

Un nuovo prodotto topico a base di peptidi e acido ialuronico per la mialgia e il dolore articolare

A novel peptide and hyaluronic acid-based topical product for myalgia and joint pain

Giorgio Masotti¹, Neil Fisher², Jo Serrentino³

¹ Ospedale di Circolo di Varese, Italia; ² Contrad Swiss SA, Lugano, Switzerland; ³ International Institute of Clinical Ecology, Quebec, Canada

Riassunto

Obiettivo. Abbiamo voluto indagare l'efficacia di un nuovo prodotto topico a base di peptidi e acido ialuronico nel trattamento di pazienti con mialgia e dolori articolari.

Metodi. Per studiare l'efficacia del prodotto, 29 individui sono stati trattati con due dosi del dispositivo sperimentale a distanza di 24 ore l'una dall'altra.

Risultati. Non sono state segnalate reazioni avverse. La valutazione della riduzione del dolore è stata effettuata a 24 e 48 ore rispetto ai valori basali, usando una scala di valutazione numerica dell'intensità del dolore. I punteggi medi del dolore si sono sensibilmente ridotti nelle prime 24 ore, da 8,07 a 5,04 ($p < 0,001$). Nel secondo periodo di 24 ore, il punteggio medio del dolore è sceso ancora, a 3,14 ($p < 0,001$). Nell'arco delle 48 ore dello studio, il 93% delle partecipanti ha registrato una riduzione del punteggio del dolore del 20% o superiore.

Conclusioni. I risultati di questo studio supportano l'ipotesi che formulazioni topiche contenenti acido ialuronico e peptidi ricombinanti biomimetici agiscano positivamente nel trattamento della mialgia e del dolore articolare.

Parole chiave: mialgia, dolore articolare, infiammazione, acido ialuronico, peptidi, scala di valutazione numerica

Summary

Objective. We investigated the efficacy of a novel peptide and hyaluronic acid-based topical product in the treatment of patients with myalgia and joint pain.

Methods. To evaluate the efficacy of the product, 29 individuals were treated with two doses of the investigational product 24 hours apart.

Results. No adverse reactions were reported. Pain reduction was assessed at 24 and 48 hours using a Numerical Pain Intensity Rating Scale in comparison with the baseline values. Mean pain scores were considerably reduced in the first 24 hours, from 8.07 to 5.04 ($p < 0.001$). In the second 24-hour interval, the mean pain score dropped again, to 3.14 ($p < 0.001$, versus baseline). Over the 48-hour study period, there was a reduction in pain score by 20% or more in 93% of the participants.

Conclusions. The results of this study support the hypothesis that topical formulations containing hyaluronic acid and recombinant biomimetic peptides can favourably act in the treatment of myalgia and joint pain.

Key words: myalgia, joint pain, inflammation, hyaluronic acid, peptides, Numerical Rating Scale

Ricevuto: 23 febbraio 2022
Accettato: 9 febbraio 2023

Corrispondenza

Giorgio Masotti

Ospedale di Circolo di Varese
E-mail: giorgiomassotti59@gmail.com

Conflitto di interessi

Neil Fisher è stato dipendente di Contrad Swiss durante lo svolgimento dello studio. Jo Serrentino è consulente di Contrad Swiss. Giorgio Masotti non ha legami finanziari o di altro tipo con Contrad Swiss. Questo studio è stato sponsorizzato da Contrad Swiss.

Come citare questo articolo: Masotti G, Fisher N, Serrentino J. Un nuovo prodotto topico a base di peptidi e acido ialuronico per la mialgia e il dolore articolare. *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia* 2023;49:50-58; <https://doi.org/10.32050/0390-0134-N261>

© Copyright by Pacini Editore Srl



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Introduzione

La mialgia, o dolore muscolare, è un disturbo comune fra la popolazione adulta, derivato in molti casi da lesioni associate a stress eccessivo, tensione, attività fisica, trauma, infiammazione (miosite), infezioni virali e, a volte, da disordini metabolici¹. Il dolore muscolare è generalmente localizzato e coinvolge solo alcuni muscoli o piccole parti del corpo, ma può interessare anche aree più estese, con un'intensità che va da lieve a lancinante. Benché la maggior parte dei fastidi e dolori muscolari si risolva in breve tempo, il dolore muscolare può durare mesi.

Il dolore articolare, come la mialgia, ha una molteplice eziologia, sebbene le cause comuni siano l'artrite e gli infortuni². Le articolazioni sottoposte all'azione di forze correlate all'attività sportiva, così come le principali articolazioni preposte a sostenere il carico del corpo, quali ginocchia e caviglie, sono spesso responsabili di una riduzione della mobilità^{3,4}. Il trattamento dei dolori, muscolari o articolari, contempla il ricorso a metodi semplici per l'alleviamento dei sintomi, quali la crioterapia o i bagni caldi⁵⁻⁷, l'esercizio fisico⁸ e la fisioterapia⁹. Anche la perdita di peso può avere un effetto positivo, specialmente in caso di problematiche osteoarticolari^{10,11}. A livello farmacologico, i prodotti più utilizzati sono i farmaci definiti *painkillers*, principalmente a base di ibuprofene o altri antinfiammatori non steroidei (NSAIDs)¹² e, con modesti risultati, acetaminofene/paracetamolo^{13,14}. Gli oppioidi, a causa della loro scarsa maneggevolezza, normalmente non sono indicati per il dolore muscolare e sono raccomandati per il dolore osteoarticolare solo in casi eccezionali¹⁵. Per ridurre gli spasmi alla base del dolore, si fa spesso ricorso all'utilizzo di farmaci con azione mio-rilassante, sebbene nel caso di dolore acuto lombare, ad esempio, l'efficacia clinica sia incerta¹⁶. Nell'ottica di un non abuso della terapia sistemica con farmaci quali i NSAIDs, alla luce dei noti effetti collaterali¹⁷, la ricerca di metodi con limitate reazioni avverse è essenziale. L'applicazione topica di prodotti a base di NSAIDs (es. diclofenac), capsaicina o anestetici locali (lidocaina), è efficace per il trattamento del dolore muscoloscheletrico^{18,19} sebbene alcuni studi dimostrino una minore efficacia nel trattamento del dolore cronico²⁰. Tuttavia, composti irritanti come quelli a base di capsaicina, non sono esenti da reazioni locali, quali arrossamento o bruciore²¹. Inoltre, l'assorbimento sistemico indesiderato di principi attivi quali il diclofenac in prodotti topici, non è del tutto assente²².

