

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ - UNIOESTE

CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIAS E SAÚDE – MESTRADO

IRANILDA MOHA HOSS

**EFEITO DA MOBILIZAÇÃO ARTICULAR PASSIVA EM MODELO
EXPERIMENTAL DE ARTRITE GOTOSA**

CASCADEL - PR

Maio, 2021

IRANILDA MOHA HOSS

**EFEITO DA MOBILIZAÇÃO ARTICULAR PASSIVA EM MODELO
EXPERIMENTAL DE ARTRITE GOTOSA**

DISSERTAÇÃO apresentada ao Programa de Pós-graduação em Biociências e Saúde – Mestrado, do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, para a obtenção do título de Mestre em Biociências e Saúde.

Área de concentração: Biologia, processo saúde-doença e políticas de saúde.

ORIENTADORA: Dra. Lucinéia de Fátima Chasko Ribeiro

COORIENTADORES: Dr. Gladson Ricardo Flor Bertolini; Dra. Taciane Stein.

CASCADEL - PR
Maio, 2021

Ficha de identificação da obra elaborada através do Formulário de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da Unioeste.

Hoss, Iranilda Moha

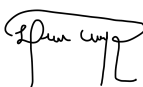
Efeito da mobilização articular passiva em modelo experimental de artrite gotosa / Iranilda Moha Hoss; orientador(a), Lucinéia de Fátima Ribeiro Chasko; coorientador(a), Gladson Ricardo Flor Bertolini, coorientador(a)II, Taciane Stein, 2021.
64 f.

Dissertação (mestrado), Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Campus de Cascavel, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Biociências e Saúde, 2021.

1. Artrite gotosa. 2. Mobilização articular . 3. Fisioterapia. I. Ribeiro Chasko, Lucinéia de Fátima. II. Flor Bertolini, Gladson Ricardo . III. Stein, Taciane. IV. Título.

IRANILDA MOHA**EFEITO DA MOBILIZAÇÃO ARTICULAR PASSIVA EM MODELO EXPERIMENTAL
DE ARTRITE GOTOSA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências e Saúde em cumprimento parcial aos requisitos para obtenção do título de Mestra em Biociências e Saúde, área de concentração Biologia, processo saúde-doença e políticas de saúde, linha de pesquisa Fatores que influenciam a morfofisiologia orgânica, APROVADO(A) pela seguinte banca examinadora:



Orientador(a) - Lucinéia de Fátima Chasko Ribeiro

Universidade Estadual do Oeste do Paraná - Campus de Cascavel (UNIOESTE)



Rafael Andrade Menolli

Universidade Estadual do Oeste do Paraná - Campus de Cascavel (UNIOESTE)



Adriano Polican Ciena

Universidade Estadual Paulista (UNESP)

Cascavel, 31 de maio de 2021

CASCADEL - PR
Maio, 2021.

DEDICATÓRIA

Dedico á minha família,
visto que contribuíram para a realização deste trabalho.
Aos meus amigos,
poucos em números, mas incomensuráveis na qualidade.
Á orientadora,
pela sabedoria na orientação
e por sua amizade dispensada.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo dom da vida. Ao Programa de Pós-graduação Biociências e Saúde pela oportunidade de crescimento pessoal e intelectual. À professora orientadora Dra. Lucinéia de Fátima Chasko Ribeiro pelos direcionamentos, por ter aceitado me orientar, mostrar o caminho, supervisionar e por se importar comigo. Professor co-orientador Dr. Gladson Ricardo Flor Bertolini e co-orientadora Taciane Stein pelas contribuições. A minha amiga Liziane Conrad pelo apoio emocional e amizade dispensada. A meu esposo, amigo e companheiro professor Ph.D. Osni Hoss pelo apoio emocional e amor dispensado.

RESUMO

HOSS, M. I. **Efeito da Mobilização Articular Passiva em Modelo Experimental De Artrite Gotosa**. 55. Dissertação. Programa de Pós-graduação em Biociências e Saúde, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Campus Cascavel, Unioeste, 2021.

A artrite gotosa (AG) é uma doença inflamatória de caráter agudo, resultante da hiperuricemia sanguínea e deposição de cristais de urato monossódico (UMS) nas articulações, comprometendo os tecidos peri e intra-articulares, causando dor e incapacidade funcional. Embora os mecanismos que promovam a resposta inflamatória sejam conhecidos, são poucos os dados da utilização de recursos fisioterapêuticos no tratamento do pico inflamatório da AG, sendo preconizado o medicamentoso, que nem sempre é efetivo e podem causar efeitos colaterais indesejáveis. Diante disso, o objetivo desta pesquisa foi avaliar o efeito da mobilização articular passiva no pico inflamatório em modelo experimental de AG. Para tanto, foram utilizados 20 ratos da linhagem *Wistar*, machos, com 12 semanas de idade, peso 300 g, inicialmente divididos em dois grupos (n= 10): Grupos artrite e controle e, subdivididos em grupos tratados (AGM e CONM) e não tratados (AG e CON) (n= 5). Os animais do grupo AG foram submetidos a injeção intra-articular no joelho direito de 50 µL de cristais de UMS (1,25 mg), enquanto os animais do grupo CON receberam 50 µL de PBS. O protocolo de tratamento foi composto por uma única sessão de mobilização articular passiva, no joelho, grau III segundo Maitland, com três repetições, de 3 minutos cada, com 30 segundos de descanso entre cada mobilização, perfazendo o total de 9 minutos de tratamento. Todos os animais foram avaliados por parâmetros funcionais de nocicepção, força de preensão e edema inflamatório. A avaliação basal (AV₀) antecedeu à indução da AG, passadas sete horas, foi realizada a primeira avaliação (AV₁), seguida pelo protocolo de tratamento e imediatamente após a avaliação 2 (AV₂), uma hora depois de AV₂ foi realizada a última avaliação (AV₃). Terminada as avaliações os animais foram eutanasiados por overdose anestésica, o líquido sinovial coletado para a análise do perfil inflamatório por contagem total e diferencial de leucócitos. Os dados foram analisados e os pressupostos estatísticos testados pelo software SPSS 20.0® e pelo modelo linear generalizado. Os resultados foram expressos em média e erro padrão e a diferença estatística aceita foi de p<0,05. O modelo experimental utilizado foi eficaz em mimetizar os sinais característicos da doença, em que os animais do grupo AG apresentaram alterações funcionais significativas, como a diminuição do limiar de nocicepção e da força de preensão, aumento no edema articular e do número de leucócitos totais. O protocolo de tratamento com a mobilização articular não causou alterações no grupo CONM, porém no grupo AGM, alterou os parâmetros funcionais com o aumento do limiar nociceptivo e da força de preensão e ainda, reduziu significativamente o edema articular, no entanto, não reverteu o aumento leucocitário. Assim, os dados observados sugerem que a mobilização articular promoveu analgesia imediata, redução do edema, o que favorece o ganho de força de preensão.

Palavras-Chaves: Inflamação. Terapia manual. Gota. Testes funcionais. Migração leucocitária.

ABSTRACT

HOSS, M. I. **Effect of Passive Joint Mobilization on an Experimental Model of Gouty Arthritis**. 55. Dissertation. Postgraduate Program in Biosciences and Health, Center for Biology and Health Sciences, Campus Cascavel, Unioeste, 2021.

Gouty arthritis (GA) is an acute inflammatory disease resulting from blood hyperuricemia and deposition of monosodium urate crystals (UMS) in the joints, compromising the peri and intra-articular tissues, causing pain and functional disability. Although the mechanisms that promote the inflammatory response are known, there is little data on the use of physiotherapeutic resources in the treatment of the inflammatory peak of GA, the drug being recommended, which is not always effective and can cause undesirable side effects. Therefore, the objective of this research was to evaluate the effect of passive joint mobilization on the inflammatory peak in an experimental model of GA. For this purpose, 20 male Wistar rats, 12 weeks old, weighing 300 g, were used, initially divided into two groups (n = 10): arthritis and control groups, and subdivided into treated groups (AGM and CONM) and untreated (AG and CON) (n = 5). The animals in the AG group underwent intra-articular injection in the right knee of 50 μ L of UMS crystals (1.25 mg), while the animals in the CON group received 50 μ L of PBS. The treatment protocol consisted of a single session of passive joint mobilization, on the knee, grade III according to Maitland, with three repetitions, of 3 minutes each, with 30 seconds of rest between each mobilization, totaling a total of 9 minutes of treatment. All animals were evaluated by functional parameters of nociception, grip strength and inflammatory edema. The baseline assessment (AV₀) preceded the induction of GA, after seven hours, the first assessment (AV₁) was performed, followed by the treatment protocol and immediately after assessment 2 (AV₂), one hour after AV₂, the last assessment was performed (AV₃). After the evaluations, the animals were euthanized by anesthetic overdose, the synovial fluid collected for the analysis of the inflammatory profile by total and differential leukocyte count. The data were analyzed and the statistical assumptions tested by the SPSS 20.0® software and by the generalized linear model. The results were expressed as mean and standard error and the accepted statistical difference was p < 0.05. The experimental model used was effective in mimicking the characteristic signs of the disease, in which animals in the AG group showed significant functional changes, such as a decrease in the nociception threshold and grip strength, an increase in joint edema and the number of total leukocytes. The treatment protocol with joint mobilization did not cause changes in the CONM group, but in the AGM group, it changed the functional parameters with the increased nociceptive threshold and grip strength, and significantly reduced the joint edema, however, it did not reverse the leukocyte increase. Thus, the observed data suggest that joint mobilization promoted immediate analgesia, reduced edema, which favors the gain of grip strength.

Keywords: Inflammation. Manual therapy. Gout. Functional tests. Leukocyte migration.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Ilustração 1: Catabolismo das purinas	20
Ilustração 2: Balanço dos níveis séricos de ácido úrico.....	16
Ilustração 3: Representação dos transportadores de urato nos rins e intestinos em humanos.....	17
Ilustração 4: Fluxo do processo de reconhecimento dos cristais UMS pelo sistema imune e a ativação dos cristais UMS IL-1 β	20
Ilustração 5: Ativação do sistema quimiotáxico.....	21
Ilustração 6: Modelo da Articulação do Joelho em Ratos	22
Ilustração 7: Esquema Representativo da Articulação Sinovial do joelho em humanos	22

LISTA DE ABREVIATURAS

AINES	Anti-inflamatórios não-esteroides
AG	Artrite Gotosa
Cm	Centímetros
CEUA	Comitê de Ética em Uso Animal
COX2	Enzima ciclogenase 2
TNF	Fator de Necrose Tumoral
GAGS	Glicosaminaglicanas
GC	Grupo controle
GCM	Grupo controle mobilização
GG	Grupo artrite gota
GGM	Grupo artrite gotosa mobilização
IL	Interleucina
LABEF	Laboratório Biologia Estrutural e Funcional
LELRF	Laboratório de Estudo de Lesões e
LTB4	Recursos Fisioterapêuticos Leucotrienos LBT4
µm	Micrômetro
MS	Membrana sinovial
mg/ml	Miligramas por mililitros
mm	Milímetros
mm ³	Milímetros cúbicos
nm	Nanômetros
N	Número
%	Por cento
PGE2	Prostaglandina E2
PBS	Solução salina tampão fosfato
TNF	Fator de Necrose Tumoral
TEP	Tempo de Elevação da Pata
SNC	Sistema Nervoso Central
USM	Urato monossódico

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
1	Objetivos	15
1.1	Objetivo Geral.....	15
1.2	Objetivos específicos.....	15
2	REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1	Artrite Gotosa	16
2.2	Hiperuricemia como fator de predisposição da artrite gotosa.....	18
2.3	Processo inflamatório na artrite gotosa.....	24
2.4	Articulação do Joelho	29
2.5	Diagnóstico e tratamento da artrite gotosa	31
2.6	Mobilização articular passiva	36
3	ARTIGO CIENTÍFICO	41

1 INTRODUÇÃO

A gota é um tipo de artrite oriunda da hiperuricemia sanguínea provocada por cristais de urato monossódico (UMS) que precipitam nas articulações, podendo ser nos tecidos conjuntivos avasculares como as cartilagens ou vascularizados, como os tendões, bainhas tendinosas, ligamentos e paredes de bolsas sinoviais, assim como também na pele ao redor das cartilagens das orelhas (LAWRENCE, 2007; RODDY; MALLEEN; DOHERTY, 2013) gerando respostas inflamatórias (MITROULIS; KONSTANTINOS; KONSTANTINOS, 2013; XIÃO *et al.*, 2020). A presença de cristais provoca o recrutamento de neutrófilos que, na tentativa de fagocitá-los, liberam enzimas proteolíticas e radicais livres (HUANG *et al.*, 2012), como resultado a articulação fica inflamada, desencadeando eritema (MANDELL, 2008; RODDY; MALLEEN; DOHERTY, 2013).

O processo inflamatório na artrite gotosa (AG) aguda pode regredir de forma espontânea, entre 7 e 10 dias (DALBETH *et al.*, 2019), ou com uso de fármacos (HOFFMEISTER *et al.*, 2011). Entretanto, se não tratada progride à fase crônica, com deposição permanente de cristais, na forma de tofos que lesionam as superfícies articulares, causando dor intensa e incapacitante associada à rigidez articular (AZEVEDO *et al.*, 2017), o que traz prejuízos na funcionalidade e afeta a qualidade de vida do portador da AG (LEE; SON; KIM, 2021), além de trazer impactos no setor de saúde, devido a necessidade do uso dos fármacos, consultas e hospitalizações (BECKER *et al.*, 2006; HOFFMEISTER *et al.*, 2011). Além disso, também impacta diretamente o setor produtivo com afastamento laborais temporário e auxílio a saúde (BOWEN-DAVIES *et al.*, 2018).

A AG apresenta predominância no sexo masculino (ZHU; PANDYA; CHOI, 2011) com mais de 40 anos e no sexo feminino com idade superior a 65 anos (RODDY; MALLEEN; DOHERTY, 2013), o que pode estar relacionado ao período da menopausa, com o decréscimo do hormônio estrogênio, favorecendo a hipoexcreção do ácido úrico (SANTOS, 2016) e maior consumo de diurético pelas mulheres (NARANG *et al.*, 2019). A prevalência e incidência aumentam com a idade e está associado ao envelhecimento da população (MITROULIS;

KONSTANTINOS; KONSTANTINOS, 2013) e mudanças no tipo de dieta alimentar (RODDY; MALLEEN; DOHERTY, 2013).

O diagnóstico da AG é baseado na história clínica de início súbito, sinais inflamatórios na articulação distal incluindo limitação funcional, associado à análise do líquido sinovial, exames laboratoriais para dosagem do ácido úrico e por exames de imagens (KILTZ *et al.*, 2017), sendo preconizado o início do tratamento imediatamente após o diagnóstico, com o uso de fármacos, tais como: colchicina e anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) (REACH, 2011). Estes, apesar de eficazes, possuem efeitos adversos, como alterações gastrointestinais e renais, (HOFFMEISTER *et al.*, 2011), assim a adesão ao tratamento farmacológico é limitada e a doença evolui para a fase crônica (BECKER *et al.*, 2006; REACH, 2011).

Com a progressão da doença, surge a necessidade de novas estratégias terapêuticas que consigam reverter ou retardar os efeitos inflamatórios e alterações funcionais da AG, que possuam um custo acessível e de fácil aplicação. Vem crescendo a busca por recursos fisioterapêuticos na atuação do processo inflamatório em outras doenças articulares, como o uso do laser terapia de baixa potência (VILMAR *et al.*, 2004; ALVES *et al.*, 2013), ultrassom (NEVES *et al.*, 2020), crioterapia em estudo com humanos (GUILLOT *et al.*, 2014), porém são raros os tratamentos fisioterapêuticos em modelos de AG induzida por cristais (TAVARES *et al.*, 2021). Ainda mais escassos os estudos com a utilização da terapia manual de forma padronizada, sistematizada e segura que possam ser aplicados durante o pico inflamatório, especificamente na AG.

Neste sentido, sabe-se que a mobilização articular é uma técnica da terapia manual que utiliza manobras passivas de baixa velocidade, dentro da amplitude normal do movimento (SLUKA; WRIGHT, 2001; BANKS; HENGERELD, 2012), caracterizadas também como exercícios passivos (BARRAK, 1990; KESSLER, 1990). Esses movimentos, induzem a flutuações de pressão do líquido sinovial no interior da cavidade articular, o que pode estimular a eliminação dos subprodutos do processo inflamatório, reduzir o edema (LEDERMAN, 2001), e também exercer um efeito analgésico (WOODEN, 1994; SLUKA; WRIGHT, 2001; BANKS; HENGERELD, 2012; LASCURAIN-AGUIRREBENA; NEWHAM; DUCAN, 2016), favorecendo o reparo tecidual (BANKS; HENGEVELD, 2012).

Além disso, a mobilização pode promover excitação simpática, diminuição da mecanossensibilidade neural, hipoalgesia mecânica primária e secundária (WOODEN, 1994; SLUKA; WRIGHT, 2001; SLUKA *et al.*, 2006).

A hipótese foi que os animais tratados com mobilização articular teriam uma diminuição do processo inflamatório, conseqüentemente melhora dos parâmetros funcionais. Vale ressaltar, que estudos em humanos, apresentam limitações metodológicas, tais como: falta de cegamento dos participantes, diagnóstico preciso, patologias associadas, randomização adequada, ocultação da alocação, cálculo do tamanho da amostra (SLUKA; WRIGHT, 2001; LASCURAIN-AGUIRREBENA; NEWHAM, DUCAN, 2016). Por isso, o estudo em artrite gotosa experimental induzida em ratos pode estabelecer bases para estudos futuros e informações para o estabelecimento de protocolos seguros e eficazes no tratamento da AG.

Entretanto, até o momento, desconhece-se o efeito das mobilizações articulares passivas, durante o pico inflamatório da AG induzida por cristais. Assim, esta pesquisa analisou o efeito do tratamento com a mobilização articular passiva durante o pico inflamatório em modelo experimental de artrite gotosa.

1 Objetivos

1.1 Objetivo Geral

Avaliar o efeito do tratamento com a mobilização articular passiva em parâmetros funcionais e de migração leucocitária na fase aguda da artrite gotosa em modelo experimental.

1.2 Objetivos específicos

- a) avaliar os parâmetros funcionais de nocicepção e força de preensão.
- b) analisar o edema e perfil inflamatório do líquido sinovial da articulação do joelho direito.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Artrite Gotosa

A artrite gotosa é uma doença inflamatória de caráter agudo, que afeta os tecidos peri e intra-articulares (MITROULIS; KONSTANTINOS; KONSTANTINOS, 2013) e sua descrição data 4.500 anos (TERKEUTALB, 2003). As escavações realizadas no antigo Egito (2.640 a.C.), contribuíram para que a AG fosse uma das primeiras doenças reconhecidas como entidade clínica (NUKI & SIMKIN, 2006). Hipócrates (século V a.C.), descreve-a como podagra, visto que acomete a articulação do hálux em seu primeiro ataque inflamatório (BUSSO & SO, 2010).

