial da OA (ABRAMSON; ATTUR, 2009). Assim, estima-se que atualmente existem no mundo 250 milhões de pessoas afetadas por esta condição (ALTMAN *et al.*, 1986).

A OA pode ser definida em termos de processos fisiopatológicos, manifestações clínicas ou modificações radiográficas nas articulações dos joelhos, quadris e mãos (ALTMAN *et al.*, 1986, 1990, 1991).

A patogênese da OA compreende fatores mecânicos, inflamatórios e metabólicos que provocam a perda da cartilagem das articulações acometidas, bem como sua falha funcional (ALTMAN *et al.*, 1986; MARTEL-PELLETIER *et al.*, 2016). Além desta perda de cartilagem, estes fatores atuam de forma conjunta na remodelagem do osso subcondral, na formação de osteófitos e na inflamação sinovial (ALTMAN *et al.*, 1986, 1990, 1991). Do ponto de vista celular e bioquímico, as alterações características da OA são resultado da degeneração de condrócitos, liberação de enzimas e citocinas pró-inflamatórias e degradação da matriz extracelular, como parte de um mecanismo de respostas adaptativas com ativação de vias catabólicas que mantém a progressão da doença (ABRAMSON; ATTUR, 2009; MARCH *et al.*, 2016).

Clinicamente, a OA caracteriza-se por artralgia, edema e rigidez que provocam limitação das atividades diárias, interrupções do sono, fadiga e até quadros de ansiedade ou depressão, com perda da independência e pronunciada redução da qualidade de vida do paciente (MARCH *et al.*, 2016).

Os achados radiográficos típicos da OA incluem osteófitos, redução do espaço articular e esclerose subcondral. A caracterização da OA por radiografias simples é de baixo custo e

mostra-se particularmente útil nos casos em que há dúvida diagnóstica, contribuindo para o diagnóstico diferencial com artrite inflamatória, osteonecrose ou neoplasias (GUERMAZI; HUNTER; ROEMER, 2009).

Atualmente, a OA é considerada uma condição incurável (MARCH *et al.*, 2016). As diretrizes clínicas têm analisado diversas modalidades terapêuticas empregadas para aliviar dor e reduzir limitação funcional, geralmente agrupadas nas categorias farmacológica, cirúrgica e não-farmacológica e não-cirúrgica (BANNURU *et al.*, 2019; BANNURU *et al.*, 2015; NELSON *et al.*, 2014).

Terapias não-farmacológicas e não-cirúrgicas como educação, exercícios físicos, perda ponderal e bengalas, entre outras, são recomendadas como tratamento de primeira linha na OA (BANNURU *et al.*, 2019; MARCH *et al.*, 2016; NICE, 2014). Neste grupo, os exercícios físicos têm sido bastante recomendados tanto para reduzir a dor quanto para melhorar a função articular dos pacientes com OA dos joelhos (FRANSEN *et al.*, 2015). As evidências disponíveis sugerem o emprego dos exercícios físicos para tratamento da OA dos joelhos, sendo vistos até como elementos-chave para manejo desta condição (FRANSEN *et al.*, 2015; HUNTER; BIERMAZEINSTRAS, 2019). Além disto, os exercícios físicos, da mesma forma que a maioria das demais intervenções não-farmacológicas e não-cirúrgicas, são considerados de risco e custo baixos e podem ser administrados pelos próprios pacientes, nas suas próprias residências ou na comunidade, representando, portanto, grande impacto em termos de Saúde Pública (BRUYÈRE *et al.*, 2014; MICHAEL; SCHLÜTER-BRUST; EYSEL, 2010; NELSON *et al.*, 2014).

Por outro lado, a crença de uma piora dos sintomas articulares com a prática de exercícios físicos constitui uma barreira potencial à sua efetiva implementação no manejo da OA (AMERICAN GERIATRICS SOCIETY PANEL ON EXERCISE AND OSTEOARTHRITIS, 2001). E, apesar de vários estudos apontarem benefícios dos mais variados tipos (BARTELS *et al.*, 2016; FRANSEN *et al.*, 2015; TAMIN *et al.*, 2018; TANAKA *et al.*, 2016), ainda persistem dúvidas a respeito da adequação e/ou superioridade de algumas modalidades como exercícios aquáticos (DONG *et al.*, 2018), exercícios de propriocepção (JEONG *et al.*, 2019) ou tai chi (LAUCHE *et al.*, 2013). Considerados em conjunto, esses dados sugerem a existência de algumas lacunas referentes a este tipo de intervenção.

As intervenções farmacológicas são bastante empregadas na OA, estando disponíveis para administração pelas vias tópica, oral e injetável; estudos indicam, entretanto, efeito limitado no alívio da dor ou mesmo persistência deste sintoma em muitos casos de uso regular dos medicamentos (MARTEL-PELLETIER *et al.*, 2016). Uma das terapias mais prescritas para a OA dos joelhos, os anti-inflamatórios não hormonais (AINH) apresentam alto risco de efeitos

adversos graves, especialmente quando usados de forma crônica por indivíduos idosos (MARCH *et al.*, 2016; NELSON *et al.*, 2014).

O manejo cirúrgico da OA deve ser considerado somente após insucesso das demais opções terapêuticas, com manutenção de sinais e sintomas graves e grande impacto na qualidade de vida. Pela possibilidade de complicações e necessidade de programa de recuperação e reabilitação após o procedimento, o encaminhamento para cirurgia deve ser discutido com os pacientes, ponderando riscos e benefícios assim como as consequências em se optar pela manutenção apenas de tratamento conservador (NICE, 2014).

Para indicar ou contraindicar uma intervenção terapêutica, é comum os profissionais de saúde recorrerem às evidências provenientes de revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados, com ou sem meta-análise (MA) dos dados (HARRIS *et al.*, 2014). Contudo, algumas intervenções, como exercícios físicos, são tão variadas e estudadas que há uma elevada quantidade de revisões disponíveis, por vezes com resultados até mesmo discordantes. Estas diferenças decerto são reflexos do recorte empregado pelo revisor quanto a determinados subtipos de intervenção, desfechos, tempos de seguimento, critérios de inclusão, populações, entre outros, e acabam por gerar um volume excessivo de informação para a tomada de decisão. Além disso, pelo menos 10% de todas as revisões sistemáticas necessitam de atualizações no momento das suas publicações devido ao longo tempo gasto para suas elaborações e ao ritmo acelerado da publicação de novas evidências (SHOJANIA *et al.*, 2007). Em meio a este cenário, nos últimos anos os próprios fundamentos metodológicos das revisões sistemáticas (que habitualmente sintetizam os efeitos de uma intervenção específica para uma condição específica) passaram a ser empregados para combinar múltiplas revisões sistemáticas previamente publicadas na literatura, dando lugar aos estudos conhecidos como "revisão de revisões" ou "revisões guarda-chuva" (JAMTVEDT *et al.*, 2008). Desta forma, são disponibilizadas a gestores e a profissionais de saúde informações de maior escopo e, simultaneamente, de maneira mais objetiva e sintética.

Para que ganhos reais e significativos no campo da saúde sejam conquistados, evidências claras e atualizadas sobre os impactos e resultados das ações sobre enfermidades crônicas devem ser disponibilizadas e as lacunas sobre o controle dessas doenças crônicas devem ser continuamente preenchidas (YACH *et al.*, 2004).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 OSTEOARTRITE

2.1.1 Epidemiologia da osteoartrite

2.1.1.1 Prevalência e incidência

Estimativas mundiais indicam que 9,6% dos homens e 18,0% das mulheres com mais de 60 anos de idade apresentam OA sintomática (WHO | CHRONIC RHEUMATIC CONDITIONS, [s. d.]), porém estes cálculos sofrem influência da definição diagnóstica adotada para a doença, das faixas etárias estudadas, da distribuição de sexo e, além disso, do país avaliado (PEREIRA *et al.*, 2011).

Verifica-se maior prevalência de OA radiográfica em relação a OA sintomática, evidenciando a existência de muitos casos com alterações nos exames de imagem ainda sem associação com manifestações clínicas (ABRAMSON; ATTUR, 2009). Em relação aos sítios anatômicos acometidos, os joelhos constituem os locais mais afetados, seguidos pelas mãos e pelos quadris; além disto, mulheres são acometidas com maior frequência do que homens, principalmente em relação à OA sintomática dos joelhos e das mãos (ABRAMSON; ATTUR, 2009).

Ao considerarmos os dados obtidos do estudo *Global Burden of Disease* de 2010, a prevalência global de OA de joelho sintomática foi de 3,8%, sendo maior em mulheres (4,8%) do que em homens (2,8%). Para OA de quadril sintomática, a prevalência global foi de 0,85%, sendo 0,98% para mulheres e 0,70% para homens (CROSS *et al.*, 2014).

Dados do *Centers of Diseases Control and Prevention* (CDC), dos Estados Unidos da América (EUA), mostraram que em 2005 13,9% dos adultos com idade igual ou superior a 25 anos apresentavam OA (OSTEOARTHRITIS (OA) | ARTHRITIS | CDC, 2020). Para aqueles com 65 anos ou mais de idade, a prevalência da OA chegou a 33,6% da população deste país (OSTEOARTHRITIS (OA) | ARTHRITIS | CDC, 2020). Outro estudo americano relatou prevalência de 16% de OA de joelho sintomática nos adultos com idade igual ou superior a 45 anos (JORDAN *et al.*, 2007). Achados do estudo de Framingham mostraram aumento na prevalência de sintomas de OA dos joelhos tanto em mulheres (de 10% a 17%) quanto em homens (de 6% a 16%) entre 1983 e 2005 (NGUYEN *et al.*, 2011).

Em termos de incidência, dois estudos europeus relataram que os picos de incidência de OA ocorrem em torno de 75 anos de idade, variando de 4% para acometimento das mãos, 6% para os quadris e de 16 a 17% para os joelhos, com incidências gerais por 1.000 pessoas-ano de 2,1 para mãos, 2,4 para quadris e 6,5 para joelhos (PRIETO-ALHAMBRA *et al.*, 2014; YU, Dahai *et al.*, 2015). Outro estudo dos EUA encontrou taxa de incidência anual de 2,8% para OA radiográfica, de 1,9% para OA sintomática e de 1,7% para OA radiográfica grave dos joelhos, para homens, e de 2,8%, 2,3% e 1,7%, respectivamente, para mulheres, considerando todas as faixas etárias (MURPHY *et al.*, 2016).

Em relação aos dados nacionais, destaca-se uma escassez marcante de informações. Estudo conduzido em 2003 (SENNA *et al.*, 2004) na cidade de Montes Claros (norte de Minas Gerais), usado muitas vezes como uma aproximação da realidade brasileira, identificou uma prevalência global de OA de 4,14%, sendo 1,71% em homens e de 5,55% em mulheres. Na avaliação por idade, este estudo encontrou prevalência de 5,3% na faixa de 35 a 54 anos, 15,8% na faixa de 55 a 74 anos e 23% na faixa de 75 a 92 anos de idade.

2.1.1.2 Carga de doença, internações e custos

Em relação ao impacto de doenças na capacidade funcional de pacientes, OA e diabetes *mellitus* foram responsáveis pelos maiores aumentos na quantidade de anos vividos com incapacidade (*Years Lived with Disability – YLD*) a nível populacional, quando comparados os períodos de 1990/2005 com 2005/2015 (GBD COMPARE | IHME VIZ HUB, [s. d.]). Destaca-se que este aumento da carga de incapacidade proporcionada pela OA é decerto resultado da combinação do envelhecimento global da população com o crescimento da obesidade em todo mundo, conforme já mencionado anteriormente (ABRAMSON; ATTUR, 2009). O estudo GBD de 2017 estimou a carga de incapacidade associada à OA em 1,12% do total de YLD em todo o mundo (GBD COMPARE | IHME VIZ HUB, [s. d.]). Especificamente, em relação ao sítio anatômico, a OA dos joelhos é responsável por cerca de 85% da carga mundial de OA (GLOBAL BURDEN OF DISEASE STUDY 2013 COLLABORATORS, 2015).

A OA determina um aumento de 55% na mortalidade por todas as causas (razão de mortalidade padronizada de 1,55 na comparação com a população geral). Essa elevação da mortalidade se explica pela maior associação da OA com outras comorbidades, que também podem ser agravadas por ela. OA e doenças cardiovasculares, por exemplo, têm fatores de risco em comum como idade avançada e obesidade, e as limitações funcionais da OA impedem a realização de atividade física nos níveis recomendados para prevenção de eventos cardíacos.

Raciocínio similar pode ser aplicado a diabetes *mellitus*, hipertensão ou mesmo depressão. Quanto maior é a incapacidade para deambular associada com a OA dos joelhos, maior é o risco de morte, em especial relacionada a causas cardiovasculares (MARCH *et al.*, 2016).

Nos EUA, a OA foi a doença com maior aumento cumulativo na taxa de permanência hospitalar por 10.000 habitantes, nas faixas etárias de 45 a 64 anos (151%) e de 65 a 84 anos (58%), entre 1997 e 2009 (HCUP FACTS AND FIGURES: STATISTICS ON HOSPITAL-BASED CARE IN THE UNITED STATES, 2009, [s. d.]). Em relação aos custos, uma revisão sistemática publicada em 2016 (XIE *et al.*, 2016) mostrou que o impacto econômico da OA na sociedade é bastante elevado, apesar de haver grande variação nos valores apontados pelos diversos estudos (nos EUA, autores encontraram custos diretos anuais variando de 1442 dólares a 21335 dólares, em 2016, dependendo da metodologia de cálculo e subpopulação pesquisada). Outro trabalho mais recente, publicado em 2019 (SALMON *et al.*, 2019), avaliou os custos em saúde da OA a partir dos dados de uma coorte acompanhada na França entre os anos de 2008 e 2012; neste estudo, os custos diretos anuais, em média e por paciente, foram de 1805 euros para OA de quadril e de 2230 euros para OA de joelhos, enquanto os custos indiretos anuais foram, respectivamente, de 60 e 65 euros, em média.

2.1.1.3 Fatores de risco para osteoartrite dos joelhos

Em relação aos fatores de risco para OA dos joelhos, uma meta-análise publicada em 2015 (SILVERWOOD *et al.*, 2015) apontou idade, sexo feminino, sobrepeso, obesidade e lesão articular estrutural prévia no joelho como condições mais importantes.

A idade avançada constitui um dos fatores de risco mais evidentes para OA (HUNTER; BIERMA-ZEINSTR, 2019). A elevação da incidência da OA com a idade ocorre devido à exposição cumulativa a vários outros fatores de risco e, também, em consequência de alterações biológicas nas estruturas articulares, relacionadas ao processo de envelhecimento (ZHANG; JORDAN, 2008).

A relação entre envelhecimento e OA dos joelhos foi avaliada em um estudo longitudinal que identificou um aumento de 1,38 vezes a chance de desenvolver OA dos joelhos, em faixas etárias mais elevadas (HART; DOYLE; SPECTOR, 1999). Estes achados também foram corroborados mais recentemente por estudo japonês (SUDO *et al.*, 2008) com pacientes com idade mínima de 65 anos, utilizando técnicas de análise de regressão logística que determinaram uma razão de chances (OR) de 1,09 (aumento de 9% na chance de OA dos joelhos).

No que se refere ao sexo, o estudo longitudinal de Framingham mostrou que as mulheres apresentavam 80% mais chances de desenvolver OA do que os homens (FELSON *et al.*, 1997). De forma análoga, uma meta-análise publicada em 2005 (SRIKANTH *et al.*, 2005) indicou que os homens tinham um risco reduzido em relação às mulheres tanto na prevalência quanto na incidência de OA dos joelhos. O estudo japonês mencionado no parágrafo anterior (SUDO *et al.*, 2008) também reforçou este dado, evidenciando uma chance de ocorrência desta doença 5,73 vezes maior nas mulheres em relação aos homens (OR: 6,73).

Outro importante fator de risco para OA dos joelhos consiste no excesso de peso corporal do indivíduo (sobrepeso e obesidade). A comparação do quintil de peso mais elevado com os três quintis de menor peso em uma distribuição de participantes de um estudo observacional mostrou um aumento de duas vezes (mulheres) ou 1,5 vezes (homens) no risco relativo ajustado por idade para desenvolvimento de OA dos joelhos (FELSON *et al.*, 1988).

Lesão prévia no joelho aumentou as chances de desenvolver OA nesta articulação de acordo com três meta-análises (HART; DOYLE; SPECTOR, 1999; SILVERWOOD *et al.*, 2015; YU *et al.*, 2015). Além disto, a presença de praticamente qualquer anormalidade morfológica em exame de ressonância magnética foi associada a maior chance de desenvolvimento de OA radiográfica dos joelhos no ano seguinte (SUDO *et al.*, 2008). Outros fatores associados à OA dos joelhos foram os alinhamentos em varo e valgo, capazes de provocar progressão de lesões tíbio-femorais mediais e laterais (FELSON *et al.*, 1997; SRIKANTH *et al.*, 2005). Ainda, uma outra alteração mecânica que determinou aumento da chance de OA sintomática dos joelhos foi a desigualdade no comprimento das pernas em 1 centímetro ou mais (FELSON *et al.*, 1988). Outro fator estrutural, a fraqueza extensora do joelho também foi correlacionada a maior risco de OA sintomática desta articulação em uma meta-análise de estudos de coortes (ØIESTAD *et al.*, 2015).

Uma meta-análise de estudos observacionais sobre impactos do trabalho encontrou 61% a mais de chance (OR: 1,61) de OA dos joelhos nos trabalhadores cujas atividades ocupacionais se relacionavam a agachamentos, subir escadas, ajoelhar, carregar pesos, permanecer por longos períodos em posição ortostática ou com os joelhos dobrados, trabalhos pesados ou mesmo praticar esportes de alto rendimento (HCUP FACTS AND FIGURES: STATISTICS ON HOSPITAL-BASED CARE IN THE UNITED STATES, 2009, [s. d.]).

Com relação à prática de exercícios físicos, especificamente, estudos longitudinais com corredores de longa distância não evidenciaram aumento significativo no desenvolvimento de OA dos joelhos (SALMON *et al.*, 2019; XIE *et al.*, 2016). Também não foi estabelecida, até o momento, associação entre caminhada diária (intensidade moderada à alta) e progressão

radiográfica de lesão articular ou mesmo perda de cartilagem em indivíduos com OA leve dos joelhos ou com possibilidade aumentada de desenvolvimento da doença (ZHANG; JORDAN, 2008).

Estima-se que a contribuição da genética para o desenvolvimento de OA varie de 40 a 80%, influenciando de forma mais intensa na OA das mãos e quadris do que na OA dos joelhos (VAN MEURS, 2017). Mutações raras em desordens monogênicas associam-se comumente a OA de início precoce, enquanto a OA de início tardio geralmente é multifatorial, causada por variantes comuns de ácido desoxirribonucleico (DNA) associadas a outros fatores de risco (VAN MEURS, 2017). Mais recentemente, duas grandes meta-análises de estudos de genoma identificaram novos *loci* de suscetibilidade à OA, ampliando o número de *loci* potencialmente capazes de determinar a doença atualmente para 90 (STYRKARSDOTTIR *et al.*, 2018; TACHMAZIDOU *et al.*, 2019).

Os principais fatores associados à dor na OA dos joelhos foram maior (pior) grau na escala radiográfica de Kellgren-Lawrence, obesidade, depressão, presença de comorbidades, sexo feminino, raça não branca, baixa escolaridade e faixas etárias menores (COLLINS *et al.*, 2014).

2.1.2 Fisiopatologia da osteoartrite

A patogênese da OA é um processo que está intimamente relacionado à degeneração da matriz extracelular da cartilagem articular consequente a estresses mecânicos que lesionam tanto condrócitos quanto a própria rede de colágeno (KRASNOKUTSKY *et al.*, 2008).

De fato, é possível observar já nas fases mais incipientes da OA atividade de síntese de colágeno e agreganas (proteoglicanos) por condrócitos que se replicam ativamente (BUCKWALTER; MANKIN; GRODZINSKY, 2005). Trata-se de uma espécie de tentativa de reparo da matriz que acaba evoluindo para progressão da doença em consequência da liberação de enzimas proteolíticas, fatores de crescimento e citocinas inflamatórias que afetam todo o tecido articular adjacente (LOTZ *et al.*, 2010). Coexistem, assim, processos anabólicos e catabólicos locais que resultam, em dado momento, em um desbalanço crítico para a patogênese da OA (UMLAUF *et al.*, 2010). O enfraquecimento da rede de colágeno, com síntese de fibras de colágeno tipo II de menor diâmetro seguida de frouxidão e distorção da trama da matriz, aumenta a permeabilidade da cartilagem e causa edema tecidual e alterações de suas propriedades biomecânicas que potencializam e retroalimentam o processo de dano articular (MANKIN; BRANDT, 1992; MAROUDAS, 1976).

Nos estágios mais tardios da OA, verifica-se redução do número de condrócitos e da síntese de matriz, aumento da concentração de colágeno tipo I (inadequado para a composição da matriz), diminuição da capacidade de agregação com ácido hialurônico e encurtamento das cadeias laterais de glicosaminoglicanos (MANKIN; BRANDT, 1992). Além disso, a maior relação sulfato-4-condroitina/sulfato-6-condroitina caracteriza um perfil de composição de proteoglicanos típico de cartilagens mais imaturas, com estabelecimento de uma matriz de qualidade muito baixa nos estágios finais e com progressão da OA em um contexto de reparo anabólico dos condrócitos incapaz de acompanhar o mesmo ritmo dos processos catalíticos (INEROT *et al.*, 1978; MANKIN *et al.*, 1971).

A formação de tecido ósseo e fibrocartilaginosa majoritariamente na periferia da articulação constitui um marcador importante da OA e recebe o nome de osteófito. Estudos indicam que estas estruturas se desenvolvem a partir de células indiferenciadas próximas à interface cartilagem/periósteo (VAN DER KRAAN; BLANEY DAVIDSON; VAN DEN BERG, 2010), podendo representar uma forma de resposta de reparação à injúria local, inclusive contribuindo, eventualmente, para a estabilidade articular (DANIELSSON, 1993; POTTENGER; PHILLIPS; DRAGANICH, 1990).

Do ponto de vista molecular e bioquímico, a remodelação cartilaginosa característica da patogênese da OA compreende, essencialmente, uma interação complexa de vários agentes de síntese e degradação da matriz extracelular.

A formação e homeostase do tecido cartilaginoso se dá principalmente pela atividade do fator de transformação de crescimento β (TGF- β , em inglês), estimulando a diferenciação de células-tronco em condrócitos, potencializando a produção de matriz a partir dos condrócitos já diferenciados, inibindo a ativação de proteinases latentes da articulação e atenuando a ação de citocinas inflamatórias como a interleucina 1β (IL- 1β , em inglês) e o fator de necrose tumoral α (TNF- α , em inglês), entre outras (DERYNCK; MIYAZONO, 2007).

A IL- 1β e o TNF- α , em contrapartida, são responsáveis por desencadear reação proteolítica através da síntese e estimulação de enzimas como colagenase, estromelina, gelatinase e agrecanase, entre outras proteases, principalmente as do grupo das metaloproteinases de matriz (GOLDRING *et al.*, 2008; RATCLIFFE; TYLER; HARDINGHAM, 1986). Estas citocinas também diminuem a síntese de colágeno e de proteoglicanos por meio de um mecanismo de ação sobre os condrócitos que envolve a indução da produção de óxido nítrico e prostaglandina E₂ e uma cadeia de reações subsequentes (HEDBOM; HÄUSELMANN, 2002).

2.1.3 Manifestações clínicas da osteoartrite dos joelhos

Parte das características clínicas da OA dos joelhos pode ser avaliada pela história clínica dos pacientes e está relatada em trabalho alemão de 2010 (MICHAEL; SCHLÜTER-BRUST; EYSEL, 2010). Estes pacientes geralmente queixam-se de dores articulares à movimentação ou deambulação. Com a progressão da OA, as dores tornam-se contínuas e há grave limitação funcional dos joelhos. A gonalgia consiste no principal sintoma, geralmente piorando com o movimento e melhorando com o repouso. Dor persistente em repouso ou noturna pode ser um sinal de OA avançada dos joelhos. Os principais sinais e sintomas da OA dos joelhos, apesar de serem inespecíficos, estão resumidos no Quadro 1.

Quadro 1 - Manifestações clínicas da OA

Sinal ou sintoma	Característica
Dor	Início ou durante movimento, ou dor permanente/noturna com necessidade de analgésicos.
Perda da função	Rigidez e limitação da amplitude do movimento, prejuízo das atividades cotidianas, necessidade de equipamentos ortopédicos (órteses).
Outros sintomas	Crepitação, sensibilidade elevada ao frio ou umidade, havendo progressão gradual dos sintomas.

Fonte: (MICHAEL; SCHLÜTER-BRUST; EYSEL, 2010)

O exame físico dos joelhos deve incorporar todos os achados relevantes da inspeção, palpação, avaliação da amplitude dos movimentos e, quando necessário, testes funcionais especiais, como análise da marcha e da estabilidade ligamentar (MICHAEL; SCHLÜTER-BRUST; EYSEL, 2010).

