

CONCEITOS ATUAIS EM OSTEOARTRITE

CURRENT CONCEPTS IN OSTEOARTHRITIS

MÁRCIA UCHÔA DE REZENDE¹, GUSTAVO CONSTANTINO DE CAMPOS¹, ALEXANDRE FELÍCIO PAILO¹

RESUMO

A osteoartrite (OA), forma mais comum de doença articular, afeta principalmente quadris, joelhos, mãos e pés, levando a grande incapacidade e perda de qualidade de vida, sobretudo na população idosa. A importância desta doença cresce a cada ano, na medida em que observamos uma tendência de envelhecimento da população brasileira, com grande aumento da população idosa em relação aos mais jovens. O progressivo entendimento da fisiopatologia da OA, a percepção de que o processo não é puramente mecânico e/ou de envelhecimento, e o esclarecimento das vias inflamatórias envolvidas levaram, recentemente, à aplicação clínica de vários outros medicamentos e medidas. Esta atualização tem como objetivo expor os mais recentes conceitos sobre a fisiopatologia e tratamento da OA.

Descritores: Osteoartrite. Artrite. Osteoartrite do joelho. Osteoartrite do quadril. Osteoartrite/fisiopatologia.

ABSTRACT

Osteoarthritis (OA), the most common form of joint disease, affects mainly the hips, knees, hands and feet, leading to severe disability and loss of quality of life, particularly in the elderly population. Its importance grows every year with the aging of the population, with a large increase in the elderly population compared to younger patients. The progressive understanding of the pathophysiology of OA, the perception that the process is not purely mechanical and / or aging, and clarification of the inflammatory pathways involved led recently to the clinical application of various drugs and other measures. This update aims to expose the current concepts on the pathophysiology and treatment of OA.

Keywords: Osteoarthritis. Arthritis. Osteoarthritis, knee. Osteoarthritis, hip. Osteoarthritis/physiopathology.

Citação: Rezende MU, Campos GC, Pailo AF. Conceitos atuais em osteoartrite. *Acta Ortop Bras.* [online]. 2013;21(2):120-2. Disponível em URL: <http://www.scielo.br/aob>.

Citation: Rezende MU, Campos GC, Pailo AF. *Current Concepts in Osteoarthritis.* *Acta Ortop Bras.* [online]. 2013;21(2):120-2. Available from URL: <http://www.scielo.br/aob>.

INTRODUÇÃO

A osteoartrite (OA) é a forma mais comum de doença articular¹ e afeta principalmente quadris, joelhos, mãos e pés. Nos EUA, estima-se que 36,4% dos indivíduos com mais de 60 anos apresentem OA de joelhos.² No Brasil, a população de indivíduos maiores de 60 anos, hoje com cerca de 19 milhões, irá saltar, em 2050, para mais de 64 milhões.³ Trata-se de dado alarmante, considerando-se a incapacidade, perda de qualidade de vida e os custos ao sistema de saúde gerados por essa doença.⁴

Até algumas décadas atrás o tratamento da OA era limitado ao uso de analgésicos simples, anti-inflamatórios, medidas físicas, infiltrações com corticoides e, nos casos refratários, tratamento cirúrgico. O progressivo entendimento da fisiopatologia da OA, a percepção de que o processo não é puramente mecânico e/ou de envelhecimento, e o esclarecimento das vias inflamatórias envolvidas levaram à aplicação clínica de vários outros medicamentos e medidas.⁵

PATOLOGIA

A importância da inflamação

Fatores de risco como gênero, idade, trauma, uso excessivo, gêné-

tica e obesidade contribuem para iniciar o processo de lesão nos diferentes componentes da articulação.⁶ Já é bem estabelecido que a sinóvia, o osso e a cartilagem são os três principais tecidos atingidos pelos mecanismos patológicos da OA.⁶

