

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

GABRIEL FELIMBERTI

MECANISMOS DE DOR
ENVOLVIDOS NA OSTEOARTRITE:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Passo Fundo

2022



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

GABRIEL FELIMBERTI

MECANISMOS DE DOR ENVOLVIDOS NA OSTEOARTRITE: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA

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): Prof^ª. Dr^ª. Charise Dallazem Bertol
Coorientador(a): Prof. Dr. Luiz Carlos Kreutz

Passo Fundo

2022

TERMO DE APROVAÇÃO



PPGEH

Programa de Pós-Graduação
em Envelhecimento Humano

Faculdade de Educação Física e Fisioterapia - FEFF

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

“MECANISMOS DE DOR ENVOLVIDOS NA OSTEOARTRITE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA”

Elaborada por

GABRIEL FELIMBERTI

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

Aprovada em: 25/08/2022
Pela Banca Examinadora

Handwritten signature of Charise Dallazem Bertol in black ink.

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

Handwritten signature of Luiz Carlos Kreutz in black ink.

Prof. Dr. Luiz Carlos Kreutz
Universidade de Passo Fundo – UPF/ESAN
Coorientador

Handwritten signature of Siomara Regina Hahn in black ink.

Profa. Dra. Siomara Regina Hahn
Universidade de Passo Fundo – UPF/PPGEH
Avaliadora Interna

Handwritten signature of Graciele Sbruzzi in blue ink.

Profa. Dra. Graciele Sbruzzi
Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS
Avaliadora Externa

Handwritten signature of Ana Luisa Sant'Anna Alves in black ink.

Profa. Dra. Ana Luisa Sant'Anna Alves
Universidade de Passo Fundo – UPF/PPGEH
Coordenadora do PPGEH

FICHA CATALOGRÁFICA

CIP – Catalogação na Publicação

F314m Felimberti, Gabriel
Mecanismos de dor envolvidos na osteoartrite : uma
revisão sistemática / Gabriel Felimberti. – 2022.
74 f. : il. ; 30 cm.

Orientadora: Profa. Dra. Charise Dallazem Bertol.
Coorientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Kreutz.
Dissertação (Mestrado em Envelhecimento Humano) –
Universidade de Passo Fundo, 2022.

1. Envelhecimento. 2. Osteoartrite. 3. Dor crônica.
4. Joelhos. I. Bertol, Charise Dallazem, orientadora.
II. Kreutz, Luiz Carlos, coorientador. III. Título.

CDU: 613.98

Catalogação: Bibliotecário Luís Diego Dias de S. da Silva – CRB 10/2241

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Dilceu e Lenice. Aos meus avós, Lucia Maria e Quinto Honorino (in memoriam), e a minha irmã, Isadora, pelo amor e apoio incondicional de sempre, por estarem presentes e por acreditarem em cada passo da minha trajetória até aqui.

Aos professores do PPGEH, especialmente à minha orientadora Charise Dallazem Bertol e coorientador Luiz Carlos Kreutz, que além de colaboradores diretos deste projeto, foram, acima de tudo, pessoas éticas e comprometidas para que pudéssemos realizar o melhor trabalho possível, com muita dedicação e empenho em cada etapa deste processo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pela vida e pela saúde, por me abençoar e me iluminar em cada etapa da minha vida, me concedendo forças para sempre seguir firme em busca dos meus objetivos.

À toda minha família, pais, avós e irmã, pelo amor, apoio e companheirismo de todas as horas. Por estarem presentes, mesmo à distância, em cada etapa até chegar aqui. Pelos ensinamentos, carinho e dedicação, que sempre foram uma fortaleza para que eu continuasse firme, sem desistir dos meus sonhos.

Aos meus amigos, que estiveram comigo nos momentos bons e ruins, que sempre me incentivaram a buscar o melhor e a nunca desistir. Aos meus pacientes, por confiarem no meu trabalho e me motivarem a estar sempre no mais alto nível.

A Universidade de Passo Fundo – UPF e ao Programa de Pós-Graduação em Envelhecimento Humano da Faculdade de Educação Física e Fisioterapia da Universidade de Passo Fundo, pela oportunidade de conduzir às pesquisas e fazer parte do programa através da bolsa UPF. Aos colegas Leonardo, Verônica, Ana Paula, Pamela, Karini e Marcos, por toda ajuda e suporte prestados. Por fim, aos professores do PPGEH, em especial, a minha orientadora, Prof^a. Dr^a. Charise Dallazem Bertol. Realizar este trabalho com a tua orientação, sempre com muito empenho, dedicação e humildade, foi enriquecedor para mim, além disso, você é uma pessoa iluminada e de um caráter ímpar, cresci muito como aluno e como pessoa durante toda minha trajetória. Ao meu coorientador, Prof. Dr. Luiz Carlos Kreutz, que sempre esteve disposto à auxiliar em cada etapa do processo, com muita dedicação e apoio. Foi um privilégio aprender contigo.

Muito obrigado!

EPÍGRAFE

**“Antes de curar alguém, pergunta-lhe se está disposto a desistir das coisas que o fizeram adoecer”
Hipócrates**

RESUMO

FELIMBERTI, Gabriel. **Mecanismos de dor envolvidos na osteoartrite**: uma revisão sistemática. 2022. 74 f. Dissertação (Mestrado em Envelhecimento Humano) - Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, 2022.

Introdução: Tendo em vista o processo de envelhecimento populacional, observa-se um aumento das patologias crônicas, entre elas, a osteoartrite (OA). Essa doença é caracterizada como uma patologia degenerativa de etiologia multifatorial, ocasionando dor e incapacidade funcional. **Objetivo:** Buscar na literatura quais são os principais mediadores/marcadores biológicos relacionados à dor na OA. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura utilizando os bancos de dados Medline, Pubmed, Web of Science, Biblioteca Virtual em Saúde e ScienceDirect, no período de 2011 a 2021. Foram selecionados 32 artigos contendo ensaios clínicos, ensaios em animais ou revisões que abordaram a relação da dor de OA e seus respectivos marcadores/mediadores biológicos envolvidos nesse processo. **Resultados:** Com base na análise dos estudos, ficou clara a relação das neurotrofinas fator de crescimento do nervo (NGF), fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e fator neurotrófico derivado de células gliais (GDNF), bem como das interleucinas, principalmente TNF-alfa e IL-6, durante todo o processo algíco da patologia, prospectando um aumento no nível das neurotrofinas e um envolvimento direto das interleucinas nas cascatas inflamatórias a nível articular (SNP), da mesma forma no SNC, com a contribuição da micróglia e os astrócitos na manutenção da dor neuropática. A identificação de todos estes eventos biológicos durante a evolução da doença poderá facilitar um melhor manejo da dor. **Conclusão:** Inúmeros mediadores biológicos e marcadores inflamatórios estão envolvidos na gênese da dor, oferecendo novos alvos para o desenvolvimento de terapias analgésicas e conseqüentemente novos tratamentos para a doença, visto que esse é o principal sintoma clínico da OA. Dessa forma, entender os mecanismos bioquímicos e fisiológicos de como ocorre a patologia, permite pensar em estratégias terapêuticas mais eficazes.

Palavras-chave: osteoartrite; dor crônica; joelho; neurofisiologia; ratos.

ABSTRACT

FELIMBERTI, Gabriel. **Pain mechanisms involved in osteoarthritis: a systematic review.** 2022. 74 f. Dissertation (Master's degree in Human Aging) - University of Passo Fundo, Passo Fundo, 2022.

Introduction: In view of the population aging process, there is an increase in chronic pathologies, including osteoarthritis (OA). This disease is characterized as a degenerative pathology of multifactorial etiology, causing pain and functional disability. **Objective:** To search in the literature which are the main mediators/biological markers related to pain in OA. **Methodology:** A systematic review of the literature was conducted using the Medline, Pubmed, Web of Science, Virtual Health Library and ScienceDirect databases from 2011 to 2021. Thirty-two articles containing clinical trials, animal trials or reviews addressing the relationship of OA pain and its respective markers/biological mediators involved in this process were selected. **Results:** Based on the analysis of the studies, it was clear the relationship of neurotrophins nerve growth factor (NGF), brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and glial cell-derived neurotrophic factor (GDNF), as well as interleukins, mainly TNF-alpha and IL-6, throughout the pain process of the pathology, prospecting an increase in the level of neurotrophins and a direct involvement of interleukins in inflammatory cascades at the joint level (SNP), in the same way in the CNS, with the contribution of microglia and astrocytes in the maintenance of neuropathic pain. The identification of all these biological events during the course of the disease may facilitate better pain management. **Conclusion:** Numerous biological mediators and inflammatory markers are involved in the genesis of pain, offering new targets for the development of analgesic therapies and consequently new treatments for the disease, since this is the main clinical symptom of OA. Thus, understanding the biochemical and physiological mechanisms of how pathology occurs allows us to think about more effective therapeutic strategies.