Una sostanza fisiologicamente presente nei tessuti corporei e tra le più utilizzate per molteplici forme di dolore è l'acido ialuronico (AI), più frequentemente somministrata in ambito ortopedico per il trattamento dell'osteoartrosi e del dolore articolare, mediante iniezione intra-articolare²³⁻²⁵. Tuttavia, l'invasività dell'iniezione intra articolare di AI, così

come di altre sostanze quali il plasma arricchito di piastrine, (*Platelet Rich Plasma*, PRP)²⁶, richiede la presenza di personale qualificato al trattamento, avvalorando l'uso di prodotti analoghi ma topici e applicabili direttamente dal paziente.

Biochimicamente, l'AI è un polimero disaccaride glicosaminoglicano e un componente fondamentale del Liquido Sinoviale (LS) al quale trasmette le sue proprietà viscoelastiche, aumentando la sua viscosità e natura elastica^{27,28}. L'AI si trova in tutti i tessuti e fluidi corporei; è presente in grandi quantità nei tessuti connettivi molli, in particolare nell'epidermide. L'AI è anche biodegradabile, biocompatibile e ben tollerato dal punto di vista immunologico^{29,30}; per queste ragioni, e anche per le sue proprietà igroscopiche, è stato storicamente utilizzato in un alto numero di applicazioni biomediche. È stato dimostrato che il liquido sinoviale che riempie lo spazio interstiziale delle articolazioni agisce sia come lubrificante di confine che come lubrificante bifasico⁹. Un liquido sinoviale con una normale concentrazione di AI agisce come lubrificante viscoso nei movimenti articolari lenti^{3,29-30} e come ammortizzatore elastico nei movimenti articolari veloci³¹. L'AI, altrimenti noto come sodio ialuronato, svolge un ruolo importante in entrambi i meccanismi lubrificanti. La presenza di peptidi condizionanti cutanei coadiuva l'assorbimento dermico dell'AI, garantendone la penetrazione e il locale svolgimento delle fisiologiche funzioni lubrificanti. Gli oligopeptidi, spesso definiti più semplicemente "peptidi", sono brevi catene di aminoacidi uniti tra loro da legami peptidici. Numerose molecole di segnalazione, fra cui molti fattori di crescita e le citochine, sono peptidi, e sono responsabili di molteplici aspetti della regolazione cellulare. Nel contesto di uno studio su un prodotto topico è importante che gli oligopeptidi dimostrino di essere in grado, oltre che di penetrare l'epidermide, di interagire con e di legarsi a diversi sottotipi specifici cellulari^{32,33}, anche di aumentare il passaggio transcutaneo delle macromolecole, incluso l'AI³⁴. L'SH-Polypeptide-6 è un peptide umano sintetico a catena singola prodotto dalla fermentazione in *Escherichia coli*. Il gene di partenza è una copia sintetizzata del gene umano che codifica per l'interleuchina 10, usata come tale o adattata all'ospite di produzione. Contiene un massimo di 160 aminoacidi che possono includere legami disolfuro e/o glicosilazione³⁵. L'interleuchina 10 (IL-10) è una nota citochina immuno-regolatoria con forti effetti antinfiammatori su diversi tipi di cellule immunitarie che limitano l'eccessiva degenerazione dei tessuti causata dall'infiammazione³⁶. L'IL-10 interviene principalmente sotto questo aspetto attraverso la traslocazione nucleare e l'attivazione di STAT3, che porta alla trascrizione dei mediatori antinfiammatori^{37,38}. Tuttavia, in aggiunta al suo più noto ruolo nell'infiammazione, l'IL-10 ha dimostrato di avere

effetti benefici sul dolore. Si è, infatti, osservato che l'IL-10 genera effetti antinocicettivi attraverso l'espressione di beta-endorfine microgliali piuttosto che tramite l'inibizione dell'infiammazione³⁹. La via antinocicettiva della beta-endorfina/IL-10 è stata implicata anche nella risposta antinocicettiva alla lesione spinale e al tumore osseo in modelli di roditori, riducendo l'allodinia meccanica e l'iperalgia termica^{40,41}. In un modello di dolore da lesione dei nervi periferici, l'IL-10 si è dimostrata efficace nel ridurre il dolore neuropatico attraverso la sovraregolazione dell'IL-27⁴². Inoltre, l'IL-10 stimola il recettore mu-oppioidi che, insieme ad un agonista del recettore K(2), ha dimostrato di ridurre il dolore⁴³.

In questo documento, presentiamo un nuovo dispositivo medico topico non invasivo, AI500™, contenente una miscela di AI e SH-Polypeptide-6, per una rapida riduzione del dolore muscolare e articolare infiammatorio prolungato.

Materiali e metodi

Si tratta di uno studio clinico post commercializzazione, confermativo, interventistico, a braccio singolo, monocentrico. I partecipanti sono stati informati sugli obiettivi dello studio, le procedure e i possibili rischi correlati e hanno fornito liberamente il proprio consenso informato secondo i principi della Dichiarazione di Helsinki. Il consenso all'uso dei dati dei pazienti era in linea con le leggi europee riguardanti l'uso dei dati personali (EU 2016/679) e le leggi italiane locali (196/2003).

