



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Mariana Domingues Paz

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Senolytics and Senomorphics for the Treatment of Osteoarthritis” referentes à unidade curricular “Estágio” sob a orientação, do Dr. Paulo Monteiro, do Dr. Daniel Ribeiro e da Professora Doutora Cátia Moreira de Sousa apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro de 2021



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Mariana Domingues Paz

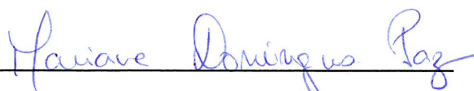
Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Senolytics and Senomorphics for the Treatment of Osteoarthritis” referentes à unidade curricular “Estágio” sob a orientação, do Dr. Paulo Monteiro, do Dr. Daniel Ribeiro e da Professora Doutora Cátia Moreira de Sousa apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro 2021

Eu, Mariana Domingues Paz, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016224294, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “*Senolytics and Senomorphics for the Treatment of Osteoarthritis*” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 25 de outubro de 2021.



(Mariana Domingues Paz)

Agradecimentos

Ao Dr. Paulo Monteiro e a toda a equipa da Farmácia São José, por toda a ajuda e por todos os ensinamentos.

Ao Dr. Daniel Ribeiro e a toda a equipa do Cosmedesk pela disponibilidade e pela atenção, com um especial agradecimento à Dra. Ângela Laranjeiro e à Dra. Joana Santos.

À Professora Doutora Cátia Moreira de Sousa, pela simpatia e pela orientação na construção da minha monografia.

Aos meus colegas de estágio, pelo companheirismo e pelo espírito de equipa.

À Eunice, à Catarina, à Janeiro, ao Francisco, à Beatriz, ao Rui, à Inês, ao Dani, e aos restantes colegas e amigos, por me apoiarem e não me deixarem desistir.

À minha mãe, ao meu irmão e às minhas tias, por tudo e mais alguma coisa.

A todos vós, um gigante obrigado.

“Tenho em mim todos os sonhos do mundo.”

Fernando Pessoa

Índice

Resumo	6
Abstract	6

Relatório De Estágio Em Farmácia Comunitária

Lista de abreviaturas	8
Nota introdutória.....	9
Análise SWOT	10
A. Pontos fortes.....	10
B. Pontos fracos	12
C. Oportunidades.....	13
D. Ameaças	14
Casos práticos.....	15
Considerações Finais	18
Referências.....	19

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Lista de abreviaturas	21
Nota introdutória.....	22
Atividades realizadas	23
Análise SWOT	25
A. Pontos fortes.....	25
B. Pontos fracos	26
C. Oportunidades.....	27
D. Ameaças	27
Considerações finais	28
Referências.....	29

Monografia "Senolytics and Senomorphics for the Treatment of Osteoarthritis"

Abbreviations.....	32
1. Introduction.....	34
1.1 Osteoarthritis: Definition, epidemiology, risk factors, management.....	34
1.2 Pathophysiology of OA.....	35
1.3 Osteoarthritis and cellular senescence	37
2. Senotherapeutics for Osteoarthritis.....	40
2.1 Senolytics for OA.....	40
- UBX0101.....	40
- Dasatinib and Quercetin.....	41
- Navitoclax.....	42
- Fisetin.....	42
- Oleuropein	43
- Peptide FOXO4-DRI.....	44
- Fenofibrate.....	44
- Celastrol.....	45
- Piperlongumine	46

- 17-DMAG	46
2.2 Senomorphics for OA.....	47
2.2.1 SASP components neutralization.....	47
2.2.2 Interfering with SASP regulatory pathways.....	48
Closing remarks /conclusion	50
References.....	51

Resumo

Realizado no âmbito da Unidade Curricular “Estágio Curricular” do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, o presente trabalho contém: o Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica, realizado junto da equipa responsável pelo Cosmedesk, no período de 3 de maio de 2021 a 30 de julho de 2021; o Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária, realizado na Farmácia S. José, Coimbra, no período de 3 de janeiro a 30 de abril de 2021; e a monografia intitulada “*Senolytics and Senomorphics for the Treatment of Osteoarthritis*”.

Palavras-chave: Farmácia Comunitária; Cosmedesk; Osteoartrite; Senescência celular; Senolíticos; Senomórficos.

Abstract

Carried out within the scope of the Curricular Unit “Curricular Internship” of the Integrated Master's Degree in Pharmaceutical Sciences at the Faculty of Pharmacy of the University of Coimbra, this work contains: the internship report in Pharmaceutical Industry, carried out with the team responsible for Cosmedesk from May 3rd, 2021 to July 30th, 2021; the internship report in Community Pharmacy, carried out at Farmácia S. José, from January 3rd to April 30th, 2021; and the monograph entitled “*Senolytics and Senomorphics for the Treatment of Osteoarthritis*”.

Keywords: Community Pharmacy; Cosmedesk; Osteoarthritis; Cellular Senescence; Senotherapeutics; Senolytics; Senomorphics.



Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia São José

Lista de Abreviaturas

CE Contraceção de Emergência

FSJ Farmácia São José

IF Indicação Farmacêutica

MICF Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SARS-COV-2 *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*

Nota Introdutória

Chegado o quinto ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas foi tempo de colocar em prática os conhecimentos adquiridos durante a formação curricular. O estágio em Farmácia Comunitária permite um primeiro contacto com a realidade do mercado de trabalho que nos aguarda.

Com o avançar do tempo, o farmacêutico evoluiu e passou a desempenhar um papel cada vez mais importante e abrangente na saúde dos cidadãos e na saúde pública. Nunca perdendo o foco enquanto especialista no medicamento, e em tudo o que lhe diz respeito, o farmacêutico alargou as suas capacidades e os serviços disponíveis nas farmácias, para garantir que as necessidades de saúde e bem-estar dos seus utentes são correspondidas.

Sendo, por vezes, a única estrutura de saúde acessível e sempre de portas abertas aos cidadãos, a Farmácia Comunitária e as suas equipas técnicas constituem uma linha da frente da Saúde, pronta a ajudar nas mais diversas necessidades apresentadas pelos utentes. Esta resposta pode passar por aconselhamento terapêutico ou por encaminhamento para outros profissionais de saúde.

Os farmacêuticos, técnicos de farmácia e restantes profissionais nas farmácias têm assim de trabalhar em equipa e estar capacitados para lidar com as mais diversas situações que lhes são impostas no quotidiano. Pude testemunhar esta capacidade de adaptação e resiliência, e de disponibilidade para com o outro e para com o País, pessoalmente, no meu período de estágio que decorreu durante a pandemia do SARS-COV-2.

A minha escolha para realização de estágio recaiu sobre a Farmácia São José (FSJ) pela sua reconhecida qualidade no aconselhamento e atendimento e pela sua excelente localização que traz ao atendimento uma panóplia de utentes com as mais diversas necessidades. O meu estágio decorreu de 3 de janeiro a 30 de abril de 2021 sob a orientação do Dr. Paulo Monteiro, Diretor Técnico e proprietário da Farmácia São José, e com o indispensável auxílio da sua equipa técnica.

Este Relatório de Estágio terá por base uma análise SWOT sobre as atividades realizadas, as experiências vividas e os ensinamentos adquiridos durante o mesmo, e contém ainda alguns casos clínicos presenciados durante este período.

Análise SWOT

Tabela I: Análise SWOT - Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças do Estágio em Farmácia Comunitária na Farmácia São José.

Pontos Fortes	<ul style="list-style-type: none">- Diversidade de tarefas executadas.- Equipa técnica.- Aplicação de conhecimentos teóricos adquiridos durante formação académica.
Pontos Fracos	<ul style="list-style-type: none">- Dificuldade no aconselhamento e na comunicação com o utente.- Utilização de duas versões do Sifarma® em simultâneo.- Conhecimento limitado em determinadas áreas.
Oportunidades	<ul style="list-style-type: none">- Localização da farmácia e diversidade de utentes.- Acesso a medicamentos hospitalares em regime ambulatorio na farmácia comunitária.- Formações durante período de estágio.
Ameaças	<ul style="list-style-type: none">- Pandemia dificultou atividades como aconselhamento e rastreios.- Dificuldade no tratamento de receitas manuais e sub-sistemas/ organismos de saúde/ participação.

A. Pontos Fortes

a. Diversidade de tarefas executadas

Ao longo do meu estágio tive oportunidade de perceber a grande variedade de tarefas realizadas pelos profissionais que trabalham nas farmácias e que vão muito para além do que o utente vê.

No período inicial do estágio, o ensino baseou-se nas tarefas de *backoffice* nomeadamente de compras e encomendas. Isto permitiu adquirir conhecimento base para as outras tarefas que viria a desempenhar posteriormente no estágio. Percebi como é feita a gestão do inventário, cujas necessidades variam constantemente e devem ser rapidamente adaptadas. Executei tarefas como pedido e receção de encomendas, arrumação de produtos, gestão e verificação de *stock*.

Uma mais-valia foi entender como funciona a comunicação entre a farmácia, os distribuidores e representantes de marcas e indústrias. Enquanto estabelecimento comercial a farmácia deve também ter uma forte componente de marketing. Neste âmbito auxiliiei a equipa em contagens físicas para verificação de *stocks*, construção de montras e criação de campanhas promocionais. As campanhas promocionais são uma forma de atrair o cliente e de libertar o *stock* de produtos mais parados.

A FSJ tem um laboratório para produção de Medicamentos Manipulados pelo que me foi possível produzir os mesmos. A necessidade de produzir medicamentos manipulados acontece quando a indústria não consegue dar resposta à necessidade dos utentes. Os casos mais frequentes era a necessidade de adaptar dosagem que apenas existem no mercado para adultos em forma e dosagem para administração pediátrica. O produto manipulado mais pedido era Minoxidil, manipulado em cápsulas, para tratamento e prevenção da perda de cabelo em algumas situações de alopecia.

A tarefa que distingue o farmacêutico dos restantes profissionais de saúde é o aconselhamento farmacêutico. O atendimento dos utentes não se limita apenas à dispensa dos produtos, é necessário entender as necessidades individuais de cada utente, aconselhar a terapêutica apropriada e garantir que o utente fica esclarecido quando ao plano terapêutico. Apesar das inseguranças iniciais com motivação e auxílio por parte da equipa da FSJ melhorei as minhas capacidades de aconselhamento e comunicação.

b. Equipa técnica

Pelo grande volume de atendimentos, a Farmácia São José necessita de uma equipa com elementos capazes e de elevado profissionalismo. Existe uma grande variedade de tarefas pelas quais a equipa técnica é responsável, desde obrigações administrativas à gestão e reposição de *stock*, preparação de manipulados, atendimento ao público e outras. A distribuição de tarefas e responsabilidades pelos elementos da equipa técnica são essenciais para garantir que todas as tarefas são completadas com sucesso.

Durante a adaptação a este novo contexto, a equipa técnica da Farmácia São José mostrou-se sempre disponível para ajudar e a ensinar os estagiários nas mais diversas tarefas realizadas dentro da farmácia. Sabendo que cada pessoa tem os seus pontos fortes, foi importante perceber como cada profissional usa as suas melhores competências para obter um melhor resultado para a equipa. Saliento a atenção e disponibilidade de toda a equipa técnica para ajudar todos os utentes que se dirigiam a este espaço, especialmente perante a situação pandémica.

c. Aplicação de conhecimentos teóricos adquiridos durante formação académica

Após 4 ano e meio de ensino teórico foi gratificante ver finalmente a sua tradução para a prática. Poder ver a equipa técnica em ação, farmacêuticos e técnicos, permite reconhecer o valor dos conhecimentos adquiridos durante o currículo bem como a importância dos mesmos.

B. Pontos Fracos

a. Dificuldade no aconselhamento e na comunicação com o utente

A tradução dos conhecimentos teóricos para a prática é difícil e como este é o primeiro contacto com os utentes a comunicação carece ainda de prática para ser a mais adequada. Apesar de durante o curso resolvermos casos práticos de aconselhamento em aula, a realidade das situações dos utentes tem muitas variantes que dificultam até os aconselhamentos que poderiam parecer simples. Como este é o primeiro contacto com utentes é um pouco difícil ter confiança e segurança nos atendimentos iniciais.

A situação pandémica que implicou o uso de máscara e acrílicos e o devido distanciamento social tornou ainda mais desafiante a interação com os utentes e a compreensão para ambas as partes. A pandemia criou insegurança e receio na população de forma geral. Alguns doentes recebiam ida ao hospital e dirigiam-se à farmácia para situações que requeriam atenção médica, para diagnóstico e/ou prescrição médica.

b. Utilização de duas versões do Sifarma® em simultâneo

O Sifarma®¹ é a grande base de trabalho da farmácia, é usado para tarefas de gestão e atendimento. Esta ferramenta auxilia na gestão de produtos, encomendas e registo de movimentos de compras e vendas e consumos.

No final de 2020 uma nova versão do Sifarma® começou a ser utilizada com o objetivo de substituir o Sifarma2000®. No entanto, nem todas as funcionalidades foram transpostas para a nova versão, obrigando assim a utilização das duas versões.

A maioria das tarefas relacionadas com encomendas, histórico de consumos e gestão de *stocks* e validades tem ainda de ser realizada na versão antiga do sistema. O atendimento é realizado na nova versão exceto em situações para as quais esta ainda não tem solução ou não funciona corretamente. Sendo estas algumas campanhas promocionais e consulta de históricos de utentes anteriores a novembro de 2020.