Keywords: osteoarthritis; chronic pain; knee; neurophysiology; rats.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Interações neurônio-gliais na medula espinhal para a amplificação da dor crônica.....	32
---	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Critérios práticos para a diferenciação da dor nociceptiva, dor neuropática e dor de sensibilização central não neuropática.....	28
--	----

LISTA DE SIGLAS

OMS	Organização Mundial da Saúde
OA	Osteoartrite
NO	Óxido nítrico
EROs	Radicais livres de oxigênio
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrogênio
O ₂ ⁻	Ânion superóxido
ONOO ⁻	Peroxinitrito
IFN	Interferon
IL	Interleucinas
IL-1	Interleucina 1
IL-β	Interleucina beta
IL-4	Interleucina 4
IL-6	Interleucina 6
IL-10	Interleucina 10
IL-13	Interleucina 13
TGF	Fatores de crescimento transformadores
SNP	Sistema nervoso periférico
SNC	Sistema nervoso central
OCG	Auto enxerto osteocondral
ACI	Implantação autóloga de condrócitos
MSCs	Células-tronco mesenquimais
IASP	Associação Internacional de Estudos da Dor
CS	Dor de sensibilização central não neuropática
Aδ	Fibras aferentes dos nociceptores
C	Fibras aferentes dos nociceptores

NGF	Fator de crescimento do nervo
ATP	Trifosfato de adenosina
MIA	Monoiodoacetato de sódio
BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro
TRPV1	Receptor potencial transitório subfamília V 1
NA+	Sódio
TrkA	Receptor quinase A
TrkB	Receptor quinase B
TrkC	Receptor quinase C
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities
VGSCs	Canais de sódio dependentes de voltagem
Nav1.8	Canal de sódio Nav1.8
A-803467	(5-4(-clorofenil) -N-(3,5-dimetoxifenil) furan-2-carboxamida
PA	Potencial de ação
DRG	Gânglio da raiz dorsal
5-HT	Serotonina
NA	Noradrenalina
NE	Norepinefrina
DA	Dopamina
GDNF	Fator neurotrófico derivado de células gliais
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
ATF-3	Fator de transcrição -3
NPY	Neuropeptídeo
GFAP	Proteína ácida fibrilar gliana
IBA-1	Fator de inflamatório de aoentrato
MMT	Ruptura meniscal medial
CREB	Proteína de vinculação de elementos

L3	Terceira vértebra lombar
L4	Quarta vértebra lombar
P38	Quinase proteica
B1/B2	Receptores de bradicinina
GAP43	Proteína associada ao crescimento
CGRP	Fibras nervosas
CD68+	Proteína
CD31+	Proteína
NF200+	Anticorpo neurofilamento
TH+	Fibras nervosas
TNF- α	Fator de necrose tumoral
mRNA	RNA mensageiro
DNIC	Controles inibitórios difusos
PAR-2	Proteína tipo 2
GB83	Antagonista do receptor gaba
FLIGRL	Agonista
AIA	Artrite induzida por adjuvante
MMP-13	Matriz metallopeptidase
AS1069562	Isômero de indeloxazina
LLLT	Terapia à laser de baixa intensidade
CI	Colagenase tipo II
ACL	Transecção do ligamento cruzado anterior
Ca V 3.2	Canais de cálcio 3.2
AINEs	Anti-inflamatórios não esteroides

LISTA DE SÍMBOLOS

β	Beta
Δ	Delta
+	Mais
-	Menos
α	Alfa
μ	Micro
N°	Número
/	Barra
-	Traço
=	Igual
%	Porcentagem

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	17
1.1	ORGANIZAÇÃO DO TEXTO	18
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	19
2.1	ENVELHECIMENTO HUMANO.....	19
2.2	OSTEOARTRITE	20
2.3	FISIOPATOLOGIA	21
2.4	TIPOS DE DOR.....	24
2.4.1	DOR NOCICEPTIVA	24
2.4.2	DOR NEUROPÁTICA	25
2.4.3	DOR DE SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL NÃO NEUROPÁTICA	26
2.4.4	DOR INFLAMATÓRIA	26
2.5	NEUROFISIOLOGIA DA DOR NA OSTEOARTRITE.....	28
2.5.1	FATOR DE CRESCIMENTO DO NERVO (NGF)	29
2.5.2	FATOR NEUOTRÓFICO DERIVADO DO CÉREBRO (BDNF).....	30
2.5.3	CITOCINAS	32
2.5.4	BLOQUEADORES DOS CANAIS DE SÓDIO	33
2.6	MONOAMINAS	34
3	PRODUÇÃO CIENTÍFICA I.....	36
4	Considerações finais.....	37
	REFERÊNCIAS.....	38

1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento da população mundial é reflexo da diminuição das taxas de natalidade e aumento na expectativa de vida. Essa mudança resultou em aumentos elevados de indivíduos com mais de 60 anos de idade (OMS, 2010). A estimativa da Organização Mundial da Saúde (OMS) é de que em 2050 16% da população total no mundo seja composta por pessoas acima de 65 anos, sendo esse percentual o dobro do que foi em 2010 (BEARD; OFFICER; CASSELS, 2016). Juntamente com o envelhecimento da população, surgem desafios para o sistema de saúde que, por sua vez, pressionam os sistemas de saúde e a previdência. Os avanços da saúde e tecnologias permitem que as pessoas tenham acesso a serviços públicos ou privados eficientes e tenham uma melhor qualidade de vida (MIRANDA; MENDES; SILVA, 2016).

É necessário minimizar as consequências do processo de envelhecimento, procurando manter o indivíduo funcionalmente ativo e independente pelo maior tempo possível. O processo do envelhecimento não é a única razão do declínio funcional, mas o principal fator de risco para o acúmulo de condições crônicas de saúde, que tendem a diminuir a funcionalidade e a qualidade de vida (MAIA et al., 2020).

Dentre as doenças crônicas relacionadas ao envelhecimento, destaca-se a osteoartrite (OA). Em virtude de haver pacientes assintomáticos, estima-se que 250 milhões de pessoas em todo o mundo sofrem de OA (HUNTER; BIERMA-ZEINSTRÄ, 2019). A prevalência de OA de joelho, articulação mais comumente acometida, aumentou significativamente nas últimas décadas e segue sua curva de crescimento, em parte devido ao aumento da prevalência de obesidade e demais fatores de risco, mas também de maneira independente, de outras causas. (NGUYEN et al., 2011). Calcula-se que a prevalência de OA de joelho entre adultos de 60 anos ou mais é de aproximadamente 10% nos homens e 13% nas mulheres (PRIMORAC et al., 2020).

Torna-se imprescindível compreender os mecanismos relacionados a dor e os mediadores biológicos envolvidos nesse processo, a fim de criar tratamentos com novos potenciais para uma intervenção mais eficaz nesta

patologia. Tendo em vista a complexidade de alterações que acompanham o envelhecimento, é de suma importância entender as principais incidências relacionadas a OA, sendo este o objetivo principal do trabalho, e assim criar medidas preventivas capazes de proporcionar melhores condições de saúde.

1.1 Organização do texto

A dissertação está organizada em 4 Capítulos. No Capítulo 1 encontra-se a Introdução. No Capítulo 2 é apresentada a revisão da literatura. A produção científica, com a metodologia, os resultados, a discussão e a conclusão, estão descritos no Capítulo 3. O Capítulo 4 traz as considerações finais da dissertação.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 *Envelhecimento Humano*

O envelhecimento é um fenômeno que pode ser analisado sob diferentes concepções (evolução, mecanismos) e em distintos níveis de organização (populações, indivíduos, tecidos / órgãos, células, macromoléculas). Segundo o livro *Evolutionary Biology of Aging*, essa definição refere-se a “um declínio persistente nos componentes de aptidão específicos da idade de um organismo devido à deterioração fisiológica interna” (MIKUŁA-PIETRASIK et al., 2021). Atualmente estamos vivenciando a maior mudança demográfica mundial. Significativas reduções na mortalidade, seguidas por reduções igualmente relevantes na fecundidade, levaram a uma duplicação da população mundial entre 1960 e 2000. Um crescimento de 2 a 4,5 bilhões é projetado para a metade do século atual, com um aumento concentrado nos países menos desenvolvidos do mundo (LEE, 2011). No Brasil, os panoramas atuais indicam que a população será de 253 milhões de habitantes até 2050, se tornando a quinta maior população do planeta (MIRANDA; MENDES; SILVA, 2016).

As alterações no envelhecimento relacionadas a função motora estão aumentando significativamente devido a fatores socioeconômicos, referente à melhoria das condições de vida, cuidados de saúde, etc. O processo de mortalidade causado por doenças intercorrentes (por exemplo, doenças infecciosas) foram substituídas por mortalidade e morbidade ocasionadas por lesões e doenças associadas ao envelhecimento (LARSSON et al., 2019).

Esse fenômeno demográfico traz significativas mudanças epidemiológicas, que implicam em novos desafios para os sistemas de saúde (CANÊDO; LOPES; LOURENÇO, 2018).

Idosos saudáveis são aqueles capazes de administrar a própria vida e determinar quando, onde e como ocorrerão suas atividades de lazer, vida social e trabalho, independentemente da presença de comorbidades, de forma autônoma e independente (RAMOS, 2003).

Uma das definições de envelhecimento bem-sucedido determina critérios biomédicos objetivos, baseados na ausência de doenças e incapacidades, manutenção da capacidade física e cognitiva e engajamento ativo com a vida (ROWE; KAHN, 1997).

