

UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO
FACULDADE DE EDUCAÇÃO FÍSICA E FISIOTERAPIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENVELHECIMENTO HUMANO

Óleo Ozonizado via Tópica na Doença Articular Degenerativa

Ana Paula Anzolin

Passo Fundo

2019

Ana Paula Anzolin

Óleo Ozonizado via Tópica na Doença Articular Degenerativa

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Envelhecimento Humano da Faculdade de Educação Física e Fisioterapia da Universidade de Passo Fundo, como requisito parcial para obtenção de título de Mestre em Envelhecimento Humano.

Orientador:
Profª. Dra. Charise Dallazem Bertol

Passo Fundo

2019

CIP – Catalogação na Publicação

A637o Anzolin, Ana Paula

Óleo ozonizado via tópica na doença articular
degenerativa / Ana Paula Anzolin. – 2019.

167 f. : il.; 30 cm.

Orientadora: Dra. Charise Dallazem Bertol.

Dissertação (Mestrado em Envelhecimento Humano) –
Universidade de Passo Fundo, 2019.

1. Ozonioterapia. 2. Osteoartrite. 3. Idosos. I. Bertol,
Charise Dallazem, orientadora. II. Título.

CDU: 613.98

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO



PPGEH

Programa de Pós-Graduação
em Envelhecimento Humano

Faculdade de Educação Física e Fisioterapia - FEEF

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

A Banca Examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação:

"Óleo Ozonizado via Tópica na Doença Articular Degenerativa",

Elaborada por

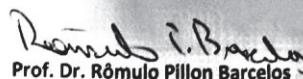
ANA PAULA ANZOLIN

Como requisito parcial para a obtenção do grau de
"Mestre em Envelhecimento Humano"

Aprovada em: 04/07/2019
Pela Banca Examinadora


Prof. Dr. Ana Carolina Bertoletti De Marchi
Presidente da Banca Examinadora - UPF/PPGEH


Prof. Dr. Adriano Pasqualotti
Universidade de Passo Fundo - UPF/PPGEH


Prof. Dr. Rômulo Pilon Barcelos
Universidade de Passo Fundo - UPF/ICB

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação a todos pacientes que se colocaram a disposição para que esta pesquisa clínica fosse possível. Vocês enfrentaram os medos, os pré-conceitos frente a utilizarem um medicamento novo e acreditaram, junto comigo em aliviar as dores dos pacientes que sofrem com a osteoartrose. Obrigada por sua disposição, seu tempo despendido, compartilhando vivências e contribuindo com meu aprendizado e evolução como ser humano.

Dedico também a meus pais Bejar João Anzolin e Lourdes Terezinha Sordi Anzolin, que foram a inspiração para eu estudar a osteoartrose e a quem devo meu caráter e minha disciplina ao trabalho, bem como dignamente me apresentaram a importância da família, o caminho da honestidade, persistência e simplicidade. Obrigada por muitas vezes se doarem e renunciarem os sonhos de vocês, para que eu pudesse realizar os meus. Esta conquista não é só minha, mas nossa!

Esta dedicação se estende também a meu amor, Hugo Ricardo Tonoli. Obrigada pelo apoio incondicional em todos os momentos, principalmente nos de incerteza, muito comuns para quem tenta trilhar novos caminhos. Obrigada por entender eu falando tanto de artigos, revistas e base de dados, obrigada a estudar comigo ozonioterapia, a suportar as crises de ansiedade e medo e principalmente acreditar em mim quando nem eu mesma acreditava. Sem você nenhuma conquista valeria a pena e obrigada por ter feito do meu sonho o nosso sonho!

Dedico também a minha amiga, professora e orientadora Dra. Charise Dallazem Bertol, por ter me inculcido o espírito da ciência. A ela devo a confiança em minha capacidade como pesquisadora além da paciência e tranquilidade para me transmitir os ensinamentos da pesquisa clínica. Você é minha mãe da universidade.

AGRADECIMENTOS

“Cada pessoa que
passa em nossa vida passa sozinha e não nos
deixa só porque deixa um pouco de si e leva um
pouquinho de nós. Essa é a mais bela
responsabilidade da vida e a prova de que as
pessoas não se encontram por acaso.”
Charles Chaplin

A presente dissertação de mestrado não poderia chegar a um bom porto sem o precioso apoio de várias pessoas. Início assim meus agradecimentos por DEUS, já que Ele colocou pessoas tão especiais ao meu lado, sem as quais certamente nada seria possível!

Na dissertação de mestrado, apesar do processo solitário a que qualquer pesquisador está destinado, reúne contributos de várias pessoas. Desde o início, contei com a confiança e o apoio de inúmeras pessoas e instituições. Sem aqueles contributos, esta pesquisa clínica não teria sido possível.

A CAPES, pelo auxílio concedido, que foi de fundamental importância para o desenvolvimento deste trabalho.

Agradeço a Empresa Sentinela Eletrônicos, a Indústria Farmacêutica Cristália, Rádio Uirapuru, Empresa Cedil e ao Laboratório Escola da Universidade de Passo Fundo por acreditarem no potencial deste estudo e pelo suporte técnico e financeiro.

A Professora Doutora Charise Dallazem Bertol, ao Doutor Renato Tadeu dos Santos e Doutor Diego Collares, agradeço o apoio, a partilha do saber e as valiosas contribuições para o trabalho e para a vida. Acima de tudo, obrigada por continuarem me acompanhando nesta jornada e por estimular o meu interesse pelo conhecimento e pela vida acadêmica.

Ao Professor Doutor Adriano Pasqualotti, que não mediu esforços para realizar as diversas análises estatísticas, bem como me explicar cada diferente número que surgia.

Sou muito grata a todos os meus familiares pelo incentivo recebido ao longo destes anos. Às minhas amigas e irmãs de coração Gabriela Manhadosco, Salete Batistella e Taynara Meirelles, agradeço o tempo e o sorriso que me dedicaram, bem como a paciência em todos momentos de crises e o empréstimo do notebook para que está

dissertação fosse terminada. Obrigada por fazerem do meu sonho o sonho de vocês também.

Desejo igualmente agradecer a minhas colegas de pesquisa Micheila, Silvia e Gabriela cujo apoio, dedicação e amizade estiveram presentes em todos os momentos. Obrigada por aceitarem este desafio e me ajudarem ao longo de todo tempo.

O meu profundo e sentido agradecimento a todas as pessoas que contribuíram para a concretização desta dissertação, estimulando-me intelectual e emocionalmente.

EPÍGRAFE

“Tenho a impressão de ter sido uma criança brincando à beira-mar, divertindo-me em descobrir uma pedrinha mais lisa ou uma concha mais bonita que as outras, enquanto o imenso oceano da verdade continua misterioso diante de meus olhos”. (Isaac Newton)

RESUMO

ANZOLIN, Ana Paula. Óleo ozonizado via tópica na doença articular degenerativa. 2019. 160 f. Dissertação (Mestrado em Envelhecimento Humano) - Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, 2019.

Introdução: O envelhecimento é uma realidade mundial e a legislação deve garantir o direito de que a população alcance um envelhecimento saudável. Entre as patologias do aparelho locomotor mais frequentes na população idosa, a osteoartrose é a segunda doença crônica mais prevalente. O tratamento objetiva melhorar a qualidade de vida, pois, até o momento não a cura conhecida. O óleo ozonizado tem comprovada ação na cicatrização de feridas, gengivites, úlceras e parece ser uma opção terapêutica para o tratamento da osteoartrose. Na osteoartrose, não há comprovações científicas dos benefícios do óleo ozonizado via tópica, portanto, o objetivo desta dissertação foi avaliar se o óleo ozonizado via tópica no tratamento da osteoartrose em diferentes membros reduz a dor e os marcadores inflamatórios, comparando com grupo placebo, em pacientes recrutados e diagnosticados com a doença de osteoartrose. **Metodologia:** Foi realizado um ensaio clínico randomizado, placebo controlado, triplo-cego, incluindo pacientes com osteoartrose com idade superior a 50 anos que utilizaram óleo ozonizado ou placebo (óleo não ozonizado) por 60 dias. Os pacientes foram divididos em dois grupos homogêneos. Durante os 60 dias, os pacientes passaram por diversas avaliações, como análises laboratoriais, avaliação da dor por escala visual analógica (VAS) e escala de WOMAC. **Resultados:** Foram avaliados 80 pacientes com osteoartrose. A redução da dor ocorreu em ambos os grupos, e dessa forma, este efeito de redução de dor pode estar relacionado à massagem diária local com o óleo (ozonizado ou não), e principalmente ao efeito placebo. Não foram observadas diferenças bioquímicas e nem diminuição de outros marcadores inflamatórios, como proteína C reativa (PCR) ou velocidade de sedimentação glomerular (VSG), porém, esses marcadores são inespecíficos nessa doença. **Conclusão:** Ozônio veiculado em óleo mineral para o tratamento tópico de osteoartrose demonstrou efeito similar ao grupo placebo, ambos os grupos reduziram a dor. Sendo assim refutada a hipótese do estudo, onde acreditava-se que o óleo ozonizado via tópica iria reduzir a dor nesta doença. Esse trabalho, foi o primeiro ensaio clínico randomizado triplo cego placebo controlado que comprovou o efeito placebo do óleo ozonizado via tópica na osteoartrose.

Palavras-chave: 1. Ozonioterapia. 2. Osteoartrose. 3. Via tópica. 4. Óleo ozonizado. 5. Estudo clínico.

ABSTRACT

ANZOLIN, Ana Paula. Topical ozonized oil on degenerative joint disease. 2019. 160 f. Dissertation (Masters in Human Aging) – University of Passo Fundo, Passo Fundo, 2019.

Introduction: Aging is a global reality and the legislation should guarantee the right of the population to reach a healthy aging. Among the most common pathologies of the musculoskeletal system in the elderly population, osteoarthritis is the second most prevalent chronic disease. The treatment aims to improve the quality of life because, so far, there is no known cure. Ozonized oil has proven action in healing wounds, gingivitis, ulcers and appears to be a therapeutic option for the treatment of osteoarthritis. In osteoarthritis, there is no scientific proof of the benefits of topical ozonated oil. Therefore, the aim of this dissertation was to evaluate whether topical ozone oil in the treatment of osteoarthritis in different limbs reduces pain and inflammatory markers compared to placebo group in patients recruited and diagnosed with osteoarthritis disease. **Methods:** A randomized, placebo controlled, triple-blind clinical trial was performed and included patients with osteoarthritis aged over 50 years old, that used ozonated oil or placebo (non-ozonated oil) for 60 days. Patients were divided into two homogeneous groups. During the 60 days, the patients underwent several evaluations, such as laboratory analysis, analogue visual scale (VAS) pain assessment and WOMAC scale. **Results:** 80 patients with osteoarthritis were evaluated. Pain reduction occurred in both groups, and thus, this pain reduction effect may be related to local daily massage with oil (ozonized or not), and mainly to the placebo effect. No biochemical differences and no decrease in other inflammatory markers were observed, such as C-reactive protein (CRP) or erythrocyte sedimentation rate (ESR), but these markers are non-specific in this disease. **Conclusion:** Ozone delivered in mineral oil for the topical treatment of osteoarthritis showed a similar effect to the placebo group, both groups reduced pain. Thus refuting the hypothesis of the study, where it was believed that topically ozone oil would reduce pain in this disease. It is suggested that ozone via topical when used on the whole skin, did not reach a good power of penetration. This work was the first placebo-controlled triple-blind clinical trial that confirmed the placebo effect of topical ozonized oil on osteoarthritis

Key words: 1. Ozonotherapy. 2. Osteoarthritis. 3. Topical route. 4. Ozonated oil. 5. Clinical trial.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO/CONSIDERAÇÕES INICIAIS	13
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	16
2.1	<i>Envelhecimento Humano</i>	16
2.2	<i>Osteoartrose</i>	17
2.3	<i>Fisiopatologia</i>	19
2.4	<i>Diagnóstico</i>	21
2.4.1	Diagnóstico por imagem	22
2.4.2	Marcadores Inflamatórios	23
2.4.3	Escala de WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index)	25
2.5	<i>Fases da osteoartrose</i>	25
2.5.1	Tratamento	27
2.5.2	Tratamento Não Farmacológico	28
2.5.3	Tratamento Farmacológico	28
2.5.4	Tratamento Cirúrgico	31
2.5.5	Terapias alternativas	32
2.6	<i>Uso terapêutico do ozônio</i>	33
2.6.1	Evolução Histórica	33
2.6.2	Métodos de aplicação terapêutica	34
2.6.3	Padrões terapêuticos	36
2.7	<i>Mecanismo de Ação da Ozônio na Osteoartrose</i>	36
2.8	<i>Óleos Ozonizados</i>	39
2.9	<i>Aplicação intra-articular</i>	42
3	CONSIDERAÇÕES FINAIS	44

1 INTRODUÇÃO/CONSIDERAÇÕES INICIAIS

O envelhecimento é uma realidade atual e se deve garantir o direito de que a população alcance o envelhecimento (FUENTE et al., 2014).