Em 56-78% dos casos, ocorre o envolvimento monoarticular, principalmente da articulação metatarsfalângica, no entanto, com a progressão da doença, o comprometimento articular passa a ser oligoarticular e poliarticular, tais como: talocrural, tíbio femoral, cotovelo, punho e metacarpofalangeanas (RODDY; MALLEEN; DOHERTY, 2013). Neste progresso também chamado de artrite gotosa crônica, podemos observar o desenvolvimento tofáceo (TERKELTAUB, 2003), que são depósitos de cristais nos tecidos subcutâneos, mais comum em cotovelo, mãos e pavilhão auricular (NOVAES, 2008).

A AG apresenta alta prevalência na população masculina a partir dos 40 anos de idade (AZEVEDO et al., 2017). Nos adultos a concentração sérica de ácido úrico no sexo masculino é, em torno de 1 a 1,5 mg/dl superior ao sexo feminino (SANTOS, 2016). Nos EUA, em 2007-2008, 8,3 milhões de indivíduos foram diagnosticados com AG, desses, 5,9% (6,1 milhões) eram do sexo masculino (SANTOS, 2016). Algo, já observado por Hipócrates (séc. V a.C.), que a descreveu como uma doença predominante em homens adultos. Ela é considerada, atualmente, como a maior incidência de todas as artrites (LIU et al., 2019), de 0,2 a 0,35/1.000 habitantes (FERNANDES et al., 2017), e pode atingir 4% da população de adultos nos países ocidentais (SANTOS, 2016). Este

percentual aumenta com a idade, chegando a 7% da população acima de 75 anos no Reino Unido (LAWRENCE, 2007; RODDY; MALLIN; DOHERTY, 2013).

Hipócrates ainda associa o desenvolvimento e prevalência da AG a questões culturais, estilo de vida e excessos alimentares. Esses conceitos e percepções clínicas sobre a doença perduram até o presente (HOFFMEISTER *et al.*, 2011). Além dos fatores já descritos como idade e o sexo (LAWRENCE, 2007), o sedentarismo (HOFFMEISTER *et al.*, 2011), o alto consumo de bebidas fermentadas como a cerveja (BARRA; NUNES; BERNARDI, 2007), a elevada ingestão de frutose como na forma de suco de frutas (CHOI; MOUNT; REGINATO, 2005), carnes vermelhas como fígado, rins, moela, além de embutidos, anchovas, aspargos e crustáceos (CHOI; MOUNT; REGINATO, 2005), uso frequente de fármacos diuréticos (BARDIN & RICLETTE, 2014), além de doenças renais, obesidade, síndrome metabólica, hipertensão sistêmica e dislipidemias (KEENAM, 2017; RAGAB; ELSHAHALY; BARDIN, 2017), contribuem para o aumento da incidência e prevalência da AG.

Além disso, as condições emocionais, sociais e os aspectos socioeconômicos parece contribuir para maior frequência e gravidade dos episódios agudos da AG, devido ao mau gerenciamento da doença (BECKER *et al.*, 2006; BOWEN-DAVIES *et al.*, 2018). A percepção histórica da artrite gotosa era de portadores da doença com altos poderes aquisitivos, devido aos excessos na alimentação regados com bebidas fermentadas. No entanto, uma pesquisa no Reino Unido sobre portadores de AG e suas respectivas condições econômicas, sugere uma possível mudança na percepção do estilo de vida global, estado nutricional e status econômico. Assim, esta, trouxe indícios que indivíduos com baixa condição socioeconômica pode ter uma maior frequência dos ataques inflamatórios e ainda um maior número de articulações afetadas quando comparados aos indivíduos com maior condição socioeconômica. Essas pessoas, em geral, com idade superior a 50 anos, sofrem com esses episódios inflamatórios o que resulta em isolamento social, mais falta ao trabalho quando comparados a empregados sem a doença, e, por consequência, esses indivíduos portadores da AG tem menos qualidade de vida (BOWEN-DAVIES, *et al.*, 2018).

Nesse aspecto, a pesquisa realizada com auxílio do questionário de qualidade de vida SF-36, constituído de 36 perguntas e subdividido em 8 domínios: vitalidade, saúde geral, função física, função social e emocional, saúde mental, dor corporal e capacidade funcional (STÁHL *et al.*, 2005) apresentou escores com baixo desempenho em portadores da AG (BECKER *et al.*, 2006). Tanto o processo inflamatório quanto a dor dificulta a realização das atividades de vida diária, o que acarreta prejuízos a qualidade de vida do portador da doença (BATISTA; WIBELINGER, 2011; REACH, 2011). Além do mais, essa incapacidade temporária induz a necessidade de uma licença médica por um período de curta duração e assim, o responsável por custear as despesas dessa licença é o empregador (BOWEN- DAVIES *et al.*, 2018).

Valer ressaltar que indivíduo com gota é acometido no auge da sua produtividade, por isso, existe a preocupação com a sua capacidade de trabalho e sua empregabilidade (BOWEN-DAVIES *et al.*, 2018). Funcionários com AG faltam ao trabalho, em média, cinco vezes mais ao ano quando comparados a funcionários sem a doença, por exemplo, nos EUA, o custo anual total de todos os benefícios de saúde chega a custar 6.870 dólares, quase o dobro de um funcionário sem gota (BOWEN- DAVIES *et al.*, 2018). Dessa forma, a AG impacta negativamente na vida do portador da doença, na empresa e também para os cofres públicos, devido ao uso frequente de fármacos, consultas ambulatoriais e hospitalizações necessárias durante o tratamento e reincidências (KHANNA DINESH *et al.*, 2012; KEENAM, 2017; BOWEN- DAVIES *et al.*, 2018).

Sendo assim, torna-se importante e necessário conhecer o preditor e o percussores da artrite gotosa, cuja finalidade é buscar alternativas que possibilitem a diminuição desse impacto tanto para o indivíduo quanto para a sociedade.

2.2 Hiperuricemia como fator de predisposição da artrite gotosa

Embora Hipócrates (séc. V a.C.), tenha contribuído com as percepções clínicas no ataque agudo da artrite gotosa, foi Galeano (séc. XI) o primeiro a descrever a presença de tofos nas articulações acometidas pela doença (GALENI, 1826; COPEMAN, 1964). De forma similar, o pesquisador Wollaston (1787), notou

a presença de urato monossódico em um tofo localizado na sua própria orelha, porém a evidência desse fato foi comprovada somente posteriormente, com o pesquisador inglês Sir Alfred Baring Garrod (1859).

Garrod (1859), em sua pesquisa utilizou o método semi quantitativo, para a dosagem de ácido úrico, tanto no soro, urina, quanto nas cartilagens articulares (GARROD, 1859 apud HOFFMEISTER *et al.*, 2011). Com isso, sugeriu que esse depósito de ácido úrico seriam a causa do processo inflamatório e não uma consequência (HOFFMEISTER *et al.*, 2011; BUSSO & SO, 2010). Na tentativa de comprovar a hipótese de Garrod (1859), os pesquisadores McCarthy e Hollander (1961), realizaram uma experiência, injetando cristais de urato (UMS) em seus próprios joelhos e por consequência, desenvolveram uma rápida inflamação e sintomas da artrite gotosa. Recentemente, com auxílio microscópio de luz polarizada, esses cristais foram identificados na articulação de indivíduos com AG, confirmando a hipótese de Garrod (BARROS; LARANJEIRAS, 2016). Atualmente, sabe-se que o nível sérico de ácido úrico elevado é o mais proeminente preditor e precursor da artrite gotosa (BHOLE *et al.*, 2010; XIÃO *et al.*, 2020).

O ácido úrico é um complexo orgânico (DOHERTY, 2009), caracterizado por um ácido fraco (pka 5,8), presente no organismo na forma ionizada de urato. Nos mamíferos, esse ácido é o produto final do metabolismo de bases purínicas (CHOI; MOUNT; REGINATO, 2005; RAGAB; ELSHAHALY; BARDIN, 2017; BARDIN; RICHETTE, 2014). As purinas são bases nitrogenadas que desempenham funções especiais na duplicação de material e da transcrição genética, além de participar da síntese proteica (BARDIN; RICHETTE, 2014). Sendo assim, são vitais para o metabolismo celular. O processo de deterioração das purinas ocorre pela degradação em hipoxantina, sendo convertida posteriormente em xantina (AZEVEDO *et al.*, 2017). A enzima xantina oxidase converte a xantina em ácido úrico (SANTOS, 2016). A enzima hepática uricase transforma o ácido úrico em alantoína, um composto solúvel, é facilmente excretado pela urina (AZEVEDO *et al.*, 2017), conforme a ilustração1.

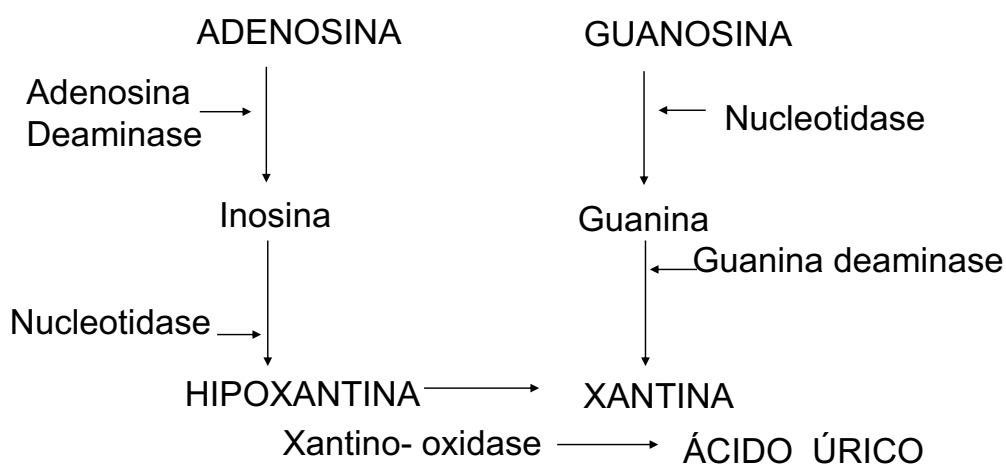


Ilustração 1: Catabolismo das purinas
 Fonte: adaptado SANTOS (p.27, 2016).

A concentração plasmática de ácido úrico é controlada pelas taxas relativas de formação (síntese endógena e ingesta dietética) e excreção (HOFFMEISTER *et al.*, 2011; SANTOS, 2016). O ácido úrico representa o produto final do metabolismo das purinas e a forma de excreção ocorre em 70% na urina e fezes (KOCHMAN & STOMPOR, 2016), sendo que 1/3 do ácido úrico é proveniente da dieta, enquanto os outros dois terços são gerados de forma endógena. Assim, no decorrer de 24 horas, o valor total proveniente de purinas endógenas e pela dieta são de 250–750 mg e essa mesma quantidade deve ser excretada, caso contrário, desenvolve-se hiperuricemia (KOCHMAN & STOMPOR, 2016). A concentração do ácido úrico é próxima ao limite de solubilidade, que no plasma sanguíneo, em pH 7,4, temperatura de 37°C, essa solubilidade é, de aproximadamente, 6,8 mg/dl (DALBETH *et al.*, 2019; NARANG *et al.*, 2019). Quando ultrapassa esse valor, de forma constante, é denominado hiperuricemia (BUSSO & SO, 2010; BARDIN & RICHETTE, 2014). A Ilustração 2 representa o equilíbrio da concentração plasmática de ácido úrico.

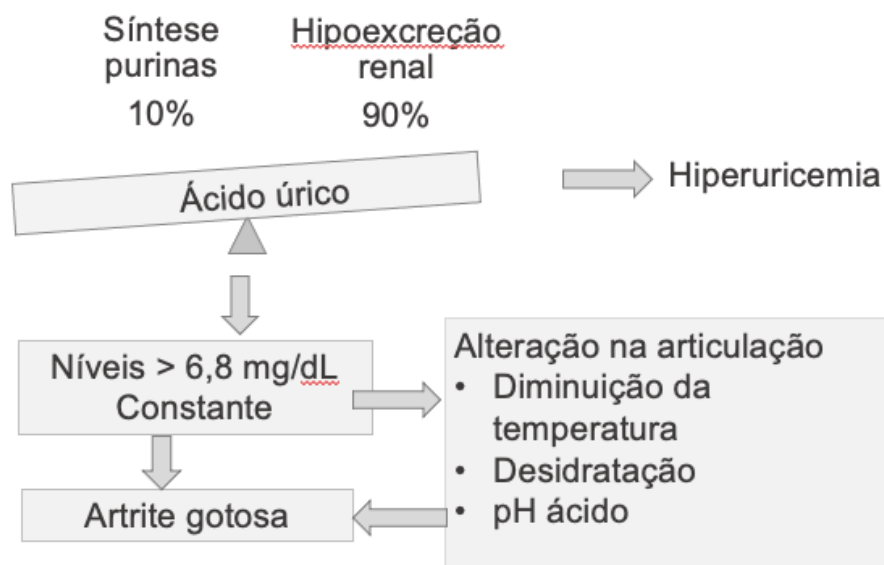


Ilustração 2: Balanço dos níveis séricos de ácido úrico
 Fonte: adaptado SANTOS (p.27, 2016).

A hiperuricemia se desenvolve espontaneamente nos seres humanos devido a uma série de inativações mutacionais do gene para a enzima uricase, presente no peroxissomos dos hepatócitos (AZEVEDO *et al.*, 2017) e que em outros mamíferos degrada o urato na molécula mais solúvel alantoína (FINCH & KUBLER, 2016). Dessa forma, os humanos possuem níveis de urato 10 vezes superiores em relação a outros mamíferos (CHOI; MOUNT; REGINATO, 2005). Entretanto, fatores adicionais são necessários ao desenvolvimento da hiperuricemia, como: excreção renal de urato diminuída, origem mais comum, em torno de, 90% dos casos são hipoexcretores (NARANG *et al.*, 2019). Ainda, pode ser hereditária, causada por pacientes que se utilizam de diuréticos de forma crônica, ou nos que apresentam doenças que diminuem a taxa de filtração glomerular; condições de renovação excessiva de células e purinas, como em leucemias e anemias hemolíticas (CHOI; MOUNT; REGINATO, 2005). Ademais, alta ingestão de purinas e por fatores genéticos que resultam em superprodução primária de urato como exemplo disfunções nos nucleotídeos e mutação das enzimas hipoxantina guanina fosforibosil transferase e fosforibosil pirofosfatase sintetase favorecem o desenvolvimento da hiperuricemia (SANTOS, 2016).

No entanto, vale ressaltar que 10% da população mundial tem hiperuricemia de forma assintomática (HOFFMEISTER *et al.*, 2011), porém nem todas as pessoas hiperuricêmicas desenvolvem a gota clínica, cerca de 10% desses

assintomáticos progridem para o episódio de AG (RODDY; MALLEN; DOHERTY, 2013). Os mecanismos envolvidos nesse processo ainda não estão bem esclarecidos. Mesmo assintomática a hiperuricemia pode estar relacionada a problemas renais.

Os rins desempenham um papel importante no metabolismo do urato e contribui para a sua retenção e precipitação tanto no rim em forma de cálculos quanto na urina pelos ureteres (BAYNES & DOMINICZAK, 2019). Os rins excretam mais da metade do ácido úrico, o remanescente, cerca de 1/3 é excretado pelo trato gastrointestinal, que sofrem reações enzimáticas pela flora intestinal (BISHOP *et al.*, 2010). O transporte renal do ácido úrico pode ser explicado por quatro componentes: filtração, reabsorção, secreção e reabsorção pós secretórias (SANTOS, 2016). O ácido úrico é transportado até os rins, onde é filtrado pelo glomérulo, cerca de 98 a 100% é reabsorvido nos túbulos contorcidos proximais, em seguida, é eliminado pelo canal de urato (SLC17A3), por meio do transportador Urate Transporter 1 (URAT 1), e então, devolvido ao sangue por outro transportador, o Glucose Transporter 9 (GLUT9) (SANTOS, 2016; DALBETH *et al.*, 2019). Uma disfunção em uma destas etapas pode levar a hiperuricemia (CHOI; MOUNT; REGINATO, 2005).

Como exemplo, um estudo referente a associação ampla do genoma (GWAS) verificou polimorfismos de nucleotídeo único em vários *locis* que podem estar associados a AG (NAKATOCHI *et al.*, 2019). Os genes transportadores de urato nos rins, o SLC2A9 codifica GLUT9, o SLC22A12 codifica o URAT1, o SLC17A1 que codifica o transportador NPT1 e outro transportador o ABCG2, no intestino, também estão associados à variação nos níveis de urato sérico (DALBETH *et al.*, 2019).

O URAT1 reabsorve o urato na membrana apical do túbulo proximal nos rins (ENOMOTO *et al.*, 2002), no entanto, o URAT1 pode ser inibido por agentes uricosúricos, como probenecida, benzbromarona e lesinurad (DALBETH *et al.*, 2019). Já o GLUT9 age na membrana basolateral e também medeia a reabsorção renal de urato. Quando ocorre uma mutação no gene que codifica o NPT1, presente na membrana apical das células do túbulo proximal renal, pode resultar em um aumento da excreção renal de urato e assim, pode diminuir o risco de gota.

Entretanto, o ABCG2 está presente na superfície apical das células do túbulo proximal e também dos enterócitos. Este, está envolvido na exportação de urato tanto para o intestino quanto para os rins. Quando ocorre uma disfunção do ABCG2 aumenta os níveis de urato sérico e também o risco de desenvolvimento gota (DALBETH et al., 2019), de acordo com a Ilustração 3.

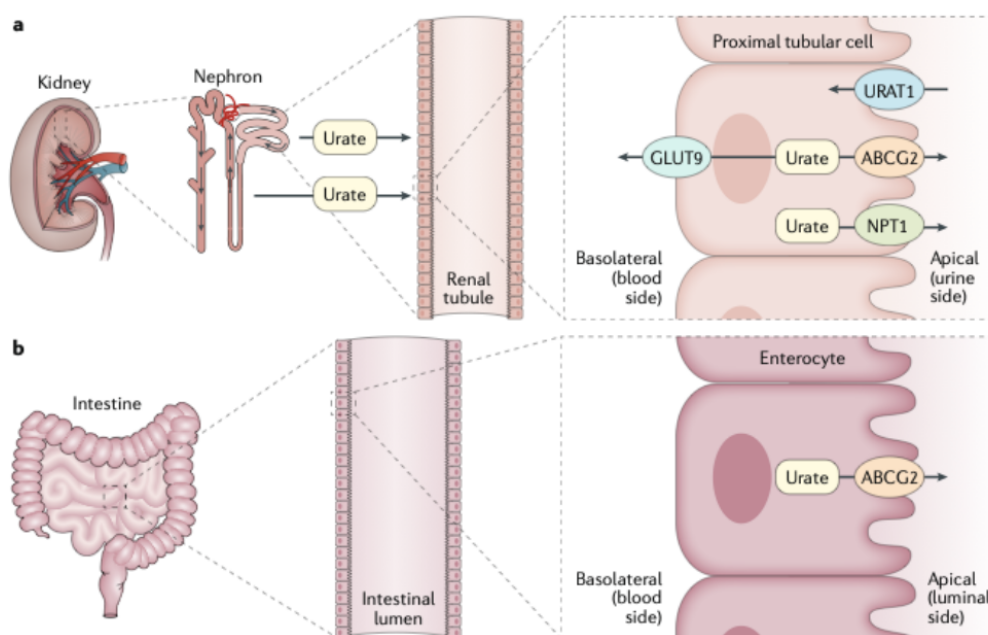


Ilustração 3: Representação dos transportadores de urato nos rins e intestinos em humanos.
Fonte: DALBETH e colaboradores (p.4, 2019).