2.2 Osteoartrite

A OA é a condição musculoesquelética progressiva mais comum de acometimento entre todas as articulações, afetando principalmente os quadris e joelhos como regiões de sustentação de peso predominantes. A OA do joelho é caracterizada por alterações estruturais predominantemente na cartilagem articular e no osso subcondral, mas também presente no coxim adiposo, Hoffa, sinóvia, ligamentos e músculos, caracterizando como uma doença articular completa (PRIMORAC et al., 2020).

A OA tem etiologia multifatorial e pode ser considerada o produto final de um conjunto de fatores sistêmicos e locais. Como principais causas, identifica-se a idade avançada, sexo feminino, sobrepeso e obesidade, lesões anteriores no joelho, uso repetitivo da articulação, densidade óssea, fraqueza muscular e frouxidão articular. Atenuar ou modificar esses fatores pode diminuir o risco de OA e prevenir a dor e a incapacidade subsequentes (ZHANG; JORDAN, 2010).

Os números da previdência social no Brasil retratam que a OA é responsável por 7,5% de todos os afastamentos do trabalho; se tornando a segunda doença entre as que fundamentam o auxílio-inicial, com 7,5% do total; é a segunda patologia em relação ao auxílio-doença (em prorrogação) com 10,5%; é a quarta a estabelecer aposentadoria (6,2%). Antecedida somente pelas doenças cardiovasculares, a OA representa nos Estados Unidos a segunda maior causa de invalidez, após às doenças cardiovasculares (MIRANDA; MENDES; SILVA, 2016).

Os sintomas da OA podem variar dependendo da causa e do local do problema. No joelho, a queixa mais comum é a dor ao redor da articulação. A dor pode ser maçante, aguda, constante ou intermitente, acompanhada de restrição da amplitude de movimento. O indivíduo pode ouvir sons de rangidos ou estalos, assim como fraqueza muscular. Inchaço, travamento e fraqueza do joelho são sintomas

comuns. Essas alterações, principalmente relacionadas à dor, geralmente se manifestam por dificuldade para andar, subir e descer escadas, realizar tarefas do dia a dia, bem como sentar e levantar, acarretando à diminuição da qualidade de vida (LESPASIO et al., 2017).

A OA de joelho pode ser tradicionalmente classificada por etiologia idiopática (ou seja, primária) ou secundária. A OA idiopática de joelho geralmente é localizada, mas pode ser expandida se envolver três ou mais locais da articulação. A OA de joelho também pode ser classificada quanto ao envolvimento anatômico da articulação principal (LESPASIO et al., 2017).

2.3 *Fisiopatologia*

A cartilagem articular é classificada como uma cartilagem do tipo hialina, tendo de 2 a 4 mm de espessura. Ao oposto da maioria dos tecidos, a cartilagem articular não possui vasos sanguíneos, nervos ou vasos linfáticos. É composta por uma matriz extracelular densa, tendo uma distribuição esparsa de células altamente especializadas denominadas condrócitos. É composta principalmente de água, colágeno e proteoglicanos, também com outras proteínas não colágenas e glicoproteínas presentes em menores quantidades (SOPHIA FOX; BEDI; RODEO, 2009). A cartilagem articular tem propriedades de reparo pobres devido a um número baixo de células encontradas no tecido, diminuição da taxa metabólica e fibras da matriz que limitam a divisão dos condrócitos e sua migração na cartilagem articular. O tratamento da cartilagem articular lesada representa um grande desafio devido à sua limitada capacidade de regeneração. Até o momento, não há tratamento eficaz universalmente aceito para cartilagem articular lesada ou danificada (KARUPPAL, 2017).

Entre as principais alterações metabólicas, considera-se que as taxas de síntese e de secreção de enzimas degradadoras da matriz cartilaginosa pelos condrócitos estão aumentadas. A atividade enzimática lisossômica e extra lisossômica também estão elevadas. Estas enzimas são as metaloproteases (colagenase,

estromelina e gelatinase) e hialuronidase que levam a: degradação dos agregados e perda de proteoglicanas da matriz; clivagem de ácido hialurônico e de condroitina 6-sulfato; produção de proteoglicanos incapazes de agregar; degradação do colágeno tipo II; degradação do arcabouço proteico da proteoglicana, ativação de outras enzimas, bem como pro-estromelina (degrada a matriz) e estromelina, que ativa a colagenase, que por sua vez destrói o colágeno o qual é, aparentemente, o fator principal na progressão da patologia e na destruição final da superfície articular (REZENDE et al., 2000).

A cartilagem passa a apresentar fissuras e ulcerações, diminuindo sua espessura, acarretando modificações do osso subcondral com neovascularização epifisária, acentuada atividade osteoclástica/osteoblástica, fissura do tecido ósseo com desenvolvimento de cistos e reações osteofitárias do osso subcondral adjacente. Já os condrócitos modificados secretam citocinas pró-inflamatórias (como interleucina-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa)), radicais livres e óxido nítrico (NO) em quantidade exacerbada, ocasionando à inflamação da sinóvia e à continuidade do processo inflamatório, além de um aumento da degradação da cartilagem articular (GIORGI, 2005).

O surgimento e a progressão da OA, bem como outras doenças degenerativas, estão relacionados à exposição permanente a compostos oxidantes. Em condições fisiológicas naturais, os condrócitos permanecem em estados com baixo provimento de oxigênio. Algumas das funções metabólicas dos condrócitos requerem níveis maiores de oxigênio, que são fornecidos pelo líquido sinovial. Estas células cartilaginosas, portanto, têm um metabolismo regulado e adaptado às condições anaeróbias e, em resposta a alterações na pressão parcial de oxigênio, estresse mecânico, mediadores inflamatórios e imunomoduladores, os condrócitos produzem níveis elevados de espécies reativas ao oxigênio (EROs). As principais EROs produzidas pelos condrócitos são o NO e o ânion superóxido (O_2^-) que pode gerar o surgimento de radicais derivados, como peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e peroxinitrito ($ONOO^-$). As EROs produzidas pelos condrócitos podem prejudicar a cartilagem e o líquido sinovial, diminuindo sua viscosidade. A produção de NO é estimulada pelo TNF- β , IL- β , interferon (IFN) - γ e lipopolissacarídeos e inibida por IL-4, IL-10, IL-13 e fatores de crescimento transformadores (TGF) - β . A produção em excesso de NO

contribui para a patogênese da OA crônica. O NO também pode influenciar na função dos condrócitos, levando a perda da matriz da cartilagem por indução de apoptose, inibição da síntese de colágeno tipo 2 e ativação da metaloproteinase da matriz (MANOTO; MAEPA; MOTAUNG, 2018).

O principal sintoma da OA é a dor na articulação. Após a fase aguda, cuja fisiopatologia é relativamente conhecida e os resultados terapêuticos mais satisfatórios, a dor crônica não traduz a magnitude da lesão tecidual e as intervenções ainda não são favoráveis. O desenvolvimento de novos métodos diagnósticos para a busca clínica da sensibilização central forneceu novas informações para a melhor compreensão da fisiopatologia da dor crônica. Estas novas descobertas demonstram que alterações funcionais no SNC e no SNP podem desempenhar um papel importante na manutenção da dor crônica. Entretanto, é notório que as possíveis causas de dor na OA são referentes ao aumento da pressão intraóssea, ocasionada pela congestão vascular do osso subcondral, desenvolvimento dos osteófitos, sinovite e inflamação, fibrose capsular, contratura e fraqueza muscular (CAMANHO; IMAMURA; ARENDT-NIELSEN, 2011).

Variados são os sintomas da OA na articulação do joelho, ressaltando o inchaço, crepitação, rigidez articular e limitação do movimento, sendo de vital importância a compreensão das interações anatômicas e fisiológicas durante a abordagem terapêutica (MARCONCIN et al., 2018).

O tratamento da cartilagem articular lesada ou danificada, ainda permanece sendo como um dos tecidos mais complexos de tratar. Existem inúmeras técnicas que foram desenvolvidas no passado com a finalidade de tratar a cartilagem articular danificada. Estes incluem: lavagem artroscópica e desbridamento, técnica de estimulação da medula óssea, autoenxerto osteocondral (OCG), implantação autóloga de condrócitos (ACI) e mais recentemente, células-tronco mesenquimais (MSCs) e ozonioterapia são utilizadas no tratamento de cartilagem articular lesada (MANOTO; MAEPA; MOTAUNG, 2018).

2.4 Tipos de dor

A Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) define a dor como uma experiência individual, sensorial e subjetiva, caracterizada por fatores mentais e físicos, combinados com uma variedade de outros sintomas (KRAUSE; BACKONJA, 2003).

A dor é um tema vasto e afeta praticamente todas as regiões do corpo de um indivíduo, de todas as idades, podendo ser originada de vísceras, articulações, patologias, dores neuropáticas, entre outras. A dor pode ser classificada com base na região do corpo envolvida, padrão de duração da ocorrência (aguda ou crônica), ou relacionada ao sistema do qual a alteração pode gerar a dor. Entretanto, sugere-se que a dor seja classificada com base em três características: sintomas, mecanismos e síndromes. Inicialmente, tanto o SNC quanto o SNP estão envolvidos no mecanismo e nas induções de todas as variações da percepção da dor. O SNP compreende gânglios e nervos que estão situados fora do cérebro e da medula espinhal, agindo principalmente para conectar o SNC a órgãos e membros em nosso corpo. Em contrapartida, o SNC é composto pela medula espinhal e pelo cérebro, sendo o principal responsável por interagir e compreender as informações enviadas do SNP e, após isso, coordenar todas as atividades em nosso organismo, antes de enviar estímulos e respostas aos órgãos efetores (YAM et al., 2018).