A dificuldade de trabalhar com estas duas versões do Sifarma® deve-se à sua disparidade na ótica do utilizador. Uma é mais intuitiva a nível visual, ao passo que a outra funciona mais por atalhos de teclado e por abertura e fecho de janelas.

c. Conhecimento limitado em determinadas áreas

Apesar do plano curricular do MICEF ter algumas unidades curriculares que procuram diversificar a formação para abranger outros produtos que não o medicamento, esta formação não é suficiente no momento de chegada ao estágio.

Áreas como a dermocosmética e os produtos para uso veterinário são abordados durante o currículo mas a grande diversidade de situações apresentadas pelos utentes e o grande volume e diversidade de produtos tornam difícil o aconselhamento nestes âmbitos. As formações durante o período de estágio, observação de aconselhamento feito pela equipa da FSJ e alguma pesquisa permitiram adquirir algum conhecimento nestas áreas e diminuir a dificuldade no aconselhamento.

C. Oportunidades

a. Localização da farmácia e diversidade de utentes

A localização da Farmácia São José permite o contacto com utente de diferentes origens sociais e com diferentes necessidades. A variedade de situações permitiu ver a equipa técnica adaptar o seu atendimento para cada doente e aprender sobre interação utente-farmacêutico-medicamento.

À FSJ, para além de utentes habituais, alguns polimedicados e/ou doentes crónicos, chegam utentes de unidades de saúde públicas e privadas e utentes que procuram solução para situações agudas e esporádicas.

b. Acesso a medicamentos hospitalares em regime ambulatório na farmácia comunitária

Pela proximidade ao Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra, a FSJ possui também o serviço de dispensa de medicamentos provenientes da farmácia hospitalar. O serviço pode ser solicitado pelos utentes Este serviço foi especialmente valioso perante a situação pandémica. Uma vez, que evitava a deslocação dos utentes ao ambiente hospitalar e a exposição a riscos inerentes.

Este é um possível futuro serviço das farmácias que com as necessárias adaptações, como a criação de benefícios para farmácias aderentes, pode ser bastante vantajoso para doentes, farmácias e Sistema Nacional de Saúde.

c. Formações durante período de estágio

Durante o meu estágio tive oportunidade de participar em diversas ações de formação. Apesar da situação pandémica foi possível assistir às mesmas em formato *online*. Estas formações permitiram adquirir novos conhecimentos e esclarecer dúvidas em campos como aconselhamento dermocosmético, suplementação alimentar, auxiliares do sono e algumas patologias como endometriose.

Sem dúvida que estas formações são uma mais-valia não só para os estagiários como também para os profissionais, que assim se podem inteirar de novos avanços científicos e novos produtos, e têm oportunidade de esclarecer e expor as suas dúvidas junto de outros profissionais.

D. Ameaças

a. Pandemia dificultou atividades como aconselhamento e rastreios

Apesar dos esforços para trabalhar o mais perto da normalidade possível, a pandemia do SARS-COV-2 condicionou o trabalho diário. Para além das medidas restritivas a nível de distanciamento, horários de circulação na via pública e da tipologia de produtos vendidos, atividades de rastreio e aconselhamento para patologias ou situações mais específicas não foram possíveis. Como o meu estágio se realizou num dos períodos mais conturbados estas consequências foram bem visíveis no movimento na farmácia.

Perante a situação pandémica os utentes apresentavam inseguranças e ansiedade e, por vezes, condicionantes financeiras acrescidas. Nestas condições, o aconselhamento e a assimilação da informação pelo doente é condicionada e posta em risco. Era necessário uma disponibilidade extra dos profissionais para esclarecer dúvidas referentes às constantes informações divulgadas nos meios de comunicação social, nem sempre as mais corretas e que geravam alarmismo e confusão na população.

b. Dificuldade no tratamento de receitas manuais e sub-sistemas/ organismos de saúde/ participação

Apesar das restritas situações em que as receitas manuais ainda são aceites, o volume que chega às farmácias ainda é considerável. A receção e tratamento destas não é fácil, requer olho treinado para confirmar a sua validade, para interpretar a prescrição que nem sempre está nas condições mais legíveis, e um conhecimento dos diferentes sistemas de saúde e respetivos métodos de participação, de forma a não prejudicar nenhum dos implicados.

A utilização deste meio de prescrição cria erros e problemas que seriam facilmente evitados com substituição por Receita sem Papel. Perante a acessibilidade a sistemas informáticos, por parte das diferentes unidades de saúde e prescritores, as regras para prescrição manual² deveriam ser mais estritas. Num futuro próximo as Receitas Manuais deveriam deixar de ser utilizadas pelo seu obsoleto.

Casos Práticos

Caso Prático I: Micose mãos e pés

Utente de 50 anos, do sexo feminino dirige-se à farmácia para adquirir medicamentos da sua terapêutica regular. Durante atendimento era perceptível que doente apresentava lesões interdigitais nas mãos. Era visível descamação e irritação na zona das lesões.

IF: Farmacêutica questionou se a utente sentia desconforto nas lesões apresentadas e se sabia a causa, ao que a utente disse desconhecer a causa e que apresentava comichão e desconforto pois já apresentava fissuras nas lesões. Após observação mais atenta a farmacêutica perguntou se apresentava mais lesões semelhantes em outras zonas do corpo ao que a utente respondeu que tinha lesões semelhantes nos pés. Foi então explicado que se poderia tratar de uma situação de transmissão de pé de atleta (*Tinea pedis*) e aconselhou antifúngico mitótico, clotrimazol, em creme. O tratamento deve ser 2 a 3 vezes por dia durante 3 ou 4 semanas para eliminar a infeção fúngica, mas a duração de tratamento pode variar consoante a gravidade e a extensão da infeção. É importante lembrar que o tratamento deve ser feito até ao fim mesmo após desaparecimento de lesões. Como medida extra de tratamento e prevenção foi sugerido produto em pó ou *spray* para desinfeção do calçado. Foi salientada a importância de manter as zonas afetadas o mais secas possível. Após banho, zonas de lesão devem ser bem secas e com toalhas diferentes das utilizadas para o resto do corpo. Meias devem ser trocadas frequentemente e, se possível, deve ser usado calçado aberto para reduzir humidade nos pés e evitar reincidências. Por fim, a utente foi aconselhada a procurar aconselhamento médico se não obtivesse melhorias, podendo ser necessária toma oral de antimicóticos. Durante o tratamento não devem ser partilhados itens de calçado, toalhas ou roupa de cama de forma a evitar novos contágios. Para esta utente o tratamento deve ser feito concomitantemente nas mãos e nos pés. Primeiro deve aplicar o produto nas lesões nos pés, utilizando um aplicador. De seguida deve ser feita higienização e desinfeção das mãos. Após uma secagem cuidada, o antimicótico deve ser aplicado nas lesões das mãos utilizando um aplicador apropriado. Coabitantes devem também ser avisados para que possam tomar medidas preventivas.^{3: 4}

Caso Prático 2: Contraceção de Emergência

Utente do sexo feminino, 20 anos, pede contraceção de emergência após rotura do preservativo durante relação sexual. Refere não utilizar nenhum contraceptivo hormonal.

IF: A Contraceção de Emergência (CE) tem com objetivo evitar gravidezes não planeadas em algumas situações entre as quais relações sexuais desprotegidas. Como o método contraceptivo físico foi o único utilizado e sofreu rotura, estamos perante uma situação de relação sexual desprotegida. O atendimento deve ser feito com linguagem simples e clara. Perante a sensibilidade da situação, o atendimento foi continuado em gabinete. A utente foi questionada sobre o tempo decorrido desde a relação desprotegida, ao que respondeu 22 horas. Quando questionada sobre outras comorbilidades, medicações ou hipersensibilidades negou todas as anteriores. Foi ainda questionado se sabia a fase do ciclo menstrual ao que referiu esperar menstruação na semana seguinte e que a anterior tinha decorrido normalmente. Nas farmácias portuguesas estão disponíveis dois métodos de CE sob a forma de comprimidos: contendo 1,5 mg de Levonorgestrel como substância ativa ou contendo 30 mg de Acetato de Ulipristal. Ambos aplicáveis na presente situação. Foi cedido Levonorgestrel e esclarecido que a CE hormonal evita a gravidez e não provoca a sua interrupção.

Foi ainda lembrado que CE não é método contraceptivo para futuras relações e que devem ser retomados ou iniciados outros métodos contraceptivos após a sua toma. A utente foi informada que efeitos secundários são raros mas possíveis de acontecer. Entre os quais náuseas, vómitos e possíveis alterações, retrocessos ou avanços, de até 1 ou 2 dias da menstruação. Utente deve ainda ser alertado relativamente à possibilidade de episódios de *spottings*. Em situação de vómito até 3 horas após a toma é recomendada a repetição da toma de CE. Foi sugerido contacto com médico para conhecer diferentes opções de contraceção de uso regular, uma vez que a sua eficácia é superior à CE, e a realização de teste de gravidez se a menstruação sofrer atraso superior a 5 dias. No final do atendimento foi confirmado que a utente se encontrava esclarecida relativamente ao aconselhamento.

Este atendimento seguiu norma específica para intervenção farmacêutica na Contraceção de emergência publicada pela Ordem dos Farmacêuticos.⁵

Caso Prático 3: Pediculose

Utente do sexo feminino, mãe de uma criança de 4 anos dirige-se à farmácia pedindo um tratamento para a filha que apresentava uma situação de pediculose no cabelo. Acrescentou ainda que outras crianças da mesma escola teriam o mesmo problema.

IF: A pediculose da cabeça não está relacionada com falta de higiene. O contágio é normalmente direto, cabeça com cabeça ou através de objetos como escovas de cabelo, almofadas e acessórios de cabelo. Como a criança tinha 4 anos e não apresentava outros sinais ou comorbilidades não foi necessário encaminhamento médico.

Foi recomendado o Champô Anti-piolhos *Elimax 2 em 1*⁶. Foram explicadas as medidas de utilização. Antes de iniciar o tratamento deve ser colocada uma toalha sobre os ombros para proteger pele e roupa. O produto deve ser aplicado em cabelo seco pois os óleos na sua composição facilitam a eliminação dos piolhos e lêndeas e simultaneamente acalmam a comichão e irritação do couro cabeludo. O produto deve cobrir todo o cabelo e couro cabeludo. Após aplicação do produto este deve ser deixado a atuar 15 minutos. De seguida, o cabelo deve ser penteado com pente para piolhos até retirar todos os piolhos/lêndeas. Após a escovagem, o cabelo deve ser lavado com o mínimo de água necessária para gerar espuma e posteriormente enxaguado abundantemente. Secagem deve ser feita com toalha e não com secador. Tratamento deve ser repetido após 7-10 dias.

Foi ainda aconselhado que todos os que se encontravam em contacto com a criança, especialmente em contexto familiar e escolar, fizessem o mesmo tratamento de forma a evitar novas infestações. Recomenda-se a lavagem a altas temperaturas (>60°C) de roupas, vestuários, acessórios, cama e banho para erradicar a possibilidade de novos contágios da própria ou de outros. Superfícies almofadadas como sofá, carpetes e cadeiras de transporte devem ser aspiradas e/ou lavadas. Como medida de controlo foi sugerido pentear regularmente o cabelo da criança sobre uma toalha branca durante os 15 dias para confirmar eficácia do tratamento.

Considerações Finais

O estágio em Farmácia Comunitária permitiu-me obter uma nova visão e perspetiva do farmacêutico comunitário. Enquanto parte da equipa durante estes meses percebi que as tarefas vão muito para lá do visível ao olho do utente.

Se o farmacêutico já tinha o seu papel enquanto agente de saúde pública, a situação pandémica do SARS-COV-2 demonstrou o quanto os utentes valorizam o aconselhamento e a atenção dada em cada atendimento. A farmácia é um local onde os cidadãos têm confiança para adquirir informação e aconselhamento de qualidade. Para que isto aconteça os profissionais estão em constante aprendizagem e adaptação perante as situações que vão surgindo.

Sem dúvida que os pontos fortes se sobrepõem aos pontos fracos fazendo um balanço positivo do meu estágio em Farmácia Comunitária. Esta experiência foi uma mais-valia e uma grande oportunidade para crescer e aprender, não só enquanto futura profissional mas também a nível pessoal. Após 4 anos e meio de formação essencialmente teórica foi muito positivo poder ter contacto e ser parte ativa numa potencial saída profissional e ver o valor que o conhecimento adquirido pode ter.

Sem dúvida que o Dr. Paulo Monteiro e toda a equipa da Farmácia São José foram peças chave para o sucesso da minha experiência durante o estágio, sempre disponíveis a ensinar e ajudar na realização de todas as tarefas. A Farmácia São José foi um ótimo sítio de aprendizagem e deu-me ótimos conhecimentos base para iniciar o meu percurso profissional.