Sono stati arruolati nello studio 30 pazienti, maschi o femmine, in salute, di almeno 18 anni di età, che soddisfacevano tutti i criteri di inclusione e nessuno dei criteri di esclusione (Tab. I). Dei pazienti arruolati, 29 hanno completato lo studio, mentre 1 ha abbandonato in quanto, dopo il primo incontro con il medico, non è stato possibile mantenere il contatto. Dopo la valutazione del medico durante la visita iniziale, i pazienti arruolati presentavano un dolore infiammatorio prolungato quantificato mediante un punteggio su una scala di valutazione numerica dell'intensità del dolore (*Numerical Rating Scale*, NRS) di almeno 5 su 10. La localizzazione del dolore era anatomicamente eterogenea (Tab. II) e di 14 tra i pazienti arruolati, è stato possibile altresì discriminare il dolore in acuto (7) e cronico (7).

Il prodotto in sperimentazione era un dispositivo medico (gel monodose AI500™, Contrad Swiss SA, Svizzera), composto da 1,5 ml di un idrogel trasparente contenente glicerina, AI e SH-Polypeptide-6; gli ingredienti sono riportati nella Tabella III. Il prodotto è stato applicato sull'epidermide e mantenuto sulla zona per 4-8 ore. Il trattamento è consistito nell'applicazione di circa 1,2 ml di idrogel posto su una garza adesiva che è stata applicata sulla pelle nel

Tabella I. Criteri di inclusione ed esclusione.

Criteri d'Inclusione	Criteri di esclusione
1. Consenso informato completato e firmato;	1. Uso di analgesici 24 ore prima e durante lo studio;
2. Maschio o femmina, di età ≥ 18 anni al momento della firma del consenso informato;	2. Cute danneggiata nella zona da trattare;
3. Punteggio da 5 a 10 in termini di dolore secondo la scala applicata Pazienti con diagnosi di dolore infiammatorio muscolare ed articolare prolungato;	3. Allergie cutanee in atto;
4. Disponibilità a seguire tutte le procedure di studio;	4. Condizioni patologiche cutanee gravi e croniche (es. Rosacea, psoriasi, vitiligine) compreso il cancro diagnosticato con/senza terapia antitumorale in corso;
5. Volontà di seguire le indicazioni.	5. Allergia ai componenti del dispositivo;
	6. Dolore non di origine infiammatoria muscolare ed articolare;
	7. Malattie del sistema immunitario;
	8. Malattie sistemiche non controllate;
	9. Abuso noto di droghe e/o alcol;
	10. Incapacità mentale che preclude un'adeguata comprensione o cooperazione;
	11. Partecipazione ad un altro studio sperimentale;
	12. Gravidanza o allattamento.

Tabella II. Localizzazione del dolore nei pazienti che hanno completato lo studio.

	Numerosità
Tendini	11
Articolazioni	11
Collo e schiena	5
N/D	2

Tabella III. Componenti del prodotto testato (nomenclatura INCI).

Demineralized water; Glycerin; Propylene glycol; Sodium hyaluronate; Ethylhexylglycerin; PEG-40 hydrogenated castor oil; Xanthan gum; Phenoxyethanol; Benzoic Acid; Carbomer; Dehydroacetic Acid; Disodium EDTA; Panthenol; Sodium hydroxide; SH-Polypeptide-6.

punto del dolore in modo da garantire l'assorbimento delle componenti attive, AI e peptide, nella regione di interesse. Alla visita iniziale (V1), i pazienti hanno firmato il modulo del consenso informato e hanno ricevuto il primo dei due trattamenti con il prodotto in sperimentazione. Il trattamento iniziale è stato somministrato dal medico subito dopo la valutazione (visita 1, V1). Contestualmente alla prima visita, i pazienti sono stati istruiti sulla corretta applicazione del prodotto. Il giorno successivo (giorno 2), i pazienti hanno applicato il dispositivo medico nella stessa area per 4-8 ore, come indicato. La correttezza dell'applicazione è stata verificata nel corso di un colloquio telefonico condotto il giorno 2 (V2). Il colloquio telefonico finale (V3) è avvenuto il terzo giorno, 48 ore dopo la valutazione iniziale.

I sintomi dei pazienti (dolore), le reazioni avverse (RA) e l'uso concomitante di farmaci/analgesici sono stati registrati a tutte le visite. Le visite 2 (V2) e 3 (V3) sono state condotte telefonicamente, rispettivamente 24 e 48 ore dopo il trattamento iniziale. Il dolore del paziente è stato valutato usando una NRS a 11 punti, dove 0 indicava nessun dolore e 10 indicava il peggior dolore possibile. Ricerche precedenti hanno esaminato l'effetto del trattamento con placebo in lesioni dei tessuti molli simili a quelle riscontrate nei partecipanti a questo studio, per le quali sono stati osservati miglioramenti minori in archi temporali che andavano da 48 ore a settimane o mesi⁴⁴⁻⁴⁶. Per questo motivo, e per questioni di tipo etico, in questo studio non sono stati inclusi gruppi di controllo.

La sicurezza è stata verificata chiedendo al paziente, durante tutte e tre le visite, se fossero presenti reazioni avverse locali o sistemiche, e le risposte e i commenti sono stati registrati dal medico/intervistatore. Tutte le possibili reazioni avverse sono state classificate come lievi, moderate o gravi ed è stato valutato il loro rapporto con il prodotto in studio.

Ipotizzando una differenza minima del 20% fra la NRS, corrispondente a 1,4 punti, valutata fra la V1 e la V3, con una deviazione standard (DS) pari a 1,8 punti e un errore di tipo I del 5%, 27 pazienti per gruppo sono sufficienti per raggiungere un potere statistico superiore all'80%. Pertanto, sono stati coinvolti 30 partecipanti per consentire un tasso di abbandono del 10%. Il calcolo del potere

statistico è stato eseguito usando un software SAS®, versione 9.4. L'analisi statistica è stata eseguita sull'endpoint primario della variazione del punteggio NRS fra T0 (basale, prima del trattamento) e T48 ore. La normalità delle variazioni del punteggio NRS (rNRS) è stata calcolata con il test Shapiro-Wilk. I punteggi NRS sono stati analizzati con t-test appaiati fra tutti gli intervalli temporali. Le statistiche, i grafici e le analisi sono stati condotti con il linguaggio di calcolo statistico R (versione 3.6.3) usando il pacchetto Tidyverse^{47,48}. Le variazioni percentuali nel NRS sono state calcolate usando la formula: $rNRS:0-48h = (V1-V3/V1)*100$.