A hiperuricemia constante favorece a cristalização do ácido úrico e a sua deposição peri e intra-articular (GALVÃO *et al.*, 2016). Com isso, esses cristais ligam-se a um ânion sódio formando o urato monossódico (KEENAM, 2017). A organização físico-química da cristalização do urato é semelhante a formação de outros tipos de cristais, e considera-se que dependa não apenas da concentração de urato, mas da associação de fatores como ambientais, químicos e físicos. Com o plasma saturado favorece a formação de cristais e estes (DALBETH *et al.*, 2019), podem ser propagados dependendo das condições do ambiente, aliás, quanto maior for a concentração de urato maior será a propagação. O processo de precipitação microcristalina inicia com as moléculas dispersas que se agrupam, superando assim forças de dispersão do solvente, com isso, formam aglomerados que se agregam para formar núcleos de cristais. Sua predisposição de crescimento longitudinal ao longo latitudinal dá a característica universal dos cristais de urato

de estreito e longo (MARTILLO; NAZZAL; CRITTENDEN, 2014). Macroscopicamente possuem formato de agulhas (BARROS & LARANJEIRAS, 2016).

Um fator ambiental que colabora para a redução do ponto de solubilidade do urato é a temperatura (DALBETH *et al.*, 2019). É postulado que uma diminuição de 2 °C, é suficiente para reduzir o ponto de solubilidade de 6,8 para 6,0 mg/dL, (LOEB, 1972), o que poderia explicar o porquê a primeira articulação afetada pela artrite gotosa é a metatarsofalângica. Em contrapartida, o calor gerado pelo ataque inflamatório facilita a rápida dissolução desses cristais. Além disso, alterações no pH sinovial, como maior acidez (DALBETH *et al.*, 2019), afetam diretamente a nucleação (formação de novos cristais), e proporciona um efeito indireto ao aumentar as concentrações de íons cálcio, dessa maneira, reduzir a solubilidade do urato e promove como consequência a nucleação (WILCOX & KHALAF, 1975). Estes, fatores favorecem a cristalização do urato e a evolução para o primeiro episódio inflamatório da AG (HOFFMEISTER *et al.*, 2011; DALBETH *et al.*, 2019).

2.3 Processo inflamatório na artrite gotosa

A inflamação aguda é uma resposta rápida aos agentes agressores, conhecido como um mecanismo fisiopatológico de defesa associado a estado inflamatório agudo (FRANCISCHETTI; MORENO; SHOLZ; YOSHIDA, 2010). Nesta resposta, eventos moleculares, hemodinâmicos e celulares ocorrem de forma simultânea e interdependentes, o que ativam diferentes vias como sistema imune inato, migração leucocitária, formação e a ativação de inflamassoma, liberação de citocinas inflamatórias que iniciam e amplificam a essa resposta (RICHETTE; BARDIN, 2010; DALBETH *et al.*, 2019).

Cristais de UMS na sinóvia desencadeia a liberação de espécies reativas de oxigênio (ROS) e espécies reativas de nitrogênio em fibroblastos humanos o que leva à morte celular (ZAMUDIO-CUEVAS *et al.*, 2016), porém a presença desses cristais pode levar ainda a citotoxicidade direta, inflamação e necrose regulada. A necrose mediada pela proteína que interage com o receptor (RIP) quinase-1, RIP quinase-3 e a pseudoquinase de linhagem mista de cinase semelhante a domínio-MLKL (MULAI

et al.,2016). A união da RIPK3 e da MLKL forma o complexo necrossomo e este, pode integrar e interromper o plasma e as membranas mitocondriais, levando à morte (DESAI; STEIGER; ANDERS, 2017) e isso, favorece a resposta inflamatória do sistema imunológico como padrões moleculares associados ao perigo (DAMPs) e migração leucocitária (DESAI; STEIGER; ANDERS, 2017).

O sistema imune inato detecta os cristais de UMS, como sinais endógenos pró-inflamatórios ou (DAMP) (KUMAR; ABBAS; FAUSTO; ROOBINS & COTRAN, 2010). Os principais sensores são as proteínas NLR (denominados como receptores do tipo NOD). Estes, quando ativados podem formar complexos oligoméricos citoplasmáticos denominados inflamassomas que são capazes de ativar a caspase-1 e está, ativa a interleucina 1-beta (IL 1- β) (MITROULIS, I. KONSTANTINOS, K. KONSTANTINOS, 2013). Simultaneamente, os macrófagos residentes recrutam as células leucocitárias como os neutrófilos para combater o invasor (JIERU *et al.*, 2021). A ação dos mediadores químicos como histamina, bradicina, leucotrienos, neuropeptídeo substância P e óxido nítrico, promovem alterações hemodinâmicas como aumento da permeabilidade vascular e vasodilatação, favorecendo o efluxo de neutrófilos (DALBETH & HASKARD, 2005; ROCHA *et al.*, 2007; KLAUMANN; WOURK; SILLAS, 2008)

As alterações hemodinâmicas permitem que os neutrófilos assumam uma posição periférica ao longo da superfície endotelial (processo conhecido como marginação), em seguida, os neutrófilos rolam sobre as células endoteliais e momentaneamente aderem- se a elas, sofrendo ativação. O rolar dos neutrófilos é mediado pela expressão nas células endotélias de proteínas da família das selectinas (E-selectinas), em resposta a mediadores como a histamina, trombina e fator de ativação plaquetária (PAF) (KUMAR; ABBAS; FAUSTO; ROOBINS & COTRAN, 2010; MITROULIS; KONSTANTINOS; KONSTANTINOS, 2013). Como consequência, as células do endotélio são ativadas por mediadores locais, como citocinas e expressam níveis aumentados de moléculas de adesão, tais como moléculas de adesão intercelular-1 (ICAM-1) (DALBETH & HASKARD, 2005), molécula endotelial plaquetária PECAM-1 (MITROULIS; KONSTANTINOS; KONSTANTINOS, 2013) e as moléculas de adesão vascular-1 (VCAM-1) (DALBETH & HASKARD, 2005; ZAMUDIO-CUEVAS *et al.*, 2016). Com isso, os

neutrófilos se aderem firmemente no endotélio por meio das proteínas integrinas (BUSSO & SO, 2010) e migram através da parede vascular para dentro do tecido intersticial (DALBETH & HASKAD, 2005; MITROULIS, KONSTANTINOS, KONSTANTINOS, 2013).

A migração dos leucócitos é incitada pelas quimiocinas, quimioatraentes endógenos como os metabólicos araquidônico e leucotrienos B₄ (BUSSO & SO, 2010). O aumento do influxo do plasma faz com que aumente a atividade do sistema do complemento (DALBETH & HASKAD, 2005). Os quimioatraentes supracitados junto com as imunoglobulinas (IgG e IgM) e a fibronectina (proteína de adesão) se ligam aos cristais de UMS (DALBETH & HASKAD, 2005; LAWRENCE, 2007), o que facilita o reconhecimento destes pelos receptores de membrana *Toll-like* (TLRs) homólogos da proteína *Toll da Drosophila* (DALBETH & HASKAD, 2005). Na artrite gotosa evidências apontam o envolvimento dos Toll, 2 e 4 (CRONSTEIN & TERKELTAUB, 2006; BUSSOSO, 2010), que por meio da proteína MyD88 e domínio TIR (POPE, 2007) sinalizam para a via comum que leva a ativação de fatores de tradução e transcrição, fator nuclear kB (NF-kB), culminando também na superprodução de IL-1 β (CRONSTEIN & TERKEUTAUB, 2006; KUMAR; ABBAS; FAUSTO; CONTASSOT; BEER; FRENCH, 2012).

A Ilustração 4, evidencia o fluxo do processo de reconhecimento dos cristais UMS pelo sistema imune e a ativação da IL-1 β . As imunoglobulinas (IgG e IgM) ligam-se aos cristais UMS o que facilita o seu reconhecimento como agentes agressores, pelos receptores de membrana TOLL, 2, 4 e isso desencadeia respostas do sistema imune. TOLL compartilha a molécula sinalizadora (CD14) para promover essa sinalização inflamatória. Além disso, através do domínio TIR e da proteína MYD88 é ativado a via de transcrição NF-kB o que culmina na superprodução da expressão da citocina pró- inflamatória IL-1 β . Simultaneamente, por outra via ocorre a formação e ativação do inflamassoma NRLP3, um complexo oligomérico constituído de proteína NALP, ASC e CASPASE 1. A IL-1 é produzida como pró-molécula e a CASPASE 1 produzida pelo inflamassoma quebra e ativa a IL-1 β o que amplifica a resposta inflamatória (HOSS, 2020).

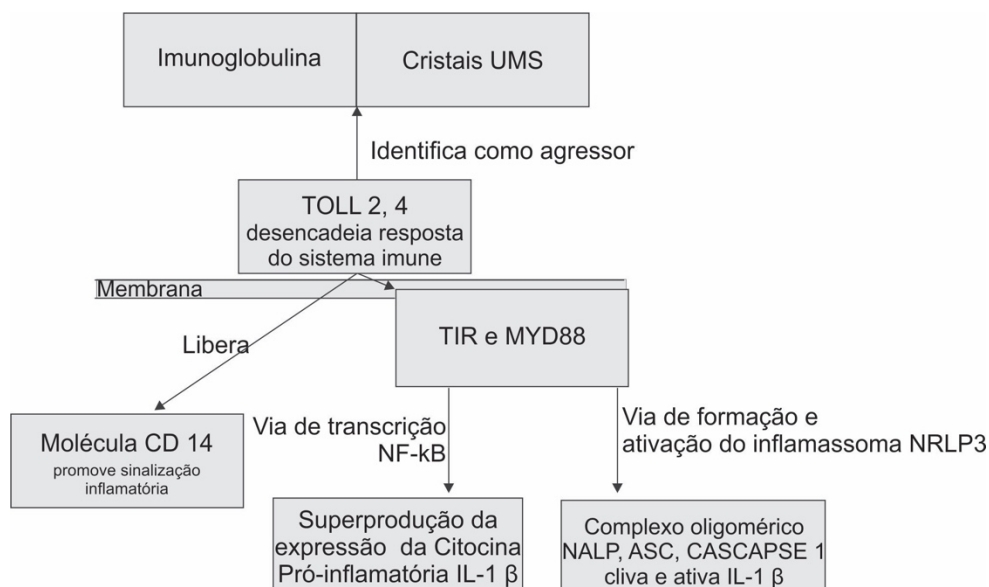


Ilustração 4: Fluxo do processo de reconhecimento dos cristais UMS pelo sistema imune e a ativação da IL-1 β .
Fonte: autora, 2020.

No entanto, na artrite gotosa a fagocitose dos cristais de UMS é frustrada e essa tentativa de englobamento danifica a membrana do fagolisossoma o que induz a liberação dos grânulos lisossômicos contendo elastase no espaço extracelular (LAWRENCE, 2007; ZAMUDIO-CUEVAS *et al.*, 2015). Além disso, o aumento tanto da produção, quanto liberação de espécies reativas de oxigênio (EROS) e nitrogênio derivado do óxido nítrico (NO), danificam o endotélio vascular e amplificam a resposta inflamatória (LAWRENCE, 2007; DESAI; ESTEIGER; ANDERS, 2017). Assim, a geração de EROS, o efluxo do potássio e catepsina B a partir da fagocitose frustrada podem ser uma outra forma de ativação do inflamassoma (MARTINON, 2010; GALVÃO *et al.*, 2016).

Diante disso, a fisiopatologia da artrite gotosa é conhecida pela presença dos cristais UMS no fluído articular (GALVÃO *et al.*, 2016) e pela ativação dessas vias pró-inflamatórias supracitadas que inicialmente são na membrana sinovial e posteriormente na cartilagem articular (LEE *et al.*, 2017). Dentre os mediadores inflamatórios envolvidos na AG, observa-se um papel importante para o fator de necrose tumoral (TNF- α), as enzimas lisossômicas e leucotrienos (MITROULIS; KONSTANTINOS; KONSTANTINOS, 2013). Isso, aumenta a vasodilatação da membrana sinovial, favorece o edema inflamatório e infiltrados de células linfomononucleares que amplificam a resposta inflamatória e aumentam o dano

tecidual (GALVÃO *et al.*, 2016). Os macrófagos e sinoviócitos secretam as interleucinas (IL), sendo principalmente as IL-1, IL-6, IL-8 (LEE *et al.*, 2017), de acordo com a Ilustração 5.



Ilustração 5: Ativação do sistema quimiotático.
Fonte: ALAMBERT (p.9, 2017).

Além disso, a exposição aos cristais de UMS ativa vias pró-inflamatórias tanto nos condrócitos quanto sinoviócitos articulares (PENG *et al.*, 2012). Os principais mediadores pró-inflamatórios dessa cascata incluem: ciclooxigenase (COX), lipoxigenase (LOX) e o citocromo P450. Esses, metabolizam ácido araquidônico (AA) para prostaglandina E2 (PGE2), leucotrieno B4 (LTB4) e ácido 20- hidroxieicosatetraenóico (20-HETE), respectivamente (LIU *et al.*, 2019), resultando no aumento da expressão da ciclooxigenase 2 (COX-2). Esta, induz a produção de prostaglandina E2 (PGE2), um potente mediador envolvido na degeneração da cartilagem. Além de inibir a síntese de proteoglicanos e condrócitos via PGE2 o que induz a apoptose dos condrócitos (PENG *et al.*, 2012). Diante disso, a PGE2 e o LTB4 auxiliam a produção de IL-1 β , esta, considerada a

interleucina mais importante no episódio inflamatório da artrite gotosa (LIU *et al.*, 2019).

Com a amplificação e persistência do processo inflamatório, aumenta a expressão de radicais livres e a formação de espécies reativas de oxigênio (ROS), favorecendo o estresse oxidativo, que também induz ao dano articular (PENG *et al.* 2012). Além disso, ativa os osteoclastos, dando início ao desenvolvimento de erosões ósseas característica do processo inflamatório crônico (MITROULIS; KONSTANTINOS; KONSTANTINOS, 2013).

2.4 Articulação do Joelho

O arcabouço do corpo humano é formado pelo esqueleto, uma união de ossos, cartilagens e articulações, que se interligam, permitem a mobilidade e o movimento corporal (DÂNGELO; FATTINI, 2007). A articulação do joelho é classificada como sinovial, gínglimo (tíbio-femoral) e plana fêmur-patelar (CAMPBELL, 1996; KAPANDJI, 2000). Além disso, classifica-se como diartrose com 6 graus de liberdades, permite os movimentos combinados e independentes tanto de rotação quanto de translação, porém os movimentos principais são flexão e extensão (IWANAGA *et al.*, 2000).

As estruturas ósseas são formadas pela extremidade distal do fêmur, proximal da tíbia e patela (CAMPBELL, 1996; KAPANDJI, 2000). Além de estruturas extra-articulares tendinosas, tais como: cápsula articular, ligamentos colaterais e unidades musculotendinosas. Por fim, estruturas intra-articulares ligamentares, que incluem: cápsula, membrana sinovial, meniscos e ligamentos, como os cruzados (HUI *et al.*, 2012).

A cápsula articular é uma estrutura fibrosa que contorna a epífise distal do fêmur e a epífise proximal da tíbia, permitindo o contato entre elas (KAPANDJI, 2000). A parede da cápsula articular é composta por duas camadas distintas: camada fibrosa reveste externamente (HUI *et al.*, 2012), é mais resistente composta de feixes fibrosos, já a parte interna é chamada de membrana sinovial (MS), sendo ricamente vascularizada e inervada (Ilustração 7). Essa, possui duas funções principais: primeira é a produção do líquido sinovial e segunda é a extração de restos celulares da cavidade articular (HUI *et al.*, 2012; IWANAGA *et al.*, 2000;

OVALLE; NAHIRNEY, 2008). A Ilustração 6 representa um esquema da articulação do joelho em ratos e a 6 representa a articulação sinovial do joelho em humanos.

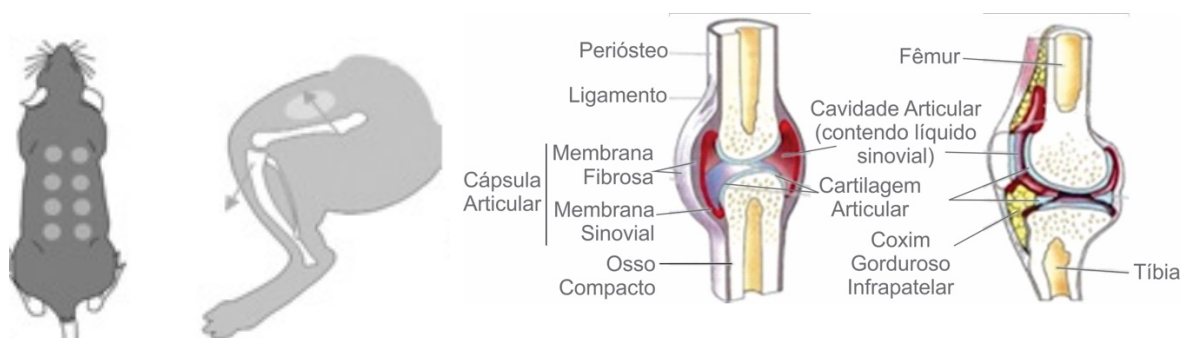


Ilustração 6: Modelo da Articulação do Joelho em Ratos
Fonte: Schindeler; Mills; Bobyn; Little, (2018, p.833)

Ilustração 7: Esquema Representativo da Articulação Sinovial do joelho em humanos
Fonte: Luciano (2011, p.999).

A MS consiste em uma fina camada de células de revestimento. É composta por células, tais como: macrófagos, sinoviócitos, adipócitos, mastócitos, fibras nervosas e células endoteliais vasculares. Estão em uma matriz especializada conhecida como íntima e subíntima. Na camada íntima, encontram-se os sinoviócitos, classificados em tipo A ou B (IWANAGA *et al.*, 2000). Os sinoviócitos do tipo A correspondem a 20-30% do total de células de revestimento, são provenientes da medula óssea e expressam os marcadores de macrófagos CD68 e CD14. Os sinoviócitos tipo B, estão presentes em maior número, cerca de 75-80%, localizado na íntima sinovial, são semelhantes a fibroblastos, responsáveis pela secreção de glicosaminoglicanos e glicoproteínas (BARLAND; NOVIKOFF; HAMERMAN, 1962; OVALLE; NAHIRNEY, 2008).