A cartilagem tradicionalmente recebe a maior atenção no estudo da OA devido à grosseira destruição encontrada em espécimens patológicos e estudos de imagem, assim como devido a imensa quantidade de processos biológicos nela ativados. Eventos chave que ocorrem na cartilagem incluem o desbalanço metabólico e o surgimento de sinalizadores de degradação, estimulados por cascatas de citocinas, e a produção de mediadores inflamatórios.⁷ Em pacientes com OA, os condrócitos, assim como as células sinoviais, produzem níveis aumentados de citocinas inflamatórias, como a interleucina 1 β (IL-1 β) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), que, por sua vez, diminuem a síntese de colágeno e aumentam mediadores catabólicos, como metaloproteinases (MMPs) e outras substâncias inflamatórias como interleucina 8 (IL-8), interleucina 6 (IL-6), prostaglandina E2 (PGE2) e óxido nítrico (NO).⁷ Além disso, estresse mecânico, tanto por compressão estática quanto por dinâmica, aumenta a produção de NO pelos condrócitos, assim como a expressão de óxido nítrico sintetase (NOS).⁸

Todos os autores declaram não haver nenhum potencial conflito de interesses referente a este artigo.

1. Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP, São Paulo, SP, Brasil.

Trabalho realizado no LIM 41 – Laboratório de Investigação Médica do Sistema Músculo Esquelético do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência: R. Ovídio Pires de Campos, 333 – Cerqueira Cesar – CEP: 05403-010 – São Paulo – SP, Brasil.

Artigo recebido em 07/11/2012, aprovado em 05/01/2013.

Os agentes oxidantes, entre eles o NO, promovem apoptose de condrócitos, processos catabólicos e degeneração da matriz. Sendo assim, são causadores de dois importantes eventos patogênicos característicos dos condrócitos osteoartríticos - senescência prematura e apoptose. Estes eventos ajudam a formar o conceito de que a OA é uma doença do envelhecimento prematuro da articulação.⁹

Sinovite ocorre mesmo nos estágios iniciais da OA e pode ser subclínica. Estudos artroscópicos demonstram alterações na sinóvia de até 50% dos pacientes com OA, muitos dos quais não apresentavam sinais clínicos de sinovite.¹⁰ Técnicas mais novas utilizando ressonância nuclear magnética (RNM) de 3 Teslas têm demonstrado que a inflamação sinovial é mais comum do que se imaginava anteriormente.⁶ Diferentemente da Artrite Reumatoide (AR), a inflamação sinovial na OA geralmente é encontrada próxima a áreas com osso e cartilagem patologicamente danificados. Esta sinóvia hiperreativa pode liberar proteinases e citocinas capazes de acelerar a destruição articular.⁶

TRATAMENTO

A crescente importância do manejo não-farmacológico

Ao longo dos anos, diversas diretrizes nacionais e internacionais foram desenvolvidas para ajudar os médicos, outros profissionais da saúde e pacientes na escolha da terapêutica para o tratamento da OA de joelho e quadril. No Brasil, a Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR), através do Projeto Diretrizes, formulou, em 2003, um consenso para o tratamento da OA.¹¹ Mais recentemente, a Sociedade Internacional para Pesquisa da Osteoartrite (OARSI) publicou seu guia de recomendações,¹² com metodologia mais rígida e baseada em trabalhos de maior qualidade, e que conta com revisões regulares na medida em que novos ensaios clínicos vão sendo publicados sobre o assunto.¹²

O melhor tratamento da OA requer uma combinação de medidas farmacológicas e não farmacológicas.¹² Todos os pacientes com OA de joelho devem ter acesso à informação e educação quanto aos objetivos do tratamento e a importância de mudanças no estilo de vida, exercícios, adequação das atividades, redução de peso e outras medidas para diminuir o impacto sobre as articulações lesadas. O foco inicial deve ser em autocuidado e tratamentos dirigidos ao paciente ao invés de terapias passivas realizadas por profissionais de saúde.¹² Deve ser dada ênfase no incentivo para aderência ao regime terapêutico não-farmacológico. Pacientes devem ser encorajados a praticar e manter prática regular de exercícios aeróbios, de fortalecimento muscular e de ganho de amplitude de movimento. Pacientes com OA sintomática podem se beneficiar do encaminhamento à fisioterapia para avaliação e instrução de exercícios apropriados para reduzir a dor e aumentar a capacidade funcional.¹²