Referências

1. GLINTT - Sifarma [Consult. 31 ago. 2021]. Disponível em: <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/SoftwareSolutions/Paginas/Sifarma.aspx>
2. SNS- SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE - Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde [Consult. 31 ago. 2021]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Prescri%FF%FF%FF%FFo/bcd0b378-3b00-4ee0-9104-28d0db0b7872?version=1.3&previewFileIndex=
3. BAYER PORTUGAL - Canesten creme [Consult. 31 ago. 2021]. Disponível em: <https://www.antifungicos.bayer.pt/produtos/saude-da-pele-e-dos-pes/canesten-creme>
4. PORTUGUESAS, Farmácias - Pé de Atleta: origem, causas, sinais e sintomas [Consult. 31 ago. 2021]. Disponível em: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/menu-principal/bem-estar/pe-de-atleta-o-abc.html>
5. Norma específica sobre a intervenção farmacêutica na Contraceção de Emergência| OF.C-N014-00 | P 4 / 12.
6. ELIMAX - Champô Elimax® 2 em 1 | elimax.oryxn.ca [Consult. 31 ago. 2021]. Disponível em: <https://www.elimax.com/pt-pt/produtos-elimax®/champô-elimax®-2-em-1>



Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Cosmedesk

Lista de Abreviaturas

ASEAN Associação das Nações do Sudeste Asiático

CIR *Cosmetic Ingredient Review*

CosIng *Cosmetic Ingredient Database*

CPNP *Cosmetic Product Notification Portal*

CPSR *Cosmetic Product Safety Report*

ECHA European Chemicals Agency

MICF Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PIF *Product Information File*

SCCS *Scientific Committee on Consumer Safety*

Nota introdutória

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) contempla um plano curricular abrangente e diverso que prepara os seus estudantes para diferentes áreas de atuação. O estágio curricular dá, aos estudantes, oportunidade de conhecerem melhor as suas saídas profissionais e de colocarem em prática os conhecimentos adquiridos durante a formação académica.

Os conhecimentos e competências obtidos durante o MICF capacitam os seus estudantes para diversas oportunidades profissionais junto da Indústria Farmacêutica e Cosmética. Os produtos cosméticos estão presentes no nosso quotidiano e são essenciais na nossa rotina. Considerando as futuras possibilidades profissionais achei pertinente realizar um dos meus estágios nesta área.

Perante as oportunidades de estágio oferecidas pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra decidi estagiar junto da equipa multidisciplinar do Cosmedesk.

O Cosmedesk¹ é um inovador *software* regulamentar *web-based*, direcionado para a indústria cosmética. Permite gerir toda a informação relativa aos produtos cosméticos, desde a construção de perfis toxicológicos de ingredientes à elaboração dos necessários documentos regulamentares para a introdução destes produtos no mercado.

Criado para atender às necessidades de gestão de informação e simplificar tarefas associadas ao processo regulamentar de introdução de produtos cosméticos no mercado, o Cosmedesk começou a ser comercializado em 2019 e é já a base de trabalho de muitas empresas.

O presente relatório tem como objetivo analisar experiências e aprendizagens decorrentes do estágio, orientado pelo Dr. Daniel Ribeiro, no período de 3 de maio de 2021 a 30 de julho de 2021. Este relatório contém uma breve descrição e contextualização das atividades realizadas bem como uma análise SWOT.

Atividades realizadas

O Cosmedesk é um *software* regulamentar que permite aos seus utilizadores a gestão dos seus produtos cosméticos e a produção dos documentos necessários para a sua introdução no mercado. Apesar de já trabalhar com clientes de 17 países o seu foco principal é o mercado europeu.

A equipa do Cosmedesk apresenta um perfil multidisciplinar que trabalha para o desenvolvimento e correto funcionamento do *software*, garantindo o rigor científico e regulamentar e a satisfação dos seus utilizadores.

De acordo com o Regulamento (CE) n.º 1223/2009, um produto cosmético é "uma substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as várias partes superficiais do corpo humano (epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e genitais externos) ou com os dentes, visando, exclusiva ou principalmente, limpá-los, perfumá-los, modificar sua aparência, protegê-los, mantê-los em boas condições ou corrigir odores".²

Para a sua comercialização no mercado europeu os produtos cosméticos não necessitam de autorização prévia, mas é necessária a sua notificação no Portal de Notificação de Produtos Cosméticos (CPNP, do termo inglês *Cosmetic Products Notification Portal*). Este registo é feito pela Pessoa Responsável pelo produto cosmético e tem como objetivo informar a Comissão da União Europeia e os seus Estados Membros que o produto irá ser colocado no mercado europeu.³

A Pessoa Responsável por um produto cosmético deve certificar-se que quando o produto é colocado no mercado cumpre as normas regulamentares atuais e deve conservar um Ficheiro de Informações sobre o Produto (PIF, do termo inglês *Product Information File*). Este ficheiro deve ser conservado por 10 anos após a data em que o último lote de produto foi colocado no mercado. O PIF contém documentos técnicos e outras informações e deve ser atualizado sempre que necessário.

O Cosmedesk permite gerar automaticamente os documentos para introdução de novos produtos cosméticos no mercado europeu, como o PIF e o Relatório de Segurança do Produto Cosmético (CPSR, do termo inglês *Cosmetic Product Safety Report*), de forma fácil e simples.

As primeiras atividades do meu estágio passaram pela apresentação da equipa e dos métodos de trabalho da mesma. De seguida, para conhecer melhor o enquadramento dos cosméticos

e o seu processo de introdução no mercado europeu, realizei uma pesquisa bibliográfica e elaborei um *white paper* sobre este tema.

Uma das tarefas chave foi a construção dos perfis toxicológicos de ingredientes cosméticos. Após ter sido contextualizada sobre o processo teórico e prático usado para construção destes, tive a oportunidade de explorar autonomamente as bases de dados utilizadas, para informação regulamentar e científica. Passei então à construção dos perfis toxicológicos usando bases de dados científicas de referência. Durante todo o processo foram discutidas as minhas dúvidas e esclarecidas as minhas questões pela equipa. Pude ainda criar PIF e Relatórios de Segurança para produtos formulados por mim, o que me permitiu perceber todos os parâmetros e informações necessárias para gerar estes documentos.

Uma parte importante das atividades diárias consistia na pesquisa de novas *guidelines* ou atualizações destas e novas opiniões/pareceres. O mercado dos cosméticos deve cumprir regras nacionais e internacionais e quando estas são alteradas o *software* deve ser atualizado para que os clientes possam trabalhar em conformidade com as normas. A equipa científica tem aqui um papel fulcral para ceder a informação atualizada e correta para ser colocada à disposição dos utilizadores.

Ao longo do estágio tive oportunidade de participar em reuniões de equipa nas quais eram discutidos temas multidisciplinares como estratégias de *marketing*, oportunidades de expansão de contactos e possíveis desenvolvimentos/atualizações do Cosmedesk.

Para avaliar a possibilidade de expansão e adaptabilidade do Cosmedesk a novos mercados, elaborei uma pesquisa sobre vários mercados não europeus relativamente ao enquadramento regulamentar dos cosméticos nestes. Foram explorados os seguintes mercados: ASEAN (Associação das Nações do Sudeste Asiático), China, Brasil, Japão, Austrália, África do Sul e Coreia do Sul.

Análise SWOT

Tabela I: Análise SWOT - Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças do Estágio no Cosmedesk.

Pontos Fortes	<ul style="list-style-type: none">- Equipa multidisciplinar e diversidade de tarefas.- Autonomia e espírito crítico.- Desenvolvimento de capacidade de pesquisa e familiarização com bases de dados.- Conhecimento de mercado e regulamentos.
Pontos Fracos	<ul style="list-style-type: none">- Teletrabalho.- Conhecimentos prévios limitados.
Oportunidades	<ul style="list-style-type: none">- Possíveis saídas profissionais.- Contacto com diferentes idiomas.
Ameaças	<ul style="list-style-type: none">- Informação discrepante nas bases de dados.- Apenas 1 estagiária.

A. Pontos Fortes

a. Equipa multidisciplinar e diversidade de tarefas

Uma vez que a equipa responsável pelo Cosmedesk é ainda algo reduzida, foi-me possível um contacto próximo com todas as áreas envolvidas no mesmo. Apesar da área científica e regulamentar ser a mais próxima do MICF tive também oportunidade de ver o trabalho das áreas de desenvolvimento de *software*, recursos humanos e *marketing*. Foi muito positivo ver como pessoas com formação em diferentes campos colaboram e contribuem de diferentes formas para garantir o melhor resultado possível.

b. Autonomia e espírito crítico

Neste estágio foi muito promovido o espírito crítico e a descoberta de forma autónoma para a realização das tarefas propostas. Este estímulo permitiu-me detetar algumas capacidades que preciso de trabalhar, como a tomada de decisões, e descobrir novas ferramentas e soluções para as ultrapassar. Sempre que necessário tive ajuda na realização das tarefas e foram esclarecidas todas as dúvidas que surgiram.

c. Desenvolvimento de capacidade de pesquisa e familiarização com bases de dados

Para a elaboração dos perfis toxicológicos de ingredientes tive de recorrer a diferentes bases de dados regularmente. As maiores bases de trabalho foram a *Cosmetic Ingredient Database* (CosIng) e os respetivos documentos associados, como Opiniões emitidas pelo *Scientific Committee on Consumer Safety* (SCCS). Outras fontes de informação de qualidade utilizadas

foram os relatórios de segurança do *Cosmetic Ingredient Review* (CIR) e os dossiês de registo de substâncias químicas disponíveis na base de dados da *European Chemicals Agency* (ECHA).

No período inicial não foi fácil trabalhar com estas fontes porque muitas me eram desconhecidas, mas com a prática e o auxílio da equipa consegui melhorar a minha capacidade de pesquisa e de seleção de informação.

d. Conhecimento de mercado e regulamentos

Apesar de ser abordado em algumas unidades curriculares, o mercado dos cosméticos é muito extenso e multidisciplinar, pelo que a formação académica do MICE só abrange uma ínfima parte deste. Foi muito benéfico poder explorar e conhecer este mercado nos seus diferentes âmbitos e as oportunidades futuras que me pode oferecer.

Para além da componente científica de formulação e análise de segurança é ainda importante conhecer e respeitar limitações e obrigações regulamentares que são constantemente revistas e atualizadas. Os produtos no mercado devem cumprir as normas e *guidelines* mais recentes para garantir que os cidadãos têm acesso a produtos seguros e de qualidade.

B. Pontos Fracos

a. Teletrabalho

A situação pandémica, provocada pelo SARS-COV-2, e as consequentes restrições levaram a que a equipa do Cosmedesk trabalhasse de forma remota e, por consequência, que também o meu estágio decorresse inteiramente em modelo de teletrabalho. Apesar das inúmeras ferramentas disponíveis para comunicação via *online*, o desenvolvimento de interações sociais e profissionais não foi o mesmo que teria sido caso o regime presencial tivesse sido possível.

b. Conhecimentos limitados da indústria cosmética e da vertente regulamentar:

Os conhecimentos adquiridos durante a formação do MICE são variados de forma a preparar os alunos para diferentes oportunidades profissionais. Apesar de o currículo do MICE incluir unidades curriculares que abordam produtos cosméticos e a área regulamentar, esta formação não é suficiente para começar a trabalhar imediatamente. Foi necessário um período de aprendizagem para me inteirar do contexto regulamentar e científico e assim poder realizar as tarefas propostas.

C. Oportunidades

a. Possível saída profissional em mercado de grandes dimensões

A indústria cosmética tem um peso considerável na economia mundial. Enquanto possível saída profissional foi muito positivo poder conhecer um pouco melhor o mundo dos cosméticos e as oportunidades que tem para me oferecer enquanto futura profissional. Durante este estágio tive também oportunidade de explorar o funcionamento de mercados para além do nacional e de perceber que estes são também uma possibilidade para o meu futuro.

b. Contacto com diferentes idiomas

O Cosmedesk trabalha com clientes de 17 países e gera documentos em 5 idiomas: português, inglês, espanhol, romeno e italiano. Durante o meu estágio trabalhei com informação em diferentes idiomas e pude ajudar nos trabalhos de tradução e geração de documentos nas diferentes línguas. Este uso diário de idiomas diferentes foi uma mais-valia que me permitiu reavivar conhecimentos que por desuso fui perdendo. Sendo que vivemos cada vez mais numa aldeia global é essencial conseguir comunicar e trabalhar com profissionais de diferentes nacionalidades.

D. Ameaças

a. Falta de estudos em cosméticos e informação discrepante entre bases de dados

A construção de perfis toxicológicos de ingredientes cosméticos tinha como base a informação científica disponível em diferentes bases de dados de reconhecido valor científico. Durante a realização das minhas tarefas deparei-me com falta de informação relativa a alguns ingredientes e situações de informação discrepante. Aconteceu também que a informação existente não era aplicável à sua função e aplicação em cosméticos. Foi por isso necessário, quando possível, extrapolar informação de aplicações terapêuticas ou nutricionais. A ausência de testagem e estudos para aplicações cosméticas pode comprometer a correta avaliação de segurança de ingredientes e produtos.

b. Apenas 1 estagiária

A presença de outra estagiária teria sido benéfica para a discussão de ideias e dificuldades. Apesar da dimensão da equipa do Cosmedesk acho que a presença de 2 ou mais estagiários de MICE em simultâneo poderia enriquecer ainda mais esta experiência.

Considerações Finais

Ao longo desta experiência pude integrar uma equipa muito focada e empenhada e aprendi lições valiosas para o meu futuro. A possibilidade de conhecer melhor o contexto regulamentar dos produtos cosméticos, o desenvolvimento de espírito crítico e capacidade de decisão, a aplicação dos conhecimentos científicos ao desenvolvimento de novas funcionalidades no *software* e o contacto com diferentes idiomas são algumas das mais-valias desta experiência.