A fim de compreender melhor a educação em neurociência da dor, é de suma importância diferenciar os principais tipos de dor: nociceptiva, neuropática, inflamatória e dor de sensibilização central não neuropática (CS), também conhecida como dor catastrófica (WIJMA et al., 2016).

2.4.1 Dor nociceptiva

A nociceção é a resposta do sistema nervoso sensorial do nosso organismo a estímulos reais ou potencialmente danosos, podendo ser causada como o resultado de danos nos tecidos musculoesqueléticos, principalmente de natureza inflamatória, como traumas e doenças degenerativas (FINCO et al., 2016). As terminações sensoriais ativadas através destes estímulos são denominadas de nociceptores, sendo os principais responsáveis pelo primeiro estágio das percepções de dor. Em

especial, as fibras aferentes dos nociceptores (A δ) e fibras amielínicas (C) são dois tipos de nociceptores aferentes primários que respondem a estímulos nocivos apresentados em nosso corpo. Ambos possuem terminações nervosas livres que estão majoritariamente localizadas na pele, músculos, cápsulas articulares, ossos e alguns órgãos internos importantes. Eles são usados funcionalmente para detectar estímulos químicos, mecânicos e térmicos potencialmente prejudiciais que podem nos colocar em perigo (FINCO et al., 2016).

A dor nociceptiva pode ser classificada em dois tipos, dentre eles, a dor somática visceral (que também é categorizada em dois tipos: dor somática profunda e dor superficial). As fibras A δ e fibras C são encontradas especialmente em tecidos superficiais, como a pele, enquanto estruturas somáticas profundas, como articulações e músculos, são principalmente supridas pelas fibras C. As fibras A δ são ativadas através de estímulos térmicos ou mecânicos e geram em uma sensação de dor tipo picada de curta duração. Contudo, a ativação das fibras C é determinada por estímulos térmicos, mecânicos ou químicos, que frequentemente resultam em má localização e sensação de dor surda. Existem três funções principais para os receptores nos neurônios aferentes primários, que são a resposta excitatória, sensibilizante e inibitória (YAM et al., 2018).

2.4.2 Dor neuropática

Dor neuropática é classificada como “dor que surge como consequência de uma lesão ou doença que afeta o sistema somatossensorial”, podendo ser distinguida da dor CS pela falta de danos ao sistema nervoso (TREEDE et al., 2008).

A dor neuropática costuma estar associada à alodínia, uma sensibilização central à dor que é proveniente da estimulação repetitiva não dolorosa dos receptores. Gera uma resposta de dor a um estímulo classificado como não doloroso em condições normais, devido ao processo de sensibilização da referida estimulação contínua. Tal condição pode ser descrita como dor “patológica”, pois a dor neuropática na verdade não tem nenhuma fundamentação em termos de sistema de defesa do nosso corpo, e o quadro algíco pode ser na forma de sensação contínua ou em episódios esporádicos. As principais causas desse tipo de dor podem ser devido à inflamação ou doenças metabólicas. A sensibilização central desempenha uma

função relevante neste processo. A dor neuropática pode ser causada por lesão de nervo, afetando o sistema nervoso somatossensorial, podendo ser gerada por distúrbios do SNP ou SNC (YAM et al., 2018).

2.4.3 Dor de sensibilização central não neuropática

Outro ponto importante é relacionado a diferenciação entre dor nociceptiva e dor de sensibilização central não neuropática. A origem da dor de CS é mais provável de ser distinguida se a dor referida é desproporcional à natureza da lesão, chamada inclusive de “dor catastrófica”, e também, se encaixando em um dos dois critérios: a neuro-anatomicamente ilógica distribuição ou percepção da dor que não está de acordo com miótomos e dermatômos, ou, através de um índice generalizado de dor (diagrama corporal), que pode ser utilizado para mesurar a distribuição da dor mapeando os devidos locais do corpo (WIJMA et al., 2016).

A abordagem biopsicossocial tem sido amplamente influente no estudo da dor, uma vez que aumentou o conhecimento da dor além de um foco exclusivo em sua fisiopatologia.

O modelo biopsicossocial é aceito como uma das principais perspectivas para a compreensão e manejo interdisciplinar de distúrbios de dor crônica, e outras variáveis cognitivas, como catastrofização da dor, foram aceitas por modular os parâmetros relacionados à dor (PETRINI; ARENDT-NIELSEN, 2020).

2.4.4 Dor inflamatória

A inflamação é uma resposta biológica natural produzida pelos tecidos corporais como uma resposta aos estímulos nocivos para eliminar as células necróticas e dar início ao processo de reparo tecidual. A inflamação pode levar a três respostas principais: hiperalgesia, alodínia e dor simpática mantida (YAM et al., 2018).

A classificação deste tipo de dor pode ser dividida em dois tipos: dor crônica e dor aguda. A dor inflamatória aguda é geralmente intensa e ocorre por um período de tempo curto, sendo iniciada como resultado a estímulos nocivos que são normalmente mediados pelas fibras A δ . Plasma e leucócitos são acumulados no local da lesão para

auxiliar no processo inflamatório. Entretanto, a continuidade da inflamação, também denominada como dor inflamatória crônica, perdura além do período esperado de cicatrização, que é tipicamente mediada pelas fibras C. Existem mediadores produzidos no sítio da lesão, incluindo a serotonina, cininas, histamina, NGF, trifosfato de adenosina (ATP), glutamato, leucotrienos, NO e prótons. Durante o processo inflamatório, esses mediadores químicos são produzidos a partir dos tecidos necróticos e interagem para ativar os nociceptores dentro da área inflamada (YAM et al., 2018).

O quadro a seguir apresenta critérios práticos para a diferenciação da dor nociceptiva, dor neuropática e dor de sensibilização central não neuropática.

Quadro 1 - Critérios práticos para a diferenciação da dor nociceptiva, dor neuropática e dor de sensibilização central não neuropática.

Dor nociceptiva	Dor neuropática	Dor de sensibilização central não neuropática (CS)
Histórico de lesão aos tecidos de 6-8 semanas	História de uma lesão/doença do sistema nervoso ou pós traumática/dano pós cirúrgico para o SN	Sem histórico de lesão, dano ou doença do sistema nervoso
Diminuição gradativa da dor ocorrendo de forma natural	Identificação de exames para revelar uma anomalia do sistema nervoso	Sem diagnóstico através de exames
Dor relacionada ao dano tecidual ou dano potencial. Ex: entorse de tornozelo ou queimadura na mão	Relacionado a uma causa sistêmica, como derrame, herpes, diabetes ou alguma forma de lesão neurodegenerativa	Nenhuma causa médica para a dor estabelecida
Dor local, na maioria das vezes com sinais e sintomas bem determinados, como edema e hematoma	Dor e disfunção sensorial são neuroanatomicamente lógicos	A dor é neuroanatomicamente ilógica e não relacionada a fonte primária de nocicepção. Várias regiões de hiperalgesia
A dor é descrita como latejante, pontada ou dolorida	A dor é descrita como queimação, picada ou tiro	A dor é descrita como vaga e maçante

Fonte: (WIJMA et al., 2016).

2.5 Neurofisiologia da dor na osteoartrite

A OA é uma das causas mais frequentes de dor crônica, sendo o problema clínico mais comum da doença. Atualmente, essa patologia não tem uma intervenção unânime no meio científico para o seu tratamento, portanto, a terapia da dor é uma necessidade para desenvolver um melhor entendimento quanto ao seu manejo (SCHAIBLE, 2012).

Pesquisas sobre os mecanismos da dor da OA são relativamente novas. A princípio, a dor nas articulações causada por OA ocorre principalmente durante os movimentos e carga sobre a articulação, sendo essa dor, recorrida por atividades específicas. Estas são características pertencentes da dor nociceptiva, em estágios

avançados, ocorrendo mesmo ao repouso ou durante à noite, sendo assim, parece haver um crescimento gradual da dor com o progresso da OA. Além disso, a dor pode ocorrer acompanhada com quadros algícos em outros locais e distúrbios neurológicos (FELSON, 2009).

Ainda não há uma resposta exata sobre qual consequência articular da OA causa a dor, e, acredita-se que é improvável que a destruição da cartilagem de origem a esse processo, pois essa estrutura não é inervada. Há uma indicação que a dor surge principalmente da sinovite secundária e do comprometimento do osso subcondral (lesões medulares). Quando as lesões ósseas se tornam menores, a dor é reduzida e o risco de agravamento diminui, em contrapartida, a exacerbação de sinovite e derrames estão associados a um risco aumentado de dor crônica (SCHAIBLE, 2012).

Em relação aos eventos neurofisiológicos periféricos da dor, durante o processo inflamatório, nociceptores articulares são substancialmente sensibilizados por estímulos mecânicos na articulação (sensibilização mecânica) (SCHAIBLE et al., 2009). Em modelos de OA induzida por monoiodoacetato de sódio (MIA), o volume das aferências articulares é relacionado com a dose aplicada de MIA (SCHUELERT; MCDOUGALL, 2009).