O padrão de mortalidade brasileiro é declinante com a idade, indicando que, em relação aos países desenvolvidos, a mortalidade no Brasil é proporcionalmente maior nas idades abaixo de 75 anos, tornando-se menor nas idades mais avançadas (TURRA, 2012). Entretanto, o número de idosos com algum grau de incapacidade aumenta com a idade, e cerca de 50% daqueles com mais de 85 anos apresentam limitações em suas atividades diárias (PORTO, 2001). Dentre as patologias do aparelho locomotor mais frequentes na população idosa, a osteoartrose merece destaque especial pois, é a segunda doença crônica mais prevalente nos idosos (LEBRÃO, 2003).

A osteoartrose é sinônimo dos termos doença articular degenerativa, osteoartrite, osteoartrose e artrite degenerativa. É caracterizada como um distúrbio articular crônico e degenerativo que afeta milhões de pessoas em todo o mundo (ASHKAVAN et al., 2013). Sendo uma doença de toda a articulação, a lesão inicial costuma ser na cartilagem articular, tendo um forte fator genético e, na maioria das vezes, a sobrecarga mecânica é um iniciador do processo de lesão da cartilagem, que acaba evoluindo para um ciclo vicioso inflamatório, perpetuando a degradação articular (CAMANHOI; IMAMURAI; ARENDT-NIELSEN, 2011).

Os joelhos são as articulações mais afetadas pela osteoartrite (PECINA; BOJANIC; HASPL, 2001), pois é uma região de inserção de vários músculos e tendões e com numerosas bursas.

É uma articulação de movimento e ao mesmo tempo, recebe descarga de peso constantemente, mantendo a estabilidade da posição bípede do humano quando estático, por isso, é considerada a principal articulação de carga do membro inferior. Porém, outras articulações como na coluna, dedos das mãos, entre outros, também podem ser acometidas pela doença.

Apesar do conhecimento a nível molecular da osteoartrose, pouco se sabe sobre a gênese da dor nesses pacientes, pois diferente da dor aguda, cuja fisiopatologia é

relativamente bem conhecida e os resultados terapêuticos mais animadores, a dor crônica não traduz a magnitude da lesão tecidual e os tratamentos ainda não são completamente eficazes (WOOLF, 2004).

Visto a tamanha complexidade da fisiopatologia da osteoartrose até o momento não há cura conhecida. Sabe-se apenas que o objetivo do tratamento é a melhora da função, da qualidade de vida e da dor do paciente (PENDLETON, 2000). O tratamento é dividido entre convencional (tratamento farmacológico, não farmacológico e cirúrgico) e alternativos (ozonioterapia, acupuntura, óleos insaponificáveis do abacate e soja, etc.).

O ozônio foi incorporado em óleos com a finalidade de obter formulações de derivados de ozônio, que possuam boa estabilidade para facilitar a manipulação do ozônio gasoso, melhorar seu armazenamento, evitar sua rápida degradação, permitir um tratamento extra-hospitalar e diminuir o risco de usá-lo na forma gasosa, em doses altas e inadequadas (SADOWSKA, 2008).

O óleo ozonizado tem comprovada ação na cicatrização de feridas, gengivites e úlceras (BECK; WASSER; VIEBAHN, 1989; INDURKAR; VERMA, 2016; KIM et al., 2009; PATEL et al., 2012). Entretanto não há estudos até o presente momento avaliando o óleo ozonizado via tópica no tratamento da osteoartrose.

A ozonioterapia, intra-articular, parece ser uma alternativa para o tratamento da osteoartrose (MISHRA et al., 2011). Contudo, a literatura carece de informações se o óleo ozonizado, via tópica, também pode fornecer benefícios visto sua maior segurança e conforto ao paciente.

Nesse contexto, essa dissertação enquadra-se na linha de pesquisa Aspectos Biológicos e Psicossociais do Envelhecimento Humano do Programa de Pós-Graduação em Envelhecimento Humano.

Portanto, o objetivo desta dissertação foi avaliar se o óleo ozonizado via tópica no tratamento da osteoartrose em diferentes membros reduz a dor e os marcadores inflamatórios, comparando com grupo placebo (óleo não ozonizado), em pacientes recrutados e diagnosticados com a doença. O tratamento foi realizado pelo próprio paciente, que aplicou o óleo ozonizado ou não (dependendo do grupo) duas vezes por dia

no local da osteoartrose, por 60 dias, e foram avaliados quinzenalmente por meio de escalas de dor, e exames laboratoriais.

Essa versão é a versão parcial, onde está disponibilizada a introdução, revisão bibliográfica e considerações finais. Nas considerações finais colocamos os objetivos alcançados assim como as dificuldades encontradas e perspectivas futuras. Os métodos e resultados serão submetidos a periódicos da área.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 *Envelhecimento Humano*

O envelhecimento é uma realidade atual tanto em países desenvolvidos como em países em desenvolvimento e, a legislação deve garantir o direito de que a população alcance o envelhecimento (FUENTE et al., 2014).

O processo de envelhecimento tem sido classificado em teorias biológicas, psicológicas e sociais. Dentre as quais, a mais visível é a biológica uma vez que o caráter biológico do envelhecimento é mais perceptível aos olhos e encontra-se presente em todos os seres vivos (CARVALHO FILHO; PAPALÉO NETTO, 2006).

Os idosos têm sido subdivididos em três grupos: os idosos jovens (pessoas de 65 a 74 anos), os idosos velhos (pessoas de 75 a 84 anos) e os idosos mais velhos (pessoas de 85 anos ou mais) (PAPALIA; OLDS; FELDMAN, 2006).

Em 2002 um em cada 10 habitantes tinham mais de 60 anos e quase 40% tinham 80 anos ou mais (VERAS, 2009), já em 2050, segundo dados (LEAL, 2016), no Brasil serão 66,5 milhões (29,3%). Observa-se também uma inversão no cenário demográfico pois o percentual de brasileiros com 60 anos ou mais vai ultrapassar o número de crianças de 0 a 14 anos, ou seja, daqui a 13 anos, os idosos chegarão a 18% da população e as crianças serão 17,6%. (MIRANDA; MENDES; SILVA, 2016).

A estimativa da *World Health Organization* (WHO) é de que em 2050 a população mundial com mais de 65 anos represente 16% da população total. Em 2010 a mesma população representava 8%, portanto estima-se um aumento de cem por cento em sua concentração. Isso se deve a baixa taxa de natalidade devido ao planejamento familiar de países desenvolvidos e pela longevidade da população idosa devido à evolução e cuidados na área da saúde (SUZMAN; BEARD, 2011).

O padrão de mortalidade brasileiro é claramente declinante com a idade, indicando que, em relação aos países desenvolvidos, a mortalidade no Brasil é proporcionalmente maior nas idades abaixo de 75 anos, tornando-se menor nas idades mais avançadas, ou

seja, ao comparar o Brasil com países desenvolvidos a expectativa de vida após 80 anos é maior no Brasil (TURRA, 2012).

Entretanto o número de idosos com algum grau de incapacidade aumenta com a idade, e cerca de 50% daqueles com mais de 85 anos apresentam limitações em suas atividades diárias (PORTO, 2001). Dentre as patologias do aparelho locomotor mais frequentes na população idosa, a osteoartrose merece destaque pois, é a segunda doença crônica mais prevalente nos idosos perdendo apenas para a hipertensão (LEBRÃO, 2003).

2.2 Osteoartrose

A expressão anteriormente consagrada de “doença articular degenerativa” hoje, é sinônimo dos termos osteoartrite, osteoartrose e artrite degenerativa. A *American Rheumatic Association* (ARA) e a Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) adotaram o termo “osteoartrite” em vez da expressão doença articular degenerativa ou mesmo osteoartrose ou artrose, devido à fase inflamatória da doença (SALTER, 2001).

Para se entender a diferença entre artrite e osteoartrose pode-se analisar ambas as palavras. O prefixo "artro", vem do grego "arthros" e significa articulação, e a ele junta o sufixo "ite" que significa inflamação, esta é a etimologia da palavra "artrite". O mesmo acontecerá ao juntar o sufixo "ose" que significa degeneração, a “artrose”/osteoartrose (BALDO, 2012).

A artrite é definida como uma alteração inflamatória que acomete a articulação, na fase inicial, causada por infecções, pela presença de substâncias irritantes (cristais, sangue), por trauma direto, ou pelo próprio sistema imune (MUHLEN, 2000). E, a osteoartrose é definida como uma doença articular crônica, multifatorial e que leva a incapacidade funcional, podendo ser também conceituada como reumatismo (MUHLEN, 2000). Sua etiologia e patogênese é desconhecida, porém a doença afeta principalmente mãos, joelhos, quadris e ombros (SIMON, 1994), e é a forma mais prevalente de doença articular (THRELKELD, 2002).

A caracterização da osteoartrose se dá pela insuficiência da cartilagem articular decorrente de fatores mecânicos, genéticos, hormonais, ósseos e metabólicos, que

acarretam um desequilíbrio entre a degradação e a síntese da cartilagem articular e do osso subcondral que pode levar a formação de osteófitos e cistos subcondrais. (CAMANHOI; IMAMURAI; ARENDT-NIELSEN, 2011). A insuficiência da cartilagem pode levar a perda dos tecidos que compõem a articulação (membrana sinovial, osso subcondral, ligamentos e terminações neuromusculares) (HINTERHOLZ; MUHLEN, 2003).

A osteoartrose pode ser dividida em dois tipos: primária e secundária. A primária (sem causa definida) ocorre em idade mais avançada, nesta forma, não é mais considerada como uma doença meramente da cartilagem, mas sim como falência de todos os tecidos existentes em uma articulação (HINTERHOLZ, MUHLEN, 2003; MUHLEN, 2000).

A secundária (com causa definida) possui várias causas, como necrose asséptica, artrite reumatoide, artrite séptica, gota, artropatia neuropática, trauma com fraturas de prolongamento intra-articular, displasias osteoepifisárias, luxação congênita de quadril e acromegalia (HINTERHOLZ; MUHLEN, 2003). A causada por hereditariedade é importante principalmente em certas apresentações clínicas, como os nódulos dos dedos das mãos, chamados de nódulos de Heberden (na junta da ponta dos dedos) ou Bouchard (na junta do meio dos dedos) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2016).

No âmbito social a osteoartrose é uma das doenças articulares mais prevalentes (ALTMAN et al., 1986; FELSON et al., 2000) e, é a principal causa de incapacidade funcional no idoso (DOHERTY, 2002), geralmente afeta mulheres com mais de 60 anos e 85% das pessoas em torno de 75 anos têm evidência da doença, mas somente 30 a 50% dos pacientes com alterações observadas nas radiografias queixam-se de dor crônica.

A incapacidade funcional é causada pelo quadro doloroso juntamente com as alterações musculares, tendinosas e ligamentos secundário (GREVE et al., 1992).

Os dados da previdência social no Brasil mostram que a osteoartrose é responsável por 7,5% de todos os afastamentos do trabalho; sendo a segunda doença entre as que justificam o auxílio-inicial, com 7,5% do total; é a segunda também em relação ao auxílio-doença (em prorrogação) com 10,5%; e, é a quarta a determinar aposentadoria (6,2%).

Nos EUA representa a segunda causa de invalidez, precedida apenas pelas doenças cardiovasculares (SEDA; SEDA, 2017).

2.3 *Fisiopatologia*

A osteoartrose é uma doença de toda a articulação (cartilagem, ligamentos, sinóvia e osso), a lesão inicial costuma ser na cartilagem articular, tendo um forte fator genético e, na maioria das vezes, a sobrecarga mecânica é um iniciador do processo de lesão da cartilagem, que evolui para um ciclo vicioso inflamatório, perpetuando a degradação articular (CAMANHOI; IMAMURAI; ARENDT-NIELSEN, 2011).

A cartilagem articular é um tecido conjuntivo das articulações sinoviais. É formado por cartilagem do tipo hialina e composto de uma matriz extracelular densa com uma distribuição esparsa de células altamente especializadas chamadas de condrócitos (FOX; BEDI; RODEO, 2009). Sua principal função é facilitar as transmissões de cargas e diminuir o atrito entre os ossos e, são classificadas funcionalmente como sendo do tipo diartrose, devido a sua ampla mobilidade. O líquido sinovial, produzido na membrana sinovial, está presente nas articulações sinoviais e é responsável pela nutrição e lubrificação da superfície articular. A membrana sinovial é uma estrutura formada por tecido conjuntivo frouxo e fibras elásticas, abundantemente vascularizada e inervada. Entretanto a cartilagem articular é desprovida de vasos sanguíneos, vasos linfáticos e nervos e comumente é lesada devido a causas biomecânicas, genéticas, hormonais, ósseas, metabólicas ou traumáticas. Dessa forma o tecido biológico da região articular apresenta uma capacidade limitada de reparo, sendo a preservação dessa estrutura primordial para a saúde articular (KURA; SPASSIM, 2016).