A área regulamentar dos produtos cosméticos não é um assunto muito abordado ao longo do currículo, mas neste estágio percebi que é uma área muito valiosa e que pode oferecer muitas oportunidades profissionais. Perante o desenvolvimento tecnológico atual é importante saber como valorizar as competências científicas adquiridas durante o MICF. A aplicação do conhecimento científico e regulamentar para o desenvolvimento de *software* e outras ferramentas é uma das oportunidades a explorar pelos profissionais.

É de salientar que o saldo positivo que atribuo a este estágio se deve à preciosa ajuda por parte da equipa do Cosmedesk, que sempre se mostrou disponível a esclarecer todas as dúvidas e a ensinar o caminho para atravessar as dificuldades que fui encontrando.

O estágio junto da equipa do Cosmedesk foi sem dúvida uma experiência positiva e enriquecedora, que me ajudou a crescer a nível pessoal e profissional.

Referências

1. **Cosmedesk** -[Consult. 10 set. 2021]. Disponível em: <https://www.cosmedesk.com/>
2. REGULAMENTO (CE) N.º 1223/2009 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO de 30 de Novembro de 2009 relativo aos produtos cosméticos. [Consult. 10 set. 2021]. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/HTML/?uri=CELEX:32009R1223&from=PT>
3. MARTINE, Guebel - Guia de Utilização do CPNP. [s.d.].

Monografia

“Senolytics and Senomorphics for the Treatment of
Osteoarthritis”

Resumo

A Osteoartrite (OA) é uma doença degenerativa das articulações que resulta em perda de qualidade de vida e incapacidade. A senescência celular, um dos fenômenos associados ao envelhecimento, tem sido associada ao desenvolvimento e progressão da OA. Novas terapias focadas na senescência celular tem sido alvo de pesquisa. Senolíticos são fármacos que levam à eliminação das células senescentes. Senomórficos são fármacos que interferem nas vias e fatores do fenótipo associado à senescência. Resultados demonstraram que os senolíticos e senomórficos são capazes de abrandar a patogênese da OA e reduzir a sintomatologia associada. No entanto, mais investigação é necessária para avaliar eficiência, segurança e efeitos adversos destes compostos. Perante os resultados positivos e a ausência de terapias que abrandem o desenvolvimento da doença, senolíticos e senomórficos surgem como uma abordagem terapêutica muito promissora para a OA.

Palavras-chave: Osteoartrite; Senescência celular; Senolíticos; Senomórficos.

Abstract

Osteoarthritis (OA) is a common joint degenerating disease that results in loss of quality of life and decline of functional capacities for those affected by it. Cellular senescence, a hallmark of aging, has been linked to OA development and progression. New therapy approaches targeting cellular senescence have been the subject of valuable research. Senolytics eliminate senescence cells and senomorphics affect pathways and molecules linked to senescence-associated secretory phenotype (SASP). Evidence has shown that senotherapeutics are capable of reducing OA pathogenesis and associated symptomatology. However, more research is needed to assess efficiency, safety, and adverse effects. Given the positive results and current lack of disease modifying therapies, senolytics and senomorphics represent a very promising therapeutic approach for the treatment of OA.

Keywords: Osteoarthritis; Cellular Senescence; Senotherapeutics; Senolytics; Senomorphics.

Abbreviations

ADAMTS - A Disintegrin and Metalloprotease with Thrombospondin Type I Motifs

Bcl-2 - B-cell lymphoma-2

CDKN2A - Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A

COX-2 - Cyclo-oxygenase-2

DMM - Destabilization of the Medial Meniscus

FDA - Food and Drug Administration

FOXO4-DRI - Fork Head Box O transcription factor 4-D-Retro-Inverso

GAG - Glycosaminoglycan

HDACs - Histone DeAcetylases

IL - Interleukin

iNOS - Inducible Nitric Oxide synthase

JAK - Janus kinase

MAPKs - Mitogen-Activated Protein Kinases

MIA - monosodium iodoacetate

MDM2 - Mouse Double Minute 2 homologue

MMP - Matrix MetalloProteinases

mTOR - Mechanistic Target Of Rapamycin or mammalian Target of Rapamycin

NF- κ B - Nuclear Factor κ appa-light -chain-enhancer of activated B cells

NO - Nitric Oxide

NSAIDs - Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs

OA - Osteoarthritis

OXRI - Oxidation Resistance I

PPAR α - Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α

PI3K - Phospholinositide 3-Kinases

PKB or Akt - Protein Kinase B

PLGA - poly(lactic-co-glycolic acid)

PTOA - Post- traumatic Osteoarthritis

SASP - Senescence-Associated Secretory Phenotype

SA- β gal - Senescence-associated beta-galactosidase

SIRT1 - Sirtuin I

SnCs - Senescent cells

TNF- Tumor Necrosis Factor

VEGF- Vascular Endothelial Growth Factor

I. Introduction

I.1 Osteoarthritis: Definition, epidemiology, risk factors, management

Osteoarthritis (OA) is a common debilitating disease that poses a substantial and increasing challenge for worldwide health systems. Factors like the aging and growing obesity of the world population, as well as increasing joint injuries, mean that an estimated 250 million people may currently be affected by OA.¹ Both the incidence and the prevalence of the condition are expected to rise soon. Unfortunately, most of the individuals affected by this pathology do not receive the proper management and care options.^{1;2}

OA is a musculoskeletal chronic disease that results in loss of quality of life and decline of functional capacities for those affected by it. This condition is characterized by pain in the joints, tenderness, stiffness, restriction of movement, variable degrees of inflammation amongst other factors. Pain is the symptom with the most impact on patients' quality of life, as it limits their functional capacity. It is of major importance to assess individuals conditions, including social, psychological, and biological factors, to obtain the best possible outcome for the management of OA.³

The level of disability associated with this pathology can range from mild, with transient pain and little impact in daily activities, to severe with chronic pain, with irreversible loss of function and associated mental and social consequences. The repercussions of OA are different for each patient and affected by a multitude of factors.²

The knee is the most common site of OA, followed by the hand and hip.¹ In Portugal, a survey with 10.661 individuals revealed the following prevalence amongst the population: 11.0% - 13.8% for knee OA; 7.5%-9.9% for hand OA; 2.3%-3.6% for hip OA.⁷ The Portuguese League Against Rheumatic disease estimated that 6% of the Portuguese population suffered from OA.³ The medical cost of OA has been estimated between 1 and 5% of the gross domestic product of some high-income countries. And the majority of the health care costs result from hip and knee joint replacements. It is also important to mention the substantial indirect cost due to work loss and premature retirement.¹

The relevance of risk factors may differ for different joints and phases of disease evolution. It is also difficult to distinguish between single and aggregated risk factors involved in the pathogenesis and development of the disease.³ Age is one of the major risk factors for OA. The aggregated exposure to various risk factors and the biological and morphologic changes that occur as part of the aging process makes the joints vulnerable. Regardless of age, women

present higher prevalence of knee OA.⁴ Obesity is also recognized as a risk factor for OA development and progression. The causes seem to be the increase in load and stress in the joints and the pro-inflammatory action of adipose tissue.^{5; 6} Occupations that require load-bearing and repetitive moves are risk factors for hand, knee, and hip OA. Although moderate physical activities appear to have a protective effect regarding OA, high-impact sports have been linked to an increased risk of OA. The increased risk is probably due to injuries developed in sports activities.^{7; 8}

The standard for confirming OA is a clinical diagnosis, several diagnostic criteria have been established but the process for early diagnosis that could lead to the key treatment of early symptoms is still missing.¹ The European League Against Rheumatism published recommendations for the diagnosis of OA with specifications for each joint. In most cases, the diagnosis must be made according to the symptomatology of the patient and signs on clinical examination; plain radiography is the “gold standard” for morphological evaluation of osteoarticular changes. Laboratory tests on blood, urine or synovial fluid might be needed to confirm or exclude coexistent inflammatory syndrome.^{9; 10}

For the management of OA, an individualized plan of treatment must be created for each patient and may include interventions from different areas. Regular exercise, local muscle strengthening, and general aerobics are recommended as well as weight loss for overweight and obese people as non-pharmacological approaches. For pharmacological options, paracetamol and/or topical Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) should be considered before oral NSAIDs, ciclo-oxygenase-2 (COX-2) inhibitors, or opioids. When these are ineffective for pain relief, the risks and benefits of opioid analgesics must be thoroughly analyzed ahead of using opioid analgesics. For relief of moderate to severe pain, intra-articular corticosteroid injections must be considered. Patients with joint symptoms that impact their quality of life and are unresponsive to non-surgical treatments must be referred to joint surgery preceding established severe pain and functional limitation. Regular follow-ups must be offered to all patients with symptomatic OA.^{11; 12}

1.2 Pathophysiology of OA

OA is a disease that affects and changes all the tissues in the joint: cartilage, subchondral bone, ligaments, capsule, synovium, and periarticular muscles (Fig. 1). This pathogenesis is a complex and multifactorial process that ultimately leads to the deterioration of the joint.¹

Diarthrodial joints connect two adjacent bones that are covered by a layer of specialized articular cartilage and protected by a synovial capsule. Changes to the integrity of individual

joint tissues can appear acutely from traumatic injuries. Prolonged action of factors derived from cell and matrix can also alter the properties of the joint tissues. The close physical and functional association of joint tissues means that when one is damaged all become compromised, making osteoarthritis a whole-joint disease.¹³

The articular cartilage contains organic extracellular matrix components, mostly type II collagen, and aggrecan and other proteoglycans, water and other collagens, and non-collagenous proteins. The structure formed by collagen provides tensile strength to the joint and the proteoglycans provide resistance to compression by retaining large quantities of water in the side chains of hydrophilic glycosaminoglycan (GAG).^{14; 15}

Cartilage is an avascular and aneural tissue and has chondrocytes as its only cell type. Under typical conditions, chondrocytes exhibit no mitotic activity and minimal collagen turnover. Chondrocytes have superficial receptors that allowed them to sense and adapt their metabolism to the environment. To keep the homeostasis and adaptation to the mechanical environment, a low oxygen tension must be maintained. Chondrocytes are protected by a pericellular matrix that blocks their interactions with the extracellular matrix components, therefore, maintaining a low-turnover state.¹³

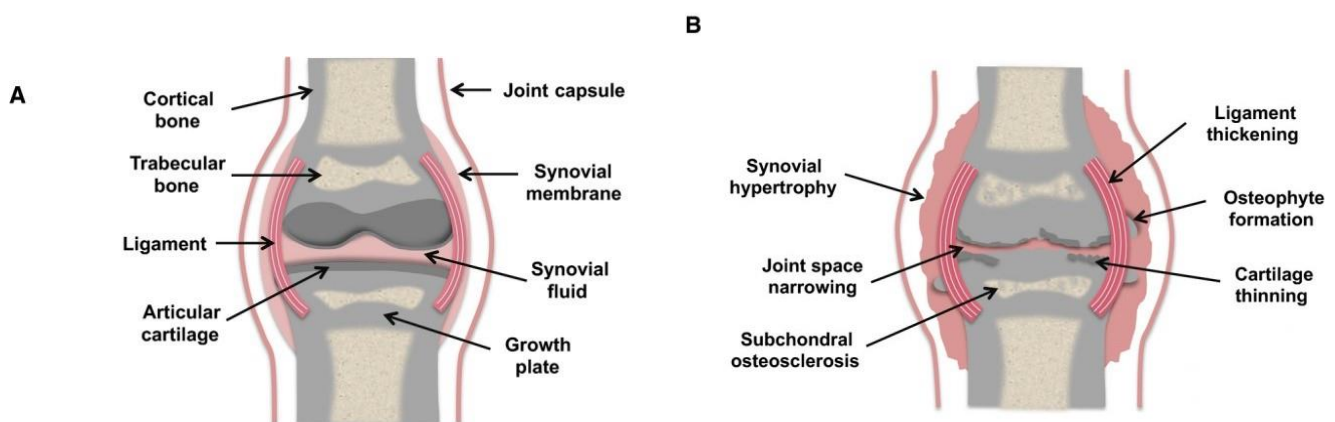


Figure 1 - Healthy articular joint (A) and joint with OA (B). Adapted image. ¹⁶

OA changes the composition and structure of the cartilage matrix, making it more susceptible to disruption by physical forces.¹ Increased vascularity and reduced bone density characterize the beginning stages of OA.¹⁷ The first signs are surface fibrillations that evolve to deep fissures combined with exfoliation of cartilage fragments and result in the exposure of the hidden calcified cartilage and bone. Simultaneously, the calcified cartilage area expands and the overlying articular cartilage is replaced.¹³

In the early stages of OA, chondrocytes increase their metabolic activity attempting to repair the damage. This backfires its original rebuild attempt as generates matrix degradation

products and proinflammatory cytokines. These will destabilize chondrocyte function in an autocrine and paracrine manner and stimulate inflammatory responses in the adjacent synovium. The release of more proinflammatory factors by synoviocytes and chondrocytes is followed by tissue hypertrophy and elevated vascularity.¹ It is also described that in the early stages of disease occur the disruption of the chondrocyte pericellular matrix and as a consequence the deregulation of the chondrocyte function due to the exposure to interterritorial matrix components. With the disease development, proteoglycan becomes depleted and occurs the erosion of the collagen network making this an irreversible state. Simultaneously, several families of aggrecanases and several different matrix metalloproteinases are induced. The upregulation of genes encoding pro-inflammatory and catabolic proteins is associated with the activation of Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer activated B cells (NF- κ B), Mitogen-Activated Protein Kinases (MAPKs), and other pathways induced by stress and inflammation.¹³