2.1.4 Aspectos radiológicos da osteoartrite

Do ponto de vista radiológico, a escala de classificação radiográfica de Kellgren-Lawrence tem sido usada por mais de cinco décadas (KELLGREN; LAWRENCE, 1957). Este sistema de pontuação classifica OA em cinco níveis, de 0 a 4, definindo a doença pela presença de osteófito e, em graus mais graves, pelo desenvolvimento sucessivo de estreitamento do espaço articular, esclerose, cistos e deformidades.

A presença de OA radiográfica pode não apresentar correlação com a manifestação dos sintomas, mas os desenhos de estudo podem influenciar esta relação. Um estudo sobre gonalgia e características radiográficas de OA, controlado para possíveis fatores de confundimento,

encontrou forte associação entre os achados no exame de imagem (grau de classificação na escala Kellgren-Lawrence, presença de osteófitos ou estreitamento do espaço articular) e a intensidade da gonalgia (NEOGI *et al.*, 2009).

2.1.5 Critérios diagnósticos/classificatórios da osteoartrite dos joelhos

No Quadro 2, destacamos sete possíveis critérios de classificação e/ou diagnóstico de OA dos joelhos. Cada critério adota maior ou menor ênfase em características clínicas, radiográficas ou clínico-radiográficas, conforme pode ser verificado na descrição do critério (MIGUEL *et al.*, 2019; ZHANG *et al.*, 2010).

Quadro 2 - Critérios diagnósticos e classificatórios de OA dos joelhos

Critério	Definição
OA definida por reumatologista	Avaliação geral de reumatologista com ênfase em sintomas detectados ao exame físico e alterações radiográficas típicas de OA dos joelhos (cistos subcondrais e/ou esclerose subcondral e/ou redução do espaço articular e/ou presença de osteófitos)
OA sintomática	OA radiográfica (confirmada por radiologista) e queixa de dor ou desconforto em joelhos na maioria dos dias por pelo menos um mês no ano anterior
OA radiográfica	Definição por radiologista de OA tibiofemoral com grau de Kellgren-Lawrence ≥ 2 (osteófito com possibilidade de diminuição do espaço articular ou diminuição definitiva do espaço articular com ou sem osteófito) e/ou de OA patelofemoral (presença de osteófito ou diminuição do espaço articular acompanhada de osteófito, esclerose ou cisto)
OA clínica de acordo com ACR	Sintomas frequentes nos joelhos e pelo menos três dos seguintes: (1) crepitação óssea em movimentação ativa, (2) idade maior que 50 anos, (3) rigidez matinal inferior a 30 minutos, (4) ausência de calor palpável e (5) existência de alargamento ósseo
OA clínico-radiográfica de acordo com ACR	Sintomas frequentes nos joelhos com OA radiográfica e pelo menos um dos seguintes: (1) crepitação óssea em movimentação ativa, (2) idade maior que 50 anos, (3) rigidez matinal inferior a 30 minutos e (4) ausência de calor palpável
OA de acordo com NICE	Idade igual ou superior a 45 anos, dor articular durante caminhada e/ou ao subir escadas de acordo com o índice WOMAC (score > 1) e ausência de rigidez matinal ou rigidez menor que 30 minutos
OA de acordo com EULAR	Três sintomas (gonalgia, rigidez matinal de duração inferior a 30 minutos e limitação funcional) e três sinais (crepitação, restrição de movimentos e alargamento ósseo) sem necessidade de exame de imagem; considerar radiografias simples ou outros métodos de investigação para casos atípicos (a probabilidade de OA radiográfica dos joelhos chega a 99% quando os seis sinais e sintomas acima estão presentes)

Legenda. OA: osteoartrite; ACR: *American College of Rheumatology*; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; WOMAC: *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*; EULAR: *European League Against Rheumatism*.

Fonte: (MIGUEL *et al.*, 2019; ZHANG *et al.*, 2010)

Destes critérios, seis foram avaliados quanto ao seu desempenho na prática clínica em estudo publicado recentemente (MIGUEL *et al.*, 2019), tendo o critério de OA radiográfica

alcançado a melhor combinação de sensibilidade e especificidade, seguido pelo critério do grupo NICE.

2.1.6 Tratamento da osteoartrite dos joelhos

De um modo geral, as principais estratégias para manejo da OA dos joelhos estão de acordo com as diretrizes de várias organizações internacionais responsáveis pelo estudo desta doença (HUNTER; BIERMA-ZEINSTRAS, 2019; NELSON *et al.*, 2014). Existe a recomendação de uma combinação multidisciplinar centrada no paciente de educação, autocuidado, exercícios físicos e perda de peso, com metas realísticas, encorajamento e reavaliações regulares (FERNANDES *et al.*, 2013; MARTEL-PELLETIER *et al.*, 2016). O Quadro 3, adaptado de Barr e Conaghan (2014), resume as principais formas de tratamento da OA dos joelhos e suas indicações de acordo com diretrizes clínicas de grupos internacionais de pesquisa e estudo da doença (muitos deles já mencionados na seção anterior). As diretrizes publicadas por estes grupos compartilham ênfase e orientação para adoção em primeiro momento de diferentes modalidades não-farmacológicas.

A observação do Quadro 3 mostra que as únicas intervenções terapêuticas para OA dos joelhos recomendadas em todas as diretrizes de forma incondicional têm caráter não-farmacológico e não-cirúrgico e compreendem exercícios físicos e/ou fisioterapia e redução de peso nos casos de obesidade. Caso levemos em consideração também as recomendações condicionais, a educação sobre a doença e o automanejo (ou seja, “manejo pelos próprios pacientes”), joelheiras, adaptações, palmilhas e calçados específicos passam a ser incluídos. Os anti-inflamatórios não hormonais (AINH) tópicos são recomendados de maneira incondicional em três diretrizes (NICE, ESCEO e OARSI). Entre as intervenções recomendadas de forma incondicional em apenas duas (NICE e ESCEO) das cinco diretrizes, temos estimulação elétrica transcutânea de nervos (TENS), termoterapia, AINH orais (na menor dose possível) e paracetamol. Por fim, dentre as intervenções que são recomendadas de forma incondicional em apenas uma diretriz estão acupuntura, AINH, inibidores da ciclooxygenase 2, capsaicina tópica, opioides (para dor refratária), nutracêuticos (como sulfatos de condroitina ou glucosamina) e corticoides intra-articulares. Ressaltamos que existem algumas intervenções, como opioides e nutracêuticos, que são recomendadas de forma incondicional por determinada diretriz, mas não o são por outra, evidenciando assim a existência de eventuais discordâncias entre as diretrizes.

Quadro 3 - Modalidades terapêuticas da OA

Tratamento \ Diretriz	NICE 2014	ESCEO 2014	OARSI 2014	EULAR 2013	ACR 2012
	Conjunto das articulações	Joelho	Joelho	Joelho e Quadril	Joelho
Educação ou autocuidado	+	+	+	+	(+)
Exercício e/ou fisioterapia	+	+	+	+	+
Perda de peso na obesidade	+	+	+	+	+
Órtese, joelheira e calçado	+	(+)	(+)	+	(+)
Estimulação elétrica transcutânea de nervos	+	+	NRAE	NA	(+)
Acupuntura	NR	+	NRAE	NA	(+)
Terapias com calor	+	+	NRAE	NA	(+)
Anti-inflamatórios não hormonais tópicos	+	+	+	NA	(+)
Anti-inflamatórios não hormonais tópicos orais (menor dose possível)	+	+	(+)	NA	(+)
Paracetamol	+	+	(+)	NA	(+)
Inibidores da cicloxigenase 2	+	(+)	(+)	NA	(+)
Capsaicina tópica	+	(+)	(+)	NA	NR
Opioides	(+)	+	NRAE	NA	(+)
Inibidores da recaptção serotonina-noradrenalina	NA	(+)	(+)	NA	(+)
Nutracêuticos	NR	+	NRAE	NA	NR
Corticoide intra-articular	+	(+)	(+)	NA	(+)
Ácido hialurônico intra-articular	NR	(+)	NRAE	NA	(+)
Duloxetina	NA	(+)	NRAE	NA	(+)
Risedronato	NA	NA	NR	NA	NA
Ranelato de estrôncio	NR	NA	NA	NA	NA
Cirurgia (lavagem ou debridamento)	NR	NR	NA	NA	NA
Cirurgia (artroplastia ou substituição articular total)	(+)	(+)	+	NA	NA

Legenda. +: tratamento incondicionalmente recomendado; (+): tratamento condicionalmente recomendado; NR: não recomendado para tratamento; NRAE: não recomendado para tratamento apesar de revisão de evidências; NA: tratamento não avaliado; ACR: *American College of Rheumatology*; ESCEO: *European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis*; EULAR: *European League Against Rheumatism*; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; OARSI: *Osteoarthritis Research Society International*.
Fonte: (BARR; CONAGHAN, 2014).

2.1.6.1 Intervenções não-farmacológicas e não-cirúrgicas

Existem evidências de alta qualidade de que os exercícios físicos são úteis tanto na diminuição da dor quanto na melhora da função articular, com tamanhos de efeito de 0,4 a 0,5 para pacientes com OA dos joelhos (FRANSEN *et al.*, 2015). Deste modo, pacientes com diagnóstico de OA dos joelhos devem ser estimulados a realizarem exercícios físicos e informados dos seus benefícios, independentemente do seu estágio funcional ou da gravidade da dor que sofrem (MARTEL-PELLETIER *et al.*, 2016). Atualmente, a bem da verdade, os exercícios físicos são considerados elementos-chave no manejo da OA dos joelhos (HUNTER; BIERMA-ZEINSTRAS, 2019). Recomenda-se que, nesta condição, programas de exercícios devam inicialmente ter como objetivo o fortalecimento da musculatura do quadríceps, sendo seguidos num segundo momento por exercícios aeróbicos gerais (MARTEL-PELLETIER *et al.*, 2016). Com o decorrer do tempo, a adesão às terapias de exercícios diminui, de modo que estes programas devem ser adaptados à gravidade dos casos e envolver decisão compartilhada para garantir tolerabilidade e para estimular adesão a longo prazo (HUNTER; BIERMA-ZEINSTRAS, 2019; MARTEL-PELLETIER *et al.*, 2016).

Em relação à perda ponderal, existe evidência disponível proveniente de pelo menos uma meta-análise mostrando efeitos benéficos (tamanho de efeito de 0,37) das intervenções para perda ponderal no caso de pacientes obesos ou com sobrepeso (HOCHBERG *et al.*, 2012). Além disto, há evidências de que a associação de dietas para perda de peso com programas de exercícios físicos apresente melhores efeitos tanto em termos de redução de dor como na melhora funcional, em comparação com qualquer uma destas intervenções de maneira isolada (MESSIER *et al.*, 2013, 2004).

A educação constitui intervenção que também se reveste de grande importância no manejo da OA dos joelhos na medida em que o paciente que conhece a doença de que padece é capaz de cuidar-se melhor e de evitar atitudes prejudiciais, além de geralmente apresentar maior adesão aos tratamentos propostos e suportar melhor os sintomas que apresenta (FRENCH *et al.*, 2015).

Ainda referente às terapias não-farmacológicas e não-cirúrgicas para OA dos joelhos, destacamos que cada vez mais são empregados alguns tratamentos considerados “complementares”, como yoga e tai chi. Apesar de seguros e de algumas evidências sugerirem efeitos benéficos, principalmente em pacientes idosos, ainda existem dúvidas sobre os efeitos a longo prazo (SHENGELIA *et al.*, 2013).

Por fim, também em relação aos principais tipos de terapias não-farmacológicas e não-cirúrgicas, existem recomendações de que os indivíduos com OA dos membros inferiores utilizem calçados com espessura apropriada, solas de absorção de choque e adequados suportes de arco plantar, sem causar elevação do calcanhar (FERNANDES *et al.*, 2013).

2.1.6.2 Terapias farmacológicas na OA dos joelhos

Fármacos, independentemente da via de administração, devem ser usados de forma parcimoniosa devido aos seus potenciais efeitos adversos ou interações medicamentosas em uma população já sob risco de polifarmácia, por tipicamente pertencer a elevadas faixas etárias e frequentemente apresentar comorbidades (MICHAEL; SCHLÜTER-BRUST; EYSEL, 2010). Assim, idade, medicamentos concorrentes, comorbidades (principalmente problemas cardiovasculares e gastrointestinais) e capacidade de adesão devem ser considerados para cada indivíduo antes do início de terapia farmacológica (MARTEL-PELLETIER *et al.*, 2016).

As terapias farmacológicas de primeira linha para OA dos joelhos incluem paracetamol oral e AINHS tópicos (ZHANG *et al.*, 2008).

O paracetamol era considerado um medicamento de primeira linha para analgesia da OA até meta-análise em rede publicada em 2017 (THE EDITORS OF THE LANCET, 2017) concluir que não deveria ser mais empregado isoladamente para o tratamento da OA por apresentar tamanho de efeito pequeno em comparação com placebo (menor que 0,2), além de haver preocupações em relação a sua segurança. Este mesmo estudo mostrou que os AINHS orais são efetivos para OA na diminuição da dor e na melhora da função, mas possíveis efeitos colaterais cardiovasculares e gastrointestinais devem ser levados em consideração, sendo aconselhável usá-los em curto prazo e com a menor dose possível.

Apesar dos AINHS tópicos apresentarem um perfil de segurança melhor do que os orais, seus efeitos analgésicos são limitados pela necessidade de múltiplas aplicações diárias (MARTEL-PELLETIER *et al.*, 2016; ZHANG *et al.*, 2008).

Uma meta-análise em rede publicada em 2015 (BANNURU *et al.*, 2015) comparando a efetividade de várias intervenções farmacológicas para o tratamento da OA dos joelhos, mostrou que acetaminofeno, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, e celecoxib administrados por via oral foram superiores ao placebo no alívio do quadro algico, assim como na melhora da capacidade funcional. Entretanto, neste estudo, o acetaminofeno (paracetamol), que apresentou o melhor perfil para uso prolongado, com menos efeitos adversos, foi também o menos efetivo no controle dos sintomas.

Até 2014, a maioria das diretrizes clínicas apresentava incertezas sobre o uso de opiáceos para tratamento da OA (FERNANDES *et al.*, 2013; HOCHBERG *et al.*, 2012; NELSON *et al.*, 2014; NICE, 2014) mas estudos mais recentes mostraram a disparidade entre pequenos ganhos no controle dos sintomas e potenciais efeitos colaterais importantes e risco de superdosagem e dependência (ACKERMAN *et al.*, 2018; DEVEZA; HUNTER; VAN SPIL, 2018). Deste modo, estes medicamentos deixaram de ser recomendados para os pacientes com esta condição.

Uma outra classe de fármacos consiste nos chamados nutracêuticos, como os sulfatos de glucosamina e condroitina, havendo discordâncias entre diretrizes que recomendam (BRUYÈRE *et al.*, 2014; SINGH *et al.*, 2015) ou contraindicam (NELSON *et al.*, 2014; NICE, 2014) sua prescrição. Estudos de alta qualidade e tamanho amostral adequado mostraram eficácia baixa tanto para a condroitina (SINGH *et al.*, 2015; ZHU *et al.*, 2018) quanto para a glucosamina (ERIKSEN *et al.*, 2014; ZHU *et al.*, 2018). De maneira geral, o emprego de nutracêuticos na OA ainda permanece controverso, com dúvidas a respeito de sua real eficácia (MARTEL-PELLETIER *et al.*, 2016).

Os corticoides são medicamentos que podem ser infiltrados nas articulações proporcionando controle satisfatório da artralgia por duas a quatro semanas, sendo particularmente úteis nos casos em que o quadro algico impede ou limita a realização de exercícios físicos ou quando há derrame articular (GODWIN; DAWES, 2004). Entretanto, exigem cuidados na administração e não estão livres de efeitos adversos relevantes. Ensaio clínico randomizado recente (MCALINDON *et al.*, 2017) evidenciou maior perda de volume de cartilagem após dois anos de administração de corticoides intra-articulares em pacientes com OA dos joelhos, em comparação com placebo. Contudo, ainda não se definiu se estas diferenças estruturais têm algum significado ou repercussão clínica a longo prazo (HUNTER; BIERMAZEINSTRA, 2019). Destacamos que, das cinco diretrizes abordadas no Quadro 3, apenas a do grupo NICE recomenda de forma incondicional esta intervenção (NICE, 2014).

Outra terapia intra-articular utilizada na OA é a infiltração de ácido hialurônico no joelho (viscossuplementação), bastante controversa. Uma meta-análise em rede (BANNURU *et al.*, 2015) incluindo 137 ensaios clínicos randomizados (33.243 pacientes) mostrou efetividade da viscossuplementação para tratamento da OA dos joelhos em comparação com placebo, analgésicos, AINHs e infiltração de corticoide. Em contrapartida, uma meta-análise de 12 ensaios clínicos randomizados (1.794 pacientes), publicada em 2017 (HE *et al.*, 2017), revelou que a infiltração intra-articular de corticoides apresentou eficácia superior à viscossuplementação, e com menos efeitos adversos. As diretrizes clínicas do NICE (NICE,

2014) e da OARSI (BANNURU *et al.*, 2019) contraindicam os tratamentos com viscosuplementação.

Como as terapias farmacológicas atualmente disponíveis para manejo da OA são apenas paliativas, novas alternativas têm sido testadas com o objetivo de modificar a progressão da doença (HUNTER; BIERMA-ZEINSTRAS, 2019; YU; HUNTER, 2015). Esta nova classe de fármacos é conhecida pelo termo geral “medicamentos modificadores da OA”, sendo potencialmente capazes de diminuir progressão da doença, de interromper este processo ou mesmo de promover regeneração tecidual (HUNTER; BIERMA-ZEINSTRAS, 2019). Podemos citar, a título de exemplo, o fator de crescimento de fibroblastos, o plasma rico em plaquetas, o hormônio paratireoideano, a fosfoglicoproteína da matriz extracelular e o inibidor de IL-1 (HUANG *et al.*, 2018). Na maioria das vezes, consistem em terapias direcionadas a alvos biomoleculares que podem ser administradas por via intra-articular, reduzindo toxicidade sistêmica e aumentando eficácia. Constituem intervenções promissoras, mas nenhuma foi definitivamente aprovada até o momento.

2.1.6.3 Tratamento cirúrgico da OA dos joelhos

O manejo cirúrgico dos pacientes diagnosticados com OA dos joelhos é reservado para pacientes graves, com dor intensa e intratável e apresentando deformidades importantes, estando incapazes de realizar suas atividades diárias de forma satisfatória. Estas intervenções normalmente são implementadas após falha terapêutica das classes de tratamento descritas nas seções anteriores. Dentre as principais modalidades cirúrgicas, destacam-se a osteotomia, a artroplastia e as cirurgias artroscópicas (HUNTER; BIERMA-ZEINSTRAS, 2019).

A osteotomia consiste na secção cirúrgica do osso para correção de desalinhamento articular ou de qualquer deformidade óssea. Sua indicação é restrita a pacientes com OA dos joelhos unicompartimental, geralmente com desalinhamento em *varus*, pois induz uma transferência de carga do compartimento afetado para o não afetado (HUNTER; BIERMA-ZEINSTRAS, 2019). Além disso, costuma ser realizada em pessoas jovens e ativas com OA moderada. De acordo com meta-análise publicada recentemente (KIM; KIM; LEE, 2017), permite adiar a artroplastia por até 10 anos em mais de 85% dos casos.

A artroplastia procura remodelar ou substituir uma articulação com emprego de prótese, consistindo em tratamento custo-efetivo para o estágio final da OA dos joelhos (RUIZ *et al.*, 2013). O encaminhamento de pacientes com OA dos joelhos no estágio final para um cirurgião deve ser considerado se a qualidade de vida estiver muito reduzida (interrupção do sono,

redução da distância de caminhada, restrições importantes nas atividades da vida diária) ou nos casos em que há fracasso de opções terapêuticas conservadoras por mais de seis meses (CULLIFORD *et al.*, 2012).

As cirurgias artroscópicas dos joelhos constituem o procedimento ortopédico eletivo mais frequente, apesar da inexistência de evidências da sua eficácia, como evidenciam revisões sistemáticas e diretrizes recentes (BRIGNARDELLO-PETERSEN *et al.*, 2017; SIEMIENIUK *et al.*, 2017; THORLUND *et al.*, 2015). A meniscectomia artroscópica parcial tem indicação nos casos de bloqueio mecânico dos joelhos (limitação para extensão completa da articulação), embora estatísticas sugiram que esta técnica tem sido utilizada em larga escala em outros quadros e apresentações clínicas (HUNTER; BIERMA-ZEINSTR, 2019).

2.1.6.4 Tratamento personalizado da osteoartrite dos joelhos

Considerando os efeitos muitas vezes pequenos a moderados dos tratamentos sintomáticos para OA dos joelhos e a heterogeneidade dos pacientes, as diretrizes têm buscado preditores clínicos de resposta às diferentes formas de manejo desta doença. Desde 2016, foram publicadas duas meta-análises com dados individuais de pacientes do *OA Trial Bank*, uma (VAN MIDDELKOOP *et al.*, 2016) realizada com sete ensaios clínicos randomizados (620 pacientes) que identificou um subgrupo de pacientes com dor grave responsiva a corticoides intra-articulares a curto prazo, e a outra (RUNHAAR *et al.*, 2017) incluindo cinco ensaios clínicos independentes da indústria farmacêutica (1625 pacientes) que não identificou nenhum subgrupo responsivo à glucosamina, tanto a curto prazo (três meses) quanto a longo prazo (24 meses). Outras meta-análises de pacientes individuais para outras intervenções estão em curso, com o objetivo de avaliar e identificar os subgrupos de melhor resposta a cada uma delas (FU *et al.*, 2016; HOLDEN *et al.*, 2017).

2.1.7 Prevenção da osteoartrite dos joelhos

Embora a OA seja uma doença muito comum e fortemente associada ao processo do envelhecimento, existem algumas poucas estratégias para sua prevenção (HUNTER; BIERMA-ZEINSTR, 2019). A perda de peso é a melhor estratégia preventiva para OA, tanto em termos primários (prevenção antes do desenvolvimento de sintomas clínicos ou alteração estrutural) como em termos secundários e terciários (diagnóstico precoce e prevenção de complicações da doença já instalada) (MARTEL-PELLETIER *et al.*, 2016). Este fato foi evidenciado no estudo

de Framingham (FELSON *et al.*, 1992) em que a redução média de duas unidades ou mais do índice de massa corporal (perda ponderal de 5,1 kg ou mais) no decorrer dos 10 anos anteriores à avaliação diminuiu em mais de 50% a chance para o desenvolvimento de OA (OR: 0,46). Além disto, a importância de se evitar ganho de peso foi reforçada recentemente por um estudo que mostrou aumento da taxa de perda da cartilagem mesmo em mulheres que apresentaram elevações bastante discretas de peso corporal, da ordem de 1% (TEICHTAHL *et al.*, 2015).

Outra medida de prevenção da OA dos joelhos consiste na prática de exercícios físicos regularmente. O efeito de proteção ou piora da OA dos joelhos depende das características estruturais prévias da articulação. Deste modo, caso existam lesões, o tipo de exercício físico prescrito deve ser modificado e adaptado de forma a não agravá-las (MARTEL-PELLETIER *et al.*, 2016).

2.2 REVISÃO DE REVISÕES SISTEMÁTICAS (REVISÃO GUARDA-CHUVA)

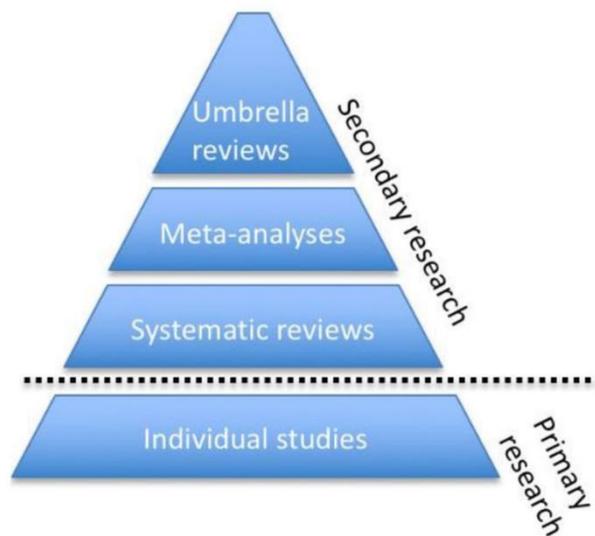
O uso de estratégias baseadas em evidências é essencial para aumentar a eficiência nos sistemas de saúde e dar conta dos desafios que se apresentam, como o cuidado e o manejo do contingente expressivo de pacientes com diagnóstico de OA dos joelhos. O processo de tomada de decisão por parte dos gestores deve privilegiar a escolha destas estratégias dentre um conjunto de alternativas racionais erigidas com base em áreas do conhecimento como Epidemiologia, Bioestatística, Ciências Comportamentais, Economia da Saúde e Gerenciamento do Cuidado em Saúde. Nesta linha de raciocínio, o desenvolvimento, a implementação e a avaliação de programas e políticas em Saúde Pública com tais características de eficiência e efetividade, conjuntamente conhecidos como Saúde Pública Baseada em Evidências, devem utilizar processos e instrumentos importantes como estimações de risco, avaliações econômicas, meta-análises, vigilância em Saúde Pública, consensos e painéis de especialistas (BROWNSON; GURNEY; LAND, 1999).