Risultati

Il numero dei partecipanti di sesso femminile (19) era circa il doppio rispetto a quello dei partecipanti di sesso maschile (10), ma non sono state riscontrate differenze significative fra i sessi in termini di punteggio del dolore iniziale o di risposta al trattamento (Fig. 1). L'età media dei pazienti al momento del sondaggio era di 59,3 anni, mentre l'età mediana era di 62 anni.

Nel corso dello studio non sono state segnalate reazioni avverse per il prodotto in sperimentazione. I dati di una partecipante sono stati esclusi alla V2 per via dell'uso di analgesici orali da banco per dolori mestruali non correlati. I pazienti hanno risposto bene al trattamento con il prodotto in sperimentazione e i punteggi medi del dolore sono notevolmente calati dopo le prime 24 ore, da 8,07 a 5,04. Nel secondo periodo di 24 ore, il punteggio medio del dolore si è significativamente ridotto di nuovo, a 3,14

Tabella IV. Statistiche descrittive per il dataset del paziente.

Ore	NRS Media	DS	NRS Mediana	UQ	LQ
0	8.07	1.03	8	9	8
24	5.04	1.95	5	6.25	4
48	3.14	2.31	3	5	1.28

UQ: quartile superiore, LQ: quartile inferiore.

Tabella V. Valori dei test statistici dopo i test T a coppie sul set di dati del paziente.

	T1	T2	N1	N2	Statistica	df	p	p.adj.	p.adj.signif.
NRS	0	24	29	29	8.656926	27	2.85e-09	5.70e-09	****
NRS	0	48	29	29	11.327923	28	5.73e-12	1.72e-11	****
NRS	24	48	29	29	5.334510	27	1.24e-05	1.24e-05	****

T1: primo tempo considerato, T2: secondo tempo considerato, df: gradi di libertà, p.adj: valore p adjustato (Holm).

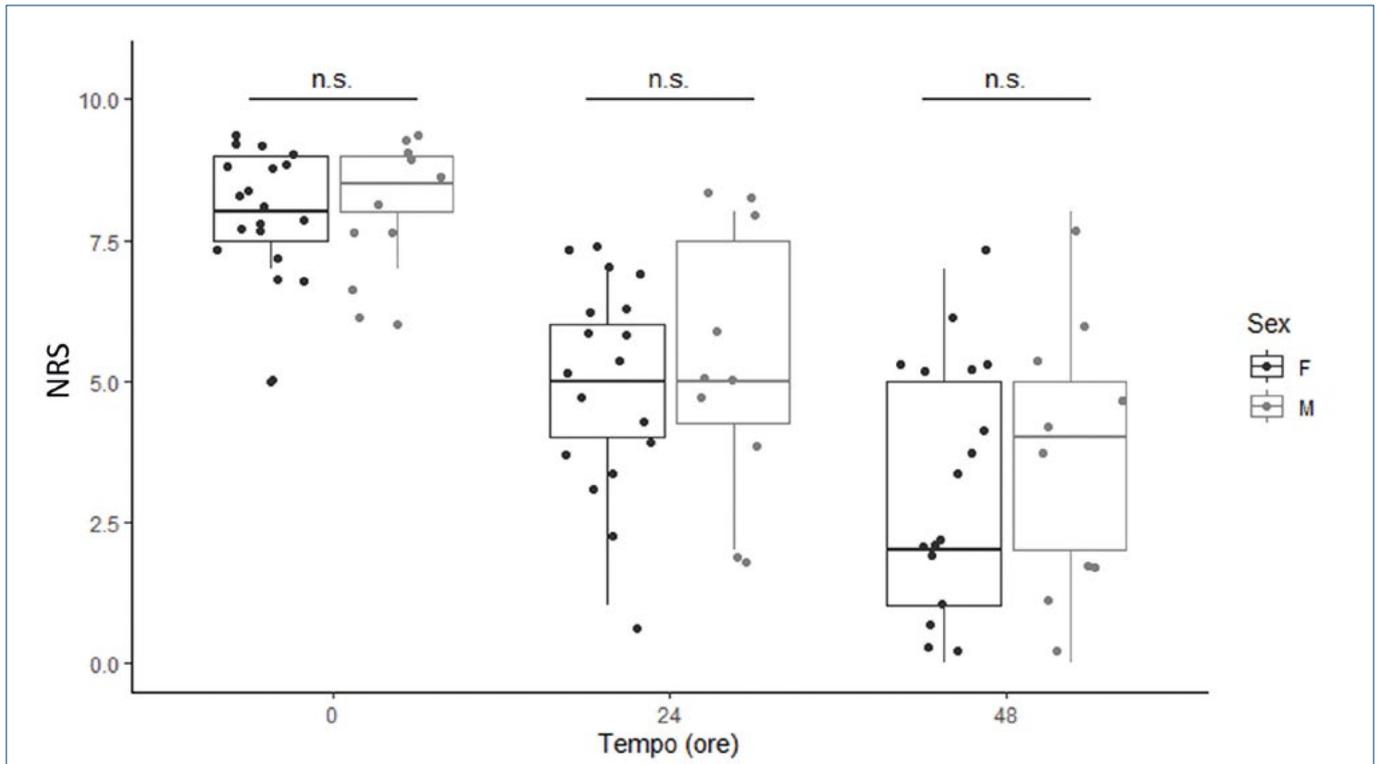


Figura 1. NRS (dolore) nei maschi e nelle femmine.