A associação entre o Índice de Massa Corpórea (IMC) e OA de joelhos é de grande relevância, pois a OA dos joelhos tem grande relação com o ambiente metabólico altamente inflamatório encontrado na obesidade.¹³ Citocinas associadas ao tecido adiposo, incluindo adiponectina, leptina e resistina, podem influenciar a OA através da degradação direta da articulação ou pelo controle de processos inflamatórios locais. Uma recente revisão sistemática avaliou 36 estudos sobre essa relação e encontrou risco positivo do IMC para o desenvolvimento da OA em todos eles.¹⁴ A perda de peso reduz a dor e melhora a função física dos pacientes com OA e deve ser encorajada.¹³

O uso de bengalas e andadores também é recomendado para OA sintomática dos joelhos, promovendo melhora da dor e me-

nor gasto de energia.¹⁵ Os pacientes devem ser instruídos para utilizar corretamente uma bengala ou muleta na mão contralateral, sendo preferíveis andadores para aqueles pacientes com doença bilateral. O uso de órteses ou palmilhas também é indicado para pacientes com desvio de eixo em varo ou valgo.¹²

Acupuntura é modalidade de tratamento com comprovado benefício no alívio da dor na OA.¹⁶ Outras terapias do corpo e da mente, como yoga, tai chi e qi gong também podem ser usadas no tratamento da OA, com evidência de melhora.¹⁷

O uso de medicamentos é complementar às medidas não farmacológicas. Entre os medicamentos disponíveis, existem os essencialmente analgésicos, que não interferem no curso da doença; bem como os anti-inflamatórios, controversos por seus efeitos colaterais; e, por fim, as drogas modificadores da doença osteoartrite (DMDOA), aquelas capazes de reverter, estabilizar ou pelo menos retardar o curso da OA.⁵

Entre as DMDOA de uso oral destacam-se a diacereína,¹⁸ a glicosamina,¹⁹ a condroitina,²⁰ a associação de glicosamina com condroitina,²¹ os extratos insaponificáveis de soja e abacate²² e a cloroquina.²³ A glicosamina e a condroitina são, sem dúvida, os "condroprotetores" mais populares. Recentemente discute-se a relação entre a eficácia dessas substâncias e o tipo de molécula utilizada, além do seu uso isolado ou em associação. Recente metanálise,²⁴ assim como revisão sistemática da Cochrane,¹⁹ encontraram benefícios somente com o uso do sulfato de glicosamina sódica (glicosamina tipo Rotta). Estudo recente também revelou que a condroitina, quando combinada, pode prejudicar a absorção da glicosamina.²⁵ Entretanto, ainda não há consenso na literatura a respeito.

O ácido hialurônico (AH) é uma DMDOA de uso intra-articular, e a sua aplicação recebe o nome de viscosuplementação (VS).²⁶ Tem importante ação moduladora, principalmente através da interação com receptores CD44 presente nos sinoviócitos tipo B "fibroblast-like".²⁷ Portanto, além dos efeitos mecânicos de promover melhor distribuição de forças, diminuir a pressão pelo peso e recuperar as propriedades reológicas do líquido sinovial, o ácido hialurônico também atua bioquimicamente, diminuindo a expressão gênica das citocinas e enzimas associadas a OA.²⁷ Do ponto de vista econômico é cada vez maior o número de trabalhos demonstrando que, se incorporada ao tratamento da OA de joelhos, a VS pode apresentar boa relação custo-efetividade, sendo inclusive capaz de retardar a realização de uma prótese total do joelho.²⁸