Neste contexto, chama atenção o desenvolvimento e emprego crescente nos últimos anos de um desenho de estudo particularmente útil e adequado à tarefa de reunir e comparar informações diversas e de diferentes fontes. Esta nova abordagem metodológica tem recebido denominações variadas como revisão de revisões ou revisão guarda-chuva (FUSAR-POLI; RADUA, 2018).

Uma revisão guarda-chuva consiste em uma revisão sistemática cujos estudos incluídos para análise e avaliação são também revisões sistemáticas de estudos primários. Este desenho de estudo visa agregar e sintetizar os resultados de revisões sistemáticas que versam sobre um

determinado assunto, porém com enfoques ou dimensões diferentes. Como o número de revisões sistemáticas e meta-análises tem crescido de forma considerável, torna-se difícil para profissionais de saúde ou gestores acompanharem e absorverem todas as informações disponíveis. É neste cenário que surge a revisão guarda-chuva, reunindo uma quantidade elevada de informações sobre determinado tema provenientes de revisões sistemáticas que, por sua vez, já reuniram uma grande quantidade de informações obtidas de pesquisas primárias. Trata-se de uma estratégia voltada a tornar possível o conhecimento e comparação das inúmeras evidências existentes, facilitando sua adoção na prática clínica ou incorporação em políticas de saúde. As revisões guarda-chuva atualmente representam um dos mais altos níveis de evidência. A Figura 1 representa um esquema desta hierarquia (FUSAR-POLI; RADUA, 2018).

Figura 1 - Hierarquia de métodos de síntese de evidências



Fonte: (FUSAR-POLI; RADUA, 2018)

Revisões guarda-chuva, da mesma forma que qualquer outro estudo epidemiológico, estão sujeitas a uma variedade de vieses. Assim, uma avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos na revisão guarda-chuva mostra-se essencial para fornecer estimativas da adequação e pertinência dos resultados encontrados e estimular uma visão crítica dos diversos aspectos do trabalho. Um instrumento comumente utilizado para este fim é o *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews* (AMSTAR), com uma versão inicial voltada para revisões de ensaios clínicos controlados randomizados (SHEA *et al.*, 2007), mas já apresentando uma segunda versão, AMSTAR 2, atualizada e capaz de avaliar revisões sistemáticas de ensaios clínicos tanto randomizados quanto não-randomizados (SHEA *et al.*, 2017). Recentemente,

também foi elaborado pela *Cochrane Collaboration* o instrumento *Risk of Bias in Systematic Reviews* (ROBIS), com foco na avaliação do risco de viés nas revisões sistemáticas (WHITING *et al.*, 2016). Estudos estão em curso para comparar e registrar as vantagens, limitações e indicações de uso destes instrumentos (GATES *et al.*, 2018; GATES *et al.*, 2020; PIEPER *et al.*, 2019; POLLOCK; FERNANDES; HARTLING, 2017), sendo que tanto o AMSTAR 2 (SHEA *et al.*, 2017) quanto o ROBIS (WHITING *et al.*, 2016) podem ser considerados uma evolução quando comparados à primeira versão do AMSTAR (SHEA *et al.*, 2007), no que se refere à avaliação da qualidade metodológica/risco de viés em revisões sistemáticas (PIEPER *et al.*, 2019).

Portanto, uma revisão guarda-chuva com avaliação adequada de qualidade de seus estudos componentes presta-se a responder questionamentos mais complexos que envolvem simultaneamente diferentes fatores de risco, intervenções ou desfechos. No caso específico do presente trabalho, o questionamento motivador foi em relação à eficácia das terapias não-farmacológicas e não-cirúrgicas para diminuir a dor e melhorar a capacidade funcional dos pacientes com diagnóstico de OA dos joelhos.

3 JUSTIFICATIVA

Considerando a magnitude e o impacto crescentes da OA dos joelhos como causa de dor e incapacidade na população, a ausência de tratamentos farmacológicos totalmente eficazes e seguros e o alto custo e risco dos tratamentos cirúrgicos, especialmente entre os pacientes idosos (os mais acometidos pela doença), torna-se extremamente relevante a identificação de intervenções não-farmacológicas e não-cirúrgicas que possam ser efetivas para o manejo dessa condição.

Dentre uma ampla variedade de propostas terapêuticas não-farmacológicas e não-cirúrgicas para a OA dos joelhos, os exercícios físicos destacam-se como uma modalidade de tratamento que consegue aliar potencial de emprego em larga escala, por seu perfil de custo mais baixo e maior segurança, com variados e importantes efeitos clínicos como relaxamento, modulação da dor em diversos sítios anatômicos, aumento da resistência cardiovascular, controle de sintomas depressivos e de ansiedade, entre outros (ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, 2010).

Diversas meta-análises sobre OA dos joelhos e exercícios físicos já foram produzidas, representando um grande volume de informações heterogêneas e fragmentadas sobre o assunto. Neste contexto, estudos que comparem as várias evidências disponíveis e produzam a síntese da informação são apropriados e necessários.

Uma revisão guarda-chuva sobre esse tema deve facilitar, então, o acesso ao conhecimento atualizado das melhores evidências disponíveis, fornecendo subsídios para uma melhor tomada de decisão na prática clínica, por parte dos profissionais de saúde, e na alocação de recursos, por parte dos gestores de políticas públicas.

Apesar de já terem sido publicadas recentemente duas outras revisões guarda-chuva acerca do tratamento não-farmacológico e não-cirúrgico da OA dos joelhos (FERREIRA; DUARTE; GONÇALVES, 2018; TON *et al.*, 2020), ambas apresentaram abordagens diferentes das que pretendemos utilizar neste trabalho. Em especial, não se restringiram nem se aprofundaram nos exercícios físicos (avaliaram conjuntamente várias terapias não-farmacológicas e não-cirúrgicas ou até mesmo incluíram terapias medicamentosas) e realizaram análises mais qualitativas e menos quantitativas.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Reunir informações sobre as evidências dos efeitos dos exercícios físicos na melhoria da dor e da capacidade funcional dos pacientes com OA dos joelhos.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

i) Identificar meta-análises de ensaios clínicos randomizados que avaliem a eficácia de tratamentos com exercícios físicos na melhora da dor e da capacidade funcional nos pacientes com diagnóstico de OA dos joelhos.

ii) Avaliar a qualidade das publicações científicas que realizaram meta-análises de ensaios clínicos de exercício físico para tratamento da OA dos joelhos.

iii) Apresentar uma síntese das evidências disponíveis acerca da eficácia dos diferentes tipos de exercícios físicos na melhora da dor e da capacidade funcional dos portadores de OA dos joelhos.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

Realizou-se neste estudo uma revisão guarda-chuva conforme protocolo submetido à base de dados *International prospective register of systematic reviews* (PROSPERO), aceito em 13 de março de 2019 (PROSPERO 2019 CRD42019121495).

Neste momento, não existem diretrizes clínicas definitivas e mundialmente aceitas para realização de revisões guarda-chuva, apesar de estudos estarem sendo produzidos com intuito de orientar a condução desse tipo de revisão (BOUGIOUKAS *et al.*, 2018; POLLOCK *et al.*, 2019, 2016; POLLOCK; FERNANDES; HARTLING, 2017). Deste modo, optamos por seguir as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) para relato de revisões sistemáticas e meta-análises (MOHER *et al.*, 2009), do Manual de Revisões Guarda-Chuva do Instituto Joanna Briggs para a condução das etapas da revisão (THE JOANNA BRIGGS INSTITUTE, 2014), e do instrumento *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2* (AMSTAR 2) para avaliação da qualidade das meta-análises incluídas (SHEA *et al.*, 2017).

5.1 BASES DE DADOS E ESTRATÉGIAS DE BUSCA

A pesquisa das revisões sistemáticas com meta-análises foi realizada nas bases eletrônicas MEDLINE (via *PubMed*), *Embase*, *Central (Cochrane Library)*, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scielo*, *Physiotherapy Evidence Database (PEDro)*, além da base *OpenGray* para literatura cinzenta.

A estratégia de busca de trabalhos elegíveis foi elaborada a partir da pergunta de pesquisa "Tratamentos não-farmacológicos e não-cirúrgicos são efetivos na redução da dor e na melhora da capacidade física de pacientes diagnosticados com OA dos joelhos, em ensaios clínicos randomizados que comparam com quaisquer outras intervenções não-farmacológicas e não-cirúrgicas?", incluindo os termos do acrônimo "PICOT" (P = *population* = população de estudo = pacientes diagnosticados com OA dos joelhos; I = *intervention* = intervenção avaliada = exercício físico; C = *comparator* = intervenção de comparação ou controle = quaisquer outras intervenções não-farmacológicas e não-cirúrgicas; O = *outcome* = desfecho = controle da dor e melhora da capacidade física; T = *type of study* = tipo de estudo = meta-análises de ensaios clínicos randomizados). Para elaboração da estratégia de busca, empregamos termos livres e *Medical SubHeadings* (MeSH) do *PubMed*, combinados entre si por operadores booleanos e adaptados às características de cada plataforma de busca. Para a base MEDLINE (via *PubMed*),

a estratégia final foi: (Osteoarthritis[MeSH Terms] OR osteoarthr*[Text Word] OR degenerative arthriti*[Text Word] OR arthros*[Text Word]) AND (Physical Therapy Modalities[MeSH Terms] OR physical therap*[Text Word] OR physiotherap*[Text Word] OR neurophysiotherap*[Text Word] OR exercise*[Text Word] OR endurance training[Text Word] OR motion therap*[Text Word] OR stretching exercise*[Text Word] OR resistance training[Text Word] OR strength training[Text Word] OR balance training[Text Word] OR postural balance[Text Word] OR tai chi[Text Word] OR tai-ji[Text Word] OR tai-chi[Text Word] OR manual therap*[Text Word] OR manipulation therap*[Text Word] OR manipulative therap*[Text Word] OR orthopedic manipulation*[Text Word] OR osteopathic manipulation*[Text Word] OR hydrotherap*[Text Word] OR Balneology[MeSH Terms] OR balneotherap*[Text Word] OR electrotherap*[Text Word] OR electrical stimulation*[Text Word] OR Ultrasonic Therapy[MeSH Terms] OR ultrasound[Text Word] OR cryotherap*[Text Word] OR thermotherap*[Text Word] OR thermal therap*[Text Word] OR ice[Text Word] OR heat[Text Word] OR cold[Text Word] OR Complementary Therapies[MeSH Terms] OR complementary therap*[Text Word] OR complementary medicine[Text Word] OR alternative medicine[Text Word] OR alternative therap*[Text Word] OR acupuncture therap*[Text Word] OR acupuncture treatment*[Text Word] OR auriculotherap*[Text Word] OR Diet, Reducing[MeSH Terms] OR reducing diet*[Text Word] OR weight reduction*[Text Word] OR reduction diet*[Text Word] OR weight loss*[Text Word] OR weight control[Text Word] OR lose weight[Text Word] OR losing weight[Text Word] OR Health Education[MeSH Terms] OR Self Care[MeSH Terms] OR health education*[Text Word] OR health promotion*[Text Word] OR self-management*[Text Word] OR self-care[Text Word] OR Orthopedic Equipment[MeSH Terms] OR orthopedic equipment*[Text Word] OR orthotic device*[Text Word] OR cane*[Text Word] OR crutch*[Text Word] OR taping[Text Word] OR brace*[Text Word] OR insole*[Text Word]) AND (meta-analys*[Text Word] OR Meta-Analysis[Publication Type]).

Adicionalmente, com o objetivo de complementar a busca, procedeu-se a uma pesquisa manual direta de referências nas listas bibliográficas (referências cruzadas) de todos os artigos lidos na íntegra, inclusive os não aprovados. Foram solicitadas ainda a opinião de especialistas para possível inclusão de outros artigos relevantes. Não houve restrição de idioma, país de origem do estudo, revista científica ou data de publicação, sendo incluídas revisões publicadas desde a data de criação de cada base eletrônica até 10 de junho de 2019.

5.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO

Esta revisão guarda-chuva incluiu revisões sistemáticas com meta-análises de dois ou mais ensaios clínicos controlados randomizados. Selecionamos apenas meta-análises de ensaios clínicos randomizados pelo fato de apresentarem uma medida resumo (medida de efeito sumária) muito útil para síntese de evidências, por serem mais comparáveis entre si (ensaios clínicos com critérios de elegibilidade definidos) e por adotarem mecanismo (randomização) de balanceamento de confundimento e minimização de risco de viés de seleção (VALENTINE; THOMPSON, 2013). Foram considerados apenas estudos experimentais verdadeiramente randomizados.

A população de estudo compreendeu pacientes com diagnóstico de OA em um ou ambos os joelhos, de todas as faixas etárias e ambos os sexos. Foi exigida confirmação diagnóstica firmada por médico, por meios radiológicos como através dos critérios de Kellgren-Lawrence (KELLGREN; LAWRENCE, 1957), ou por critérios clínicos elaborados por sociedades médicas ou de pesquisa dedicadas à doença. Os dados e resultados referentes a esta população deveriam ainda estar disponíveis de forma separada e independente, sem associação com outras articulações e/ou doenças.

Considerando a grande diversidade das terapias não-farmacológicas e não-cirúrgicas e a dificuldade em realizar uma avaliação adequada destes muitos e diferentes tratamentos em um único estudo, optamos nesta revisão por restringir as análises a somente um tipo de intervenção terapêutica. Assim sendo, escolhemos o grupo dos exercícios físicos, com suas variadas modalidades, pelas razões expostas na seção de justificativa. Em suma, as revisões sistemáticas consideradas para inclusão nesta revisão guarda-chuva foram aquelas cujas intervenções consistiam em programas de exercícios físicos comparados entre si, a outras modalidades de intervenções não-farmacológicas e não-cirúrgicas ou à ausência de intervenção ativa (a este último grupo de comparação chamaremos de "controle", incluindo nenhuma intervenção, falsa intervenção, lista de espera ou tratamento usual).

Como dor e capacidade funcional foram considerados recentemente os desfechos clinicamente mais relevantes nos estudos de OA dos joelhos (SMITH *et al.*, 2019), restringimos nossa pesquisa a estas duas dimensões clínicas. Foram consideradas para inclusão as revisões sistemáticas com meta-análises que empregaram quaisquer instrumentos de mensuração destes desfechos, desde que validados. Ainda, no que se refere à capacidade funcional, foram considerados tanto instrumentos de autoavaliação como os que privilegiam performance (VAN LUMMEL *et al.*, 2015).

As revisões foram excluídas caso:

- i) contivessem estudos observacionais ou declaradamente sem randomização efetiva (*quasi*-randomizados) de forma agregada aos ensaios clínicos randomizados (não excluídas caso os resultados dos ensaios randomizados fossem apresentados separadamente dos não-randomizados);
- ii) abordassem de forma agregada (sem separação da OA dos joelhos) outros diagnósticos clínicos como fibromialgia, “dor no joelho” ou tendinite patelar, ou mesmo abordassem outros sítios de OA como quadris, mãos ou coluna vertebral;
- iii) realizassem meta-análise sem revisão sistemática prévia;
- iv) abordassem populações não-humanas;
- v) empregassem seletivamente, em apenas um dos grupos de estudo, tratamentos com qualquer substância química, sintética ou natural, assim como hemoderivados, por vias orais, tópicas, retais, parenterais ou cirúrgica (no caso de intervenção farmacológica idêntica em ambos os grupos, havendo diferença unicamente entre eles em relação a intervenção não-farmacológica e não-cirúrgica, a revisão foi incluída);
- vi) as intervenções fossem realizadas após intervenção cirúrgica.

5.3 SELEÇÃO E EXTRAÇÃO DOS DADOS

A seleção das revisões sistemáticas elegíveis, segundo os critérios de inclusão e exclusão definidos no item anterior, foi realizada em duas etapas e sempre de forma independente pelos pares de pesquisadores ESSF/CAFA e ESSF/RPD.

A primeira etapa consistiu em avaliação dos títulos e dos resumos dos artigos recuperados pelas buscas conduzidas nas bases eletrônicas, conforme já relatado. As discordâncias foram resolvidas por consenso entre os pesquisadores da dupla ou, quando não se chegou a consenso, por discussão com o revisor externo ao par (CAFA para o par ESSF/RPD e RPD para o par ESSF/CAFA). Quando o título de alguma revisão sistemática apresentava relevância para nossa revisão guarda-chuva e não havia resumo disponível, optamos por incluir o estudo na segunda etapa. Com o objetivo de ampliar a quantidade de referências cruzadas e identificar o maior número possível de revisões com meta-análises de interesse, neste momento foram também selecionadas outras revisões guarda-chuva, revisões de consensos e mesmo consensos para manejo da OA dos joelhos, para avaliação de suas referências bibliográficas.

A segunda etapa consistiu em leitura e avaliação na íntegra dos artigos aprovados na primeira etapa, pelos mesmos dois pares de pesquisadores, também de forma independente e

com a mesma estratégia de seleção por consenso ou por discussão com terceiro revisor. Nesta segunda etapa, as revisões sistemáticas selecionadas para inclusão definitiva na revisão guardachuva tiveram seus dados extraídos para um formulário padrão elaborado para este fim (**APÊNDICE A**), contendo informações como características dos estudos (autor, ano de publicação), aspectos metodológicos (critérios de inclusão/exclusão, intervenções, comparações, avaliação da qualidade, financiamento) e resultados (número de estudos que fizeram parte da revisão, evidências encontradas).

Quando houve necessidade de obtenção de informações relevantes indisponíveis nos artigos selecionados, seus autores foram contatados para fornecimento dos dados. Também foram contatados autores de estudos encontrados apenas parcialmente, visando obtenção de cópia completa da publicação.

5.4 ANÁLISE DO GRAU DE SOBREPOSIÇÃO DE ENSAIOS E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DAS REVISÕES INCLUÍDAS

Um mesmo ensaio clínico randomizado pode estar presente em mais de uma revisão sistemática e meta-análise e, ao se reunir os dados de diferentes meta-análises, alguns resultados e conclusões podem se tornar enviesados em consequência de um peso desproporcional de estudo(s) primário(s) considerado(s) mais de uma vez no grupo (PIEPER *et al.*, 2014). Para identificar situações desta natureza, uma análise de sobreposição de ensaios foi realizada com o cálculo da medida da "área coberta corrigida" a partir de uma matriz de citação desses ensaios, conforme fórmula da Figura 2, descrita em Pieper et al (2014).

Figura 2 - Área coberta corrigida

$$\frac{N - r}{rc - r}$$

Legenda. N: número total de estudos primários (incluindo repetições); r: número de estudos primários diferentes (sem repetições); c: número total de meta-análises.

Fonte: (PIEPER *et al.*, 2014)

Pela fórmula, percebemos que este cálculo envolve uma fração (razão) em que o numerador corresponde ao número de ensaios repetidos apenas e o denominador corresponde ao número máximo de repetições possíveis na matriz. O resultado é uma proporção de repetições verificadas do total de repetições possíveis, sendo normalmente expresso em

porcentagem. Seguindo definições do mesmo estudo mencionado acima, as faixas de valores da área coberta corrigida de 0 – 5, 6 – 10, 11 – 15 e > 15 indicam, respectivamente, sobreposição baixa, moderada, alta e muito alta.

A qualidade das revisões sistemáticas selecionadas foi analisada com a utilização do instrumento AMSTAR 2 (SHEA *et al.*, 2017), registrado no **ANEXO A**. Conforme já mencionado no Referencial Teórico, o AMSTAR 2 (SHEA *et al.*, 2017) consiste em instrumento empregado para avaliar revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados e não randomizados. A segunda versão apresenta 16 itens expandidos a partir dos 11 itens do instrumento original, com preenchimento e interpretação comparativamente mais fáceis. A classificação geral é baseada nas fraquezas dos domínios críticos descritos no Quadro 4.

Quadro 4 - Domínios críticos do instrumento AMSTAR 2

Domínios críticos	Dimensão ou característica avaliada
Item 2	Protocolo registrado antes do início da revisão.
Item 4	Adequação da pesquisa bibliográfica.
Item 7	Justificativa para excluir estudos individuais.
Item 9	Risco de viés de estudos individuais incluídos na revisão.
Item 11	Adequação dos métodos meta-analíticos.
Item 13	Discussão do risco de viés na interpretação dos resultados da revisão
Item 15	Avaliação da presença e provável impacto do viés de publicação.

Fonte: (SHEA *et al.*, 2017)

Apesar de não ser recomendada a atribuição de uma pontuação geral para a qualidade avaliada pelo instrumento, sugere-se considerar o impacto e a confiança nos resultados da revisão com base numa classificação que leva em consideração a contemplação de itens críticos (relacionados no Quadro 4) e não críticos (todos os demais itens do instrumento), conforme sugestões de aplicação do AMSTAR 2 (AMSTAR - ASSESSING THE METHODOLOGICAL QUALITY OF SYSTEMATIC REVIEWS, [s. d.]).

Nesse sistema, a qualidade da revisão pode ser:

i) Alta: nenhuma ou apenas uma “fraqueza não crítica”; a revisão sistemática fornece um resumo preciso e abrangente dos resultados dos estudos disponíveis que abordam a questão de interesse.

ii) Moderada: mais de uma “fraqueza não crítica”; a revisão sistemática apresenta mais de uma fraqueza, porém não possui falhas críticas, e pode fornecer um resumo preciso dos resultados dos estudos incluídos na revisão; várias “fraquezas não críticas” podem diminuir a

confiança na revisão e pode ser apropriado rebaixar a avaliação geral de qualidade de moderada para baixa.

iii) Baixa: uma “fraqueza crítica”, com ou sem fraquezas não críticas; a revisão apresenta uma falha crítica e pode não fornecer um resumo preciso e abrangente dos estudos disponíveis que abordam a questão de interesse.

iv) Muito baixa: mais de uma “fraqueza crítica”, com ou sem fraquezas não críticas; a revisão apresenta mais de uma falha crítica, havendo pouca confiança de que ela forneça um resumo preciso e abrangente dos estudos disponíveis.

As avaliações de qualidade também foram realizadas pelos mesmos dois pares independentes de revisores da seleção e as discordâncias, da mesma forma que anteriormente, foram solucionadas por consenso ou por discussão com o terceiro revisor, externo ao par.

5.5 ORGANIZAÇÃO DOS RESULTADOS

Os resultados encontrados foram reunidos e comparados em tabelas, quadros e figuras comparativas, além de descritos ao longo do presente texto.

As tabelas e quadros relacionam características gerais das revisões incluídas nesta revisão guarda-chuva e listam os ensaios clínicos randomizados utilizados nas meta-análises de interesse. Contêm também informações sobre a magnitude de efeito e a significância estatística dessas meta-análises. O tamanho de efeito foi categorizado de acordo com Cohen (COHEN, 1988), adotando-se as faixas de valores 0 - 0,5 para tamanho de efeito pequeno, 0,5 - 0,8 para tamanho de efeito médio e 0,8 ou mais para tamanho de efeito grande. A significância estatística foi avaliada pelo intervalo de confiança de 95%.

Considerando a variedade de exercícios físicos com relação a parâmetros como duração, frequência, intensidade, grupos musculares envolvidos, entre outros, agrupamos estas intervenções em categorias amplamente baseadas na classificação de exercícios físicos sugerida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e que compreende exercícios aeróbicos, de força, de flexibilidade e de equilíbrio (ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, 2010). Adicionalmente, incluímos outras duas categorias que julgamos convenientes por também possuírem características peculiares, as de exercícios aquáticos e de corpo-mente (tai chi, qigong, yoga). Esta categorização buscou reduzir a heterogeneidade clínica ou metodológica entre as intervenções.

As medidas-sumário do conjunto de meta-análises que cumpriram os critérios de inclusão foram dispostas visualmente, de forma similar aos *forest plots* das meta-análises

tradicionais. Entretanto, não procedemos ao cálculo de outras medidas-sumário ou de heterogeneidade entre os resultados plotados por entendermos ser inadequado neste caso, uma vez que não se trata de estudos individuais primários e, além disso, que ensaios idênticos ou o mesmo grupo de pacientes podem estar incluídos em duplicata nestes gráficos. Os cálculos e gráficos foram gerados pelo programa estatístico R ({R CORE TEAM}, 2020), com utilização do pacote “meta” (BALDUZZI; RÜCKER; SCHWARZER, 2019). Nesta etapa, consideramos somente os valores das diferenças das médias padronizadas (DMP) das meta-análises, permitindo a comparação entre os resultados. Sempre que esta medida estava disponível pelos modelos de efeitos fixo e aleatório, consideramos nas nossas análises o valor correspondente ao modelo de efeitos aleatórios. As meta-análises cujas medidas-sumário não estavam padronizadas foram recalculadas com padronização, também utilizando o modelo de efeitos aleatórios (desde que também estivessem disponíveis a média das variações no desfecho, o número de participantes e o desvio-padrão para cada grupo de intervenção/comparação). Adotamos a direção negativa para resultados que refletissem benefício da intervenção. Todas as medidas-sumário com valores positivos relacionados a vantagem da intervenção foram multiplicadas por “-1”. Caso não tenha sido possível obter o valor da DMP de alguma meta-análise elegível, esta foi tratada apenas qualitativamente nesta revisão.