A camada subíntima, subjacente à íntima, formada por tecido conjuntivo frouxo, pode ser classificada em três tipos: areolar, adiposa ou fibrosa. No tipo areolar, a camada íntima é espessa e a subíntima formada por um tecido conjuntivo frouxo, ricamente vascularizado. Já no tipo adiposo, a matriz contém células adiposas e uma única camada íntima achatada. Por fim, no tipo fibroso, a camada de sinoviócitos é fina e a matriz é formada por colágeno denso (HUI *et al.*, 2012)

Vale ressaltar que numerosos capilares fenestrados são encontrados em todos os tipos de subíntima sinovial. Por isso, em caso de lesões articulares, o sangue extravasado pode rapidamente interagir com o líquido sinovial (IWANAGA *et al.*, 2000; OVALLE; NAHIRNEY, 2008). Um dos lubrificantes da cartilagem articular é o ácido hialurônico. Este, responsável pela característica viscosa do líquido sinovial, em condições estáticas e dinâmicas (KAPANDJI, 2000).

As células da membrana sinovial formam uma camada descontínua, separada por espaços intercelulares. A matriz extracelular é composta, principalmente por colágeno tipo I, III, IV, V e VI, sulfato de condroitina, proteoglicanos e fibronectina (EDWARDS, 1995). No processo inflamatório, observa-se a presença de infiltrados celulares, produção de citocinas e enzimas, desencadeando a sinovite (SHARON & CHEN, 2008).

A sinovite caracterizada pelo processo inflamatório agudo, iniciado na membrana sinovial com infiltrado de linfócitos e macrófagos, vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, recrutamento e ativação de leucócitos. A vasodilatação e o aumento da permeabilidade são regidos por mediadores químicos, tal como: histamina, causando o eritema e estase do fluxo sanguíneo. Além disso, permite a entrada de leucócitos e proteínas plasmáticas nos locais da inflamação, isso resulta em edema local (KUMAR; ABBAS; FAUSTO; ROOBINS & COTRAN, 2010). Após o processo inflamatório lesivo, o tecido sinovial pode sofrer alterações como a hiperplasia. Essa hiperplasia sinovial (células do tipo B), infiltrado linfocitário e a neoangiogênese levam à formação do pannus (tecido sinovial proliferado), induz a destruição progressiva, iniciada no osso subcondral e cartilagem articular (EDWARDS, 1995). Diante disso, o diagnóstico da artrite gotosa deve ser precoce.

2.5 Diagnóstico e tratamento da artrite gotosa

Com base na história clínica de início súbito pela madrugada e sinais inflamatórios de dor, edema e eritema (RODDY; MALLEEN; DOHERTY, 2013) na articulação distal suspeita-se da AG. Exame laboratorial para dosagem do ácido úrico é o principal índice bioquímico da gota clínica (LI *et al.*, 2017), valor superior a 8 mg/dl é considerado hiperuricemia (MANDELL, 2008) e apenas esse dado não é o suficiente

para ao diagnóstico (KILTZ *et al.*, 2017). Segundo a diretriz de médicos especialistas em reumatologia na Alemanha (2016), nesse primeiro ataque inflamatório deve se descartar a artrite séptica (KILTZ *et al.*, 2017), realizando o exame de artrocentese (NOVAES, 2008). Esta análise no líquido sinovial (GALVÃO *et al.*, 2016) quantifica as células do sistema imunológico presença de leucócitos até 100.000/ μL , neutrófilos <70% (BARROS; LARANJEIRAS, 2016) para evidenciar uma inflamação granulomatosa característica da AG (MADELL, 2008) e excluir a artrite séptica (KILTZ *et al.*, 2017).

No líquido sinovial patofisiológico, pode-se observar cor, aspecto e viscosidade além de diferentes tipos de cristais, com origens diversas como hidroxapatite (osteoartrose), cristais de colesterol (inflamação crônica), corticosteroides (inflamação após infiltrações), oxalato de cálcio (diálise renal), pirofosfato de cálcio hidratado (PPCD, ou pseudogota), ou cristais de urato monossódico (BARROS & LARANJEIRAS, 2016).

Ainda segundo o autor, a identificação precisa desses cristais é feita através da microscopia de luz polarizada e adquire acurácia de 100% para o diagnóstico de artrite gotosa. Neste, os cristais de USM apresentam-se birrefringentes, forte alongamento negativo quando vistos sob luz polarizada compensada e alinhados no eixo de vibração lenta desse condensador. Observa-se que os cristais de USM tem um formato semelhante a agulhas, quando o eixo se alinha a cor é amarela, porém quando fica perpendicular torna-se azul. Já o cristal de PPCD (pseudo gota) tem um comportamento inverso na microscopia (BARROS & LARANJEIRAS, 2016).

Ainda, exames de imagens raio x, ultrassom e ressonância magnética contribuem na investigação, visto que excluem outras doenças e facilitam o diagnóstico da artrite gotosa (KILTZ *et al.*, 2017). Na manifestação clínica inicial com presença de dor excruciante, edema e calor (MARTINON, 2010) o raio x tem pouca utilidade diagnóstica e a presença radiográfica de alterações típicas como calcificações, erosões com margens escleróticas ou salientes precisam de um intervalo entre 3 a 12 anos da doença (FERNARDES *et al.*, 2017). O autor ainda complementa que para um diagnóstico tardio, o raio x evidencia um aumento do volume e densidade dos tecidos conjuntivos e o espaço articular permanece preservado, o que difere da artrite reumatoide.

Características de alta resolução e imagens multiplanares do ultrassom (US) ajudam no diagnóstico precoce, ao identificar aumento do fluxo sanguíneo durante a crise inflamatória do 1^a metatarso e sua diminuição após 7 dias (FERNANDES *et al.*, 2017). De acordo com o mesmo autor, US identifica ainda a presença de cristais urato monossódico, tofos e calcificações nos tendões e bursas sinoviais, o que restringe o movimento articular, de forma que esse exame contribui para definições de tratamento, progressão da doença e como guia para punção ou biópsia. Já o exame de ressonância magnética identifica erosões nos tecidos conjuntivos, espessamento da membrana sinovial, sinovite, derrame articular, hipervascularização e regiões inflamadas, sendo utilizado para acompanhamento do progresso da doença (FERNANDES *et al.*, 2017).

Com o diagnóstico pode-se iniciar o tratamento para a artrite gotosa (REACH, 2011). O tratamento da AG deve ser iniciado de forma imediata, após o diagnóstico (KILTZ *et al.*, 2017). Preconiza-se o uso de fármacos como estratégia de tratamento tanto na fase primária, para reduzir a resposta inflamatória como anti-inflamatórios (AZEVEDO *et al.*, 2017), quanto na fase secundária, para manter os níveis de ácido úrico abaixo do ponto de saturação, < 6 mg/dl como alopurinol, febuxostat (GUTTMAN; KRASNOKUTSKY; PILLENGER; BERHANU, 2017), impedindo assim, a formação de mais cristais e incentivar a dissolução dos pré-existentes (RESS; HUI; DOHERTY, 2014). Ao analisar individualmente o paciente, ao médico reumatologista cabe a prescrição do medicamento, para o qual há necessidade de considerar a história clínica e possíveis comorbidades associadas, tal como a insuficiência renal e a cardíaca.

Os fármacos indicados no tratamento da resposta inflamatória da AG são os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e colchicina, ambos orais (HOFFMEISTER *et al.*, 2011). AINEs incluem várias drogas com ações farmacocinéticas e farmacodinâmicas diferentes entre si, porém agem de forma semelhante, com função anti-inflamatória e inibição das enzimas ciclogenases (COX). Estas, catalisam a transformação do ácido araquidônico, derivado de fosfolípidos de membrana, em prostaglandinas (AZEVEDO *et al.*, 2017). Devido a intensidade da crise os AINEs podem ser administrados na dose máxima (MONTEIRO; TRINDADE, DUARTE; CHAHADE, 2008 são exemplos, o tenoxicam e a indometacina. A indometacina é

convertida em metabólitos inativos pelo fígado e excretados pela urina (RESS; HUI; DOHERTY, 2014). Embora eficazes na redução do processo inflamatório os AINEs trazem efeitos adversos, como risco de ulceração gastrointestinal, hemorragia com perfuração, o que favorece a diminuição da adesão ao tratamento (HOFFMEISTER *et al.*, 2011). Ademais o uso de AINEs é contraindicado em caso de insuficiência renal (RESS; HUI; DOHERTY, 2014).

A colchicina é um alcaloide derivado do alçafrão-do-prado (AZEVEDO *et al.*, 2017). Metabolizada pelo fígado e excretada 80 a 90% pelas fezes (RESS; HUI; DOHERTY, 2014). Mecanismo de ação envolve a ligação à tubulina, interferindo na função dos fusos mitóticos, resultando em despolimerização, o que impossibilita o afastamento dos microtúbulos, afetando a divisão celular. No contexto da artrite gotosa, essa função interfere na atividade dos neutrófilos, impede a diapedese, a mobilização, a degranulação lisossomal (AZEVEDO *et al.*, 2017) e liberação da histamina pelos mastócitos (RESS; HUI; DOHERTY, 2014). Promove ainda vasoconstrição e redução da temperatura corporal. Além de inibir a formação do complexo inflamação NLRP3, reduzindo a produção de IL-1, o que dificulta a amplificação da resposta inflamatória comum no ataque da gota (RESS; HUI; DOHERTY, 2014).

Quando os fármacos AINEs e colchicina são ineficientes, pode ser administrado anti-inflamatórios esteroides ou corticoides sistêmicos (AZEVEDO *et al.*, 2017). Na AG a administração via oral pode ser feita com prednisolona, metabolizada pelo fígado e excretado pela urina. Prednisolona age suprimindo a migração leucocitária, reverte o aumento da permeabilidade vascular e inibe a síntese de prostaglandinas. No ambiente hospitalar, a articulação afetada pode ser aspirada, e em seguida, aplicado uma injeção via intra-articular com corticosteroide para reduzir a hipertensão causada pela sinovite induzida pelos cristais UMS (RESS; HUI; DOHERTY, 2014). Entretanto, no comprometimento poliarticular essa ação pode ser ineficiente. Outra alternativa é a administração via intra-muscular com acetona triancinolona. Este, penetra no núcleo da célula, une-se ao DNA e estimula a transcrição do mRNA e enzimas responsáveis pelos efeitos corticosteroides de forma sistêmica. Dessa forma, reduz a vasodilatação, inibe o acúmulo de macrófagos e leucócitos, impede a fagocitose, por consequência a liberação de enzimas lisossômicas (RESS; HUI;

DOHERTY, 2014) e mediadores químicos como IL-1, IL-6, IL-8 e TNF alfa (AZEVEDO *et al.*, 2017).

Diante de crises recorrentes da AG e ineficiência ou falta de adesão aos fármacos anti-inflamatórios e colchicina, pode ser utilizado recursos biológicos como uma dose única via subcutânea de Canacinumab, um monoclonal humano, anticorpo da IL-1 β , o que resulta em sua inativação e por consequência, redução da resposta inflamatória (KILTZ *et al.*, 2017). Em pacientes com artrite gotosa refratária, outro agente biológico pode ser usado o pegloticase, uma uricase recombinante de mamífero covalentemente conjugada com monometoxipol (etileno glicol) (GUTTMAN; KRASNOKUTSKY; PILLINGER BERHANU, 2017). Essa combinação reduz o efeito imunogenicidade (produção de anticorpos) e prolonga a ação para 2 semanas. Uma vez administrada por via intravenosa, a pegloticase permanece na circulação, onde degrada o urato em alantoína, prontamente excretada pelos rins, resultando em menor contração deste. Além disso, pegloticase atrai o urato extravascular (tecidos conjuntivos e intra-articular) para a circulação (GUTTMAN; KRASNOKUTSKY; PILLINGER; BERHANU, 2017) a fim de ser degradado, contribuindo na resolução dos tofos e evitando novos surtos da artrite gotosa (RESS; HUI; DOHERTY, 2014).

De acordo com a diretrizes da American College of Rheumatology (ACR) e European League Against Rheumatism (EULAR), fármacos inibidores da xantina oxidase (XOIs), como alopurinol e febuxostat, são indicados na fase secundária do tratamento, para manter os níveis de ácido úrico abaixo do ponto de saturação (GUTTMAN; KRASNOKUTSKY; PILLINGER; BERHANU, 2017). Estes, diminuem a produção endógena do ácido úrico ao inibir a conversão de hipoxantina em xantina e está em ácido úrico. O alopurinol análogo a purina é comumente prescrita pela maior disponibilidade e menor custo, embora contraindicado em insuficiência renal e pode apresentar efeitos adversos de hipersensibilidade cutânea. O febuxostat produto não purínico, metabolizado no fígado, possui maior custo, por isso, menos recomendado (GUTTMAN; KRASNOKUTSKY; PILLINGER; BERHANU, 2017) e precisa ser usado com cautela em pacientes com insuficiência cardíaca (RESS; HUI; DOHERTY, 2014). Fármacos uricossúricos aumentam a excreção renal de ácido úrico, inibindo os transportadores que reabsorvem o urato (URAT-1 e GLUT9) nas células tubulares

proximais dos rins. Estes, compreendem benzbromarona, sulfina pirazona e probenecida. Em geral, fármacos uricossúricos são utilizados em pacientes que não toleram os XOIs ou no uso combinado (GUTTMAN; KRASNOKUTSKY; PILLINGER; BERHANU, 2017).

Apesar da disponibilidade de fármacos, um número significativo de pacientes, cerca de 69%, que iniciam a redução de urato via oral, não consegue obter um controle da artrite gotosa, devido a fatores como comorbidades, compreensão inadequada da doença, adesão inadequada e recusa ao aceitar o tratamento (GUTTMAN; KRASNOKUTSKY; PILLINGER; BERHANU, 2017). O indivíduo portador de artrite gotosa tem autonomia sobre a escolha do seu tratamento, podendo ainda optar por não o realizar (BRASIL, CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 1888). Nesse contexto, o profissional de saúde deve informar o paciente sobre como o estilo de vida influencia no desenvolvimento do ataque da artrite gotosa. Encorajar tomadas de decisões de forma autônoma e consciente, sobre práticas regulares de atividades físicas, dietas pobres em purinas, redução do consumo de frutose (suco de maçã e laranjas) (RESS; HUI; DOHERTY, 2014) e abstinência de álcool (KAHANNA *et al.*, 2012). A orientação pode ser tão benéfica quanto a terapia farmacológica (REACH, 2011).

Diante disso, há uma busca de tratamentos alternativos em especial, durante episódios agudos da AG, que minimizem o processo inflamatório e retardem a progressão da doença. Nesse cenário têm sido feitas pesquisas referentes a abordagem fisioterapêutica nas artrites, como o uso crioterapia em humanos (GUILLOT *et al.*, 2014) e laser terapia em animais induzidos por Adjunto Complexo de Freud CFA (NEVES, *et al.*, 2020) ambos na artrite reumatoide e estudos em animais induzidos a inflamação articular por outras substâncias como capsaicina (SLUKA & WRIGTH, 2001) e carragenina (SLUKA *et al.*, 2006) tratados com a terapia manual por meio de mobilizações articulares passivas.

2.6 Mobilização articular passiva

A terapia manual é uma área especializada da fisioterapia utilizada para tratamento de condições neuromusculoesqueléticas (BANKS; HENGEVELD, 2012). Consiste em utilizar as mãos do fisioterapeuta para promover analgesia, solucionar as

desordens e influenciar a capacidade de reparo do próprio organismo (LEDERMAN, 2001). A busca por tratamentos alternativos, como a terapia manual, vem crescendo devido ser um recurso seguro e eficaz, além de ter um menor tempo de duração (LEDERMAN, 2001).

Dentre essas abordagens da terapia manual, pode-se destacar: massagens, manipulação, mobilização de tecidos moles, mobilização neural e a mobilização articular passiva (SLUKA; WRIGHT, 2001). Cada abordagem baseia-se no tipo de tecido, na doença e nos aspectos funcionais alterados. São embasadas no raciocínio clínico, posicionamento, direção e velocidade do movimento de forma específica (LEDERMAN, 2001). Além da utilização de percepção tátil de amplitude, resistência e mobilidade tecidual, tanto para a avaliação quanto para o tratamento com a mobilização articular (JETTE, 1989).

A mobilização articular consiste em movimentos passivos e oscilatórios em articulações sinoviais realizados pelo fisioterapeuta e o paciente tem o tempo todo o controle sobre esses movimentos (BANKS; HENGEVELD, 2012). Além do mais, pode ser aplicada tanto no local da dor quanto na articulação adjacente (SLUKA; WRIGHT, 2001; SLUKA *et al.*, 2006). O objetivo da aplicação da mobilização é recuperar a artrocinemática, otimizar os movimentos fisiológicos e acessórios. Com isso, promover melhora dos aspectos biomecânicos como a congruência, diminuindo assim o atrito mecânico na articulação, conseqüentemente a dor e o edema. Favorece ainda o restabelecimento da função do segmento corporal comprometido (BANKS; HENGEVELD, 2012).

As primeiras descrições sobre a diferença da abordagem fisioterapêutica entre a mobilização articular passiva e a manipulação, data 1961, pelo fisioterapeuta australiano Geoffrey Maitland (BANKS; HENGEVELD, 2012). O conceito de Maitland, preconiza que as peças articulares só podem ser mobilizadas ou manipuladas na direção do seu movimento funcional. Além disso, necessita de uma avaliação analítica, que norteia a escolha do posicionamento, amplitude e velocidade do tratamento a ser realizado, de acordo com o objetivo a ser alcançado. Para isso, Maitland criou uma classificação para a mobilização com graus: I, II, III, IV, V (SLUKA; WRIGHT, 2001; LEDERMAN, 2001).

Sendo que o grau I da mobilização articular é definido como movimento oscilatório, lento, de pequena amplitude realizado próximo a amplitude disponível do movimento articular. O grau II o fisioterapeuta aplica um movimento com grande amplitude dentro da parte livre dessa resistência ou barreira. Já o grau III as oscilações são feitas de forma lenta, porém com grande amplitude e com forte resistência chegando ao máximo da amplitude articular disponível (BANKS; HENGEVELD, 2012). Ainda segundo autores, o grau IV da mobilização articular é realizado com pequena amplitude, porém esse movimento é realizado de forma contra essa forte resistência, chegando ao seu limite. Por fim, o grau V é um movimento brusco em alta velocidade, com pequena amplitude perto do final da amplitude disponível e esse grau é denominado como manipulação ou Trusch. Nesse grau V o paciente não tem nenhum controle sobre o movimento, diferentemente dos demais (BANKS; HENGEVELD, 2012).