Atualmente recomenda-se a adição de 1ml de triancinolona à viscosuplementação.^{29,30} A adição de corticoide faz com que a melhora da dor e da função ocorra mais precocemente e em maior intensidade, sem prejuízo dos resultados a longo prazo.³⁰ Pode-se também potencializar os benefícios da VS através de uma lavagem articular prévia. Não se deve aguardar a falha de outras opções de tratamento para se pensar em VS, pois sabe-se que os pacientes que mais se beneficiarão com este tratamento são aqueles cuja doença é inicial (menor grau de OA) e que utilizam mais ativamente as articulações.³¹

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É fundamental ter em mente que o tratamento da OA não é escalonado e sim multimodal. O paciente deve ser educado sobre sua doença e estimulado a assumir um comportamento ativo no seu tratamento. A doença não tem cura, mas tem controle pela dieta, exercícios físicos, uso de órteses, e a administração de medicamentos. Devemos utilizar todo o arsenal terapêutico disponível, e, na falha deste, não hesitar em indicar o tratamento cirúrgico.

A cirurgia de substituição articular ainda tem papel fundamental no tratamento da OA. A artroplastia total de quadril foi considerada a cirurgia do século 20 pelo jornal *Lancet*,³² pelo forte impacto positivo que é capaz de gerar na qualidade de vida do paciente.

DIREÇÕES FUTURAS

Tratamento integral e individualizado da OA

Atualmente existe um grande esforço mundial para a identificação de biomarcadores da doença OA. Estes marcadores, encontrados na corrente sanguínea, urina, ou mesmo no genoma celular, seriam capazes de produzir informações sobre as características da doença em determinado indivíduo, sua relação com diversos fatores de risco, além de um controle sobre a evolução da doença e, por que não, sobre as intensidades das respostas aos mais variados tipos de tratamento introduzidos.

Os estudos genéticos mais recentes, que apresentam abordagem mais adequada para identificar genes de susceptibilidade dentro do complexo espectro genético, tem revelado alguns sinais mais convincentes, como o loci 7q22, que contém múltiplos genes potenciais, como o gene do fator de diferenciação de crescimento 5 (GDF5) e o gene da proteína frizada (FRZB).³³ Há apenas 10 anos, gastava-se cerca de 100 milhões de dólares para se traçar o genoma de um indivíduo. Atualmente este valor gira em torno de dez mil dólares, e, em breve, estima-se que poderemos pedir um estudo de genoma de nossos pacientes assim como pedimos, por exemplo, uma Ressonância Magnética.

No futuro, portanto, seremos capazes de, através de um exame de sangue, ou mesmo de um fio de cabelo, definir a melhor estratégia de tratamento, as melhores drogas e medidas não farmacológicas a serem utilizadas para cada um de nossos pacientes, oferecendo, assim, um tratamento integral e individualizado. Realidade?

