

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

RODRIGO COSTA DE SALES MUNIZ

OSTEOARTRITE: UMA REVISÃO DE LITERATURA

São Luís

2017

RODRIGO COSTA DE SALES MUNIZ

OSTEOARTRITE: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão como requisito para obtenção do grau de Médico.

Orientadora: Prof^a Dra. Lyvia Maria Rodrigues de Sousa Gomes

São Luís

2017

COSTA DE SALES MUNIZ, RODRIGO.

OSTEOARTRITE: UMA REVISÃO DE LITERATURA / RODRIGO COSTA
DE SALES MUNIZ. - 2017.

36 f.

Orientador(a): Lyia Maria Rodrigues de Sousa Gomes.
Curso de Medicina, Universidade Federal do Maranhão,
São Luís, 2017.

1. Osteoartrite. 2. Revisão sobre osteoartrite. 3.
Tratamento da osteoartrite. I. Rodrigues de Sousa Gomes,
Lyia Maria. II. Título.

RODRIGO COSTA DE SALES MUNIZ

OSTEOARTRITE: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de conclusão de curso no formato de revisão de literatura apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão como pré-requisito para a obtenção do Grau de Médico.

Aprovada em ___ / ___ / _____

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Lyvia Maria Rodrigues de Sousa Gomes (Orientadora)

Doutora em Princípios da Cirurgia (FEPAR)

Prof. Dr. Plínio Cunha Leal (Examinador)

Doutor em Ciência Cirúrgica interdisciplinar (UNIFESP)

Prof. Dr. João Nogueira Neto (Examinador)

Doutor em Ginecologia (UNIFESP)

Profa. Adriana Lima dos Reis Costa (Examinadora)

Mestre em Saúde Materno Infantil (UFMA)

Dedico a Deus, pela força e coragem durante toda esta longa jornada.

Aos meus pais pela dedicação, ensinamentos, amor, compreensão e ternura.

Agradecimentos

Primeiramente a Deus por ter fornecido o dom da vida e ser provedor de todas as graças ao longo da minha vida, e não somente nestes anos como universitário.

Agradeço aos meus pais, Carlos Alberto Cruz Muniz e Alessandra Costa de Sales Muniz. Mãe, seu cuidado, esforço e dedicação me deram, em vários momentos, a esperança para seguir. Pai, sua presença significou segurança e certeza de que não estou sozinho nessa caminhada.

Agradeço as minhas irmãs, Verônica e Júlia, que por mais difícil que fossem as circunstâncias, sempre acreditaram no meu potencial.

Agradeço a minha avó Izabel e a minha bisavó Maria Cacilda, pessoas doces e amáveis, que diariamente me direcionavam palavras de incentivo e carinho e que cuidaram de mim todos esses anos, como um filho.

Aos meus tios, em especial Dr. Paulo Rogério Costa de Sousa, meu espelho de profissional, conselheiro. Que me ensinou como contornar os caminhos árduos que a vida nos impõe, como médicos e como cidadãos.

À minha namorada, Renata Oliveira Palhano, que tanto admiro, obrigado pela paciência diária e compreensão, pelo amor, por sempre estar ao meu lado nos momentos mais difíceis, desde o início, nestes 6 longos anos.

À minha orientadora, Profa. Lyvia Maria Rodrigues de Sousa Gomes, por sua tenacidade e amor à medicina, bem como exemplo de ética, honestidade e profissionalismo. Agradeço pela paciência na orientação e incentivo que tornaram possível a conclusão desta monografia.

A esta universidade, seu corpo docente, direção e administração que oportunizaram a janela que hoje vislumbro um horizonte superior, eivado pela acendrada confiança no mérito e ética aqui presentes.

Agradeço a todos os professores, corpo clínico dos hospitais que estagiei, profissionais que nas mais diversas funções e especialidades não mediram esforços

para proporcionar o conhecimento não apenas racional, mas a manifestação do caráter e afetividade da educação no processo de formação profissional, por tanto que se dedicaram a mim, não somente por terem me ensinado, mas por terem me feito aprender. A palavra mestre nunca fará justiça aos professores dedicados aos quais sem nominar terão os meus eternos agradecimentos.

Aos meus amigos de infância sempre estarão presentes em meu coração, apesar da distância física que a vida impôs.

Aos meus amigos e mestres do Colégio Batista Daniel de La Touche, pois aos seus lados passei muitos dos melhores momentos da minha vida, além das lições que levarei para sempre. Foi justamente no período de colegial que tive ciência de que meu destino seria aliviar o sofrimento do próximo como médico.

Aos amigos que fiz na medicina, em especial, Eric Costa que esteve junto comigo nesta árdua caminhada desde o início e por isso mesmo um dos responsáveis pela concretização deste trabalho, aos irmãos que o curso me presenteou Rodrigo Almeida, Marco Marinho, Danilo Dallago, Dinamara Rodrigues, Karina Acero, Ricardo de Carli, Audran Lardiner, Wysterkimbo, Luís Alfredo e Raimundo pelas alegrias, tristezas e dores compartilhadas durante o curso de medicina. Com vocês, as pausas entre um parágrafo e outro de produção melhora tudo o que tenho produzido na vida.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigado.

“Quem quer passar além do Bojador
tem que passar além da dor.”

Fernando Pessoa

Resumo

Introdução: A osteoartrite é definida pelo Colégio Americano de Reumatologia como um grupo heterogêneo de condições que induzem sinais e sintomas articulares dolorosos associados a defeitos na integridade da cartilagem articular. Trata-se da doença articular degenerativa mais comum em todo o mundo, afetando mais de 25% da população com idade acima de 18 anos. Sua etiologia é multifatorial. Diante da expressividade epidemiológica desta comorbidade, torna-se relevante aprofundar os conhecimentos e conceitos mais atuais acerca da osteoartrite. **Objetivos:** Revisar os principais aspectos a respeito da osteoartrite presentes na literatura médica. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão de literatura, com consulta às bases de dados PubMed e Scielo, entre junho de 2016 e abril de 2017. **Revisão de literatura:** A osteoartrite tem como principais fatores de risco idade avançada, lesões articulares prévias, obesidade e componentes genéticos. Seus critérios diagnósticos são clínicos e radiológicos, mas o seu sintoma mais marcante e característico é a dor, que pode levar a limitação funcional. Seu tratamento adequado envolve necessariamente medidas farmacológicas e não farmacológicas. Entre os fármacos, analgésicos e antiinflamatórios são fármacos com alto nível de evidência, porém cuja prescrição requer parcimônia com os potenciais efeitos adversos. Drogas modificadoras de doença(DMDOA) estão largamente em estudo na atualidade. Medidas não farmacológicas(atividade física, práticas integrativas, uso de bengalas e órteses) são essenciais ao bom manejo clínico da osteoartrite. **Considerações finais:** O exercício da medicina exige o conhecimento de extenso campo de comorbidades e, sobretudo, das mais prevalentes. Principalmente na atuação generalista, conhecer a osteoartrite deve agregar as nuances de diagnóstico, classificação e tratamento. Assim como até hoje tem sido, o estudo da osteoartrite deve ser continuamente esclarecido, visando o bem estar dos indivíduos acometidos por esta doença e a boa prática médica baseada em evidências.