Os estímulos nociceptivos aferentes são causados por mediadores inflamatórios clássicos, como prostaglandinas e citocinas, assim como outros reguladores, que serão abordados a seguir (SCHAIBLE; EBERSBERGER; NATURA, 2011).

2.5.1 Fator de crescimento do nervo (NGF)

O NGF é uma proteína neurotrófica fundamental para o crescimento, distinção e sobrevivência de neurônios aferentes simpáticos e sensoriais, que em mamíferos também inclui o BDNF. O NGF contribui para o fenótipo neuronal ao modular a distribuição axonal, a transcrição do gene, a liberação de neurotransmissores e a plasticidade sináptica. Além disso, o NGF desempenha um papel fundamental na modulação da nocicepção na idade adulta (BARKER et al., 2020).

Relacionado a dor na OA, o NGF é um mediador primordial para o desenvolvimento de nociceptores normais. No adulto, uma grande quantidade de nociceptores permanecem dependentes do efeito trófico do NGF, que é necessário para sua integridade e organização funcional. Esses neurônios manifestam receptores TrkA (receptor específico para NGF) (BARKER et al., 2020).

NGF eleva a liberação de mediadores de células inflamatórias. Tais mediadores, como bradicinina, histamina, ATP, serotonina e prótons, são liberados durante o processo inflamatório infiltrante ou lesão de células rompidas, sendo capazes de ativar receptores e canais iônicos encontrados no terminal nociceptor periférico, levando à despolarização neuronal e sensibilização que se manifesta como hipersensibilidade à dor (SCHAIBLE, 2012).

Em locais com potencial inflamatório, como exemplo a OA, inúmeros tipos de células produzem quantidades de NGF que podem afetar diretamente os neurônios. Longos períodos de exposição ao NGF aumentam a expressão de TRPV1 (receptor), receptores de bradicinina e canais de Na⁺. O NGF gera estímulos as células inflamatórias para liberar compostos de inflamação sendo considerada uma molécula chave para a função biológica do nociceptor (SCHAIBLE, 2012).

2.5.2 Fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF)

O BDNF é uma neurotrofina que executa inúmeras funções biológicas, incluindo sobrevivência neuronal, formação de neurônios e plasticidade sináptica (LUO et al., 2016). O BDNF também atua como um neuromodulador envolvido na hipersensibilidade nociceptiva no SNC, também é manifesto em sinoviócitos de indivíduos com OA e artrite reumatoide (KLEIN et al., 2012).

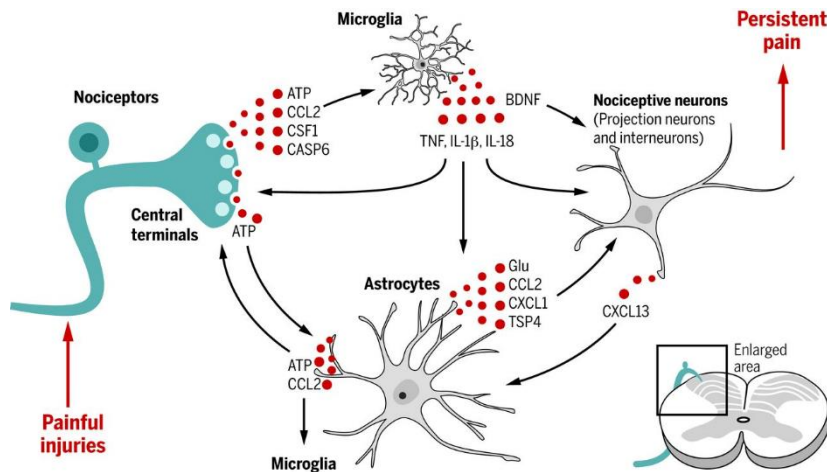
A quantidade de BDNF são alteradas em alguns quadros de dor persistentes, assim como na inflamação. O BDNF atua através de uma ligação ao receptor de alta afinidade da tropomiosina, receptor quinase B (TrkB) ou ao receptor de baixa afinidade p75, que pode ligar-se a todas as neurotrofinas. O papel do BDNF no SNC foi pesquisado em detalhes nos últimos anos, da mesma forma que a função das neurotrofinas como fatores importantes na OA. Níveis exacerbados de BDNF foram descobertos em células do líquido sinovial de indivíduos com OA, artrite reumatoide e

espondiloartrite. Além do mais, a expressão de TrkB foi evidenciada em condrócitos articulares e infiltrados inflamatórios nas articulações dos joelhos de camundongos induzidos por injeção local. Uma elevação da imunocoloração do BDNF em fibroblastos sinoviais e macrófagos no tecido sinovial de indivíduos com OA e artrite reumatoide em comparação com grupos controle saudáveis também foi relatado em outras pesquisas, mesmo sendo desconhecida a relação entre a expressão de BDNF em fibroblastos sinoviais (KLEIN et al., 2012).

A percepção sobre a dor, rigidez e funcionamento físico das articulações avaliado por meio do índice de Womac (Western Ontario and McMaster Universities) foi relacionada com os níveis de BDNF no plasma e líquido sinovial de pacientes com OA primária de joelho em comparação com indivíduos controle. Evidenciou-se que o BDNF plasmático foi significativamente aumentado em pacientes com OA de joelho quando comparados com controles saudáveis. A relação entre os níveis de BDNF no plasma e no líquido sinovial e os parâmetros clínicos foi investigada e, foi encontrada uma correlação positiva entre os níveis plasmáticos de BDNF e de dor autorreferida, sugerindo um papel das neurotrofinas nos efeitos mediadores da dor em pacientes com OA de joelho no estágio agudo do processo inflamatório articular (SIMÃO et al., 2014).

A figura 1 abaixo representa as interações neurônio-gliais na medula espinhal para a amplificação da dor crônica. Lesões dolorosas como a OA causam hiperatividade dos nociceptores e secreção de moduladores gliais de seus terminais centrais, levando à ativação da microglia e astrócitos no corno dorsal da medula espinhal. Após a ativação, a microglia e os astrócitos secretam neuromoduladores para conduzir a dor crônica, induzindo a plasticidade sináptica e neuronal. Neurônios pré e pós-sinápticos podem interagir com microglia e astrócitos (JI; CHAMESSIAN; ZHANG, 2016).

Figura 1 - Interações neurônio-gliais na medula espinhal para a amplificação da dor crônica.



Fonte: (JI; CHAMESSIAN; ZHANG, 2016).

2.5.3 Citocinas

As citocinas são classificadas como polipeptídeos ou glicoproteínas extracelulares. São produzidas por variados tipos de células no sítio da lesão ou patologia, além de serem geradas por células do sistema imunológico através da ativação de proteoquinases. Variados tipos de células secretam a mesma citocina, e uma única citocina pode atuar em diversos tipos de células, fenômeno denominado pleiotropia. As citocinas são redundantes em suas funções, ou seja, ações parecidas podem ser desencadeadas por diferentes citocinas. Frequentemente, a formação das citocinas ocorre em cascata, ou seja, uma citocina estimula suas células-alvo a produzir mais citocinas. Essas substâncias se conectam a receptores específicos, estimulando a ativação de mensageiros intracelulares que tem a função de regular a transcrição gênica. Dessa maneira, as citocinas influenciam a atividade, a diferenciação, a proliferação e a sobrevivência da célula imunológica, assim como regulam a produção e a funcionalidade de outras citocinas, que podem aumentar (pró-inflamatórias) ou atenuar (anti-inflamatórias) a resposta inflamatória local. Dentre as consideradas pró-inflamatórias, temos as interleucinas (IL) 1, 2, 6, 7 e TNF (OLIVEIRA et al., 2011).

As citocinas são mediadores fundamentais para guiar a resposta inflamatória aos locais de lesão, favorecendo a cicatrização adequada dos tecidos. Em

contrapartida, a produção excessiva das citocinas pró-inflamatórias a partir da lesão pode se manifestar sistematicamente através de distúrbios metabólicos (OLIVEIRA et al., 2011).

As ações dessas substâncias em relação a dor são extremamente interligadas. A dor e o sistema imunológico interagem mutuamente, tornando difícil determinar se o bloqueio da nocicepção colabora para a redução da produção de citocinas inflamatórias, ou o contrário, com a diminuição da formação de citocinas pró-inflamatórias resultando na atenuação da dor (SHAVIT; FRIDEL; BEILIN, 2006).

A teoria do ambiente pós trauma demonstra que a migração de leucócitos associados à inflamação é responsável por secretar mediadores químicos que geram dor. Entretanto, estudos recentes apontam que a função da resposta inflamatória na produção de dor não é limitada apenas a efeitos gerados pela migração de leucócitos (MILLER et al., 2009).

Assim sendo, entende-se que as citocinas pró-inflamatórias que participam do processo nociceptivo poder ter origem em células imunológicas, neuronais e glias, tanto no SNP quanto no SNC. Essas substâncias podem gerar efeitos em curto e longo prazo, como dor crônica, hiperexcitabilidade crônica e alterações na expressão fenotípica dos receptores de dor, processamento anormal dos nociceptores e exacerbação dos processos algícos. Esses efeitos são oriundos diretamente das citocinas ou por mediadores sob seu controle (MILLER et al., 2009).

