

UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
ENVELHECIMENTO HUMANO

MARCOS ROBERTO SPASSIM

AVALIAÇÃO MORFOLÓGICA APÓS O
USO DO OZÔNIO GASOSO VIA
INTRA ARTICULAR EM RATOS COM
OSTEOARTROSE INDUZIDA POR
MONOiodoacetato de SÓDIO

Passo Fundo

2020



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

MARCOS ROBERTO SPASSIM

AVALIAÇÃO MORFOLÓGICA APÓS O USO DO OZÔNIO GASOSO VIA
INTRA ARTICULAR EM RATOS COM OSTEOARTROSE INDUZIDA POR
MONOIODOACETATO DE SÓDIO

Dissertação apresentada como requisito para
obtenção do título de Mestre em
Envelhecimento Humano, da Faculdade de
Educação Física e Fisioterapia, da Universidade
de Passo Fundo.

Orientador(a): Profa. Dra. Charise Dallazem Bertol
Coorientador(a): Profa. Dra. Lia Mara Wibelinger

Passo Fundo

2020



PPGEH

Programa de Pós-Graduação
em Envelhecimento Humano

Faculdade de Educação Física e Fisioterapia - FEFF

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

“Avaliação morfológica após o uso do ozônio gasoso via intra articular em ratos com osteoartrose induzida por monoiodoacetato de sódio”

Elaborada por

MARCOS ROBERTO SPASSIM

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

Aprovada em: 24/08/2020
Pela Banca Examinadora

Profa. Dra. Charise Dallazem Bertol
Universidade de Passo Fundo – UPF/PPGEH
Orientadora e Presidente da Banca Examinadora

Prof. Dr. Lia Mara Wibelinger
Universidade de Passo Fundo – UPF/PPGEH
Coorientadora

Profa. Dra. Gabriela Göethel
Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS
Avaliadora Externa

Prof. Dr. Luciano de Oliveira Siqueira
Universidade de Passo Fundo – UPF/PPGEH
Avaliadora Interna

Profa. Dra. Ana Carolina Bertoletti De Marchi
Universidade de Passo Fundo - UPF
Coordenadora do PPGEH

Luciana Grazziotin Rossato Grandó
Universidade de Passo Fundo – UPF/ICB
Avaliadora Externa

S737a Spassim, Marcos Roberto

Avaliação morfológica após o uso do ozônio gasoso via intra articular em ratos com osteoartrose induzida por monoiodoacetato de sódio / Marcos Roberto Spassim. – 2020. 69 f. : il. ; 30 cm.

Orientadora: Profa. Dra. Charise Dallazem Bertol.

Coorientadora: Profa. Dra. Lia Mara Wibeling.

Dissertação (Mestrado em Envelhecimento Humano) – Universidade de Passo Fundo, 2020.

1. Idosos. 2. Envelhecimento. 3. Osteoartrite. 4. Ozônio - Tratamento. I. Bertol, Charise Dallazem, orientadora. II. Wibeling, Lia Mara, coorientadora. III. Título.

CDU: 613.98

DEDICATÓRIA

Dedico ao meu pai, Valdir pelo exemplo e amor que ajudou a definir o meu caráter e hoje me cuida do céu, cujas lembranças estarão sempre na minha memória por toda minha existência.

À minha mãe Elizabete, pelo carinho dedicação e amor, que sempre me apoiou e me amparou em todos os momentos da minha vida.

Ao amor da minha vida, minha noiva Emanuéli pelo amor, carinho, compreensão e paciência e me incentiva tornando todos os meus dias cada vez melhores.

Ao meu irmão Mateus por sempre estar ao meu lado, também por todos os conselhos, carinho, respeito e inspiração para a minha escolha profissional.

Aos meus sobrinhos e afilhados Gabriel, Rafael, Isadora e Helena. Nada disso teria sentido se vocês não existissem na minha vida.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Professora Dra. Charise Dallazem Bertol, pela acolhida e entendimento no momento mais difícil da minha vida. Também pelo incentivo, dedicação, confiança e pelo compromisso e excelência na arte de ensinar. Sua orientação foi fundamental na construção deste texto.

À minha coorientadora Dra. Lia Mara Wibeling, que é inspiração para a profissão, pois há pessoas que marcam a nossa vida, que despertam algo especial em nós, que abrem nossos olhos de modo irreversível e transformam a nossa maneira de ver o mundo. Você é uma dessas pessoas.

Ao Dr. Renato Tadeu Santos, pelo incentivo, apoio e sugestões para a construção do trabalho, sem a sua ajuda não seria possível. Ao Dr. Gustavo Graeff Kura, pela amizade, formação acadêmica que me proporcionou, pelo exemplo e incentivos que foram fundamentais para meu desenvolvimento pessoal e profissional.

Aos funcionários do Biotério da Universidade de Passo Fundo, por todo amparo prestado, confiança e amizade não seria possível sem o apoio de vocês. Aos funcionários da Faculdade de Odontologia da Universidade de Passo Fundo, pelo apoio durante o desenvolvimento do trabalho.

Aos meus sócios e colaboradores da Bees Lifestyle Center pelo entendimento das minhas ausências e apoio incondicional. A banca de professores por todos seus incentivos, apontamentos e correções apontadas para a melhoria do trabalho.

Aos meus amigos Assis e Leonel pela por todo apoio e incentivo dado desde sempre, essenciais para o meu crescimento como ser humano. As colegas Julia, Nágila, Veronica, Pamela, Natália e Leonardo por todo suporte prestado, conversas e troca de conhecimento. E aos demais colegas do mestrado em envelhecimento humano por todos os momentos de carinho, conversas e crescimento pessoal e profissional.

O presente trabalho foi realizado com apoio da FAPERGS – Brasil (FAPERGS) por meio do Edital ARD 2019.

EPÍGRAFE

**" O homem está sempre disposto a negar tudo aquilo que não
compreende".**

(Blaise Pascal)

RESUMO

SPASSIM, Marcos Roberto. **Avaliação morfológica após o uso do ozônio gasoso via intra articular em ratos com osteoartrose induzida por monoiodoacetato de sódio**. 2020. 69 f. Dissertação (Mestrado em Envelhecimento Humano) - Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, 2020.

O envelhecimento é responsável por uma série de alterações fisiológicas que acometem o sistema músculo esquelético no idoso, entre elas as osteoartrose (OA) de joelho. Esta patologia apresenta caráter progressivo e pode causar dor e limitações nas atividades de vida diária. Afeta principalmente os idosos e cada vez mais torna-se um problema de saúde pública, devido a limitada capacidade de reparo do tecido cartilaginoso. O objetivo desta dissertação é avaliar os efeitos da injeção de ozônio gasoso via intra-articular no joelho de ratos com OA induzida por monoiodoacetato de sódio (MIA) na morfologia da cartilagem articular. Trata-se de um estudo experimental, com aprovação do Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade de Passo Fundo (UPF) sob o Protocolo nº 003/2019 e financiado com apoio da FAPERGS – Brasil (FAPERGS) por meio do Edital ARD 2019. Foram utilizados 40 ratos Wistar machos e fêmeas com idades de 12 semanas fornecidos pelo Biotério da Universidade de Passo Fundo (UPF - Passo Fundo, RS, Brasil). Os animais foram divididos aleatoriamente em 4 grupos: G1 (controle); G2 (lesão); G3 (tratamento com ozônio baixa dose); G4 (tratamento com ozônio alta dose). O presente estudo fez-se necessário para avaliar os efeitos do ozônio gasoso na cartilagem articular do joelho em ratos com OA. A lesão foi induzida de forma química com uma injeção intra articular com MIA, após o diagnóstico da OA, foi realizado o tratamento com ozônio gasoso via intra articular. Para análise estatística os resultados foram expresso como média \pm desvio padrão. Os dados foram submetidos ao ensaio de normalidade pelo teste D'Agostino Pearson, normalmente distribuídos utilizando ANOVA com post test Tuckey e, para dados não normais Kruskal Wallis seguido de post test Dunn's. Valores considerados significantes com $p < 0,05$. A densidade de volume articular da tíbia ****G1/G2 ($p < 0,0001$), ***G1/G3 ($p < 0,0008$), **G1/G4 ($p < 0,0012$), #####G2/G3 ($p < 0,0001$), #####G2/G4 ($p < 0,0001$). E para o fêmur **** G1/G2 ($p < 0,0001$), ##### G2/G3

($p < 0,0001$), ####G2/G4 ($p < 0,0001$). Conclusão: o ozônio apresenta efeitos anti-inflamatórios positivos principalmente nos sintomas clínicos, o presente estudo demonstra que o uso do ozônio pode retardar a degeneração da cartilagem articular.