Palavras-chave: osteoartrite; tratamento da osteoartrite; revisão sobre osteoartrite;

Abstract

Introduction: Osteoarthritis is defined by the American College of Rheumatology as a heterogeneous group of conditions that induce painful joint signs and symptoms associated with a defect in the integrity of articular cartilage. It is the most common degenerative joint disease in the world, affecting more than 25% of the population over the age of 18 years. Its etiology is multifactorial. Given the epidemiological expressiveness of this comorbidity, it becomes relevant to deepen the knowledge and the most current concepts about osteoarthritis. **Objectives:** To review the principles for osteoarthritis present in the medical literature. **Methodology:** This is a literature review, with reference to the PubMed and Scielo databases, between June 2016 and April 2017. **Review:** An osteoarthritis has as main risk factors advanced age, previous joint lesions, obesity And genetic components. Its diagnostic criteria are clinical and radiological, but its most striking and characteristic symptom is pain, which can lead to a functional limitation. Its treatment must necessarily involve pharmacological and non-pharmacological measures. Among drugs, analgesics and anti-inflammatories with a high level of evidence, its prescription requires parsimony with adverse potentials. Disease-modifying drugs (DMDOA) are widely under study today. Nonpharmacological measures (physical activity, integrative practices, use of walking sticks and orthotics) are essential for the clinical management of osteoarthritis. **Conclusions:** The practice of medicine requires the extensive field knowledge of comorbidities and, above all, the most prevalent ones. Mainly in the generalist performance, knowing the osteoarthritis should aggregate as nuances of diagnosis, classification and treatment. As for today has been, the study of osteoarthritis should be continuously clarified, aiming at the global health of the patients afflicted by this disease and a good medical practice in evidence.

Keywords: osteoarthritis; Treatment of osteoarthritis; Review on osteoarthritis;

Lista de ilustrações

Figura 1 - Desenho esquemático da fisiopatologia da osteoartrite	18
Quadro 1 - Critérios diagnósticos para o osteoartrite.....	25

Sumário

1	Introdução	13
2	Objetivos	15
2.1	Objetivo geral	15
2.2	Objetivos específicos	15
3	Metodologia	16
3.1	Delineamento do estudo	16
3.2	Coleta de dados	16
3.3	Análise e interpretação	16
3.4	Normatizações técnicas	16
3.5	Comitê de Ética e conflitos de interesse	16
4	Revisão de literatura	17
4.1	Definição e prevalência da osteoartrite	17
4.2	Etiologia e fatores de risco	19
4.2.1	Idade	19
4.2.2	Gênero	19
4.2.3	Fatores genéticos	20
4.2.4	Obesidade	21
4.2.5	Trauma e fatores ocupacionais	21
4.3	Fisiopatologia da osteoartrite	21
4.4	Mediadores inflamatórios na osteoartrite	22
4.5	Fisiopatologia da dor na osteoartrite	23
4.6	Diagnóstico	24
4.7	Tratamento	26
4.7.1	Tratamento farmacológico	26
4.7.1.1	Objetivos e principais classes medicamentosas	26
4.7.1.2	Aspectos moleculares	28
4.7.1.1	Drogas modificadoras de doença osteoartrite	29
4.7.2	Tratamento não farmacológico	31
4.7.3	Tratamento cirúrgico	32
5	Considerações finais	33
6	Referências	35

1 Introdução

A osteoartrite (OA) é a doença articular degenerativa mais comum em todo o mundo, afetando mais de 25% da população com idade acima de 18 anos (CHEN et al, 2017). Atualmente 40% dos adultos com idade superior a 70 anos sofre de OA de joelho. Destes, 80% apresentam limitações de movimento e em 25% a realização das atividades diárias está comprometida.

Neste momento, pelo menos 27 milhões de pessoas estão sendo atingidas pela osteoartrite nos EUA, representando um custo anual de aproximadamente 60 bilhões de dólares (FELSON,2004). Sua incidência aumenta com a idade, manifestando evidência radiográfica em 80% das pessoas após os 65 anos (CHARLIER et al, 2016).

Conceitualmente, a osteoartrite é definida pelo Colégio Americano de Reumatologia como um grupo heterogêneo de condições que induzem sinais e sintomas articulares dolorosos associados a defeitos na integridade da cartilagem articular em associação a alterações relacionadas ao tecido ósseo situado na margem articular (TEIXEIRA et al, 2009).

A etiologia da OA é multifatorial, trata-se de uma doença de progressão lenta, com alterações patológicas que incluem perda progressiva e destruição da cartilagem articular, espessamento do osso subcondral, formação de osteófitos, graus variáveis de inflamação da membrana sinovial, degeneração de ligamentos e meniscos do joelho e hipertrofia da cápsula articular (CHARLIER, et al 2016). Estas alterações na estrutura da cartilagem articular decorrem do desequilíbrio entre condroformação e condrodegeneração estimulado por cascatas de citocinas e produção de mediadores inflamatórios (TEIXEIRA et al, 2009).

A principal característica sintomatológica na OA é a dor crônica que geralmente se associa a rigidez e dificuldade de mobilidade, levando à incapacidade progressiva e ao prejuízo da qualidade de vida do paciente (CHARLIER,et al 2016).

O tratamento deve ter sempre uma abordagem multifatorial, pois cada vez é mais claro que a prescrição medicamentosa isolada não é suficiente para o controle ideal da doença. O tratamento clínico da OA é em grande parte paliativo, baseando-

se principalmente em uso de anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs), opioides, injeções de corticoides (POULET et al, 2016) e ainda mais recentemente a dexmedetomidina (AL-METWALLI et al, 2008; GURSOY et al, 2011). Em alguns indivíduos, apenas próteses podem oferecer ajuda ao longo prazo (POULET et al, 2016).

Dada a expressividade epidemiológica e o grau de limitação trazido a muitos indivíduos acometidos por esta comorbidade, torna-se relevante aprofundar os conhecimentos a respeito do tema. Desta forma, este trabalho busca revisar os principais aspectos presentes na literatura médica atual a respeito da osteoartrite.

2 Objetivos

2.1 Objetivo geral

- Revisar os principais aspectos a respeito da osteoartrite presentes na literatura médica.

2.2 Objetivos específicos

- Abordar o impacto epidemiológico da osteoartrite na população.

- Revisar e atualizar o tratamento farmacológico da osteoartrite.

- Conhecer e atualizar as medidas não-farmacológicas no tratamento da osteoartrite.

3 Metodologia

3.1 Delineamento do estudo

Este estudo constitui-se em uma revisão de literatura elaborada na Universidade Federal do Maranhão, entre os meses de junho de 2016 e abril de 2017.