Referente a aplicabilidade dos graus de mobilização articular, o grau I é pouco utilizado na parte clínica devido a dificuldade de sua aplicação, embora didaticamente tenha o mesmo efeito do grau II, promover a analgesia em casos álgicos articulares (RESENDE *et al.*, 2006). Enquanto o grau III é aplicado na articulação, visando direcionar o processo de remodelamento tecidual, uma redução da proliferação do tecido fibrótico, assim melhor organização do colágeno. Além de influenciar a dinâmica dos fluidos, contribui para eliminar o acúmulo de subprodutos do processo inflamatório e por fins modular o processo de dor. Os graus IV e V são utilizados para recuperar um movimento articular quando há sua restrição (LEDERMAN, 2001).

Além do que, a mobilização articular pode ser considerada como exercícios passivos, visto que é o fisioterapeuta quem executa o movimento oscilatório na articulação sem a participação do indivíduo a ser mobilizado. Em caso de quadros álgicos esses exercícios são mais aceitos pelos indivíduos quando comparados aos exercícios ativos (BARRAK, 1990; KESSLER, 1990). Ademais, essa modalidade de exercício produz um efeito tanto na biomecânica quanto no líquido sinovial (LEDERMAN, 2001).

O reparo tecidual na articulação lesada depende da interação de vários processos, pois nesse tecido existe uma maior demanda metabólica (LEDERMAN,

2001). Na matriz do tecido conjuntivo, por exemplo, a mobilização articular auxilia na renovação e alinhamento do colágeno, melhorando o equilíbrio das propriedades tensivas (MAITLANDA, 2005; BANKS; HENGEVELD, 2012). Aliás esse movimento induz a flutuações de pressão no interior da cavidade articular, produzindo tensão cíclica que estimula a atividade e nutrição dos condrócitos, proteoglicanos e colágeno favorecendo tanto a produção quanto a remoção do líquido sinovial (LEDERMAN, 2001). Dessa forma, a mobilização articular promove a melhora do ambiente celular, estimula a eliminação dos subprodutos do processo inflamatório, reduzindo o edema (SLUKA; WRIGHT, 2001). Além de ter efeitos neurofisiológicos positivos no tratamento da dor articular e na tensão muscular (CHARMAN, 1994). Ainda segundo o autor, existem receptores nervosos presentes no tecido peri-articular e muscular, tais como: receptores mecânicos para detectar vibração (palestésicos), receptores de movimentos (cinestésicos), posição articular (proprioceptivos) e para detectar a dor chamados de nociceptores (CHARMAN, 1994).

A estimulação dos receptores mecânicos cinestésicos e palestésicos transmitem impulsos ao SNC de forma rápida, diferentemente dos nociceptores que são estímulos lentos. Por isso, a estimulação simultânea desses receptores pode inibir a transmissão de dor para o SNC, esse mecanismo é conhecido como teoria da comporta de dor (MELZAK; WALL, 1965; WOODEN, 1994). Dessa maneira, a mobilização articular passiva, pode influenciar a barragem nociceptiva no corno dorsal da medula espinal e favorecer a supressão de dor ao cérebro e tronco cerebral (WOODEN, 1994). Além disso, pode ainda favorecer a recuperação da capacidade funcional da articulação comprometida, restaurar ou manter o movimento, acelerar assim o processo de reparo tecidual, prevenindo os espasmos musculares protetores, restaurar a tensão e deslizamento do tecido neural (MAITLAND, 2005).

Diante disso, ensaios clínicos randomizados tanto em humanos quanto em animais sugerem que o tratamento com a mobilização articular passiva produz um efeito analgésico de forma imediata. Produz excitação simpática, diminuição da mecanossensibilidade neural, hipoalgesia mecânica primária e secundária, além

da atividade muscular normalizada (WOODEN, 1994; VICENZINO *et al.*, 1998; SLUKA; WRIGHT, 2001; SLUKA *et al.*, 2006).

Em modelos experimentais, por exemplo, Sluka e Wright (2001), realizaram um estudo aleatório em ratos, induzindo uma hiperalgesia por meio da injeção intradérmica de capsaicina na articulação do tornozelo. A avaliação da nocicepção feita com o filamento Von Frey e tratamento realizado com manobras da terapia manual, mobilização articular passiva, grau III, de acordo com Maitland, no joelho ipsilateral a injeção. O resultado indica uma redução da hiperalgesia, evidenciando que a mobilização em uma área próxima a articulação lesada promove hipoalgesia secundária (SLUKA & WRIGHT, 2001).

Vale ressaltar que nesse estudo de Sluka e Wright (2001), testaram ainda, três protocolos com tempos diferentes de mobilização articular: 3 minutos, 9 minutos e 15 minutos. O resultado evidencia que para um efeito hipoalgésico apenas os tempos de 9 e 15 minutos foram efetivos (SLUKA & WRIGHT, 2001). Em outro ensaio clínico aleatório com animais, Sluka e colaboradores (2006), induziram uma dor articular (joelho) e também muscular (gastrocnêmio). O tratamento utilizado foi a mobilização articular passiva, grau III, segundo Maitland, com protocolo de três mobilizações de 3 minutos e 30 segundos de descanso entre cada mobilização, ou seja, total de 9 minutos de tratamento no joelho. Os resultados indicam que o tratamento com a mobilização articular produziu efeitos hipoalgésicos primários na articulação inflamada assim como no músculo gastrocnêmico (SLUKA & WRIGHT, 2001).

Entretanto, são escassos os estudos com protocolos de tratamentos fisioterapêuticos padronizados e seguros, em especial sobre o efeito do tratamento com mobilização articular passiva durante o episódio inflamatório agudo da artrite gotosa.

3 ARTIGO CIENTÍFICO

Este artigo foi submetido ao Periódico:



Home > Journals > Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics



ISSN: 0161-4754

Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics

Editor: Claire Johnson, DC, MEd, PhD

> [View Editorial Board](#)

> **CiteScore: 2.5**  **Impact Factor: 1.230** 

A MOBILIZAÇÃO ARTICULAR PROMOVE MELHORA EM PARÂMETROS FUNCIONAIS E INFLAMATÓRIOS EM MODELO DE ARTRITE GOTOSA

Iranilda Moha Hoss¹
Lilian Pradal¹
Taciane Stein¹
Gladson Ricardo Flor Bertolini¹
Rose Meire Costa¹
Lucinéia de Fátima Chasko Ribeiro¹

RESUMO

A artrite gotosa (AG) é resultante da hiperuricemia e deposição de cristais de urato monossódico (UMS) nas articulações, o que causa dor, edema limitando a funcionalidade. Preconiza-se o tratamento medicamentoso, no entanto, efeitos adversos e adesão inadequada afetam o tratamento, sendo relevante a busca por alternativas terapêuticas. Esta pesquisa avaliou um protocolo da terapia manual, com mobilização articular passiva, no pico inflamatório em modelo de AG em parâmetros funcionais e inflamatórios. 20 ratos da linhagem *Wistar*, machos, 12 semanas de idade, divididos em 2 grupos (n= 10), Artrite (AG) e Controle (CON), subdivididos em tratados e não tratados (n= 5). Os animais AG foram submetidos a injeção intra-articular no joelho de 50 µL de cristais de UMS, e CON receberam 50 µL de PBS. O tratamento foi realizado com uma sessão de mobilização articular, grau III (segundo Maitland), por 9 minutos. Avaliados os parâmetros de nocicepção, força de preensão e edema, antes da indução na avaliação basal (AV₀), logo após feito a indução e percorrido 7 horas feito a avaliação 1 (AV₁), realizado o tratamento e imediatamente a (AV₂) e 1 hora após a (AV₃). Os animais foram eutanasiados, coletado o líquido sinovial para análise da migração leucocitária. O modelo proposto mimetizou os sinais da AG, com a diminuição do limiar de nocicepção e força, aumento do edema e leucócitos. O protocolo de mobilização, aumentou significativamente o limiar nociceptivo e a força de preensão, reduziu o edema, contudo, não reverteu o aumento leucocitário. Assim, os dados sugerem que a mobilização promoveu analgesia e possa modular o processo inflamatório devido a redução do edema e sutil atenuação da migração celular, o que contribuiu para o ganho de força.

Palavras-Chaves: Inflamação. Terapia manual. Gota. Testes funcionais. Migração leucocitária.

1 INTRODUÇÃO

A artrite gotosa (AG) resultante da hiperuricemia é um distúrbio metabólico do ácido úrico (ZAMUDIO-CUEVA *et al.*, 2016), que propicia a formação e deposição de cristais de urato monossódico (UMS) nos tecidos periarticulares (TERKELTAUB, 2010), e intra-articulares (STAURENGO-FERRARI *et al.*, 2018). A presença desses cristais ativa componentes do sistema imunológico inato e gera intensa resposta inflamatória local (MARTINON, 2010; MITROULIS; KONSTANTINOS K; KONSTANTINOS, R, 2013; ZAMUDIO-CUEVA *et al.*, 2016).

A prevalência da AG é estimada em 2% na população mundial, com custos elevados relacionados a manutenção do tratamento, absenteísmo e presenteísmo (LI *et al.*, 2017). Apresenta predominância no sexo masculino com idade superior a 40 anos (AZEVEDO *et al.*, 2017), sendo que a incidência está associada ao aumento da longevidade, mudanças no estilo de vida (MARTINON, 2010), na dieta alimentar (RODDY; MALLEEN; DOHERTY, 2013) e no aumento da prevalência da síndrome metabólica KOCHMAN & STOMPÓR, 2016; LIU *et al.*, 2019).

A fase aguda é caracterizada por sinais súbitos e autolimitados (MARTINON, 2010; DALBETH *et al.*, 2019), classicamente comprometimento monoarticular (RODDY; MALLEEN; DOHERTY, 2013), onde, aproximadamente 92,85% dos pacientes com AG tem surtos nos joelhos (IRINA, 2020), com presença de dor intensa (STAURENGO-FERRARI *et al.* 2018), eritema (RODDY; MALLEEN; DOHERTY, 2013), e edema (GALVÃO *et al.*, 2016; STAURENGO-FERRARI *et al.* 2018). O pico inflamatório é atingido em um período de 6 a 12 horas, onde ocorre a migração leucocitária, com predominância de células polimorfonucleares (AMARAL *et al.*, 2012; GALVÃO *et al.*, 2016; TAVARES *et al.*, 2021).

Preconiza-se o uso de fármacos como estratégia de tratamento, para diminuir a resposta inflamatória como os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e a colchicina (AZEVEDO *et al.*, 2017), e os antiuricosúricos para manter os níveis de ácido úrico abaixo do ponto de saturação, < 6 mg/dL (GUTTANN; KRASNOKUTSKY; PILLENGER; BERHANU 2017), impedindo a formação de cristais e auxiliando na dissolução dos pré-existentes (RESS; HUI; DOHERTY, 2014). Apesar da disponibilidade e eficácia desses fármacos, um número significativo de pacientes, cerca de 69% (REACH, 2011), não consegue obter um controle da AG, devido aos efeitos adversos gastrointestinais e renais, adesão inadequada e recusa ao aceitar o tratamento farmacológico (GUTTANN; KRASNOKUTSKY; PILLENGER; BERHANU 2017), assim o gerenciamento ineficaz da medicação, induz a progressão e cronificação da doença (REACH, 2011).

Diante disso, existe uma necessidade de tratamentos alternativos acessíveis com baixos efeitos adversos que minimizem a dor e o edema inflamatório, contribuindo para melhora da função articular. Neste sentido, a mobilização articular é uma técnica da terapia manual que consiste em manobras passivas e oscilatórias (FRANÇA *et al.*, 2005; BANKS & HENGEVELD, 2012), realizadas em articulação sinovial em protocolos de tratamento de pacientes (FRANÇA *et al.*, 2005) quanto em modelos animais experimentais (SLUKA *et al.*, 2006), dentro da amplitude normal de movimento (FRANÇA *et al.*, 2005; BANKS & HENGEVELD, 2012).

Especula-se que as manobras oscilatórias da mobilização articular passiva promovam efeito analgésico rápido (GRAYSON *et al.*, 2012), o que pode resultar em ativação de vias inibitórias descendentes de dor em humanos (VICENZINO *et al.*, 1995; STERLING *et al.*, 2001) e aumento da nocicepção mecânica em animais, promovendo um efeito neurofisiológico (SLUKA & WRITH, 2001; SLUKA *et al.*, 2006; GRAYSON *et al.*, 2012). Dentre as formas de aplicabilidade da mobilização articular (VICENZINO *et al.* 1998; LASCURAIN-AGUIRREBENA; NEWHAM; CRITCHLEY; DUCAN, 2016), o grau III, segundo o Maitland (1995), é uma mobilização realizada com grande amplitude de movimento (FRANÇA *et al.*, 2005; BANKS & HENGEVELD, 2012) e apesar das evidências limitadas na área experimental, sugere que por meio de uma ação mecânica, estimula células excitáveis e ativa vias endógenas inibitórias de dor (SLUKA *et al.*, 2006), promovendo hipotalgesia mecânica primária (SLUKA & WRIGTH, 2001) e secundária (SLUKA *et al.*, 2006).

Entretanto, até o momento se desconhece diretamente o efeito da mobilização em um modelo agudo de AG e tem poucas evidências científicas sobre a modulação da resposta

inflamatório da mobilização, em especial, no pico inflamatório da doença. Acredita-se que a mobilização possa promover analgesia, influenciar a dinâmica dos fluidos, estimular a produção de líquido sinovial, favorecer a eliminação dos subprodutos do processo inflamatório, reduzindo assim o edema (LEDERMAN, 2001; BANKS & HENGEVELD, 2012), e promovendo uma melhora da função articular (LASCURAIN-AGUIRREBENA; NEWHAM; CRITCHLEY; DUCAN, 2016). Assim, esta pesquisa analisou o efeito da mobilização articular passiva grau III durante o pico inflamatório em parâmetros funcionais e inflamatórios em modelo experimental de artrite gotosa.

2 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

2.1 Tipo de estudo e animais

O presente estudo caracteriza-se como experimental, randomizado, não cego. Os procedimentos experimentais foram realizados com 20 ratos *Wistar* machos com idade de 12 semanas e peso 300 gramas. Os animais foram mantidos sob condições controladas de temperatura ($22 \pm 1^\circ \text{C}$) e luz (ciclo de 12 horas de claro e 12 horas de escuro) e receberam água e ração *ad libitum*. Todos os experimentos foram realizados seguindo os preceitos éticos definidos pela Associação Internacional para Estudos da Dor (IASP, 1983), e foram aprovados pelo Comitê de Ética para Uso de Animais (CEUA) da Unioeste.

Os animais foram separados de forma aleatória e divididos em 4 grupos (n=5) em: CON – Grupo Controle, composto por animais que receberam a injeção intra-articular de solução salina tampão fosfato (PBS) (50 μL) e não passaram por nenhuma forma de tratamento. AG – Grupo Gota, composto pelos animais que receberam a injeção intra-articular UMS (50 μL ; 1,25 mg) e não obtiveram nenhum tratamento. CONM – Grupo Controle Mobilização, constituído por animais que receberam injeção intra-articular de veículo PBS (50 μL) e foram tratados com o protocolo de mobilização articular passiva. AGM – Grupo Gota Mobilização, formado por animais que receberam injeção intra-articular UMS (50 μL ; 1,25 mg) e foram tratados com o mesmo protocolo que CONM.

2.2 Modelo experimental de artrite gotosa

O modelo da AG foi descrito por Corderre e Wal (1987), que consiste na injeção intra-articular de cristais de urato monossódico (UMS) na articulação joelho dos animais. Os cristais foram produzidos no Laboratório de Biologia Estrutural e Funcional (LABEF), conforme descrito por Tavares e colaboradores, respeitando o protocolo: 4g de ácido úrico dissolvido em 800 mL de PBS, com pH ajustado para 8,9. Essa diluição permaneceu em estufa aquecida a 50°C até total evaporação da diluição. O produto formado foi os cristais UMS, que foram suspensos em PBS, pH 7,4.

Para induzir a AG experimental, os animais dos grupos AG e AGM foram imobilizados cuidadosamente com uma flanela, de modo que apenas o terço inferior do abdômen e membros pélvicos permaneceram livres, e posicionados em decúbito dorsal com o membro pélvico direito fletido, em seguida, o joelho direito foi tricotomizado e feito a antisepsia do local com solução de álcool iodado e realizada a injeção intra-articular dos cristais UMS (1,25 mg de UMS suspenso em 50 μL de PBS). Os animais dos grupos CON e CONM passaram pelo mesmo procedimento, porém receberam 50 μL de PBS.

2.3 Avaliações Funcionais

Prévio ao experimento os animais foram aclimatizados e treinados com os testes funcionais (3 sessões intercaladas durante 7 dias). Todos os testes foram realizados pelo mesmo pesquisador e todos os grupos experimentais foram aclimatados.

Durante as avaliações foram verificados os seguintes parâmetros: Limiar Nociceptivo, força de preensão e edema articular. O limiar nociceptivo foi avaliado por meio do analgesímetro digital, tipo filamento de Von Frey (Insight®, Ribeirão Preto, São Paulo), em que os valores foram expressos em gramas (g), descrito por Moller e colaboradores (1998). A força de preensão foi avaliada por meio de um medidor de força de preensão (Insight®, Ribeirão Preto, São Paulo), conforme descrito por Bertelli e Mira (1995) e os valores expressos em gramas (g). O edema por meio da medida do diâmetro articular fêmuro-tibial (eixo médio-lateral), com auxílio de um paquímetro manual e o resultado expresso em milímetros (mm), de acordo com Bressa, Cunha e Tonussi (2006). Para todos os parâmetros funcionais, foram realizadas três medições e usado o valor da média de cada avaliação.

Previamente a indução da AG foi realizado a avaliação basal (AV_0). Passado 7 horas, a primeira avaliação funcional (AV_1), na sequência, realizado o tratamento e imediatamente, os animais foram submetidos a uma nova avaliação (AV_2). Percorrido uma (1) hora da AV_2 , realizado a última avaliação (AV_3), de acordo com figura 1. Para a escolha do tempo das avaliações e do pico inflamatório foi considerado o estudo piloto da Tavares e colaboradores (2021).

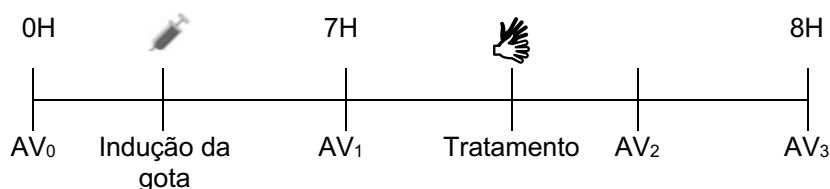


Figura 1: Linha do tempo com as avaliações e tratamento com a terapia manual.
Fonte: autora, 2020.