REFERÊNCIAS

1. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, Arnold LM, Choi H, Deyo RA, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. Arthritis and rheumatism. 2008;58(1):26-35.
2. Dillon CF, Rasch EK, Gu Q, Hirsch R. Prevalence of knee osteoarthritis in the United States: arthritis data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1991-94. *J Rheumatol*. 2006;33(11):2271-9.
3. Projeção da população do Brasil por sexo e idade - 1980-2050 [database on the Internet]. IBGE. 2008. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2008/projecao.pdf.
4. Le TK, Montejano LB, Cao Z, Zhao Y, Ang D. Health care costs in US patients with and without a diagnosis of osteoarthritis. *J Pain Res*. 2012;5:23-30.
5. Rezende MU, Gobbi RG. Tratamento medicamentoso da osteoartrose do joelho. *Rev Bras Ortop*. 2009;44(1):14-9.
6. Krasnokutsky S, Attur M, Palmer G, Samuels J, Abramson SB. Current concepts in the pathogenesis of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16(Suppl 3):S1-3.
7. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Abramson SB. Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implication for the selection of new therapeutic targets. *Arthritis Rheum*. 2001;44(6):1237-47.
8. Fitzgerald JB, Jin M, Grodzinsky AJ. Shear and compression differentially regulate clusters of functionally related temporal transcription patterns in cartilage tissue. *J Biol Chem*. 2006;281(34):24095-103.
9. Loeser RF. Aging and osteoarthritis: the role of chondrocyte senescence and aging changes in the cartilage matrix. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009;17(8):971-9.
10. Ayril X, Dougados M, Listrat V, Bonvarlet JP, Simonnet J, Amor B. Arthroscopic evaluation of chondropathy in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 1996;23(4):698-706.
11. Coimbra IB, Pastor EH, Greve JMD, Puccinelli MLC, Fuller R, Cavancanti FS, et al. Osteoartrite (Artrose): Tratamento. *Rev Bras Reumatol*. 2004;44(6):450-3.
12. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(4):476-99.
13. Sowers MR, Karvonen-Gutierrez CA. The evolving role of obesity in knee osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22(5):533-7.
14. Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, Jordan KP. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(1):24-33.
15. Jones A, Silva PG, Silva AC, Colucci M, Tuffanin A, Jardim JR, et al. Impact of cane use on pain, function, general health and energy expenditure during gait in patients with knee osteoarthritis: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(2):172-9.
16. Manheimer E, Cheng K, Linde K, Lao L, Yoo J, Wieland S, et al. Acupuncture for peripheral joint osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD001977.
17. Selve TK, Innes KE. Mind-Body Therapies and Osteoarthritis of the Knee. *Curr Rheumatol Rev*. 2009;5(4):204-211.
18. Fidelix TS, Soares BG, Trevisani VF. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD005117.
19. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Robinson V, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD002946.
20. Hochberg MC, Zhan M, Langenberg P. The rate of decline of joint space width in patients with osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of chondroitin sulfate. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(11):3029-35.
21. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2006;354(8):795-808.
22. Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Symptomatic efficacy of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16(4):399-408.
23. Vuolteenaho K, Kujala P, Moilanen T, Moilanen E. Aurothiomalate and hydroxychloroquine inhibit nitric oxide production in chondrocytes and in human osteoarthritic cartilage. *Scand J Rheumatol*. 2005;34(6):475-9.
24. Black C, Clar C, Henderson R, MacEachern C, McNamee P, Quayyum Z, et al. The clinical effectiveness of glucosamine and chondroitin supplements in slowing or arresting progression of osteoarthritis of the knee: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2009;13(52):1-148.
25. Jackson CG, Plaas AH, Sandy JD, Hua C, Kim-Rolands S, Barnhill JG, et al. The human pharmacokinetics of oral ingestion of glucosamine and chondroitin sulfate taken separately or in combination. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(3):297-302.
26. Rezende MU, Campos GC. Viscosuplementação. *Rev Bras Ortop*. 2012;47(2):158-62.
27. Wang CT, Lin YT, Chiang BL, Lin YH, Hou SM. High molecular weight hyaluronic acid down-regulates the gene expression of osteoarthritis-associated cytokines and enzymes in fibroblast-like synoviocytes from patients with early osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14(12):1237-47.
28. Torrance GW, Raynauld JP, Walker V, Goldsmith CH, Bellamy N, Band PA, et al.; Canadian Knee OA Study Group. A prospective, randomized, pragmatic, health outcomes trial evaluating the incorporation of hylan G-F 20 into the treatment paradigm for patients with knee osteoarthritis (Part 2 of 2): economic results. *Osteoarthritis Cartilage*. 2002;10(7):518-27.
29. Campos GC, Rezende MU, Pailo AF, Frucchi R, Pasqualin T. Estudo prospectivo e randomizado avaliando a adição de triancinolona à viscosuplementação do joelho. *Rev Bras Ortop*. in press
30. de Campos GC, Rezende MU, Pailo AF, Frucchi R, Camargo OP. Adding triancinolone improves viscosupplementation: a randomized clinical trial. *Clin Orthop Relat Res*. 2013;471(2):613-20.
31. Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis - meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19(6):611-9.
32. Learmonth ID, Young C, Rorabeck C. The operation of the century: total hip replacement. *Lancet*. 2007;370(9597):1508-19.
33. Meulenbelt I. Osteoarthritis year 2011 in review: genetics. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(3):218-22.