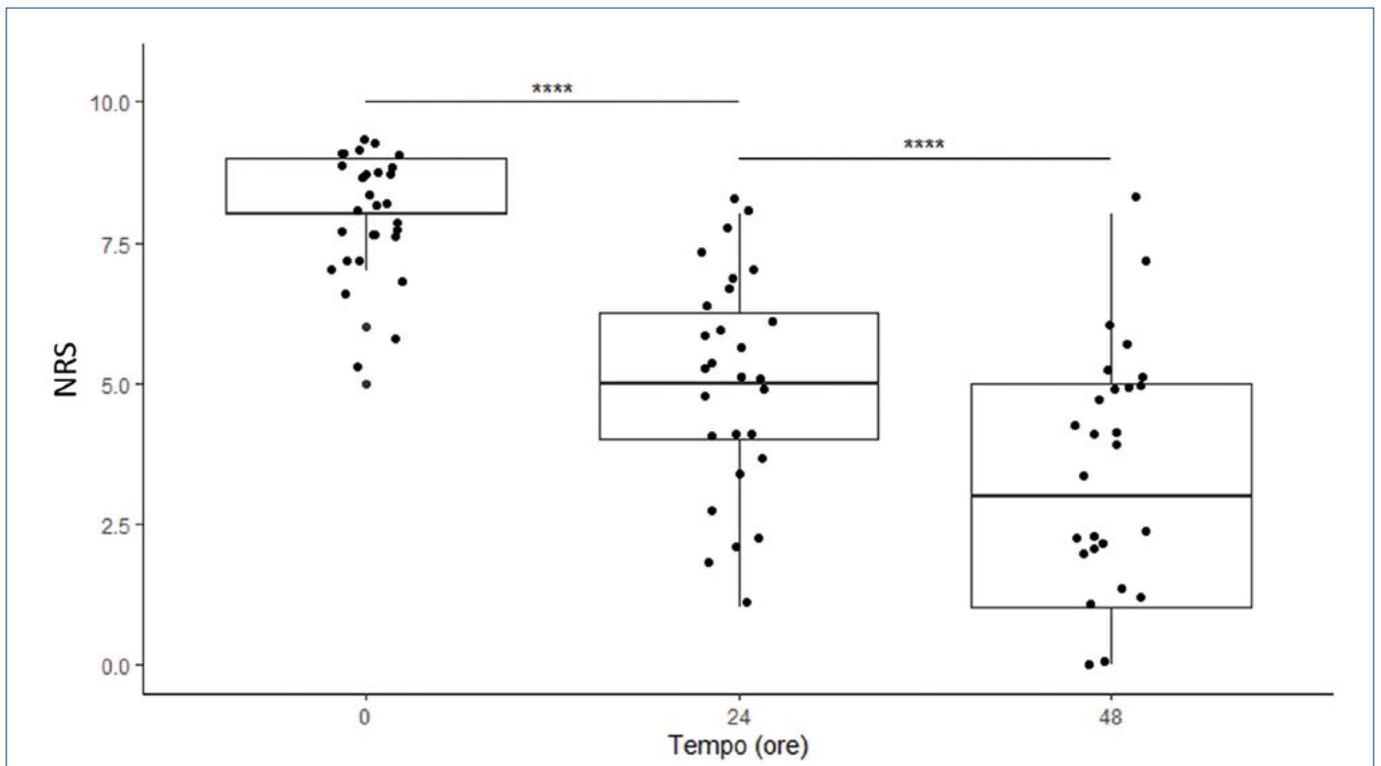


Figura 2. NRS (dolore).

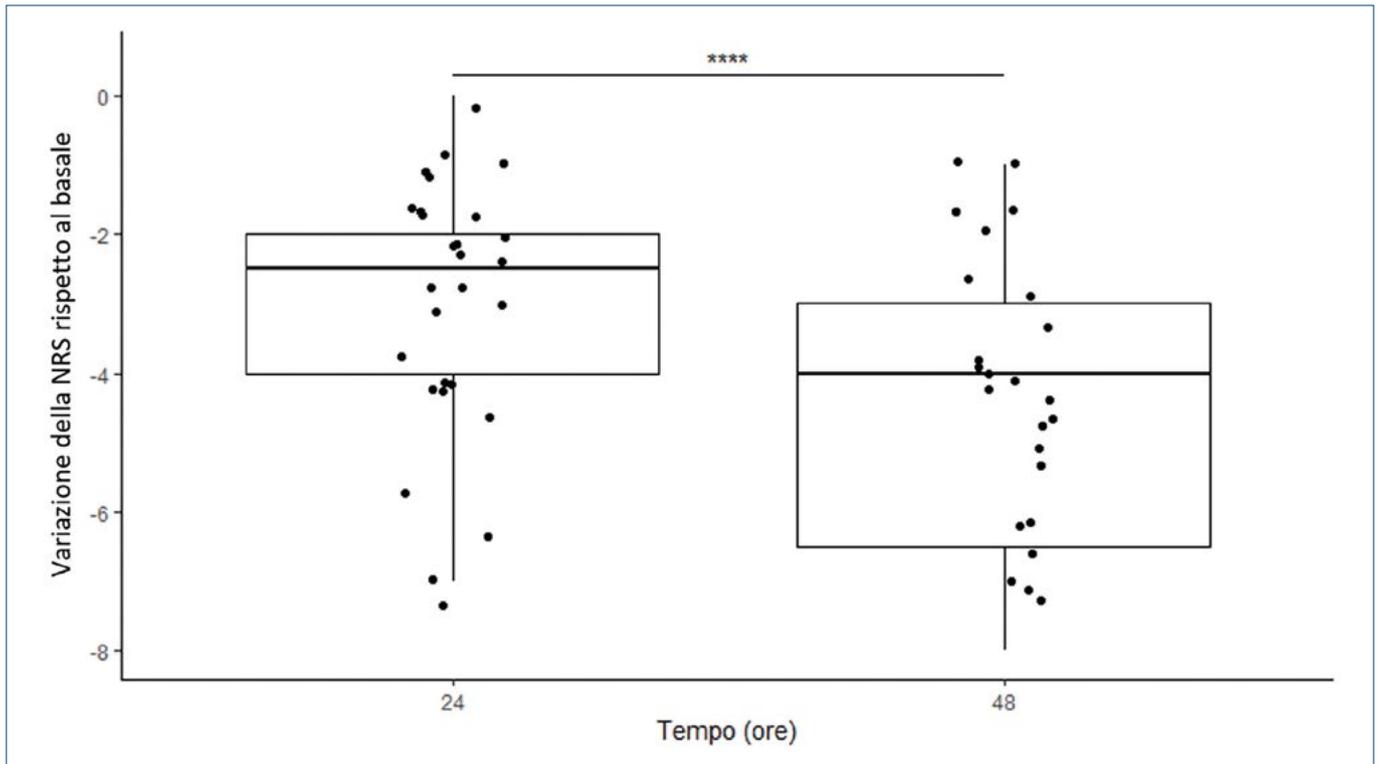


Figura 3. Riduzione del NRS (dolore).