3.2 Coleta de dados

Realizaram-se consultas aos artigos publicados entre 2000 e 2017 indexados nas bases de dados PubMed e Scielo. Na estratégia de busca, foram utilizados como descritores e palavras-chave os termos “Osteoartrite”, “Osteoarthritis”, “Osteoarthritis revision” e suas possíveis combinações, em Língua Portuguesa e Língua Inglesa. Por meio da avaliação dos títulos dos trabalhos, realizou-se uma triagem de todos os artigos que tinham relação com o tema, constituindo um total aproximado de 2900 artigos nas referidas plataformas.

3.3 Análise e interpretação

Depois de pré-selecionadas as referências, procedeu-se uma avaliação mais detalhada sobre sua adequação e relevância ao tema proposto, por meio de leitura exploratória breve, bem como exclusão de trabalhos duplicados. Foram selecionadas, ao final, quinze referências. A seguir, iniciou-se a leitura seletiva das principais referências e fichamento seletivo, com interpretação das informações obtidas e apuração dos dados pertinentes a serem incluídos no trabalho.

3.4 Normatizações técnicas

A formatação contida neste trabalho obedece aos padrões técnicos estabelecidos pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

3.5 Comitê de Ética e conflitos de interesse

O delineamento do presente estudo não demanda aprovação pelo comitê de ética e não estão presentes conflitos de interesse.

4 Revisão de literatura

4.1 Definição e prevalência da osteoartrite

A osteoartrite pode ser definida como um grupo heterogêneo de condições que induzem sinais e sintomas articulares dolorosos associados a defeitos na integridade da cartilagem articular em associação a alterações relacionadas ao tecido ósseo situado na margem articular (TEIXEIRA et al, 2009).

Previamente, a osteoartrite chegou a ser entendida como uma consequência natural do envelhecimento. Hoje, entretanto, sabe-se que a osteoartrite é uma doença de progressão lenta, caracterizada por alterações como degeneração da cartilagem articular, inflamação da membrana sinovial, formação de osteófitos e esclerose do osso subcondral.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca de 15% a 20% da população mundial apresenta osteoartrite. Em indivíduos com mais de 65 anos, este percentual sobe para 70% da população. Dados ainda mais recentes (CHEN et al, 2017) apontam para prevalência superior a 25% da população em indivíduos adultos. Estes notáveis índices epidemiológicos fazem com que a osteoartrite seja considerada a doença musculoesquelética mais prevalente no mundo e a forma mais comum de doença articular. Sua expressividade epidemiológica, tende a aumentar, a melhora na expectativa de vida da população associada à maior prevalência da doença em faixas etárias mais avançadas pode resultar em maior incidência da osteoartrite no futuro (PEREIRA et al, 2011).

No Brasil, a prevalência da osteoartrite é de aproximadamente 16% da população geral. Entretanto, ao se estudarem grupos específicos, percebem-se números mais importantes: aos 75 anos de idade, por exemplo, estima-se que 85% das pessoas apresentem evidências clínicas ou radiológicas da doença (PECORA JR, HERNANDEZ AJ, CAMANHO GL, 2010).

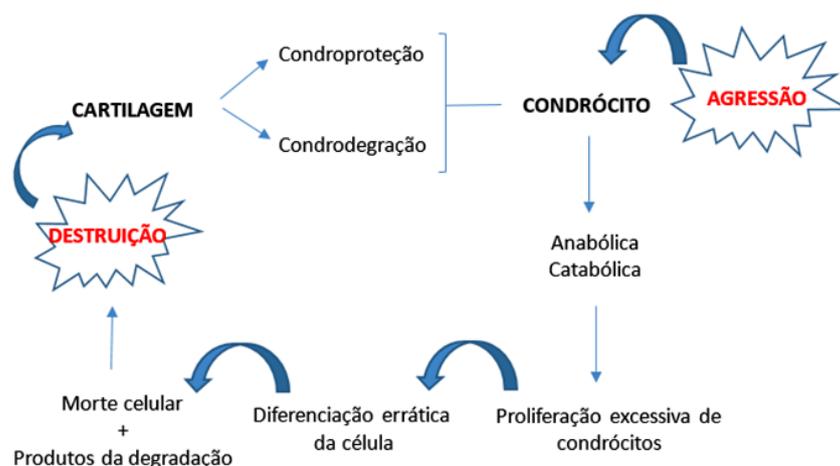
Clinicamente, a osteoartrite caracteriza-se por sintomas de dor e perda progressiva da função articular. Seu acometimento mais comum ocorre nas articulações dos joelhos, quadris, mãos e coluna vertebral (FIGUEREDO et al, 2011; BROOKS, 2006). Há maior prevalência no sexo feminino, principalmente após os 50

anos. Seus sintomas são frequentemente mais intensos na população feminina e causam morbidade importante, especialmente no que se refere à dor e a incapacidade funcional, que ocorrem em mais de 17% dos indivíduos com idade entre 65 e 74 anos. (ROSIS GR, MASSABKI PS, KAIRALLA M, 2010),

Percebe-se, assim, o caráter multifatorial da osteoartrite e a necessidade de compreender que cada grupo populacional potencialmente apresente diferença nas taxas de incidência e nos padrões de distribuição articular.

Uma limitação importante dos estudos a respeito da epidemiologia da osteoartrite são os métodos empregados em seu diagnóstico. A prevalência da doença sintomática, mostrada por estudos nos quais se utilizam tanto critérios radiológicos quanto clínicos (presença de sintomas como dor, rigidez etc), é menor, por exemplo, do que a osteoartrite apenas radiográfica, sem sintomatologia. Estatisticamente, a prevalência de osteoartrite radiográfica de joelhos está entre 19-28%, em adultos maiores de 45 anos, enquanto que a osteoartrite sintomática de joelhos é de 7%. (NEOGI, 2013).

Figura 1 - Desenho esquemático da fisiopatologia da osteoartrite



Ativ:

Fonte: O autor

4.2 Etiologia e fatores de risco

A patogênese da osteoartrite envolve múltiplas etiologias. São diversos fatores que, isoladamente ou em conjunto, podem representar um caminho para o desequilíbrio entre síntese e degeneração da cartilagem articular. Blagojevic et al (2009) realizaram uma extensa metanálise acerca dos fatores de riscos mais associados a osteoartrite, corroborando outras revisões sobre esse assunto, onde foram mencionados como fatores de risco mais impactantes, a idade avançada, lesões articulares prévias, obesidade, componentes genéticos e variações anatômicas de alinhamento articular.

4.2.1 Idade

Entre os fatores associados ao envelhecimento, estão as alterações em condrocitos e matriz extracelular, diminuição da espessura e densidade subcondral, sarcopenia e diminuição da capacidade regenerativa, rigidez de tendão, e o aumento da frouxidão ligamentar (BEAUMONT, 2009).

4.2.2 Gênero

A osteoartrite pode apresentar comportamentos distintos diante de cada um dos gêneros. De acordo com Johnson e Hunter (2014), o acometimento em joelhos e mãos é mais comum em mulheres do que em homens. Em outras articulações, como no quadril, não se apontam na literatura diferenças estatisticamente significantes.