A caracterização da osteoartrose se dá pela insuficiência da cartilagem articular, que acarretam em um desequilíbrio entre a degradação e a síntese da cartilagem articular e do osso subcondral ocorrendo a formação de osteófitos e cistos subcondrais (CAMANHOI; IMAMURAI; ARENDT-NIELSEN, 2011). A insuficiência da cartilagem pode levar a perda dos tecidos que compõem a articulação (membrana

sinovial, osso subcondral, ligamentos e terminações neuromusculares) (HINTERHOLZ; MUHLEN, 2003).

Os joelhos são as articulações mais afetadas pela osteoartrose, devido a inserção de vários músculos e tendões e, com numerosas bursas (PECINA; BOJANIĆ; HASPL, 2001). São diversos os sintomas de osteoartrose, entre eles, destacam-se o inchaço, crepitação, limitação de movimento e rigidez. Dessa forma o entendimento das relações anatômicas e fisiológicas é de fundamental importância durante a abordagem cirúrgica e terapêutica das osteoartroses (MARCONCIN et al., 2018).

No início da lesão há uma tentativa de reparação, um aumento na síntese de colágeno e de prostaglandinas (PGs), maior hidratação da matriz, entretanto esta expansão se dá à custa de PGs e fibras colágenas defeituosas. A cartilagem evolui com fissuras e ulcerações e diminuição de sua espessura, ocorrendo modificações no osso subcondral com neovascularização epifisária, intensa atividade osteoclástica/osteoblástica, fissura óssea com formação de cistos e reação osteofitária do osso subcondral adjacente. Já os condrócitos alterados secretam citocinas pró-inflamatórias, como: Interleucina 1 (IL-1) e Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α) (IL-1, TNF-a), radicais livres e óxido nítrico em maior quantidade, levando à inflamação sinovial e à manutenção do processo inflamatório, além de maior degradação cartilaginosa (GIORGI, 2005).

Entretanto, apesar do conhecimento a nível molecular da osteoartrose, pouco se sabe sobre a gênese da dor nesses pacientes, pois diferente da dor aguda, cuja fisiopatologia é relativamente bem conhecida e os resultados terapêuticos mais animadores, a dor crônica não traduz a magnitude da lesão tecidual e os tratamentos não são totalmente eficazes (WOOLF, 2004). As possíveis causas de dor na osteoartrose é referente ao aumento da pressão intraóssea, que ocorre pela congestão vascular do osso subcondral, crescimento dos osteófitos, sionite e inflamação, fibrose capsular, contratura e fraqueza muscular (CAMANHOI; IMAMURAI; ARENDT-NIELSEN, 2011).

Possivelmente, há o envolvimento da sensibilização central na gênese, manutenção e exacerbação dos sintomas dolorosos na osteoartrose (BAILEY, 1978; GWILYM et al., 2009).

Outra questão crítica é se a osteoartrose é uma doença ou consequência do envelhecimento, porém várias diferenças são descritas na doença de osteoartrose como: maior quantidade de colágeno tipo II desnaturado, menor diferença no conteúdo hídrico da matriz, sulfato de condroitina e queratansulfato e maior atividade das enzimas degradativas (GIORGI, 2005).

2.4 *Diagnóstico*

O diagnóstico da osteoartrose se baseia nas manifestações clínicas, na ausência de sinais e/ou sintomas e na falta de alterações laboratoriais e/ou radiológicas (VANUCCI et al., 2000).

O diagnóstico clínico de osteoartrose é baseado nos sintomas de dor com piora progressiva dos sintomas quando o paciente é submetido a sobrecarga da articulação. No exame físico se verifica a diminuição do arco de movimento, crepitação, estalidos, edema, derrame e até alargamento articular, e, nos casos mais avançados, desvios de eixos mecânico (HART; SPECTOR, 1995).

Em geral, sintomas e sinais como dor, limitações de mobilidade, crepitação, derrame articular e deformidades estão presentes; no entanto, tais alterações são inespecíficas e também podem estar presentes em outras afecções, como as doenças articulares inflamatórias. Logo, o diagnóstico da osteoartrose deve pressupor a existência de alterações degenerativas reacionais (osteófitos) e/ou diminuição do espaço articular (OLIVEIRA; MESQUITA, 2003).

Portanto, o diagnóstico da osteoartrose é clínico e, se confirma pela análise do líquido sinovial e estudos por imagem, isto é, o exame radiológico apenas confirma a hipótese clínica (VANUCCI et al., 2000).

Na prática clínica outro suporte para o diagnóstico também são o hemograma, provas inflamatórias (Hemossedimentação, Proteína C Reativa (PCR) normais ou discretas alterações e alterações radiológicas com diminuição do espaço articular, esclerose subcondral, osteófitos, erosões e luxações (LOUATI; BERENBAUM, 2016).

2.4.1 Diagnóstico por imagem

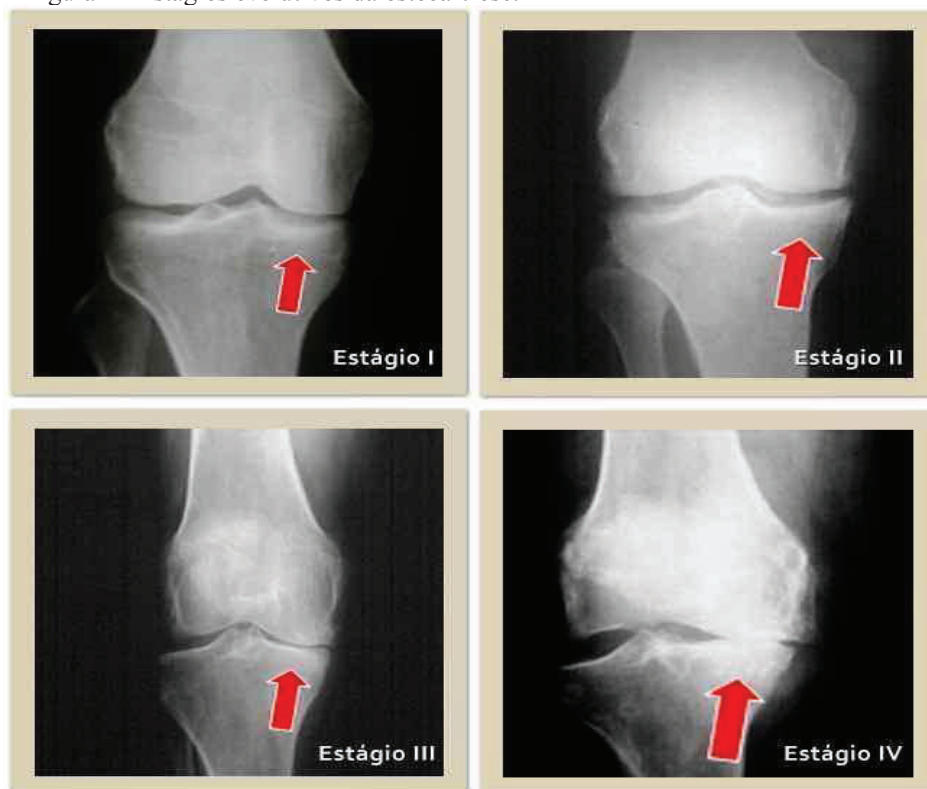
A forma mais empregada para avaliação do diagnóstico, da intensidade e da evolução da osteoartrose é a radiologia convencional (GINER; CUESTA, 1999; MENDIETA, 1999), entretanto como a doença tem progressão lenta a avaliação da radiologia convencional fica prejudicada. Dessa forma, para aumentar a sensibilidade a alterações mínimas é utilizado a ressonância magnética e o ultrassom (FELSON; NEVITT, 2004).

Kellgreen e Lawrence (1957), definiram critérios radiológicos que são usados até os dias atuais para graduar e medir a gravidade da osteoartrose. Essa classificação é dividida em 5 graus de gravidade:

- a) Grau 0: ausência de alterações na radiologia;
- b) Grau I (Duvidoso): com pequenos osteófitos e significância clínica duvidosa;
- c) Grau II (Mínimo): osteoartrose definitivamente presente embora como severidade mínima, com presença de osteófitos claros e redução leve do espaço articular;
- d) Grau III (Moderado): Redução moderada do espaço articular;
- e) Grau IV (Grave): Grande redução do espaço articular com esclerose subcondral.

Na figura 1 é mostrado os graus/estágios de alterações da osteoartrose.

Figura 1 - Estágios evolutivos da osteoartrose.



Fonte: POZZI, 2017.

No exame de ultrassonografia serão detectadas erosões nas articulações (KARIM et al., 2004). No exame de ressonância magnética serão observadas as partes anatômicas nas articulações mais importantes, incluindo os tecidos moles, revelando se tem perda de cartilagem, lesões no menisco, na medula óssea e membrana sinovial, as quais podem contribuir para os sintomas do paciente (SUN; WU; KALUNIAN, 2007).

2.4.2 Marcadores Inflamatórios

Muitos biomarcadores de articulação são apresentados como potenciais ferramentas de diagnóstico precoce ou prognóstico da osteoartrose, entretanto seu uso na prática clínica permanece obscuro, sendo assim a maioria destes marcadores são usados apenas na pesquisa (LOUATI; BERENBAUM, 2016).

Esses marcadores são citocinas, enzimas e constituintes da matriz extracelular, (marcadores de formação representados pelas osteocalcinas no sangue, fosfatos alcalinos ósseos no soro e propeptídeos do colágeno Tipo I). Os marcadores de degradação são basicamente vários fragmentos de colágeno Tipo I de toda articulação que são precursores ou produtos de degradação do colágeno e dos proteoglicanos, tornando-se potenciais marcadores bioquímicos desses tecidos. As concentrações estão ligadas ao metabolismo do tecido podendo assim ser medidas no sangue, urina ou fluido sinovial. Estudos mostram que esses marcadores tem uma relação plausível com a clínica e a radiologia do paciente (LOUATI; BERENBAUM, 2016).

Já os marcadores para o estado patogênico são o colágeno Tipo II que irá aumentar no soro e na urina e o propeptídeo amino-terminal do procolágeno Tipo IIA que também irá aumentar em soro para síntese de cartilagem. Os marcadores de formação óssea são as osteocalcinas no sangue e os fosfatos alcalinos ósseos no soro. Para a degradação, os marcadores são fragmentos de colágeno Tipo I na urina e no soro (LOUATI; BERENBAUM, 2016).

Na prática clínica, para fins de monitoramento da doença, são utilizados os exames de PCR, velocidade de sedimentação glomerular (VSG) e hemograma (CHAKR; ALEGRETTI, 2011). Os valores basais de cada exame dependem da técnica utilizada para a realização do exame, e da literatura consultada. Abaixo estão os valores de referência descritos por Failace (2009), que foram os valores utilizados pelo Laboratório que realizou os exames desta dissertação:

- a) VSG= Masculino Idoso: < 40mm e Feminino Idosas Idoso: < 50mm;
- b) PCR= Abaixo de 0,3mg/L;
- c) HEMOGRAMA (conforme tabelas 1 e 2).

Tabela 1 - Eritrograma: valores de referência para adultos.

Eritrograma	Homens	Mulheres	Idosos > 70 anos
Eritrócitos(milhões/u/L)	4,5 – 6,1	4,0 – 5,4	3,9 – 5,3
Hemoglobina (g/dL)	12,8 – 17,8	11,6 – 15,6	11,0 – 16,0
Hematócrito (%)	39 – 53	36 – 48	35 – 47
VCM (fL)	80 – 98	80 – 98	80 – 98
Plaquetas (uL)	150.000 – 400.000	150.000 – 400.000	150.000– 400.000

Fonte: FAILACE, 2009.

Tabela 2 - Leucograma: valores de referência para adultos.

Leucócitos	Células/UI	%
Neutrófilos	1550 – 6800	40 – 70%
Linfócitos	1000 – 3800	20 – 50%
Monócitos	100 – 800	2 – 10%
Eosinófilos	50 – 400	1 – 7%
Basófilos	0 – 200	0 – 3%
Leucócitos	3600 – 11000	100%

Fonte: FAILACE, 2009.

2.4.3 Escala de WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index)

A escala de WOMAC é um questionário de qualidade de vida tridimensional (dor, rigidez articular e atividade física), específico para a avaliação de pacientes com osteoartrose. É um método validado na versão portuguesa (FERNANDES, 2003).