The enhanced bone remodeling is associated with vascular invasion. Vascular elements can penetrate deep layers of articular cartilage at the site of fissures enhancing endochondral bone formation.¹⁷ In the latter stages of the disease, the majority of chondrocytes display a hypertrophic phenotype, which promotes the release of angiogenic factors, such as vascular endothelial growth factor (VEGF), which will induce the growth of new blood vessels and calcified cartilage expansion.¹⁸

Changes in the normal activity of osteoclasts and osteoblast, with bone remodeling and repair, through the OA progression result in changes to the joint structure like the increase in volume, contour, and thickness of the cortical plate, alterations to bone subchondral trabecular architecture, formation of bone cyst, osteophytes and bone marrow lesions.¹³

1.3 Osteoarthritis and cellular senescence

OA pathogenesis has been associated with cellular senescence, one of the hallmarks of aging.^{19;20} According to Price and co-workers, senescent chondrocytes were identified in human cartilage tissues and their localization was predominantly near osteoarthritic lesions.²¹ Moreover, the accumulation of these cells was associated with aging, the main OA risk factor.²²

Cellular senescence was first mentioned by Dr. Leonard Hayflick as the limited proliferation capacity of normal human fibroblast in culture.¹⁵ Cellular senescence is defined as a permanent state of cell cycle arrest that results from different damaging stimuli, such as telomere shortening, oncogene activation, metabolic and oxidative stress, epigenetic dysregulation, and mitochondrial dysfunction.¹⁶ It is an important mechanism against tumorigenesis by limiting the

growth of oncogenic cells. Cellular senescence also plays an important role in embryogenesis, tissue remodeling, and tissue repair.²³

Nevertheless, senescent cells (SnCs) can have deleterious effects on tissues, compromising their regenerative capacities and creating proinflammatory conditions convenient for age-related diseases development. The extremely variable and heterogeneous senescence phenotype and the presence of senescence hallmarks in other cellular states and conditions complicate the identification, isolation, and characterization of SnCs.²⁴

The characteristics of SnCs have been the target of a great load of research.²⁵ Some of the features that distinguish these cells are chronic activation of DNA damage response (e.g. activation of p53 pathway), up-regulation of cyclin-dependent kinase inhibitors (e.g. p16^{INK4a}, p15^{INK4b} and p21^{CP}), apoptosis resistance, altered metabolic rates, endoplasmic reticulum stress and increased secretion of proinflammatory and tissue-remodeling factors, named Senescence-Associated Secretory Phenotype (SASP).²⁴ SASP plays an important role in ensuring the efficient growth arrest by autocrine signalling, in particular immediately after senescence induction and signalling SnCs for clearance by the immune system.^{26; 27} Constitution of SASP is dependent on cell type and its production is associated with the activation of NF- κ B.^{23; 26} Regarding morphological characteristics, SnCs may present enlarged and irregular size, altered composition of the plasma membrane by upregulation of caveolin-1, increased lysosomal content which is directly correlated with higher Senescence-Associated Beta-galactosidase (SA- β gal) activity at pH 6.0, accumulation of mitochondria and nuclear changes, such as loss of Lamin B1 and formation of senescence-associated heterochromatin foci.²⁴

Excessive accumulation of SnCs has been linked to negative alterations in homeostasis, mainly via SASP²⁷, particularly in age-related diseases, such as OA as mentioned earlier.²⁰ Xiu and colleagues performed a study where mouse fibroblasts were induced into senescence and then transplanted to the knee joint regions of mice. Transplantation of senescent fibroblasts into articular joints of mice induced OA common features, such as cartilage erosion, loss of mobility, and osteophyte formation. However, knees injected with non-senescent did not develop any of these OA typical features. These results suggest that cellular senescence can lead to the development of OA.²⁸ However, the selective removal of SnCs from *in vitro* culture of chondrocytes isolated from patients with OA undergoing total knee replacement led to a reduction of senescence and inflammatory markers as well as increased matrix proteins expression²⁹ These findings show the potential of SnCs as a therapeutic target for OA.

Given the causative role of SnCs and SASP in the development and progression of OA, new strategies for treatment are now a real possibility. Thus, this dissertation aims to explore some therapeutic strategies targeting cellular senescence to prevent OA development and progression.

2. Senotherapeutics for Osteoarthritis

The evidence that elimination of SnCs increases health and life span, leads to the development of a new approach to tackle age-related diseases.³⁰ Senotherapeutics strategies include senolytics and senomorphics agents (Figure 2). Senolytics are agents that eliminate SnCs, including compounds that induce apoptosis by inhibition of prosurvival pathways (e.g. like the BCL-2/BCL-xL, p53/p21, and PI3K/AKT) or by inhibiting antiapoptotic signaling, acting directly or indirectly.³¹ Senomorphics are agents that block the detrimental cell-extrinsic effects of SnCs, namely SASP.²⁵ These classes of compounds include inhibitors of I κ B kinase and NF- κ B, inhibitors of the tyrosine protein kinase JAK, for example.

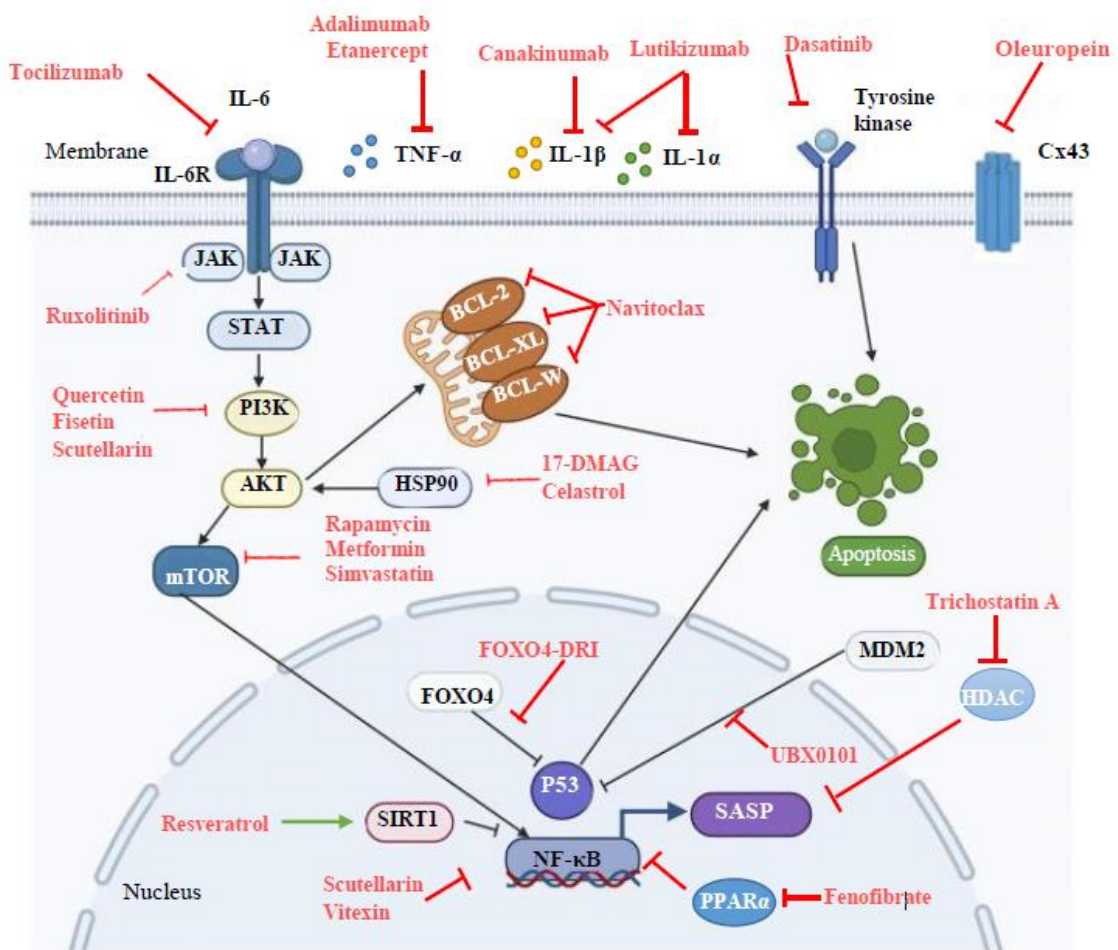


Figure 2 - Senolytic and senomorphic therapeutic targets. Adapted image.³²

2.1 Senolytics for OA

UBX0101

UBX0101 inhibits the interaction of p53 and Mouse Double Minute 2 homologue (MDM2), the E₃ ubiquitin protein ligase targeting p53 for degradation.²⁰ Jeon and colleagues performed a study where mice with post-traumatic OA (PTOA) were locally injected with UBX0101. This compound selectively eliminated SnCs and reduced OA symptoms, pain as well as

cartilage degradation and progression. These results were validated in human OA chondrocytes and, as expected, UBX0101 showed efficacy in SnC clearance and stimulated chondrogenesis.²⁹

In phase I of a double-blind randomized study, single intra-articular doses of UBX0101 were well tolerated and improved pain and function in patients with painful knee OA.^{33;34} However, in phase 2, the outcomes were unsatisfactory. At 12-weeks the results of UBX0101 and placebo were similar and the trial was terminated.^{35;36}

Dasatinib and Quercetin

Dasatinib (Fig. 3) is a nonspecific tyrosine inhibitor used for cancer treatment and Quercetin (Fig. 4) is a plant flavonol that inhibits kinases, such as phosphoinositide 3-kinases (PI3K) and serine proteinase inhibitors (SERPINs).^{37;38}

Although individually these drugs showed efficacy *in vitro* as senolytics, when used in combination (D+Q) the results were even better, suggesting that the combination targets a broader scope of SnCs than either of the compounds alone.³⁹

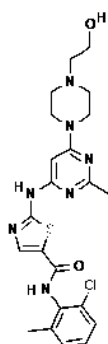


Figure 3 - Chemical Structure of Dasatinib.⁴²

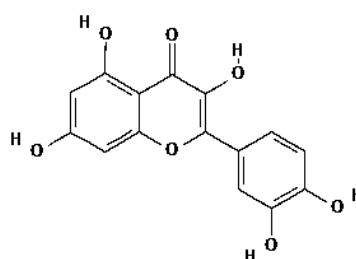


Figure 4 - Chemical Structure of Quercetin.⁴³

In rat models with PTOA, intra-articular injections of the combination D+Q induced senescent chondrogenic progenitor cells apoptosis and reduced IL-1 β levels. Groups treated with these senolytics showed improved chondrogenesis and better cartilage restoration.⁴⁰

Zhou and co-workers evaluated the potential of Dasatinib and Quercetin combination to clear SnCs in temporomandibular joints in mice. Biweekly administrations of this senolytic combination improved subchondral bone turnover, alleviated cartilage degradation and pathology progression as well as increased bone volume in temporomandibular joints from old mice.⁴¹

Navitoclax

Navitoclax (Fig. 5), also known as ABT-263, an anticancer compound that can bind to the inhibitory domain of the anti-apoptotic proteins Bcl-2, Bcl-w, and Bcl-xL, induced apoptosis in some cell types *in vitro*.⁴⁴ Sessions et al established a cartilage explant model of senescence induction and senolytic clearance of p16^{ink4a} expression as a biomarker. In this model, navitoclax reduced p16-high chondrocytes, which are characterized by higher SA-β gal activity and increased gene expression of the SASP, through apoptosis, and consequently, decreasing the senescent burden.⁴⁵

Furthermore, Yang and colleagues evaluated Navitoclax in monolayer and 3D cultures of osteoarthritic chondrocytes from human articular cartilage of patients with advanced OA undergoing total knee arthroplasty. The results demonstrated that Navitoclax selectively eliminated SnCs by apoptosis. Additionally, this compound promoted cartilage matrix deposition and suppresses the expression of proinflammatory factors and degradative enzymes in 3D pellet culture. To validate the effect of Navitoclax *in vivo*, post-traumatic OA was induced in male Sprague-Dawley rats by destabilization of the medial meniscus. Intra-articular injection of Navitoclax reduced OA pathological lesions, improving the inflammatory environment and preserving the cartilage phenotype, showing a protective role against PTOA development.⁴⁶

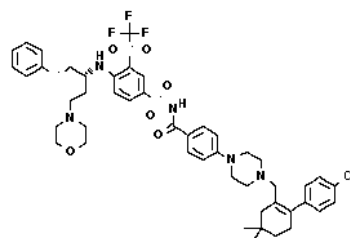


Figure 5 - Chemical Structure of Navitoclax.⁴⁷

Fisetin

Fisetin (Fig. 6) is a flavonoid with antioxidant, anti-inflammatory and cancer therapeutic and preventive properties, which was also identified as a potential senotherapeutic by efficiently eliminating senescent murine and human fibroblast.⁴⁸

Yousefzadeh and co-workers tested fisetin's activity in both premature aging and old mice. Fisetin effectively removed SnCs and reduced SASP expression in various tissues, when administered acutely and when added to the diet. Human adipose explants were used to verify

the translation of the findings. Fisetin-treated cultures demonstrated lower SA- β -gal positive cells percentage and reduced expression of SASP factors IL-6, IL-8, and Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1), supporting the translational potential of this senolytic.⁴⁹

Zheng and colleagues performed a study where IL-1 β -induced chondrocytes were treated with Fisetin. The results showed that Fisetin inhibits IL-1 β - induced inflammatory response and cartilage degradation by activating Sirtuin 1. In addition to *in vitro* studies, Fisetin was also evaluated in mice OA models induced by destabilization of the medial meniscus. As expected, Fisetin diminished cartilage destruction and reduced synovium inflammation in mice OA models.⁵⁰ Currently, there are clinical trials underway or recruiting to evaluate the application of Fisetin senolytic and senomorphic properties as a therapeutic strategy for OA.^{51; 52}

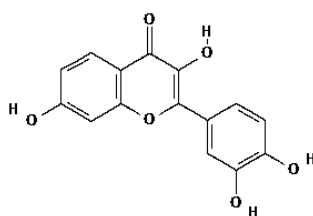


Figure 6 - Chemical structure of Fisetin.⁵³

Oleuropein

Oleuropein (Fig. 7) is the major polyphenol in the leaves and fruit of the olive plant and has been linked to different pharmacological activities, such as antioxidant, anti-inflammatory and anti-tumor.