Um item frequentemente mencionado ao se correlacionarem gênero e osteoartrite é o estrogênio. Evidências atuais sugerem uma forte associação entre este hormônio e remodelação óssea da cartilagem. A relação entre o estrogênio e osteoartrite, é apoiada por estudos genéticos que mostram uma relação entre polimorfismos de genes como ESR1, ESR2 e alterações em padrões radiológicos para osteoartrite. O gene ESR1 é responsável por codificar o receptor alfa de estrogênio, sendo um importante mediador na via de transdução intracelular de sinal. Sua proteína é expressa em células ósseas e condrocitos. (TANAMAS et al, 2011).

Chama, porém, tanta ou mais atenção do que o elo estrogênio e osteoartrite a associação entre a queda dos níveis deste hormônio e aumento da incidência da doença. A osteoartrite, assim como outros distúrbios ósseos, tal qual osteoporose, é mais comum após a menopausa. Este achado na literatura permite hipotetizar a respeito da relação entre o climatério, suas alterações hormonais e a osteoartrite.

Um fator limitante, entretanto, nesta análise é a idade. O climatério caracteristicamente inicia-se e mantém-se após a quarta década de vida. Assim, nesta etapa da vida, é possível questionar o que é mais preponderante para a abertura ou agravamento dos quadros de osteoartrite: a idade por si só, as alterações hormonais ou a soma destes e de outros fatores?

4.2.3 Fatores genéticos

É bem conhecido que existe uma importante contribuição genética para o desenvolvimento da osteoartrite, com hereditariedade estimada na ordem de 40-60% para joelho, quadril e mão. Um possível fator influente sobre a intensidade do quadro algico na presença de doença articular é a sensibilidade individual do paciente à dor. Tem sido mostrado que há uma forte influência genética na sensibilidade à dor periférica em osteoartrite. (VALDES, SPECTOR, 2010).

O gene TRPV₁ é um membro da grande família de canais catiônicos não seletivos e está presente em uma subpopulação de neurônios sensoriais aferentes primários. Existe uma associação importante entre este gene e a sensação dolorosa. Notavelmente, os estímulos inflamatórios sensibilizam o TRPV₁, em um processo que contribui para hipersensibilidade à dor (VALDES et al, 2011).

O gene PACE₄, também é relatado no desempenho de importante papel nos sintomas associados à osteoartrite, bem como na degradação da cartilagem articular. Estudos mostram que uma variação genética no gene que codifica PACE₄, o PCSK₆, confere uma proteção contra dor em pacientes com osteoartrite. O PCSK₆, é o montante do CHSY₁, um gene que codifica o sulfato de condroitina, bastante utilizado no tratamento da osteoartrite, por suas propriedades anti-inflamatórias (MALFAIT et al, 2012).

4.2.4 Obesidade

A relação entre obesidade e osteoartrite não pode exclusivamente ser explicada por fatores genéticos, já que fatores metabólicos, mecânicos e endócrinos também estão inseridos neste contexto. Os dados antropométricos de circunferência abdominal (CA) e índice de massa corpórea (IMC) são usados para determinar a relação entre obesidade e doenças crônico-degenerativas. Resultados de estudos epidemiológicos têm mostrado de maneira consistente que pessoas obesas apresentam risco aumentado para o desenvolvimento da osteoartrite de joelho, em relação às não-obesas. Indivíduos com IMC entre 30 e 35 kg/ m² apresentam risco cinco vezes maior para osteoartrite do joelho do que as pessoas com IMC < 25 kg/m².

Além dos fatores mecânicos, a obesidade traz por si só repercussões endocrinológicas e inflamatórias. O ambiente metabólico em um indivíduo obeso é caracteristicamente inflamatório. Citocinas associadas ao tecido adiposo, incluindo adiponectina, leptina e resistina podem influenciar a osteoartrite através da degradação direta da articulação ou pelo controle de processos inflamatórios locais. (CHACUR et al, 2008; HAN et al, 2013).

4.2.5 Trauma e fatores ocupacionais

A história prévia de lesões no joelho tem sido apontada como um fator de risco importante para o desenvolvimento de osteoartrite de joelho, independente do desenho do estudo e da definição de lesão no joelho. Insultos biomecânicos locais interagem com fatores predisponentes desencadeando ou agravando a doença articular. Muitas lesões no joelho podem ser prevenidas por medidas profiláticas, implicando em mais iniciativas para reduzir o risco de lesões no ambiente de trabalho ou doméstico. (APOLD et al, 2014, MUTHURI et al, 2011).

4.3 Fisiopatologia da osteoartrite

A cartilagem tradicionalmente é mais estudada na osteoartrite devido à grande destruição encontrada em estudos patológicos e de imagem, assim como devido a imensa quantidade de processos biológicos nela ativados. Eventos importantes que ocorrem na cartilagem incluem o desbalanço metabólico e o

surgimento de sinalizadores de degradação, estimulados por cascatas de citocinas e a produção de mediadores inflamatórios.

A cartilagem articular, um ambiente aparentemente estático, é, na realidade, um resultado dinâmico do equilíbrio entre a condroformação e a condrodegeneração.

O desequilíbrio entre a formação e degeneração de condrócitos leva a alterações intra-articulares, decorrentes desses fenômenos de hiperatividade funcional celular, e provocam uma sinovite persistente responsável por provocar dor e incapacidade funcional osteoarticular. (TEIXEIRA et al, 2009)

Neste processo inflamatório, estão envolvidos níveis aumentados de citocinas inflamatórias, como a interleucina 1 β (IL-1 β) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Este, por sinal, diminui a síntese de colágeno e aumentam produção de mediadores catabólicos, como metaloproteinases (MMPs) e outras substâncias inflamatórias. Agentes como interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8), prostaglandina E2 (PGE2) e óxido nítrico (NO) são também atuantes no processo inflamatório subjacente à osteoartrite. (REZENDE et al, 2013)

Após uma agressão, os condrócitos respondem inicialmente com uma resposta anabólica, representada pelo aumento da síntese dos fatores do crescimento. Ao mesmo tempo ocorrem também processos catabólicos, como aumento de proteases e citocinas inflamatórias. A proliferação excessiva dos condrócitos leva a uma diferenciação errática da célula, na qual os condrócitos anormais produzirão uma matriz também anormal, além de sofrerem apoptose. Sendo assim, todos esses agentes oxidantes são causadores de dois importantes eventos patogênicos característicos dos condrócitos osteoartríticos: senescência prematura e apoptose. (LOESER RF, 2009), (PECORA, HERNANDEZ, CAMANHO, 2010).