2.5.4 Bloqueadores dos canais de sódio

Os canais de sódio dependentes de voltagem (VGSCs) são essenciais na regulação da excitabilidade das células nervosas e a alteração desses canais pode gerar padrões de disparo voluntário que sustentam a dor crônica. No sistema nervoso existem pelo menos nove tipos distintos de VGSC, sendo alguns responsáveis no processamento de informações nociceptivas. O VGSC Nav1.8 é um canal de sódio com distribuição restrita aos neurônios aferentes primários, e a maior parte dos aferentes primários contendo este canal impulsionam sinais nociceptivos para áreas de processamento de dor na medula espinhal. Entende-se que as modificações na expressão, tráfego e redistribuição de Nav1.8 após trauma, inflamação ou lesão neural

sejam os principais causadores para a sensibilização dos nervos aferentes e a produção de dor. A exclusiva distribuição deste canal de sódio nos neurônios nociceptivos o torna um alvo para o tratamento da dor. O direcionamento do canal de sódio Nav1.8 confirmou que este canal contribui para a nocicepção normal e patológica. Em um estudo, o composto A-803467 (5-4(-clorofenil)-N-(3,5-dimetoxifenil)furan-2-carboxamida) mostrou-se um potente e seletivo bloqueador dos canais de sódio Nav1.8 que foi descoberto para minimizar a dor em distintos modelos de ratos com dor neuropática e inflamatória quando administrado sistematicamente (SCHUELERT; MCDUGALL, 2012).

A abertura dos canais de sódio dependentes de voltagem gera os potenciais de ação (PAs) das fibras nervosas, entretanto, nem todos os canais de sódio estão envolvidos na disseminação axonal dos PAs. O canal Nav1.8, quase exclusivamente expresso em nociceptores periféricos, é encarregado pela maior parte da condução interna de PAs de corpos celulares de neurônios nos gânglios da raiz dorsal (neurônios DRG, a célula de neurônios sensoriais primários), e acredita-se que estejam envolvidos na geração de PAs nas terminações sensoriais (SCHAIBLE, 2012).

Em um estudo com modelos de ratos machos Wistar com OA induzida através de injeção de MIA, foi administrado A-803467, onde constatou-se reduções de disparos de aferentes articulares para a rotação nociva, reduzindo a hiperalgesia secundária nos modelos animais. Portanto, este composto não bloqueou a propagação de PAs, mas diminuiu a excitação das fibras por estímulos nocivos. Os canais de sódio Nav1.8 nos nociceptores articulares pode, portanto, ser útil para o tratamento da dor da OA, evitando os efeitos colaterais indesejados de bloqueios nervosos não seletivos (SCHUELERT; MCDUGALL, 2012).

2.6 *Monoaminas*

As monoaminas desempenham um papel importante na manutenção da homeostase do sistema nervoso, portanto, envolvidas na regulação do sistema de dor e, de fato, a alteração monoaminérgica central e periférica foi apresentada em certos tipos de dor, especialmente na dor neuropática (BRAVO et al., 2019).

O sistema monoaminérgico é essencial tanto no estado saudável quanto na modulação da dor, e na estabilidade entre as entradas excitatórias e inibitórias nas vias descendentes da dor, gerando analgesia. Entretanto, quando a dor biológica se transforma em dor patológica, este sistema sofre com alterações que contribuem para a sensibilização e manutenção da dor (BRAVO et al., 2019).

Sinais nociceptivos periféricos alcançam a medula espinhal e as mensagens de dor são transmitidas por impulsos ascendentes que visam, sobretudo, o tálamo, que integra as influências da porção anterior do cérebro. As projeções do tálamo, tem como alvo sub-regiões do córtex e da amígdala, onde os componentes sensoriais da dor são processados. Em conjunto a isto, as vias descendentes da dor monoaminérgica modulam a informação nociceptiva ascendente ao nível da medula espinhal. Essas modulações são mediadas principalmente pela serotonina (5-HT), noradrenalina (NA) e dopamina (DA), que podem representar alvos potenciais para tratamentos alternativos (BANNISTER; DICKENSON, 2016).

3 PRODUÇÃO CIENTÍFICA I

“CAPÍTULO OMITIDO POR QUESTÕES DE ORIGINALIDADE DE PRODUÇÃO CIENTÍFICA”

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O processo de envelhecimento está diretamente relacionado ao surgimento de doenças crônicas, levando em consideração as alterações fisiológicas naturais que acometem os indivíduos com idades avançadas. Dentre as principais patologias, destaca-se a OA, caracterizada por ser a doença musculoesquelética progressiva mais comum de acometimento entre todas as articulações. A dor, e, por consequência, as limitações funcionais, são os principais sintomas que comprometem as atividades de vida diárias e a qualidade de vida destes indivíduos.

Os números da previdência social no Brasil retratam que a OA é responsável por 7,5% de todos os afastamentos do trabalho; se tornando a segunda doença entre as que fundamentam o auxílio-inicial, com 7,5% do total; é a segunda patologia em relação ao auxílio-doença (em prorrogação) com 10,5%; é a quarta a estabelecer aposentadoria (6,2%).

O presente trabalho teve como objetivo principal reunir em uma revisão sistemática os principais marcadores e mediadores biológicos envolvidos na dor de OA. Dentre eles, podemos ressaltar que o NGF, o BDNF e o GDNF apresentam níveis elevados em quadros algícos de OA. Outras substâncias, como as ILs e os canais de cálcio, também apresentam alterações em estágios de dor de OA.

Como fisioterapeuta, destaco a importância de um trabalho voltado à pesquisa dos principais mecanismos relacionados à dor em indivíduos portadores de OA, visto que esse é o principal sintoma clínico de uma das patologias de maior acometimento entre os idosos, que ainda carece de tratamentos mais eficazes

Além disso, saliento a importância de ser incrementado em estudos futuros o acompanhamento multiprofissional dos profissionais de saúde, tendo em vista que, para tratamentos mais efetivos desses indivíduos, um maior conhecimento de todos quanto aos processos envolvidos na dor se faz necessário, este envolvimento interdisciplinar na busca por intervenções ideias, trará uma maior resolutividade e benefícios para os portadores de OA em relação as evidências e tratamentos atuais.

REFERÊNCIAS

ADÃES, S. et al. Injury of primary afferent neurons may contribute to osteoarthritis induced pain: an experimental study using the collagenase model in rats. **Osteoarthritis Cartilage**. v. 23, n. 6, p. 914-924, jun. 2015.

ADÃES, S. et al. Glial activation in the collagenase model of nociception associated with osteoarthritis. **Mol Pain**. v. 13, jan. 2017.

ALBERTO ALEXANDRE, E. B.; ANDREA ALEXANDRE, E. I. Disc Herniation and Knee Arthritis as Chronic Oxidative Stress Diseases: The Therapeutic Role of Oxygen Ozone Therapy. **Journal of Arthritis**, v. 04, n. 03, 2015.

ALCALDE, G. E. et al. Effect of aquatic physical therapy on pain perception, functional capacity and quality of life in older people with knee osteoarthritis: Study protocol for a randomized controlled trial. **Trials**, v. 18, n. 1, 2017.

ANZOLIN, A. P. et al. Effectiveness of topical ozonated oil in severe osteoarthritis: A randomised, triple-blinded, placebo-controlled study. **Complementary Therapies in Clinical Practice**, v. 43, p. 101351, 1 maio 2021.

ASHRAF, S. et al. Augmented pain behavioural responses to intra-articular injection of nerve growth factor in two animal models of osteoarthritis. **Ann Rheum Dis**. v. 73, n. 9, p. 1710-1718, sep. 2014.

ASHRAF S. et al. Selective inhibition of tropomyosin-receptor-kinase A (TrkA) reduces pain and joint damage in two rat models of inflammatory arthritis. **Arthritis Res Ther**. v. 18, n. 1, p. 97, 4 may 2016.

BAIK, J. H. Dopamine signaling in reward-related behaviors. **Frontiers in Neural Circuits**, v. 7, n. 152, p. 1–16, 11 out. 2013.

BANNISTER, K.; DICKENSON, A. H. What do monoamines do in pain modulation? **Current Opinion in Supportive and Palliative Care**, v. 10, n. 2, p. 143–148, 1 jun. 2016.

BARKER, P. A. et al. Nerve growth factor signaling and its contribution to pain. **Journal of Pain Research**, v. 13, p. 1223–1241, 2020.

BOCCI, V. et al. Studies on the biological effects of ozone: 8. Effects on the total antioxidant status and on interleukin-8 production. **Mediators of Inflammation**, v. 7, n. 5, p. 313–317, 1998.

BOCCI, V. et al. The usefulness of ozone treatment in spinal pain. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 9, p. 2677–2685, 15 maio 2015.

BRADFORD, 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, 7 maio 1976.

BRAVO, L. et al. Monoamines as Drug Targets in Chronic Pain: Focusing on Neuropathic Pain. **Frontiers in Neuroscience**, v. 13, n. 1268, 26 nov. 2019.

BREDESON, J. D, et al. Characterization and comparison of rat monosodium iodoacetate and medial meniscal tear models of osteoarthritic pain. **J Orthop Res**. 11 feb. 2018.