Varela-Eirín *et al* evaluated the effect of Oleuropein in osteoarthritic chondrocytes regarding the cellular senescence and connexin43 (Cx43). Joints tissues affected by OA show an overactivity of Cx43 and accumulation of SnCs coincident with disrupted tissue regeneration and disease progression.⁵⁴ The results demonstrated that Oleuropein was capable of reducing cellular senescence and SASP expression in osteoarthritic chondrocytes, in synovial and in bone cells as well as protected from the accumulation of SnCs under an arthritic insult. Moreover, this compound decreased Cx43 levels in osteoarthritic chondrocytes, leading to redifferentiation, promoting synthesis of cartilage matrix and decreasing inflammatory and catabolic mediators.⁵⁴

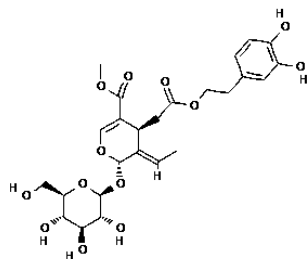


Figure 7 - Chemical Structure of Oleuropein.⁵⁵

Peptide FOXO4-DRI

FOXO4-DRI (Fork Head Box O transcription factor 4-D-Retro-Inverso) is a peptide antagonist designed to disturb the interaction of FOXO4 and p53, leading to the p53 exclusion from the nucleus and re-directed to mitochondria for induction of apoptosis, thus eliminating SnCs. In a study where expanded human chondrocytes were treated with FOXO4-DRI, senescence level was significantly reduced and the cartilage tissue generated from FOXO4-DRI pretreated cells displayed lower expression of SASP factors than that from the untreated control group.⁵⁶

Fenofibrate

Fenofibrate (Fig. 8) is a peroxisome proliferator-activated receptor- α (PPAR α) agonist used in the treatment of dyslipidemias. In 2019, a study explored the hypothesis of fibrates as disease modifying therapy for OA. Fenofibrate showed its senolytic properties, eliminating senescent human OA chondrocytes through apoptosis, promoting cell autophagy and reducing inflammation by activating PPAR α .⁵⁷

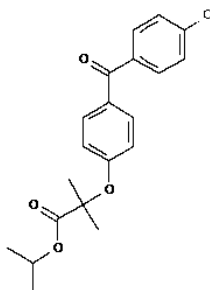


Figure 8 - Chemical structure of Fenofibrate.⁵⁸

Celastrol

Celastrol (Fig. 9), a compound isolated from *Tripterygium wilfordii*, is commonly used in China for the treatment of inflammatory arthritis and autoimmune diseases. This compound acts on multiple targets and owns anti-inflammatory and antioxidant properties.⁵⁹ Moreover, as an inhibitor of Heat Shock Protein (HSP) 90, Celastrol is expected that inhibit the interaction of HPS90 and phosphorylated AKT and, consequently, interfering with PI3K/AKT signaling and inducing SnCs apoptosis.³²

Celastrol was able to inhibit the expression of MMP-1, MMP-3, MMP-13, inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS), COX-2, and Nitric Oxide (NO) production in IL-1 β - treated human chondrocytes. Study results suggest that Celastrol blocks activation of NF-kB in OA chondrocytes, therefore reducing inflammation and resulting damages.⁶⁰

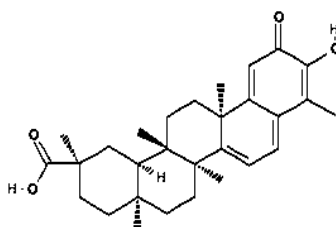


Figure 9 - Chemical structure of Celastrol.⁶²

Dai and coworkers performed a study, which included a transcriptomics analysis, with the aim of identifying the potential of Celastrol for the treatment of OA and its mechanism. Multiple targets for Celastrol actions against OA were identified, one of the core targets being mTOR. The data obtained suggest that Celastrol actions against OA result of various mechanisms, such as regulation of inflammatory response, apoptosis, autophagy and senescence.⁵⁹

To overcome low solubility and, consequently, low bioavailability, pH-responsive hollow mesoporous silica nanoparticles were used as a carrier for Celastrol. The monosodium iodoacetate (MIA)-induced osteoarthritic joints in rats treated with the vehiculated Celastrol versus the simple Celastrol obtained better cartilage integrity, improvement in synovial inflammation, less pain, significant downregulation of expression level of MMP-3 and MMP-13 and inhibiting the Nf-kB signaling pathway. Overall improving the therapeutic results of Celastrol in OA.⁶¹

Piperlongumine

Piperlongumine (Fig. 10) is a natural compound obtained from plants in the genus *Piper* that can selectively lead senescent human WI-38 fibroblast to apoptosis.⁶³

Although Piperlongumine has been validated as senolytic, its mechanisms of action and targets in SnCs remain still unclear. Oxidation Resistance I (OXR1) was identified as a possible target and it was found to be upregulated in senescent fibroblast. Results show that Piperlongumine induces OXR1 proteasomal degradation and apoptosis of SnCs. Therefore, identifying OXR1 as a potential target to Piperlongumine senolytic activity.⁶⁴

Besides its senolytic properties, Piperlongumine has senomorphic activity. In a study using rats with induced OA, Piperlongumine significantly lowered serum levels of MMP-1, MMP-3 and IL- β . The animals treated with Piperlongumine showed a reduction in OA joint damage.⁶⁵

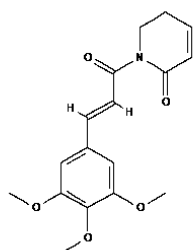


Figure 10 - Chemical structure of Piperlongumine.⁶⁶

17-DMAG

17-DMAG, also known as Alvespimycin (Fig. 11), is a geldanamycin-derived HSP90 inhibitor. Treatment of Ercc1- Δ mice with 17-DMAG resulted in an improved healthspan, delayed the development of age-related conditions, and reduced p16^{INK4a} expression. During the study, the researchers also validated that 17-DMAG can selectively eliminate SnCs, senescent human fibroblasts, and mouse stem cells, without affecting healthy cells.⁶⁷ 17-DMAG inhibits p21 at mRNA and protein levels. This compound also promoted chondrogenesis in adult mesenchymal stem cells and auricular cartilage injury model.⁶⁸

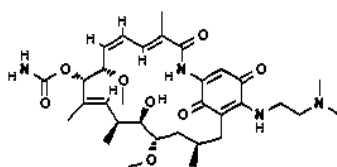


Figure 11 - Chemical structure of Alvespimycin.⁶⁹

2.2 Senomorphics for OA

Even before the link between senescent cells and OA was hypothesized, therapeutic strategies were moving toward targeting pathways and molecules linked to inflammation and disease progression. A wide array of senomorphic candidates have been shown to inhibit pathways linked to the SASP without inducing apoptosis.^{37; 70}

Given the link between SASP factors and the OA pathology, inhibition of these may be a valuable treatment approach if the correct target is chosen. Therapeutic targets may include proinflammatory cytokines, chemokines, growth factors, catabolic enzymes, and others, involved in cartilage degradation. Signaling cascades upstream of the SASP, such as NF- κ B or p38 MAPK may also be targeted.⁷⁰

2.2.1 SASP components neutralization

Lutikizumab, an anti-interleukin-1 α / β immunoglobulin developed for the treatment of OA, reduced symptom progression in mice models and had anti-inflammatory results in phase I trials. In phase II trials, this antibody still decreased serum levels of IL-1 α /IL-1 β levels and blood neutrophils but did not produce pain relief or functional improvement in patients with either knee or hand OA.^{71; 72; 73; 74}

Etanercept, a TNF inhibitor, was authorized by European Medicines Agency as an anti-inflammatory for the treatment of moderate to severe rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, psoriatic arthritis, severe ankylosing spondylitis, plaque psoriasis, and severe non-radiographic axial spondyloarthritis.⁷⁵ Etanercept reduced MMP-3 levels and alleviate some bone marrow lesions but failed to relieve pain, in patients with inflammatory hand OA.^{76; 77}

Canakinumab is a human monoclonal antibody that neutralizes IL-1 β and it is approved for treatment of autoimmune diseases. This monoclonal antibody was able to lower the gene expression MMPs 1, 3, 13 in TNF- α induced-human OA chondrocytes. These results revealed a possible chondroprotective role for Canakinumab in OA progression.⁷⁸ In order to test the efficacy of Canakinumab on cardiac events in vulnerable populations, it was found a lower incidence of knee and hip replacement in the treated groups than in placebo groups.⁷⁹

Tocilizumab is an anti-IL-6 receptor antibody approved by the Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of moderate to severe rheumatoid arthritis. In a study with progeroid mice, Tocilizumab was capable of blocking IL-6 and, consequently, reducing cellular senescence and easing age-related symptoms. Animals treated with this antibody had an improvement in motor activity.⁸⁰ Moreover, Lin and colleagues validated tocilizumab's ability to suppress

neuroinflammation and attenuate pain in mice with MIA-induced OA.⁸¹ However, in a clinical trial, Tocilizumab failed to relieve pain in patients with hand OA.⁸² In 2020, it was published a clinical case where a patient with erosive hand OA entered remission after treatment with Tocilizumab.⁸³

Adalimumab is a fully human monoclonal antibody that blocks TNF- α indicated for some inflammatory diseases. When OA rat models were treated with Adalimumab, cartilage damage was inhibited as a result of downregulation of MMP-13 expression.⁸⁴ In clinical trials, a single intra-articular injection of Adalimumab in patients with knee OA improved pain and physical function.⁸⁵ Disappointingly, in trials with erosive hand osteoarthritis patients, Adalimumab failed to relieve pain and alleviate OA- lesions.⁸⁶

Another therapeutic strategy may have as a target the MMPs, also SASP factors, due to their damaging effects on cartilage. For instance, MMP-13 expression levels are higher in human chondrocytes from patients with OA than those from healthy cartilage.⁸⁷ CL82198, a selective inhibitor of MMP-13, was tested in a murine model of injury-induced OA. The results demonstrated that CL82198 reduced OA severity, inhibited chondrocyte apoptosis, and increased type II collagen and proteoglycan levels.^{37; 88}

2.2.2 Interfering with SASP regulatory pathways

Rapamycin is a selective inhibitor of the mTOR pathway. Rapamycin treatment acted against IL-18, which incites proinflammatory catabolic effects in chondrocytes and synoviocytes, protecting cartilage integrity in rat models through autophagy enhancement and prevention of senescence.^{89; 90} To fight poor drug retention in joints and some side effects Rapamycin was encapsulated in poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) carriers. This delivery system protected Rapamycin from degradation, extending half-life in the target joint, and prolonged senescent preventive effect.⁹¹

Research has demonstrated the relevant role of histone deacetylases (HDACs) in OA development and progression. HDAC inhibitors have shown chondroprotective activity and can prevent cartilage degeneration.⁹² Trichostatin-A treatment reduced the expression of cartilage damaging MMP-1, MMP-3, and MMP-13 and proinflammatory factors TNF- α , IL-1 β , and IL-6. Trichostatin-A significantly reduced cartilage damage in two OA animal models— Destabilization of the Medial Meniscus (DMM) and MIA.⁹³

Scutellarin is a natural flavonoid extracted from the herb *Erigeron breviscapus*. Human chondrocytes and mice models induced with IL-1 β showed a downregulation of the mRNA expression of MMP-1, MMP-13, and A Disintegrin and Metalloprotease with Thrombospondin

Type I Motif 5 (ADAMTS-5), and an increase in Collagen II and Aggrecan expression when treated with Scutellarin. As a result, cartilage degradation was inhibited.⁹⁴ OA mouse model treated with oral scutellarin presented less inflammation and less cartilage degeneration. The protective effect of this drug was linked to NF- κ B and PI3K/AKT signaling pathways.⁹⁵

Vitexin, a compound extracted from hawthorn leaf extracts, has antioxidant, antitumor, anti-inflammatory, and some other therapeutic properties. Xie and colleagues explored the Vitexin effects on chondrocytes. In rat chondrocytes, Vitexin inhibited the NF- κ B signalling pathway and, consequently, inflammatory cytokines expression (IL-6 and TNF- α). *In vivo* tests showed that Vitexin was capable of slowing OA progression.⁹⁶ When used to treat IL-1 β -stimulated OA chondrocytes from patients, Vitexin inhibited IL-1 β -induced proinflammatory protein expression, lowering the serum levels of IL-6, TNF- α and MMP-1,3 and 13.⁹⁷

Ruxolitinib, a selective Janus kinase (JAK) 1/2 inhibitor approved by the FDA, reduced adipose tissue and systemic inflammation and enhanced mobility in aged mice. By inhibiting the JAK pathway in SnCs, this inhibitor suppressed SASP, revealing this pathway as potential a therapeutic target for age-related conditions.⁹⁸ Treatment of old mice with Ruxolitinib protected against age-related bone loss.⁹⁹

Metformin, commonly used as anti-diabetic drug, has shown senomorphic activity. In *in vitro* experiments Metformin lowered MMP-13 levels, promoted type II collagen production by activating the AMPK pathway and decreased p16^{INK4a} levels. In OA mice models, treatment with Metformin reduced pain and reduced cartilage destruction as a result of AMPK pathway activation and mTOR pathway inhibition.^{100; 101; 102}

Simvastatin, HMG-CoA reductase inhibitor used to treat dyslipidemia, inhibited the IL-1 β -induced production of MMP-1, 3, 13 and reduced cellular senescence in human articular chondrocytes. In OA mice models, treatment with Simvastatin alleviated cartilage degeneration and promoted autophagy.^{103; 104}

Sirtuin I (SIRT1) is a NAD⁺- HDAC that plays an important role in homeostasis. In OA, SIRT1 expression is decreased, suggesting that it may have a regulatory role in the disease. *In vitro* and *in vivo* studies revealed that resveratrol, an activator of SIRT1, can have a protective effect in the OA progression, inhibiting chondrocyte apoptosis, elevating bone density, and the production of ECM components as well as reducing inflammation.^{105; 106} Currently, a clinical trial is recruiting patients to evaluate if 3 months of oral resveratrol can reduce pain in patients with knee OA.¹⁰⁷

Closing remarks /conclusion

Cellular senescence and OA are both undoubtedly intimately connected with the process of aging and consequent loss of tissue function and the ability to protect and repair themselves. Although the exact mechanism that connects both is not yet fully understood, the surfaced evidence linking both is considerable. OA is one of the chronic diseases that affects worldwide population the most. The growing burden caused by this disabling condition affects not only the individuals but also the healthcare systems and the community socially and economically. Given the impact of OA, creating methods for early diagnosis and possible prevention is imperative. Research for more efficient management therapeutics is also fundamental to maximize the quality of life for the patients.