6 RESULTADOS

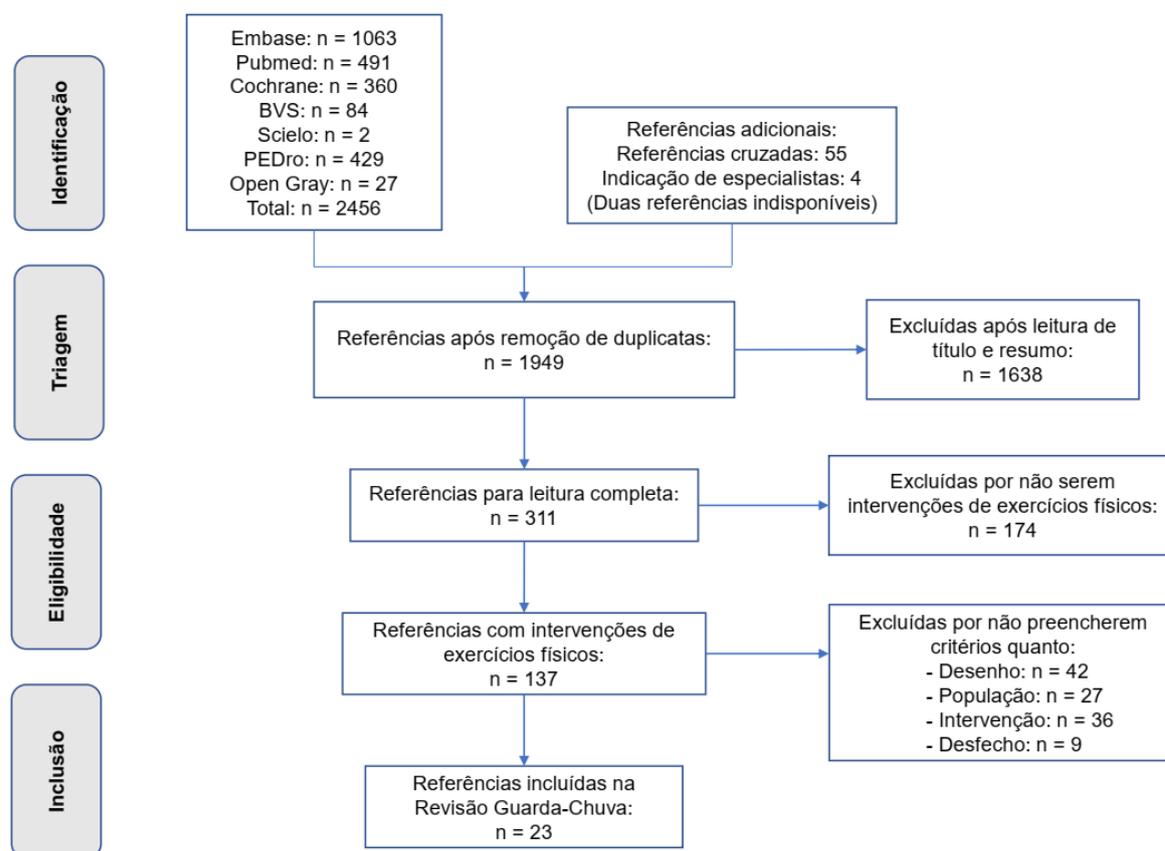
6.1 RESULTADOS DAS BUSCAS E CARACTERÍSTICAS DAS REVISÕES INCLUÍDAS

As buscas nas bases de dados, nas listas bibliográficas das revisões sistemáticas selecionadas para leitura completa (referências cruzadas) e por indicação de especialistas retornaram, respectivamente, 2456, 55 e 4 referências. Dos seis especialistas consultados, apenas três responderam.

Um dos especialistas foi o Professor Yves Henrotin da Universidade de Liège na Bélgica, presidente da *The Osteoarthritis Foundation*, chefe da *The Bone and Cartilage Research Unit* e membro do Comitê de Direção do Grupo de Discussão de reabilitação da OARSI, recomendando uma revisão sistemática (SAHEBKAR; HENROTIN, 2016). Outro especialista a responder foi o Professor Marc C. Hochberg, Chefe da Divisão de Reumatologia e Imunologia Clínica e Vice-Presidente do Departamento de Medicina da Escola de Medicina da Universidade de Maryland, em Baltimore (EUA). Ele recomendou dois artigos: uma referência com diretrizes da OARSI (BANNURU *et al.*, 2019), que já havíamos selecionado para busca de referências cruzadas, e um artigo de atualização das diretrizes do ACR (KOLASINSKI *et al.*, 2020) publicada em 2020, não recuperada pela nossa busca realizada ainda em 2019. Busca de referências cruzadas neste último artigo não retornou nenhuma revisão sistemática de interesse e inédita. Por fim, o terceiro especialista foi o Professor Timothy McAlindon da *Tufts Medical Center*, Boston, Massachusetts (EUA), que também recomendou o artigo com as diretrizes da OARSI (BANNURU *et al.*, 2019), além de uma lista com 31 perguntas referentes ao manejo da OA dos joelhos no formato PICO.

Após a remoção das duplicatas, 1949 registros das buscas eletrônicas foram avaliados pelos seus títulos e resumos, sendo 1638 excluídos nesta primeira etapa. Do mesmo modo que as sugestões dos especialistas, a busca das referências cruzadas não acrescentou nenhuma revisão sistemática adicional em relação às obtidas pelas buscas eletrônicas. Dos 311 artigos restantes, 137 relacionavam-se a exercícios físicos e foram submetidos à leitura completa, com exclusão de 114 por não preencherem critérios de seleção. Um total de 23 revisões sistemáticas com meta-análises foram incluídas nesta revisão guarda-chuva. O fluxograma da Figura 3 ilustra estes resultados do processo de busca e seleção. O **APÊNDICE B** mostra as referências excluídas segundo os critérios apresentados no referido fluxograma e o **APÊNDICE C** lista as razões para exclusão dos artigos lidos integralmente.

Figura 3 - Fluxograma do processo de busca e seleção das referências



Fonte: autor

A Tabela 1 traz as principais características das referências incluídas neste estudo. A menção a cada meta-análise será realizada pelo primeiro autor e ano de publicação, conforme primeira coluna desta tabela, seguida de letras sequenciais, caso mais de uma meta-análise seja extraída de uma mesma revisão. O número de participantes nas revisões variou entre 168 a 8218 e a média de idade foi de 50 a 76 anos. O percentual de mulheres oscilou entre 27% e 100%, sendo que em pelo menos 16 das 23 revisões todos os ensaios incluídos tinham predominância de participantes do sexo feminino.

Tabela 1 - Principais características dos estudos selecionados para inclusão

Revisão Sistemática (autor e ano)	(n)	Idade Média	Percentual de Mulheres	Grupo de Exercício
Anwer 2016 (ANWER; ALGHADIR; BRISMÉE, 2016)	4270	NI	NI	Flexibilidade Corpo-Mente
Bartels 2016 (BARTELS <i>et al.</i> , 2016)	1190	68	75%	Aquático

Coudeyre 2016 (COUDEYRE <i>et al.</i> , 2016)	696	NI	NI	Força
Dong 2018 (DONG <i>et al.</i> , 2018)	579	59 – 68	62% - 100%	Aquático
Fernandopulle 2017 (FERNANDOPULLE <i>et al.</i> , 2017)	3273	54 - 73	27% - 100%	Força Aeróbico
Fransen 2015 (FRANSEN <i>et al.</i> , 2015)	6299	62 - 74	55% - 100%	Força Aeróbico Flexibilidade
Hislop 2019 (HISLOP <i>et al.</i> , 2020)	341	50 – 62,7	66%	Força Equilíbrio
Jeong 2019 (JEONG <i>et al.</i> , 2019)	558	50,3 – 71,2	60% - 100%	Equilíbrio
Juhl 2014 (JUHL <i>et al.</i> , 2014)	4028	64,3	75%	Força Aeróbico
Lauche 2013 (LAUCHE <i>et al.</i> , 2013)	252	50 – 60	86%	Corpo-mente
Li 2015 (LI <i>et al.</i> , 2015)	168	58,7 - 75	NI	Força
Li 2016 (LI <i>et al.</i> , 2016)	1705	63,5	43% – 85%	Força
Lu 2015 (LU <i>et al.</i> , 2015)	398	59 - 70	81% - 93%	Aquático
O'Connor 2015 (O'CONNOR <i>et al.</i> , 2015)	2384	57	77%	Aeróbico
Regnaud 2015 (REGNAUX <i>et al.</i> , 2015)	656	61	70%	Força Aeróbico
Smith 2012 (SMITH; KING; HING, 2012)	560	63	63%	Flexibilidade
Tamin 2018 (TAMIN <i>et al.</i> , 2018)	734	NI	NI	Força
Tanaka 2013 (TANAKA <i>et al.</i> , 2013)	466	61,6 – 70,8	67% - 100%	Força Aeróbico
Tanaka 2014 (TANAKA <i>et al.</i> , 2014)	1816	55 – 70,8	51% - 100%	Força Aeróbico
Tanaka 2016 (TANAKA <i>et al.</i> , 2016)	2991	55,1 – 75,7	60% - 100%	Força Aeróbico Flexibilidade Corpo-Mente

Uthman 2013 (UTHMAN <i>et al.</i> , 2013)	8218	NI	NI	Aquático Força Aeróbico Flexibilidade
Waller 2014 (WALLER <i>et al.</i> , 2014)	1092	62 - 76	73%	Aquático
Yan 2013 (YAN <i>et al.</i> , 2013)	348	59,9 – 72,8	86,78%	Corpo-mente

Legenda. NI: não informado.

Fonte: autor

Os **APÊNDICES D1 a D12** complementam a descrição das revisões sistemáticas incluídas nesta revisão guarda-chuva ao trazer as matrizes de citação dos ensaios das meta-análises que cumpriram os critérios de elegibilidade, para cada grupo de exercícios físicos. O cálculo da área coberta corrigida (avaliação de sobreposição) a partir destas matrizes é mostrado na Tabela 2.

Tabela 2 - Valores da área coberta corrigida por grupos de exercícios físicos e desfecho

	Corpo-mente	Aquático	Aeróbico	Combinado	Força	Equilíbrio
Dor	6,67%	41,67%	16,67%	3,57%	7,0%	16,67%
Função	21,43%	50,0%	20,0%	5,26%	2,0%	12,5%

Fonte: autor

De acordo com estes cálculos, apenas os grupos de exercícios físicos combinados no manejo da dor e exercícios físicos de força no manejo da capacidade funcional tiveram baixa sobreposição de estudos primários (ensaios clínicos randomizados). O grupo de exercícios aquáticos foi o que apresentou maior sobreposição de ensaios, tanto no manejo da dor quanto da capacidade funcional.

6.2 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS SELECIONADAS

Todas as revisões foram avaliadas com a utilização do instrumento AMSTAR 2 (SHEA *et al.*, 2017). Os domínios 1 (pergunta de pesquisa e critérios de inclusão de acordo com a pergunta de pesquisa no formato PICO), 5 (seleção de estudos por dois autores de forma independente) e 16 (declaração de fontes de conflito de interesse dos autores) foram aqueles que apresentaram melhor desempenho.

Os resultados da avaliação de qualidade de todas as revisões selecionadas encontram-se reunidos no Quadro 5.

Quadro 5 - Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas selecionadas, de acordo com o instrumento AMSTAR 2

Revisão sistemática	Qualidade	1	2*	3	4*	5	6	7*	8	9*	10	11*	12	13*	14	15*	16	
Anwer 2016	(+)	Verde	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Verde	Verde	Vermelho	Amarelo	Verde	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Verde	Vermelho	Verde	
Bartels 2016	(+)	Verde	Vermelho	Vermelho	Verde	Verde	Vermelho	Vermelho	Verde									
Coudeyre 2016	(+)	Verde	Amarelo	Vermelho	Vermelho	Verde	Vermelho	Vermelho	Amarelo	Amarelo	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Verde	Vermelho	Vermelho	Verde	
Dong 2018	(+)	Verde	Amarelo	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Verde	Vermelho	Amarelo	Verde	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Verde	Vermelho	Verde	
Fernandopulle 2017	(+)	Verde	Amarelo	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Amarelo	Verde	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Verde	
Fransen 2015	(+)	Verde	Verde	Vermelho	Vermelho	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Vermelho	Verde	Verde	Verde	Verde	Vermelho	Verde	
Hislop 2019	(+)	Verde	Amarelo	Verde	Vermelho	Verde	Vermelho	Vermelho	Amarelo	Amarelo	Vermelho	Vermelho	Verde	Verde	Vermelho	Vermelho	Verde	
Jeong 2019	(+)	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Verde	Vermelho	Vermelho	Amarelo	Amarelo	Vermelho							
Juhl 2014	(+)	Verde	Vermelho	Vermelho	Amarelo	Verde	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Verde	Vermelho	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Vermelho	
Lauche 2013	(+)	Verde	Vermelho	Vermelho	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Verde	
Li 2015	(+)	Verde	Vermelho	Vermelho	Verde	Verde	Vermelho	Verde	Verde	Verde	Vermelho	Verde	Vermelho	Verde	Verde	Verde	Verde	
Li 2016	(+)	Verde	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Verde	Verde	Vermelho	Amarelo	Verde	Vermelho	Verde	Vermelho	Verde	Vermelho	Vermelho	Verde	
Lu 2015	(+)	Verde	Vermelho	Vermelho	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Verde	Vermelho	Vermelho	Verde	
O'Connor 2015	(+)	Verde	Vermelho	Vermelho	Amarelo	Verde	Vermelho	Amarelo	Verde	Verde	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Verde	Verde	
Regnaud 2015	(++)	Verde	Verde	Vermelho	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Verde	
Smith 2012	(+)	Verde	Vermelho	Vermelho	Verde	Verde	Vermelho	Vermelho	Amarelo	Amarelo	Vermelho	Verde						
Tamin 2018	(+)	Verde	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Verde	Verde	Vermelho	Amarelo	Verde	Vermelho	Verde	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Verde	
Tanaka 2013	(+)	Verde	Vermelho	Vermelho	Amarelo	Verde	Verde	Vermelho	Amarelo	Amarelo	Vermelho	Verde	Vermelho	Verde	Verde	Verde	Verde	
Tanaka 2014	(+)	Verde	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Verde	Vermelho	Vermelho	Amarelo	Amarelo	Vermelho	Verde	Vermelho	Verde	Verde	Vermelho	Vermelho	
Tanaka 2016	(+)	Verde	Vermelho	Verde	Vermelho	Verde	Verde	Vermelho	Amarelo	Amarelo	Vermelho	Verde	Vermelho	Verde	Verde	Verde	Verde	
Uthman 2013	(+)	Verde	Amarelo	Vermelho	Verde	Verde	Vermelho	Vermelho	Amarelo	Verde	Vermelho	Verde	Vermelho	Vermelho	Verde	Vermelho	Verde	
Waller 2014	(+)	Verde	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Verde	Verde	Vermelho	Amarelo	Verde	Vermelho	Verde	Verde	Verde	Verde	Vermelho	Vermelho	
Yan 2013	(+)	Verde	Vermelho	Vermelho	Verde	Vermelho	Verde	Vermelho	Amarelo	Vermelho	Vermelho	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	

Legenda. Domínios críticos estão em negrito e acompanhados de asterisco (*). Domínios totalmente contemplados, parcialmente contemplados e não contemplados são indicados, respectivamente, pelas cores verde, amarelo e vermelho. A qualidade é classificada em baixa (++) e muito baixa (+).

Fonte: autor

A revisão sistemática Jeong 2019 (JEONG *et al.*, 2019) foi a única na qual o domínio 1 não foi totalmente contemplado. O domínio 5 não foi totalmente contemplado nas revisões

sistemáticas Dong 2018 (DONG *et al.*, 2018), Fernandopulle 2017 (FERNANDOPULLE *et al.*, 2017) e Yan 2013 (YAN *et al.*, 2013). Finalmente, as revisões sistemáticas Jeong 2019 (JEONG *et al.*, 2019), Juhl 2014 (JUHL *et al.*, 2014), Tanaka 2014 (TANAKA *et al.*, 2014) e de Waller 2014 (WALLER *et al.*, 2014) não contemplaram totalmente o domínio 16.

Contrariamente, os domínios menos contemplados do instrumento foram o 3 (explicação de restrição a desenho de estudo na revisão), o 10 (relato das fontes de financiamento dos ensaios incluídos na revisão) e o 7 (listagem dos ensaios elegíveis excluídos, com justificativa para a exclusão).

O domínio 3 só foi totalmente contemplado pelas revisões sistemáticas Bartels 2016 (BARTELS *et al.*, 2016), Hislop 2019 (HISLOP *et al.*, 2020) e Tanaka 2016 (TANAKA *et al.*, 2016). Apenas as revisões sistemáticas Bartels 2016 (BARTELS *et al.*, 2016), O'Connor 2015 (O'CONNOR *et al.*, 2015) e Regnaud 2015 (REGNAUX *et al.*, 2015) contemplaram integralmente o domínio 10. O domínio 7 só foi contemplado por completo pelas revisões sistemáticas Bartels 2016 (BARTELS *et al.*, 2016), Fransén 2015 (FRANSEN *et al.*, 2015), Lauche 2013 (LAUCHE *et al.*, 2013), Lu 2015 (LU *et al.*, 2015) e Regnaud 2015 (REGNAUX *et al.*, 2015).

Na avaliação global da qualidade metodológica pelo instrumento AMSTAR 2 (SHEA *et al.*, 2017), 22 revisões foram classificadas como de qualidade muito baixa e apenas uma, Regnaud 2015 (REGNAUX *et al.*, 2015), foi classificada como de qualidade baixa.

6.3 RESULTADOS DAS META-ANÁLISES INCLUÍDAS

6.3.1 Dor

As revisões sistemáticas incluídas em nosso estudo continham 34 meta-análises relacionadas ao desfecho dor. Considerando as categorias de exercícios físicos, cinco (14,7%) dessas meta-análises incluíram intervenções do grupo corpo-mente, 10 (29,4%) abordaram exercícios aquáticos, cinco (14,7%) avaliaram exercícios aeróbicos, três (8,8%) reuniram intervenções de duas ou mais categorias de exercícios, nove (26,4%) analisaram atividades de fortalecimento muscular e duas (5,8%) tinham exercícios de equilíbrio como intervenção. Deste total de meta-análises, 15 (44,1%) eram estatisticamente significativas e 11 (32,3%) apresentaram também tamanho de efeito clinicamente relevante (Cohen > 0,5). Ainda com relação a essas 34 meta-análises, 12 delas (35,2%) avaliaram menos de 120 participantes no total dos ensaios incluídos (meta-análises de pequeno porte, equivalente a menos de 30

participantes em média em cada grupo de intervenção ou comparação, considerando que cada meta-análise selecionada nesta revisão guarda-chuva é constituída por no mínimo dois ensaios clínicos randomizados).

As características das meta-análises quanto às suas intervenções, comparadores e instrumentos usados na mensuração do desfecho dor, assim como informações sobre significância estatística e tamanho de efeito, estão descritas no Quadro 6. As diferenças das médias padronizadas e o tamanho amostral estão dispostos graficamente na Figura 4, por categorias de exercícios físicos e ordenadas por data de publicação.

Quadro 6 - Intervenções, medidas de desfecho, magnitude e significância estatística das medidas-sumário das MA que avaliaram o impacto de exercícios físicos no controle da dor em pacientes com OA dos joelhos

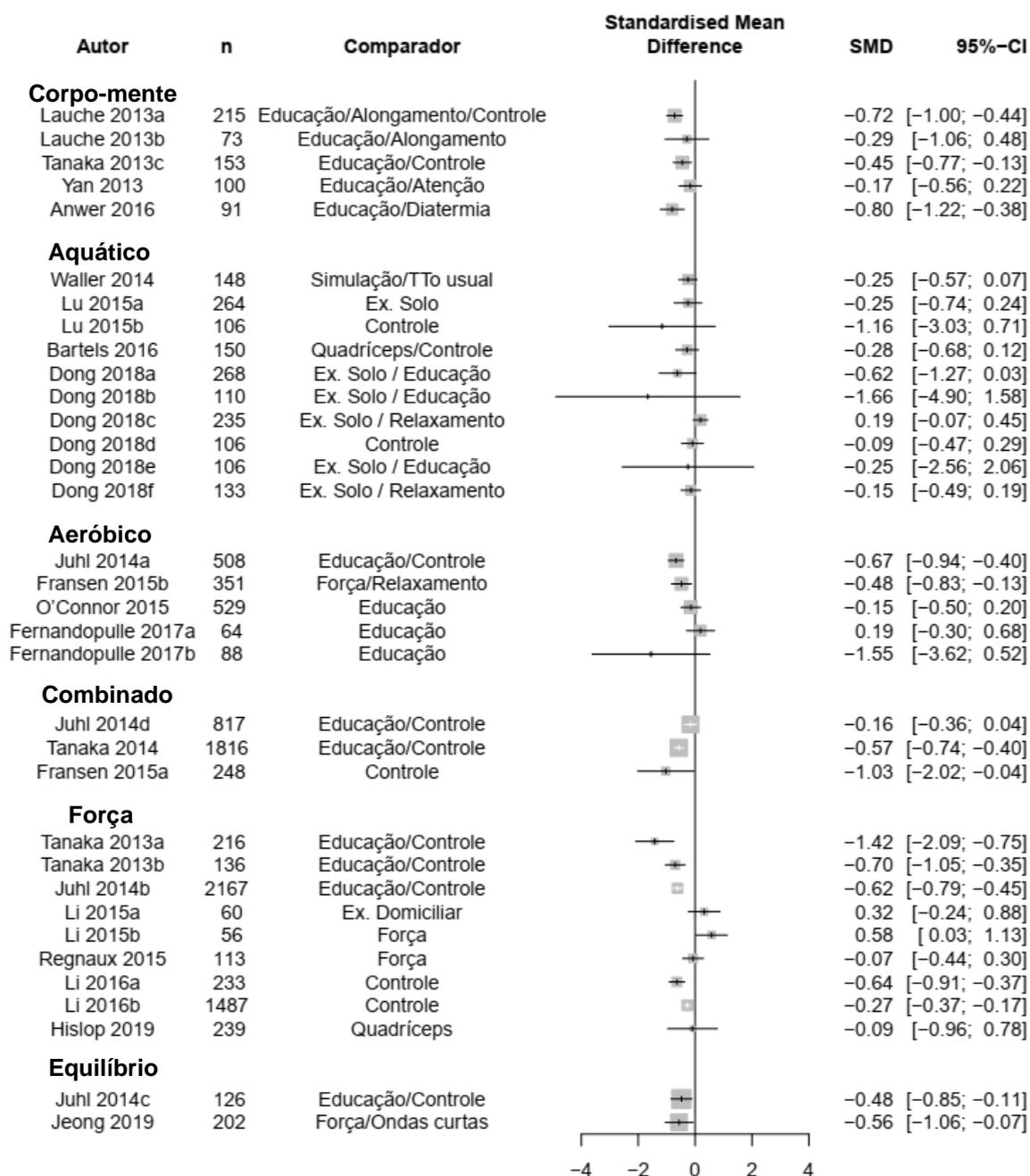
	Meta-Análise	Intervenção	Controle	Desfecho	Cohen
Corpo-Mente	Lauche 2013a	Tai chi	Educação Alongamento Nenhuma intervenção	Dor ao final da intervenção	M*
	Lauche 2013b	Tai chi	Educação Alongamento	Dor 6 meses da randomização	P
	Tanaka 2013c	Tai chi Baduanjin	Educação Nenhuma intervenção	AIMS / WOMAC	P*
	Yan 2013	Tai chi	Educação Atenção aos pacientes	WOMAC (mais de 12 meses)	P
	Anwer 2016	Tai chi Alongamento	Educação Diatermia	WOMAC	G*
Aquático	Waller 2014	Ex. aquático	Ex. simulado TTo usual	VAS / KOOS dor	P
	Lu 2015a	Ex. aquático	Ex. de solo	Dor	P
	Lu 2015b	Ex. aquático	Nenhuma intervenção	KOOS	G
	Bartels 2016	Ex. aquático	Ex. de quadríceps Nenhuma intervenção	Brief Pain Inventory KOOS	P
	Dong 2018a	Ex. aquático	Ex. de solo Educação	VAS	M
	Dong 2018b	Ex. aquático	Ex. de solo Educação	WOMAC	G
	Dong 2018c	Ex. aquático	Ex. de solo Ex. de relaxamento	KOOS	P
	Dong 2018d	Ex. aquático	Nenhuma intervenção	KOOS	P
	Dong 2018e	Ex. aquático	Ex. de solo Educação	VAS longo prazo	P
	Dong 2018f	Ex. aquático	Ex. de solo Ex. de relaxamento	KOOS (longo prazo)	P

Aeróbico	Juhl 2014a	Ex. aeróbico	Educação Nenhuma intervenção	VAS/ KOOS / AIMS / OASI / WOMAC	M*
	Fransen 2015b	Caminhada	Ex. de força Ex. de relaxamento	McGill Questionnaire / VAS / AIMS	P*
	O'Connor 2015	Caminhada	Educação	Dor em longo prazo	P
	Fernandopulle 2017a	Caminhada Educação	Educação	WOMAC (3 meses)	P
	Fernandopulle 2017b	Caminhada Educação	Educação	WOMAC (6 meses)	G
Combinado	Juhl 2014d	Categorias combinadas	Educação Alongamento Estimulação elétrica Nenhuma intervenção	VAS / WOMAC / KOOS / AIMS / OASI	P
	Tanaka 2014	Ex. de força Tai chi Caminhada	Educação Nenhuma intervenção	VAS / WOMAC / AIMS / OASI / NRS	M*
	Fransen 2015a	Categorias combinadas	Nenhuma intervenção	WOMAC / VAS	G*
Força	Tanaka 2013a	Ex. de força (sem peso)	Educação Nenhuma intervenção	NRS / VAS / WOMAC	G*
	Tanaka 2013b	Ex. de força (com peso)	Educação Nenhuma intervenção	WOMAC	M*
	Juhl 2014b	Ex. de força	Educação TTo usual Nenhuma intervenção	VAS / WOMAC / KOOS / AIMS / OASI	M*
	Li 2015a	Vibração de corpo inteiro	Ex. domiciliar	NRS / VAS	P
	Li 2015b	Vibração de corpo inteiro Ex. de força	Ex. de força	WOMAC	M*
	Regnaux 2015	Ex. de força (alta intensidade)	Ex. de força (baixa intensidade)	WOMAC	P
	Li 2016a	Ex. de força	Nenhuma intervenção	WOMAC	M*
	Li 2016b	Ex. de força	Educação Nenhuma intervenção	WOMAC (>12 semanas)	P*
	Hislop 2019	Ex. de quadril Ex. de quadríceps	Ex. de quadríceps	WOMAC	P
Equilíbrio	Juhl 2014c	Ex. proprioceptivo Plataforma de equilíbrio	Nenhuma intervenção	VAS / WOMAC / KOOS / AIMS / OASI	P*
	Jeong 2019	Ex. proprioceptivo	Ex. de força Terapias de ondas curtas	WOMAC	M*

Legenda. AIMS: *Arthritis Impact Measurement Scales*; Ex.: exercício; KOOS: *Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score*; NRS: *Numeric Rating Scale*; OASI: *Osteoarthritis Screening Index*; TTo: tratamento; VAS: *Visual Analog Scale*; WOMAC: *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*; P: magnitude de efeito pequena; M: magnitude de efeito média; G: magnitude de efeito grande. As meta-análises cujos tamanhos de efeito apresentaram significância estatística estão destacadas em negrito e com asterisco.