O WOMAC oferece eficiência superior aos instrumentos tradicionais. Desta forma, os estudos clínicos utilizando esta escala em sua avaliação apresentam significância com amostras menores, pois a escala consegue captar resultados ou consequências relevantes para o paciente (BELLAMY, 1988).

2.5 Fases da osteoartrose

A osteoartrose é nas suas fases iniciais uma doença eminentemente inflamatória, sendo diversas as evidências nas fases iniciais e agudizações:

- a) Inflamação da membrana sinovial (sinovite): É evidente na clínica do paciente, em exames histológicos (biopsia sinovial), macroscopicamente (artroscopias), na ressonância magnética nuclear e nas cintilografias ósseas;

-
- b) Derrame articular em surtos de agudização (surtos de “condrólise”): Corresponde a degradação da cartilagem por liberação de produtos que destroem a membrana sinovial;
 - c) Identificação de uma mediação patogênica: produção de produtos pró-inflamatórios (citosinas, PGs, espécies reativas de oxigênio);
 - d) Elevação da PCR: Observa-se valores inferiores aos vistos em quadros inflamatórios articulares em relação a doenças sistêmicas. Pacientes com possíveis condições inflamatórias agudas apresentam PCR > 10 mg/L, e, na osteoartrite, normalmente, a PCR apresenta-se inferior a 10 mg/L (KERKHOF et al., 2009).

Em uma meta-análise não foi observada associação entre os níveis de PCR e a prevalência, incidência ou progressão da osteoartrite. No estudo não foi realizada a medição mais precisa para a dor utilizando, por exemplo, o índice de dor de artrite de WOMAC ou uma Escala Analógica Visual (VAS) (KERKHOF et al., 2009).

A distinção da fase da dor permite avaliar em qual fase da osteoartrite o paciente se encontra e desta forma fazer a intervenção terapêutica indicada para cada fase. A fase de dor mecânica representa os processos evoluídos e irreversíveis, onde há lesão estrutural com destruição articular e, nesta fase é necessário o tratamento com analgésicos para tratar a dor causada pela doença. A dor inflamatória ou mista relaciona-se com fases recentes, reversíveis e evolutivas. Portanto, existem dois extremos da osteoartrite, a primeira é clássica da doença degenerativa articular mecânica, com o diagnóstico tardio e a segunda, uma osteoartrite com o diagnóstico precoce, com aspectos inflamatórios da doença (FAUSTINO, 2017).

No quadro 1 está descrito a classificação da osteoartrite.

Quadro 1 - Classificação da Osteoartrose.

Primária	
Localizada	Mãos (nódulos de Heberden e Bouchard, acometimento da primeira carpometacarpal (rizartrose)), pés (primeira metatarsofalângica), quadril, joelho, coluna (articulações interapofisárias), joelhos, quadril, coluna.
Generalizada	Inclui três ou mais áreas articulares.
Secundária	
A) Pós-trauma	Aguda, Crônica.
B) Doenças congênitas ou do desenvolvimento	Doenças do quadril, displasia ósseas e fatores mecânicos.
C) Doenças metabólicas	Ocronose, Hemocromatose, Doença de Gaucher, Doença de Wilson.
D) Doenças Endócrinas	Acromegalia, Hipotireoidismo, Diabetes Mellitus, Hiperparatireoidismo.
E) Doenças de Depósito de cálcio	Doença de depósito de pirofosfato de cálcio. Atropatia por patita
F) Outras doenças ósseas articulares	Localizadas ou difusas
G) Atropatia neuropática de Charcot	
H) Doenças Endêmicas	Doença de Kashin- Beck
I) Miscelânea	Hemoglobinopatias, frostbite, doença de Caisson.

Fonte: Adaptado de BRANDT; MANKIN; SHULMAN, 1986.

2.5.1 Tratamento

O objetivo do tratamento da osteoartrose é a melhora da função, da qualidade de vida e diminuição da dor do paciente, já que não há cura conhecida (DOHERTY, 2002).

Recentemente, são os tratamentos conservadores que estão sendo mais utilizados, que incluem protocolos educacionais, modalidades e exercícios terapêuticos e proteção articular (DIAS; DIAS, 2005).

O tratamento convencional é dividido em tratamento não farmacológico, farmacológico e cirúrgico. O tratamento não farmacológico tem como ênfase evitar a sobrecarga mecânica que gera a lesão articular e tratamento farmacológico a ênfase é evitar o ciclo inflamatório que perpetua a lesão (COIMBRA, 2002).

2.5.2 Tratamento Não Farmacológico

Programas educativos salientam a importância da atividade física, o uso correto de rampas e escadas e orientam também em relação a ergonomia durante o trabalho doméstico ou profissional (COIMBRA, 2002).

A fisioterapia também é considerada um tratamento não farmacológico, que tem importante função de diminuir a progressão das lesões, controlar a dor, melhorar e prevenir limitações e deformidades articulares e elevar a qualidade de vida dos indivíduos. O tratamento fisioterápico pode ser realizado no hospital, centros de saúde da comunidade e nas próprias residências dos pacientes (WIBELINGER, 2015).

2.5.3 Tratamento Farmacológico

O tratamento farmacológico deve ser multifatorial, pois a prescrição medicamentosa isolada não tem demonstrado controle ideal da osteoartrose (COIMBRA, 2002).

Entre as classes medicamentosas e medicamentos mais utilizados para essa finalidade, encontram-se:

- a) Analgésicos e anti-inflamatórios: para analgesia de pacientes que tem osteoartrose leve ou moderada como primeira escolha é indicado o paracetamol em até 4g/dia (ECCLES; FREEMANTLE; MASON, 1998). Os inibidores seletivos da ciclo-oxigenase-2 (COX-2) ou os anti-inflamatórios não esteroides

-
- (AINEs) não seletivos são os mais indicados para quadros agudos de inflamação evidente (TAHA et al., 1996; COIMBRA et al., 2004);
- b) Opioides: são indicados quando há má resposta terapêutica ou contra-indicação de uso de inibidores seletivos COX-2 ou AINEs em dores moderadas ou intensas (ROTHER, 1998);
- c) Antidepressivos: são utilizados na dor crônica ou no controle dos quadros depressivos associados ao processo da osteoartrose (GIORGI, 2005);
- d) Metotrexato: a eficácia do metotrexato na diminuição da dor e inflamação na osteoartrose foi avaliada (RAYA; ABOU-RAYA; KHADRAWI, 2016). Foram utilizados 112 pacientes onde o primeiro grupo recebeu 25mg/semana de metotrexato via oral ou placebo durante 28 semanas. Como resultado se observou que houve uma redução clínica da dor e da sinovite (tanto clínica como por ultra-som), relevante no grupo que recebeu metotrexato. O uso de um conjugado de ácido hialurônico (AH) e de metotrexato também foi avaliado, pois o AH poderia ser o transportador do metotrexato (HOMMA et al., 2010). A porção peptídica, o peptídeo, o ligante, o peso molecular, e a relação de ligação do metotrexato do conjugado foram otimizadas para inibir a proliferação de sinoviócitos semelhantes a fibroblastos *in vitro* e inchaço do joelho induzida por antígeno de rato *in vivo*. Assim, foi obtido um medicamento (DK226) candidato ao tratamento da osteoartrose.

Fármacos sintomáticos de ação duradoura: tem ação prolongada na melhora da dor após a sua suspensão (REGINSTER, 2001), onde cita-se:

- a) Associação da Glucosamina e Condroitina: utilizados em associação com outros fármacos mostram efeitos complementares, sendo a associação melhor que o uso isolado. Um estudo GAIT (*Glucosamine HCl/chondroitin Arthritis Intervention Trial*), multicêntrico, randomizado e controlado com 3 grupos, sendo um grupo placebo, outro que utilizou celecoxibe (AINE inibidor seletivo da COX-2) e outro que utilizou a Glucosamina e Condroitina avaliou 1.583 pacientes e após 24 semanas se viu que a associação destes fármacos, do ponto de vista de analgesia, não teve resultado satisfatório (não foi superior ao

placebo) e o grupo que usou o celecoxibe teve resultado positivo (REZENDEI; GOBBI, 2009). Os estudos são heterogêneos, e muitos desses estudos foram financiados pela indústria farmacêutica (VLAD et al., 2007). Uma revisão de literatura recente (JÚNIOR; INÁCIO, 2013) concluiu que o uso da glucosamina sulfatada/hidroclorídrica e da condroitina não tem eficácia comprovada em pacientes com osteoartrose de joelho e quadril, sendo necessários novos estudos com metodologias adequadas;

- b) Diacereína: este fármaco atua na inibição dos efeitos da IL-1 que degrada a proteína inibidora do fator nuclear capa beta, que leva à transcrição de óxido nítrico e interleucinas. Também possuem propriedades anabólicas, estimulando a produção de proteoglicanos, colágeno e ácido hialurônico (PUJOL, 1991), retardando a progressão da osteoartrose (REZENDEI; GOBBIII, 2009).

Para a terapia intra-articular, indica-se:

- a) AH: para o tratamento da osteoartrose do joelho graus II e III nas fases aguda e crônica (RAYNAMED, 2002). Uma meta-análise mostrou que o uso do AH tem efeito mínimo quando comparado com o placebo intra-articular e que os compostos com alto peso molecular tendem a apresentar melhores resultados. O efeito analgésico do AH tem efeito prolongado na analgesia e quanto maior o peso molecular, maior o poder analgésico (LO et al., 2003). Um outro estudo prospectivo, randomizado e cego também não mostrou diferença radiológica entre o placebo e a medicação no período de um ano. Um viés, é que o tempo do estudo foi muito curto para avaliar diferença radiológica na artrose, porém separando o grupo de pacientes que tinham artrose menos severa (mais condrócitos para receberem a influência ou não do medicamento) o AH mostrou resultado significativamente melhor (JUBB; PIVA; BEINAT, 2001). Em outro ensaio clínico randomizado controlado, com seguimento de 40 meses, 306 pacientes com mais de 45 anos com osteoartrose do joelho (grau II e III) foram avaliados e submetidos a quatro ciclos de injeção intra-articular de AH ou placebo. O tratamento com AH mostrou-se seguro e houve melhora clínica e funcional significativa (NAVARRO et al., 2011). Em uma revisão de

literatura mostrou que o tratamento com AH intra-articular é controverso e não existe uma base sólida para a indicação ou contra-indicação do tratamento. Os estudos sobre o tema são extremamente variáveis e, apresentam diferenças nas preparações usadas, no número de aplicações, na quantidade dos ciclos, nas doses utilizadas, no perfil dos pacientes, e nos parâmetros utilizados para avaliar a melhora clínica e funcional. Há carência de estudos que comparem o AH com outros tratamentos e os autores relatam que a maioria dos estudos tem um delineamento inadequado e uma má qualidade (AMMAR et al., 2015).

- b) Hormônio do crescimento (GH): é aplicado intra-articular agindo de forma direta na estimulação da divisão e multiplicação dos condrócitos, diminuindo a inflamação local, melhorando os sintomas de dor. O tratamento é o único que pode levar há uma regeneração da cartilagem lesionada (DUNN, 2002). Apresenta também uma ação anti-inflamatória local, melhorando os sintomas de dor, entretanto o tratamento é longo e tem um custo elevado (RABELLO, 2016);
- c) Calcitonina: é um hormônio produzido pela glândula tireoide e atua na manutenção da densidade óssea. Estudos mostram que os condrócitos possuem receptores para este hormônio e o mesmo atua na articulação estimulando a síntese de proteoglicanos e colágeno tipo II. A administração de calcitonina protege a cartilagem e nas fases iniciais inibe os receptores inflamatórios, obtendo o efeito analgésico (LI et al., 2014).

Como agentes tópicos, são utilizados os fármacos:

- a) Capsaicina: é considerado um bom agente terapêutico tópico para dores intensas, entretanto os efeitos adversos podem ser irritabilidade ocular ou epidérmica, limitando seu uso (MOORE et al., 1998);
- b) AINEs tópicos: é utilizado para tratar dores agudas ou crônicas como tratamento sintomático (MOORE et al., 1998).

2.5.4 Tratamento Cirúrgico

Entre os tratamentos cirúrgicos utilizados no tratamento da doença articular degenerativa, são realizados:

- a) Osteotomias é feita em pacientes selecionados e, pode ser do tipo profilática para pacientes sintomáticos sem alterações radiográficas e, do tipo terapêutica em casos sintomáticos com alterações radiográficas. É realizada para deslocar a carga para outra região da superfície articular (SCHRAMM et al., 1999);
- b) Artroplastias totais irão promover a redução na dor e melhora funcional na maioria dos pacientes com osteoartrose (CALLAGHAN, 2000);
- c) Artrodeses são indicadas para osteoartrose de diversos locais do corpo (principalmente tornozelo), onde o paciente apresenta dor e incapacidade funcional persistente, que não tenham melhorado com o tratado conservador e não evoluíram com melhora clínica (ABIDI; GRUEN; CONTI, 2000).