Senotherapeutics have shown efficacy in reducing SnCs and their damages in different tissues *in vivo* and *in vitro*. Reducing senescence quota even increased lifespan and quality of life in some of the experimental studies. Even though *in vitro* and *in vivo* show promising results the translation for clinical trials is not a linear or easy process. The many new variables that clinical trials bring and the uncertainty about some of the mechanisms driving senescence, diseases, and the connection between both are obstacles to attain good results in trials. Nevertheless, evidence shows that senotherapeutics are a valid and promising management path for chronic diseases and degenerative diseases, and maybe also in other classes of pathologies.

Senolytic pharmacological approaches do seem promising for age-related diseases but the potential for adverse effects and discrepancy in drug potential is concerning. Use of carriers to deliver drugs to local of action may reduce side effects and expand the time between administrations.

The fact that SnCs may also exhibit beneficial roles for different processes in the organism must also be taken into account when using senolytics. More research is needed to clarify the potential side effects, which could contribute to tissue damage in OA, as a result of extensive elimination of senescent cells from joint.

Concluding, research using senolytics and senomorphics to treat OA must continue as the evidence found shows a new therapeutic approach that stops disease development and progression as opposed to current management that only provides patients with measures to symptomatology.

References

1. HUNTER, David J.; BIERMA-ZEINSTRAS, Sita - Osteoarthritis. **The Lancet**. ISSN 1474547X. 393:10182 (2019) 1745–1759.
2. INTERNATIONAL ORS - **Osteoarthritis: A Serious Disease: Submitted to the US Food and Drug Administration** [Consult. 28 jun. 2021]. Available at: <https://research-information.bris.ac.uk/en/publications/osteoarthritis-a-serious-disease-submitted-to-the-us-food-and-dru>.
3. PEREIRA, DUARTE ; RAMOS ,ELISABETE; BRANCO, Jaime - Osteoarthritis Osteoartrite. **Revista Científica da Ordem dos Médicos**. 28:enero-febrero (2015) 99–106.
4. PEREIRA, D. *et al.* - The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: A systematic review. **Osteoarthritis and Cartilage**. ISSN 10634584. 19:11 (2011) 1270–1285.
5. REYES, Carlen *et al.* - Association Between Overweight and Obesity and Risk of Clinically Diagnosed Knee, Hip, and Hand Osteoarthritis: A Population-Based Cohort Study. **Arthritis and Rheumatology**. ISSN 23265205. 68:8 (2016) 1869–1875.
6. WANG, Tiantian; HE, Chengqi - Pro-inflammatory cytokines: The link between obesity and osteoarthritis. **Cytokine and Growth Factor Reviews**. ISSN 18790305. 44:2018) 38–50.
7. LEFÈVRE-COLAUX, Marie Martine *et al.* - Is physical activity, practiced as recommended for health benefit, a risk factor for osteoarthritis? **Annals of Physical and Rehabilitation Medicine**. ISSN 18770665. 59:3 (2016) 196–206.
8. BUCKWALTER, Joseph A.; MARTIN, James A. - Sports and osteoarthritis. **Current Opinion in Rheumatology**. ISSN 10408711. 16:5 (2004) 634–639.
9. ZHANG, Weiya *et al.* - EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. **Annals of the Rheumatic Diseases**. 69:3 (2010) 483–489.
10. ZHANG, W. *et al.* - EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis: report of a task force of ESCISIT. **Annals of the Rheumatic Diseases**. ISSN 00034967. 68:1 (2009) 8–17.
11. NATIONAL INSTITUTE FOR CARE AND HEALTH EXCELLENCE - Osteoarthritis : care and management. **NICE guidelines**. February 2014 (2021).
12. KOLASINSKI, Sharon L. *et al.* - 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee.

Arthritis Care and Research. ISSN 21514658. 72:2 (2020) 149–162.

13. MARTEL-PELLETIER, Johanne *et al.* - Osteoarthritis. **Nature Reviews Disease Primers.** ISSN 2056676X. 2:2016).

14. GUO, Hongqiang; MAHER, Suzanne A.; TORZILLI, Peter A. - A biphasic finite element study on the role of the articular cartilage superficial zone in confined compression. **Journal of Biomechanics.** ISSN 18732380. 48:1 (2015) 166–170.

15. QUINN, T. M. *et al.* - Cell and matrix morphology in articular cartilage from adult human knee and ankle joints suggests depth-associated adaptations to biomechanical and anatomical roles. **Osteoarthritis and Cartilage.** ISSN 10634584. 21:12 (2013) 1904–1912.

16. K, McCulloch; GJ, Litherland; TS, Rai - Cellular senescence in osteoarthritis pathology. **Aging cell.** ISSN 1474-9726. 16:2 (2017) 210–218.

17. BURR, David B.; GALLANT, Maxime A. - Bone remodelling in osteoarthritis. **Nature Reviews Rheumatology.** ISSN 17594790. 8:11 (2012) 665–673.

18. DA, Walsh *et al.* - Angiogenesis and nerve growth factor at the osteochondral junction in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. **Rheumatology (Oxford, England).** ISSN 1462-0332. 49:10 (2010) 1852–1861.

19. LÓPEZ-OTÍN, Carlos *et al.* - The hallmarks of aging. **Cell.** ISSN 10974172. 153:6 (2013) 1194.

20. CORYELL, Philip R.; DIEKMAN, Brian O.; LOESER, Richard F. - Mechanisms and therapeutic implications of cellular senescence in osteoarthritis. **Nature Reviews Rheumatology.** ISSN 17594804. 17:1 (2021) 47–57.

21. PRICE, Jo S. *et al.* - The role of chondrocyte senescence in osteoarthritis. **Aging cell.** ISSN 14749718. 1:1 (2002) 57–65.

22. MARTIN, James A. *et al.* - Chondrocyte senescence, joint loading and osteoarthritis. **Em Clinical Orthopaedics and Related Research**

23. CALCINOTTO, Arianna *et al.* - Cellular senescence: Aging, cancer, and injury. **Physiological Reviews.** ISSN 15221210. 99:2 (2019) 1047–1078.

24. HERNANDEZ-SEGURA, Alejandra; NEHME, Jamil; DEMARIA, Marco - Hallmarks of Cellular Senescence. **Trends in Cell Biology.** ISSN 18793088. 28:6 (2018) 436–453.

25. R, Di Micco *et al.* - Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities. **Nature reviews. Molecular cell biology.** ISSN 1471-0080. 22:2 (2021) 75–95.

doi: 10.1038/S41580-020-00314-W.

26. FREUND, Adam *et al.* - Inflammatory networks during cellular senescence: causes and consequences. **Trends in Molecular Medicine**. ISSN 14714914. 16:5 (2010) 238–246.
27. SOTO-GAMEZ, Abel; DEMARIA, Marco - Therapeutic interventions for aging: the case of cellular senescence. **Drug Discovery Today**. ISSN 18785832. 22:5 (2017) 786–795.
28. XU, Ming *et al.* - Transplanted Senescent Cells Induce an Osteoarthritis-Like Condition in Mice. **The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences**. ISSN 1758535X. 72:6 (2017) 780–785.
29. JEON, Ok Hee *et al.* - Local clearance of senescent cells attenuates the development of post-traumatic osteoarthritis and creates a pro-regenerative environment. **Nature Medicine** 2017 23:6. ISSN 1546-170X. 23:6 (2017) 775–781.
30. KRISHNAMURTHY, Janakiraman *et al.* - Ink4a/Arf expression is a biomarker of aging. **Journal of Clinical Investigation**. ISSN 00219738. 114:9 (2004) 1299–1307.
31. MARTEL, Jan *et al.* - Emerging use of senolytics and senomorphics against aging and chronic diseases. **Medicinal Research Reviews**. ISSN 10981128. 40:6 (2020) 2114–2131.
32. ZHANG, Xin Xin *et al.* - Aging, Cell Senescence, the Pathogenesis and Targeted Therapies of Osteoarthritis. **Frontiers in Pharmacology**. ISSN 16639812. 12:2021) 2200.
33. HSU, B. *et al.* - Safety, tolerability, pharmacokinetics, and clinical outcomes following treatment of painful knee osteoarthritis with senolytic molecule UBX0101. **Osteoarthritis and Cartilage**. ISSN 1063-4584. 28:2020) S479–S480.
34. **A Study of Single and Repeat Dose Administration of UBX0101 in Patients With Osteoarthritis of the Knee - Full Text View - ClinicalTrials.gov** - [Consult. 18 jul. 2021]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04229225?term=ubx0101&draw=2&rank=1>
35. **A Study to Assess the Safety and Efficacy of a Single Dose of UBX0101 in Patients With Osteoarthritis of the Knee - Full Text View - ClinicalTrials.gov** - [Consult. 18 jul. 2021]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04129944?term=ubx0101&draw=2&rank=3>
36. **UNITY Biotechnology Announces 12-week data from UBX0101 Phase 2 Clinical Study in Patients with Painful Osteoarthritis of the Knee | Unity Biotechnology** - [Consult. 18 jul. 2021]. Available at: <https://ir.unitybiotechnology.com/news-releases/news-release-details/unity-biotechnology-announces-12-week-data-ubx0101-phase-2>

37. CORYELL, Philip R.; DIEKMAN, Brian O.; LOESER, Richard F. - Mechanisms and therapeutic implications of cellular senescence in osteoarthritis. **Nature Reviews Rheumatology**. ISSN 17594804. 17:1 (2021) 47–57.
38. SANRATTANA, Wariya; MAAS, Coen; MAAT, Steven DE - SERPINs-From trap to treatment. **Frontiers in Medicine**. ISSN 2296858X. 6:FEB (2019) 25.
39. ZHU, Yi *et al.* - The achilles' heel of senescent cells: From transcriptome to senolytic drugs. **Aging Cell**. ISSN 14749726. 14:4 (2015) 644–658.
40. DAI, Hanhao *et al.* - Eliminating senescent chondrogenic progenitor cells enhances chondrogenesis under intermittent hydrostatic pressure for the treatment of OA. **Stem Cell Research and Therapy**. ISSN 17576512. 11:1 (2020) 1–18.
41. ZHOU, Yueying *et al.* - Senolytics alleviate the degenerative disorders of temporomandibular joint in old age. **Aging Cell**. ISSN 14749726. 20:7 (2021) e13394.
42. NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. - **Dasatinib** | **C22H26CIN7O2S** - **PubChem** [Consult. 4 oct. 2021]. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dasatinib>
43. NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION - **Quercetin** | **C15H10O7** - **PubChem** 2020. [Consult. 4 oct. 2021]. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Quercetin>
44. ZHU, Yi *et al.* - Identification of a novel senolytic agent, navitoclax, targeting the Bcl-2 family of anti-apoptotic factors. **Aging Cell**. ISSN 14749726. 15:3 (2016) 428–435.
45. SESSIONS, Garrett A. *et al.* - Controlled induction and targeted elimination of p16INK4a-expressing chondrocytes in cartilage explant culture. **FASEB Journal**. ISSN 15306860. 33:11 (2019) 12364–12373.
46. YANG, Hao *et al.* - Navitoclax (ABT263) reduces inflammation and promotes chondrogenic phenotype by clearing senescent osteoarthritic chondrocytes in osteoarthritis. **Aging**. ISSN 19454589. 12:13 (2020) 12750–12770.
47. NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY - **Navitoclax** | **C47H55CIF3N5O6S3** - **PubChem** [Consult. 4 oct. 2021]. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/24978538#section=2D-Structure>
48. GRYNKIEWICZ, Grzegorz; DEMCHUK, Oleg M. - New Perspectives for Fisetin. **Frontiers in Chemistry**. ISSN 22962646. 7:2019) 697.