Palavras-chave: Osteoartrose. Envelhecimento. Joelho. Ozônio. Estresse oxidativo.

ABSTRACT

SPASSIM, Marcos Roberto. **Morphological evaluation after the use of integrated gas ozone in rats with sodium monoiodoacetate induced osteoarthritis**. 2020. 69 f. Dissertation (Masters in Human Aging) – University of Passo Fundo, Passo Fundo, 2020.

Aging is responsible for a series of physiological changes that affect the skeletal muscle system in the elderly, including osteoarthritis (OA) of the knee. This pathology is progressive and can cause pain and limitations in activities of daily living. It mainly affects the elderly and it increasingly becomes a public health problem, due to the limited ability to repair cartilage tissue. The objective of this dissertation is to evaluate the effects of intra-articular ozone gas injection in the knee of rats with sodium monoiodoacetate (MIA) induced OA on the articular cartilage morphology. This is an experimental study, with approval by the Ethics Committee on the Use of Animals (CEUA) of the University of Passo Fundo (UPF) under Protocol No. 003/2019 and financed with support from FAPERGS - Brazil (FAPERGS) through the Announcement ARD 2019. 40 male and female Wistar rats aged 12 weeks provided by the Vivarium of the University of Passo Fundo (UPF - Passo Fundo, RS, Brazil) were used. The animals were randomly divided into 4 groups: G1 (control); G2 (injury); G3 (low dose ozone treatment); G4 (high dose ozone treatment). The present study was necessary to evaluate the effects of ozone gas on the knee joint cartilage in rats with OA. The lesion was chemically induced with an intra-articular injection with MIA, after the diagnosis of OA, the treatment with intra-articular ozone gas was performed. For statistical analysis, the results were expressed as mean \pm standard deviation. The data were submitted to the normality test by the D'Agostino Pearson test, normally distributed using ANOVA with post test Tuckey and, for non-normal data Kruskal Wallis followed by Dunn's post test. Values considered significant with $p < 0.05$. The density of tibial joint volume **** G1 / G2 ($p < 0.0001$), *** G1 / G3 ($p < 0.0008$), ** G1 / G4 ($p < 0.0012$), # ### G2 / G3 ($p < 0.0001$), ##### G2 / G4 ($p < 0.0001$). And for the femur **** G1 / G2 ($p < 0.0001$), ##### G2 / G3 ($p < 0.0001$), ##### G2 / G4 ($p < 0.0001$). Conclusion: ozone has positive anti-inflammatory effects mainly

on clinical symptoms, the present study demonstrates that the use of ozone can delay the degeneration of articular cartilage.

Keywords: Osteoarthritis. Aging. Knee. Ozone. Oxidative stress.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1A - Radiografia simples incidência anteroposterior	35
Figura 1B - Radiografia simples incidência perfil.....	35
Figura 2 - Superfície articular densidade de volume da cartilagem articular .	36
Figura 3A - Peso relativo corporal ao longo do tratamento.	38
Figura 3B - Consumo relativo de ração ao longo do tratamento	38
Figura 3C - Consumo relativo de água ao longo do tratamento	39
Figura 4 - Radiografia simples da articulação do joelho.	40
Figura 5 - Peso dos órgãos coletados	41
Figura 6 - Superfícies articulares da tíbia e fêmur.	42
Figura 7 - Densidade de volume de superfície	42
Figura 8 - Densidade de volume da lesão articular.	43
Figura 9 - Determinação de proteínas pós tratamento	44
Figura 10 - Óxido nítrico e glicose plasmáticos pós tratamento	44
Figura 11 - Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Divisão dos grupos de ratos, intervenções e tratamentos realizados.....	33
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS

OMS	Organização mundial da saúde
OA	Osteoartrose
PCR	Proteína C Reativa
MIA	Monoiodoacetato de sódio
ABOZ	Associação brasileira de ozonioterapia
UPF	Universidade de Passo Fundo
CEUA	Comitê de Ética no uso de Animais
Nº	Número
NaCl	Cloreto de sódio
mA	Miliampere
SC	Santa Catarina
RPM	Rotações por minuto
TBARS	Substâncias reativas ao Ácido Tiobarbitúrico
DNA	Ácido desoxirribonucleico
MDA	Malondialdeído
S.A.	Superfície articular
L.A.	Lesão articular
A2	Analgésico da fosfodiesterase
VV	Densidade de volume
(P)	Extratos
Nm	Nanômetro
AP	Anteroposterior
P	Perfil
µg	Micrograma

ml	Mililitro
vs	Versus
IL-1 β	Interleucina 1beta
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
PICs	Práticas Integrativas Complementares
EVA	Escala Visual Analógica
ICG	Impressão Clínica Global
WOMAC	Western Ontario
AH	Ácido Hialurônico
KOOS	Osteoarthritis Outcome Score
ECR	Ensaio Clínico Randomizado

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
°	Grau
±	Mais ou menos
=	Igual
$\sum p$	Somatório de pontos
°C	Grau Celsius
®	Marca registrada

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	18
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	20
2.1	ANATOMIA DO JOELHO.....	20
2.2	FISIOPATOLOGIA DA OA.....	21
2.3	OA E ENVELHECIMENTO.....	22
2.4	DIAGNÓSTICO DA OA.....	23
2.5	MÉTODOS DE INDUÇÃO DA OA.....	25
2.6	MARCADORES INFLAMATÓRIOS.....	26
2.7	TRATAMENTO.....	27
3	PRODUÇÃO CIENTÍFICA 1: OZÔNIO GASOSO INTRA ARTICULAR RETARDA PROCESSO DE DEGENERAÇÃO DA CARTILAGEM ARTICULAR EM JOELHOS DE RATOS COM OSTEOARTROSE.....	30
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	31
	REFERÊNCIAS.....	33
	ANEXOS.....	43
	Anexo A. Conteúdo restrito.....	44

1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional é o resultado da diminuição das taxas de fertilidade e aumento na expectativa de vida, essa mudança resultou em aumentos crescentes de pessoas com mais de 60 anos de idade (OMS, 2010). A estimativa da Organização Mundial da Saúde (OMS) é de que em 2050 a população mundial maior de 65 anos represente 16% da população total, sendo que em 2010 a mesma população representava 8%, isso se deve principalmente a baixa natalidade devido ao planejamento familiar e pela longevidade da população devido à evolução e cuidados na área da saúde (BEARD; OFFICER; CASSELS, 2016). O envelhecimento da população traz desafios para o sistema de saúde que, por sua vez, pressionam a previdência. Dentre as doenças crônicas relacionadas ao envelhecimento, destaca-se a osteoartrose (OA), com prevalência em adultos brasileiros de 4,14% (PACCA et al., 2018).