(Fig. 2). I livelli iniziali di dolore e la risposta dei pazienti al dolore sono riportati nella Tabella IV. Nell'arco delle 48 ore dello studio, il punteggio NRS medio è sceso da 8,07 a 3,14, per una riduzione di 4,93 punti. Corrisponde a una riduzione del 37% del punteggio del dolore in 24 ore e del 61% in 48 ore (Fig. 3). I cambiamenti nel punteggio del dolore sono stati significativi (Tab. V).

Discussione

Descriviamo l'uso di un nuovo prodotto topico, il gel monouso AI500, per il trattamento del dolore muscolare e articolare infiammatorio prolungato. Il campione descritto era composto dai pazienti di un unico medico residenti nel Nord Italia che riportavano una varietà di disturbi. È stato usato un metodo di valutazione standard del dolore e del disagio, l'NRS, in base al quale è stato chiesto ai pazienti di assegnare al dolore percepito un punteggio da 0 a 10 su una scala di 11 punti. L'NRS è uno strumento molto usato per la valutazione del dolore e ha dimostrato di avere una buona correlazione con altri metodi di valutazione del dolore⁴⁹ e di essere facile da gestire, con elevati livelli di conformità fra i partecipanti⁵⁰. Ha anche il grande vantaggio di poter essere facilmente gestito per via

telematica, limitando la necessità di organizzare colloqui in presenza.

Il prodotto è risultato ben tollerato, senza reazioni avverse registrate. A seconda del contesto clinico, una variazione del 12-20% è considerata clinicamente significativa⁵¹⁻⁵³. Dei 30 pazienti partecipanti allo studio, il 93% (27 pazienti) ha riferito una riduzione del dolore pari o superiore al 20% in 48 ore e 24 pazienti (80%) hanno riportato una riduzione del dolore pari o superiore al 20% nelle prime 24 ore, ad indicare che il prodotto è in grado di ridurre rapidamente il dolore associato ad una varietà di lesioni e disturbi. I risultati ottenuti mostrano un'efficacia del prodotto paragonabile alla riduzione del dolore dopo 24 e 48 ore, normalizzando il dato con la medesima scala numerica (dati non mostrati), in seguito a trattamento con diclofenac, somministrato come gel, mediante patch o spray^{18,44,54-56}. Ipotizziamo che l'attività antidolorifica esercitata dal dispositivo sia legata all'azione biomolecole ivi presenti. L'AI è ampiamente utilizzato per la sua versatilità e sicurezza per il trattamento di patologie articolari grazie alle sue proprietà viscoelastiche, riducendo l'infiammazione comunemente riscontrata nelle patologie articolari⁵⁴⁻⁵⁶. Per promuoverne la penetrazione, nella formula AI500™ è stato miscelato con un peptide condizionante della pelle, l'SH-

Polipeptide-6, sintetizzato a partire dal gene codificante per l'interleuchina 10 (IL10). L'IL-10, promuove segnali che modulano l'attività del fattore trascrizionale *Nuclear factor-kappa B* (NF- κ B), cruciale nell'orchestrare i processi infiammatori⁵⁷, riducendo l'espressione di citochine pro-infiammatorie quali il *Tumor Necrosis Factor* (TNF) e le interleuchine IL-6, IL-1 e IL-8^{58,59}. L'IL10 può altresì inibire l'espressione della proteina tirosina fosfatasi 1B⁶⁰ che può causare una deregolazione del metabolismo energetico dei muscoli scheletrici, provocando spasmi muscolari e, conseguentemente, dolore. Ulteriori studi verranno condotti in futuro per meglio definire il meccanismo d'azione di AI500™ e delle sue componenti attive nella riduzione del dolore.

Gli effetti di riduzione del dolore osservati non sembrano essere limitati dall'età o dal genere. Inoltre, considerando l'assenza di reazioni cutanee o effetti avversi di alcun tipo, e data la natura non invasiva del dispositivo, i dati suggeriscono che il prodotto in sperimentazione ha un vasto potenziale di applicazioni per il trattamento sia clinico sia domiciliare del dolore, in virtù della sua facilità di applicazione.

Lo studio presenta alcune limitazioni. Essendo un trial a singolo braccio, non è del tutto possibile escludere che la riduzione del dolore fosse dovuta ad una diminuzione spontanea. Tuttavia, studi precedenti mostrano che il trattamento con placebo in lesioni simili a quelle trattate in questo studio, non mostra miglioramenti sostanziali. I risultati ottenuti suggeriscono quindi che l'applicazione del dispositivo è efficace nel trattamento del dolore di vario genere. Ulteriori indagini verranno condotti per validare l'applicazione di questo gel topico nel campo della medicina dello sport e per applicazioni cliniche.

