



- **FACT SHEET No. 4**

## **Modelos Animais da Dor da Osteoartrose**

**Victoria Chapman, BSc, PhD**

Modelos animais permitem a investigação do mecanismo por trás da dor da osteoartrose (OA) e ajudam a desenvolver novos tratamentos. Entretanto, os modelos de OA foram principalmente desenvolvidos para refletir a patologia estrutural, e só recentemente a sua validade como modelos da dor da OA em humanos foi explorada em detalhes. As diferenças entre os modelos de dor da OA podem refletir as diferenças nas experiências individuais de dor entre pacientes com OA.

Os animais desenvolvem OA espontaneamente – por exemplo, os porcos de Dunkin Hartley, ratos STR/ort, cães, cavalos. Entretanto, a progressão do desenvolvimento pode ser imprevisível, ou controles adequados não estão disponíveis. Modelos cirúrgicos (ex., transecção do ligamento cruzado e/ou meniscal, ou desestabilização da articulação) e modelos químicos (ex., injeção intra-articular de acetato de sódio monoiodado) da OA foram desenvolvidos para investigar os mecanismos envolvidos na patologia e na dor da OA. Nas fases posteriores, estes modelos mostram características da OA estabelecida em humanos (osteófitos, danos na cartilagem, remodelagem óssea subcondral, comportamento da dor), embora os patógenos iniciais possam diferir entre os modelos experimentais e o homem.

A OA é uma doença crônica e, portanto, modelos de dor inflamatória aguda (ex., depois de injeção intra-articular ou intra-plantar de carragenina) têm uma relevância translacional limitada para a OA em humanos. Modelos de articulação inflamatória crônica, seja ela mono-articular (ex., depois de injeção intra-articular em animais sensibilizados do adjuvante completo de Freund (CFA) ou albumina de soro bovino metilado), ou artrose poli-articular (ex., modelos de FCA sistêmica ou de artrose induzida por



©Direitos de autor 2016 Associação Internacional para o Estudo da Dor . Todos os direitos reservados.

**IASP reúne cientistas, médicos, profissionais de saúde e formuladores de políticas para estimular e apoiar o estudo da dor e traduzir esse conhecimento em melhor alívio da dor em todo o mundo.**

colágeno) são também usados para estudar os mecanismos subjacentes à dor na articulação, e podem ser relevantes para aspectos da dor de OA.

Modelos de murino e ratazanas com OA de joelho apresentaram assimetria na sustentação do peso parecida com a tendência dos pacientes de evitar carregar peso em um joelho com osteoartrose. Além disso, estes modelos apresentam limites mais baixos do encolhimento da pata traseira na estimulação mecânica pontual, parecidos com os limites reduzidos da dor mecânica que foram observados distantes da articulação artrítica em pessoas com joelho com OA.

Outros extremos comportamentais, inclusive a redução da força de agarrar da pata traseira, mudam o comportamento inato (tal como fazer tocas), e a vocalização da pressão direta ou torque aplicado à articulação artrítica, são interpretadas como indicando dor neste modelo com ratazana. O comportamento da dor da artrose em cães e outros animais grandes tem sido exaustivamente avaliada por análise da marcha, embora os testes sensoriais quantitativos sejam usados cada vez mais nestes animais. Embora as mudanças nas respostas comportamentais sejam interpretadas como indicador de dor de OA, precisamos lembrar que alguns desses comportamentos, como a mudança na marcha, serão influenciados por outros fatores, como a instabilidade da articulação e alterações na propriocepção.

Os modelos animais de dor da OA são usados para explorar mudanças funcionais, celulares e bioquímicas dentro dos caminhos da dor, da articulação até o cérebro. Estes modelos de dor da OA apresentam sensibilização tanto periférica quanto central, como demonstrado por eletrofisiologia. A inflamação da articulação, dirigida por aumentos nos mediadores pró-- inflamatórios, tais como as citocinas e fatores de crescimento, contribui para a sensibilização dos aferentes sensoriais e aumenta a resposta nociceptiva da articulação. Mudanças na expressão do gene nos corpos da célula das fibras sensoriais, alterações na liberação de neuromoduladores, e interações neuroimunes com microglia e astrócitos no cordão espinal estão associadas ao comportamento da dor da OA. Os modelos da dor da OA estão atualmente sendo usados para explorar a contribuição da facilitação descendente e inibição no regulamento da excitabilidade espinal associada à OA.

A validade translacional dos modelos animais da OA e o desenvolvimento de novos analgésicos para uso subsequente no homem ainda precisam ser estabelecidos. A demonstração de que os analgésicos apresentando eficácia em testes controlados aleatórios em pacientes com OA também reduzem o comportamento da dor nos modelos animais com OA, apoia a utilidade destes modelos. Além disto, novas estratégias analgésicas no desenvolvimento, como o bloqueio do fator de crescimento do nervo, reduzem clinicamente o comportamento da dor nos modelos animais. Entretanto, a validade translacional permanece limitada, e diversas drogas já apresentaram efeitos nos modelos animais, mas falharam em melhorar significativamente a dor no homem. Mais refinamento dos modelos animais e

sua avaliação, bem como um entendimento melhor de qual subgrupo fenotípico clínico da OA é modelado por um modelo animal em particular, melhorarão a sua utilidade translacional no futuro.

#### Referências:

Malfait AM, Little CB, McDougall JJ (2013) A commentary on modelling osteoarthritis pain in small animals. *Osteoarthritis Cartilage* 21(9):1316-26. doi: 10.1016/j.joca.2013.06.003.

Sagar DR, Suokas AK, Kelly S, Walsh DA and Chapman V. (2014) Mechanisms of Nociception in Models of Osteoarthritic Pain. In *Musculoskeletal Pain: Basic Mechanisms and Implications* Edited by Thomas Graven-Nielsen and Lars Arendt-Nielsen. 2014 IASP Press, Washington D.C.

Suokas AK, Sagar DR, Mapp PI, Chapman V, Walsh DA. (2014) Design, study quality and evidence of analgesic efficacy in studies of drugs in models of OA pain: a systematic review and a meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 22(9):1207-23. doi: 10.1016/j.joca.2014.06.015.

#### Sobre a Associação Internacional para o Estudo da Dor®

IASP é o fórum líder profissional para a ciência, prática e educação no campo da dor. [A associação é aberta a todos os profissionais](#) envolvidos na investigação, diagnóstico ou tratamento da dor. IASP tem mais de 7.000 membros em 133 países, 90 capítulos nacionais e 20 Grupos de Interesse Especial.

Plano para se juntar aos seus colegas no [16º Congresso Mundial de Dor](#), 26-30 setembro de 2016 , em Yokohama, Japão.

**Como parte do Ano Mundial Contra a Dor nas articulações , IASP oferece uma série de Fichas de 20 de Fatos que abrangem temas específicos relacionados com a dor nas articulações. Estes documentos foram traduzidos para várias línguas e estão disponíveis para download gratuito. Visite [www.iasp-pain.org/globalyear](http://www.iasp-pain.org/globalyear) para mais informações.**



©Direitos de autor 2016 Associação Internacional para o Estudo da Dor . Todos os direitos reservados.

**IASP reúne cientistas, médicos, profissionais de saúde e formuladores de políticas para estimular e apoiar o estudo da dor e traduzir esse conhecimento em melhor alívio da dor em todo o mundo.**