Fonte: autor.

Figura 4 - MA de exercícios físicos e dor na OA dos joelhos, com amostra (n), DMP e IC95%, por categorias de exercícios



Fonte: autor.

No grupo dos exercícios corpo-mente, três meta-análises (Anwer 2016, Lauche 2013a e Tanaka 2013c) encontraram efeito estatisticamente significativo ao comparar tai chi, isolado ou em combinação com outro exercício, com educação ou alongamento, sendo a magnitude desse efeito também clinicamente relevante em duas delas (Anwer 2016 e Lauche 2013a). As duas

meta-análises sem efeito significativo (Lauche 2013b e Yan 2013) avaliaram dor no longo prazo, mais de seis meses após randomização.

No grupo dos exercícios aquáticos, embora três meta-análises tenham apresentado resultados que apontaram para alguma relevância clínica da intervenção, nenhuma demonstrou significância estatística. A maior parte das comparações (sete das 10) foi feita com exercícios realizados em solo. Além disso, seis meta-análises deste grupo provém de uma mesma revisão sistemática (DONG *et al.*, 2018).

Das cinco meta-análises que avaliaram exercícios aeróbicos, duas delas encontraram melhora da dor no curto prazo com esses exercícios (Juhl 2014a e Fransen 2015b). Juhl 2014a obteve ainda efeito clinicamente relevante em comparação com ações educativas ou nenhuma intervenção, ao contrário de Fransen 2015b, sem significado clínico na comparação com exercícios de força e relaxamento. Caminhada foi a principal intervenção deste grupo. As três meta-análises que avaliaram resultados três meses ou mais após a intervenção não encontraram efeito estatisticamente significativo.

Apenas três meta-análises reuniram ensaios clínicos de combinações de exercícios físicos de diferentes categorias. Duas delas encontraram efeito estatisticamente significativo e clinicamente relevante para o tratamento da dor na OA dos joelhos (Fransen 2015a e Tanaka 2014), em comparação com atividades educativas ou ausência de qualquer intervenção. Quando a meta-análise incluiu diferentes comparadores, especificamente alongamento e terapia física (Juhl 2014d), estes programas de exercícios combinados não alcançaram efeito nem clinicamente nem estatisticamente significativo.

Nove meta-análises avaliaram exercícios de força para o controle da dor. As cinco que tiveram no comparador ausência de outras formas de exercícios foram estatisticamente significativas a favor da intervenção e, dentre estas, alcançaram tamanho de efeito clinicamente relevante as quatro que avaliaram o desfecho no curto prazo (Tanaka 2013a, Tanaka 2013b, Li 2016a e Juhl 2014b). As duas meta-análises que comparavam categorias ou intensidades diferentes de exercícios (Hislop 2019 e Regnaud 2015) não tiveram efeito significativo. As meta-análises Li 2015a e Li 2015b investigaram exercícios de vibração de corpo inteiro e encontraram, respectivamente, ausência de significância estatística e efeito estatisticamente significativo contra esta intervenção (a favor do exercício de força aplicado ao grupo de comparação).

As duas meta-análises que avaliaram os efeitos dos exercícios que promovem equilíbrio no controle da dor tiveram resultados estatisticamente significativos (Juhl 2014c e Jeong 2019). A meta-análise Jeong 2019 também conseguiu alcançar relevância clínica, tendo como

comparadores intervenções ativas (exercícios de força e terapia física). Já Juhl 2014c, reunindo população total de estudo menor e comparando exercícios de equilíbrio com ausência de quaisquer intervenções, apresentou tamanho de efeito mais discreto, classificado como pequeno nas categorias adotadas no presente trabalho.

6.3.2 Capacidade funcional

Nesta revisão foram selecionadas 46 meta-análises investigando o efeito de exercícios físicos sobre a capacidade funcional de pacientes portadores de OA de joelhos. Em categorias de exercícios físicos, cinco (10,8%) dessas meta-análises correspondiam a intervenções do grupo corpo-mente, 11 (23,9%) abordaram exercícios aquáticos, 12 (26,1%) avaliaram exercícios de força, 12 (26,1%) combinaram duas ou mais categorias de exercícios, duas (4,3%) analisaram exercícios aeróbicos e quatro (8,6%) tinham exercícios de equilíbrio como intervenção. Ademais, 21 (45,6%) eram estatisticamente significativas e 15 (32,6%) também apresentaram tamanho de efeito clinicamente relevante. Havia menos de 120 participantes em 18 (39,1%) delas.

Da mesma forma que abordado com relação ao desfecho dor, o Quadro 7 descreve as intervenções, comparadores, instrumentos utilizados na mensuração do desfecho, tamanhos de efeito e significância estatística das meta-análises incluídas. A Figura 5 reúne o tamanho amostral e as diferenças das médias padronizadas em gráfico, por categorias de exercícios físicos e data de publicação.

Quadro 7 - Intervenções, medidas de desfecho, magnitude e significância estatística das medidas-sumário das MA que avaliaram o impacto de exercícios físicos na capacidade funcional em pacientes com OA dos joelhos

	Meta-Análise	Intervenção	Controle	Desfecho	Cohen
Corpo-Mente	Lauche 2013a	Tai chi	Educação Alongamento Nenhuma intervenção	WOMAC	M*
	Lauche 2013b	Tai chi	Educação Alongamento	WOMAC (6 meses após randomização)	P
	Yan 2013a	Tai chi	Educação Atenção aos pacientes	WOMAC (>12 meses)	P*
	Yan 2013b	Tai chi	Atenção aos pacientes Nenhuma intervenção	WOMAC (<12 meses)	M*
	Anwer 2016	Tai chi Alongamento	Educação Diatermia	WOMAC	G*

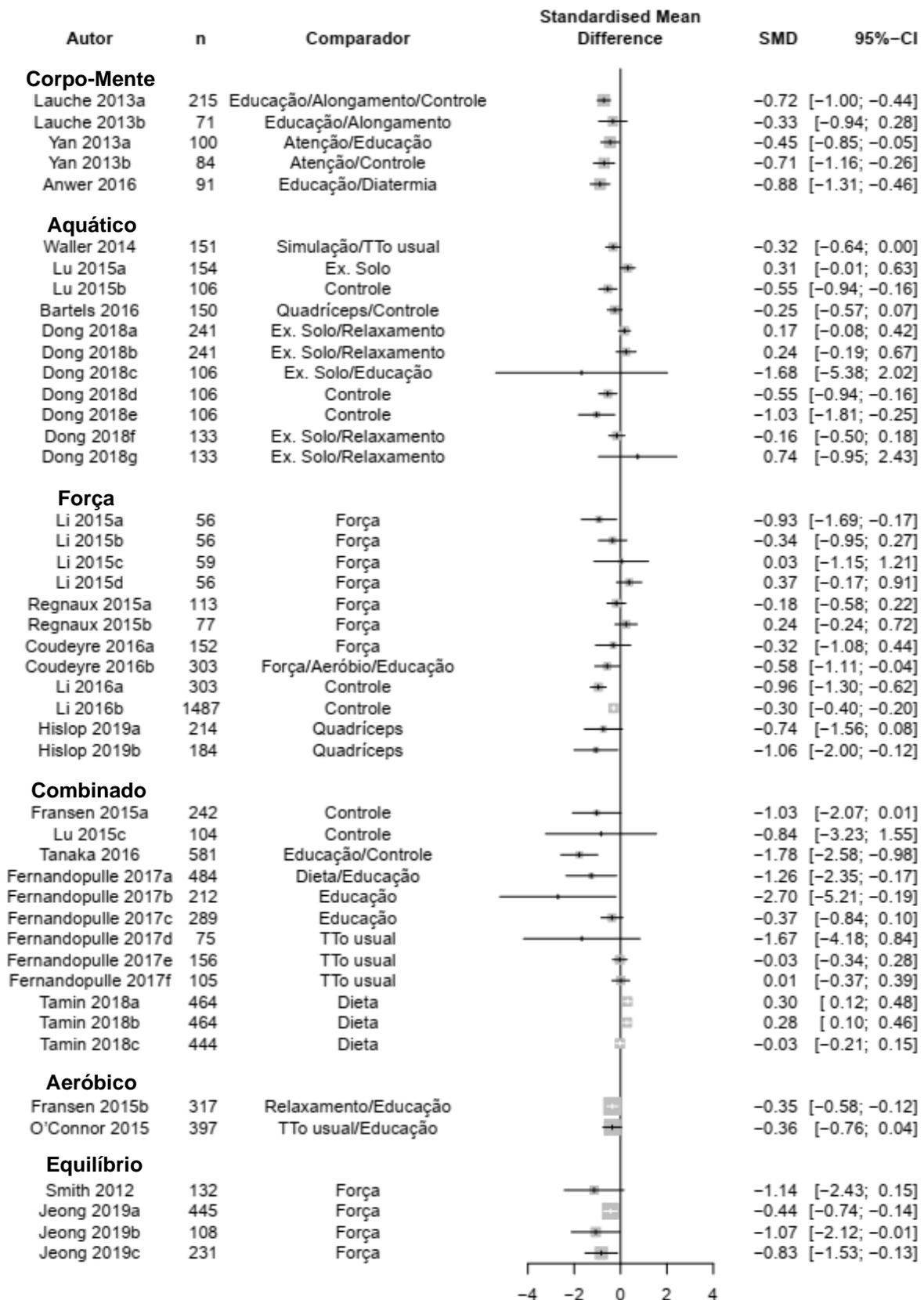
Aquático	Waller 2014	Ex. aquático	Ex. simulado TTo usual	WOMAC/ KOOS ADL/ KOOS esp/rec	P
	Lu 2015a	Ex. aquático	Ex. de solo	KOOS ADL / WOMAC	P
	Lu 2015b	Ex. aquático	Nenhuma intervenção	KOOS ADL	M*
	Bartels 2016	Ex. aquático	Ex. de quadríceps Nenhuma intervenção	SF-36 / KOOS-ADL	P
	Dong 2018a	Ex. aquático	Ex. de solo Ex. de relaxamento	KOOS ADL	P
	Dong 2018b	Ex. aquático	Ex. de solo Ex. de relaxamento	KOOS sport&rec	P
	Dong 2018c	Ex. aquático	Ex. de solo Educação	SF-36 função	G
	Dong 2018d	Ex. aquático	Nenhuma intervenção	KOOS ADL	M*
	Dong 2018e	Ex. aquático	Nenhuma intervenção	KOOS esp/rec	G*
	Dong 2018f	Ex. aquático	Ex. de solo Ex. de relaxamento	KOOS ADL (longo prazo)	P
Dong 2018g	Ex. aquático	Ex. de solo Ex. de relaxamento	KOOS esp/rec (longo prazo)	M	
Força	Li 2015a	Vibração de corpo inteiro Ex. de força	Ex. de força	Escala de equilíbrio de Berg	G*
	Li 2015b	Vibração de corpo inteiro Ex. de força	Ex. de força	6MWT	P
	Li 2015c	Vibração de corpo inteiro Ex. de força	Ex. de força	Teste “levantar e ir”	P
	Li 2015d	Vibração do corpo inteiro Ex. de força	Ex. de força	WOMAC	P
	Regnaud 2015a	Ex. de força (alta intensidade)	Ex. de força (baixa intensidade)	WOMAC	P
	Regnaud 2015b	Ex. de força (alta intensidade)	Ex. de força (baixa intensidade)	Velocidade da marcha	P
	Coudeyre 2016a	Ex. de força (isocinético)	Ex. de força (isotônico)	Velocidade de marcha	P
	Coudeyre 2016b	Ex. de força (isocinético)	Ex. de força (isotônico) Ex. aeróbio Educação	WOMAC	M*
	Li 2016a	Ex. de força	Nenhuma intervenção	WOMAC	G*
	Li 2016b	Ex. de força	Nenhuma intervenção	WOMAC (>12 semanas)	P*
	Hislop 2019a	Ex. de quadril Ex. de quadríceps	Ex. de quadríceps	WOMAC	M
Hislop 2019b	Ex. de quadril Ex. de quadríceps	Ex. de quadríceps	6MWT Caminhada	G*	

Combinado	Fransen 2015a	Ex. aeróbico Ex. de força Ex. neuromuscular	Nenhuma intervenção	Lequesne WOMAC	G
	Lu 2015c	Ex. de solo	Nenhuma intervenção	KOOS ADL	G
	Tanaka 2016	Ex. de força Ciclismo Caminhada	Educação Nenhuma intervenção	Velocidade da marcha	G*
	Fernandopulle 2017a	Ex. aeróbico Ex. de força	Educação Dieta	6MWT	G*
	Fernandopulle 2017b	Ex. aeróbico Ex. de força	Educação	Tempo de subida de escada (6 meses)	G*
	Fernandopulle 2017c	Ex. aeróbico Ex. de força	Educação	Tempo de subida de escada (18 meses)	P
	Fernandopulle 2017d	Caminhada Alongamento Educação	TTo usual	WOMAC (6 meses)	G
	Fernandopulle 2017e	Caminhada Alongamento Educação	TTo usual	WOMAC (12 meses)	P
	Fernandopulle 2017f	Caminhada Alongamento Educação	TTo usual	6MWT (6 meses)	P
	Tamin 2018a	Ex. aeróbico Ex de força	Dieta	6MWT (6 meses)	P*
	Tamin 2018b	Ex. aeróbico Ex. de força	Dieta	6MWT (18 meses)	P*
	Tamin 2018c	Ex. aeróbico Ex. de força	Dieta	SF-36	P
Aeróbico	Fransen 2015b	Caminhada	Ex. de relaxamento Educação	AIMS	P*
	O'Connor 2015	Caminhada	TTo usual Educação	Capacidade funcional autorreferida em longo	P
Equilíbrio	Smith 2012	Ex. proprioceptivo	Ex. de força	Caminhada cronometrada sobre superfície deformável	G
	Jeong 2019a	Ex. proprioceptivo	Ex. de força	WOMAC	P*
	Jeong 2019b	Ex. proprioceptivo	Ex. de força	Velocidade de marcha	G*
	Jeong 2019c	Ex. proprioceptivo	Ex. de força	Teste “levantar e ir”	G*

Legenda. 6MWT: *Six-Minute Walk Test*; ADL: *Activities of Daily Living*; AIMS: *Arthritis Impact Measurement Scales*; Ex.: exercício; KOOS: *Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score*; SF-36: *36-Item Short-Form Health Survey*; sport&rec: *sports and recreational activities*; TTo: tratamento; WOMAC: *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*; P: magnitude de efeito pequena; M: magnitude de efeito média; G: magnitude de efeito grande. As meta-análises que apresentaram significância estatística estão destacadas em negrito e com asterisco.

Fonte: autor.

Figura 5 - MA de exercícios físicos e capacidade funcional na OA de joelhos, com amostra (n), DMP e IC95%, por categorias de exercícios



Na categoria das intervenções corpo-mente, houve melhora estatisticamente significativa da capacidade funcional nos grupos de tai chi comparados a intervenções sem exercícios físicos (Anwer 2016, Yan 2013a e Yan 2013b), mas esta melhora foi clinicamente relevante apenas no curto prazo (Anwer 2016 e Yan 2013b). As meta-análises cujos ensaios avaliaram o desfecho exclusivamente no longo prazo encontraram um efeito menor, sem relevância clínica (Lauche 2013b e Yan 2013a). De forma similar, comparações com intervenção ativa (neste caso, exercícios de alongamento) tiveram efeito significativamente superior apenas no curto prazo (Lauche 2013a), não demonstrando diferença entre os grupos após 6 meses (Lauche 2013b). Todas as mensurações de desfecho foram realizadas por instrumentos de avaliação autorreferida.

As três meta-análises da categoria dos exercícios aquáticos que incluíram apenas ensaios clínicos com controle não ativo (Dong 2018d, Dong 2018e e Lu 2015b) demonstraram efeito estatisticamente significativo e clinicamente relevante sobre a capacidade funcional de pacientes com OA de joelhos. As atividades aquáticas não foram superiores a quaisquer outros exercícios (Bartels 2016, Dong 2018a, Dong 2018b, Dong 2018c, Dong 2018f, Dong 2018g, Lu 2015a) ou a exercícios simulados combinados com tratamento usual (Waller 2014). Os desfechos mensurados foram autorreferidos.

Com relação à categoria dos exercícios de força, as duas meta-análises cujo comparador foi ausência de intervenção (Li 2016a e Li 2016b) encontraram efeitos estatisticamente significativos, mas com relevância clínica apenas no curto prazo (Li 2016a) sobre a capacidade funcional dos pacientes. Exercícios de fortalecimento de musculatura de quadril mostraram-se relevantes quando avaliados objetivamente (Hislop 2019b) mas perderam significância estatística quando a capacidade funcional foi mensurada por instrumento de avaliação autorreferida (Hislop 2019a). Meta-análises que empregaram intervenções de vibração de corpo inteiro encontraram significância clínica e estatística somente quando o desfecho avaliado foi especificamente equilíbrio (Li 2015a), perdendo qualquer relevância quando a mensuração foi autorreferida ou relacionada a testes de performance (Li 2015b, Li 2015c e Li 2015d). As comparações entre exercícios de força isocinéticos e isotônicos (Coudeyre 2016a e Coudeyre 2016b) foram estatisticamente e clinicamente relevantes apenas na mensuração autorreferida da capacidade funcional, mas este resultado pode estar relacionado ao maior número de participantes incluídos nesta meta-análise. Não houve diferença de efeito na comparação entre exercícios de força de alta intensidade e exercícios de força de baixa intensidade, tanto em mensuração objetiva quanto na autorreferida (Regnaud 2015a e Regnaud 2015b).

As meta-análises que combinaram ensaios com diferentes tipos de exercícios físicos apresentaram significância estatística a favor da intervenção apenas quando a capacidade funcional foi mensurada objetivamente e no curto prazo (Fernandopulle 2017a, Fernandopulle 2017b e Tanaka 2016). As meta-análises de ensaios com instrumentos de avaliação autorreferida (Fernandopulle 2017d, Fernandopulle 2017e, Fransen 2015a, Lu 2015c, Tamin 2018c), no longo prazo (Fernandopulle 2017c) ou com efeitos favoráveis ao grupo de comparação (Fernandopulle 2017f, Tamin 2018a, Tamin 2018b) não foram significativas.

A caminhada, único exercício aeróbico isoladamente incluído nesta revisão, mostrou-se estatisticamente significativa apenas no curto prazo, em comparação com exercícios de relaxamento e atividades educativas. Entretanto, não foi observada relevância clínica tanto no curto quanto no longo prazo (Fransen 2015b e O'Connor 2015). Neste grupo, as mensurações também foram realizadas por instrumentos de avaliação autorreferida.

Na categoria das intervenções que promovem equilíbrio, duas meta-análises que compararam exercícios de propriocepção com exercícios de força foram estatisticamente significativas e clinicamente relevantes quando a capacidade funcional foi mensurada objetivamente (Jeong 2019b e Jeong 2019c). Já a avaliação autorreferida (Jeong 2019a), apesar de estatisticamente significativa, apresentou magnitude de efeito limitado. Em meta-análise mais antiga, que também mensurou objetivamente o desfecho (Smith 2012), a significância estatística não foi alcançada.

6.3.3 Meta-análise em rede

Uma das revisões que preencheram os critérios de inclusão (Uthman 2013) realizou meta-análise em rede para comparar a efetividade de exercícios físicos no tratamento da OA de joelhos ou quadril, a partir dos ensaios clínicos disponíveis na literatura (resultados são publicados separadamente). Esta metodologia baseia-se em abordagens bayesianas para realizar comparações indiretas entre as intervenções dos estudos selecionados, gerando uma rede entre todos os grupos de pesquisa dos ensaios e permitindo análises de superioridade entre qualquer forma de tratamento já publicada.

Por envolver metodologia bastante diversa daquela empregada nas meta-análises tradicionais, optamos por não incluir este trabalho nas avaliações qualitativas que conduzimos, reservando, contudo, esta subseção à menção de seus resultados.

Os autores deste trabalho alocaram os ensaios clínicos randomizados de pacientes com OA de joelhos em dois grandes grupos: exercícios de solo e exercícios aquáticos. O grupo dos

exercícios de solo foi subdividido em flexibilidade, fortalecimento, aeróbico, flexibilidade/fortalecimento, flexibilidade/aeróbico e fortalecimento/aeróbico. O grupo aquático foi subdividido em fortalecimento, flexibilidade/fortalecimento, flexibilidade/aeróbico e fortalecimento/aeróbico. Os grupos de comparação não receberam nenhum tratamento, e os desfechos avaliados foram dor e capacidade funcional. Por fim, os autores realizaram cálculos sem ajuste ou ajustados (incorporando técnicas de metarregressão) para as covariáveis tempo de seguimento, ano de publicação e número de sessões da intervenção.

Para dor, as DMPs calculadas favoreceram a intervenção em todos os grupos de solo, mas só foram estatisticamente significativas nos grupos fortalecimento, flexibilidade/fortalecimento e nas análises de todas as intervenções combinadas, independentemente da categoria em que foi classificada. A título de registro, a DMP combinada foi de -0,64, com intervalo de credibilidade de 95% de -1,04 a -0,26. No grupo das intervenções aquáticas, houve significância estatística para o grupo flexibilidade/fortalecimento, com DMP de -0,91 e intervalo de credibilidade de 95% de -1,62 a -0,21.

Para capacidade funcional, também todas as DMPs calculadas favoreceram a intervenção (exercícios físicos categorizados e combinados), mas em nenhum dos casos estudados foi atingida significância estatística, considerando o mesmo intervalo de credibilidade de 95%.

7 DISCUSSÃO

Os resultados desta revisão guarda-chuva sugerem, em termos gerais, que a prática de exercícios físicos pode determinar um impacto positivo em pacientes diagnosticados com OA de joelho, com potencial de diminuir dor e melhorar desempenho funcional. Cabe ressaltar, contudo, que essa conclusão geral resume um conjunto de resultados com grande heterogeneidade interna, explicada em parte pelo pequeno tamanho amostral da maioria das meta-análises e pelas diferenças quanto ao tipo de exercício, duração, comparador (atividade do grupo controle) e tempo de avaliação após a intervenção. Para melhor compreendê-la, portanto, é preciso olhar os resultados juntamente com essas características de cada um dos estudos.

Na categoria corpo-mente verificou-se efeito relevante na redução da dor no curto prazo e mesmo quando o comparador incluía terapia física (diatermia) e exercícios de alongamento. Resultado bastante similar ocorreu para capacidade funcional, sempre que realizada avaliação autorreferida do desfecho. Todas as meta-análises usaram essencialmente tai chi como intervenção. No longo prazo, seis a 12 meses após a randomização, os efeitos foram pequenos ou sem significância.

Nenhuma meta-análise evidenciou superioridade dos exercícios aquáticos no controle da dor, em comparação com outras modalidades de exercícios de solo ou com ausência de qualquer intervenção, no curto ou no longo prazo. Em relação à capacidade funcional, os exercícios aquáticos foram efetivos apenas quando o comparador foi ausência de qualquer intervenção ativa e quando o desfecho foi avaliado por autorreferência no curto prazo. Esta categoria foi estabelecida nesta revisão por considerarmos que estas atividades realizadas em piscinas guardam características peculiares, como por exemplo o menor impacto do peso corporal sobre as articulações dos joelhos, em decorrência do empuxo. Contudo, os ensaios clínicos incluídos nas meta-análises de exercícios aquáticos apresentam grande heterogeneidade no próprio desenho, com programas de exercícios ora mais semelhantes a treinamentos de resistência, ora mais semelhantes a atividades aeróbicas ou de alongamento, além de serem executados sob diversas condições como piscinas de diferentes profundidades e temperaturas. Vale ressaltar também que mais da metade das meta-análises deste grupo é oriunda da mesma revisão sistemática, podendo representar uma população de estudo idêntica ou populações muito similares entre si, o que pode amplificar o resultado que, de outra maneira, seria observado em apenas uma ou duas análises.