2.4 Protocolo de tratamento com a Mobilização Articular

Os animais dos grupos (CONM e AGM), receberam a terapia manual com uma única sessão de mobilização articular passiva, grau III, segundo Maitland (1995), no joelho direito. Esta, realizada com o animal em decúbito dorsal contido em uma flanela. Para realizar a técnica o pesquisador fez uma pinça com o primeiro e o segundo dedo para estabilizar o fêmur do roedor e com a mão dominante realizou movimentos rítmicos de flexão e extensão da tíbia, dentro da amplitude normal de movimento, porém com grande amplitude, realizando assim a mobilização da articulação grau III, segundo Maitland e conforme descrito em animais por Sluka e Wrigth (2001). O protocolo foi realizado sempre pelo mesmo pesquisador, com três repetições, de 3 minutos cada, com 30 segundos de descanso entre cada mobilização, perfazendo o total de 9 minutos de tratamento, conforme descrito por Sluka e colaboradores (2006).

2.5 Migração leucocitária

Os animais foram eutanasiados por overdose anestésica com injeção intraperitoneal de cloridrato de quetamina, (Ketalar – Brasil) dose de 240 mg/Kg e xilazina (Xilazin – Brasil) dose de 45 mg/Kg. Após a verificação do estado de consciência do animal pela observação da ausência de resposta motora ao pinçamento da cauda, foram coletados 5 μ L do líquido sinovial da articulação do joelho direito, para preparação dos esfregaços que foram corados com Maygrunwald e Giemsa (GOMES et al., 2014). Posteriormente, a contagem diferencial de células mononucleares e polimorfonucleares foram realizadas em microscópio de luz, objetiva de 100x de forma cega. Para contagem total da migração leucocitária, foi lavado a articulação com uma solução anticoagulante, composta por 100 μ L de solução fisiológica, 0,9% Na cl com 4 μ L de E.D.T.A 5% com o auxílio de uma pipeta. Utilizado posterior 20 μ L do lavado foi

diluído em líquido de Turk, de acordo com Gomes e colaboradores. Contagem feita sobre uma câmara vítrea de Neubauer e a análise foi feita com microscópio de luz, na objetiva de 40x.

2.6 Estatística

Os pressupostos estatísticos foram realizados pelo software SPSS 20.0®. Para testar as análises funcionais foi utilizado o Teste Linear Generalizado misto e pós-teste LSD. Para as análises de migração leucocitária foi optado pelo Teste Linear Generalizado. Os dados foram expressos em média e erro padrão. Foi considerado o intervalo de confiança de 95% em todos os testes. O nível de significância aceito foi de $p < 0,05$.

2.7 Resultados

A avaliação do limiar nociceptivo (gráfico 1), mostrou diferenças entre grupos, avaliações e interação de fatores ($p < 0,001$). Na avaliação basal os grupos foram homogêneos, mas, em AV₁ os dois grupos que receberam gota experimental apresentaram redução dos seus limiares, em AV₂ o AG apresentou menor limiar frente aos 3 outros grupos, e o AGM mostrou limiar maior do que o AG, porém menor que os outros dois grupos.

Na avaliação intragrupos, tanto o grupo controle, quanto a mobilização mantiveram-se estáveis ao longo das avaliações. Já o AG apresentou redução dos limiares ao comparar a avaliação basal com as subseqüentes. Finalmente o AGM também mostrou avaliação basal maior do que as seguintes, porém, AV₂ apresentou maior limiar nociceptivo que AV₁.

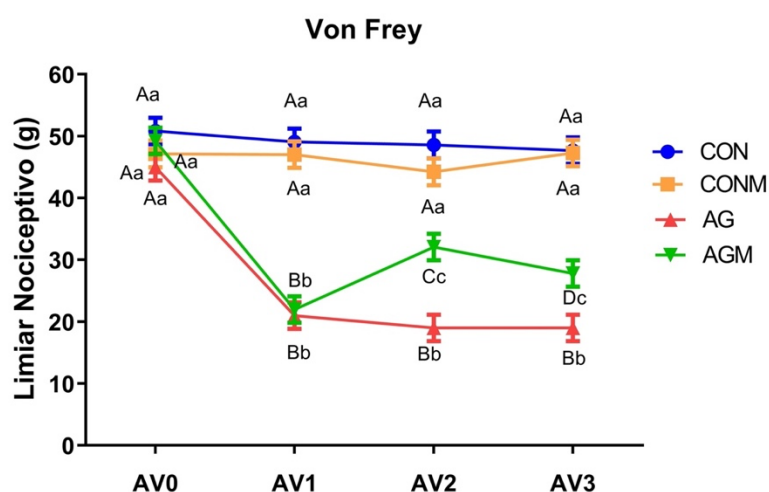


Gráfico 1: Comportamento do limiar de nocicepção entre grupos e avaliações.

CON-grupo controle, CONM-grupo controle mobilização, AG-grupo gota, AGM-grupo gota mobilização. Resultados expressos em média \pm erro padrão. Aceito $p < 0,05$. Letras maiúsculas iguais representam semelhança estatística entre os grupos experimentais. Letras minúsculas iguais representam semelhança estatística entre as avaliações.

A análise de força de preensão, conforme o gráfico 2, apresentou diferença estatística significativa entre os grupos ($p = 0,001$), avaliações ($p = 0,005$) e na interação de fatores ($p = 0,001$). Entre os grupos experimentais, os AG e AGM apresentaram significativamente uma diminuição da força de preensão quando comparado aos CON e CONM ($p = 0,001$).

Na interação intragrupos, na AV₀ o grupo CONM apresentou significativamente menor força quando comparado aos demais grupos. Na AV₁ os grupos experimentais se apresentaram homogêneos e os grupos CON e CONM não apresentaram alterações significativas durante as demais avaliações. Porém, o grupo AG apresentou uma diminuição

significativa da força de prensão na AV₂, perdurando até a AV₃ quando comparado com a AV₁ (p=0,001). Já o grupo AGM apresentou diminuição significativa da força de prensão na AV₂, e a mobilização reverteu significativamente a diminuição da força de prensão na AV₃ quando comparada a AV₁ (p=0,006).

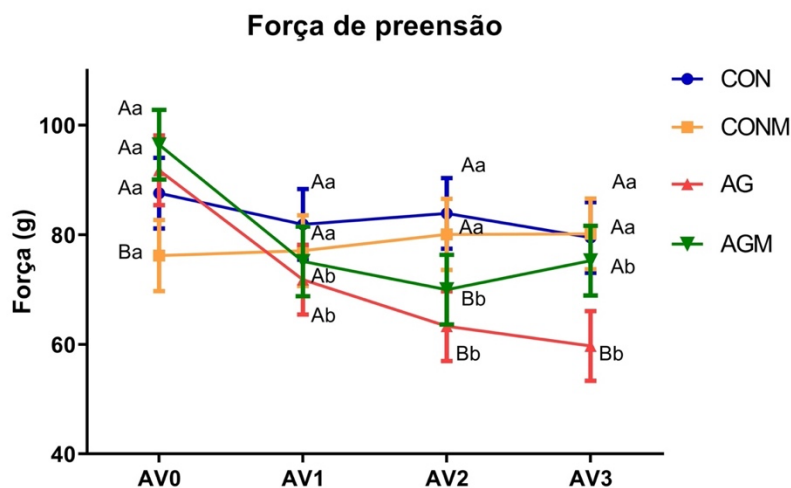


Gráfico 2: Comportamento da força de prensão entre grupos e avaliações.

CON-grupo controle, CONM-grupo controle mobilização, AG-grupo gota, AGM-grupo gota mobilização. Resultados expressos em média \pm erro padrão. Aceito $p < 0,05$. Letras maiúsculas iguais representam semelhança estatística entre os grupos experimentais. Letras minúsculas iguais representam semelhança estatística entre as avaliações.

Para a análise do edema articular (gráfico 3), observou-se diferenças estatísticas significativas entre os grupos experimentais, avaliações e interação de fatores (p=0,001). Os grupos, AG e o AGM apresentaram um aumento significativo do diâmetro articular quando comparado aos CON e CONM (p=0,001). Notou-se ainda que a mobilização articular no AGM reverteu o aumento do diâmetro significativamente quando comparado ao AG (p=0,001), efeito que persistiu até a AV₃ (p=0,001).

Na análise intragrupos, tanto o CON quanto o CONM mantiveram-se estáveis no decorrer das avaliações. No entanto, o grupo AG apresentou um aumento significativo e crescente do diâmetro articular comparado a AV₀, com as avaliações subsequentes (p=0,001). Já para o grupo AGM, observou-se um aumento significativo do diâmetro articular quando comparamos AV₁ com AV₀ (p=0,001), porém o tratamento com a mobilização articular reverteu o aumento do diâmetro articular, quando comparado AV₁ com AV₂ e AV₃ (p=0,001).

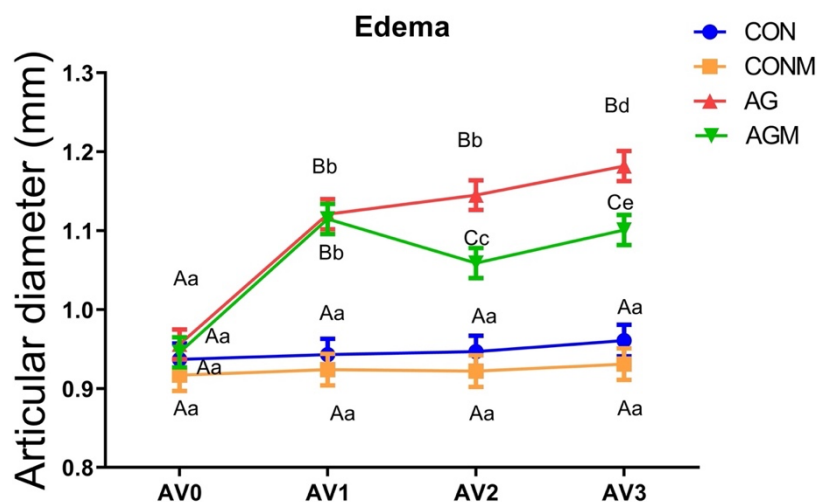


Gráfico 3: Comportamento do edema inflamatório entre grupos e entre as avaliações. CON-grupo controle, CONM-grupo controle mobilização, AG-grupo gota, AGM-grupo gota mobilização. Resultados expressos em média \pm erro padrão. Aceito $p < 0,05$. Letras maiúsculas iguais representam semelhança estatística entre os grupos experimentais. Letras minúsculas iguais representam semelhança estatística entre as avaliações.

A análise de migração leucocitária (figura A) realizada pela contagem total dos leucócitos, apresentou diferença estatística significativa entre os grupos ($p = 0,001$). Os AG e AGM apresentaram significativamente um número maior de leucócitos quando comparados aos CON e CONM ($p = 0,001$; $0,003$ respectivamente). O tratamento com o protocolo de mobilização articular não reverteu esse aumento quando comparado ao AG ($p = 0,339$).

A análise do percentual de células polimorfonucleares (figura B) apresentou diferença estatística significativa entre os grupos ($p = 0,013$). Nos AG e AGM o percentual de células foi significativamente maior quando comparado ao CON ($p = 0,007$; $0,022$) e CONM ($p = 0,014$; $0,046$) respectivamente. Observou-se que o tratamento com a mobilização não foi estatisticamente capaz de reverter o percentual de células polimorfonucleares quando comparado ao AG ($p = 0,525$). A análise do percentual de células mononucleares (figura B) não apresentou diferenças estatísticas significativas entre os grupos experimentais ($p = 0,088$).

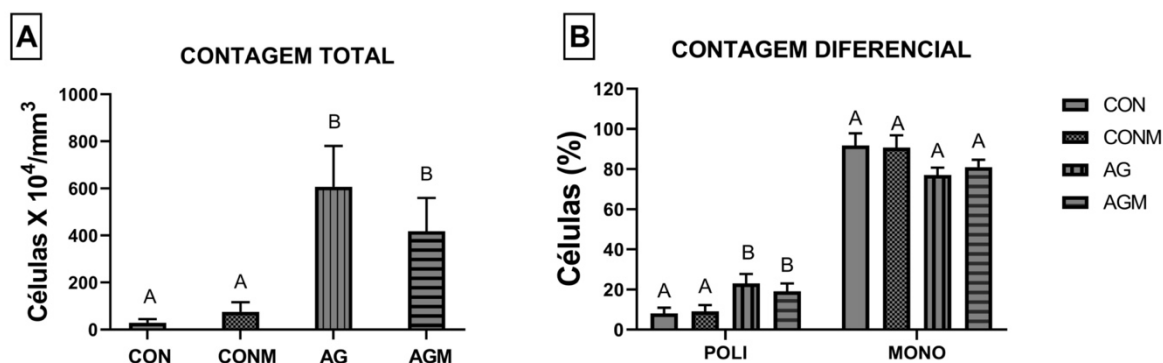


Figura 1: Contagem leucócitos totais e diferencial.

Contagem do número total de leucócitos nos grupos e contagem diferencial em polimorfonucleares e mononucleares. Resultados expressos em média \pm erro padrão. Aceito $p < 0,05$. Letras maiúsculas iguais representam semelhança estatística entre os grupos experimentais.

3 DISCUSSÃO

O presente estudo apresenta evidências que a mobilização articular passiva pode contribuir com o tratamento da artrite gotosa na fase aguda da doença. O modelo de gota induzido por cristais de UMS reduziu o limiar nociceptivo e a força de preensão, bem como aumentou o diâmetro articular e o recrutamento leucocitário durante o pico inflamatório, enquanto a mobilização articular reverteu os efeitos observados sobre a nocicepção, força de preensão e edema inflamatório. A presença de cristais de urato intra-articular, provoca o recrutamento de leucócitos que resulta em uma resposta inflamatória local, com presença de dor, edema e migração celular (AMARAL *et al.* 2012; GALVÃO *et al.*, 2016; TAVARES *et al.*, 2021).

Na presente pesquisa, constatou-se que nos grupos artríticos houve diminuição do limiar nociceptivo no pico inflamatório, o que ocorreu 7 horas após a indução, resultado característico com a fisiopatologia da artrite gotosa em humanos (DESAI; STENGER; ANDERS, 2017) e também na experimental (AMARAL *et al.*, 2012; TAVARES *et al.*, 2021), com início súbito e pico de dor atingido aproximadamente, entre 6-12 horas após a indução (TAVARES *et al.*, 202), sendo que a dor é um dos principais sinais clínicos da doença (DESAI; STENGER; ANDERS, 2017; DALBETH *et al.*, 2019). Estudos experimentais corroboram com nossos achados, Tavares e colaboradores (2021), induziram a AG por cristais em modelo de ratos e observaram o pico inflamatório em 7 horas após a indução. Em outro estudo, em modelo de murino, notaram a diminuição do limiar noceptivo 6 horas após e esse limiar manteve-se reduzido por até 15 horas, retornando ao estado basal após 24 horas (AMARAL *et al.*, 2012; GALVÃO *et al.*, 2016),

Ainda, observamos que a redução do limiar nociceptivo no grupo artrite se manteve constante durante todas as avaliações o que sugere que o processo inflamatório induzido pelos cristais de UMS foi persistente, ao menos pelo tempo em que as avaliações duraram. Sabe-se que os UMS são capazes de induzir a liberação de uma série de mediadores químicos inflamatórios como substância P, serotonina, óxido nítrico, histamina, resultando no acúmulo de produtos das vias do metabolismo do ácido araquidônico (ROCHA *et al.*, 2007). Além da produção de prostaglandinas e leucotrienos que leva a ativação direta de fibras nervosas, do tipo A δ e C (ROCHA *et al.*, 2007), com alterações no limiar de transdução aferente, contribuindo para o processo de sensibilização periférica, ativação dessas fibras, causando assim, uma hiperalgesia (KLAUMANN; WOURK; SILLAS, 2008).

A mobilização reverteu a diminuição do limiar nociceptivo apresentado pelos animais do grupo AGM, sugerindo que mobilizar passivamente a articulação durante o pico inflamatório causa um efeito analgésico imediato. Já foi demonstrado que a mobilização é uma técnica segura e útil em quadros inflamatórios agudos em outros modelos experimentais, como administração de carragenina (SLUKA & WRIGTH, 2001), capsaicina (SKYBA *et al.*, 2003) e dor aguda pós operatória (MARTINS *et al.*, 2012, 2013). A propósito, o tempo de 9 minutos de mobilização, foi utilizado nesses estudos e também foi notado efeito analgésico (SLUKA & WRIGTH, 2001; SKYBA *et al.*, 2003; SLUKA *et al.*, 2006; MARTINS *et al.*, 2012, 2013).

Uma possível explicação para esse efeito é que a técnica manual pode ativar fibras mecanorreceptoras A β que são mais velozes que as fibras C e assim, promove uma inibição competitiva no corno dorsal da medula espinal e favorece a supressão do estímulo doloroso para regiões supra medulares (ROCHA *et al.*, 2007). Acrescenta-se também que a mobilização articular é capaz de ativar o sistema inibitório descendente, mediado por receptores serotoninérgicos e noradrenérgicos (SKYBA *et al.*, 2003), uma vez que o bloqueio farmacológico espinal destes receptores, inibiu o efeito analgésico da mobilização articular em um modelo de nocicepção induzido pela administração de capsaicina na articulação do

tornozelo de ratos. Ainda, relatos demonstram o envolvimento do sistema opióide (MARTINS *et al.*, 2012) e sistema adenosinérgico (MARTINS *et al.*, 2013) na ação hipoalgésica da mobilização em modelo de dor aguda no pós-operatório no tornozelo em camundongos e ratos.

No que diz respeito a força de preensão, os animais do grupo artrite apresentaram diminuição no decorrer das avaliações. Esse dado foi semelhante ao observado no estudo de Tavares e colaboradores (2021), em modelo agudo de AG em ratos e da Montilla-Garcia e colaboradores (2017), em modelo crônico de artrite reumatoide induzido por CFA em camundongos. É conhecido que a força de preensão é amplamente usada para avaliar a capacidade funcional de indivíduos com inflamação reumatológica (STEWART *et al.*, 2016), e conseqüentemente, essa resposta inflamatória aguda e crônica induz a perda de força muscular e leva a incapacidade funcional (PROWSE *et al.*, 2013; TAVARES *et al.*, 2021).

Uma possível explicação para o déficit de força de preensão pode ser a hipersensibilidade tátil e a dor, visto que o uso de crioterapia por imersão, diminuiu a condução nervosa e aumentou o limiar nociceptivo, permitindo a retomada da força em modelo agudo de AG experimental (TAVARES *et al.*, 2021). Outra razão que pode estar relacionada com a diminuição da dor e o aumento de força, foi observada por MONTILHA-GARCIA *et al.* (2017) com o uso fármacos analgésicos que contribuíram para o aumento da força de preensão em modelo crônico de artrite reumatoide experimental.