2.5.5 Terapias alternativas

Para o alívio dos sintomas, muitos pacientes buscam terapias alternativas, como:

- a) Acupuntura: é considerada efetiva no controle da dor da osteoartrose. Em um estudo publicado em 1999, se viu que os resultados foram efetivos com redução da dor e da incapacidade funcional (DAVID et al., 1999);
- b) Óleos insaponificáveis do Abacate e Soja: inibem interleucinas e metaloproteases e são estimuladores de condrócitos *in vitro* (HENROTIN et al., 2003). Em quatro estudos clínicos randomizados descritos em uma revisão foi observada melhora dos sintomas em três deles, entretanto o único estudo de longa duração mostrou resultados negativos para osteoartrose de quadril, mas positivos para osteoartrose de joelho (ERNST, 2003);
- c) Ozonioterapia: é descrito o uso de ozônio na osteoartrose na forma de aplicação periarticular ou intra-articular. O uso do óleo ozonizado ainda não é descrito na literatura para esta patologia. A seguir será explicado com maiores detalhes esta técnica, foco dessa dissertação.

A ozonioterapia muitas vezes é comparada com a câmara hiperbárica de oxigênio, entretanto ambas têm pontos semelhantes e outros diferentes. Os pontos semelhantes é que ambas atuam no estresse oxidativo, estimulam compostos sinalizadores, moléculas de superóxido e peróxido de hidrogênio, favorecendo a expressão de citocinas e fatores de crescimento. As diferenças que apresentam é que na câmara hiperbárica o aumento da demanda de oxigênio induzido ocorre de forma mais transitória, apenas por horas, e de forma mais indireta do que as mudanças induzidas pela ozonioterapia, que favorecem o transporte de oxigênio por vários dias (BOCCI, 2009; OTERO et al., 2006). A ozonioterapia é mais eficiente, prática e barata do que a câmara hiperbárica (BOCCI, 2009).

2.6 *Uso terapêutico do ozônio*

2.6.1 Evolução Histórica

A palavra ozônio é de origem grega “ozein”, significando odor (SUNNEN, 1988). Em 1801, Cruikshank descreveu o surgimento de um gás desconhecido em um processo de eletrólise, porém considera-se que o ozônio foi descoberto em 1840 por Schonbein, que o descreveu com um odor característico quando o oxigênio era submetido a uma descarga elétrica. O gás foi descrito em um trabalho intitulado “*On the smell at the positive electrode during eletrolysis of water*” (CHAMELLIAN; BRITO, 2004).

O primeiro gerador de ozônio foi desenvolvido por Werner Von Siemens em 1857, com o qual realizou estudos sobre a ação do ozônio nas bactérias em mucosas de animais e após em humanos. Na prática clínica o ozônio começou a ser utilizado na Primeira Guerra Mundial como terapia alternativa em diversas doenças. O autor Hans Wolff dedicou sua vida a estudos sobre ozônio e em 1979 publicou o livro “*Medicina do Ozônio*” no qual apresenta os resultados de sua pesquisa descrevendo a prática médica do uso deste gás (FALZONI, 2006).

Hansler em 1958 desenvolveu o primeiro gerador capaz de produzir ozônio em diferentes concentrações e dosagens terapêuticas, obtendo um controle mais preciso da

concentração e eliminação, e conseqüentemente do efeito desejado durante a aplicação (FALZONI, 2006).

Sunnen (1988) cita que Payr um médico austríaco, Fisch um dentista suíço e Wolff um médico alemão são os pioneiros em pesquisas clínicas envolvendo ozônio.

No início do século XX a ozonioterapia se baseava em observações empíricas dos resultados clínicos. Atualmente existem pesquisas científicas que estudam o uso terapêutico do ozônio no tratamento de diferentes doenças como feridas, uso odontológico, desinfecção, hérnia de disco e hepatite C (FALZONI, 2006).

No Brasil o Conselho Federal de Medicina (CFM), ainda não reconhece a ozonioterapia, porém este conselho permite que o uso em pesquisas científicas, de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, que trata de pesquisas envolvendo seres humanos, o que inclui aprovação do projeto de pesquisa e do termo de consentimento livre e esclarecido por Comitê de Ética em Pesquisa (CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2004). Em 2011, o CFM e a ANVISA argumentam que o método de ozonioterapia não tem amparo científico para ser regulamentado. Em 18 de outubro de 2017 foi proposta o Projeto de Lei nº 227, que autoriza a prescrição de ozonioterapia em todo território nacional, a mesma foi aprovada em novembro de 2018.

Em relação ao uso do óleo ozonizado, as publicações são menos numerosas. Atualmente na base de estudos Pubmed (Acesso em: 08/01/2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=ozonated+oil>) encontram-se 82 artigos com a descrição “ozonated oil” e destes 39 são relacionados com a área da saúde, um fato curioso é que até o início de 2018 havia apenas 21 artigos na área, considerando todos os anos passados e, no ano de 2018 foram publicados mais 18 artigos sobre o óleo ozonizado, demonstrando o interesse na comunidade científica nesta via de administração.

2.6.2 Métodos de aplicação terapêutica

Segundo a Associação Brasileira de Ozonioterapia (ABOZ), fundada em 2006, a ozonioterapia é uma técnica medicinal aplicada pela mistura dos gases oxigênio e ozônio, do qual pode ser administrada por diferentes vias de acordo com a finalidade terapêutica.

Países como Cuba, Rússia e Ucrânia usam esta terapia em diversas formas de tratamento, tais como infusão de solução salina ozonizada e insuflações retais de ozônio devido ao baixo custo e a aplicabilidade em milhares de pacientes (BOCCI, 2009).

Os principais métodos de aplicação de ozônio são descritos a seguir:

- a) Aplicações intra-arterial ou intravenosas são indicadas para úlceras de perna e insuficiência vascular cerebral, entretanto, devido a acidentes produzidos pela introdução muito rápida entre as misturas de gases na circulação, esta técnica é raramente utilizada (BECK; WASSER; VIEBAHN, 1989; BOCCI, 2006);
- b) A insuflação é indicada para tratamentos de colite ulcerativa e fístulas, podendo ainda ser utilizada para proctites e hemorragias. A insuflação também é utilizada em casos de doenças inflamatórias intestinais, pois o ozônio favorece a circulação e restabelece o equilíbrio da flora intestinal afetada por patógenos, o que torna a técnica promissora para tratamentos de infecções intestinais associadas à Síndrome de Imunodeficiência Adquirida. Para um efeito sistêmico, em geral utiliza-se de 150 a 300ml da mistura, na concentração de 10-25 μ g/ml para adultos e de 10 a 30ml, na concentração de 10-20 μ g/ml para crianças (BECK; WASSER; VIEBAHN, 1989; BOCCI, 2006);
- c) Auto-hemoterapia tem aplicabilidade em infecções virais agudas e crônicas, incluindo hepatites, alguns carcinomas, diabetes, aterosclerose e hiperlipidemias. São retirados 50 a 100ml de sangue venoso do paciente e este é transferido para um frasco a vácuo com citrato de sódio, é adicionada então 1 a 100 μ g de ozônio/ml de sangue com 95 a 99,5% de oxigênio. Geralmente utiliza-se de 10 a 40 μ g de ozônio/ml de sangue (BECK; WASSER; VIEBAHN, 1989; BOCCI, 2006).
- d) Injeções intramusculares são utilizadas para tratamentos complementares a terapias de câncer (BOCCI; LARINI; MICHELI, 2005);
- e) Injeção intra-articular, para-vertebral, intra discal: Utilizada principalmente na especialidade de ortopedia onde se aplica cerca de 20 ml de ozônio. Se a aplicação é periarticular, utiliza-se por volta de 10ml do gás, ambos com concentração de 10 μ g/ml (SUNNEN, 1988). O ozônio é aplicado diretamente

dentro do espaço articular ou na musculatura para-vertebral ou no espaço intradiscal. Este procedimento requer treinamento especial do médico ozonioterapeuta (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE OZONIOTERAPIA, 2018);

- f) Água bidestilada ozonizada e óleo ozonizado: É a aplicação tópica de água bidestilada ou de óleo previamente ozonizado, diretamente sobre áreas afetadas da pele (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE OZONIOTERAPIA, 2018);

A duração do tempo que o ozônio fica no corpo humano e os efeitos endócrinos, neurológicos e do sistema imune não são totalmente conhecidos, porém, alguns pacientes relatam um sentimento de bem-estar e um leve gosto de ozônio, entretanto deve-se levar em conta o efeito placebo.

2.6.3 Padrões terapêuticos

Há muitas divergências quanto às concentrações ideais para alcançar um resultado terapêutico adequado de ozônio. Os padrões aceitáveis são provenientes de recomendações consolidadas e de adaptações conforme os sintomas dos pacientes e suas doenças. A concentração terapêutica segura, definida antigamente era de 10µg - 40 µgde ozônio/ml de sangue (BECK; WASSER; VIEBAHN, 1989).

Na atualidade os valores são mais precisos através das investigações do efeito do ozônio em células vermelhas e linfócitos. Dependendo do objetivo a concentração irá variar, sendo a dosagem máxima de 500 µg a 4000 µg, em quantidade de 50 a 100 mL de sangue.

Até 2002 se acreditava que doses baixas de ozônio eram estimuladoras e doses elevadas eram inibidoras, entretanto essa descrição é errada, pois o ozônio age de forma complexa e em doses elevadas também é eficaz, porém sempre observando os possíveis efeitos adversos (BOCCI, 2009).

2.7 *Mecanismo de Ação da Ozônio na Osteoartrose*

O ozônio atua como um bio-regulador liberando fatores das células endoteliais e normalizando o balanço redox celular quando entra em contato com um fluido biológico (ILIAKIS et al., 2008). Também pode aumentar os níveis de citocinas (interleucina 8 (IL-8), TNF- α , fator de transformação beta (TGF- β), fator de crescimento derivado de plaquetas) a partir de 42mcg/mL de ozônio de sangue (BOCCI et al., 1998).

Quando a via é intravenosa, o ozônio se dissolve em fluidos biológicos (plasma, urina e linfa) e reage com ácidos graxos poli-insaturados, antioxidantes, glutatona reduzida e albumina (GUVEN et al., 2008), esses compostos atuam como doadores de elétrons e sofrem oxidação, resultando na formação de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e produtos de oxidação lipídica.

O H_2O_2 atua como um mensageiro do ozônio para iniciar os efeitos terapêuticos e biológicos (GUVEN et al., 2008). Porém em quantidades excessivas pode ser prejudicial para as células e em quantidades fisiológicas funciona como um regulador de transdução de sinal e é um mediador importante da defesa e resposta imune (RETH, 2002). O processo estimula o sistema imunológico inato e ajuda as células a sobreviverem a lesão por meio da ativação de neutrófilos e liberação de citocinas.

O ozônio estimula a produção de interferon e interleucinas no corpo, iniciando também a produção de enzimas antioxidantes (BOCCI, 2006).

Os níveis de TGF- β são aumentados com o uso do ozônio, que é importante na remodelação tecidual. As concentrações de TNF- α são reduzidas, esta citocina é conhecida por aumentar a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) mitocondrial e a inibição do TNF- α pode diminuir a produção de ROS na osteoartrose, causando assim a melhora na prevenção da erosão articular, também pode inativar a via nociva do Fator Nuclear Kappa B (NF κ B) causando uma redução da inflamação (MANOTO; MAEPA; MOTAUNG, 2018).

O ozônio não age somente através das citocinas, o mesmo tem a capacidade de restabelecer a homeostase redox celular (VAILLANT et al., 2013).