4.4 Mediadores inflamatórios na osteoartrite

Os níveis de citocinas pró-inflamatórias, incluindo a IL-1 β , TNF- α e IL-6, são elevados na osteoartrite. Estas citocinas contribuem para a patogênese da osteoartrite através de vários mecanismos, incluindo a regulação negativa de eventos anabólicos, estímulo de resposta inflamatória e regulação positiva para eventos catabólicos. Estes efeitos resultam em alteração da homeostasia e danos

estruturais à articulação osteoartrite. (TEIXEIRA et al, 2009, LOESER RF, 2009, PECORA, HERNANDEZ, CAMANHO, 2010, REZENDE UM, CAMPOS GC, PAILO AF, 2013)

As citocinas pró-inflamatórias, que geralmente são também catabólicas, incluem IL-1-alfa e IL-1 beta, TNF- α , IL-6, fator inibidor da leucemia (LIF), a oncostatina-M (OSM), IL-8, IL 17, e IL-18. As citocinas anti-inflamatórias, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, IL-1 antagonistas do receptor (IL-1ra), e o interferon (IFN- γ), são classificados como inibidores de citocinas, uma vez que pode bloquear as ações de citocinas catabólicas. Está bem estabelecido que IL1- β e TNF- α regulam negativamente a síntese de componentes principais da matriz extracelular (ECM) por inibição da atividade anabólica da condrócitos.

Na cartilagem, o colágeno do tipo II, triplo helicoidal altamente reticulado, é o principal componente da ECM. Em estudos de cultura de células, o tratamento com IL1- β reduz a expressão do colágeno tipo II em condrócitos isolados de várias espécies. A expressão de agregano, um importante componente estrutural da cartilagem, é também inibida em condrócitos tratados com IL1- β . O efeito supressor de IL1- β na síntese de proteoglicano em condrócitos de rato, parece ser mediado através da supressão de β -1,3-glicuroniltransferase I, a enzima chave na biossíntese de glicosaminoglicanos ligados ao núcleo de proteínas agregano.

De forma semelhante, o TNF- α também tem se mostrado como supressor da síntese de proteoglicano, proteína de ligação do colágeno tipo II em condrócitos. IL1- β e TNF- α também estimulam condrócitos para liberar várias enzimas proteolíticas, entre os quais estão as matrizes metaloproteinases (MMPs): MMP-1 (colagenase intersticial), MMP-3 (estromelina 1) e MMP-13 (colagenase 3). Estas três proteases são reguladoras-chave da destruição da cartilagem, fazendo da terapia anticitocina, especialmente aquela que tem como alvo IL1- β e TNF- α , uma estratégia atraente para neutralizar a osteoartrite.

4.5 Fisiopatologia da dor na osteoartrite

Os mecanismos de dor na osteoartrite ainda não são claros, mas a sensibilização de nociceptores na sinóvia, cápsula e osso subcondral provavelmente contribuem para a iniciação e manutenção da dor. Terminações nervosas livres

foram identificados em sinóvia de ratos e humanos, provavelmente desempenhando um papel importante na dor articular (AHAMED et al, 2012).

No osso subcondral do joelho de pacientes com osteoartrite encontra-se uma expressão aumentada de mediadores da dor, tais como a substância P (AHMED et al, 2012).

Na medula espinhal, o TNF- α e a IL-1 β provocam aumento da atividade dos receptores NMDA, enquanto a IL-1 β e a IL-6 inibem as correntes iônicas induzidas por GABA e glicina nos nociceptores da lâmina-II de Rexed, o que demonstra que essas citocinas pró-inflamatórias favorecem o aumento da excitabilidade dos neurônios. O TNF- α também reduz a expressão do gene transportador de glutamato e a recaptação de glutamato por outros transportadores gliais, estimulando o processamento tóxico espinhal (KAWASAKI, et al, 2008). Nos neurônios do hipocampo, o TNF- α promove maior expressão da subunidade GluR1 de receptores AMPA na superfície celular. Esse fato é acompanhado por uma redução da subunidade GluR2, que, supostamente, é o resultado do aparecimento rápido de canais AMPA/KA permeáveis ao cálcio e da menor concentração de receptores AMPA impermeáveis ao cálcio na membrana neuronal. O aumento na expressão de receptores AMPA é mediado por FNTR1 e demanda a ação da inositol trifosfato quinase. Essas mudanças provocadas na densidade dos receptores AMPA induzidas pelo TNF- α glial podem ser responsáveis pelo rearranjo das sinapses neuronais (SOMMER, WHITE, 2010).

4.6 Diagnóstico

O sintoma mais característico da osteoartrite é a dor. Este é o principal motivo que impulsiona as pessoas buscarem atendimento médico. A experiência da dor na osteoartrite de joelho em particular é reconhecida tipicamente como uma dor intermitente, em peso, evoluindo para uma dor crônica mais persistente, possivelmente associada a limitações de movimento e alterações anatômicas articulares e periarticulares.

Além da dor crônica e dos outros achados clínicos, esses indivíduos evoluem com alterações histológicas das estruturas que compõem a articulação, como erosão do osso subcondral e sinovite, assim como alterações radiológicas que

podem se manifestar como esclerose subcondral e osteofitose. (TEIXEIRA et al, 2009; AHMED et al, 2012; NEOGI, 2013).

De acordo com a Sociedade Americana de Reumatologia, o diagnóstico da osteoartrite de joelho é baseado em parâmetros clínicos e radiológicos (PECORA et al, 2010):

Quadro 1- Critérios diagnósticos para osteoartrite

Critérios Clínicos	Critérios clínicos e radiológicos
1. Presença de dor nos joelhos na maior parte dos dias do último mês;	1. Dor nos joelhos na maior parte dos dias do último mês;
2. Crepitação na movimentação ativa;	2. <u>Osteófitos</u> observados na radiografia
3. Rigidez matinal com duração menor que 30 minutos;	3. Derrame articular;
4. Idade superior a 38 anos;	4. Idade superior a 40 anos;
5. Alargamento ósseo ao exame físico do joelho	5. Rigidez matinal com duração inferior a 30 minutos
	6. Crepitação em movimentação ativa

Fonte: PECORA et. al, 2010

O diagnóstico de osteoartrite estará presente quando houver associação dos critérios clínicos 1+2+3+4, ou 1+2+5 ou 1+4+5. Quando estiverem presentes os critérios clínicos e radiológicos 1+2, ou 1+3+5+6, ou 1+4+5+6, haverá diagnóstico de osteoartrite.

4.7 Tratamento

4.7.1 Tratamento farmacológico

4.7.1.1 Objetivos e principais classes medicamentosas

De acordo com o último consenso da Sociedade Internacional para Pesquisa de Osteoartrite (OARSI), o acetaminofeno (paracetamol), corticóides intra-articulares, anti-inflamatórios não esteroides (AINES) orais COX-2 seletivos e não-seletivos, assim como AINES tópicos, capsaicina e duloxetina são os fármacos considerados e com alto nível de evidência, no tratamento medicamentoso da osteoartrite. (MARCH, 2010)

Cada medicamento apresenta particularidades em seu papel na osteoartrite. Características farmacológicas singulares acabam definindo a maior ou menor aplicabilidade clínica dos fármacos. E um dos principais parâmetros farmacológicos ao qual se tem atenção no tratamento da osteoartrite é o tempo de ação das medicações. Os fármacos sintomáticos de ação duradoura são os entendidos como os mais relevantes na abordagem clínica. Além de possuírem ação prolongada na melhora da dor, idealmente este tipo de substância tem efeito terapêutico persistente após a sua suspensão. (MARCH, 2010)

A importância do tempo de ação e de medicamentos sintomáticos no tratamento da osteoartrite dá-se pelo fato de, de maneira bem estabelecida na literatura, as modalidades terapêuticas nesta comorbidade serem focadas no alívio sintomático da artralgia e redução da limitação funcional. O tratamento da osteoartrite deve, assim, ser multidisciplinar e buscar a melhora funcional, mecânica e clínica. (MARCH, 2010)

A prescrição medicamentosa isolada, entretanto, não é suficiente para o controle da doença, considerando-se seu caráter multifatorial. Falta, assim, eficácia para controlar a progressão desta doença que é uma das principais causas de incapacidade laboral no meio profissional brasileiro. (FERNIHOUGH et al, 2004, SHENGELIA et al, 2013).