Bibliografia

- Bockman CS, Eckerson J, McCarson KE. Myalgia. In: Reference Module in Biomedical Sciences. Elsevier 2015, pp. 1-9. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.05161-8>
- R. C. Gupta, Lall R, Srivastava A, et al. Hyaluronic Acid: molecular mechanisms and therapeutic trajectory. *Front Vet Sci* 2019;6. <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00192>
- Swann DA, Radin EL, Nazimiec M, et al. Role of hyaluronic acid in joint lubrication. *Ann Rheum Dis* 1974;33-4. <https://doi.org/10.1136/ard.33.4.318>
- Chen LH, Xue JF, Zheng ZY, et al. Hyaluronic acid, an efficient biomacromolecule for treatment of inflammatory skin and joint diseases: A review of recent developments and critical appraisal of preclinical and clinical investigations. *Int J Biol Macromol* 2018;116:572-584. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.05.068>
- Algafly AA, George KP. The effect of cryotherapy on nerve conduction velocity, pain threshold and pain tolerance. *Br J Sports Med* 2007;41:365-369. <https://doi.org/10.1136/bjism.2006.031237>
- Denegar CR, Dougherty DR, Friedman JE, et al. Preferences for heat, cold, or contrast in patients with knee osteoarthritis affect treatment response. *Clin Interv Aging* 2010;5:199-206. <https://doi.org/10.2147/cia.s11431>
- Gebretsadiq A, Tadesse F, N. Melaku N, et al. Balneotherapy for musculoskeletal pain management of hot spring water in Southern Ethiopia: Perceived Improvements. *Inquiry* 2021;58:00469580211049063. <https://doi.org/10.1177/00469580211049063>
- Geneen LJ, Moore RA, Clarke C, et al. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD011279. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011279.pub2>
- Verhagen AP. Physiotherapy management of neck pain. *J Physiother* 2021;67:5-11. <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2020.12.005>
- Schrepf A, Harte SE, Miller N, et al. Improvement in the Spatial Distribution of Pain, Somatic Symptoms, and Depression After a Weight Loss Intervention. *J Pain* 2017;18:1542-1550. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2017.08.004>
- Robson EK, Hodder RK, Kamper SJ, et al. Effectiveness of Weight-loss interventions for reducing pain and disability in people with common musculoskeletal disorders: a systematic review with meta-analysis. *J Orthop Sports Phys Ther* 2020;50:319-333. <https://doi.org/10.2519/jospt.2020.9041>
- Pohjolainen T, Jekunen A, Autio L, et al. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000;25:1579-85. <https://doi.org/10.1097/00007632-200006150-00019>
- Leopoldino AO, Machado GC, Ferreira PH, et al. Paracetamol versus placebo for knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;2019-2. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd013273>
- Abdel Shaheed C, Ferreira GE, Dmitritchenko A, et al. The efficacy and safety of paracetamol for pain relief: an overview of systematic reviews. *Med J Aust* 2021;214:324-331. <https://doi.org/10.5694/mja2.50992>
- Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part I: critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15-:981-1000. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2007.06.014>
- Cashin AG, Folly T, Bagg M, et al. Efficacy, acceptability, and safety of muscle relaxants for adults with non-specific low back pain: systematic review and meta-analysis. *BMJ Clinical Research* 2021;374:n1446. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1446>
- Rainsford KD. NSAID Gastropathy. *Drug Investigation* 1990;2:3-10. <https://doi.org/10.1007/BF03258221>

- 18 Hsieh LF, Hong CZ, Chern SH, et al. Efficacy and side effects of diclofenac patch in treatment of patients with myofascial pain syndrome of the upper trapezius. *J Pain Symptom Manage* 2010;39:116-125. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2009.05.016>
- 19 Stanos SP, Galluzzi KE. Topical therapies in the management of chronic pai. *Postgrad Med* 2013;125-4:25-33. <https://doi.org/10.1080/00325481.2013.1110567111>
- 20 Derry S, Wiffen PJ, Kalso EA, et al. Topical analgesics for acute and chronic pain in adults - an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;5:CD008609. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008609.pub2>
- 21 Derry S, Lloyd R, Moore RA, et al. Topical capsaicin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:CD007393. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007393.pub2>
- 22 Kienzler JL, Gold M, Nolleaux F. Systemic bioavailability of topical diclofenac sodium gel 1% versus oral diclofenac sodium in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010;50-1:50-61. <https://doi.org/10.1177/0091270009336234>
- 23 Moreland LW. Intra-articular hyaluronans: the treatment of knee pain in osteoarthritis. *J Pain Res* 2003;5:54-67. <https://doi.org/10.1186/ar623>
- 24 McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2014;22:363-388. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.01.003>
- 25 Nelson AE. Osteoarthritis year in review 2017: clinical. *Osteoarthritis Cartilage* 2018;26:319-325. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.11.014>
- 26 Hegaze AH, Hamdi AS, Alqrache A, et al. Efficacy of platelet-rich plasma on pain and function in the treatment of knee osteoarthritis: a prospective cohort study. *Cureus* 2021;13:e13909. <https://doi.org/10.7759/cureus.13909>
- 27 Kim JH, M. J. Moon MJ, Kim DY, et al. Hyaluronic acid-based nanomaterials for cancer therapy. *Polymers (Basel)* 2018;10:1133. <https://doi.org/10.3390/polym10101133>
- 28 Caligaris M, Ateshian GA. Effects of sustained interstitial fluid pressurization under migrating contact area, and boundary lubrication by synovial fluid, on cartilage friction. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:1220-1227. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2008.02.020>
- 29 Forsey RW, Fisher J, Thompson J, et al. The effect of hyaluronic acid and phospholipid based lubricants on friction within a human cartilage damage model. *Biomaterials* 2006;27:4581-4590. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2006.04.018>
- 30 Bell CJ, Ingham E, Fisher J. Influence of hyaluronic acid on the time-dependent friction response of articular cartilage under different conditions. *Proc Inst Mech Eng H* 2006;220:23-31. <https://doi.org/10.1243/095441105X69060>
- 31 Brandt KD, Smith GN, Simon LS. Intraarticular injection of hyaluronan as treatment for knee osteoarthritis: What is the evidence? *Arthritis Rheum* 2000;43:1192-203. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200006\)43:6<1192::AID-AN-R2>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200006)43:6<1192::AID-AN-R2>3.0.CO;2-L)
- 32 Meka RR, Venkatesha SH, Moudgil KD. Peptide-directed liposomal delivery improves the therapeutic index of an immunomodulatory cytokine in controlling autoimmune arthritis. *J Control Release* 2018;286:279-288. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.08.007>
- 33 Pi Y, Zhang X, Shi J, et al. Targeted delivery of non-viral vectors to cartilage in vivo using a chondrocyte-homing peptide identified by phage display. *Biomaterials* 2011;32:324-332. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.05.017>
- 34 Chen M, Gupta V, Anselmo AC, et al. Topical Delivery of Hyaluronic Acid into Skin using SPACE-peptide Carriers. *J Control Release* 2014;173:67-74. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2013.10.007>
- 35 CosIng -Cosmetics - GROWTH - European Commission SH-Polypeptide-6. https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.details_v2&id=89446
- 36 The UniProt Consortium. UniProt: the universal protein knowledgebase in 2021. *Nucleic Acids Res* 2021;49:D480-D489. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1100>
- 37 El Kasmi KC, Smith AM, Williams L, et al. Cutting edge: A transcriptional repressor and corepressor induced by the STAT3-regulated anti-inflammatory signaling pathway. *J Immunol* 2007;179:7215-7219. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.11.7215>
- 38 Sziksz E, Pap D, Lippai R, et al. Fibrosis related inflammatory mediators: role of the IL-10 cytokine family. *Mediators Inflamm* 2015;2015:764641. <https://doi.org/10.1155/2015/764641>
- 39 Wu HY, Mao XF, Tang XQ, et al. Spinal interleukin-10 produces antinociception in neuropathy through microglial β -endorphin expression, separated from antineuroinflammation. *Brain Behav Immun* 2018;73:504-519. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.06.015>
- 40 Mao XF, Wu HY, Tang XQ, et al. Activation of GPR40 produces mechanical antiallodynia via the spinal glial interleukin-10/ β -endorphin pathway. *J Neuroinflammation* 2019;16:84. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1457-9>
- 41 Apryani E, Ali U, Wang ZY, et al. The spinal microglial IL-10/ β -endorphin pathway accounts for cinobufagin-induced mechanical antiallodynia in bone cancer pain following activation of α 7-nicotinic acetylcholine receptors. *J Neuroinflammation* 2020;17:75. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1616-z>
- 42 Fonseca MM, Davoli-Ferreira M, Santa-Cecilia F, et al. IL-27 Counteracts Neuropathic Pain Development Through Induction of IL-10. *Front Immunol* 2019;10:3059. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03059>
- 43 Kim W, Jeong C, Lee S, et al. The Intrathecally administered kappa-2 opioid agonist GR89696 and Interleukin-10 attenuate bone cancer-induced pain through synergistic interaction. *Anesthes Analg* 2011;113:934-940. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e318227824e>
- 44 Predel HG, Giannetti B, Pabst H, et al. Efficacy and safe-