BURNHAM L. J.; DICKENSON A. H. The antinociceptive effect of milnacipran in the monosodium iodoacetate model of osteoarthritis pain and its relation to changes in descending inhibition. **J Pharmacol Exp Ther**. v. 344, n. 3 p. 696-707, mar. 2013.

CAI, Y. Q. et al. Optogenetic activation of brainstem serotonergic neurons induces persistent pain sensitization. **Molecular pain**, v. 10, n. 1, p. 70, 2014.

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

CANÊDO, A. C.; LOPES, C. S.; LOURENÇO, R. A. Prevalence of and factors associated with successful aging in Brazilian older adults: Frailty in Brazilian older people Study (FIBRA RJ). **Geriatrics and Gerontology International**, v. 18, n. 8, p. 1280–1285, 2018.

CORTES-ALTAMIRANO, J. L. et al. Review: 5-HT1, 5-HT2, 5-HT3 and 5-HT7 Receptors and their Role in the Modulation of Pain Response in the Central Nervous System. **Current Neuropharmacology**, v. 16, n. 2, p. 210, 2 jan. 2018.

COSTA, T. et al. Ozone therapy in knee osteoarthritis: A systematic review. **Acta Medica Portuguesa**, v. 31, n. 10, p. 576–580, 2018.

DAIF, E. T. Role of intra-articular ozone gas injection in the management of internal derangement of the temporomandibular joint. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 113, n. 6, p. e10–e14, 1 jun. 2012.

DRISCOLL, C. et al. Nociceptive Sensitizers Are Regulated in Damaged Joint Tissues, Including Articular Cartilage, When Osteoarthritic Mice Display Pain Behavior. **Arthritis Rheumatol**. v. 68, n. 4, p. 857-867, apr. 2016.

FELSON, D. T. Developments in the clinical understanding of osteoarthritis. **Arthritis Research and Therapy**, v. 11, n. 1, p. 203, 30 jan. 2009.

FERNÁNDEZ-CUADROS, M. E. et al. Intra-articular ozone modulates inflammation, ameliorates pain and rigidity, improves function and has anabolic effect on knee osteoarthritis: A prospective quasi-experimental before-and-after study, 115 patients.

Revista de la Sociedad Espanola del Dolor, v. 27, n. 2, p. 78–88, 1 mar. 2020.

FINCO, G. et al. Can urine metabolomics be helpful in differentiating neuropathic and nociceptive pain? a proof-of-concept study. **PLoS ONE**, v. 11, n. 3, p. e0150476, 1 mar. 2016.

GALIÈ, M. et al. The role of Nrf2 in the antioxidant cellular response to medical ozone exposure. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 16, p. 4009, 2 ago. 2019.

GARCÁ-RAMREZ, D. L. et al. Serotonin, dopamine and noradrenaline adjust actions of myelinated afferents via modulation of presynaptic inhibition in the mouse spinal cord. **PLoS ONE**, v. 9, n. 2, p. e89999, 28 fev. 2014.

GHILARDI J. R. et al. Neuroplasticity of sensory and sympathetic nerve fibers in a mouse model of a painful arthritic joint. **Arthritis Rheum**, v. 64, n. 7, p. 2223-2232, jul. 2012.

GOMES, L. M. R. S. et al. Effect of intra-articular dexmedetomidine on experimental osteoarthritis in rats. **PLoS One**. v. 16, n. 1, p. e0245194, jan. 2021.

GOWLER, P. R. W. et al. Peripheral brain-derived neurotrophic factor contributes to chronic osteoarthritis joint pain. **Pain**. v. 161, n. 1, p. 61-73, jan 2020.

HUNTER, D. J.; BIERMA-ZEINSTRA, S. Osteoarthritis. **The Lancet**, v. 393, n. 10182, p. 1745–1759, 27 abr. 2019.

ILIAKIS, E. et al. Is medical ozone safe when injected intra-articularly? A comparative histological study in rat. **International Journal of Ozone Therapy**, v. 7, n. 1, p. 7–15, 2008.

ÍNAL, M. et al. The effects of ozone therapy and coenzyme Q 10 combination on oxidative stress markers in healthy subjects. **Irish Journal of Medical Science**, v. 180, n. 3, p. 703–707, 22 jan. 2011.

JI, R. R.; CHAMESSIAN, A.; ZHANG, Y. Q. Pain regulation by non-neuronal cells and inflammation. **Science**, v. 354, n. 6312, p. 572–577, 4 nov. 2016.

KAROUZAKIS, E. et al. **Molecular and cellular basis of rheumatoid joint destruction** *Immunology Letters* Elsevier, , 15 jul. 2006.

KARUPPAL, R. Current concepts in the articular cartilage repair and regeneration. **Journal of Orthopaedics**, v. 14, n. 2, p. A1–A3, 2017.

KIM, J. Y. V. et al. Spinal dopaminergic projections control the transition to pathological pain plasticity via a D1/D5-mediated mechanism. **Journal of Neuroscience**, v. 35, n.

16, p. 6307–6317, 22 abr. 2015.

KLEIN, K. et al. ATP induced brain-derived neurotrophic factor expression and release from osteoarthritis synovial fibroblasts is mediated by purinergic receptor P2X4. **PLoS ONE**, v. 7, n. 5, p. 36693, 2012.

KHOTIB, J. et al. The change of proinflammatory cytokine tumor necrosis factor α level in the use of meloxicam in rat model of osteoarthritis. **J Basic Clin Physiol Pharmacol**. v. 30, n. 6, 14 dec. 2019.

KÖNING, C. et al. Involvement of peripheral and spinal tumor necrosis factor α in spinal cord hyperexcitability during knee joint inflammation in rats. **Arthritis Rheumatol**. v. 66, n. 2, p. 599-609, mar. 2014.

KRAUSE, S. J.; BACKONJA, M. M. Development of a neuropathic pain questionnaire. **Clinical Journal of Pain**, v. 19, n. 5, p. 306–314, set. 2003.

LARSSON, L. et al. Sarcopenia: Aging-related loss of muscle mass and function. **Physiological Reviews**, v. 99, n. 1, p. 427–511, 1 jan. 2019.

LEE, R. The outlook for population growth. **Science**, v. 333, n. 6042, p. 569–573, 29 jul. 2011.

LESPASIO, M. J. et al. Knee Osteoarthritis: A Primer. **The Permanente journal**, v. 21, p. 16–183, 2017.

LINDER, A. E. et al. A serotonergic system in veins: Serotonin transporter-independent uptake. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 325, n. 3, p. 714–722, jun. 2008.

LOCKWOOD, S. M. et al. Characterisation of peripheral and central components of the rat monoiodoacetate model of Osteoarthritis. **Osteoarthritis Cartilage**. v. 27, n. 4, p. 712-722, apr. 2019.

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, 2017.

LUCENA F.; MCDUGALL J. J. Pain responses to protease-activated receptor-2 stimulation in the spinal cord of naïve and arthritic rats. **Neurosci Lett**. v. 20, n. 739, p. 135391, nov. 2020.

LUO, C. et al. Peripheral Brain Derived Neurotrophic Factor Precursor Regulates Pain as an Inflammatory Mediator. **Scientific Reports**, v. 6, p. 27171, 2 jun. 2016.

MAIA, L. C. et al. Robust older adults in primary care: Factors associated with

successful aging. **Revista de Saude Publica**, v. 54, n. 35, 2020.

MALFAIT, A. M.; MILLER, R. J. Emerging Targets for the Management of Osteoarthritis Pain. **Curr Osteoporos Rep**. v. 14, n. 6, p. 260-268, dec. 2016.

MALFAIT, A. M.; MILLER, R. E.; BLOCK J. A. Targeting neurotrophic factors: Novel approaches to musculoskeletal pain. **Pharmacol Ther**. v. 211, p. 107553, jul. 2020.

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, 1 fev. 2018.

MEYER, P. J. et al. Contribution of dopamine receptors to periaqueductal gray-mediated antinociception. **Psychopharmacology**, v. 204, n. 3, p. 531–540, jun. 2009.

MIKUŁA-PIETRASIK, J. et al. Nontraditional systems in aging research: an update. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 78, n. 4, p. 1275–1304, 2021.

MILLAN, M. J. Descending control of pain. **Progress in Neurobiology**, v. 66, n. 6, p. 355–474, 2002.

MILLER, R. J. et al. Cytokine and chemokine regulation of sensory neuron function. **Handbook of Experimental Pharmacology**, v. 194, n. 194, p. 417–449, 2009.

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.

MURAI, N. et al. AS1069562, the (+) - isomer of indeloxazine, exerts analgesic effects in rat models of nociceptive pain. **Neurol Res**. v. 37, n. 6, p. 525-530, jun. 2015.

NAMBI, G. Does low level laser therapy has effects on inflammatory biomarkers IL-1 β , IL-6, TNF- α , and MMP-13 in osteoarthritis of rat models-a systemic review and meta-analysis. **Lasers Med Sci**. v. 36, n. 3, p. 475-484, apr. 2021.

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

NOORI-ZADEH, A. et al. Intra-articular ozone therapy efficiently attenuates pain in knee osteoarthritic subjects: A systematic review and meta-analysis. **Complementary Therapies in Medicine**, v. 42, n. 23, p. 240–247, 1 fev. 2019.