Quanto ao controle específico da dor, tanto o paracetamol como os antiinflamatórios não-esteroidais (AINES) apresentam na literatura evidências a respeito de seu uso na osteoartrite. O paracetamol, inclusive, é frequentemente

relatado como o medicamento de primeira opção em diversas diretrizes internacionais por todas as diretrizes internacionais (ZHANG et al. 2005; JORDAN et al. 2003).

Os AINEs são agentes efetivos no tratamento sintomático da osteoartrite. Bannwarth (2006) concluiu que os AINEs – incluindo os inibidores seletivos da COX-2 – são capazes de reduzir a dor e a limitação funcional em acometimento de joelhos perante o uso de placebos. Seu efeito, inclusive, mostrou-se discretamente maior em casos de osteoartrite em quadril.

O uso dos AINEs, entretanto, esbarra nos potenciais efeitos adversos desde curto prazo até, principalmente, situações de uso prolongado. Zhang et al.(2008), em metanálise, identificaram maior risco para eventos adversos sobretudo gastrointestinais em usuários de AINEs quando comparados a usuários de tratamentos de mesma duração com paracetamol(risco relativo RR) 1,47; intervalo de confiança 95%), desde grupos submetidos a tratamentos curtos até situações de longo prazo.

Nesta perspectiva de efeitos adversos, ao se discutirem os AINEs torna-se imprescindível mencionar os inibidores seletivos da COX-2. March (2010) abrange em sua revisão de literatura diversos estudos cujos apontamentos e resultados não demonstram vantagens estatisticamente significantes do uso de inibidores da COX-2 perante AINEs convencionais. A utilização de medicamentos como rofecoxibe teve melhor tolerabilidade em situações particulares, como em pacientes portadores de asma sensível a antiinflamatórios, mas de acordo com Bannwarth(2006) e Hooper et. al (2004) seus efeitos dispépticos foram tão significantes quanto em usuários de AINES. A elevação do risco cardiovascular pelos inibidores da COX-2, classicamente mencionada na literatura, foi também ratificada como importante e relevante por McGettigan e Henry (2006).

Conhecendo-se as potencialidades e fragilidades da utilização dos AINEs e demais antiinflamatórios, a limitação funcional e algica à qual os pacientes com osteoartrite encontram-se submetidos permitiu que se interrogasse: haveria vantagem do tratamento tópico ou localizado no controle sintomático da osteoartrite?

Biswal et al (2006) evidenciaram o uso por curto prazo de AINES em

tratamento tópico como seguros e efetivos no tratamento da osteoartrite. Este estudo respaldou resultado semelhante obtido em metanálises de Lin et al (2004). Apesar dos bons resultados relatados, em análise comparativa à terapia oral com AINES, sua efetividade foi inferior ao tratamento sistêmico. Biswal et. al (2006), recapitulando estudos prévios que analisaram o uso por quatro semanas de tratamento tópico com AINEs em osteoartrite de joelho, classificaram o efeito clínico apenas como modesto. Questiona-se ainda por estes e outros autores o papel de tratamento tópico em casos de osteoartrite no quadril: a profundidade da articulação acometida em relação à pele poderia reduzir a qualidade do tratamento naquela que é uma das regiões anatômicas mais acometidas por esta comorbidade. (BISWAL et. al, 2006)

4.7.1.2 Aspectos moleculares

A compreensão mais amíúde do ponto de vista molecular da osteoartrite também tem espaço na literatura. Os mecanismos moleculares que regulam a expressão de proteínas relevantes na osteoartrite são descritos como alvos potenciais para intervenção terapêutica. Integração de abordagens genéticas, bioinformática e proteômica levou à identificação de novos genes e suas redes de colaboração na doença. Estudos de mudanças patogênicas estão começando a fornecer conhecimento sobre os mecanismos moleculares envolvidos na iniciação e progressão da osteoartrite. Este é um processo muito complexo, com possíveis alvos diferentes, de acordo com uma variedade de causas, estágio da doença e as características do paciente que precisa ser identificado. Algumas vias envolvidas no metabolismo do conjunto, como Wnt / b-catenina, DDR2 ou par- 2, tem chamado a atenção e sua relevância na osteoartrite está sendo testada. Além disso, a inibição seletiva de proteases oferece novas oportunidades para intervenção terapêutica. No entanto, está bem estabelecido que os processos inflamatórios têm impacto no desenvolvimento da osteoartrite sugerindo que as estratégias anti-inflamatórias são importantes para complementar os outros tratamentos. (ALCARAZ et al, 2010)

4.7.1.1 Drogas modificadoras de doença osteoartrite

De acordo com Rezende et. al (2013), são consideradas drogas modificadoras da doença osteoartrite (DMDOA) aquelas capazes de reverter, estabilizar ou pelo menos retardar a progressão da osteoartrite. Entre as DMDOA de uso oral destacam-se a diacereína, a glicosamina, a condroitina, os extratos insaponificáveis de soja e abacate, cloroquina e possíveis combinações entre estas substâncias.

Na revisão sistemática e meta-análise, em relação à diacereína, foi encontrado um benefício pequeno, mas estatisticamente significativo a curto prazo para alívio da dor, mostrando assim uma eficácia clínica na melhora da dor e da função física, com nível de evidência de baixo a moderado. Como efeito adverso, houve um aumento significativo do risco de diarreia. No entanto, os autores dos estudos sugerem que a diacereína pode ainda ser uma alternativa mais segura para os AINEs, que são associados a eventos adversos mais graves, mas também concluem que ensaios de mais alta qualidade são necessários para confirmar a eficácia da diacereína e descartar o viés de publicação. (MCALINDON et al, 2014, FIDELIX et al, 2015).