- ty of diclofenac diethylamine 1.16% gel in acute neck pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Musculoskelet Disord* 2013;14:250. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-14-250>
- 45 Peloso PM, Fortin L, Beaulieu A, et al. Analgesic efficacy and safety of tramadol/ acetaminophen combination tablets (Ultracet) in treatment of chronic low back pain: a multicenter, outpatient, randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 2004;31:2454-2463.
- 46 Niethard FU, Gold M, Solomon G, et al. Efficacy of topical diclofenac diethylamine gel in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 2005;32:2384-2892.
- 47 Wickham H, Averick M, Bryan J, et al. Welcome to the Tidyverse. *J Open Source Softw* 2019;43:1686. <https://doi.org/10.21105/joss.01686>
- 48 3.6.1 R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing [Online]. Available: <https://www.R-project.org>
- 49 Jensen MP, Karoly P, Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain* 1986;27:117-126. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(86\)90228-9](https://doi.org/10.1016/0304-3959(86)90228-9)
- 50 Closs SJ, Barr B, Briggs M, et al. A comparison of five pain assessment scales for nursing home residents with varying degrees of cognitive impairment. *J Pain Symptom Manage* 2004;27:196-205. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsym-man.2003.12.010>
- 51 Bird SB, Dickson EW. Clinically significant changes in pain along the visual analog scale. *Ann Emerg Med* 2001;38:639-643. <https://doi.org/10.1067/mem.2001.118012>
- 52 Hägg O, Fritzell P, Nordwall A, et al. The clinical importance of changes in outcome scores after treatment for chronic low back pain. *Eur Spine J* 2003;12:12-20. <https://doi.org/10.1007/s00586-002-0464-0>
- 53 Farrar JT, Young JP, LaMoreaux L, et al. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 2001;94:149-158. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(01\)00349-9](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(01)00349-9)
- 54 Predel HG, Giannetti B, Seigfried B, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicentre study to evaluate the efficacy and safety of diclofenac 4% spray gel in the treatment of acute uncomplicated ankle sprain. *J Int Med Res* 2013;41:1187-1202. <https://doi.org/10.1177/0300060513487639>
- 55 Baraf HSB, Gloth FM, Barthel HR, et al. Safety and Efficacy of topical diclofenac sodium gel for knee osteoarthritis in elderly and younger patients. *Drugs Aging* 2011;28:27-40. <https://doi.org/10.2165/11584880-000000000-00000>
- 56 Lionberger DR, Jousselein E, Yanchick J, et al. Pooled analysis of clinical trial data evaluating the safety and effectiveness of diclofenac epolamine topical patch 1.3% for the treatment of acute ankle sprain. *Open Access J Sports Med* 2011;2:75-84. <https://doi.org/10.2147/OAJSM.S17048>
- 57 Oeckinghaus A, Ghosh S. The NF- κ B family of transcription factors and its regulation. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2009;1:a000034. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a000034>
- 58 Santangelo KS, Nuovo GJ, Bertone AL. In vivo reduction or blockade of interleukin-1 β in primary osteoarthritis influences expression of mediators implicated in pathogenesis. *Osteoarthritis Cartilage* 2012;20:1610-1618. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.08.011>
- 59 Raza A, Crothers JW, McGill MM, et al. Anti-inflammatory roles of p38 α MAPK in macrophages are context dependent and require IL-10. *J Leukoc Biol* 2017;102:1219-27. <https://doi.org/10.1189/jlb.2AB0116-009RR>
- 60 Través PG, Pardo V, Pimentel-Santillana M, et al. Pivotal role of protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) in the macrophage response to pro-inflammatory and anti-inflammatory challenge. *Cell Death Dis* 2014;5-3:e1125. <https://doi.org/10.1038/cddis.2014.90>