Acrescenta-se também, que a perda de força está associada a dor excruciante com a atrofia por desuso (STEWART *et al.*, 2016). O tratamento com a mobilização articular, no presente estudo, reverteu a diminuição da força de preensão e esta retomada de força pode ser explicada pela ação do sistema nervoso autônomo, com o aumento de tônus simpático após a mobilização articular, dado ao encontrado por STERLING e colaboradores (2001), após a mobilização latero-postero-anterior de coluna cervical C5-C6. Apesar da limitação de evidências científicas, acredita-se que os movimentos oscilatórios da mobilização estimulem mecanorreceptores da articulação e fibras sensoriais, deprimindo os sinais dolorosos (FRANÇA *et al.*, 2005). Com isso, possivelmente os animais puderam movimentar mais o membro pélvico inflamado nesse período de 1 hora, impedindo as conseqüências do desuso (LASCURAIN-AGUIRREBENA; NEWHAM; CRITCHLEY; DUCAN, 2016).

Vale ressaltar que o portador de AG tem comprometimento funcional com perda de força muscular dos membros inferiores (STEWART *et al.*, 2016) e em casos mais graves e crônicos, dificuldade para andar ou velocidade e cadência reduzidas durante a marcha (PROWSE *et al.*, 2013), resultando em menos qualidade de vida quando comparado a indivíduo sem a doença (KHANNA *et al.*, 2012). Sendo assim, o comprometimento mais severo da força muscular ocorre na fase tofácea da AG, onde os tofos dificultam as trações dos tendões e músculos, reduzindo o corte transversal, prejudicando o potencial para gerar força (STEWART *et al.*, 2016). Além da proliferação de tecido fibrótico e pontes de colágeno, que causa as aderências e tensões no músculo encurtado (BARBOSA; GOES; MAZZER; FONSECA, 2008). Dado observado na pesquisa de Montilla-Garcia e colaboradores (2017), que induziram a artrite reumatoide por CFA em camundongos e a força de preensão reduziu de forma significativa e prolongada após a indução. Portanto, nossos achados embora observados na fase aguda, sugere que a mobilização articular no pico inflamatório possa contribuir para evitar a limitação funcional e progressão da doença.

No que tange a análise do edema articular os grupos artríticos apresentaram aumento do diâmetro articular e um aumento de células leucocitárias, denotando que os cristais de UMS induziram um processo inflamatório local (DALBETH *et al.*, 2019; TAVARES *et al.*, 2021). Esse resultado, era esperado e já observado em outros estudos experimentais com indução da artrite gotosa aguda por cristais em camundongos (AMARAL *et al.*, 2012; GALVÃO *et al.*,

2016) e em ratos (LIU et al., 2019; TAVARES *et al.*, 2021). É conhecido que a presença dos cristais ativa componentes do sistema imunológico inato (ZAMUDIO-CUEVAS *et al.*, 2016), e estimula a ação dos mediadores químicos como histamina, bradicina, leucotrienos, substância P e óxido nítrico, o que promove alterações hemodinâmicas com aumento da permeabilidade vascular e vasodilatação (ROCHA *et al.*, 2007; KLAUMANN; WOURK; SILLAS, 2008), favorecendo o efluxo leucocitário para o local inflamado e presença de edema inflamatório (GALVÃO *et al.*, 2016).

Outro mecanismo que pode ter contribuído para a quimiotaxia e a presença de edema inflamatório notado nesse estudo é que os cristais intra-articular, contribuem para formação e ativação do inflamassoma NLRP3, com a ativação da proteína MyD88 que culmina na liberação de IL-1 β em humanos (POPA-NITA, 2010) e em animais (AMARAL *et al.*, 2012). Dado que a inibição da IL-1 β e não ativação da proteína MyD88 sugere uma diminuição da resposta inflamatória em modelo de artrite gotosa aguda em camundongos (AMARAL *et al.*, 2012). Ainda, a inibição da IL-1 β parece atenuar a liberação de várias citocinas inflamatórias, interferindo na regulação das quimiocinas como CXCL1, por meio dos receptores, CCL2 e CCL3, o que pode reduzir a quimiotaxia e por consequência, o edema e a hiperalgia no tornozelo de camundongos em modelo induzidos a artrite gotosa (TORRES *et al.*, 2009).

Além disso, há sinais que a quimiocina IL-8 (CXCL8) e a CXCL1 ligam-se ao receptor CXCR2 para promover a quimiotaxia (BUSSO & SO, 2010). Assim, a migração celular parece ser mediada via ativação de receptor para quimiocinas CXCR2, uma vez que o bloqueio deste receptor inibiu significativamente o recrutamento de leucócitos em joelhos de camundongos em modelo agudo de artrite gotosa induzida por cristais (AMARAL *et al.*, 2012). A multiplicidade desses eventos favorecem o recrutamento leucocitário no ataque agudo da artrite gotosa (POPA-NITA, 2010).

Embora constatou-se a migração leucocitária para o local inflamado, no presente estudo não foi observado predominância de células polimorfonucleares, diferentemente de outros estudos experimentais, como em modelo agudo de gota em camundongos (AMARAL *et al.*, 2012; GALVÃO *et al.*, 2016), e em ratos (TAVARES *et al.*, 2021), onde foi notado domínio de neutrófilos. É conhecido que a injeção de cristais de UMS induz a inflamação aguda local, onde os neutrófilos são mobilizados (GALVÃO *et al.*, 2016) e gradualmente substituídos por monócitos/macrófagos com atenuação das influências da infiltração de leucócitos no líquido sinovial, de forma que a presença de neutrófilos está associado diretamente com a intensidade da reação inflamatória (HARTAMAN et al., 2009).

O tratamento com a mobilização articular reverteu o aumento do diâmetro articular imediatamente após o tratamento, e esse efeito foi persistente, ao menos pelo tempo em que as avaliações duraram. Acredita-se que a técnica de mobilização agiu diretamente no tecido conjuntivo (LEDERMAN, 2021; BANKS & HENGEVELD, 2012), favorecendo flutuações de pressão no interior da cavidade articular, o que pode ter promovido uma drenagem dos metabólitos do processo inflamatório como de ácido aracdônico (ROCHA *et al.*, 2007), sendo que esses estão diretamente envolvidos no processo de migração leucocitária e resposta inflamatória (HARTAMAN et al., 2009). Diante disso, acredita-se que a manobra oscilatória da mobilização induziu a diminuição do diâmetro articular de forma imediata, promovendo a redução do edema (BARBOSA; GOES; MAZZER; FONSECA, 2008; HARTAMAN et al., 2009).

A mobilização articular não reverteu a migração leucocitária, dado também observado por Tavares e colaboradores (2021), que induziram a AG em ratos e realizaram protocolo com 2 sessões de crioterapia por imersão, notaram mudanças na composição do líquido sinovial, diminuição no percentual de células monoarticular e aumento de células poliformonucleares e

a crioterapia foi capaz em reduzir o diâmetro articular, mas essa redução não foi persistente e também não reverteu a migração leucocitária.

Assim, nossos achados sugerem que a mobilização articular passiva possa modular o processo inflamatório, uma vez que o edema inflamatório e a nocicepção foram reduzidos imediatamente e observamos uma sutil atenuação da migração celular, o que contribuiu para o ganho de força.

Esse estudo sobre o efeito da mobilização articular no pico inflamatório da artrite gotosa é inicial no nosso laboratório e deve ser aprofundado com maior número de animais e amostras biológicas para análises moleculares e bioquímicas, que podem lançar luz sobre a ação da mobilização na resposta inflamatória.

4 CONCLUSÃO

O modelo experimental proposto nessa pesquisa mimetizou os sinais característicos da AG, durante o pico inflamatório, como diminuição do limiar de nocicepção e força de preensão, aumento do diâmetro articular e do número total de leucócitos. O protocolo utilizado de mobilização articular passiva, aumentou de forma significativa o limiar da nocicepção e reduziu o edema imediatamente após a mobilização, possibilitando o aumento da força de preensão, mas não reverteu o aumento de leucócitos. Portanto, a terapia manual, por meio das mobilizações articulares passivas, melhorou os parâmetros funcionais, mas não se mostrou anti-inflamatória, sendo promissor no tratamento da artrite gotosa e seus efeitos devem ser melhor elucidados.

Referências do artigo científico

AMARAL F. et al. NLRP3 Inflammasome-mediated neutrophil recruitment and hypernociception depend on leukotriene B₄ in a murine model of gout. **Arthritis & Rheumatism**. v. 64. N. 2, p. 474–84, 2012.

AZEVEDO F. V. et. al. Revisão crítica do tratamento medicamentoso da gota no Brasil. **rev. brasileira reumatol**. v. 57. p. 346–355, 2017.

BANKS K. HENGEVELD, E. Maitland guia clínico para fisioterapeutas: manipulação periférica e vertebral. 10 ed. Revinter, Rio Janeiro, 2012.

BARBOSA R.I; GOES R; MAZZER N.; FONSECA MCR. A influência da mobilização articular nas tendinopatias dos músculos bíceps braquial e supra-espinal. **Rev. bras. fisioter**. [online],v.12, n.4, p.298-303, 2008.

BERTELLI J.A & MIRA J.C. The graspin test: a simple behavioral methodo for objective quantitative assestement of peripheral nerve regeneration in the rat. **Journal of Neurocience Methods**. v. 58. p. 151-155, 1995.

BRESSA E; CUNHA FQ; TONUSSI CR. Contribution TNFa, ILb and Cinc-1 for articular incapacitation, edema and cell migration in a model of LPS-induced reactive arthirits. **Cytokine**. v. 36.p 83-89, 2006.

BUSSON. & SO. A. Gota. Mecanismos de inflamação na Gota. **Artrite Ther**. v.12, n.206. p.2-8, 2010.

CORDERRE T.J & WALL P.D. Ankle joint urate arthritis (AJUA) in rats: an alternative animal model of arthritis to that produced by Freund's adjuvant. **Pain**. v.28, p.379–393, 1987.

DALBETH N. *et al.* Gout. **Nature reviews**. v. 5. 9. P.1-17, 2019.

DESAI J.; STEINGER S; ANDERS H.J.Fisiopatologia molecular de gota. **Trends in Molecular Medicine**. v. 23. V.8.p.756-768, 2017.

FRANÇA A. H. *et al.* Alterações do sistema nervoso autônomo decorrentes da mobilização articular cervical. **Fisioterapia Brasil**. v.6. n. 4, 2005.

GALVÃO, I. *et al.* Macrophage migration inhibitory factor drives neutrophil accumulation by facilitating IL-1b production in a murine model of acute gout. **Journal of Leukocyte Biology**, v.99, p. 1035–1043, 2016. doi: 10.1189/jlb.3MA0915-418R

GOMES R.P. *et al.* Effects of one minute and ten minutes of walking activity in rats with arthritis induced by complete Freund's adjuvant on pain and edema symptoms. **Rev.Bras. Reumatolo**. v.54. n. 2, p. 83–89, 2014.

GUTTANN A.; KRASNOKUTSKY S.; PILLERNGER M.; BERHANU A. Pegloticase in gout treatment - safety issues, latest evidence and clinical considerations. **Ther adv drug saf**. v. 8.n 12, p. 379-388, 2017.

GRAYSON J.E.; BARTON T.; CABOT P. J.; SOUVLIS T. Spinal manual therapy produces rapid onset analgesia in a rodent model. **Man Ther**. v. 17. n. 4. p.292–7, 2012. DOI.org/10.1016/j.math.2012.02.004.

HARTAMAN P *et al.* Anti-inflammatory effects of phosphatidylcholine in neutrophil leukocyte-dependent acute arthritis in rats. **Journal of Pharmacology**. v. 622. P.58-64, 2009.

HUANG J. *et al.* Therapeutic properties of quercetin on monosodium urate crystal-induced inflammation in rat. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 64. P. 1119–1127, 2012.

INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN. Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals, **Pain**. v. 16. p. 109-110, 1983.

IRINA G. Oral Syndrome in the gout- diseases of the dismetabolic diseases. **Romanian Journal of Oral Rehabilitation**. v.12. n.1, p.222-229, 2020.

KLAUMMANN P. R; WOURK AFPF; SILLAS T. Patofisiologia da dor. **Archives of Veterinary Science**. v.13. n.1, p. 1-12, 2008.

KHANNA D. *et. al.* Diretrizes do American College of Rheumatology de 2012 para o manejo da gota Parte I: abordagens terapêuticas não farmacológicas e farmacológicas sistemáticas para a hiperuricemia. **Artrite Care**, 2012.

KOCHMAN P. & STOMPÓ T. Gota, hiperuricemia e doença renal crônica: Novas possibilidades de tratamento. **Polish Annals of Medicin**. v. 23. n.2, p. 195-201, 2016.

KISNER & COLBY L. A. *Exercícios Terapêuticos Fundamentos e Técnicas*. 4. ed. Barueri, SP: Editora Manole, 2005.

LASCURAIN-AGUIRBENA I.; NEWHAM D.; CRITCHLEY D. J. Mechanism of action of spinal mobilizations a systematic review. **Spine**. v.41. v.2. p.159–72, 2016.

LEDERMAN E. **Fundamentos da Terapia Manual**. 1^o Edição, São Paulo: Manolé 2001.

LI L. *et al.* Anti-Gouty Arthritis and Antihyperuricemia Effects of Sunflower (*Helianthus annuus*) Head Extract in Gouty and Hyperuricemia Animal Models. **Hindawi BioMed Research International**. 2017. doi.org/10.1155/2017/5852076.

LIU Y. *et al.* Frontline Science: Reprogramming COX-2, 5-LOX, and CYP4A- mediated arachidonic acid metabolism in macrophages by salidroside alleviates gouty arthritis. **J. Leukoc. Biol.**v.105. n.1, p.11-24, 2019. DOI: 10.1002/JLB.3HI0518-193R. Epub 2018 Sep 28.

MOLLER K. A.; JOHANSSON; BERGE O. G. Assessing mechanical allodynia in the rat paw with a new electronic algometer. **J Neurosci Methods**. v.84, p. 41-47, 1998

MAITLAND G. D. *et al.* Maitland's vertebral manipulation. Edinburg: Elsevier Butterworth-Heinemann, 2005.

MARTINS D. F. *et al.* Ankle joint mobilization decreases hypersensitivity by activation of peripheral opioid receptors in a mouse model of postoperative pain. **Pain Med**. v.13. n.8. p.1049–58, 2012

MARTINS D. F. *et al.* Ankle joint mobilization affects postoperative pain through peripheral and central adenosine A1 receptors. **Phys Ther**.v. 93. n.3.p. 401-12, 2013. DOI: 10.2522/ptj.20120226. Epub 2012 Oct 19.

MARTINON F. Update on Biology: uric acid and the activation of immune and inflammatory cells. **Curr Rheumatol Rep**. v.12. p.135-141, 2010.

MITROULIS I.; KONSTANTINOS, K.; KONSTANTINOS R. Neutrophils, IL-1 β and gout: is there a link? **Semin immunopathol**. v. 35, p. 501-512, 2013.

MONTILHA-GARCIA Á. *et al.* Grip strength in mice with joint inflammation: A rheumatology function test sensitive to pain and analgesia, **Neuropharmacology**. 2017. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.07.029.

PROWSE R.L. *et al.* A delphi exercise to identify characteristic features of gout: opinions from patients and physicians, the first stage in developing new classification criteria. **J. Rheumatol**. v.40. n.4. p. 1–9, 2013.

STAURENGO-FERRARI L. *et al.* Trans-Chalcone Attenuates Pain and Inflammation in Experimental Acute Gout Arthritis in Mice. **Frontier in Pharmacology**. v. 9, 1-15, 2018. DOI: 10.3389/fphar.2018.01123.

- SKYBA D. A. *et al.* Joint manipulation reduces hyperalgesia by activation of monoamine receptors but not opioid or GABA receptors in the spinal cord. **Pain**. v. 106. P. 159–168, 2003. DOI: 10.1016/S0304-3959(03)00320-8.
- STEWART S. *et al.* Foot and ankle muscle strength in people with gout: A two-arm cross-sectional study. **Clinical Biomechanics**. v. 32. P.207-211, 2016. DOI.org/10.1016/j.clinbiomech.2015.11.009.
- SHIATORI P.A. *et al.* Protocolos de avaliação da força de preensão manual em indivíduos com artrite reumatoide: uma revisão sistemática. **Rev. Bras. Reumatol.** v.54. n.2, 2014.
- STERLING M.; JULL G.; WRIGHR A. Cervical mobilization: concurrent effects on pain, sympathetic system activity and motor activity. **Man Ther.** v.6. p.72-81, 2001.
- SLUKA K. A. & WRIGHT A. Knee joint mobilization reduces secondary mechanical hyperalgesia induced by capsaicin injection into the ankle joint. **European Journal of Pain**, v.5, n.2, p. 81–87, 2001.
- SLUKA K. A. *et al.* Joint mobilization reduces hyperalgesia associated with chronic muscle and joint inflammation in rats. **The Journal of Pain**, V.7, N.8, p. 602-607, 2006.
- POPA-NITA O & NACCACHE P. H. Crystal-induced neutrophil activation. **Immunol. Cell Biol.** v.88, p. 32–40, 2010.
- REACH G. Treatment adherence in patients with gout. **Joint Bone Spine.** v. 78. p.456-459, 2011.
- RESS; HUI; DOHERTY. Optimizing current treatment of gout. **Nature Reviews Rheumatology.** V. 10. P. 271-283, 2014.
- ROCHA A. P.C *et al.* Dor: aspectos atuais de sensibilização periférica e central. **Rev. Bras. Anesthesiol.** v. 57. n.1. p. 94-105, 2007.
- RODDY E.; MALLEEN C. D.; DOHERTY M. Gout. **BJM.** v.347. p.27-31, 2013. doi: 10.1136/bmj.f5648.
- RUHLEN R.I. *et al.* Influence of manual therapy on functional mobility after joint injury in a rat model. **JAOA: Journal of the American Osteopathic Association.**v.113. n.10, p.738-752, 2013.
- TAVARES, A. *et al.* Analysis of Wistar Rats Submitted to a Gout Model, Treated with Double Cryotherapy Protocol, 2021. DOI: 10.1089/ther.2021.0001
- TERKELTAUB, R. A. Clinical practice. Gout. **Engl. J. Med**, v. 349. p.1647-1655, 2003.
- TONISSI C. R.; FERREIRA, S. H. Ray knee-joint carrageenan incapacitation test: an objective screen for central and peripheral analgesics. **Pain.** V.48, p. 421-7, 1992.

TORRES R. *et al.* Hyperalgesia, synovitis and multiple biomarkers of inflammation are suppressed by interleukin 1 inhibition in a novel animal model of gouty arthritis. **Ann Rheum Dis.** v. 68. n.10. p.1602-8, 2009. doi:10.1136/ard.2009.109355.

VICENZINO B. *et al.* An investigation of the interrelationship between manipulative therapy-induced hypoalgesia and sympathoexcitation. **Journal of manipulative and physiological therapeutics**, v.21, n.7, p. 448, 1998.