A glicosamina e a condroitina são consideradas os fármacos "condroprotetores" mais populares. Sendo amplamente estudada por Singh et al (2016), em trabalho de revisão publicado na Cochrane Database, definem a condroitina como um suplemento nutricional feito principalmente de sulfato de condroitina que atua interrompendo a degradação da cartilagem e restaurando cartilagem perdida. Concluem com suas análises que a condroitina pode melhorar ligeiramente a dor a curto prazo (menos de 6 meses), observa melhora na qualidade de vida de acordo com índice com medidas variáveis de dor, função e incapacidade funcional e que o fármaco reduz o estreitamento do espaço articular em radiografias do sítio afetado. Já Yang et. al (2015) enfatizam que tanto a glucosamina como a condroitina são componentes essenciais dos proteoglicanos na cartilagem normal e foram propostos a fornecer substrato para a biossíntese de proteoglicanos. Analisa estudos in vitro e em animais que sugerem que a glucosamina e a condroitina simulam a síntese de proteoglicanos e inibem a síntese de enzimas proteolíticas que levam à ruptura prematura da cartilagem. Obtêm a conclusão que apesar da

plausibilidade biológica, não está estabelecida evidência sobre a eficácia da glucosamina e da condroitina no alívio dos sintomas de OA e na modificação da progressão estrutural, baseados em metanálises de ensaios clínicos randomizados.

O ácido hialurônico (AH) é uma DMDOA de uso intra-articular, e a sua aplicação recebe o nome de viscosuplementação (VS). Sua ação é sobretudo moduladora, principalmente através da interação com receptores CD44 presente nos sinoviócitos tipo B "fibroblast-like". Além de efeitos mecânicos de promover melhor distribuição de forças, diminuir a pressão pelo peso e recuperar as propriedades reológicas do líquido sinovial, o ácido hialurônico também atua bioquimicamente com a redução da expressão gênica das citocinas e enzimas associadas à osteoartrite.

Atualmente, a viscosuplementação (VS) tem já sido estudada sob uma perspectiva de associação a outros fármacos. A adição de 1 ml de triancinolona à viscosuplementação tem sido associada a boas respostas. A adição de corticoide faz com que a melhora da dor e da função ocorra mais precocemente e em maior intensidade, sem prejuízo dos resultados a longo prazo. Pode-se também potencializar os benefícios da VS através de uma lavagem articular prévia.

Os agonistas de receptores alfa-2-adrenérgicos, fazem parte dos medicamentos adjuvantes tanto para o tratamento de dor crônica, quanto da dor aguda. Como representantes da classe a clonidina e a dexmedetomidina, são fármacos efetivas no controle da dor nociceptiva e neuropática, possuindo efeitos tanto no sistema nervoso central (SNC) quanto no sistema nervoso periférico.

A utilização das DMDOA não deve ser reservada para momentos após a falha de outros fármacos. Rezende et. al (2013) trouxeram à tona em sua revisão que o benefício com este tratamento dá-se sobretudo naqueles cuja doença é inicial (menor grau de OA) e que utilizam mais ativamente as articulações.

Como a terapia completa no alívio da dor na osteoartrite ainda não foi descoberta, pesquisas seguem sendo realizadas na tentativa de encontrar o fármaco adequado. Estudo com uso da clonidina intra-articular em cirurgia de joelho, mostrou um efeito analgésico, por ação periférica local na articulação (GENTILI, JUHEL,

BONNET,1996). Em outra pesquisa com a fadolmidina, também agonista alfa-2 – adrenérgico, foi publicado que após injeção intra-articular deste fármaco, em joelho de ratos com osteoartrite induzida, observou-se supressão da dor, sugerindo um mecanismo de ação periférico (ANSAH, PERTOVAARA, 2007).

A literatura médica possui, desta forma, diversos estudos pontuais a respeito do papel e relevância de alguns fármacos no tratamento da osteoartrite, mas ainda não se caminha para um consenso neste tema. Há, assim, uma eminente necessidade de se buscarem novos estudos a respeito do tratamento farmacológico da osteoartrite, ainda que o caráter multidisciplinar da abordagem clínica seja preponderante.

4.7.2 Tratamento não farmacológico

A relevância das medidas não farmacológicas tem aumentado na atualidade. Rezende et. al (2013), em importante revisão, afirmam que o uso de medicações no tratamento da osteoartrite não deve ser entendido como o protagonista no manejo desta comorbidade, mas como complementar às medidas não farmacológicas.

Todos os pacientes com OA de joelho necessitam ser educados a respeito de sua comorbidade e ter acesso a informações claras a respeito da doença. Torna-se necessário enfatizar a importância de mudanças no estilo de vida, exercícios, adequação das atividades, redução de peso e outras medidas para diminuir o impacto sobre as articulações lesadas. O foco inicial deve ser em autocuidado e tratamentos dirigidos ao paciente ao invés de terapias passivas realizadas por profissionais de saúde. Deve ser dada ênfase no incentivo para aderência ao regime terapêutico não farmacológico. Pacientes devem ser encorajados a praticar e manter prática regular de exercícios aeróbios, de fortalecimento muscular e de ganho de amplitude de movimento. A fisioterapia para avaliação e instrução de exercícios apropriados para reduzir a dor e aumentar a capacidade funcional também geram benefícios aos pacientes com osteoartrite. (REZENDE et. al, 2013)

A associação entre o Índice de Massa Corpórea (IMC) e OA de joelhos é de grande relevância, pois a osteoartrite dos joelhos tem grande relação com o ambiente metabólico altamente inflamatório encontrado na obesidade, conforme

discutido anteriormente. A perda de peso reduz a dor e melhora a função física dos pacientes com osteoartrite e deve ser encorajada. (REZENDE et. al, 2013)

A utilização de bengalas e andadores também é recomendado para osteoartrite sintomática dos joelhos, promovendo melhora da dor e menor gasto de energia. Os pacientes devem ser instruídos para utilizar corretamente uma bengala ou muleta na mão contralateral, sendo preferíveis andadores para aqueles pacientes com doença bilateral. O uso de órteses ou palmilhas também é indicado para pacientes com desvio de eixo em varo ou valgo. (JONES et al, 2012)

Neste contexto, é ainda relevante mencionar a acupuntura, cuja atuação como modalidade de tratamento na osteoartrite traz comprovado benefício no alívio da dor, de acordo com Manheimer (2010). Terapias e práticas integrativas como *yoga e tai chi* também podem ser usadas no tratamento da osteoartrite, com evidências de melhora. (SELFE; INES, 2009)

Algumas modalidades de tratamento não farmacológico, entretanto, não obtiveram o mesmo respaldo na literatura. A eletroterapia (estimulação elétrica neuromuscular), centro de diversas discussões na literatura médica, não é considerada uma terapia adequada para a osteoartrite e seus principais sintomas. (MCALINDON et al, 2014)

4.7.3 Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico (artroplastia de joelho) é indicado para pacientes com doença sintomática grave, com destruição articular e que não responderam aos tratamentos habituais (TEIXEIRA et al 2009, PECORA, HERNANDEZ, CAMANHO, 2010).

5 Considerações finais

Este estudo buscou, através de uma revisão de literatura, esclarecer os conceitos mais atuais a respeito da osteoartrite, desta forma, abordar as possíveis dúvidas que podem habitar o raciocínio médico diante da eventual necessidade de manejar clinicamente esta altamente prevalente comorbidade.

Conclui-se, assim, que:

- A osteoartrite, cuja prevalência estimada é de 15% a 20% na população mundial, é doença de caráter multifatorial da osteoartrite e há a necessidade de compreender que cada grupo populacional potencialmente apresente diferença nas taxas de incidência e nos padrões de acometimento articular.

- A idade avançada, lesões articulares prévias, obesidade, componentes genéticos e variações anatômicas que afetem o alinhamento articular são considerados fatores de risco clássicos para a osteoartrite.

- A osteoartrite possui numerosos critérios diagnósticos clínicos e radiológicos maiores e menores, porém seu sintoma mais característico é a dor, que possui caráter em geral intermitente, em peso, evoluindo para uma dor crônica mais persistente, com possível associação a limitações de movimento e alterações anatômicas articulares e periarticulares.

- O tratamento adequado da osteoartrite envolve necessariamente medidas farmacológicas e não farmacológicas.

- Quanto ao tratamento farmacológico, o principal objetivo é o alívio dos sintomas. Acetaminofeno (paracetamol), corticoides intra-articulares, AINEs orais COX-2 seletivos e não-seletivos, assim como AINES tópicos, capsaicina e duloxetina são os fármacos considerados com alto nível de evidência.

- Atualmente, encontram-se largamente em estudo as DMDOA, entre as quais se destacam a diacereína, a glicosamina, a condroitina, os extratos insaponificáveis de soja e abacate, cloroquina e possíveis combinações entre estas substâncias.

- O tratamento não-farmacológico deve ser intensamente estimulado e exercer papel de protagonismo nas condutas em osteoartrite. A realização de atividade física supervisionada, fisioterapia, a utilização – em casos selecionados – de andadores, bengalas e órteses, bem como práticas integrativas tais quais acupuntura e *yoga* encontram-se recomendadas na literatura médica.

6 Referências

- ANANDACOOMARASAMY, A.; MARCH, L.. Current evidence for osteoarthritis treatments. **Therapeutic Advances In Musculoskeletal Disease**, [s.l.], v. 2, n. 1, p.17-28, 13 jan. 2010. SAGE Publications.
<http://dx.doi.org/10.1177/1759720x09359889>.
- A SINGH, Jasvinder et al. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Of Systematic Reviews*, [s.l.], p.1-264, 28 jan. 2015. John Wiley & Sons, Ltd. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd005614.pub2>.
- AL-METWALLI, R. R. et al. Effect of intra-articular dexmedetomidine on postoperative analgesia after arthroscopic knee surgery. *Br J Anaesth*, v. 101, n. 3, p. 395-399, 2008.
- ANANDACOOMARASAMY, A.; MARCH, L.. Current evidence for osteoarthritis treatments. **Therapeutic Advances In Musculoskeletal Disease**, [s.l.], v. 2, n. 1, p.17-28, 13 jan. 2010. SAGE Publications.
<http://dx.doi.org/10.1177/1759720x09359889>.
- ANSAH O., PERTOVAARA A. Peripheral suppression of arthritic pain by intra-articular fadolmidine, an alpha 2-adrenoceptor agonist, in the rat. **Anesth Analg**, v.105 n. 1, p. 245-250, 2007.
- APOLD, H. et al. Risk factors for knee replacement due to primary osteoarthritis, a population based, prospective cohort study of 315,495 individuals. **BMC musculoskelet disord.**, v. 15, p. 1-11, 2014.
- BLAGOJEVIC, M. et al. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. **Osteoarthritis And Cartilage**, [s.l.], v. 18, n. 1, p.24-33, jan. 2010. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2009.08.010>.
- CHARLIER, Edith et al. Insights on Molecular Mechanisms of Chondrocytes Death in Osteoarthritis. **International Journal Of Molecular Sciences**, [s.l.], v. 17, n. 12, p.2146-13, 20 dez. 2016. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms17122146>.
- CHEN, di et al. Osteoarthritis: toward a comprehensive understanding of pathological mechanism. **Bone Research**, [s.l.], v. 5, p.16044-13, 17 jan. 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/boneres.2016.44>.
- FELSON, D.T. — An update on the pathogenesis and epidemiology of osteoarthritis. *Radiol. Clin. North Am.*, 42(1): 1-9, 2004.
- FERNIHOUGH, J. et al. Pain related behaviour in two models of osteoarthritis in the rat knee. **Pain** v. 112, n. 1-2, p. 83-93, 2004.
- FIGUEIREDO NETO, E. M.; QUELUZ, T. T.; FREIRE, B. F. A. Atividade física e sua associação com qualidade de vida em pacientes com osteoartrite. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo , v. 51, n. 6, Dec. 2011.

GENTILI, M.; JUHEL, A., BONNET, F. Peripheral analgesic effect of intra-articular clonidine. **Pain** v. 64, n. 3, p. 593-596, 1996.

HAN, C. D. et al. Correlation between metabolic syndrome and knee osteoarthritis: data from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES). **BMC Public Health**, v. 13, n. 603, p. 1-8, 2013.

JOHNSON, Victoria L.; HUNTER, David J.. The epidemiology of osteoarthritis. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, [s.l.], v. 28, n. 1, p.5-15, fev. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2014.01.004>.

JONES, G. Osteoarthritis: where are we for pain and therapy in 2013? **Reprinted from Australian Family physician**, v. 42, n. 11, p. 766-769, 2013.

MALFAIT, A. et al. A role for PACE4 in osteoarthritis pain: evidence from human genetic association and null mutant phenotype. **Ann Rheum Dis**, v. 71, n. 06, p. 1042-1048, 2011.

MUTHURI, S. G. et al. History of knee injuries and knee osteoarthritis: a meta-analysis of observational studies. **Osteoarthritis and cartilage**, v. 19, p. 1286-1293, 2011.

NEOGI, T. The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis. **Osteoarthritis and cartilage**, Boston, v. 21, p. 1145-1153, 2013.

PECORA, J. R.; HERNANDEZ, A. J.; CAMANHO, G. L. Artrose do joelho. São Paulo: Atheneu, 2010.

POULET, Blandine; A STAINES, Katherine. New developments in osteoarthritis and cartilage biology. **Current Opinion In Pharmacology**, [s.l.], v. 28, p.8-13, jun. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2016.02.009>.

REZENDE, Márcia Uchôa de; CAMPOS, Gustavo Constantino de; PAILO, Alexandre Felício. Conceitos atuais em osteoartrite. **Acta ortop. bras.**, São Paulo , v. 21, n. 2, p. 120-122, Apr. 2013 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-78522013000200010&lng=en&nrm=iso>. access on 16 May 2017. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-78522013000200010>.

SHENGELIA, R. et al. Complementary therapies for osteoarthritis: are they effective? **Pain management nursing**, New York, v. 14, n. 4, p. 274-288, 2013.

TEIXEIRA, M. J. et al. **Dor – princípios e prática**. São Paulo: Artmed, 2009.

VALDES, A. M. et al. The Ile585Val variants is involved in risk of painful knee osteoarthritis. **Ann Rheum Dis**, v. 70, p. 1556-1561, 2011.