O envelhecimento traz diversas alterações biológicas, e desta forma pode tornar os idosos propensos as patologias crônicas e limitações funcionais (OMS, 2015). O aumento da idade, o fator genético e a presença de outras doenças afetam as estruturas articulares, influenciam a biomecânica das articulações e condicionam a um aumento do quadro inflamatório articular (KIRKWOOD et al., 2007). O processo inflamatório potencializa as alterações funcionais e estão presentes em indivíduos com OA e podem afetar as atividades de vida diária (BARDUZZI et al., 2013). O joelho é a articulação mais acometida pela OA, os principais sintomas são a diminuição da amplitude de movimento, inchaço nas articulações e dor (BELLUZZI et al., 2017).

Os avanços da saúde e tecnologia permitem que as pessoas tenham acesso a serviços públicos ou privados eficientes e tenham uma melhor qualidade de vida (MIRANDA; MENDES; SILVA, 2016). A ozonioterapia torna-se uma alternativa para tratar as alterações relacionadas à lesão articular principalmente nos sinais clínicos de dor, edema e melhora da função (COSTA et al., 2018).

Tendo em vista a complexidade de alterações que acompanham o envelhecimento e a OA é necessário criar medidas de prevenção e/ ou tratamento capazes de proporcionar melhores condições devida para os

pacientes. Dessa forma, pesquisas que busquem a comprovação dos benefícios de tratamentos são fundamentais para reduzir os agravos ocasionados pelos processos inflamatórios crônicos. O objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos da injeção de ozônio gasoso via intra-articular no joelho de ratos com osteoartrose induzida por MIA na morfologia da cartilagem articular.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Anatomia do joelho

A articulação do joelho é formada pela união dos ossos fêmur e tíbia e anteriormente a patela. Essa articulação é classificada estruturalmente como sendo do tipo sinovial e funcionalmente como uma diartrose, é característica única de uma articulação sinovial a presença de um compartimento denominado de cavidade articular, esse espaço permite que a articulação possa realizar uma vasta amplitude de movimento (GUPTON; IMONUGO; TERREBERRY, 2020).

O joelho apresenta ligamentos que tem por finalidade sustentar, reforçar e estabilizar a articulação, entre eles o ligamento cruzado anterior, cruzado posterior e os colaterais tibial e fibular (BOURNE; SINKLER; MURPHY, 2020). A cavidade articular é preenchida por um fluido viscoso chamado de líquido sinovial. O líquido sinovial exerce várias funções, entre elas: oxigenação e nutrição da cartilagem articular, absorção de impactos e redução do atrito da articulação (JUNEJA; MUNJAL; HUBBARD, 2020). Entre os ossos da articulação do joelho está presente uma estrutura formada por um disco de fibrocartilagem, conhecido como menisco. Os meniscos evitam o contato entre a cartilagem articular dos ossos e auxiliam na estabilidade das superfícies ósseas promovendo um aumento na congruência, além disso, atuam como um amortecedor para os impactos (MARKES; HODAX; MA, 2020).

A cartilagem articular é um tecido que recobre a superfície articular, responsável por evitar o atrito entre as estruturas ósseas, porém apresenta pouca capacidade de reparo, pois é uma estrutura avascular (KATAGIRI; MENDES; LUYTEN, 2017). Também apresenta bolsas sinoviais, comumente encontradas no compartimento extensor do joelho e tem por finalidade de facilitar os movimentos deslizantes e diminuir o atrito no local de passagem dos tendões dos músculos (RAAS et al., 2017).

O músculo quadríceps femoral é um músculo localizado na região anterior da coxa e apresenta importante repercussão na estabilidade do joelho, além disso, é um músculo que apresenta função de realizar a extensão do joelho (BORDONI; VARACALLO, 2020). Na região anterior do joelho localiza-se a

patela, osso classificado como sesamóide é essencial para o funcionamento de braço de alavanca do movimento do joelho, aumentando assim a vantagem mecânica e a extensão do quadríceps. O quadríceps apresenta um tendão que envolve a patela e tem inserção na tuberosidade tibial, conectando os músculos quadríceps à perna (HSU; SIWIEC, 2020).

2.2 Fisiopatologia da OA

A OA é uma doença articular progressiva de qualquer articulação sinovial, inicia normalmente na cartilagem articular, e na maioria das vezes, a sobrecarga mecânica pode ser um fator desencadeante do processo de lesão da cartilagem, que evolui para um ciclo inflamatório vicioso, perpetuando a degradação articular (CAMANHO; IMAMURA; ARENDT-NIELSEN, 2011). O aumento da idade, o fator genético e a presença de outras doenças que afetam as estruturas articulares, influenciam a biomecânica das articulações e condicionam a um aumento do quadro inflamatório articular (DUARTE et al., 2013). É o tipo mais comum de artrite e afeta mais da metade das pessoas acima de 65 anos e, é mais prevalente em mulheres (MUSUMECI et al., 2015). Diversos são os sintomas de OA de joelho entre eles o inchaço, crepitação, limitação de movimento e rigidez, porém esses são os mais comuns (MARCONCIN et al., 2018).

A ruptura ligamentar, combinada ou não a lesões secundárias, é um fator potencial que influencia a biomecânica articular, gerando instabilidade que a longo prazo pode gerar dor defeitos na cartilagem articular (PATTERSON et al., 2020). A fraqueza dos músculos, também é outro fator agravante que atenua a lesão na cartilagem articular, o equilíbrio do tônus muscular é essencial para a estabilidade articular. A dor no joelho é acompanhada normalmente por uma redução de força dos músculos extensores da coxa, porém a perda de força não precede a dor no joelho, além disso, alterações das estruturas articulares adjacentes como o quadril, podem afetar a articulação do joelho, devido ao desequilíbrio e aumento proporcional de carga principalmente no compartimento medial do joelho (RAGHAVA NEELAPALA; BHAGAT; SHAH, 2020;

RUHDORFER et al., 2020). O excesso de peso corporal pode aumentar a sobrecarga mecânica das articulações dos joelhos, diminuindo o espaço articular e gerando inflamação, nesse sentido, protocolos orientados para a perda de peso são uma importante ferramenta capaz de melhorar a dor nos joelhos (RUHDORFER et al., 2020).

2.3 OA e envelhecimento

A população de idosos vem aumentando de forma considerável, nas últimas décadas, as pessoas em todo o mundo estão vivendo mais, estima-se que a proporção da população mundial acima de 60 anos quase dobrará de 12% para 22%. Isso pode ser atribuído aos avanços da medicina, que proporcionam melhores condições de saúde e diminuição da mortalidade (OFFICER et al., 2020; WICHMANN et al., 2013). Com o envelhecimento, mudanças na saúde podem ocorrer, entre elas a limitação funcional. Uma das principais causas de limitação é a OA de joelho, patologia progressiva e apresenta difícil controle de sua progressão, uma das alternativas terapêuticas é a atividade física, apresenta um importante destaque, pois é uma das formas capazes de diminuir a sobrecarga mecânica e proporcionar uma manutenção da funcionalidade das estruturas físicas (KIM et al., 2020). A OA se desenvolve de forma lenta e progressiva, interferindo nas atividades de vida diária e capacidade funcional, nesse caso o tratamento deve ser observado com uma perspectiva de prevenção e atenção integral, para isso estratégias apropriadas para cada indivíduo devem ser tomadas, buscando respeitar a individualidade de cada pessoa e desta forma selecionar medidas que visem identificar a causa primária e corrigir os fatores potenciais para a OA (ROOS; ARDEN, 2016). Células articulares, incluindo denominadas de condrócitos juntamente com o tecido fibrocartilaginoso, bem como a gordura de *hoffa*, localizada posteriormente ao tendão patelar na articulação do joelho, podem ser uma fonte de mediadores inflamatórios que aumentam com a idade e favorecem para o aparecimento da OA (GREENE; LOESER, 2015).

No Brasil, a OA é a terceira doença mais comum entre o seguro social e que recebem auxílio-doença, correspondendo a 65% da causa de incapacidade funcional (HAFEZ et al., 2014). Além disso, alguns pacientes que apresentam dor ou disfunções no joelho, não apresentam alteração nos exames de imagem. Outros ainda, não sentem dor ou disfunções articulares, apesar de apresentarem alterações radiológicas, nesse sentido é importante perceber que as imagens auxiliam na correlação dos sinais clínicos, porém o diagnóstico deve ter como referência a avaliação clínica em particular (HORGA et al., 2020). A OA de joelho é controlada através de recursos farmacológicos e não farmacológicos, que incluem fisioterapia, exercícios físicos, anti-inflamatórios e analgésicos (TAVARES et al., 2018). A Sociedade Internacional de Pesquisa em Osteoartrite relata que há crescentes evidências para a eficácia das intervenções com exercícios para o tratamento dos sintomas de OA, porém a dose ideal de atividade física e treinamento resistido irá variar de acordo com a particularidades de cada indivíduo (TURNER et al., 2020).

2.4 Diagnóstico da OA

O diagnóstico da OA se baseia nas manifestações clínicas, mas também na ausência de sinais nos exames radiológicos (MADRY et al., 2016). O diagnóstico clínico é baseado nos sinais de dor apresentados com piora progressiva quando a articulação é submetida a sobrecarga. No exame físico verifica-se a diminuição do arco de movimento, crepitação, estalidos, edema, derrame e até aumento na espessura articular, além de desvios de eixos mecânico nos casos mais avançados (HART; SPECTOR, 1995). No entanto, tais alterações são inespecíficas e também podem estar presentes em outras afecções, como nas doenças articulares inflamatórias. O diagnóstico da OA deve pressupor a existência de alterações degenerativas reacionais como osteófitos e/ou diminuição do espaço articular (WANG et al., 2017). Portanto, o diagnóstico da OA é clínico e pode ser confirmado pela análise dos estudos de imagem, ou seja, o raio x é o principal exame que confirma a hipótese clínica da doença (HONG; NOH; KIM, 2020). Na prática clínica outro suporte para o

diagnóstico é a avaliação da força muscular, considerando que para um bom funcionamento articular a cartilagem necessita de estabilidade é essencial que a musculatura apresente uma boa integridade, portanto as alterações de força muscular contribuem como um agravante na lesão da cartilagem (SANTOS et al., 2011).

De forma complementar, o hemograma e a série bioquímica normal, provas inflamatórias, hemossedimentação e a proteína C reativa (PCR) também contribuem com o diagnóstico (LOUATI; BERENBAUM, 2016). A radiografia convencional é o método mais utilizado, apresenta baixo custo, e faz parte dos critérios utilizados pelo Colégio Americano de Reumatologia para classificação das OA (ALTMAN et al., 1990), porém, variações no posicionamento do joelho influenciam significativamente a avaliação das características radiográficas e isso torna-se relevante para a avaliação qualitativa e quantitativa, dessa forma um mal posicionamento durante a aquisição da imagem pode interferir na análise de vários parâmetros radiográficos incluindo o espaço articular (ROEMER et al., 2018). Entretanto, como a doença tem progressão lenta, a avaliação da radiologia convencional fica prejudicada, dessa forma, é extremamente necessário aumentar a sensibilidade do exame e assim utiliza-se a ressonância magnética (CUNHA; RIBEIRO; DOMINGUES, 2010).

A tomografia computadorizada permite uma identificação mais precoce da OA em relação à radiografia convencional. A utilização de contraste intra-articular permite uma definição mais precisa da topografia das lesões (CANTISTA, 2015). No exame de ultrassonografia é capaz de observar erosões nas articulações (FERNANDES et al., 2008). Entretanto a ressonância magnética é considerada um exame padrão ouro, capaz de verificar diretamente as mais importantes partes anatômicas nas articulações, incluindo os tecidos moles, revelando se há perda de cartilagem, possíveis lesões no menisco e na membrana sinovial, as quais podem contribuir para os sintomas de dor do paciente (SUN; WU; KALUNIAN, 2007).

2.5 Métodos de indução da OA

Atualmente a utilização de estudos experimentais em ratos tem sido realizados com o propósito de reproduzir as doenças articulares degenerativas e desta forma muitos estudos buscam evidenciar formas eficazes para a indução da OA.

O modelo cirúrgico é utilizado como método para indução da OA, esse pode ser realizado de diversas formas, onde a mais comum é a transecção ligamentar. A instabilidade provocada pela falta do ligamento altera a mecânica articular e gera sobrecarga articular, ocasionando um aumento de células inflamatórias como as interleucinas, pois estão relacionadas ao elevado catabolismo nas doenças inflamatórias, e também desempenham um papel no desencadeamento de perda de massa muscular (SILVA et al., 2018a). A lesão ligamentar em conjunto com o menisco são capazes de alterar geometricamente da estruturalmente a cartilagem articular (BEYNNON et al., 2020). Outra forma bem utilizada é a menisectomia, essa é definida como a retirada do menisco, a mesma pode atrasar a necessidade de artroplastia posterior do joelho, porém a longo prazo pode aumentar a impactação das estruturas articulares (PHUA; RAZAK; MITRA, 2020). O objetivo da menisectomia é remover o tecido meniscal instável e ao mesmo tempo preservar o tecido periférico estável (MOURA; MARQUES; FONSECA, 2016).

A articulação do joelho apresenta um formato incongruente, os côndilos femorais apresentam um formato convexo e a superfície articular tibial possui um formato mais plano. Os meniscos proporcionam um encaixe eficaz das superfícies ósseas melhorando sua superfície de contato e assim distribuem a carga de forma mais uniforme. Os meniscos protegem a cartilagem articular em relação à sobrecarga mecânica, e a ausência dessa estabilidade diminui a congruência articular provocando uma sobrecarga excessiva direta na cartilagem articular, favorecendo o aparecimento das alterações articulares (ENGLUND, 2008; KIM et al., 2007; THORLUND et al., 2016).

Um método muito utilizado atualmente para a indução da OA é a injeção intra- articular de ácidos variados, entre eles o mais utilizado é o monoiodoacetato

de sódio (MIA), diversos estudos demonstram que uma única injeção de MIA é capaz de induzir respostas rápidas semelhantes à dor na articulação do joelho e também capaz de induzir alterações periféricas (PITCHER; SOUSA-VALENTE; MALCANGIO, 2016), que incluem: inflamação aguda, desorganização articular, erosão da cartilagem, bem como aumento significativo de células inflamatórias (ORITA et al., 2011). A injeção intra-articular de MIA leva a morte de celular de condrócitos e degeneração da cartilagem articular além da identificação de osteófitos ósseos (GUINGAMP et al., 1997). Para isso é necessário identificar a interlinha articular, a injeção deve ser realizada com o joelho fletido a 90° através do ligamento patelar, esse método químico permite achados, tanto clínicos quanto dos exames de imagem após o 14º dia do procedimento (MORAIS et al., 2016).

2.6 Marcadores inflamatórios

Muitos biomarcadores são apresentados como potenciais ferramentas de diagnóstico precoce ou prognóstico da OA, entretanto seu uso na prática clínica é escasso, e mostram pouca ou nenhuma associação com a dor e são usados principalmente na pesquisa (GIORDANO et al., 2020). Esses marcadores são as citocinas, enzimas e constituintes da matriz extracelular (marcadores de formação são as osteocalcinas no sangue, fosfatos alcalinos ósseos no soro e propeptídeos do colágeno Tipo I). Os marcadores de degradação são basicamente 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, 2016).

2.7 Tratamento

Os tratamentos para OA de joelho são diversos, porém o mais indicado para o início da lesão é o tratamento conservador e muitas vezes associado ao tratamento farmacológico (REZENDE; GOBBI, 2009). Um dos fatores etiológicos de incapacidade em indivíduos com OA é a fraqueza muscular, ela apresenta um papel fundamental no começo da progressão da doença (AGUIAR et al., 2016). Na avaliação clínica a ocorrência mais comum em pessoas com OA de joelho é a fraqueza muscular do quadríceps femoral (OLIVEIRA NETA et al., 2016). Com o aumento progressivo da patologia, diversas alterações sensitivas e motoras, proprioceptivas ocorrem, entre elas o equilíbrio e o controle muscular diminuem ocasionando aumento da dor (GOMIERO et al., 2018). A prática de exercícios físicos terapêuticos, através de um programa de cinesioterapia apresenta benefícios na diminuição da dor, rigidez articular, e melhora da função (KNOB et al., 2018). O exercício físico, também contribui para o aumento dos condrocitos e a espessura da cartilagem articular (WANG et al., 2016).

Quanto aos tratamentos cirúrgicos utilizados no tratamento da OA, esses têm por finalidade deslocar a carga para outro local da superfície articular (SCHRAMM et al., 1999). A artroplastia total do joelho é um procedimento complexo, entretanto é uma alternativa devido à capacidade de reparo articular ser limitada e possui dados satisfatórios na correção das deformidades e instabilidades degenerativas articulares, proporcionando redução na dor e melhora da função articular do joelho (SILVA et al., 2018). As artrodeses são indicadas para os indivíduos que apresentam perda óssea, muscular, dor e incapacidade funcional acentuada e recorrente e não evoluíram com melhora clínica (KLINGER et al., 2006).

A ozonioterapia é uma técnica que induz efeitos anti-inflamatórios e analgésicos, quando utilizada na dose terapêutica adequada, pode aliviar a dor e melhorar a função articular do joelho (COSTA et al., 2018). 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 administradas por diferentes vias de acordo com a

finalidade terapêutica, apresenta baixo custo e é de fácil aplicabilidade (BOCCI et al., 2001).

A ozonioterapia no Brasil ainda apresenta muitos desafios, principalmente nos critérios da sua aplicabilidade pelos sistemas de saúde. Em 18 de outubro de 2017 foi aprovado no senado o projeto de lei nº 227 que autoriza a prescrição de ozonioterapia em todo território nacional, já em 21 de março de 2018, através da portaria nº 702, incluiu-se a ozonioterapia como uma das práticas integrativas complementares (PICs) do sistema único de saúde (SUS), devido ao seu potencial terapêutico e capacidade de induzir o estresse oxidativo controlado e moderado quando administrado em doses terapêuticas precisas, porém, a ozonioterapia é uma prática terapêutica de caráter experimental e não substitui o tratamento convencional. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Um estudo realizado por WANG et al. 2018 avaliaram 80 pacientes com OA sintomática de joelho, que receberam 20 ml de 20 µg / ml de ozônio como injeção intra-articular após cirurgia artroscópica. O período mínimo de acompanhamento foi de 12 meses. Os resultados avaliados para a OA do joelho foram dor na Escala Visual Analógica (EVA), Índice de Lequesne, Western Ontario e Índice de Osteoartrite das Universidades McMaster (WOMAC) e Impressão Clínica Global (ICG). O escore da EVA no grupo do ozônio foi significativamente melhor do que o do grupo controle em todos os momentos pós-operatórios ($p < 0,05$). O grupo de ozônio também exibiu uma melhora significativamente maior nos escores do Índice de Lequesne ($p < 0,05$). No grupo do ozônio, o escore nas sub escalas WOMAC-dor, WOMAC-sem sentido e WOMAC-função, assim como o escore total do WOMAC diminuiu significativamente ($p < 0,05$). Além disso, no grupo de ozônio, foi encontrado um número significativamente maior de pacientes ($p < 0,05$) com melhores notas de ICG em comparação com o grupo controle na avaliação de acompanhamento de 12 meses. Já um estudo realizado por GIOMBINI et al. 2016 apresentaram como objetivo comparar os resultados clínicos de curto prazo entre a injeção intra-articular de ácido hialurônico (AH), ozônio e a combinação de ambos, em pacientes com (OA) do joelho. Foram incluídos setenta pacientes com idades entre 45 e 75 anos com diagnóstico clínico de OA de joelho. O questionário KOOS e a escala visual analógica (EVA),

antes do tratamento (pré) no final (pós) e 2 meses após o término do tratamento foram utilizados como medidas de resultado. A análise mostrou um efeito melhor ($p < 0,05$) das condições (pré, pós e acompanhamento) em todos os parâmetros do escore KOOS e um efeito maior ($p < 0,05$) dos grupos (AH, Ozônio e combinado) para dor, sintomas atividades da vida diária e qualidade de vida. A combinação do tratamento com ozônio e AH resultou em um resultado significativamente melhor, especialmente em 2 meses de acompanhamento, em comparação com HA e ozônio administrados separadamente a pacientes afetados por OA do joelho. No estudo de RAEISSADAT et al. 2018 foi realizado uma revisão sistemática com objetivo revisar e reunir na literatura dados sobre a injeção intra-articular de ozônio em pacientes com OA do joelho. Uma revisão sistemática de três grandes bancos de dados foi realizada para identificar todos os ensaios clínicos randomizados (ECR) em inglês que avaliaram a eficácia da injeção intra-articular de ozônio versus uma injeção de controle para pacientes com OA de joelho, usando as duas ferramentas de medição a seguir: EVA para dor e Western Ontario e McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC). Foram incluídos 428 pacientes em cinco ensaios clínicos randomizados, dos quais 53% ($n = 225$) estavam no grupo ozônio e 47% no grupo controle ácido hialurônico, dextrose e injeção de ozônio ($n = 203$). A idade média dos pacientes nos dois grupos foi de 64 anos. Todos os estudos tiveram pelo menos 2 meses de acompanhamento. Foi observado através dos dados obtidos que a injeção de controle teve um período de alívio da dor mais prolongado. Uma tendência semelhante foi observada em relação aos escores do WOMAC; resultados combinados mostraram que o ozônio era um pouco melhor do que as injeções de controle durante o primeiro mês. Por fim, concluíram que a eficácia da injeção intra-articular de ozônio foi significativamente superior ao placebo e ligeiramente menor que outras injeções de controle com diferença não significativa. Portanto, o ozônio pode ser recomendado como um tratamento não cirúrgico eficiente, durável por pelo menos de 3 a 6 meses, no tratamento leve ou moderado da OA do joelho.

**3 PRODUÇÃO CIENTÍFICA 1: OZÔNIO GASOSO INTRA-ARTICULAR
RETARDA PROCESSO DE DEGENERAÇÃO DA CARTILAGEM ARTICULAR
EM JOELHOS DE RATOS COM OSTEOARTROSE**

“Capítulo omitido por questões de originalidade de produção científica”

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O crescimento da população idosa de forma acelerada no Brasil e no mundo está intimamente relacionado com o aumento da expectativa de vida, e traz consigo consequências, como é o caso do crescimento das doenças crônicas capazes de gerar diversas incapacidades. A osteoartrose é mais prevalente na população idosa em decorrência das perdas musculoesqueléticas e das doenças articulares degenerativas que acometem a população idosa, as quais são um desafio para os profissionais da área da saúde. Por isso a busca por novos tratamentos/terapias é fundamental para reduzir a progressão dessa doença crônica. Na busca por melhores condições de saúde e com o intuito de atender os objetivos propostos, o estudo investigou o efeito do ozônio gasoso via intra-articular na morfologia da cartilagem articular em ratos com osteoartrose. No decorrer da revisão de literatura e escrita do projeto de pesquisa percebemos o quão desafiador é o tratamento da cartilagem articular, tendo em vista que esse tecido apresenta capacidade de reparo extremamente limitada. Embora muitas terapias apresentem-se eficientes para diminuir a dor, a ozonioterapia ainda é um procedimento de caráter experimental no Brasil. Nesse contexto, observamos a necessidade de investigar o efeito do ozônio gasoso na cartilagem articular, uma vez que os efeitos morfológicos a nível macroscópico não são abordados na literatura. Além disso, o ozônio tem demonstrado efeitos positivos e anti-inflamatórios em diversas patologias osteomioarticulares, principalmente na condição clínica e qualidade de vida. Diante dos resultados encontrados, esse estudo possibilitou aos pesquisadores o conhecimento sobre os mecanismos de atuação do na OA de joelho, servindo com uma importante ferramenta para as incapacidades ocasionadas pela lesão.

É possível concluir através do presente estudo que o uso do ozônio gasoso via intra-articular pode retardar a degeneração da cartilagem articular e marcadores de estresse oxidativo. Em vista disso, nosso estudo é pioneiro na investigação dos efeitos do ozônio na morfologia macroscópica da cartilagem articular.

A realização do mestrado também possibilitou um conhecimento mais abrangente a respeito do processo de envelhecimento humano, e um senso mais crítico em nível dos sistemas de saúde atuais. Fica claro a necessidade de um cuidado interdisciplinar para uma maior qualidade de saúde e novas pesquisas que abordarem novas terapias para as diversas patologias existentes.

REFERÊNCIAS

AGUIAR, G. C. et al. Effects of resistance training in individuals with knee osteoarthritis. **Fisioterapia em Movimento**, v. 29, n. 3, p. 589–596, set. 2016.

AGUIAR, G. L. N. et al. Estudo da segmentação arterial do baço. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 35, n. 5, p. 311–314, out. 2008.

AL-AFIFY, A. S. A. et al. Avocado soybean unsaponifiables ameliorates cartilage and subchondral bone degeneration in mono-iodoacetate-induced knee osteoarthritis in rats. **Tissue and Cell**, v. 52, p. 108–115, 1 jun. 2018.

ALTMAN, R. et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. **Arthritis & Rheumatism**, v. 33, n. 11, p. 1601–1610, 1990.

ANZOLIN, A. P.; BERTOL, C. D. Ozone therapy as an integrating therapeutic in osteoarthrosis treatment: a systematic review. **BrJP**, v. 1, n. 2, p. 171–175, jun. 2018.

BARDUZZI, G. DE O. et al. Capacidade funcional de idosos com osteoartrite submetidos a fisioterapia aquática e terrestre. **Fisioterapia em Movimento**, v. 26, n. 2, p. 349–360, jun. 2013.

BEARD, J. R.; OFFICER, A. M.; CASSELS, A. K. The World Report on Ageing and Health. **The Gerontologist**, v. 56, n. Suppl_2, p. S163–S166, 1 abr. 2016.

BELLUZZI, E. et al. Systemic and Local Adipose Tissue in Knee Osteoarthritis. **Journal of Cellular Physiology**, v. 232, n. 8, p. 1971–1978, ago. 2017.

BEYNNON, B. D. et al. Combined Injury to the ACL and Lateral Meniscus Alters the Geometry of Articular Cartilage and Meniscus Soon After Initial Trauma. **Journal of Orthopaedic Research**, v. 38, n. 4, p. 759–767, 2020.

BOCCI, V. et al. Ozone In Medicine. **Ozone: Science & Engineering**, v. 23, n. 3, p. 207–217, 1 jan. 2001.

BOCCI, V. Is it true that ozone is always toxic? The end of a dogma. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 216, n. 3, p. 493–504, 1 nov. 2006.

BORDONI, B.; VARACALLO, M. Anatomy, Bony Pelvis and Lower Limb, Thigh Quadriceps Muscle. In: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.

BOURNE, M.; SINKLER, M. A.; MURPHY, P. B. Anatomy, Bony Pelvis and Lower Limb, Tibia. In: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.

BRACHT, A.; IWAMOTO, I. **Métodos de Laboratório em Bioquímica**. São Paulo: Manole, 2003. v. 07

BRADFORD, M. M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. **Analytical biochemistry**, v. 72, n. 1–2, p. 248–254, 1976.

CAMANHO, G. L.; IMAMURA, M.; ARENDT-NIELSEN, L. Gênese da dor na artrose. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 46, n. 1, p. 14–17, 2011.

CANTISTA, A. P. P. DEPARTAMENTO DE MEDICINA FÍSICA Y REHABILITACIÓN HIDROLOGÍA MÉDICA. p. 172, 2015.

CHAPMAN, J. et al. Splenomegaly. In: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.

CLAVO, B. et al. Modulation of Oxidative Stress by Ozone Therapy in the Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Toxicity: Review and Prospects. **Antioxidants**, v. 8, n. 12, 26 nov. 2019.

COSTA, T. et al. Ozone Therapy in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. **Acta Médica Portuguesa**, v. 31, n. 10, p. 576–580, 31 out. 2018.

CRUZ, I. B. M. DA et al. Potencial regenerativo do tecido cartilaginoso por células- tronco mesenquimais: atualização, limitações e desafios. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 52, n. 1, p. 2–10, fev. 2017.

CUNHA, D. L. DA; RIBEIRO, E. J. S.; DOMINGUES, R. C. Ressonância magnética da osteonecrose do joelho: estudo de 19 casos. **Radiologia Brasileira**, v. 43, n. 2, p. 77–80, abr. 2010.

DELGADO-ROCHE, L. et al. Medical ozone promotes Nrf2 phosphorylation reducing oxidative stress and pro-inflammatory cytokines in multiple sclerosis patients. **European Journal of Pharmacology**, v. 811, p. 148–154, 15 set. 2017.

DERNEK, B.; KESIKTAS, F. N. Efficacy of combined ozone and platelet-rich-plasma treatment versus platelet-rich-plasma treatment alone in early stage knee osteoarthritis. **Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation**, v. 32, n. 2, p. 305–311, 2019.

DUARTE, V. DE S. et al. Exercícios físicos e osteoartrose: uma revisão sistemática. **Fisioterapia em Movimento**, v. 26, n. 1, p. 193–202, mar. 2013.

DUYMUS, T. M. et al. Choice of intra-articular injection in treatment of knee osteoarthritis: platelet-rich plasma, hyaluronic acid or ozone options. **Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy**, v. 25, n. 2, p. 485–492, 1 fev. 2017.

ENGLUND, M. The role of the meniscus in osteoarthritis genesis. **Rheumatic Diseases Clinics of North America**, v. 34, n. 3, p. 573–579, ago. 2008.

FERNANDES, E. DE Á. et al. Ultra-sonografia na artrite reumatóide: aplicabilidade e perspectivas. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 48, n. 1, p. 25–30, fev. 2008.

FERNÁNDEZ IGLESIAS, A. et al. Ozone postconditioning in renal ischaemia-reperfusion model. Functional and morphological evidences. **Nefrologia: Publicacion Oficial De La Sociedad Espanola Nefrologia**, v. 31, n. 4, p. 464–470, 2011.

FERNÁNDEZ-CUADROS, M. E. et al. Intra-articular ozone modulates inflammation, ameliorates pain and stiffness, improves function and has anabolic effect on knee osteoarthritis: a prospective quasiexperimental before-and-after study, 115 patients. **Revista de la Sociedad Española del Dolor**, v. 27, n. 2, p. 78, 2020.

GARRIDO, C. A.; SAMPAIO, T. C. F. V. S.; FERREIRA, F. DE S. Estudo comparativo entre a classificação radiológica e análise macro e microscópica das lesões na osteoartrose do joelho. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 46, n. 2, p. 155–159, abr. 2011.

GIOMBINI, A. et al. Comparison between intrarticular injection of hyaluronic acid, oxygen ozone, and the combination of both in the treatment of knee osteoarthrosis. **Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents**, v. 30, n. 2, p. 621–625, jun. 2016.

GIORDANO, R. et al. Serum Inflammatory Markers in Patients With Knee Osteoarthritis: A Proteomic Approach. **The Clinical Journal of Pain**, v. 36, n. 4, p. 229–237, abr. 2020.

GOMIERO, A. B. et al. Sensory-motor training versus resistance training among patients with knee osteoarthritis: randomized single-blind controlled trial. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 136, n. 1, p. 44–50, fev. 2018.

GREENE, M. A.; LOESER, R. F. Aging-related Inflammation in Osteoarthritis. **Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society**, v. 23, n. 11, p. 1966–1971, nov. 2015.

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**, v. 91 Suppl 1, p. 54–62, fev. 2009.

GUINGAMP, C. et al. Mono-iodoacetate-induced experimental osteoarthritis: a dose- response study of loss of mobility, morphology, and biochemistry. **Arthritis and Rheumatism**, v. 40, n. 9, p. 1670–1679, set. 1997.

GUPTON, M.; IMONUGO, O.; TERREBERRY, R. R. Anatomy, Bony Pelvis and Lower Limb, Knee. In: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.

GUVEN, A. et al. The efficacy of ozone therapy in experimental caustic esophageal burn. **Journal of Pediatric Surgery**, v. 43, n. 9, p. 1679–1684, set. 2008.

HAFEZ, A. R. et al. Knee osteoarthritis: A review of literature. **Phys Med Rehabil Int**, v. 1, n. 5, p. 8, 2014.

HART, D. J.; SPECTOR, T. D. The classification and assessment of osteoarthritis. **Bailliere's Clinical Rheumatology**, v. 9, n. 2, p. 407–432, maio 1995.

HONG, J. W.; NOH, J. H.; KIM, D.-J. The prevalence of and demographic factors associated with radiographic knee osteoarthritis in Korean adults aged ≥ 50 years: The 2010–2013 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. **PLoS ONE**, v. 15, n. 3, 20 mar. 2020.

HORGA, L. M. et al. Prevalence of abnormal findings in 230 knees of asymptomatic adults using 3.0 T MRI. **Skeletal Radiology**, v. 49, n. 7, p. 1099–1107, 2020.

HSU, H.; SIWIEC, R. M. Patellar Tendon Rupture. In: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.

INGBER, D. E.; WANG, N.; STAMENOVIĆ, D. Tensegrity, cellular biophysics, and the mechanics of living systems. **Reports on progress in physics. Physical Society (Great Britain)**, v. 77, n. 4, p. 046603, abr. 2014.

JUNEJA, P.; MUNJAL, A.; HUBBARD, J. B. Anatomy, Joints. In: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.

KATAGIRI, H.; MENDES, L. F.; LUYTEN, F. P. Definition of a Critical Size Osteochondral Knee Defect and its Negative Effect on the Surrounding Articular Cartilage in the Rat. **Osteoarthritis and Cartilage**, v. 25, n. 9, p. 1531–1540, set. 2017.

KIM, J. E. et al. Development and characterization of various osteoarthritis models for tissue engineering. **PLoS ONE**, v. 13, n. 3, 13 mar. 2018.

KIM, M.-J. et al. Association of the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) with Muscle Strength in Community-Dwelling Elderly with Knee Osteoarthritis. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 7, abr. 2020.

KIM, S.-J. et al. Effects of arthroscopic meniscectomy on the long-term prognosis for the discoid lateral meniscus. **Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy: official journal of the ESSKA**, v. 15, n. 11, p. 1315–1320, nov. 2007.

KIRKWOOD, R. N. et al. Análise biomecânica das articulações do quadril e joelho durante a marcha em participantes idosos. **Acta Ortopédica Brasileira**, v. 15, n. 5, p. 267–271, 2007.

KLINGER, H.-M. et al. Arthrodesis of the knee after failed infected total knee arthroplasty. **Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy: official journal of the ESSKA**, v. 14, n. 5, p. 447–453, maio 2006.

KNOB, B. et al. Métodos fisioterapêuticos utilizados na reabilitação do equilíbrio postural em indivíduos com osteoartrite: uma revisão sistemática. **ABCS Health Sciences**, v. 43, n. 1, 15 maio 2018.

KONTIO, T. et al. To what extent is severe osteoarthritis preventable? Occupational and non-occupational risk factors for knee and hip osteoarthritis. **Rheumatology (Oxford, England)**, 13 jun. 2020.

LOPES DE JESUS, C. C. et al. Comparison between intra-articular ozone and placebo in the treatment of knee osteoarthritis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study. **PLoS ONE**, v. 12, n. 7, 24 jul. 2017.

LOUATI, K. Marcadores Bioquímicos Articulares para Cartilagem, Osso, Degradação de Cartilagem, Remodelagem Óssea e Inflamação. p. 4, 2016.

MADRY, H. et al. Early osteoarthritis of the knee. **Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy: official journal of the ESSKA**, v. 24, n. 6, p. 1753–1762, jun. 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**, v. 25, n. 4, p. 672–679, 1 maio 2018.

MARCONCIN, P. et al. A randomized controlled trial of a combined self-management and exercise intervention for elderly people with osteoarthritis of the knee: the PLE2NO program. **Clinical Rehabilitation**, v. 32, n. 2, p. 223–232, fev. 2018.

MARKES, A. R.; HODAX, J. D.; MA, C. B. Meniscus Form and Function. **Clinics in Sports Medicine**, v. 39, n. 1, p. 1–12, jan. 2020.

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

MORAIS, S. V. DE et al. Osteoarthritis model induced by intra-articular monosodium iodoacetate in rats knee. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 31, n. 11, p. 765–773, nov. 2016.

MOURA, D.; MARQUES, P.; FONSECA, F. Meniscectomia parcial e risco de gonartrose. **Revista Portuguesa de Ortopedia e Traumatologia**, v. 24, n. 4, p. 277–288, dez. 2016.

MUSUMECI, G. et al. Osteoarthritis in the XXIst Century: Risk Factors and Behaviours that Influence Disease Onset and Progression. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 16, n. 3, p. 6093–6112, 16 mar. 2015.

OFFICER, A. et al. Ageism, Healthy Life Expectancy and Population Ageing: How Are They Related? **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 9, maio 2020.

OHKAWA, H.; OHISHI, N.; YAGI, K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. **Analytical Biochemistry**, v. 95, n. 2, p. 351–358, 1 jun.1979.

OLIVEIRA NETA, R. S. DE O. et al. Impact of a three-month resistance training program for elderly persons with knee osteoarthritis residing in the community of Santa Cruz, Rio Grande do Norte, Brazil. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 19, n. 6, p. 950–957, dez. 2016.

ONAL, O. et al. Prophylactic Ozone Administration Reduces Intestinal Mucosa Injury Induced by Intestinal Ischemia-Reperfusion in the Rat. **Mediators of Inflammation**, v. 2015, 2015.

ORITA, S. et al. Pain-related sensory innervation in monoiodoacetate-induced osteoarthritis in rat knees that gradually develops neuronal injury in addition to inflammatory pain. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 12, n. 1, p. 134, 16 jun. 2011.

OSMA RUEDA, J. L.; OLIVEROS VARGAS, A.; SOSA, C. D. Supracondylar femoral osteotomy and knee joint replacement during the same surgical procedure in a type A haemophiliac patient with knee flexion deformity and ankylosis. **The Knee**, v. 24, n. 2, p. 477–481, mar. 2017.

PACCA, D. M. et al. PREVALENCE OF JOINT PAIN AND OSTEOARTHRITIS IN OBESE BRAZILIAN POPULATION. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, v. 31, n. 1, 2018.

PATTERSON, B. E. et al. Patient-Reported Outcomes One to Five Years After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: The Effect of Combined Injury and Associations With Osteoarthritis Features Defined on Magnetic Resonance Imaging. **Arthritis Care & Research**, v. 72, n. 3, p. 412–422, 2020.

PHUA, J. K.-S.; RAZAK, H. R. B. A.; MITRA, A. K. Arthroscopic procedures could delay the need for a subsequent knee arthroplasty in older patients with end-stage osteoarthritis. **Journal of Orthopaedic Surgery (Hong Kong)**, v. 28, n. 1, p. 2309499020906745, abr. 2020.

PITCHER, T.; SOUSA-VALENTE, J.; MALCANGIO, M. The Monoiodoacetate Model of Osteoarthritis Pain in the Mouse. **Journal of Visualized Experiments: JoVE**, n.111, 16 2016.

RAAS, C. et al. Treatment and outcome with traumatic lesions of the olecranon and prepatellar bursa: a literature review apropos a retrospective analysis including 552 cases. **Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery**, v. 137, n. 6, p. 823–827, jun. 2017.

RADOMINSKI, S. C. et al. Osteoporose em mulheres na pós-menopausa. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 44, n. 6, p. 426–434, dez. 2004.

RAEISSADAT, S. A. et al. Intra-articular ozone or hyaluronic acid injection: Which one is superior in patients with knee osteoarthritis? A 6-month randomized clinical trial. **Journal of Pain Research**, v. 11, p. 111–117, 2018.

RAGHAVA NEELAPALA, Y. V.; BHAGAT, M.; SHAH, P. Hip Muscle Strengthening for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review of Literature. **Journal of Geriatric Physical Therapy (2001)**, v. 43, n. 2, p. 89–98, jun. 2020.

REZENDE, M. U. DE; GOBBI, R. G. Tratamento medicamentoso da osteoartrose do joelho. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 44, n. 1, p. 14–19, fev. 2009.

ROEMER, F. W. et al. Perspectives: The role of radiography and MRI in determining patient eligibility for clinical DMOAD trials of knee osteoarthritis. **Nature reviews. Rheumatology**, v. 14, n. 6, p. 372–380, jun. 2018.

ROOS, E. M.; ARDEN, N. K. Strategies for the prevention of knee osteoarthritis. **Nature Reviews. Rheumatology**, v. 12, n. 2, p. 92–101, fev. 2016.

RUHDORFER, A. et al. Reduction in Thigh Muscle Strength Occurs Concurrently but Does Not Seem to Precede Incident Knee Pain in Women: Data From the Osteoarthritis Initiative Cohort. **American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation**, v. 99, n. 1, p. 33–40, 2020.

SAKAMOTO, T. et al. Intraarticular injection of processed lipoaspirate cells has anti-inflammatory and analgesic effects but does not improve degenerative changes in murine monoiodoacetate-induced osteoarthritis. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 20, 19 jul. 2019.

SANTOS, M. L. A. D. S. et al. Desempenho muscular, dor, rigidez e funcionalidade de idosas com osteoartrite de joelho. **Acta Ortopédica Brasileira**, v. 19, n. 4, p. 193–197, 2011.

SEYAM, O. et al. Clinical utility of ozone therapy for musculoskeletal disorders. **Medical Gas Research**, v. 8, n. 3, p. 103–110, 25 set. 2018.

SILVA, J. M. DE S. et al. Muscle wasting in osteoarthritis model induced by anterior cruciate ligament transection. **PLoS ONE**, v. 13, n. 4, 30 abr. 2018a.

SILVA, W. F. et al. Análise de capacidade funcional após artroplastia total de joelho. Estudo transversal / Functional capacity analysis after total knee arthroplasty. Cross-sectional study. **Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**, v. 63, n. 1, p. 19–24, 8 maio 2018b.

SMITH, N. L. et al. Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. **Medical Gas Research**, v. 7, n. 3, p. 212–219, 17 out. 2017.

STANDRING, S. (ED.). **Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice, 41e**. Edição: 41 ed. New York: Elsevier, 2011.

SUN, B. H.; WU, C. W.; KALUNIAN, K. C. New developments in osteoarthritis. **Rheumatic Diseases Clinics of North America**, v. 33, n. 1, p. 135–148, fev. 2007.

TAVARES, D. R. B. et al. Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Knee Osteoarthritis Pain in Elderly Subjects With Defective Endogenous Pain-Inhibitory Systems: Protocol for a Randomized Controlled Trial. **JMIR Research Protocols**, v. 7, n. 10, 29 out. 2018.

THORLUND, J. B. et al. Changes in knee joint load indices from before to 12 months after arthroscopic partial meniscectomy: a prospective cohort study. **Osteoarthritis and Cartilage**, v. 24, n. 7, p. 1153–1159, 2016.

TURNER, M. N. et al. The Role of Resistance Training Dosing on Pain and Physical Function in Individuals With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. **Sports Health**, v. 12, n. 2, p. 200–206, abr. 2020.

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. **European Journal of Pharmacology**, v. 714, n. 1–3, p. 318–324, 15 ago. 2013.

VAN DER KRAAN, P. M. et al. Development of osteoarthritic lesions in mice by “metabolic” and “mechanical” alterations in the knee joints. **The American Journal of Pathology**, v. 135, n. 6, p. 1001–1014, dez. 1989.

VANNI, G. F.; STUCKY, J. M.; SCHWARSTMANN, C. R. Avaliação radiológica do espaço articular na artrose do quadril: estudo comparativo em decúbito e ortostatismo. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 43, n. 10, p. 460–464, out. 2008.

VIEBAHN-HÄNSLER, R.; LEÓN FERNÁNDEZ, O. S.; FAHMY, Z. Ozone in medicine: the low-dose ozone concept—guidelines and treatment strategies. **Ozone: science & engineering**, v. 34, n. 6, p. 408–424, 2012.

WANG, P. et al. Effects of Whole Body Vibration Exercise associated with Quadriceps Resistance Exercise on functioning and quality of life in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. **Clinical Rehabilitation**, v. 30, n. 11, p. 1074–1087, nov. 2016.

WANG, X. et al. Associations Between Knee Effusion-synovitis and Joint Structural Changes in Patients with Knee Osteoarthritis. **The Journal of Rheumatology**, v. 44, n. 11, p. 1644–1651, 1 nov. 2017.

WANG, X. et al. Effectiveness of intra-articular ozone injections on outcomes of post-arthroscopic surgery for knee osteoarthritis. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 15, n. 6, p. 5323–5329, jun. 2018.

WICHMANN, F. M. A. et al. Grupos de convivência como suporte ao idoso na melhoria da saúde. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 16, n. 4, p. 821–832, dez. 2013.

YANG, H.-Y. et al. Role of IL-17 gene polymorphisms in osteoarthritis: A meta-analysis based on observational studies. **World Journal of Clinical Cases**, v. 8, n. 11, p. 2280–2293, 6 jun. 2020.

ZHAO, Z. et al. Mechanotransduction pathways in the regulation of cartilage chondrocyte homeostasis. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 24, n. 10, p. 5408–5419, maio 2020.

ANEXOS

Anexo A.

“Capítulo omitido por questões de originalidade de produção científica”



UPF

UNIVERSIDADE
DE PASSO FUNDO

UPF Campus I - BR 285, São José
Passo Fundo - RS - CEP: 99052-900
(54) 3316 7000 - www.upf.br