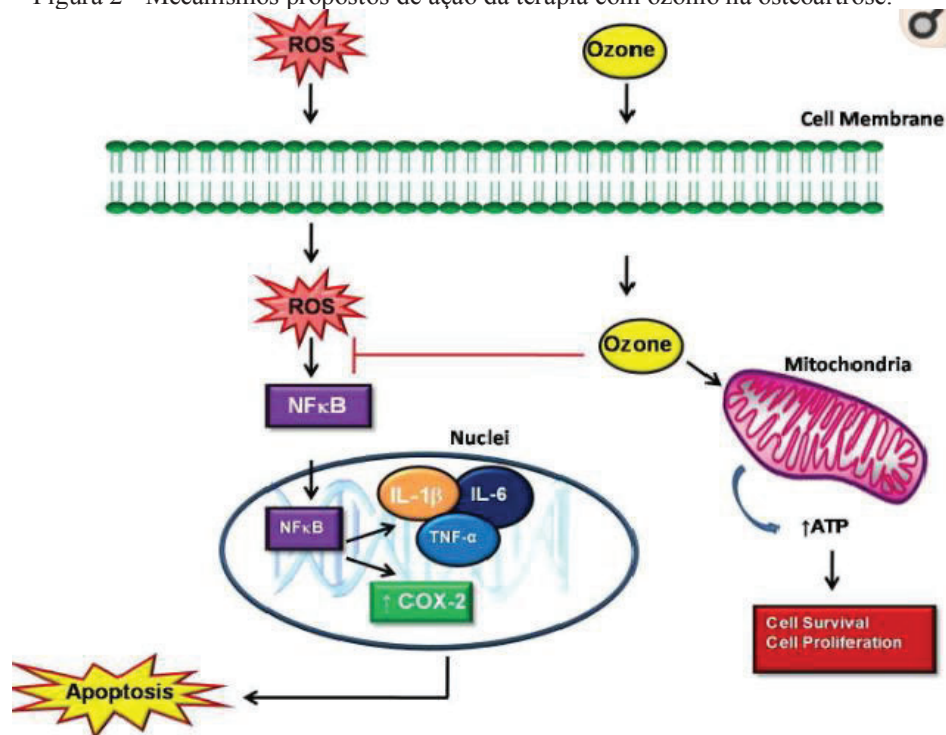
A administração controlada de ozônio promove uma adaptação ao estresse oxidativo, que por sua vez estimula os sistemas endógenos antioxidantes, resultando na proteção contra danos nos tecidos (AJAMIEH et al., 2004).

Na osteoartrose as ROS ativam as vias de NFκB e aumenta sua translocação para os núcleos o que causa a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina beta 1 (IL-1β), interleucina 6 (IL-6), TNF-α e COX-2. Essas citocinas inibem a síntese de agregano e colágeno tipo II, que são os principais componentes da matriz da cartilagem (GOLDRING et al., 1994; SAKLATVALA, 1986). Além disso, essas citocinas aumentam a liberação de metaloproteinases de matriz e agreganase, enzimas que degradam as matrizes, causando danos na cartilagem, perturbação do balanço metabólico da matriz da cartilagem e, eventualmente, apoptose (KONDO; YAMAOKA; TANAKA, 2014).

A ozonioterapia pode bloquear a ativação do NFκB e inibir a liberação de citocinas pró-inflamatórias e, conseqüentemente, inibe a degradação da matriz da cartilagem e o início da via apoptótica, permitindo a sobrevivência e proliferação celular. O ozônio também pode estimular a produção de trifosfato de adenosina (ATP) através da via enzimática da glicólise e aumentar a oxigenação das células lesadas e, prevenir a morte celular (GUVEN et al., 2008).

Na figura 2 seguinte é mostrado os mecanismos de ação propostos da terapia com ozônio na osteoartrose. As ROS formadas durante a osteoartrose ativam as vias de NFκB aumentando sua translocação para os núcleos e ativando as vias de inflamação intracelular, como IL-1β, IL-6, TNF-α e COX-2, que iniciam a cascata apoptótica. O ozônio inibe a apoptose e a degradação da matriz da cartilagem pela inibição da ativação do NFκB resultando na sobrevivência celular.

Figura 2 - Mecanismos propostos de ação da terapia com ozônio na osteoartrose.



Fonte: MANOTO; MAEPA; MOTAUNG, 2018.

2.8 Óleos Ozonizados

O óleo ozonizado foi criado por médicos alemães no ano de 1905 com a finalidade de obter formulações de derivados de ozônio, que possuem boa estabilidade para, facilitar a manipulação do ozônio gasoso, melhorar seu armazenamento, evitar sua rápida degradação, permitir um tratamento extra-hospitalar e diminuir o risco de usá-lo na forma gasosa, em doses altas e inadequadas. O cientista Nicola Tesla aperfeiçoou a técnica borbulhando o ozônio de forma contínua durante três semanas através do óleo, criando um gel natural com ozônio em suspensão. Este produto foi chamado “ozo-oil” (SADOWSKA, 2008).

O ozônio reage com as ligações duplas dos ácidos graxos presentes nos óleos vegetais formando em especial os ozonídeos (anéis 1,2,4- trioxolanos) e espécies

peroxídicas como hidroperóxidos, peróxidos de hidrogênio, peróxidos poliméricos e outros peróxidos orgânicos (ALMEIDA et al., 2012; BAILEY, 1978; ZANARDI et al., 2008).

Para caracterizar os óleos ozonizados é imprescindível o entendimento das propriedades físico-químicas. As técnicas analíticas são utilizadas para determinar a qualidade dos óleos vegetais e dos produtos ozonizados (MIRABAL et al., 2003; ZANARDI et al., 2008).

A primeira patente que relata o processo de ozonização de um óleo vegetal foi aceita em 1911 (TWOMBLY, 1911), de acordo com a invenção o óleo de coco foi ozonizado sem uso de solventes, a uma temperatura superior a 28 °C, até a saturação. O composto pode ser aplicado em tecido humano com finalidade terapêutica e profilática, principalmente no tratamento de infecções nasais.

O primeiro óleo vegetal ozonizado registrado como medicamento com finalidades terapêuticas para uso oral e tópico foi registrado pelo Centro Nacional de Investigações Científicas em Cuba, chamaram o óleo de OLEOZON®. Como estudo toxicológico foi analisado in vivo que o OLEOZON®, com índice de peróxido de 506 mg/ml apresentou IC50 > 2000 mg/kg de peso corporal e a aplicação dérmica com dose única de 2000 mg/kg em ratos, não produziu morte e os resultados dos testes bioquímicos indicaram que não ocorreram efeitos tóxicos a nível sistêmico (PEREZ et al., 1995).

Um estudo de Sadowska (2008), caracterizou os óleos por espectroscopia RNM e também avaliaram a viscosidade e a massa molar de óleos puros e ozonizados. Como resultados se observou que houve uma diminuição gradual da insaturação dos óleos com o aumento do tempo de ozonização. Após longos tempos de ozonização, observaram-se espécies de massa molar superiores, bem como espécies de massa molar baixa.

Um estudo de Indurkar e Verma (2016), verificou a eficácia do óleo ozonizado e do gel de clorexidina na gengivite. Foram avaliados 20 pacientes e divididos em grupo do óleo ozonizado e o grupo controle (que usou o gel de clorexidina). Como resultado se observou que no início (até a terceira semana) foi observada diferença significativa, porém, no final do estudo não teve diferença estatística significativa entre o óleo ozonizado e o gel de clorexidina. Como conclusão o artigo traz que se pode usar a

massagem gengival com óleos ozonizados como uma alternativa eficaz contra a gengivite induzida por placa.

Um outro estudo randomizado controlado também com óleo ozonizado (SOLOVĂSTRU et al., 2015) avaliou o uso do óleo ozonizado e α -bisabolol comparando com cremes controles (vitamina A, vitamina E, talco e óxido de zinco) para o tratamento vascular da úlcera na perna. Foram avaliados 29 pacientes num período de 30 dias, como resultado se viu que foi maior a cicatrização completa da úlcera com óleo ozonizado e bisabolol. Além disso, as mudanças na área de superfície da úlcera foram significativas apenas para o óleo ozonizado e a formulação de α -bisabolol ($P < 0,05$), observando uma redução significativa e progressiva da superfície da ferida em 34%, 59% e 73%, após 7, 14 e 30 dias de tratamento, respectivamente.

Em um ensaio clínico controlado, randomizado com 20 pacientes Patel et al. (2012) realizou uma avaliação citológica das feridas gengivais após aplicação do óleo ozonizado. Houve melhora significativa na cicatrização epitelial com o uso do ozônio em comparação com o grupo controle.

Kim et al. (2009), já havia avaliado os efeitos terapêuticos do ozônio para a cicatrização de feridas cutâneas agudas em cobaias das quais o mesmo criou feridas de pele e após aplicou o óleo ozonizado. Como resultado obteve-se que o grupo que recebeu a ozonioterapia teve uma ferida significativamente menor e uma área de ferida residual menor nos dias 5 ($P < 0,05$) e 7 ($P < 0,01$ e $P < 0,05$) após a cirurgia da ferida, respectivamente.

Portanto, vários estudos demonstraram que o óleo ozonizado é eficaz na cicatrização de feridas cutâneas, entretanto não há estudos, até o presente momento, avaliando o óleo ozonizado na dor crônica, como a osteoartrose.

2.9 Aplicação intra-articular

O primeiro autor que avaliou a injeção intra-articular de ozônio em pacientes com osteoartrose foi o Dr. Alexander Balkany em Zurique na década de 1970 (SIEMSEN, 1995).

A aplicação do ozônio pode ser um método complementar para a doença de osteoartrose, do qual produz alívio rápido da dor, desaparecimento do edema e aumento da mobilidade (SIEMSEN, 1995).

Em um estudo randomizado, controlado que avaliou a aplicação intra-articular de gás ozônio em 46 pacientes com osteoartrose, um dos grupos recebeu o ozônio intra-articular, o segundo grupo recebeu a injeção de metilprednisolona e o outro recebeu o ozônio quando houve falha da metilprednisolona. O grupo que recebeu o ozônio teve um melhor resultado no alívio da dor, da rigidez e da incapacidade física em relação ao grupo que recebeu a metilprednisolona (MISHRA et al., 2011).

A terapia com ozônio pode inibir o processo inflamatório que danifica a matriz da cartilagem e induz a apoptose dos condrócitos na osteoartrose, também promove benefícios através da normalização do equilíbrio redox celular e das ações das citocinas. Entretanto o uso da terapia como agente terapêutico é controverso, pois há uma percepção de que a ozonioterapia é tóxica, porém evidências indicam que, quando aplicado de acordo com o método especificado, o ozônio pode ser eficaz no tratamento de doenças degenerativas (MANOTO; MAEPA; MOTAUNG, 2018).

Em uma pesquisa clínica, 102 pacientes foram divididos em três grupos que receberam: Grupo 1: Duas doses de injeção intra-articular em plasma rica de plaquetas (PRP); grupo 2: Uma dose AH; grupo 3: Quatro doses de ozônio de 30µg/ml, em um volume de 15mL, tempo de tratamento de todos os grupos foi de 12 meses. Para avaliar a dor foram usadas as escalas de WOMAC e a VAS. Foi observado no final do primeiro mês uma melhora significativa em todos os grupos. No final do terceiro mês, se viu uma melhora similar nos grupos 1 e 2, enquanto que no grupo 3 foi uma melhora menor ($p < 0,001$). No sexto mês as eficiências do grupo 1 e 2 foram semelhantes e continuaram, já no grupo 3 havia desaparecido a melhora. No decimo segundo mês o PRP foi

Em relação às concentrações terapêuticas adequadas de ozônio e os efeitos adversos as publicações trazem dados divergentes. Para evitar a toxicidade do ozônio, o mesmo precisa ser controlado e usado com cuidados. Realizamos um estudo de revisão bibliográfica, conforme detalhado na produção científica I, onde se viu que as concentrações de ozônio no tratamento da osteoartrose variaram de 20µg/mL a 15 g/mL, por meio das vias intra-articular e insuflação retal. Doses de 20µg/mL a 30µg/mL via intra-articular, apresentaram efeitos significativos positivos. Em uma dose de 15g/mL por via intra-articular, não foram observados os benefícios do ozônio. A frequência do uso, nestes estudos, em média, foi de 1 a 3 vezes por semana e, o tempo de tratamento na maior parte dos estudos foi de 3 a 4 meses. Portanto, o ozônio fornece benefícios relevantes para efeito analgésico, alívio da dor, rigidez e incapacidade física, para reduzir a inflamação articular e melhorar a qualidade de vida em pacientes com osteoartrose (ANZOLIN; BERTOL, 2018).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em nosso estudo, que tinha como objetivo, avaliar se o óleo ozonizado via tópica apresentava eficácia terapêutica no tratamento da osteoartrose, visto seus benefícios em outras patologias, notou-se que o tratamento proposto desmonstrou efeito placebo.

Esse trabalho foi o primeiro ensaio clínico ranzomizado triplo cego placebo controlado que comprovou o efeito placebo do óleo ozonizado via tópica na osteoartrose.

Entre os diversos parâmetros avaliados, a diminuição da dor foi o foco principal. Neste sentido, ambos os grupos (tratamento e controle) reduziram a dor. Dessa forma, o efeito de redução da dor pode estar relacionado à massagem diária local com o óleo (ozonizado ou não), e principalmente ao efeito placebo, onde todo o tratamento farmacológico é cercado por um contexto psicológico que afeta os resultados, especialmente no quesito dor.

Não foram observados diminuição de outros marcadores inflamatórios, como PCR ou VSG, porém, esses marcadores são inespecíficos nessa doença. Determinações de interleucinas seriam mais indicadas, porém, não são de rotina, e possuem um alto custo. Se houvesse redução da dor somente no grupo tratamento, outros estudos seriam realizados, bem como, uma avaliação mais completa desses marcadores inflamatórios.

Houve redução da glicemia no grupo tratamento, entretanto apesar de existirem relatos na literatura que demonstram o efeito do ozônio na redução da glicemia, este achado pode ser mero acaso visto que a dieta, e os medicamentos utilizados pelos pacientes diabéticos não foi controlada.

A continuação deste estudo na osteoartrose seria considerada se houvesse resultados promissores. Contudo, outros trabalhos serão desenvolvidos, utilizando o ozônio gasoso na osteoartrose via intra-articular.

A experiência de “viver” um mestrado vai além da compreensão técnica. O mesmo é uma experiência única e individual. Permitindo ao mestrando aprimorar seu conhecimento a respeito do envelhecimento humano, da pesquisa e da docência.

Na condição de bolsista também quero agradecer a CAPES pela concessão de uma taxa de estudo e ao Curso de Farmácia da UPF, pelo uso dos laboratórios.

REFERÊNCIAS

- ABIDI, N. A.; GRUEN, G. S.; CONTI, S. F. Ankle arthrodesis: indication and techniques. **J Am Acad Orthop Surg**, [s.l.], v. 8, p. 200-209, 2000.
- AJAMIEH, H. H. et al. Effects of ozone oxidative preconditioning on nitric oxide generation and cellular redox balance in a rat model of hepatic ischaemia-reperfusion. **Liver Int.**, [s.l.], v. 24, n. 1, p. 55-62, 2004.
- ALMEIDA, N. A. et al. Ozonized vegetable oils and therapeutic properties: a review. orbital elec. **J. Chem**, [s.l.], v. 4, n. 4, p. 313-326, 2012.
- 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 Rheum**, Malden, MA, v.29, n. 8, p. 1039-1049, 1986.
- AMMAR, T. Y. et al. Viscosuplementação no tratamento da osteoartrose do joelho: uma revisão da literatura. **Rev bras ortop**, São Paulo, v. 50, n. 5, p. 489-494, 2015.
- ANZOLIN, A.; BERTOL, C. D. Ozone therapy as an integrating therapeutic in osteoartrosis treatment: a systematic review. **BrJP.**, [s.l.], v. 1, n. 2, p.171-175, 2018.
- ASHKAVAND, Z.; MALEKINEJAD, H.; VISHWANATH, B. S. The pathophysiology of osteoarthritis. **J. Pharm. Res.**, [s.l.], v. 7, n. 1, p.132-138, jan. 2013.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE OZONIOTERAPIA. **ABOZ**. 2018. Disponível em: <<http://www.aboz.org.br>>. Acesso em: 5 jan. 2018.
- BAILEY, P. S. **Ozonation in organic chemistry, olefinic compounds**. New York: Academic Press, 1978.
- BALDO, N. Osteoartrite. Vida saudável. **Revista Rio Total**, Rio de Janeiro, 2012.
- BECK, E. G.; WASSER, R.; VIEBAHN, H. The current status of ozone therapy. Empirical developments and basic research. Medical Society for the Use of Ozone in Prevention and Therapy. **Forsch Komplementarmed**, [s.l.], v. 5, p. 61-75, 1989.
- BELLAMY, N.; BUCHANAN, W. W., GOLDSMITH, C. H., CAMPBELL, J.; STITT, L. W. Validation study of WOMAC: A health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. **J Rheumatol**, Toronto, v. 15, p. 1833-1840, 1988.

BOCCI V.; et al. Studies on the biological effects of ozone: 7. Generation of reactive oxygen species (ROS) after exposure of human blood to ozone. **J Biol Regul Homeost Agents**, v. 12, n. 3, p. 67-75, 1998.

BOCCI, V. The ozone paradox: ozone is a strong oxidant as well as a medical drug. **Wiley Interscience**, [s.l.], p. 646-682, 2009.

BOCCI, V.; ALDINUCCI, C. Biochemical modifications induced in human blood by oxygenation-ozonation. **J Biochem Mol Toxicol**, Kansas, v. 20, n.3, p.133-138, 2006.

BOCCI, V.; LARINI, A.; MICHELI, V. Restoration of normoxia by ozone therapy may control neoplastic growth: a review and a working hypothesis. **J Altern Complement Med.**, [s.l.], v. 11, n. 2, apr., p. 257-265, 2005.

BRANDT, K. D.; MANKIN, H. J.; SHULMAN, L. E. Workshop on etiopathogenesis of osteoarthritis. **J Rheumatol**, Toronto, v. 13, p. 1126-1160, 1986.

CALLAGHAN, J. J. Charnley total hip arthroplasty with cement. Minimum twenty-five-year follow-up. **J Bone Joint Surg Am**, [s.l.], v. 82, n. 4, p. 487-497, 2000.

CAMANHOI, G. L.; IMAMURAI, M.; ARENDT-NIELSEN, L. Gênese da dor na artrose. **Rev bras ortop**, São Paulo, v. 46, n. 1, 2011.

CARVALHO FILHO, E. T. de; PAPALÉO NETTO, M. **Geriatrics: fundamentos, clínica e terapêutica**. 2. ed, 2006.

CHAKR, R. M. S.; ALEGRETTI, A. P. Velocidade de sedimentação globular (VSG): informações úteis para o dia a dia. **Rev HCPA**, Porto Alegre, v. 31, n. 3, p. 390-391, 2011.

CHAMELLIAN, R.; BRITO, G. S. O ozônio. CONFERÊNCIA INTERNACIONAL DO USO MÉDICO E ODONTOLÓGICO DO OZÔNIO, 1., 2004. **Anais eletrônicos...** Disponível em: <<http://www.conferenciaozonio.com.br/ozonio.htm>>. Acesso em: 25 jul. 2017.

COIMBRA, I. B. Consenso Brasileiro para o tratamento da osteoartrite (artrose). **Rev Bras Reumatol**, São Paulo, v. 42, n. 6, p. 371-374, 2002.

COIMBRA, I.B.; PASTOR, E.H.; GREVE, J.M.D.; PUCCINELLI, M.L.C.; FULLER, R.; CAVALCANTI, F.S.; MACIEL, F.M.B.; HONDA, E. Osteoartrite (artrose): tratamento. **Rev. Bras. Reumatol**, v. 44, n. 6, 2004.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Parecer n. 27/2004. **Dispõe sobre ozonioterapia**, 2004.

DAVID, J. et al. The effect of acupuncture on patients with rheumatoid arthritis: a randomized, placebo-controlled cross-over study. **Rheumatology (Oxford)**, Oxford, v. 38, n. 9, p. 864-869, 1999.

DIAS, R. C.; DIAS, J. M. D. Fisioterapia na osteoartrose de joelhos. **Pardini & G. de Souza**, [s.l.], v. 6, p.327-334, 2005.

DOHERTY, M. Pain in osteoarthritis. In: GIAMBERARDINO, M. A. (Ed.). **Pain 2002 – An updated review: refresher course syllabus**. Seattle, WA: IASP Press, p. 51-57, 2002.

DUNN, A. R. Morphoangiogenesis: A Unique Action of Growth Hormone. **Microvascular Research**, [s.l.], v. 63, n. 3, p.295-303, maio 2002.

DUYMUS, T. M. et al. Choice of intra-articular injection in treatment of knee osteoarthritis: platelet-rich plasma, hyaluronic acid or ozone options. **Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.**, [s.l.], v. 25, n. 2, p. 485-492, 2017.

ECCLES, M.; FREEMANTLE, N.; MASON, J. For the North of England Non-steroidal anti-inflammatory drug guideline development group. North of England evidence based guideline development project: summary guideline for non-steroidal anti-inflammatory drugs versus basic analgesia in treating the pain of degenerative arthritis. **BMJ**, [s.l.], v. 317, p. 526-530, 1998.

ERNST, E. Avocado-soybean unsaponifiables (ASU) for osteoarthritis - a systematic review. **Clin Rheumatol**, [s.l.], v. 22, n. 4-5, p. 285-8, 2003.

FAILACE, R. R. **Hemograma: manual de interpretação**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2009.

FALZONI W. O ozônio: ozonioterapia: um “novo” tratamento, com uma longa tradição. In: CONGRESSO INTERNACIONAL DE OZONIOTERAPIA, 1., 2006. **Anais eletrônicos...** Disponível em: <<http://www.ozonioterapiaimedica.com.br/ozonio.html>>. Acesso em: 25 jul. 2017.

FAUSTINO, A. Osteoartrose ou Osteoartrite? da inflamação à terapêutica. **Spreumatologia**. Disponível em: <http://www.spreumatologia.pt/files/publications/boletim-9-2010_s61_osteoartrose-ou-osteoartrite-_file.pdf>. Acesso em: 1 ago. 2017.

FELSON, D. T. et al. Osteoarthritis: new insights. Part 2: treatment approaches. **Ann Intern Med**, [s.l.], v. 133, n. 9, p. 726-737, 2000.

FELSON, D. T.; NEVITT, M. C. Epidemiologic studies for osteoarthritis: new versus conventional study design approaches. **Rheum Dis Clin North Am**, [s.l.], v. 30, n. 4, p. 783-97, 2004.

FERNANDES, M. I. **Tradução e validação do questionário de qualidade de vida específico para osteoartrose WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) para a língua portuguesa**. 2001. 103 f. . Dissertação (Mestrado em Ciências) - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, 2003.

FOX, A. J. S.; BEDI, A.; RODEO, S. A. The Basic Science of Articular Cartilage: Structure, Composition, and Function. **Sports Health.**, [s.l.], v. 1, n. 6, p. 461-468, 2009.

FUENTE, J. D. L. A. et al. Resumo Relatório Mundial de Envelhecimento e Saúde. **Psychological Science**, [s.l.], v. 25, n. 9, p. 1682–1690, 2014.

GINER, J. R. C.; CUESTA, J. A. C. Clínica y tratamiento de la artrosis de miembros inferiores. In: MOLINA, J. T. **Tratado Iberoamericano de Reumatología**. Madrid: Global Solution System, 1999. p. 427-431.

GIORGI, R. D. N. A osteoartrose na prática clínica. **Moreira Jr**, São Paulo, v. 6, n. 1, p. 17-30, 2005.

GOLDRING, M. B. et al. Transcriptional suppression by interleukin-1 and interferon- γ of type II collagen gene expression in human chondrocytes. **J. Cell. Biochem.**, [s.l.], v. 54, n. 1, p. 85-99, jan. 1994.

GREVE, J. M. D. et al. Tratamento Fisiátrico da Dor na Osteoartrose. **Rev Hosp Clín Fac Med S Paulo**, São Paulo, v. 47, 1992.

GUVEN, A. et al. The efficacy of ozone therapy in experimental caustic esophageal burn. **J. Pediatr. Surg.**, [s.l.], v. 43, n. 9, p. 1679-1684, 2008.

GWILYM, S. E. et al. Psychophysical and functional imaging evidence supporting the presence of central sensitization in a cohort of osteoarthritis patients. **Arthritis Rheum**, [s.l.], v. 61, n. 9, p. 1226-1234, 2009.

HART, D. J.; SPECTOR, T. D. The classification and assessment of osteoarthritis. In: Silman AJ, Symmons DPM, eds. Classification and assessments of rheumatic diseases, part I. **Baillieres Clin Rheumatol**, [s.l.], v. 9, p. 407-432, 1995.

HENROTIN, Y. E. et al. Avocado/soybean unsaponifiables increase aggrecan synthesis and reduce catabolic and proinflammatory mediator production by human osteoarthritic chondrocytes. **J Rheumatol.**, Toronto, v. 30, n. 8, p. 1825-1834, 2003.

HINTERHOLZ, E. L.; MUHLEN C. A. V. Osteoartrose. **Rev bras med**, Rio de Janeiro, v. 60, n. 12, p. 87-91, 2003.

HOMMA, A. et al. Synthesis and optimization of hyaluronic acid–methotrexate conjugates to maximize benefit in the treatment of osteoarthritis. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 18, n.3, p. 1962-1975, 2010.

ILIAKIS, E.; PETROPOULOS, I.; ILIAKI, A.; AGAPITOS, E.; AGROGIANNIS, G. **Is Medical Ozone Safe when Injected A Comparative Histological Study in Rat.**, P. 59–68, 2008.

INDURKAR, M. S.; VERMA, R. Efeito do óleo ozonado e do gel de clorhexidina na gengivite induzida por placa: um ensaio clínico de controle randomizado. **J Indianonoc Periodontol**, [s.l.], v. 20, n. 1, p. 32-35, 2016.

JUBB, R. W.; PIVA, S.; BEINAT, L. Structure modifying study of hyaluronan (500-700kDa, Hyalgan) in osteoarthritis of the knee. **Arthritis Rheum**, [s.l.], v. 44, n. 9, 2001.

JÚNIOR, O. V. L.; INÁCIO, A. M. Uso de glucosamina e condroitina no tratamento da osteoartrose: uma revisão da literatura. **Rev bras ortop**, São Paulo, v. 48, n. 4, 2013.

KARIM, Z. et al. Validation and reproducibility of ultrasonography in the detection of synovitis in the knee: a comparison with arthroscopy and clinical examination. **Arthritis Rheum**, [s.l.], v. 50, n. 2, p. 387-94, 2004.

KELLYGREEN, J. H.; LAWRENCE, J. S. Radiological assessment of osteo-arthrosis. **Ann. Rheum. Dis**, Londres, v. 16, p. 494-502, 1957.

KERKHOF, H. J. et al. Serum C reactive protein levels and genetic variation in the CRP gene are not associated with the prevalence, incidence or progression of osteoarthritis independent of body mass index. **Ann Rheum Dis**, Londres, v. 69, n. 11, p. 1976-82, 2009.

KIM, H. S. et al. Therapeutic effects of topical application of ozone on acute cutaneous wound healing. **J Korean Med Sci**, [s.l.], v. 24, n. 3, p. 368-74, 2009.

KONDO, M.; YAMAOKA, K.; TANAKA, Y. Acquiring Chondrocyte Phenotype from Human Mesenchymal Stem Cells under Inflammatory Conditions. **Int. J. Mol. Sci.**, [s.l.], v. 15, n. 11, p. 21270-21285, 2014.

KURA, G. G.; SPASSIM, M. R. **Anatomia do sistema locomotor e atlas fotográfico**. 2. ed. Passo Fundo: Ed. Universidade de Passo Fundo, 2016.

LEAL, L. N. População idosa vai triplicar entre 2010 e 2050, aponta publicação do IBGE. **Estadão**. 2016. Disponível em:

<<http://brasil.estadao.com.br/noticias/geral,populacao-idosa-vai-triplicar-entre-2010-e-2050-aponta-publicacao-do-ibge,10000072724>>. Acesso em: 20 jul. 2017.

LEBRÃO, M. L.; LAURENTI, R. Condições de saúde. In: LEBRÃO, M. L.; DUARTE, Y. (Org). **O Projeto SABE no Município de São Paulo: uma abordagem inicial**. Brasília: OPAS/MS, p. 75-91, 2003.

LI, J. et al. Calcitonin treatment is associated with less severe osteoarthritis and reduced toll-like receptor levels in a rat model. **J Orthop Sci**, [s.l.], v. 19, p. 1019–1027, 2014.

LO, G. H. et al. Intra-articular Hyaluronic Acid in Treatment of Knee Osteoarthritis- A Meta-analysis. **JAMA**, [s.l.], v. 290, n. 23, p. 3115-3121, 2003.

LOUATI, K.; BERENBAUM, F. Marcadores Bioquímicos Articulares para Cartilagem, Osso, Degradação de Cartilagem, Remodelagem Óssea e Inflamação. **Assoc Internacional para o Estudo da Dor**, São Paulo, n. 3, 2016.

MANOTO, S. L.; MAEPA, M. J.; MOTAUNG, S. K. Medical ozone therapy as a potential treatment modality for regeneration of damaged articular cartilage in osteoarthritis. **Saudi Journal Of Biological Sciences**, [s.l.], v. 25, n. 4, p.672-679, maio 2018.

MENDIETA, E. M. Clínica y tratamiento de la artrosis de miembros superiores. In: MOLINA, J. T. **Tratado iberoamericano de reumatología**. Madrid: Global Solution System, 1999. p. 422-426.

MIRABAL, J. M. et al. **Method for obtaining ozonized oils and vegetable fats and use of said products for pharmaceutical and cosmetic purposes**. 2003. Disponível: <<https://patents.google.com/patent/US20060074129A1/en>>. Acesso em: 2 jul. 2017. Patente.

MIRANDA, G. M. D.; MENDES, A. C. G.; SILVA, A. L. A. Population aging in Brazil: current and future social challenges and consequences. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, [s.l.], v. 19, n. 3, p.507-519, jun. 2016.

MISHRA, S. K. et al. Role of intra-articular ozone in osteo-arthritis of knee for functional and symptomatic improvement. **Ind J Phys Med Rehabil**, [s.l.], v. 22, n. 2, p. 65–69, 2011.

MOORE, R. A. et al. Quantitative systematic review of topically applied non-steroidal anti- inflammatory drugs. **BMJ**, [s.l.],v. 31, p. 333-338, 1998.

MUHLEN, C. A. Osteoartrose: como diagnosticar e tratar. **Rev bras med**, Rio de Janeiro, v. 57, n. 3, 2000. Disponível em:

<http://www.cibersaude.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=354>. Acesso em: 25 jul. 2017.

NAVARRO-SARABIA F. et al. A 40-month multicentre, randomised placebo-controlled study to assess the efficacy and carry-over effect of repeated intra-articular injections of hyaluronic acid in knee osteoarthritis: the Amelia project. **Ann Rheum Dis**, Londres, v. 70, n. 11, p. 1957-1962, 2011.

OLIVEIRA, L. P.; MESQUITA, K. C. Arquivo em ortopedia e traumatologia. **Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia do R. J.** Rio de Janeiro, v. 1, n. 2, jul. 2003.

OTERO, M. et al. Signalling pathway involved in nitric oxide synthase type II activation in chondrocytes: synergistic effect of leptin with interleukin-1. **Arthritis Res Ther.**, [s.l.], v. 7, n. 3, p.581-591, 2005.

PAPALIA, D. E., OLDS, S. W., FELDMAN, R. D. **Desenvolvimento humano**. Porto Alegre: Artmed, 2006.

PATEL, P. V. et al. Cytological assessment of healing palatal donor site wounds and grafted gingival wounds after application of ozonated oil: an eighteen-month randomized controlled clinical trial. **Acta Cytol**, [s.l.], v. 56, n. 3, p. 277-284, 2012.

PECINA, M.; BOJANIC, I.; HASPL, M. Overuse injury syndromes of the knee. **Arth Hig Rada Toksikol**, 2001.

PENDLETON, A. et al. EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). **Ann Rheum Dis**, Londres, v. 59, p. 936-944, 2000.

PEREZ, R. R. et al. Ozonation kinetics of glucosamine and N-acetyl glucosamine in aqueous medium. **Ozone Sci. Eng.** [s.l.],v. 17, n. 4, p. 463-467, 1995.

PORTO, C. C. **Semiologia Médica**. 4 ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2001.

POZZI, J. F. Joelho Degenerativo. **Dr. Pozzi**. 2017. Disponível em: <<http://drpozzi.com.br/site/joelho-degenerativo/>>. Acesso em: 12 ago. 2017.

PUJOL, J. P. **Collagenolytic enzymes and interleukin-1: their role in inflammation and cartilage degradation. The antagonistic effects of diacerhein on IL-1 actions on cartilage matrix components**. Laboratoire de Biochimie du Tissu Conjonctif, CHU Côte de Nacre, Caen, 1991.

RABELLO, B. Tratamento conservador da artrose no quadril: o que há de atual? **Bruno Rabello**. 2016. Disponível em: <<http://brunorabello.com.br/tratamento-conservador-da-artrose-de-quadril/>>. Acesso em: 13 ago. 2017.

RAYA, A. A. S.; ABOU-RAYA, A. S.; KHADRAWI, T. Metotrexato no tratamento da osteoartrite sintomática do joelho: ensaio randomizado controlado por placebo. **Ann Rheum Dis**, Londres, 2016.

RAYNAMED, J. P. **Osteoarthritis Cartilage**, [s.l.], v. 10, p. 506-517, 2002.

REGINSTER, J. Y. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. **The Lancet**, Cidade, v. 357, n. 9252, p. 251–256, 2001.

RETH, M. Hydrogen peroxide as second messenger in lymphocyte activation. **Nat Immunol.**, [s.l.], v. 3, n. 12, p.1129-1134, dez. 2002.

REZENDEI, M. U.; GOBBIII, R. G. Tratamento medicamentoso da osteoartrose do joelho. **Rev bras ortop**, São Paulo, v. 44, n. 1, 2009.

ROTHER, S. H. Efficacy and safety of tramadol HCl in breakthrough musculoskeletal pain attributed to osteoarthritis. **J Rheumatol**, Toronto, n. 25, p. 1358-1363, 1998.

SADOWSKA, J. Characterization of ozonated vegetable oils by spectroscopic and chromatographic methods. **Chemistry and Physics of Lipids**, [s.l.], v. 151, p. 85–91, 2008.

SAKLATVALA, J. Tumour necrosis factor α stimulates resorption and inhibits synthesis of proteoglycan in cartilage. **Nature**, [s.l.], v. 322, n. 6079, p. 547-549, 1986.

SALTER, R. B. Distúrbios e lesões do sistema musculoesquelético. **Meds**, [s.l.], p. 699, 2001.

SCHRAMM, M. et al. Long-term results of spherical acetabular osteotomy. **J Bone Joint Surg**, [s.l.], v. 81, p. 60-66, 1999.

SEDA, H.; SEDA, A. C. Orientações ao Paciente. **Sociedade Brasileira de Reumatologia**. 2017. Disponível em: <<http://www.reumatologia.com.br/>>. Acesso em: 18 jul. 2017.

SIEMSEN, C. Ozon-anwendung bei akuten und Chronischen Gelenkekrankungen, em *Ozon-Handbuch. Grundlagen. Prävention. Therapie* (EG Beck e R. Viebahn-Hänsler, Eds.). **Ecomed**, [s.l.], v. 9, n. 21, 1995.

-
- SIMON, S. R. Orthopaedic Basic Science. **American academy of orthopaedic surgeons**, [s.l.], p. 33, 1994.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. Osteoartrite (Artrose). **Sociedade Brasileira de Reumatologia**. 2016. Disponível em: <<http://reumatologia.org.br/2016/02/01/osteoartrite-artrose/>>. Acesso em: 20 jul. 2017.
- SOLOVĂSTRU, L. G. et al. Estudo randomizado e controlado de formulação de pulverização inovadora contendo óleo ozonizado e a-bisabolol no tratamento tópico de úlceras venosas crônicas nas pernas. **Adv Skin Wound Care**, [s.l.], v. 28, n. 9, p. 406-409, 2015.
- SUN, B. H.; WU, C. W.; KALUNIAN, K. C. New developments in osteoarthritis. **Rheum Dis Clin North Am**, [s.l.], v. 33, n. 1, p. 135-148, 2007.
- SUNNEN, G. Ozone in medicine: overview and future directions. **Journal of Advancement in Medicine**, [s.l.], p. 159-174, 1988.
- SUZMAN, R.; BEARD, J. Global Health and Aging. **NIH Publication no 117737**, [s.l.], v. 1, n. 4, p. 273–277, 2011.
- TAHA, A. S. et al. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. **N Engl J Med**, [s.l.], v. 334, p. 1435-1439, 1996.
- THRELKELD, J. Basic structure and function of joints. In: NEUMANN, D. A. (Ed.). **Kinesiology of the musculoskeletal system: foundations for physical rehabilitation**. Missouri: Evolve, 2002. p. 38.
- TURRA, M. C. Os limites do corpo: a longevidade em uma perspectiva demográfica. **Rev UFMG**, Belo Horizonte, v. 19, n. 1-2, p. 16-181, 2012.
- TWOMBLY, A. H. **Composition yielding ozone**. US 984722 A, 1911.
- VAILLANT, J. D. et al. Ozone oxidative postconditioning ameliorates joint damage and decreases pro-inflammatory cytokine levels and oxidative stress in PG/PS-induced arthritis in rats. **Eur. J. Pharmacol.**, [s.l.], v. 714, n. 1-3, p. 318-324, 2013.
- VANUCCI, A. B. et al. Como diagnosticar e tratar osteoartrose. **Rev. Bras. Med.**, Rio de Janeiro, v. 57, n. 3, 2000.
- VERAS R. Envelhecimento populacional contemporâneo: demandas, desafios e inovações. **Rev Saúde Pública**, São Paulo, v. 43, n. 3, 2009.

VLAD, S.C. et al. Glucosamine for pain in osteoarthritis: why do trial results differ? **Arthritis Rheum**, [s.l.], v. 56, n. 7, p. 2267-77, 2007.

WIBELINGER, L. M. **Fisioterapia em Reumatologia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2015.

WOOLF, C. J. American College of Physicians; American Physiological Society. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. **Ann Intern Med.**, [s.l.], v. 140, n. 6, p. 441-451, 2004.

ZANARDI, I. Physico-chemical characterization of sesame oil derivatives. **Lipids**, [s.l.], v. 43, n. 9, p. 877-886, 2008.



PPGEH

Programa de Pós-Graduação em Envelhecimento Humano
Faculdade de Educação Física e Fisioterapia - FEFF