ZAMUDIO-CUEVAS *et al.* Molecular basis of oxidative stress in gouty arthropathy. **Clin Rheumatol.** v.18. n.117, p.2-9, 2016. DOI 10.1186/s13075-016-1012-3

REFERÊNCIAS GERAIS

ALAMBERT P. **Atropatia por cristais**. Disciplina de Clínica Médica, reumatologia, 2017.

ALVES A. C. *et al.*, Low-level laser therapy in different stages of rheumatoid arthritis: a histological study. **Lasers Med Sci**, v. 28, n. 2, p. 529-536, 2013.

AZEVEDO F. V. *et. al.* Revisão crítica do tratamento medicamentoso da gota no Brasil. **rev. brasileira reumatol.** v. 57. p. 346–355, 2017.

LASCURAIN-AGUIRREBENA L. I. NEWHAM, D. DUCAN, J. C. Mechanism of action of spinal mobilizations. **Spine.** v. 41, n. 2, p. 159-172, 2016.

BAYNES. W.; DOMINICZAK. H. Bioquímica Medica. Editora Gen. 5 ed., 2019.

BANKS K. & HENGEVELD, E. Maitland guia clínico para fisioterapeutas: manipulação periférica e vertebral. 10 ed. Revinter, Rio Janeiro, 2012.

BARDIN T. RICHETTE, P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. **Curr Opin Rheumatol.** v. 26. p.186–91, 2014.

BARRA C.S.; NUNES, C.S.; BERNARDI, D.C.C. Influência da nutrição e obesidade na hiperuricemia e gota. RBONE - **Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento.** v.1, n.1, 2007.

BARROS M. R. LARANJEIRAS, P. J. Identificação de Cristais de Urato Monossódico no Líquido Sinovial. **Acta Farmacêutica Portuguesa.** v.5, n.1, p. 57- 67, 2016.

BARRAK T. ROSEN, E. R. SOFRE. Basic concepts of orthopedic manual therapy. Gold III, Orthopedic and Sports Physical Therapy, 20 ed. The C.V. Mosby Company, Philadelphia, p.195-211, 1990.

BARLAN P.; NOVIKOFF. A. B.; HAMERMAN. Electron microscopy of the human synovial membrane. **J. Cell Biol.** v.14. n.2. p. 207-20, 1962.

BATISTA S. J. & WIBELINGER, M. L. Intervenções fisioterapêuticas no idoso portador de gota. **Contexto & Saúde IJUÍ.** v.10 n.20. p.1061-1, 2011.

BECKER M. *et al.* Quality of life and disability in patients with treatment-failure gout. **The Rheumatology**, v. 36, n. 5, 2006.

BOWEN-DAVIES Z. *et al.* Gout severity, socioeconomic status and work absence: a cross-sectional study in primary care, **DR. SARA MULLER**, ID: 0000-0001-6645-5751, 2018.

BOLHE V. *et al.* Epidemiology of gout in women: fifty-two-year followup of a prospective cohort. **Arthritis Rheum.** v.62, n.4. p. 1069-1076, 2010.

BRASIL. CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Resolução CFM nº 1246. Código de ética médica. Diário oficial União. Brasília, DF, seção 1, p.1574-7, 1988.

BISHOP M. FODY, E. SCHOEFF, L. Química Clínica: princípios, procedimentos e correlações. 5ª edição, 2010.

BUSSO N. & SO. A. Gota. Mecanismos de inflamação na Gota. **Artrite Ther.** v.12, p.2-8, 2010.

CARDINIEL-HERNANDES. *et al.* Los perfiles de proteínas de fase aguda como biomarcadores em medicina de perros y gatos. *Abanico vet.* v.5. n.1, 2015.

CYBULSKY. M. I; CHAN. M. K. W; MOVAT. H. Z. Neutrophil Emigration. **Cellular and Molecular Aspects of Inflammation.** p.51-56, 1988.

CHARMAN R. A. Pain and Nociception: mechanisms and modulation in the sensory context. Em Boyling JD e Palastanga, *Grieve's Modern Manual Therapy*, 2ª ed. Churchill Livingstone, Nova York, p. 253-270, 1994.

CHOI H. MOUNT. D.; REGINATO. A. Pathogenesis of Gout. **Ann Intern Med.** v. 143. n.7. p.499-516, 2005.

CRONSTEIN B. N. & TERKELTAUB. R. The inflammatory process of gout and its treatment. **Arthritis Res. Ther.** v.8. 2006.

CRUVINEL W. M. *et al.* Sistema imunitário: Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Bras. Reumatol.** v.50. n.4. p. 434-447, 2010.

DANGELO, J.; FATTINI, C. C. Anatomia sistêmica e segmentar. 30 ed. São Paulo: Atheneu, 2007.

DALBETH N. & HASKARD. D. O. Mechanism of inflammation in gout. **Rheumatology.** v.44. n.9, 2005.

DALBETH N. *et al.* Gout. **Nature reviews**. v. 5. n.9, 2019.

DESAI; STEIGER; ANDERS. Fisiopatologia molecular de gota. **Trends in Molecular Medicine**. v. 23. n. 8, 2017.

DUBCHAK N; FALASCA. G. New and improved strategies for the treatment of gout. **Rev. Int. j. Nephrol. Renovasc. Dis.**v.3, P.66-145, 2010.

DHANASEKAR C. RASOOL, M. Morin, a dietary bioflavonol suppresses monosodium urate crystal- induced inflammation in an animal model of acute gouty arthritis with reference to NLRP3 inflammasome, hypo-xanthine phospho-ribosyl transferase, and inflammatory mediators. **European Journal of Pharmacology**.v.786. p. 116-127, 2016.

DOHERTY M. New insights into the epidemiology of gout. **Rheumatology**. v.48, 2009.

EDWARDS J. C. W. Synovial intimal fibroblasts. **Ann Rheum Dis**, v.54, p.395-7, 1995.

ENGEL B. *et. al.* Treatment options for gout. **Dtsch Arztebl int**. v.114, p. 215-222, 2017.

Enomoto A. *et al.* Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. **Natur**. n. 417, p.447–452, 2002.

FERNANDES A. E. *et al.* Relevant aspects of imaging in the diagnosis and management of gout. **Bras. Reumatol**. v. .57, 2017.

FINCH. A. & KUBLER. P. The management of gout. **Australian Prescriber**. n.4. v.39, 2016.

FRANCISCHETTI; MORENO; SHOLZ; YOHIDA. Os leucócitos e a resposta inflamatória na lesão de isquemia-reperfusão. **Bras. cir. Cardiovasc**. v.25, n.4, 2010.

GALVÃO I. *et al.* Macrophage migration inhibitory factor drives neutrophil accumulation by facilitating IL-1b production in a murine model of acute gout. **Journal of Leukocyte Biology**, v.99, 2016.

GUILLOT X. *et al.* Cryotherapy in inflammatory rheumatic diseases: A systematic review. **Expert Review of Clinical Immunology**, v.10, n.2, p. 281–294, 2014.

GUTTMANN A.; KRASNOKUTSKY S.; PILLINGER M.; BERHANU A. Pegloticase in gout treatment - safety issues, latest evidence and clinical considerations. **Ther Adv Drug Saf**. V.8. N.12. P. 379-388, 2017. doi: 10.1177/2042098617727714.

HAYWARD R. A. *et al.* The association of gout with socioeconomic status in primary care: a cross-sectional observacional study. **Rheumatolgy**, v.52, p. 2004-8, 2013.

- HUANG J. *et al.* Therapeutic properties of quercetin on monosodium urate crystal-induced inflammation in rat. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**. v. 64, p.1119–1127, 2012.
- HUI A. Y. *et al.* A systems biology approach to synovial joint lubrication in health, injury, and disease. **WIREs Systems Biology and Medicine**. v.4, p.15-37, 2012.
- HOFFMEISTER C. *et al.* Role of TRPV1 on nociception and edema induced by monosodium urate crystals in rats. **Pain**, v. 152. n. 8, p. 1777-1788, 2011.
- IWANAGA T. *et al.* Morphology and functional roles of synoviocytes in the joint. **Archives of Histology and Cytology**, v.63, n.1, p.17-31, 2000.
- JESEN *et al.* Pressure-pain threshold in human temporal region. Evaluation of a new pressure algometer. **Pain**. v.25, p.313-323, 1986.
- JIERU *et al.* Zisheng Shenqi Decoction Ameliorates Monosodium Urate-Mediated Gouty Arthritis in Rats via Promotion of Autophagy through the AMPK/mTOR Signaling Pathway. **Hindawi Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**. 2021, Article ID 6918026, 12 pages <https://doi.org/10.1155/2021/6918026>.
- JETTE M. A. Diagnosis and classification by physical therapists: a special communication. **Physical Therapy**, v.69, n.11, p.967-969, 1989.
- JHANG J. J.; LIN. J. H.; YEN. G. C. Beneficial properties of phytochemicals on NLRP3 inflammasome-mediated gout and complication. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 2018.
- KAPANDJI A. I. Fisiologia Articular. 5^o ed. v. 2, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.
- KHANNA D. *et al.* Diretrizes do American College of Rheumatology de 2012 para o manejo da gota Parte I: abordagens terapêuticas não farmacológicas e farmacológicas sistemáticas para a hiperuricemia. **Artrite Care**, 2012.
- KEENAN R. Limitations of the Current Standards of Care for Treating Gout and Crystal Deposition in the Primary Care Setting: A Review. **Clinical therapeutics**. v.39. n.2, 2017.
- KESSLER R. M. HERTLIND, D. Periferal joint mobilization techniques. Management of Common Musculoskeletal Disorders, Physical Therapy Principles and Methods, 2^o ed. J.B. Lippincott, Philadelphia, p. 87-125, 1990.
- KILTZ U. *et al.* Evidenzbasierte Empfehlung zur Diagnostik und Therapie der Gichtarthritis im fachärztlichen Sektor: S2e-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) in Kooperation mit der AWMF. **Z Rheumatol**, v. 76. p.118-124, 2017.
- KLAUMMANN P R; WOURK AFPF; SILLAS T. Patofisiologia da dor. **Archives of Veterinary Science**. v.13. n.1, p. 1-12, 2008.

KOCHMAN P. & STOMPÓR T. Gota, hiperuricemia e doença renal crônica: Novas possibilidades de tratamento. **Polish Annals of Medicin.** v. 2. N.2. p. 195-201, 2016.

KUMAR V.; ABBAS, A.; FAUSTO, N. ROOBINS & COTRAN. Patologia – Bases. Patológicas das Doenças. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

LAWRENCE E. Crystal-induced joint disease. **Decker Intellectual Properties.** p.1-12, 2007.

LEDERMAN E. **Fundamentos da Terapia Manual.** 1^o Edição, São Paulo: Manolé 2001.

LEE Y.M. *et al.* Effects of Mollugo pentaphylla extract on monosodium urate crystal-induced gouty arthritis in mice. *Complementary and Alternative Medicine.* v.17. p. 447, 2017.

LEE Y. M.SON, E. KIM, D.S. Comparative Study of Anti-Gouty Arthritis Effects of Sam-Myo-Whan according to Extraction Solvents. **Plants.** V. 10. P. 10, 278. 2021. <https://doi.org/10.3390/plants10020278>.

LIU Y. *et al.* Frontline Science: Reprogramming COX-2, 5-LOX, and CYP4A-mediated arachidonic acid metabolism in macrophages by salidroside alleviates gouty arthritis. **J. Leukoc. Biol.** v.1, p. 1-14, 2019.

LOEB J. N. The influence of temperature on the solubility of monosodium urate. **Arthritis and Rheumatism,** v.15. n.2, 1972.

LOPES A. C. AMATO, V. N. Tratado de Clínica Médica. 2^o ed. São Paulo, p. 1498-150, 2009.

MAITLAND G, D. *et al.* Maitland's vertebral manipulation. Edinburg: Elsevier Butterworth-Heinemann, 2005.

MANDELL B. F. Clinical manifestation of hyperuricemia and gout. **Cleve CLIN J. Med,** V.75, 2008.

MARTILLO M.A.; NAZZAL. L.; CRITTENDEN. D.B. The crystallization of monosodium urate. **Curr Rheumatol Rep.** v.16. n.2, 2014.

MARTINON M. Update on Biology: Uric Acid and the Activation of Immune and Inflammatory Cells. **Current Rheumatology Reports.** v.12. p. 12:135–141, 2010.

MELZAK R. WALL, P. D. Pain Mechanisms. A new theory. *J Sc,* v. 150, p. 971-979, 1965.

MITROULIS I. KONSTANTINOS, K. KONSTANTINOS, R. Neutrophils, IL-1 β and gout: is there a link? **Semin immunopathol.** v. 35, p. 501-512, 2013.

MONTEIRO; TRINDADE; DUARTE; CHAHADE. Os antiinflamatórios não esteroidais (AINES). **Temas de Reumatologia Clínica.** v.9. n.2, 2008.

- MOSS P. *et al.* The initial effects of knee joint mobilization on osteoarthritic hyperalgesia. **Manual Therapy**. 109-118, 2007.
- MOVAT H. Z. The Inflammatory Reaction. Elsevier, Amsterdam. p. 203-229, 1985.
- MULAY. S. R. *et al.* Cytotoxicity of crystals involves RIPK3-MLKL-mediated necroptosis. **Natur. Commun.** v. 7, 2016.
- NAKATOCHI M. *et al.* Genome-wide meta-analysis identifies multiple novel loci associated with serum uric acid levels in Japanese individuals. **Commun. Biol.** v.2, n.115, 2019.
- NARANG K. Ravi. *et al.* Interactions between serum urate associated genetic variants and sex on gout risk: analysis of the UK biobank. **Arthritis Research e therapy**. v. 21, n.13, 2019.
- NEVES M. *et al.* Laser de baixa intensidade nos aspectos morfológicos periarticulares do joelho de ratos Wistar em modelo de artrite reumatoide. **BrJP**. v.3. n.1, 2020.
- NOVAES M. Gout. **Fac. Ciênc. Méd.** v.10, n.2, p.1-6, 2008.
- NUKI G. SIMKIN, P. A. A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment. **Arthritis Research and Therapy**, 2006.
- OVALLE W. K. NAHIRNEY, P. C. N. Bases da Histologia. 10 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.
- PENG Y. *et al.* Pycnogenol attenuates the inflammatory and nitrosative stress on joint inflammation induced by urate crystals. **Free Radical Biology & Medicine**. v.52, p. 475-774, 2012.
- POPE R. M. & TSCHOPP. J. The role of interleukin-1 and the inflammasome in gout: implications for therapy. **Arthritis Rheum.** v.56. n.10, p. 3183-8, 2007.
- RAGAB G. ELSHAHALY, M. BARDIN, T. Gout: An old disease in new perspective. A review. **Jornal of advanced research**. v. 8. p. 495-511, 2017.
- REACH G. Treatment adherence in patients with gout. **Joint Bone Spine**, v. 78, p. 456-459, 2011.
- RESS; HUI; DOHERTY. Optimizing current treatment of gout. **Nature Reviews Rheumatology**. V. 10. P. 271-283, 2014.
- RESENDE *et al.*, Estudo da confiabilidade da força aplicada durante a mobilização articular ântero-posterior do tornozelo. **Bras. Fisioterapia**. v.10. n.2, 2006. Acesso em: 18 abr. 2019.
- RICHETTE P. & BARDIN. T. Colchicine for the treatment of gout. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v.11, n.17, p.2933-2938, 2010.

ROCHA A. P. C. *et al.* Dor: aspectos atuais de sensibilização periférica e central. **Rev. Bras. Anesthesiol.** v. 57. n.1. p. 94-105, 2007.

RODDY R; MALLEEN, M; DOHERTY M. GOUT. **BMJ.** v.347, 2013.
DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.f5648>

RODDY E. CHOI, H. Pathogenesis of Gout. **Rheum Dis Clin.** V.40, N.2. p. 155-175, 2014.

SANTOS D, F. Gota: uma revisão. **Med. UFPR**, v.3. n.1. p. 25-31, 2016.

SCHINDELER; MILLS; BOBYN; LITTLE. Preclinical Models for Orthopedic Research and Bone Tissue Engineering. **Journal of Orthopaedic Research**, 2018.

SHARON M. & CHEN. N. X. Mechanisms of Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease. **Journal of the American Society of Nephrology.** v.19. n.2, p. 213-216, 2008.

SLUKA K. A. & WRIGHT, A. Knee joint mobilization reduces secondary mechanical hyperalgesia induced by capsaicin injection into the ankle joint. **European Journal of Pain**, v.5, n.2, p. 81–87, 2001.

SLUKA K. A. *et al.* Joint mobilization reduces hyperalgesia associated with chronic muscle and joint inflammation in rats. **The Journal of Pain**, V.7, N.8, p. 602-607, 2006.

STÁHL E. *et al.* Health related quality of life is related to COPD disease severity. **Health Qual Life Outcomes**, p. 3-56, 2005.

TAVARES A. *et al.* Analysis of Wistar Rats Submitted to a Gout Model, Treated with Double Cryotherapy Protocol, 2021. DOI: 10.1089/ther.2021.0001

TERKELTAUB R. A. Clinical practice. Gout. **Engl. J. Med**, v. 349. p.1647-1655, 2003.

TONISSI C. R.; FERREIRA, S. H. Ray knee-joint carrageenan incapacitation test: an objective screen for central and peripheral analgesics. **Pain.** v.48, p. 421-7, 1992.

UGARTE N. O. ACIOLY, A. M. O princípio da autonomia no Brasil: discutir é preciso. **Col. Bras.**v. 41. p. 274-277, 2014.

VICENZINO B. *et al.* An investigation of the interrelationship between manipulative therapy-induced hypoalgesia and sympathoexcitation. **Journal of manipulative and physiological therapeutics**, v.21, n.7, p. 448, 1998.

VILMAR C. *et al.* Laser Therapy on Arthritis Induced by Urate Crystals. Photomedicine and Laser Surgery. **Mary Ann Liebert.** v.22, n.6, p.499-503, 2004.

WILCOX W. R. & KHALAF. Nucleation of monosodium urate crystals. **Ann. Rheum. Res.** v.34. n.332, 1975.

WOODEN M. J. Mobilization of the Upper Extremity. Em Donatelli RA, 2^o ed. Churchill Livingstone, New York, p. 297-333, 1994.

XIÃO N. *et al.*, . Exploring the therapeutic composition and mechanism of Jiang-suan- Chu-Bi recipe on gouty arthritis using an integrated approach based on chemical profile, network pharmacology and experimental support using molecular cell biology. **Frontiers in pharmacology**. v.10, 2020.

ZAMUDIO-CUEVAS *et al.* Molecular basis of oxidative stress in gouty arthropathy. **Clin Rheumatol**. v.18. n.117, 2016. DOI 10.1186/s13075-016-1012-3

ZHU.Y. PANDYA B. CHOI. H. Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the US General Population. **Arthritis & Rheumatism**. v.63. n.10. p.3136-3141, 2011.