49. YOUSEFZADEH, Matthew J. *et al.* - Fisetin is a senotherapeutic that extends health and lifespan. **EBioMedicine**. 36:2018) 18.
50. ZHENG, Wenhao *et al.* - Fisetin inhibits IL-1 β -induced inflammatory response in human osteoarthritis chondrocytes through activating SIRT1 and attenuates the progression of osteoarthritis in mice. **International Immunopharmacology**. 45:2017) 135–147.
51. **Use of Senolytic and Anti-Fibrotic Agents to Improve the Beneficial Effect of Bone Marrow Stem Cells for Osteoarthritis - Full Text View - ClinicalTrials.gov** - Consult. 18 jul. 2021]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04815902?term=fisetin&draw=4&rank=8>
52. **Senolytic Drugs Attenuate Osteoarthritis-Related Articular Cartilage Degeneration: NCT04770064 ClinicalTrials.gov** - [Consult. 18 jul. 2021]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04210986?term=fisetin&draw=4&rank=6>
53. NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION - **Fisetin | C15H10O6 - PubChem** [Consult. 4 oct. 2021]. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5281614>
54. VARELA-EIRÍN, Marta *et al.* - Senolytic activity of small molecular polyphenols from olive restores chondrocyte redifferentiation and promotes a pro-regenerative environment in osteoarthritis. **Aging**. ISSN 19454589. 12:16 (2020) 15882–15905.
55. NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION - **Oleuropein | C25H32O13 - PubChem** [Consult. 4 oct. 2021]. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5281544>
56. HUANG, Yuzhao *et al.* - Senolytic Peptide FOXO4-DRI Selectively Removes Senescent Cells From in vitro Expanded Human Chondrocytes. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**. ISSN 2296-4185. 0:2021) 351.
57. NOGUEIRA-RECALDE, Uxía *et al.* - Fibrates as drugs with senolytic and autophagic activity for osteoarthritis therapy. **EBioMedicine**. ISSN 23523964. 45:2019) 588–605.
58. NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION - **Fenofibrate | C20H21ClO4 - PubChem** [Consult. 12 oct. 2021]. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3339>
59. DAI, S. *et al.* - Comparative transcriptomics and network pharmacology analysis to identify the potential mechanism of celastrol against osteoarthritis. **Clinical rheumatology**. ISSN 1434-9949. 40:10 (2021) 4259–4268.

60. DING, Qian Hai *et al.* - Celastrol, an inhibitor of heat shock protein 90 β potently suppresses the expression of matrix metalloproteinases, inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in primary human osteoarthritic chondrocytes. **European Journal of Pharmacology**. ISSN 0014-2999. 708:1–3 (2013) 1–7.
61. JIN, Tian *et al.* - Intra-articular delivery of celastrol by hollow mesoporous silica nanoparticles for pH-sensitive anti-inflammatory therapy against knee osteoarthritis. **Journal of nanobiotechnology**. ISSN 1477-3155. 18:1 (2020).
62. NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION - **Celastrol** | **C29H38O4** - PubChem [Consult. 12 oct. 2021]. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/122724#section=Structures>
63. WANG, Yingying *et al.* - Discovery of piperlongumine as a potential novel lead for the development of senolytic agents. **Aging (Albany NY)**. 8:11 (2016) 2915.
64. X, Zhang *et al.* - Oxidation resistance I is a novel senolytic target. **Aging cell**. ISSN 1474-9726. 17:4 (2018).
65. C, Ye *et al.* - Evidence of TWIST1 and transforming growth factor- β 1 aberrant expressions as novel therapeutic targets in modulating the severity of osteoarthritis with focus on biologic agents. **Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society**. ISSN 1899-1505. 71:6 (2020) 1–8.
66. NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. - **Piperlongumine** | **C17H19NO5** - PubChem [Consult. 12 out. 2021]. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/637858>
67. FUHRMANN-STROISSNIGG, H., LING, Y. Y., ZHAO, J., MCGOWAN, S. J., ZHU, Y., BROOKS, R. W. - Identification of HSP90 inhibitors as a novel class of senolytics. **Nature communications**. ISSN 2041-1723. 8:1 (2017).
68. BERTRAM, Karri L. *et al.* - 17-DMAG regulates p21 expression to induce chondrogenesis in vitro and in vivo. **DMM Disease Models and Mechanisms**. ISSN 17548411. 11:10 (2018).
69. NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION - **Alvespimycin** | **C32H48N4O8** - PubChem [Consult. 14 out. 2021]. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5288674#section=Structures>
70. JEON, Ok Hee *et al.* - Senescent cells and osteoarthritis: A painful connection. **Journal of Clinical Investigation**. ISSN 15588238. 128:4 (2018) 1229–1237.
71. KLOPPENBURG, Margreet *et al.* - Phase IIa, placebo-controlled, randomised study of

lutikizumab, an anti-interleukin-1 α and anti-interleukin-1 β dual variable domain immunoglobulin, in patients with erosive hand osteoarthritis. **Annals of the Rheumatic Diseases**. ISSN 14682060. 78:3 (2019) 413–420.

72. CAO, Ziqin *et al.* - Is Lutikizumab, an Anti-Interleukin-1 α / β Dual Variable Domain Immunoglobulin, efficacious for Osteoarthritis? Results from a bayesian network meta-analysis. **BioMed Research International**. 2020:2020).

73. WANG, S. X. *et al.* - Safety, tolerability, and pharmacodynamics of an anti-interleukin-1 α / β dual variable domain immunoglobulin in patients with osteoarthritis of the knee: a randomized phase I study. **Osteoarthritis and Cartilage**. ISSN 15229653. 25:12 (2017) 1952–1961.

74. Q, Zhao - Bispecific Antibodies for Autoimmune and Inflammatory Diseases: Clinical Progress to Date. **BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy**. ISSN 1179-190X. 34:2 (2020) 111–119.

75. **Enbrel | European Medicines Agency** - [Consult. 12 oct. 2021]. Available at:<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/enbrel>

76. KLOPPENBURG, Margreet *et al.* - Etanercept in patients with inflammatory hand osteoarthritis (EHOA): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Annals of the Rheumatic Diseases**. ISSN 14682060. 77:12 (2018) 1757–1764.

77. KROON, F. P. B. *et al.* - Etanercept therapy leads to reductions in matrix metalloproteinase-3 in patients with erosive hand osteoarthritis. **Scandinavian Journal of Rheumatology**. ISSN 15027732. 49:2 (2020) 167–168.

78. CHELESCHI, Sara *et al.* - Possible chondroprotective effect of canakinumab: An in vitro study on human osteoarthritic chondrocytes. **Cytokine**. ISSN 10960023. 71:2 (2015) 165–172.

79. SCHIEKER, Matthias *et al.* - Effects of Interleukin-1 β Inhibition on Incident Hip and Knee Replacement : Exploratory Analyses From a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. **Annals of internal medicine**. ISSN 15393704. 173:7 (2020) 509–515. d

80. SQUARZONI, Stefano *et al.* - Interleukin-6 neutralization ameliorates symptoms in prematurely aged mice. **Aging Cell**. ISSN 14749726. 20:1 (2021).

81. LIN, Yuangui *et al.* - Inhibition of interleukin-6 function attenuates the central sensitization and pain behavior induced by osteoarthritis. **European Journal of Pharmacology**. ISSN 18790712. 811:2017) 260–267.

82. RICHETTE, Pascal *et al.* - Efficacy of tocilizumab in patients with hand osteoarthritis:

Double blind, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. **Annals of the Rheumatic Diseases**. ISSN 14682060. 80:3 (2021) 349–355.

83. KONDO, M. *et al.* - Remission with tocilizumab in a patient with erosive hand osteoarthritis. **Scandinavian Journal of Rheumatology**. ISSN 15027732. 2021).

84. MA, C. H. *et al.* - Protective effects of tumor necrosis factor- α blockade by adalimumab on articular cartilage and subchondral bone in a rat model of osteoarthritis. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**. ISSN 16784510. 48:10 (2015) 863–870.

85. WANG, Jianping - Efficacy and safety of adalimumab by intra-articular injection for moderate to severe knee osteoarthritis: An open-label randomized controlled trial. **Journal of International Medical Research**. ISSN 14732300. 46:1 (2018) 326–334.

86. AITKEN, D. *et al.* - A randomised double-blind placebo-controlled crossover trial of HUMira (adalimumab) for erosive hand Osteoarthritis – the HUMOR trial. **Osteoarthritis and Cartilage**. ISSN 15229653. 26:7 (2018) 880–887.

87. ROACH, Helmutrud I. *et al.* - Association between the abnormal expression of matrix-degrading enzymes by human osteoarthritic chondrocytes and demethylation of specific CpG sites in the promoter regions. **Arthritis and Rheumatism**. ISSN 00043591. 52:10 (2005) 3110–3124.

88. WANG, Meina *et al.* - MMP13 is a critical target gene during the progression of osteoarthritis. **Arthritis Research and Therapy**. ISSN 14786354. 15:1 (2013) 1–11.

89. BAO, Jiapeng *et al.* - Rapamycin protects chondrocytes against IL-18-induced apoptosis and ameliorates rat osteoarthritis. **Aging**. ISSN 19454589. 12:6 (2020) 5152–5167.

90. CARAMÉS, Beatriz *et al.* - Autophagy activation by rapamycin reduces severity of experimental osteoarthritis. **Annals of the Rheumatic Diseases**. ISSN 00034967. 71:4 (2012) 575–581.

91. KM, Dhanabalan; VK, Gupta; R, Agarwal - Rapamycin-PLGA microparticles prevent senescence, sustain cartilage matrix production under stress and exhibit prolonged retention in mouse joints. **Biomaterials science**. ISSN 2047-4849. 8:15 (2020) 4308–4321.

92. ZHANG, He *et al.* - The Role of HDACs and HDACi in Cartilage and Osteoarthritis. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**. ISSN 2296634X. 8:2020) 966.

93. CAI, Dawei *et al.* - Histone deacetylase inhibition activates Nrf2 and protects against osteoarthritis. **Arthritis Research and Therapy**. ISSN 14786362. 17:1 (2015).

94. LIU, Fuen *et al.* - Scutellarin ameliorates cartilage degeneration in osteoarthritis by inhibiting the Wnt/ β -catenin and MAPK signaling pathways. **International Immunopharmacology**. ISSN 18781705. 78:2020) 105954.
95. WANG, Wenhan *et al.* - Scutellarin suppresses cartilage destruction in osteoarthritis mouse model by inhibiting the NF- κ B and PI3K/AKT signaling pathways. **International Immunopharmacology**. ISSN 18781705. 77:2019).
96. XIE, Cheng Long *et al.* - Vitexin alleviates ER-stress-activated apoptosis and the related inflammation in chondrocytes and inhibits the degeneration of cartilage in rats. **Food and Function**. ISSN 2042650X. 9:11 (2018) 5740–5749.
97. YANG, Hongpeng *et al.* - Vitexin alleviates interleukin-1 β -induced inflammatory responses in chondrocytes from osteoarthritis patients: Involvement of HIF-1 α pathway. **Scandinavian Journal of Immunology**. ISSN 13653083. 90:2 (2019) e12773.
98. XU, Ming *et al.* - JAK inhibition alleviates the cellular senescence-associated secretory phenotype and frailty in old age. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. ISSN 10916490. 112:46 (2015) E6301–E6310.
99. FARR, Joshua N. *et al.* - Targeting cellular senescence prevents age-related bone loss in mice. **Nature Medicine**. ISSN 1546170X. 23:9 (2017) 1072–1079.
100. LI, Hui *et al.* - Exploration of metformin as novel therapy for osteoarthritis: Preventing cartilage degeneration and reducing pain behavior. **Arthritis Research and Therapy**. ISSN 14786362. 22:1 (2020).
101. FENG, Xiaofeng *et al.* - Metformin attenuates cartilage degeneration in an experimental osteoarthritis model by regulating AMPK/mTOR. **Aging**. ISSN 19454589. 12:2 (2020) 1087–1103.
102. LI, Jun *et al.* - Metformin limits osteoarthritis development and progression through activation of AMPK signalling. **Annals of the Rheumatic Diseases**. ISSN 14682060. 79:5 (2020) 635–645.
103. YUDOH, K.; KARASAWA, R. - Statin prevents chondrocyte aging and degeneration of articular cartilage in osteoarthritis (OA). **Aging**. ISSN 1945-4589. 2:12 (2010) 990–998.
104. TANAKA, Toshikazu *et al.* - Attenuation of osteoarthritis progression in mice following intra-articular administration of simvastatin-conjugated gelatin hydrogel. **Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine**. ISSN 19327005. 13:3 (2019) 423–432.
105. DENG, Zhenhan *et al.* - The role of sirtuin 1 and its activator, resveratrol in

osteoarthritis. **Bioscience Reports**. ISSN 15734935. 39:5 (2019).

106. ZHOU, Zhenquan *et al.* - Protective Effect of SIRT1 Activator on the Knee With Osteoarthritis. **Frontiers in Physiology**. ISSN 1664042X. 12:2021) 661852.

107. NGUYEN, Christelle *et al.* - Evolution of pain at 3 months by oral resveratrol in knee osteoarthritis (ARTHROL): Protocol for a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. **BMJ Open**. ISSN 20446055. 7:9 (2017).