Os exercícios aeróbicos foram efetivos para o manejo da dor na OA de joelhos apenas no curto prazo (menos de três meses) e na comparação com educação ou ausência de intervenção. Para capacidade funcional, os efeitos não foram relevantes estatisticamente e clinicamente. Como poucos ensaios clínicos randomizados estão disponíveis, talvez haja necessidade de mais estudos com maior tamanho amostral e de alta qualidade sobre esta intervenção.

Os resultados desta revisão guarda-chuva sugerem ainda que programas que combinam diferentes tipos de exercícios são efetivos para o controle da dor no curto prazo e quando comparados a atividades educativas ou ausência de intervenções ativas. Este mesmo resultado foi observado quando a capacidade funcional foi mensurada por instrumento de avaliação objetiva deste desfecho. De maneira geral, os ensaios incluídos nas meta-análises de combinação de exercícios de tipos diferentes apresentam grande tamanho amostral.

Os exercícios de força foram efetivos para diminuição da dor no curto prazo e nos casos em que o comparador incluiu apenas atividades educativas ou ausência de intervenção. Nesta categoria, a capacidade funcional dos pacientes com OA de joelhos também é melhorada no curto prazo e quando não há intervenção ativa exclusiva no grupo de comparação, tanto em mensurações objetivas quanto autorreferidas. Ainda em relação a este desfecho, exercícios isocinéticos foram superiores a exercícios isotônicos apenas em avaliação autorreferida e exercícios de fortalecimento muscular por vibração de corpo inteiro foram efetivos apenas quando avaliou-se especificamente a função equilíbrio. A quantidade elevada de participantes incluídos nestas meta-análises reforça o resultado positivo deste tipo de exercício e corrobora a teoria de que a musculatura exerce importante papel na fisiologia articular, na melhora clínica e na prevenção de complicações.

Os exercícios de equilíbrio parecem promissores para o manejo da dor e da capacidade funcional na OA de joelhos, porém a quantidade limitada de ensaios clínicos acerca deste tipo de exercício físico torna necessária análise posterior. De maneira geral, esses exercícios são efetivos mesmo quando o comparador inclui intervenção ativa (outro tipo de exercício ou terapia física), considerando mensurações do desempenho funcional objetivas e no curto prazo. Apesar do ponto de corte rígido de 0,5 para o valor de DMP considerado clinicamente relevante neste estudo, na realidade a importância clínica começa a se estabelecer em torno deste valor (COHEN, 1988). As duas meta-análises do desfecho dor (Juhl 2014c e Jeong 2019) calcularam DMP em torno desta faixa e podem, mesmo com limitações de tamanho amostral, servir para orientação de terapias para OA de joelhos. Raciocínio similar pode ser aplicado ao desfecho

capacidade funcional, em que as meta-análises apresentam ou estão muito próximas da relevância clínica e estatística.

Em síntese, a presente revisão mostrou que a prática regular de vários tipos de exercícios físicos pode determinar um efeito positivo para pacientes com OA dos joelhos. Entretanto, é importante registrar que parte expressiva dos tamanhos de efeito das meta-análises da literatura apresenta magnitude pequena e/ou não é estatisticamente significativa. As principais razões relacionadas a esta ausência de efeito verificada em muitas análises foram mensuração do desfecho no longo prazo e comparações com intervenções ativas, principalmente outras formas de exercícios físicos. Ademais, estes resultados devem ser interpretados à luz da existência de importante heterogeneidade clínica nas revisões sistemáticas incluídas nessas análises. Neste contexto, as diferenças dentro e entre as populações das meta-análises e a diversidade de grupos de comparação podem também desempenhar papel relevante na determinação da reduzida magnitude e da marcada ausência de significância estatística em vários dos tamanhos de efeito calculados. Conjuntamente, os resultados por ora apresentados apontam ainda para a necessidade de revisões com análises mais pormenorizadas, além de ensaios clínicos mais robustos.

A área coberta corrigida pode superestimar a real sobreposição de ensaios primários nos diversos grupos de intervenções, tanto para dor quanto para capacidade funcional. É possível que cada meta-análise inclua apenas uma parte dos resultados de um ensaio clínico no seu cálculo, condizente com o objetivo de avaliação desta meta-análise (por exemplo, somente um determinado tempo de seguimento ou instrumento de mensuração de desfecho específico). Deste modo, um mesmo ensaio clínico pode estar presente mais de uma vez na mesma revisão sistemática, por ter sido incluído em mais de uma meta-análise desta revisão; entretanto, a rigor, pode não se tratar de uma sobreposição verdadeira, pois cada meta-análise pode incluir uma parte distinta de dados do estudo primário. Os dados incluídos no conjunto de meta-análises da revisão sistemática podem, eventualmente, ser complementares, sem que haja sobreposição, mas, no cálculo da área coberta corrigida, os ensaios serão contabilizados mais de uma vez, apontando, neste caso, para uma sobreposição superestimada. Este fenômeno pode ser particularmente verdadeiro, por exemplo, para o grupo dos exercícios aquáticos. Trata-se do grupo com a maior taxa de sobreposição calculada, constituído por meta-análises distintas e que consideram, separadamente, resultados de diferentes instrumentos de mensuração de desfecho ou tempos de seguimento, a partir de um mesmo núcleo de ensaios clínicos. Assim, apesar de nossos resultados apontarem para uma elevada sobreposição de estudos primários, pode estar havendo superestimação do valor da área coberta corrigida.

De acordo com o instrumento AMSTAR 2 (SHEA *et al.*, 2017), a qualidade metodológica das revisões incluídas neste trabalho foi muito baixa. A quase totalidade das revisões sistemáticas (22/23) incluídas na revisão guarda-chuva não contemplou pelo menos dois domínios críticos deste instrumento, conseqüentemente sendo classificadas como de qualidade muito baixa. Vale ressaltar, contudo, que estas revisões sistemáticas foram realizadas antes da vigência do AMSTAR 2 (SHEA *et al.*, 2017), e há que se considerar o crescimento temporal do rigor dos instrumentos de avaliação de qualidade. Assim, muitas revisões podem não ter contemplado domínios atualmente considerados críticos por não serem importantes à época de sua realização.

O domínio 2 deste instrumento foi um dos domínios críticos em que a quase totalidade das revisões incluídas nesta revisão guarda-chuva não conseguiu preencher. Parte desta não conformidade pode ser explicada pela relativamente recente ênfase na elaboração de protocolo de pesquisa prévio à revisão, ainda não incorporada pela maioria dos autores de revisões e, infelizmente, ainda não avaliada ou mesmo cobrada por muitos editores e revisores de periódicos (apesar de ser um dos itens da diretriz PRISMA (MOHER *et al.*, 2009), exigida pela maioria das revistas científicas). Outra justificativa plausível para este resultado, provavelmente, deve-se à inexistência ou pouca disponibilidade de acesso a plataformas de registro destes protocolos, como o PROSPERO, lançado em fevereiro de 2011 (BOOTH *et al.*, 2012), penalizando as revisões mais antigas. Dos 20 estudos desta revisão guarda-chuva que não contemplaram totalmente este domínio, oito foram publicados antes de 2015, quando provavelmente o PROSPERO ainda não era muito conhecido.

Deve ser dado destaque para outro domínio que também não foi totalmente contemplado por grande parte dos estudos, referente à elaboração da lista completa de referências excluídas acompanhada das respectivas justificativas. Possivelmente algumas revisões sistemáticas não atenderam este domínio devido à limitação de espaço nas publicações, ainda que saibamos que a maioria das revistas científicas oferece formato digital ou mesmo possibilidade da inclusão de arquivos suplementares. Ressaltamos que, neste caso, não se deve considerar a justificativa do não cumprimento deste domínio pelo desconhecimento desta recomendação, pois apesar do AMSTAR 2 (SHEA *et al.*, 2017) ter sido publicado mais recentemente, em 2017, a versão anterior deste instrumento (SHEA *et al.*, 2007), publicada em 2007, já continha esta recomendação.

Outra limitação em relação à qualidade não cumprida pela maioria dos autores refere-se a problemas na execução de etapas importantes do processo de realização e relato de revisões sistemáticas. Entre elas ressaltamos a restrição injustificada de idiomas na elaboração e

aplicação das estratégias de busca, a ausência de pelo menos um par de revisores independentes em todas as etapas da seleção e extração de dados, a pesquisa e interpretação de heterogeneidade, quando presente, e o relato das fontes de financiamento dos ensaios incluídos na revisão sistemática. Em relação a este último aspecto, ressaltamos que, apesar de não constituir um domínio crítico no AMSTAR 2 (SHEA *et al.*, 2017), trata-se de um item fundamental em relação à credibilidade dos estudos, uma vez que a existência de possíveis conflitos de interesses relacionados ao financiamento tanto de estudos primários quanto de revisões sistemáticas pode impactar criticamente a condução, análise e conclusão dos mesmos e acarretar vieses e alterações importantes nas conclusões finais.

Além destes problemas metodológicos, a maioria dos autores (17/23 = 73,9%) não investigou viés de publicação ou sequer mencionou intenção ou planejamento de realizá-la; outros autores justificaram o não cumprimento desta importante etapa em virtude da quantidade reduzida de ensaios incluídos nas meta-análises. Destacamos o desenvolvimento recente de técnicas aplicáveis mesmo no caso de meta-análises de poucos estudos, tais como o gráfico de Doi e o índice de assimetria de Luis Furuya-Kanamori, inclusive com maior poder de detecção de viés de publicação em comparação com métodos relacionados ao valor de p (FURUYA-KANAMORI *et al.*, 2020; FURUYA-KANAMORI; BARENDREGT; DOI, 2018).

Há na literatura científica grande quantidade de ensaios e revisões que se dedicam a encontrar as formas mais apropriadas de manejo da OA de joelho. Ferreira et al. (FERREIRA; DUARTE; GONÇALVES, 2018), em revisão recente, avaliaram o impacto de intervenções não-farmacológicas e não-cirúrgicas em pacientes diagnosticados com OA dos joelhos e classificaram as evidências disponíveis como de qualidade moderada a alta, mas utilizando para tanto o instrumento AMSTAR revisado, ou R-AMSTAR (KUNG *et al.*, 2010), e o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Grading*, conhecido pelo acrônimo GRADE (GUYATT *et al.*, 2008). As divergências em relação a nossos achados podem ser devidas a um maior rigor da segunda versão do instrumento de avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas e também ao fato de não termos analisado especificamente a qualidade da evidência, como pelo emprego do sistema GRADE (GUYATT *et al.*, 2008). Além disso, esses autores restringiram suas buscas apenas ao idioma inglês e abordaram tratamentos não-farmacológicos e não-cirúrgicos em geral, e não somente exercícios físicos.

Ton et al., em publicação ainda mais recente (2020), encontraram resultados estatisticamente significativos e que corroboram para a prática de exercício físico na OA, porém classificaram a qualidade da evidência como baixa, pelo sistema GRADE (GUYATT *et al.*,

2008). Além disso, esses autores também avaliaram diferentes tipos de tratamento da OA dos joelhos, inclusive farmacológicos. Para síntese dos dados foi utilizada uma hierarquia de resposta ao desfecho dor, e optou-se por refazer as meta-análises utilizando somente os ensaios cujos desfechos foram classificados como mais elevados, além de considerarem apenas tempo maior de seguimento. Essas características ajudam a explicar diferenças observadas em relação aos resultados desta nossa revisão guarda-chuva.

Entre os pontos fortes desta revisão guarda-chuva que merecem ser destacados, ressaltamos o estabelecimento de critérios de inclusão que tornassem nossa amostra o mais homogênea possível. Esse esforço foi percebido principalmente na definição da população de estudo, com exigência de atendimento a critérios diagnósticos específicos e válidos, bem como do desenho dos trabalhos a serem selecionados e incluídos, rejeitando-se inclusive aqueles não verdadeiramente randomizados. Pelo fato de a OA dos joelhos ser uma doença já amplamente estudada na literatura, como já dito anteriormente, havendo disponibilidade de revisões sistemáticas versando sobre vários de seus aspectos e com variados desenhos, acreditamos que, mais do que uma possibilidade de introdução de viés, essa seletividade na inclusão de estudos conferiu maior credibilidade aos resultados por reunir evidências da mais elevada qualidade, advindas de ensaios clínicos randomizados. Tivemos o intuito de reunir uma quantidade maior de informações em relação a uma revisão sistemática de estudos primários

Outro ponto forte consistiu no fato de, em contrapartida aos critérios de inclusão mais específicos, tentarmos incluir o maior número possível de evidências ao criarmos uma estratégia de busca ampla e abrangente e ao aplicarmos os critérios de elegibilidade a cada uma das meta-análises inseridas nas revisões potencialmente elegíveis. Cada meta-análise de cada publicação foi avaliada quanto à elegibilidade para esta revisão guarda-chuva. A título de exemplo, revisões que inicialmente incluíam OA dos joelhos e do quadril tiveram suas meta-análises avaliadas quanto à possível existência de subgrupo de análise abordando apenas joelho, em separado, ou ensaios que permitiam comparadores farmacológicos tiveram cada uma de suas meta-análises avaliadas quanto aos grupos de intervenção, em busca daquela(s) eventualmente contendo apenas ensaios elegíveis. Em síntese, houve de fato uma tentativa de identificação do maior número possível de meta-análises pertinentes, para construção de um retrato fidedigno das evidências disponíveis na literatura atual acerca da abordagem da OA dos joelhos por meio de exercícios físicos.

Ainda em relação aos pontos fortes desta revisão guarda-chuva, destacamos que usamos o instrumento AMSTAR 2 (SHEA *et al.*, 2017) como guia para nossa própria revisão guarda-

chuva, realizando um esforço para contemplar seus domínios aplicáveis, principalmente os críticos. Acreditamos que, deste modo, tornamos a qualidade do presente trabalho mais elevada.

Algumas limitações importantes do presente estudo merecem destaque. As análises não se aprofundaram na avaliação de aspectos temporais, tanto na duração da intervenção quanto nos intervalos de tempo de mensuração de desfechos. As próprias intervenções não foram abordadas aqui em profundidade, considerando a intensidade e a frequência de exercícios aos quais os participantes dos ensaios foram submetidos. Além disso, alguns erros próprios das revisões selecionadas foram de difícil interpretação. Eventualmente dois autores de meta-análises diferentes, ambas selecionadas por nós, utilizaram exatamente os mesmos ensaios clínicos e instrumentos de mensuração para cálculo de algum desfecho, mas com obtenção de resultados diferentes. É o caso das revisões sistemáticas publicadas por Dong et al. (2018) e Lu et al. (2015) que realizaram meta-análises com os mesmos ensaios clínicos (LUND *et al.*, 2008; WANG *et al.*, 2011) para o desfecho dor. Os dados do ensaio de Wang et al. (2011) permaneceram iguais nas duas meta-análises, porém os dados de Lund et al. (2008) divergiram nestas duas análises. Assim, neste caso em tela, duas meta-análises realizadas por autores diferentes, mas considerando os mesmos ensaios clínicos e desfechos, apresentaram resultados totalmente diferentes, DMP de -0,09 segundo cálculo de Dong et al. (2018) e DMP de -1,16 segundo cálculo de Lu et al. (2015).

Todas estas questões não retiram o caráter informativo e abrangente dos resultados aqui alcançados, dentro dos limites da estratégia PICOT adotada. Devem, sobretudo, servir de subsídio para a elaboração de análises futuras capazes de contribuir cumulativamente – como a ciência é construída – com estratégias cada vez mais eficientes para abordagem desta e de outras doenças por profissionais de saúde e gestores de política públicas.

8 CONCLUSÕES

De um modo geral, as meta-análises selecionadas incluíram poucos e pequenos ensaios clínicos. A qualidade das revisões sistemática incluídas foi baixa, decerto refletindo grande heterogeneidade em algumas meta-análises (combinação de ensaios com intervenções e comparadores diferentes). Adicionalmente, pode haver considerável sobreposição de ensaios clínicos randomizados nas meta-análises, de acordo com cálculo da área coberta corrigida.

Em que pesem todas essas limitações, as melhores evidências disponíveis até o momento apontam que alguns tipos de exercícios físicos são efetivos na diminuição da dor e no aumento da capacidade funcional dos pacientes diagnosticados com OA dos joelhos.

Em relação ao desfecho dor, exercícios aeróbicos, de força e combinados têm efeito apenas na comparação com educação ou ausência intervenção, enquanto exercícios corpo-mente e de equilíbrio têm efeito mesmo com comparadores ativos (como outras formas de exercícios). Todos os efeitos foram observados somente no curto prazo.

No que se refere ao desfecho capacidade funcional, exercícios aquáticos foram superiores somente em avaliações autorreferidas e em comparação a nenhuma intervenção. Exercícios de força e combinados também têm efeito apenas quando comparados com nenhuma intervenção (ou nenhuma intervenção ativa exclusiva no grupo de comparação), mas já alcançam esses resultados em mensurações objetivas. Exercícios corpo-mente e de equilíbrio têm efeito mesmo na comparação com intervenção ativa (como outros exercícios), em avaliações autorreferidas e objetivas, respectivamente. Neste desfecho, os efeitos também foram associados somente a mensurações no curto prazo.

Ensaio clínicos randomizados adicionais, bem desenhados e com maiores tamanhos amostrais, assim como revisões sistemáticas bem elaboradas e relatadas, são essenciais para confirmação desses resultados. O cumprimento das recomendações das diretrizes do PRISMA para publicação de meta-análises (MOHER *et al.*, 2009) e do *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) para publicação de ensaios clínicos randomizados (MOHER *et al.*, 2010) sobre tratamento da OA dos joelhos com exercícios físicos é importante para permitir avaliações mais precisas da evidência científica sobre esse tema.

Nesse sentido, seria interessante também que os revisores e editores das revistas médicas que publicam revisões sistemáticas com meta-análise utilizem instrumentos validados como AMSTAR (SHEA *et al.*, 2007), AMSTAR 2 (SHEA *et al.*, 2017) ou ROBIS (WHITING *et al.*, 2016) não apenas para avaliação da qualidade/risco de viés dessas publicações, mas também como protótipos de diretrizes a serem seguidas pelos autores.

REFERÊNCIAS

- ABRAMSON, S. B.; ATTUR, M. Developments in the scientific understanding of osteoarthritis. **Arthritis Research & Therapy**, [S. l.], v. 11, n. 3, p. 227, 2009.
- ACKERMAN, I. N. *et al.* Forecasting the future burden of opioids for osteoarthritis. **Osteoarthritis and Cartilage**, [S. l.], v. 26, n. 3, p. 350–355, 2018.
- ALTMAN, R. *et al.* Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. **Arthritis and Rheumatism**, [S. l.], v. 29, n. 8, p. 1039–1049, ago. 1986.
- AMERICAN GERIATRICS SOCIETY PANEL ON EXERCISE AND OSTEOARTHRITIS. Exercise prescription for older adults with osteoarthritis pain: consensus practice recommendations. A supplement to the AGS Clinical Practice Guidelines on the management of chronic pain in older adults. **Journal of the American Geriatrics Society**, [S. l.], v. 49, n. 6, p. 808–823, jun. 2001.
- AMSTAR - ASSESSING THE METHODOLOGICAL QUALITY OF SYSTEMATIC REVIEWS. [s. d.]. Disponível em: <https://amstar.ca/Amstar-2.php>. Acesso em: 15 dez. 2020.
- ANWER, S.; ALGHADIR, A.; BRISMÉE, J.-M. Effect of Home Exercise Program in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. **Journal of Geriatric Physical Therapy (2001)**, [S. l.], v. 39, n. 1, p. 38–48, mar. 2016.
- BALDUZZI, S.; RÜCKER, G.; SCHWARZER, G. How to perform a meta-analysis with {R}: a practical tutorial. **Evidence-Based Mental Health**, [S. l.], n. 22, p. 153–160, 2019.
- BANNURU, R. R. *et al.* OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. **Osteoarthritis and Cartilage**, [S. l.], v. 27, n. 11, p. 1578–1589, 2019.
- BANNURU, Raveendhara R. *et al.* Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. **Annals of Internal Medicine**, [S. l.], v. 162, n. 1, p. 46–54, 6 jan. 2015.
- BARR, A.; CONAGHAN, P. Osteoarthritis: recent advances in diagnosis and management. **Prescriber**, [S. l.], v. 25, n. 21, p. 26–34, 2014. Disponível em: <https://wchh.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/psb.1271>. Acesso em: 15 dez. 2020.
- BARTELS, E. M. *et al.* Aquatic exercise for the treatment of knee and hip osteoarthritis. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, [S. l.], v. 3, p. CD005523, 23 mar. 2016.
- BOOTH, A. *et al.* The nuts and bolts of PROSPERO: an international prospective register of systematic reviews. **Systematic Reviews**, [S. l.], v. 1, p. 2, 9 fev. 2012.
- BOUGIOUKAS, K. I. *et al.* Preferred reporting items for overviews of systematic reviews including harms checklist: a pilot tool to be used for balanced reporting of benefits and harms. **Journal of Clinical Epidemiology**, [S. l.], v. 93, p. 9–24, 2018.

BRIGNARDELLO-PETERSEN, R. *et al.* Knee arthroscopy versus conservative management in patients with degenerative knee disease: a systematic review. **BMJ open**, [S. l.], v. 7, n. 5, p. e016114, 11 maio 2017.

BROWNSON, R. C.; GURNEY, J. G.; LAND, G. H. Evidence-based decision making in public health. **Journal of public health management and practice: JPHMP**, [S. l.], v. 5, n. 5, p. 86–97, set. 1999.

BRUYÈRE, O. *et al.* An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, [S. l.], v. 44, n. 3, p. 253–263, dez. 2014.

BUCKWALTER, J. A.; MANKIN, H. J.; GRODZINSKY, A. J. Articular cartilage and osteoarthritis. **Instructional Course Lectures**, [S. l.], v. 54, p. 465–480, 2005.

CISTERNAS, M. G. *et al.* Alternative Methods for Defining Osteoarthritis and the Impact on Estimating Prevalence in a US Population-Based Survey: OA Prevalence in a Population-Based Survey. **Arthritis Care & Research**, [S. l.], v. 68, n. 5, p. 574–580, maio 2016. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/acr.22721>. Acesso em: 19 ago. 2020.

COHEN, J. **Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences**. 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 1988.

COLLINS, J. E. *et al.* Trajectories and risk profiles of pain in persons with radiographic, symptomatic knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative. **Osteoarthritis and Cartilage**, [S. l.], v. 22, n. 5, p. 622–630, maio 2014.

COUDEYRE, E. *et al.* Isokinetic muscle strengthening for knee osteoarthritis: A systematic review of randomized controlled trials with meta-analysis. **Annals of Physical and Rehabilitation Medicine**, [S. l.], v. 59, n. 3, p. 207–215, jun. 2016.

CROSS, M. *et al.* The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. **Annals of the Rheumatic Diseases**, [S. l.], v. 73, n. 7, p. 1323–1330, jul. 2014.

CULLIFORD, D. J. *et al.* The lifetime risk of total hip and knee arthroplasty: results from the UK general practice research database. **Osteoarthritis and Cartilage**, [S. l.], v. 20, n. 6, p. 519–524, jun. 2012.

DANIELSSON, L. G. Incidence and prognosis of coxarthrosis. 1964. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, [S. l.], n. 287, p. 13–18, fev. 1993.

DERYNCK, R.; MIYAZONO, K. **The TGF-Beta Family**. 1ed ed. [S. l.]: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2007.

DEVEZA, L. A.; HUNTER, D. J.; VAN SPIL, W. E. Too much opioid, too much harm. **Osteoarthritis and Cartilage**, [S. l.], v. 26, n. 3, p. 293–295, 2018.

DONG, R. *et al.* Is aquatic exercise more effective than land-based exercise for knee osteoarthritis? **Medicine**, [S. l.], v. 97, n. 52, p. e13823, dez. 2018.

ERIKSEN, P. *et al.* Risk of bias and brand explain the observed inconsistency in trials on glucosamine for symptomatic relief of osteoarthritis: a meta-analysis of placebo-controlled trials. **Arthritis Care & Research**, [S. l.], v. 66, n. 12, p. 1844–1855, dez. 2014.

FELSON, D. T. *et al.* Obesity and knee osteoarthritis. The Framingham Study. **Annals of Internal Medicine**, [S. l.], v. 109, n. 1, p. 18–24, 1 jul. 1988.

FELSON, D. T. *et al.* Risk factors for incident radiographic knee osteoarthritis in the elderly: the Framingham Study. **Arthritis and Rheumatism**, [S. l.], v. 40, n. 4, p. 728–733, abr. 1997.

FELSON, D. T. *et al.* Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham Study. **Annals of Internal Medicine**, [S. l.], v. 116, n. 7, p. 535–539, 1 abr. 1992.

FERNANDES, L. *et al.* EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, [S. l.], v. 72, n. 7, p. 1125–1135, jul. 2013.