OGBONAA, A. C.; CLARK, A. K. Malcangio M. Development of monosodium acetate-induced osteoarthritis and inflammatory pain in ageing mice. **Age (Dordr)**. v. 37, n. 3, p. 9792, jun. 2015.

O'NEILL, T. W.; FELSON, D. T. Mechanisms of Osteoarthritis (OA) Pain. **Current Osteoporosis Reports**, v. 16, n. 5, p. 611–616, 2018.

OLIVEIRA, C. M. B. DE et al. Citocinas e dor. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 61, n. 2, p. 260–265, abr. 2011.

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 Musculoskelet Disord**. v. 16, n. 12, p. 134, jun. 2011.

PAOLUCCI, T. et al. Integration of focal vibration and intra-articular oxygen–ozone therapy in rehabilitation of painful knee osteoarthritis. **Journal of International Medical Research**, v. 49, n. 2, p. 1–12, 2021.

PAREDES, S. et al. An association of serotonin with pain disorders and its modulation by estrogens. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 22, p. 5729, 2 nov. 2019.

PARK, S. The effects of exercise of diverse intensities on the expression of TNF- α in the spinal cord in osteoarthritic rats. **Journal of the Korean Society of Physical Medicine**, v. 8, n. 4, p. 539-547, 2013.

PARK, S. J., Yong, M. S.; Na, S. S. et al. Effect of exercise on the expression of nerve growth factor in the spinal cord of rats with induced osteoarthritis. **J Phys Ther Sci**. v. 27, n. 8, p. 2551-2554, aug. 2015.

PERTOVAARA, A. **Noradrenergic pain modulation** **Progress in Neurobiology** Prog Neurobiol, , out. 2006. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17030082/>>. Acesso em: 13 jun. 2021

PETRINI, L.; ARENDT-NIELSEN, L. Understanding Pain Catastrophizing: Putting Pieces Together. **Frontiers in Psychology**, v. 11, p. 603420, 16 dez. 2020.

PEZET, S.; MCMAHON, S. B. Neurotrophins: mediators and modulators of pain. **Annu Rev Neurosci**. v. 29, p. 507-538, 2006.

POTVIN, S.; GRIGNON, S.; MARCHAND, S. Human evidence of a supra-spinal modulating role of dopamine on pain perception. **Synapse**, v. 63, n. 5, p. 390–402, 2009.

PRIMORAC, D. et al. Knee osteoarthritis: A review of pathogenesis and state-of-the-art non-operative therapeutic considerations. **Genes**, v. 11, n. 8, p. 1–35, 1 ago. 2020.

RAHMAN, W.; D'MELLO, R.; DICKENSON, A. H. Peripheral Nerve Injury-Induced Changes in Spinal α 2-Adrenoceptor-Mediated Modulation of Mechanically Evoked Dorsal Horn Neuronal Responses. **Journal of Pain**, v. 9, n. 4, p. 350–359, abr. 2008.

RAMOS, L. R. Determinant factors for healthy aging among senior citizens in a large city: the Epidoso Project in São Paulo. **Cadernos de saúde pública / Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública**, v. 19, n. 3, p. 793–798, 2003.

REZENDE, M. U. OF et al. Cartilagem Articular e Osteoartrose. **Acta Ortopédica Brasileira**, v. 8, n. 2, p. 100–104, 2000.

ROWE, J. W.; KAHN, R. L. Successful aging. **Gerontologist**, v. 37, n. 4, p. 433–440, 1 ago. 1997.

SAKURAI, Y. et al. Contribution of synovial macrophages to rat advanced osteoarthritis pain resistant to cyclooxygenase inhibitors. **Pain**, v. 160, n. 4, p. 895-907, apr. 2019.

SCHAIBLE, H. G. et al. Joint pain. **Experimental Brain Research**, v. 196, n. 1, p. 153–162, jun. 2009.

SCHAIBLE, H. G. Mechanisms of chronic pain in osteoarthritis. **Current Rheumatology Reports**, v. 14, n. 6, p. 549–556, dez. 2012.

SCHAIBLE, H. G.; EBERSBERGER, A.; NATURA, G. Update on peripheral mechanisms of pain: Beyond prostaglandins and cytokines. **Arthritis Research and Therapy**, v. 13, n. 2, p. 210, 28 abr. 2011.

SCHUELERT, N.; MCDUGALL, J. J. Grading of monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis reveals a concentration-dependent sensitization of nociceptors in the knee joint of the rat. **Neuroscience Letters**, v. 465, n. 2, p. 184–188, 13 nov. 2009.

SCHUELERT, N.; MCDUGALL, J. J. Involvement of Nav 1.8 sodium ion channels in the transduction of mechanical pain in a rodent model of osteoarthritis. **Arthritis Research and Therapy**, v. 14, n. 1, 7 jan. 2012.

SHARPLES, S. A. et al. Dopamine: A parallel pathway for the modulation of spinal locomotor networks. **Frontiers in Neural Circuits**, v. 8, n. JUNE, 16 jun. 2014.

SHAVIT, Y.; FRIDEL, K.; BEILIN, B. Postoperative pain management and proinflammatory cytokines: Animal and human studies. **Journal of Neuroimmune Pharmacology**, v. 1, n. 4, p. 443–451, dez. 2006.

SHIN, S. M. et al. Enhanced T-type calcium channel 3.2 activity in sensory neurons contributes to neuropathic-like pain of monosodium iodoacetate-induced knee osteoarthritis. **Mol Pain**, v. 16, jan. 2020.

SILVA, L. C. R. et al. NSAIDs induce peripheral antinociception by interaction with the adrenergic system. **Life Sciences**, v. 130, p. 7–11, 1 jun. 2015.

SIMÃO, A. P. et al. Involvement of BDNF in knee osteoarthritis: The relationship with inflammation and clinical parameters. **Rheumatology International**, v. 34, n. 8, p. 1153–1157, 2014.

SKLJAREVSKI, V. et al. Duloxetine versus placebo in patients with chronic low back pain: a 12-week, fixed-dose, randomized, double-blind trial. **J Pain**. v. 11, n. 12, p. 1282-1290, dec. 2010.

SOPHIA FOX, A. J.; BEDI, A.; RODEO, S. A. The basic science of articular cartilage: Structure, composition, and function. **Sports Health**, v. 1, n. 6, p. 461–468, nov. 2009.

SPASSIM, M. R. **Dissertação - Marcos Roberto Spassim - Mestrado em envelhecimento humano**, 2020.

STAUNTON C. A.; LEWIS R.; BARRET-JOLLEY R. Ion channels and osteoarthritic pain: potential for novel analgesics. **Curr Pain Headache Rep**. v. 17, n. 12, p. 378, dec. 2013.

TAKAHASHI, R. N. et al. Effects of SR141716A on cognitive and depression-related behavior in an animal model of premotor Parkinson's disease. **Parkinson's Disease**, v. 2010, p. 1–6, 2010.

TREEDE, R. D. et al. Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. **Neurology**, v. 70, n. 18, p. 1630–1635, 29 abr. 2008.

U. TIRELLI, C. CIRRITO, M. PAVANELLO, C. PIASENTIN, A. LLESHI, R. T. Ozone therapy in 65 patients with fibromyalgia: an effective therapy. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 23, n. 41, p. 1786–1788, 2019.

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 aug. 2013.

WIJMA, A. J. et al. Clinical biopsychosocial physiotherapy assessment of patients with chronic pain: The first step in pain neuroscience education. **Physiotherapy Theory and Practice**, v. 32, n. 5, p. 368–384, 3 jul. 2016.

YAM, M. F. et al. General pathways of pain sensation and the major neurotransmitters involved in pain regulation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 8, p. 2164, aug. 2018.

YAMADA E. F. et al. Photobiomodulation therapy in knee osteoarthritis reduces oxidative stress and inflammatory cytokines in rats. **J Biophotonics**. v. 13, n. 1, p.

201900204, jan 2020.

YANG, Y. et al. Comparison of early-stage changes of osteoarthritis in cartilage and subchondral bone between two different rat models. **PeerJ**. v. 8, p. e8934, 20 apr. 2020.

YILMAZ, O. et al. The effects of systemic ozone application and hyperbaric oxygen therapy on knee osteoarthritis: an experimental study in rats. **International Orthopaedics**, v. 45, n. 2, p. 489–496, 1 fev. 2021.

YONEDA, S. et al. Duloxetine ameliorates the impairment of diffuse noxious inhibitory control in rat models of peripheral neuropathic pain and knee osteoarthritis pain. **Neurosci Lett**. v. 729, p. 134990, 11 jun. 2020.

ZHANG, Y.; JORDAN, J. M. Epidemiology of osteoarthritis. **Clinics in Geriatric Medicine**, v. 26, n. 3, p. 355–369, ago. 2010.

ZHOU, M.; GEBHART, G. F. Inhibition of a cutaneous nociceptive reflex by a noxious visceral stimulus is mediated by spinal cholinergic and descending serotonergic systems in the rat. **Brain Research**, v. 585, n. 1–2, p. 7–18, 10 jul. 1992.



UPF

UNIVERSIDADE
DE PASSO FUNDO

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