FERNANDOPULLE, S. *et al.* Effect of Land-Based Generic Physical Activity Interventions on Pain, Physical Function, and Physical Performance in Hip and Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. **American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation**, [S. l.], v. 96, n. 11, p. 773–792, nov. 2017.

FERREIRA, R. M.; DUARTE, J. A.; GONÇALVES, R. S. Non-pharmacological and non-surgical interventions to manage patients with knee osteoarthritis: An umbrella review. **Acta Reumatologica Portuguesa**, [S. l.], v. 43, n. 3, p. 182–200, set. 2018.

FRANSEN, M. *et al.* Exercise for osteoarthritis of the knee. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, [S. l.], v. 1, p. CD004376, 9 jan. 2015.

FRANSEN, M. *et al.* Exercise for osteoarthritis of the knee: a Cochrane systematic review. **British Journal of Sports Medicine**, [S. l.], v. 49, n. 24, p. 1554–1557, dez. 2015.

FRENCH, S. D. *et al.* What do people with knee or hip osteoarthritis need to know? An international consensus list of essential statements for osteoarthritis. **Arthritis Care & Research**, [S. l.], v. 67, n. 6, p. 809–816, maio 2015.

FU, Y. *et al.* Identifying placebo responders and predictors of response in osteoarthritis: a protocol for individual patient data meta-analysis. **Systematic Reviews**, [S. l.], v. 5, n. 1, p. 183, 28 out. 2016.

FURUYA-KANAMORI, L. *et al.* P value-driven methods were underpowered to detect publication bias: analysis of Cochrane review meta-analyses. **Journal of Clinical Epidemiology**, [S. l.], v. 118, p. 86–92, 2020.

FURUYA-KANAMORI, L.; BARENDREGT, J. J.; DOI, S. A. R. A new improved graphical and quantitative method for detecting bias in meta-analysis. **International Journal of Evidence-Based Healthcare**, [S. l.], v. 16, n. 4, p. 195–203, dez. 2018.

FUSAR-POLI, P.; RADUA, J. Ten simple rules for conducting umbrella reviews. **Evidence-Based Mental Health**, [S. l.], v. 21, n. 3, p. 95–100, ago. 2018.

GATES, A. *et al.* Evaluation of the reliability, usability, and applicability of AMSTAR, AMSTAR 2, and ROBIS: protocol for a descriptive analytic study. **Systematic Reviews**, [S. l.], v. 7, n. 1, p. 85, 13 jun. 2018.

GATES, M. *et al.* Quality and risk of bias appraisals of systematic reviews are inconsistent across reviewers and centers. **Journal of Clinical Epidemiology**, [S. l.], v. 125, p. 9–15, set. 2020.

GBD COMPARE | IHME VIZ HUB. [s. d.]. Disponível em: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>. Acesso em: 30 nov. 2020.

GLOBAL BURDEN OF DISEASE STUDY 2013 COLLABORATORS. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **Lancet (London, England)**, [S. l.], v. 386, n. 9995, p. 743–800, 22 ago. 2015.

GODWIN, M.; DAWES, M. Intra-articular steroid injections for painful knees. Systematic review with meta-analysis. **Canadian Family Physician Medecin De Famille Canadien**, [S. l.], v. 50, p. 241–248, fev. 2004.

GOLDRING, M. B. *et al.* Defining the roles of inflammatory and anabolic cytokines in cartilage metabolism. **Annals of the Rheumatic Diseases**, [S. l.], v. 67 Suppl 3, p. iii75-82, dez. 2008.

GUERMAZI, A.; HUNTER, D. J.; ROEMER, F. W. Plain radiography and magnetic resonance imaging diagnostics in osteoarthritis: validated staging and scoring. **The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume**, [S. l.], v. 91 Suppl 1, p. 54–62, fev. 2009.

GUYATT, G. H. *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. **BMJ**, [S. l.], v. 336, n. 7650, seq. Analysis, p. 924–926, 24 abr. 2008. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/336/7650/924>. Acesso em: 25 jan. 2021.

HARRIS, J. D. *et al.* How to write a systematic review. **The American Journal of Sports Medicine**, [S. l.], v. 42, n. 11, p. 2761–2768, nov. 2014.

HART, D. J.; DOYLE, D. V.; SPECTOR, T. D. Incidence and risk factors for radiographic knee osteoarthritis in middle-aged women: the Chingford Study. **Arthritis and Rheumatism**, [S. l.], v. 42, n. 1, p. 17–24, jan. 1999.

HCUP FACTS AND FIGURES: STATISTICS ON HOSPITAL-BASED CARE IN THE UNITED STATES, 2009. [s. d.]. Disponível em: https://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/factsandfigures/2009/TOC_2009.jsp. Acesso em: 30 nov. 2020.

HE, W.-W. *et al.* Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: A meta-analysis. **International Journal of Surgery (London, England)**, [S. l.], v. 39, p. 95–103, mar. 2017.

HEDBOM, E.; HÄUSELMANN, H. J. Molecular aspects of pathogenesis in osteoarthritis: the role of inflammation. **Cellular and molecular life sciences: CMLS**, [S. l.], v. 59, n. 1, p. 45–53, jan. 2002.

HISLOP, A. C. *et al.* Does adding hip exercises to quadriceps exercises result in superior outcomes in pain, function and quality of life for people with knee osteoarthritis? A systematic review and meta-analysis. **British Journal of Sports Medicine**, [S. l.], v. 54, n. 5, p. 263–271, mar. 2020.

HOCHBERG, M. C. *et al.* American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. **Arthritis Care & Research**, [S. l.], v. 64, n. 4, p. 465–474, abr. 2012.

HOLDEN, M. A. *et al.* Subgrouping and TargetEd Exercise pRogrammes for knee and hip OsteoArthritis (STEER OA): a systematic review update and individual participant data meta-analysis protocol. **BMJ open**, [S. l.], v. 7, n. 12, p. e018971, 22 dez. 2017.

HUANG, Z. *et al.* Current status and future prospects for disease modification in osteoarthritis. **Rheumatology (Oxford, England)**, [S. l.], v. 57, n. suppl_4, p. iv108–iv123, 1 maio 2018.

HUNTER, D. J.; BIERMA-ZEINSTRAS, S. Osteoarthritis. **Lancet (London, England)**, [S. l.], v. 393, n. 10182, p. 1745–1759, 27 2019.

INEROT, S. *et al.* Articular-cartilage proteoglycans in aging and osteoarthritis. **The Biochemical Journal**, [S. l.], v. 169, n. 1, p. 143–156, 1 jan. 1978.

JAMTVEDT, G. *et al.* Physical therapy interventions for patients with osteoarthritis of the knee: an overview of systematic reviews. **Physical Therapy**, [S. l.], v. 88, n. 1, p. 123–136, jan. 2008.

JEONG, H. S. *et al.* Proprioceptive Training and Outcomes of Patients With Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Journal of Athletic Training**, [S. l.], v. 54, n. 4, p. 418–428, abr. 2019.

JORDAN, J. M. *et al.* Prevalence of knee symptoms and radiographic and symptomatic knee osteoarthritis in African Americans and Caucasians: the Johnston County Osteoarthritis Project. **The Journal of Rheumatology**, [S. l.], v. 34, n. 1, p. 172–180, jan. 2007.

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 & Rheumatology (Hoboken, N.J.)**, [S. l.], v. 66, n. 3, p. 622–636, mar. 2014.

KELLGREN, J. H.; LAWRENCE, J. S. Radiological assessment of osteo-arthrosis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, [S. l.], v. 16, n. 4, p. 494–502, dez. 1957.

KIM, J.-H.; KIM, H.-J.; LEE, D.-H. Survival of opening versus closing wedge high tibial osteotomy: A meta-analysis. **Scientific Reports**, [S. l.], v. 7, n. 1, p. 7296, 4 ago. 2017.

KOLASINSKI, S. L. *et al.* 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. **Arthritis Care & Research**, [S. l.], v. 72, n. 2, p. 149–162, 2020.

KRASNOKUTSKY, S. *et al.* Current concepts in the pathogenesis of osteoarthritis. **Osteoarthritis and Cartilage**, [S. l.], v. 16 Suppl 3, p. S1-3, 2008.

- KUNG, J. *et al.* From Systematic Reviews to Clinical Recommendations for Evidence-Based Health Care: Validation of Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR) for Grading of Clinical Relevance. **The Open Dentistry Journal**, [S. l.], v. 4, p. 84–91, 16 jul. 2010.
- LAUCHE, R. *et al.* A systematic review and meta-analysis of Tai Chi for osteoarthritis of the knee. **Complementary Therapies in Medicine**, [S. l.], v. 21, n. 4, p. 396–406, ago. 2013.
- LI, X. *et al.* Whole-Body Vibration Exercise for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM**, [S. l.], v. 2015, p. 758147, 2015.
- LI, Y. *et al.* The effects of resistance exercise in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Rehabilitation**, [S. l.], v. 30, n. 10, p. 947–959, out. 2016.
- LOTZ, M. K. *et al.* Cartilage cell clusters. **Arthritis and Rheumatism**, [S. l.], v. 62, n. 8, p. 2206–2218, ago. 2010.
- LU, M. *et al.* Effectiveness of aquatic exercise for treatment of knee osteoarthritis: Systematic review and meta-analysis. **Zeitschrift Fur Rheumatologie**, [S. l.], v. 74, n. 6, p. 543–552, ago. 2015.
- LUND, H. *et al.* A randomized controlled trial of aquatic and land-based exercise in patients with knee osteoarthritis. **Journal of Rehabilitation Medicine**, [S. l.], v. 40, n. 2, p. 137–144, fev. 2008.
- MANKIN, H.; BRANDT, K. Biochemistry and metabolism of articular cartilage in osteoarthritis. **Osteoarthritis: diagnosis and medical/surgical management**. 2 ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992. p. 109–154.
- MANKIN, H. J. *et al.* Biochemical and metabolic abnormalities in articular cartilage from osteo-arthritic human hips. II. Correlation of morphology with biochemical and metabolic data. **The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume**, [S. l.], v. 53, n. 3, p. 523–537, abr. 1971.
- MARCH, L. *et al.* **Osteoarthritis: A Serious Disease**. Submitted to the U.S. Food and Drug Administration. [S. l.]: OARSI White Paper Executive Committee, 2016.
- MAROUDAS, A. I. Balance between swelling pressure and collagen tension in normal and degenerate cartilage. **Nature**, [S. l.], v. 260, n. 5554, p. 808–809, 29 abr. 1976.
- MARTEL-PELLETIER, J. *et al.* Osteoarthritis. **Nature Reviews. Disease Primers**, [S. l.], v. 2, p. 16072, 13 2016a.
- MCALINDON, T. E. *et al.* Effect of Intra-articular Triamcinolone vs Saline on Knee Cartilage Volume and Pain in Patients With Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial. **JAMA**, [S. l.], v. 317, n. 19, p. 1967–1975, 16 maio 2017.
- MESSIER, S. P. *et al.* Effects of intensive diet and exercise on knee joint loads, inflammation, and clinical outcomes among overweight and obese adults with knee osteoarthritis: the IDEA randomized clinical trial. **JAMA**, [S. l.], v. 310, n. 12, p. 1263–1273, 25 set. 2013.

MESSIER, S. P. *et al.* Exercise and dietary weight loss in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis: the Arthritis, Diet, and Activity Promotion Trial. **Arthritis and Rheumatism**, [S. l.], v. 50, n. 5, p. 1501–1510, maio 2004.

MICHAEL, J. W.-P.; SCHLÜTER-BRUST, K. U.; EYSEL, P. The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee. **Deutsches Arzteblatt International**, [S. l.], v. 107, n. 9, p. 152–162, mar. 2010.

MIGUEL, R. de C. C. *et al.* Performance of distinct knee osteoarthritis classification criteria in the ELSA-Brasil musculoskeletal study. **Clinical Rheumatology**, [S. l.], v. 38, n. 3, p. 793–802, mar. 2019.

MOHER, D. *et al.* CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. **BMJ (Clinical research ed.)**, [S. l.], v. 340, p. c869, 23 mar. 2010.

MOHER, D. *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **PLoS medicine**, [S. l.], v. 6, n. 7, p. e1000097, 21 jul. 2009.

MURPHY, L. B. *et al.* Annual Incidence of Knee Symptoms and Four Knee Osteoarthritis Outcomes in the Johnston County Osteoarthritis Project. **Arthritis Care & Research**, [S. l.], v. 68, n. 1, p. 55–65, jan. 2016.

NELSON, A. E. *et al.* A systematic review of recommendations and guidelines for the management of osteoarthritis: The chronic osteoarthritis management initiative of the U.S. bone and joint initiative. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, [S. l.], v. 43, n. 6, p. 701–712, jun. 2014.

NEOGI, T. *et al.* Association between radiographic features of knee osteoarthritis and pain: results from two cohort studies. **BMJ (Clinical research ed.)**, [S. l.], v. 339, p. b2844, 21 ago. 2009.

NGUYEN, U.-S. D. T. *et al.* Increasing prevalence of knee pain and symptomatic knee osteoarthritis: survey and cohort data. **Annals of Internal Medicine**, [S. l.], v. 155, n. 11, p. 725–732, 6 dez. 2011.

NICE. Osteoarthritis: care and management -CG177. [S. l.], 12 fev. 2014. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg177/resources/osteoarthritis-care-and-management-pdf-35109757272517>.

O'CONNOR, S. R. *et al.* Walking exercise for chronic musculoskeletal pain: systematic review and meta-analysis. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, [S. l.], v. 96, n. 4, p. 724-734.e3, abr. 2015.

ØIESTAD, B. E. *et al.* Knee extensor muscle weakness is a risk factor for development of knee osteoarthritis. A systematic review and meta-analysis. **Osteoarthritis and Cartilage**, [S. l.], v. 23, n. 2, p. 171–177, fev. 2015.

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ. **Global recommendations on physical activity for health**. Geneva: World Health Organization, 2010.

OSTEOARTHRITIS (OA) | ARTHRITIS | CDC. 4 ago. 2020. Disponível em: <https://www.cdc.gov/arthritis/basics/osteoarthritis.htm>. Acesso em: 30 nov. 2020.

PEREIRA, D. *et al.* The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. **Osteoarthritis and Cartilage**, [S. l.], v. 19, n. 11, p. 1270–1285, nov. 2011.

PIEPER, D. *et al.* Minor differences were found between AMSTAR 2 and ROBIS in the assessment of systematic reviews including both randomized and nonrandomized studies. **Journal of Clinical Epidemiology**, [S. l.], v. 108, p. 26–33, 2019.

PIEPER, D. *et al.* Systematic review finds overlapping reviews were not mentioned in every other overview. **Journal of Clinical Epidemiology**, [S. l.], v. 67, n. 4, p. 368–375, abr. 2014.

POLLOCK, M. *et al.* Preferred Reporting Items for Overviews of Reviews (PRIOR): a protocol for development of a reporting guideline for overviews of reviews of healthcare interventions. **Systematic Reviews**, [S. l.], v. 8, n. 1, p. 335, 23 dez. 2019.

POLLOCK, M. *et al.* What guidance is available for researchers conducting overviews of reviews of healthcare interventions? A scoping review and qualitative metasummary. **Systematic Reviews**, [S. l.], v. 5, n. 1, p. 190, 14 nov. 2016.

POLLOCK, M.; FERNANDES, R. M.; HARTLING, L. Evaluation of AMSTAR to assess the methodological quality of systematic reviews in overviews of reviews of healthcare interventions. **BMC medical research methodology**, [S. l.], v. 17, n. 1, p. 48, 23 mar. 2017.

POTTENGER, L. A.; PHILLIPS, F. M.; DRAGANICH, L. F. The effect of marginal osteophytes on reduction of varus-valgus instability in osteoarthritic knees. **Arthritis and Rheumatism**, [S. l.], v. 33, n. 6, p. 853–858, jun. 1990.

PRIETO-ALHAMBRA, D. *et al.* Incidence and risk factors for clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis: influences of age, gender and osteoarthritis affecting other joints. **Annals of the Rheumatic Diseases**, [S. l.], v. 73, n. 9, p. 1659–1664, set. 2014.

{R CORE TEAM}. **R: A Language and Environment for Statistical Computing**. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2020(, english). Disponível em: <https://www.R-project.org/>.

RATCLIFFE, A.; TYLER, J. A.; HARDINGHAM, T. E. Articular cartilage cultured with interleukin 1. Increased release of link protein, hyaluronate-binding region and other proteoglycan fragments. **The Biochemical Journal**, [S. l.], v. 238, n. 2, p. 571–580, 1 set. 1986.

REGNAUX, J.-P. *et al.* High-intensity versus low-intensity physical activity or exercise in people with hip or knee osteoarthritis. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, [S. l.], n. 10, p. CD010203, 29 out. 2015.

RUIZ, D. *et al.* The direct and indirect costs to society of treatment for end-stage knee osteoarthritis. **The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume**, [S. l.], v. 95, n. 16, p. 1473–1480, 21 ago. 2013.

RUNHAAR, J. *et al.* Subgroup analyses of the effectiveness of oral glucosamine for knee and hip osteoarthritis: a systematic review and individual patient data meta-analysis from the OA trial bank. **Annals of the Rheumatic Diseases**, [S. l.], v. 76, n. 11, p. 1862–1869, nov. 2017.

SAHEBKAR, A.; HENROTIN, Y. Analgesic Efficacy and Safety of Curcuminoids in Clinical Practice: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Pain Medicine (Malden, Mass.)**, [S. l.], v. 17, n. 6, p. 1192–1202, 2016.

SALMON, J. H. *et al.* Health resource use and costs of symptomatic knee and/or hip osteoarthritis. **Osteoarthritis and Cartilage**, [S. l.], v. 27, n. 7, p. 1011–1017, 2019.

SENNA, E. R. *et al.* Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. **The Journal of Rheumatology**, [S. l.], v. 31, n. 3, p. 594–597, mar. 2004.

SHEA, B. J. *et al.* AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. **BMJ (Clinical research ed.)**, [S. l.], v. 358, p. j4008, 21 set. 2017.

SHEA, B. J. *et al.* Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. **BMC medical research methodology**, [S. l.], v. 7, p. 10, 15 fev. 2007.

SHENGELIA, R. *et al.* Complementary therapies for osteoarthritis: are they effective? **Pain Management Nursing: Official Journal of the American Society of Pain Management Nurses**, [S. l.], v. 14, n. 4, p. e274–e288, dez. 2013.

SHOJANIA, K. G. *et al.* How quickly do systematic reviews go out of date? A survival analysis. **Annals of Internal Medicine**, [S. l.], v. 147, n. 4, p. 224–233, 21 ago. 2007.

SIEMIENIUK, R. A. C. *et al.* Arthroscopic surgery for degenerative knee arthritis and meniscal tears: a clinical practice guideline. **BMJ (Clinical research ed.)**, [S. l.], v. 357, p. j1982, 10 maio 2017.

SILVERWOOD, V. *et al.* Current evidence on risk factors for knee osteoarthritis in older adults: a systematic review and meta-analysis. **Osteoarthritis and Cartilage**, [S. l.], v. 23, n. 4, p. 507–515, abr. 2015.

SINGH, J. A. *et al.* Chondroitin for osteoarthritis. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, [S. l.], v. 1, p. CD005614, 28 jan. 2015.

SMITH, T. O. *et al.* The OMERACT-OARSI Core Domain Set for Measurement in Clinical Trials of Hip and/or Knee Osteoarthritis. **The Journal of Rheumatology**, [S. l.], v. 46, n. 8, p. 981–989, 2019.

SMITH, T. O.; KING, J. J.; HING, C. B. The effectiveness of proprioceptive-based exercise for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. **Rheumatology International**, [S. l.], v. 32, n. 11, p. 3339–3351, nov. 2012.

SRIKANTH, V. K. *et al.* A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. **Osteoarthritis and Cartilage**, [S. l.], v. 13, n. 9, p. 769–781, set. 2005.

STYRKARSDOTTIR, U. *et al.* Meta-analysis of Icelandic and UK data sets identifies missense variants in SMO, IL11, COL11A1 and 13 more new loci associated with osteoarthritis. **Nature Genetics**, [S. l.], v. 50, n. 12, p. 1681–1687, 2018.

SUDO, A. *et al.* Prevalence and risk factors for knee osteoarthritis in elderly Japanese men and women. **Journal of Orthopaedic Science: Official Journal of the Japanese Orthopaedic Association**, [S. l.], v. 13, n. 5, p. 413–418, set. 2008.

TACHMAZIDOU, I. *et al.* Identification of new therapeutic targets for osteoarthritis through genome-wide analyses of UK Biobank data. **Nature Genetics**, [S. l.], v. 51, n. 2, p. 230–236, 2019.

TAMIN, T. *et al.* Exercise Intervention for Chronic Pain Management, Muscle Strengthening, and Functional Score in Obese Patients with Chronic Musculoskeletal Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. **Acta Medica Indonesiana**, [S. l.], v. 50, n. 4, p. 299–308, 1 out. 2018. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/30630994>. Acesso em: 30 nov. 2020.

TANAKA, R. *et al.* Effect of the Frequency and Duration of Land-based Therapeutic Exercise on Pain Relief for People with Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. **Journal of Physical Therapy Science**, [S. l.], v. 26, n. 7, p. 969–975, jul. 2014.

TANAKA, R. *et al.* Effects of exercise therapy on walking ability in individuals with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. **Clinical Rehabilitation**, [S. l.], v. 30, n. 1, p. 36–52, jan. 2016.

TANAKA, R. *et al.* Efficacy of strengthening or aerobic exercise on pain relief in people with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Clinical Rehabilitation**, [S. l.], v. 27, n. 12, p. 1059–1071, dez. 2013.

TEICHTAHL, A. J. *et al.* Weight change and change in tibial cartilage volume and symptoms in obese adults. **Annals of the Rheumatic Diseases**, [S. l.], v. 74, n. 6, p. 1024–1029, jun. 2015.

THE EDITORS OF THE LANCET, null. Retraction and republication-Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of osteoarthritis pain: a network meta-analysis. **Lancet (London, England)**, [S. l.], v. 390, n. 10090, p. 109, 8 jul. 2017.

THE JOANNA BRIGGS INSTITUTE. **Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual**. Adelaide: The Joanna Briggs Institute, 2014.

THORLUND, J. B. *et al.* Arthroscopic surgery for degenerative knee: systematic review and meta-analysis of benefits and harms. **BMJ (Clinical research ed.)**, [S. l.], v. 350, p. h2747, 16 jun. 2015.

TON, J. *et al.* PEER umbrella systematic review of systematic reviews: Management of osteoarthritis in primary care. **Canadian Family Physician Medecin De Famille Canadien**, [S. l.], v. 66, n. 3, p. e89–e98, 2020.

UMLAUF, D. *et al.* Cartilage biology, pathology, and repair. **Cellular and molecular life sciences: CMLS**, [S. l.], v. 67, n. 24, p. 4197–4211, dez. 2010.

UTHMAN, O. A. *et al.* Exercise for lower limb osteoarthritis: systematic review incorporating trial sequential analysis and network meta-analysis. **BMJ (Clinical research ed.)**, [S. l.], v. 347, p. f5555, 20 set. 2013.

VALENTINE, J. C.; THOMPSON, S. G. Issues relating to confounding and meta-analysis when including non-randomized studies in systematic reviews on the effects of interventions. **Research Synthesis Methods**, [S. l.], v. 4, n. 1, p. 26–35, mar. 2013.

VAN DER KRAAN, P. M.; BLANEY DAVIDSON, E. N.; VAN DEN BERG, W. B. Bone morphogenetic proteins and articular cartilage: To serve and protect or a wolf in sheep clothing's? **Osteoarthritis and Cartilage**, [S. l.], v. 18, n. 6, p. 735–741, jun. 2010.

VAN LUMMEL, R. C. *et al.* Physical Performance and Physical Activity in Older Adults: Associated but Separate Domains of Physical Function in Old Age. **PloS One**, [S. l.], v. 10, n. 12, p. e0144048, 2015.

VAN MEURS, J. B. J. Osteoarthritis year in review 2016: genetics, genomics and epigenetics. **Osteoarthritis and Cartilage**, [S. l.], v. 25, n. 2, p. 181–189, 2017.

VAN MIDDELKOOP, M. *et al.* The OA Trial Bank: meta-analysis of individual patient data from knee and hip osteoarthritis trials show that patients with severe pain exhibit greater benefit from intra-articular glucocorticoids. **Osteoarthritis and Cartilage**, [S. l.], v. 24, n. 7, p. 1143–1152, 2016.

WALLER, B. *et al.* Effect of therapeutic aquatic exercise on symptoms and function associated with lower limb osteoarthritis: systematic review with meta-analysis. **Physical Therapy**, [S. l.], v. 94, n. 10, p. 1383–1395, out. 2014.

WANG, T.-J. *et al.* Comparing the efficacy of aquatic exercises and land-based exercises for patients with knee osteoarthritis. **Journal of Clinical Nursing**, [S. l.], v. 20, n. 17–18, p. 2609–2622, set. 2011.

WHITING, P. *et al.* ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. **Journal of Clinical Epidemiology**, [S. l.], v. 69, p. 225–234, jan. 2016.

WHO | CHRONIC RHEUMATIC CONDITIONS. [s. d.]. **WHO**. Disponível em: <http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>. Acesso em: 30 nov. 2020.

XIE, F. *et al.* Economic and Humanistic Burden of Osteoarthritis: A Systematic Review of Large Sample Studies. **PharmacoEconomics**, [S. l.], v. 34, n. 11, p. 1087–1100, 2016.

YACH, D. *et al.* The global burden of chronic diseases: overcoming impediments to prevention and control. **JAMA**, [S. l.], v. 291, n. 21, p. 2616–2622, 2 jun. 2004.

YAN, J.-H. *et al.* Efficacy of Tai Chi on pain, stiffness and function in patients with osteoarthritis: a meta-analysis. **PloS One**, [S. l.], v. 8, n. 4, p. e61672, 2013.

YU, D. *et al.* Annual consultation incidence of osteoarthritis estimated from population-based health care data in England. **Rheumatology (Oxford, England)**, [S. l.], v. 54, n. 11, p. 2051–2060, nov. 2015.

YU, S. P.-C.; HUNTER, D. J. Emerging drugs for the treatment of knee osteoarthritis. **Expert Opinion on Emerging Drugs**, [S. l.], v. 20, n. 3, p. 361–378, set. 2015.

ZHANG, W. *et al.* EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, [S. l.], v. 69, n. 3, p. 483–489, mar. 2010.

ZHANG, W. *et al.* OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. **Osteoarthritis and Cartilage**, [S. l.], v. 16, n. 2, p. 137–162, fev. 2008. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1063458407003974>. Acesso em: 11 ago. 2020.

ZHANG, Y.; JORDAN, J. M. Epidemiology of osteoarthritis. **Rheumatic Diseases Clinics of North America**, [S. l.], v. 34, n. 3, p. 515–529, ago. 2008.

ZHU, X. *et al.* Effectiveness and safety of glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Orthopaedic Surgery and Research**, [S. l.], v. 13, n. 1, p. 170, 6 jul. 2018.

APÊNDICE A – FICHA DE EXTRAÇÃO DE DADOS

Fiocruz – Ensp – Epidemiologia em Saúde Pública
Dissertação Mestrado Acadêmico / Eliesier Souza Filho
28/02/2020

Manejo Não-Farmacológico e Não-Cirúrgico da Osteoartrite: uma Revisão Guarda-Chuva

FICHA DE EXTRAÇÃO DE DADOS DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS

Revisor: () Carlos () Regina () Eliesier

Título:

Autores:

Referência:

I) A revisão apresenta separadamente / exclusivamente

- **P:** osteoartrite de joelhos (com relato de diagnóstico clínico / radiológico ou firmado por médico)
() Sim () Não

- **I:** intervenções não-farmacológicas e não-cirúrgicas
() Sim () Não

- **C:** intervenções não-farmacológicas e não-cirúrgicas, falsas ou ausentes
() Sim () Não

- **O:** dor e / ou capacidade funcional
() Sim () Não

- **Metanálise** de dois ou mais ensaios clínicos randomizados (não sendo revisão de revisões)
() Sim () Não

- **Ausência** de critérios de exclusão (quasi-randomização, cirurgia, fármaco para apenas um dos grupos etc.)
() Sim () Não

II) Revisão

() **Incluída** (todos “Sim”, seguir para extração completa de informações)

() **Excluída** (um ou + “Não”, buscar referências cruzadas)

III) Motivo da exclusão (se revisão foi excluída):

DADOS DOS ARTIGOS SELECIONADOS

01) **Data da última busca:**

02) **Bases / fontes de dados:**

03) **Idiomas avaliados:**

- Língua(s): Justificativa:
 Sem restrição

04) **Critério diagnóstico e demais critérios de inclusão:**

- ACR EULAR OARSI Clínico (médico) Radiológico
 Outro:

05) **Crítérios de exclusão:**

06) **Total de referências recuperadas (sem duplicatas):**

07) **Número de ensaios controlados randomizados na(s) metanálise(s) de interesse:**

a)

08) **Número de ensaios na(s) metanálise(s) de interesse de acordo com risco de viés / qualidade:**

- RoB Outra:
 Sem avaliação de qualidade

Risco (qualidade):

- a) (/) Alto (baixa) (/) Incerto (moderada) (/) Baixo (alta)

09) **Total de pacientes avaliados na(s) metanálise(s) de interesse (especificar grupos):**

a)

10) **Intervenção(ões) na(s) metanálise(s) de interesse:**

a)

11) **Comparador na(s) metanálise(s) de interesse:**

a)

12) **Desfechos avaliados na(s) metanálise(s) de interesse:**

- a) WOMAC dor WOMAC função Escala visual de dor
 Outros:

Períodos de avaliação dos desfechos:

a)

13) Características dos ensaios da(s) metanálise(s) de interesse, claramente expressos nos resultados da metanálise:

- a) País(es) / contexto(s):
Tempo de doença:
Número homens / mulheres: (/)
Faixa etária:
Média de idade (desvio-padrão):
Duração da intervenção:

14) Declaração de existência de conflitos de interesse:

- Dos autores da revisão: () Sim () Não () Não informado
Dos autores dos estudos incluídos: () Sim () Não () Não informado

15) Principais resultados na(s) metanálise(s) de interesse da revisão:

- a)

16) Observações relevantes:

REFERÊNCIAS CRUZADAS AINDA NÃO SELECIONADAS

(Sugestão: tentar localizar os termos “systematic”, “metanalys” e “meta-analys”)

APÊNDICE B – LISTA DE REVISÕES EXCLUÍDAS EM ETAPA 2

Por Desenho	Rogers 2013	Liu 2009
	Schattner 2013	Mattos 2016
Bricca 2018	Selfe 2009	Philadelphia Panel 2001
De Oliveira Silva 2019	Smith 2014	Raj 2018
Evans 2008	Stevens 2014	Roddy 2005
Greene 2003	Toomey 2015	Schäfer 2018
Health Quality Ontario 2018	van Baar 1999	Schulz 2019
Henriksen 2016	van Baar 2001	Shamliyan 2012
Ibarra Cornejo 2015	Verhagen 2019	Tanaka 2015b
Iversen 2010	Vignon 2006	Tanaka 2013
Iversen 2012	Walsh 2006	Wang 2012
Iwamoto 2010	Wang 2018	Ward 2013
Jimenez-Martin 2013	Ye 2014	
Jones 2014		
Karmisholt 2005		Por Desfecho
Karvannan 2012	Por População	
la Mantia 1995		Briani 2018
Lange 2008	Balasukumaran 2019	Coburn 2018
Le Quintrec 2014	Barker 2014	
Lee 2008	Barker 2015	
Macfarlane 2012	Bartels 2007	Por Critério de Exclusão
Makris 2014	Batterham 2011	
March.2001	Brand 2013	Bannuru 2012
Marriott 2019	Chen 2016	Bartholdy 2016
Meisler 1998	Conn 2008	Bartholdy 2017
Merashly 2012	Desveaux 2014	Brosseau 2004
Miculis 2009	Devos-Comby 2006	Fransen 2008
Minor 2004	Dong 2019	Fransen 2009
Nicolson 2018	Escalante 2010	Fransen 2015
O'Connor 2011	Fransen 2002	Goh 2018
Pedersen 2006	Goh 2019	Harmer 2014
Pelland 2004	Hall 2017	Juhl 2011
Petrella 2000	Hart 2008	Juhl 2012
Pietrzak 2013	Hughes 2017	Li 2015
Pinto 2012	Hurley 2018	Lund 2009
Pisters 2007	Imoto 2019	Romy 2012
Puett 1994	Jansen 2011	Tanaka 2011
Quintrec 2014	Kelley 2011	Tanaka 2015a
Reimers 2012	Kong 2016	
Richards 2017	Latham 2010	

APÊNDICE C – JUSTIFICATIVAS DE EXCLUSÃO DE REVISÕES EM ETAPA 2

Autor	Ano	Justificativa
Balasukumaran	2019	Sem critério diagnóstico
Bannuru	2012	Resumo acadêmico
Barker	2014	OA de outras articulações sem separação
Barker	2015	OA de outras articulações sem separação
Bartels	2007	OA de outras articulações sem separação
Bartholdy	2016	Ensaio quasi-randomizados
Bartholdy	2017	Ensaio quasi-randomizados
Batterham	2011	Artrite reumatóide sem separação
Brand	2013	OA de outras articulações sem separação
Briani	2018	Sem desfechos de dor ou capacidade funcional
Bricca	2018	Divulgação científica
Brosseau	2004	Pós-intervenção cirúrgica
Chen	2016	Sem critério diagnóstico
Coburn	2018	Sem desfechos de dor ou capacidade funcional
Conn	2008	Diferentes doenças sem separação
De Oliveira Silva	2019	Sem exclusividade de ensaios clínicos
Desveaux	2014	Sem especificação de articulação e critério diagnóstico
Devos-Comby	2006	Sem critério diagnóstico
Dong	2019	Sem critério diagnóstico
Escalante	2010	Ensaio quasi-randomizados e com OA de quadril
Evans	2008	Sem meta-análise e sem exclusividade de ensaios clínicos
Fransen	2002	Sem critério diagnóstico
Fransen	2008	Existência de atualização mais recente
Fransen	2009	Síntese de revisão publicada em ano anterior
Fransen	2015	Síntese de revisão publicada no mesmo ano
Goh	2018	Resumo acadêmico
Goh	2019	OA de outras articulações sem separação
Greene	2003	Revisão narrativa sem meta-análise
Hall	2017	Doenças musculoesqueléticas
Harmer	2014	Resumo acadêmico
Hart	2008	OA de outras articulações sem separação
Health Quality Ontario	2018	Análise econômica sem meta-análise
Henriksen	2016	Revisão de revisões
Hughes	2017	OA de outras articulações sem separação
Hurley	2018	OA de outras articulações sem separação
Ibarra Cornejo	2015	Sem meta-análise
Imoto	2019	Sem confirmação de inclusão somente de OA de joelho
Iversen	2010	Sem meta-análise
Iversen	2012	Revisão narrativa
Iwamoto	2010	Revisão de revisões
Jansen	2011	Sem especificação de critérios diagnósticos
Jimenez-Martin	2013	Revisão de revisões
Jones	2014	Revisão narrativa
Juhl	2011	Resumo acadêmico

Juhl	2012	Resumo acadêmico
Karmisholt	2005	Sem meta-análise
Karvannan	2012	Sem meta-análise
Kelley	2011	OA de outras articulações sem separação
Kong	2016	Sem critério diagnóstico
la Mantia	1995	Sem meta-análise
Lange	2008	Sem meta-análise
Latham	2010	Sem critério diagnóstico e com OA de quadril
Le Quintrec	2014	Sem meta-análise
Lee	2008	Sem meta-análise
Li	2015	Resumo acadêmico
Liu	2009	Idosos com doenças diversas ou saudáveis
Lund	2009	Resumo acadêmico
Macfarlane	2012	Sem meta-análise
Makris	2014	Revisão de revisões
March	2001	Revisão narrativa
Marriott	2019	Sem meta-análise
Mattos	2016	Sem critérios diagnósticos
Meisler	1998	Divulgação científica
Merashly	2012	Revisão narrativa
Miculis	2009	Sem meta-análise
Minor	2004	Editorial de periódico
Nicolson	2018	Sem meta-análise
O'Connor	2011	Resumo acadêmico
Pedersen	2006	Sem meta-análise
Pelland	2004	Sem meta-análise
Petrella	2000	Sem meta-análise
Philadelphia Panel	2001	Sem critérios diagnósticos
Pietrzak	2013	Sem meta-análise
Pinto	2012	Sem meta-análise
Pisters	2007	Sem meta-análise
Puett	1994	Sem meta-análise
Quintrec	2014	Sem meta-análise
Raj	2018	Sem critérios diagnósticos
Reimers	2012	Sem meta-análise
Richards	2017	Sem exclusividade de ensaios clínicos randomizados
Roddy	2005	Sem critérios diagnósticos
Rogers	2013	Sem meta-análise
Romy	2012	Resumo acadêmico
Schäfer	2018	Sem critérios diagnósticos
Schattner	2013	Análise crítica a outro artigo
Schulz	2019	Sem critérios diagnósticos
Selfe	2009	Sem meta-análise
Shamliyan	2012	Sem critérios diagnósticos
Smith	2014	Sem meta-análise
Stevens	2014	Análise crítica a outro artigo

Tanaka	2011	Resumo acadêmico
Tanaka	2015a	Resumo acadêmico
Tanaka	2015b	Sem critério diagnóstico
Tanaka	2013	Sem critério diagnóstico
Toomey	2015	Sem meta-análise e com OA de quadril
van Baar	1999	Sem meta-análise e com OA de quadril
van Baar	2001	Sem meta-análise
Verhagen	2019	Revisão de revisões
Vignon	2006	Sem meta-análise
Walsh	2006	Sem meta-análise
Wang	2012	Sem critério diagnóstico
Wang	2018	Sem ensaios clínicos exclusivos
Ward	2013	OA de outras articulações
Ye	2014	Sem meta-análise

**APÊNDICE D1 – MATRIZ DE CITAÇÃO DE REVISÕES SISTEMÁTICAS DO
GRUPO CORPO-MENTE (DOR)**

ECR \ MA	Anwer 2016	Lauche 2013 (a/b)	Tanaka 2013c	Yan 2013
An 2008			X	
Bezalel 2010	X			
Brismee 2006			X	X
Brismee 2007	X	X		
Kovar 1992			X	
Lee 2009		X		
Song 2003		X		
Song 2009				X
Tsai 2012		X		
Wang 2009		X		

Legenda. ECR: ensaio clínico randomizado; MA: meta-análise.

**APÊNDICE D2 – MATRIZ DE CITAÇÃO DE REVISÕES SISTEMÁTICAS DO
GRUPO AQUÁTICO (DOR)**

ECR \ MA	Bartels 2016	Dong 2018 (a/b/c/d/e/f)	Lu 2015 (a/b)	Waller 2014
Lim 2010	X			X
Lund 2008	X	X	X	X
Silva 2008		X	X	
Taglietti 2018		X		
Waller 2017		X		
Wang 2011	X	X	X	X
Wyatt 2001		X	X	
Yennan 2010		X	X	

Legenda. ECR: ensaio clínico randomizado; MA: meta-análise.

**APÊNDICE D3 – MATRIZ DE CITAÇÃO DE REVISÕES SISTEMÁTICAS DO
GRUPO AERÓBICO (DOR)**

ECR \ MA	Fernandopulle 2017 (a/b)	Fransen 2015b	Juhl 2014a	O'Connor 2015
An 2008			X	
Bautch 1997	X	X	X	
Brosseau 2012				X
Ettinger 1997		X	X	X
Evick 2002	X			
Kovar 1992			X	
Lee 2009			X	
Messier 2004				X
Minor 1989		X		
Ni 2010			X	
Talbot 2003	X	X	X	
Wang 2011			X	

Legenda. ECR: ensaio clínico randomizado; MA: meta-análise.

**APÊNDICE D4 – MATRIZ DE CITAÇÃO DE REVISÕES SISTEMÁTICAS DO
GRUPO COMBINADO (DOR)**

ECR \ MA	Fransen 2015a	Juhl 2014d	Tanaka 2014
Abbott 2013	X		
Aglamis		X	
An 2008			X
Bautch 1997			X
Bennell 2010			X
Brismee 2007			X
Ettinger 1997			X
Fransen 2001		X	
Gür 2002			X
Huang 2003	X		
Huang 2005	X		
Jan 2008			X
Keefe 2004		X	
Kovar 1992			X
Lim 2008		X	X
Lin 2009			X
Lund 2008		X	X
Messier 2004		X	
O'Reilly 1999			X
Péloquin 1999		X	
Quity 2003			X
Rogind 1998	X		
Rosemfet 2004		X	
Salli 2010			X
Schilke 1996			X
Song 2003			X
Thorstensson 2005		X	
Topp 2002			X

Legenda. ECR: ensaio clínico randomizado; MA: meta-análise.

**APÊNDICE D5 – MATRIZ DE CITAÇÃO DE REVISÕES SISTEMÁTICAS DO
GRUPO FORÇA (DOR)**

ECR \ MA	Hislop 2019	Juhl 2014b	Li 2015 (a/b)	Li 2016 (a/b)	Regnaud 2015	Tanaka 2013 (a/b)
Aaboe 2014				X		
Ashok 2012	X					
Avelar 2011			X			
Baker 2001		X		X		
Bennell 2014	X	X				
Bezalel 2010		X				
Børjesson 1996		X				
Chaipinyo 2009	X					
Chang 2012		X				
Cheing 2002		X				
Ettinger 1997		X		X		
Evgeniadis 2008		X				
Foroughi 2011		X		X	X	
Gur 2002		X				X
Horstmann 2000		X				
Huang 2003		X				
Huang 2005		X				
Jan 2008		X		X	X	X
Lim 2008		X				
Lin 2009		X		X		X
Maurer 1999		X				
McCarthy 2004		X				
McKnight 2010		X				
O'Reilly 1999				X		
Olagbegi 2016	X					
Park 2013			X			
Petrella 2000		X				
Røgind 1998		X				
Rooks 2006		X				
Salli 2010		X				X
Sayers 2012		X				
Schilke 1996		X				X
Simao 2012			X			
Swank 2011		X				
Thomas 2002				X		
Topp 2002		X		X		

Tsuji 2014			X			
Verma 2013	X					
Weidenhielm1993		X				
Weng 2009		X				

Legenda. ECR: ensaio clínico randomizado; MA: meta-análise.

**APÊNDICE D6 – MATRIZ DE CITAÇÃO DE REVISÕES SISTEMÁTICAS DO
GRUPO EQUILÍBRIO (DOR)**

ECR \ MA	Jeong 2019	Juhl 2014c
Diracoglu 2008	X	
Duman 2012	X	
Lin 2009	X	X
Rogers 2012	X	
Trans 2009		X
Tsauo 2008		X

Legenda. ECR: ensaio clínico randomizado; MA: meta-análise.

**APÊNDICE D7 – MATRIZ DE CITAÇÃO DE REVISÕES SISTEMÁTICAS DO
GRUPO CORPO-MENTE (CAPACIDADE FUNCIONAL)**

ECR \ MA	Anwer 2016	Lauche 2013 (a/b)	Yan 2013 (a/b)
Bezalel 2010	X		
Brismee 2007	X	X	X
Lee 2009		X	X
Song 2003		X	
Song 2009			X
Tsai 2012		X	
Wang 2009		X	

Legenda. ECR: ensaio clínico randomizado; MA: meta-análise.

**APÊNDICE D8 – MATRIZ DE CITAÇÃO DE REVISÕES SISTEMÁTICAS DO
GRUPO AQUÁTICO (CAPACIDADE FUNCIONAL)**

ECR \ MA	Bartels 2016	Dong 2018 (a/b/c/d/e/f/g)	Lu 2015 (a/b)	Waller 2014
Lim 2010	X	X		X
Lund 2008	X	X	X	X
Taglietti 2018		X		
Waller 2017		X		
Wang 2011	X	X	X	X
Yennan 2010		X	X	

Legenda. ECR: ensaio clínico randomizado; MA: meta-análise.

**APÊNDICE D9 – MATRIZ DE CITAÇÃO DE REVISÕES SISTEMÁTICAS DO
GRUPO FORÇA (CAPACIDADE FUNCIONAL)**

ECR \ MA	Coudeyre 2016 (a/b)	Hislop 2019 (a/b)	Li 2015 (a/b/c/d)	Li 2016 (a/b)	Regnaud 2015 (a/b)
Aaboe 2014				X	
Ashok 2012		X			
Avelar 2011			X		
Baker 2001				X	
Bennell 2014		X			
Chaipinyo2009		X			
Ettinger 1997				X	
Eyigor 2003	X				
Foroughi 2011				X	X
Gür 2002	X				
Jan 2008				X	X
Jan 2009				X	
Lin 2009				X	
Mangione 1999					X
Maurer 1999	X				
O'Reilly 1999				X	
Ozdinler2005		X			
Samut 2015	X				
Simao 2012			X		
Singh 2016		X			
Thomas 2002				X	
Topp 2002				X	
Tsuji 2014			X		
Tuzun 2004	X				
Verma 2013		X			

Legenda. ECR: ensaio clínico randomizado; MA: meta-análise.

**APÊNDICE D10 – MATRIZ DE CITAÇÃO DE REVISÕES SISTEMÁTICAS DO
GRUPO COMBINADO (CAPACIDADE FUNCIONAL)**

ECR \ MA	Fernandopulle 2017 (a/b/c/d/e/f)	Fransen 2015a	Lu 2015c	Tamin 2018 (a/b/c)	Tanaka 2016
Abbott 2013		X			
Aoki 2009					X
Brosseau2012	X				
Evick 2002	X				
Focht 2005	X				
Fransen 2001					X
Huang 2003		X			X
Huang 2005		X			X
Lund 2008			X		
Messier 1997					X
Messier 2004	X			X	
Messier 2013	X			X	
Miller 2006	X				
Rejeski 2002				X	
Rogind 1998		X			
Salacinski2012					X
Schlenk 2011	X				
Sullivan 1998	X				
Wang 2011			X		

Legenda. ECR: ensaio clínico randomizado; MA: meta-análise.

**APÊNDICE D11 – MATRIZ DE CITAÇÃO DE REVISÕES SISTEMÁTICAS DO
GRUPO AERÓBICO (CAPACIDADE FUNCIONAL)**

ECR \ MA	Fransen 2015b	O'Connor 2015
Bautch 1997	X	
Brosseau 2012		X
Ettinger 1997	X	X
Minor 1989	X	
Schlenk 2011		X

Legenda. ECR: ensaio clínico randomizado; MA: meta-análise.

**APÊNDICE D12 – MATRIZ DE CITAÇÃO DE REVISÕES SISTEMÁTICAS DO
GRUPO EQUILÍBRIO (CAPACIDADE FUNCIONAL)**

ECR \ MA	Jeong 2019 (a/b/c)	Smith 2012
Chaipinyo 2009	X	
Diracoglu 2005	X	
Diracoglu 2008	X	
Duman 2012	X	
Fitzgerald 2011	X	
Lin 2007		X
Lin 2009	X	X
Rogers 2012	X	

Legenda. ECR: ensaio clínico randomizado; MA: meta-análise.

ANEXO A - AMSTAR 2

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?

For Yes:

- Population
- Intervention
- Comparator group
- Outcome

Optional (recommended)

- Timeframe for follow-up

Yes

No

2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?

For Partial Yes:

The authors state that they had a written protocol or guide that included

ALL the following:

- review question(s)
- a search strategy
- inclusion/exclusion criteria
- a risk of bias assessment

For Yes:

As for partial yes, plus the protocol

should be registered and should also have specified:

- a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, *and*
- a plan for investigating causes of heterogeneity
- justification for any deviations from the protocol

Yes

Partial

Yes No

3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?

For Yes, the review should satisfy ONE of the following:

- Explanation for including only RCTs*
- OR Explanation for including only NRSI*
- OR Explanation for including both RCTs and NRSI*

Yes

No

4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?

For Partial Yes (all the following):

- searched at least 2 databases (relevant to research question)
- provided key word and/or search strategy
- justified publication restrictions (eg, language)

For Yes, should also have (all the following):

- searched the reference lists/bibliographies of included studies
- searched trial/study registries
- included/consulted content experts in the field
- where relevant, searched for grey literature
- conducted search within 24 months of completion of the review

Yes

Partial
Yes

No

5. Did the review authors perform study selection in duplicate?

For Yes, either ONE of the following:

- at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include Yes
- OR two reviewers selected a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 per cent), with the remainder selected by one reviewer No

6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?

For Yes, either ONE of the following:

- at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies Yes
- OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 per cent), with the remainder extracted by one reviewer No

7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?

For Partial Yes:

- provided a list of all potentially relevant studies that were read in full text form but excluded from the review

For Yes, must also have:

- Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study Yes
- Partial Yes No

8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?

For Partial Yes (ALL the following):

- described populations
- described interventions
- described comparators
- described outcomes
- described research designs

For Yes, should also have ALL the following:

- described population in detail Yes
- described intervention and comparator in detail (including doses where relevant) Partial Yes
- described study's setting No
- timeframe for follow-up

9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?

RCTs

For Partial Yes, must have assessed RoB from

- unconcealed allocation, *and*
- lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all cause mortality)

For Yes, must also have assessed RoB from:

- allocation sequence that was not truly random, *and*
- selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome

- Yes
- Partial Yes
- No
- Includes only NRSI

NRSI

For Partial Yes, must have assessed RoB:

- from confounding, *and*
- from selection bias

For Yes, must also have assessed RoB:

- methods used to ascertain exposures and outcomes, *and*
- selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome

- Yes
- Partial Yes
- No
- Includes only RCTs

10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?

For Yes

Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies

- Yes
- No

11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?

RCTs

For Yes:

- The authors justified combining the data in a meta-analysis
 - AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present
 - AND investigated the causes of any heterogeneity

- Yes
- No
- No meta-analysis conducted

For NRSI

For Yes:

- The authors justified combining the data in a meta-analysis
 - AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present
 - AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available
 - AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review

- Yes
- No
- No meta-analysis conducted

12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?

For Yes:

- included only low risk of bias RCTs
- OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect

- Yes
- No
- No meta-analysis conducted

13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?

For Yes:

- included only low risk of bias RCTs Yes
 OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results No

14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?

For Yes:

- There was no significant heterogeneity in the results Yes
 OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review No

15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?

For Yes:

- performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias Yes
 No No
 No meta-analysis conducted No meta-analysis conducted

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

For Yes:

- The authors reported no competing interests OR Yes
 The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest No