

Osteoartrite

Fisiopatologia e tratamento medicamentoso

FÁBIO FREIRE JOSÉ

Especialista em Reumatologia pela Unifesp-EPM. Docente de Reumatologia do Curso de Medicina do Centro Universitário São Camilo.

Resumo

A osteoartrite (OA) é a causa mais frequente de doença crônica musculoesquelética, sendo sem dúvida a maior causa de limitação das atividades diárias entre os idosos. Atualmente, cerca de 40% dos adultos com idade superior a 70 anos sofrem de OA do joelho; destes, 80% apresentam limitações de movimento e em 25% as atividades diárias estão comprometidas. Nas últimas décadas têm ocorrido avanços na terapêutica da osteoartrite.

Summary

Osteoarthritis (OA) is the most common cause of chronic musculoskeletal disease and the most prevalent reason for the limitation of daily activities of the elderly population. Currently, about 40% of adults aged over 70 suffer from OA of the knee. Of these, 80% suffer from limitations in motion and 25% are engaged to carry out their daily activities. In recent decades there have been advances in the treatment of osteoarthritis.

Introdução

A osteoartrite (OA) é a mais frequente causa de doença crônica musculoesquelética, sendo sem dúvida, a maior causadora de limitação das atividades diárias na população de idosos. Neste momento, pelo menos 27 milhões de pessoas estão sendo atingidas pela osteoartrite nos EUA, representando um custo anual de aproximadamente 60 bilhões de dólares.

Atualmente, cerca de 40% dos adultos com idade superior a 70 anos sofrem de OA do joelho. Destes, 80% apresentam limitações de movimento e em 25% a realização das atividades diárias está comprometida.

Fisiopatologia

Embora a cartilagem articular tenha recebido grande atenção nesta doença, há pouca evidência sugerindo que a perda de cartilagem articular contribui diretamente para a dor, pois essa estrutura é aneural. Em contraste, o osso subcondral, o periósteo, a membrana sinovial e a cápsula articular são ricamente inervados e contêm terminações nervosas que poderiam ser a fonte de estímulos nociceptivos na OA.

Osso subcondral

Um crescente corpo de evidências mostra que o osso subcondral está ativamente envolvido na patogênese da OA através de vários mecanismos possíveis, incluindo: defeito em seu papel de "amortecedor"; função anormal do osteócito; e aumento da produção de citocinas e metaloproteinases (MMPs).

Estes eventos ao nível do osso subcondral são claramente demonstrados por ressonância magnética (MRI) de alta resolução das articulações. Áreas brilhantes do osso subcondral na RM, comumente observadas em OA precoce e estabelecida e em indivíduos com dores nas articulações, provavelmente correspondem a áreas de lesões de edema da medula óssea (EMO), ocorrendo de forma idiopática ou em resposta ao trauma ósseo.

Quadro clínico

Na feitura do diagnóstico de OA deve-se considerar, utilizando os critérios do American College of Rheumatology (ACR) para fins de diagnóstico e classificação, a OA do quadril, joelho e mãos em pacientes com dor

Unitermos: Osteoartrite; osteoartrose; anti-inflamatórios não hormonais; sulfato de glucosamina; sulfato de condroitina.

Keywords:

Osteoarthritis; osteoarthrosis; nonsteroidal anti-inflammatory; glucosamine sulphate; chondroitin sulphate.

nessas articulações. Os critérios clínicos e radiográficos do ACR para a classificação da OA do joelho apresentam sensibilidade de 91% e especificidade de 86% e incluem dor no joelho, osteófitos em radiografias do joelho e pelo menos uma das seguintes características: idade superior a 50 anos, rigidez que dura menos de 30 minutos e crepitação.

Existe uma grande dissociação clínico-radiológica na OA. Muitos indivíduos apresentam alterações radiológicas sem a presença de qualquer manifestação clínica. Por outro lado, alguns apresentam quadro clínico compatível com OA, sendo as alterações radiológicas pouco significativas. Assim, o diagnóstico e a conduta da OA do joelho assintomática são comuns, especialmente entre os pacientes mais idosos com o joelho contralateral com OA radiográfica sintomática e naqueles com OA de quadril.

Tratamento

Os objetivos da abordagem da OA são, em linhas gerais: 1. educação do paciente sobre a doença e seu controle; 2. controle da dor; 3. melhora da função e diminuição da deficiência; e 4. alteração do processo de doença e suas consequências.

Os planos de tratamento nunca devem ser rigidamente definidos de acordo com a aparência radiográfica da articulação, mas devem manter-se flexíveis, de modo que possam ser alterados de acordo com as respostas funcionais e sintomáticas obtidas.

Em 2000, o ACR publicou consensos de especialistas que orientam sobre a abordagem da OA de quadril e joelho. Na literatura mundial são bastante valorizadas as recomendações da OA Research Society International (OARSI) e da Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR), que devem ser utilizadas preferencialmente. A OARSI publicou importante documento, recentemente atualizado, com as principais recomendações sobre a OA de joelho e quadril (ver Tabela).

Seguindo a mesma linha, o National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do Reino Unido, publicou destacado documento, sobre o qual falaremos mais adiante. O NICE lista suas recomendações (ver Quadro) como recomendações centrais e demais recomendações, que se seguem em ordem de importância.

Medidas não farmacológicas

Esse conjunto de estratégias constitui a primeira linha no tratamento, sendo de fundamental importância tanto quanto a analgesia, a recuperação e/ou manutenção do estado funcional e a readaptação funcional. Deve-se destacar que essas medidas apresentam baixo custo e pequeno potencial de complicações, o que é fator relevante em nosso meio. Educação do paciente, perda de peso e fisioterapia têm papel fundamental no tratamento da OA.

Tratamento medicamentoso

Os recursos farmacológicos disponíveis para o tratamento da OA podem ser de uso sistêmico, tópico ou intra-articular.

As medicações disponíveis podem ser divididas em analgésicas e/ou anti-inflamatórias e drogas modificadoras dos sintomas e/ou da evolução da doença. Essas últimas caracterizam um novo conceito na terapêutica da OA, a exemplo do que ocorre na artrite reumatoide, apresentando um início de ação lento (pelo menos duas semanas), que se sustenta por período variável após a interrupção das mesmas, em associação com a possibilidade de interferência na estrutura do processo de destruição da cartilagem, retardando o mesmo.

A medicação de primeira escolha para o controle da dor é o paracetamol, na dose de até 4g/dia.

A introdução de um anti-inflamatório não hormonal (AINH) deve ser precedida de cuidadosa avaliação do risco de toxicidade gastrointestinal e renal. Uma alternativa interessante para os pacientes com restrições ao uso sistêmico de AINHs é a prescrição de analgésicos (capsaicina) ou anti-inflamatórios tópicos. O uso de AINHs tópicos também se mostrou eficaz, contudo, pouco se conhece sobre o efeito sistêmico por essa via, embora se saiba que não é negligível, bem como não existe comparação entre as várias formulações.

Há evidências de que os pacientes são 2,5 vezes mais propensos a preferir os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) do que o paracetamol. O comitê do NICE recomenda o uso do misoprostol ou de inibidores da bomba de prótons (IBPs) na presença de alto risco e apoia a declaração do European Medicines Group de que "a avaliação dos COX-2 seletivos é contraindicada em portadores de doença isquêmica cardíaca

Pontos-chave:

- > Os recursos farmacológicos disponíveis para o tratamento da OA podem ser de uso sistêmico, tópico ou intra-articular;
- > As medicações modificadoras dos sintomas e/ou da evolução da doença caracterizam um novo conceito na terapêutica da OA;
- > A medicação de primeira escolha para o controle da dor é o paracetamol.

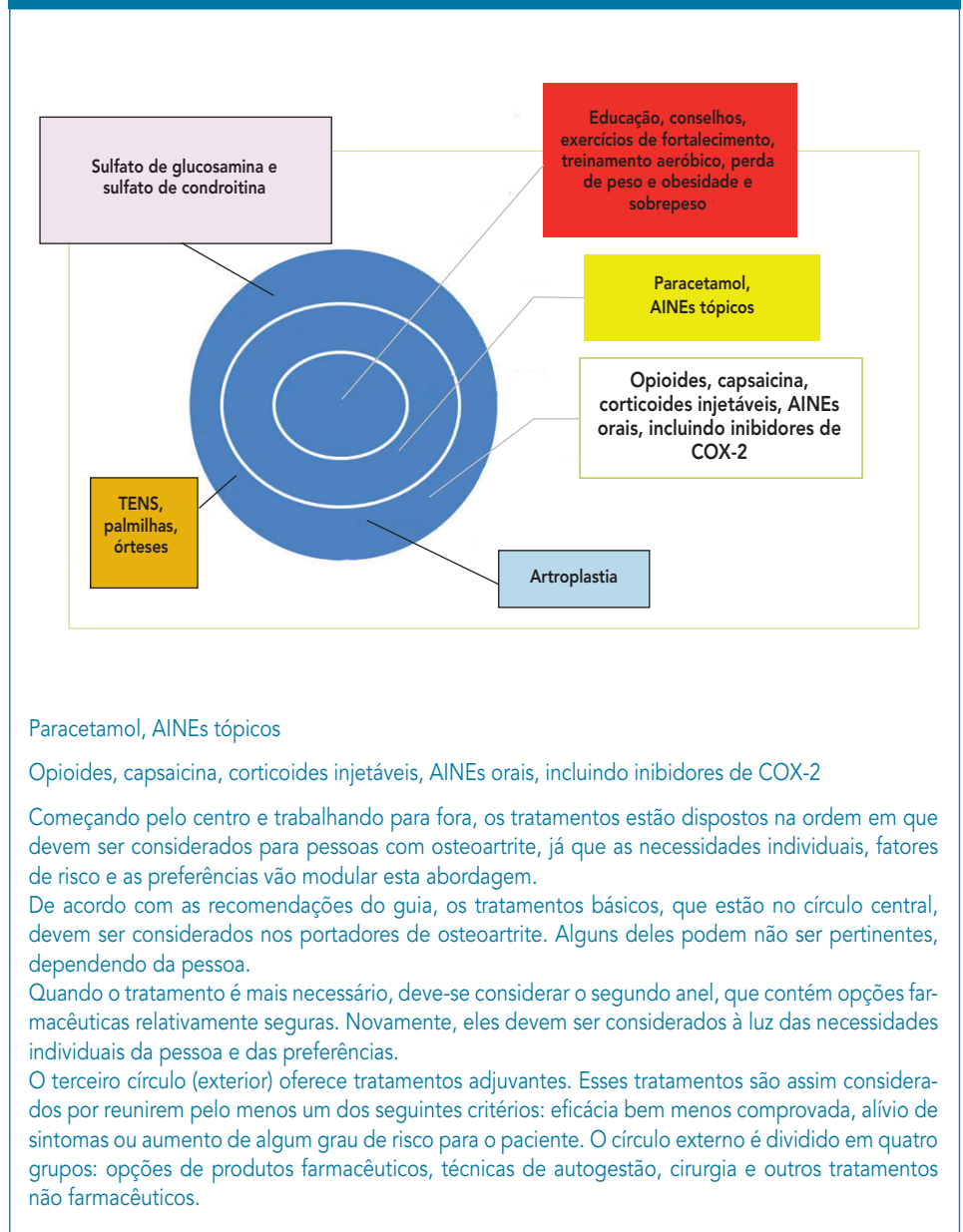
TABELA: Recomendações para o tratamento da osteoartrite de acordo com a OARSÍ

Proposição	Nível de evidência*	Nível de consenso (%)
O acetaminofeno (até 4g/d) pode ser um analgésico eficaz inicial oral para o tratamento da dor leve a moderada em pacientes com OA de joelho ou quadril. Na ausência de resposta adequada, ou na presença de dor ou inflamação, a terapia farmacológica alternativa deve ser considerada com base na relativa eficácia e segurança, bem como medicamentos concomitantes e comorbidades	Ia (joelho) IV (quadril)	77
Em pacientes sintomáticos ou com OA de quadril ou joelho, os AINEs devem ser usados na menor dose eficaz, mas sua utilização em longo prazo deve ser evitada, se possível. Em pacientes com risco gastrointestinal aumentado pode ser considerado um agente de COX-2 seletivo ou um AINH não seletivo, com prescrição simultânea de um inibidor de bomba de próton ou misoprostol para gastroproteção, mas os AINEs, incluindo os não seletivos de COX-2 e agentes seletivos, devem ser usados com precaução em pacientes com fatores de risco cardiovascular	Ia (joelho) Ia (quadril)	100
AINHs tópicos e capsaicina podem ser eficazes como adjuvantes e alternativas para analgésicos/anti-inflamatórios orais em OA de joelho	a (AINH) Ia (capsaicina)	100
Injeções intra-articulares com corticosteroides podem ser utilizadas no tratamento da OA de quadril ou joelho e devem ser consideradas particularmente quando os pacientes têm dor moderada a grave que não responde satisfatoriamente aos analgésicos/anti-inflamatórios orais e em pacientes com OA sintomática de joelho com derrames ou outros sinais físicos de inflamação local	Ib (quadril) Ia (joelho)	69
Injeções de hialuronato intra-articular podem ser úteis em pacientes com OA de joelho ou quadril. São caracterizadas pelo início atrasado, mas a duração prolongada do benefício sintomático, quando comparadas com injeções intra-articulares de corticosteroides	Ia (joelho) Ia (quadril)	85
O tratamento com glucosamina e/ou sulfato de condroitina pode fornecer benefício sintomático em pacientes com OA de joelho. Se nenhuma resposta for evidente dentro de seis meses, o tratamento deve ser interrompido	Ia (glucosamina) Ia (condroitina)	92
Em pacientes com OA sintomática de joelho, o sulfato de glucosamina e o sulfato de condroitina podem apresentar efeitos modificadores da estrutura, enquanto a diacereína pode modificar os efeitos em pacientes com OA sintomática de quadril	Ib (joelho) Ib (quadril)	69
Osteotomia e procedimentos cirúrgicos de preservação devem ser considerados em adultos jovens com OA de quadril sintomática, especialmente na presença de displasia. Aos pacientes jovens e fisicamente ativos com sintomas significativos de OA unicompartimental, a osteotomia alta da tíbia pode oferecer uma alternativa, que posterga a necessidade de substituição da articulação em cerca de 10 anos	IIb	100
O papel da lavagem articular e do desbridamento artroscópico na OA de joelho é controverso. Embora alguns estudos tenham demonstrado alívio dos sintomas em curto prazo, outros sugerem que a melhora dos sintomas pode ser atribuível a um efeito placebo	Ib (lavagem) Ib (desbridamento)	100
Em pacientes com OA de joelho a artrodese pode ser considerada um procedimento de resgate em caso de falha da recolocação comum	IV	100

Adaptado de Zhang, W.; Moskovitz, R. et al. — OARSÍ recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part II. OARSÍ evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*, 16(2): 137-62, 2008 (com permissão).

* http://www.mdconsult.com/das/article/body/408787479-12/jorg=clinics&source=&sp=21588392&sid=0/N/679955/1.html?issn=0025-7125&issue_id=22960#tblfn1.

QUADRO: Abordagem holística da AO de acordo com o NICE



Paracetamol, AINEs tópicos

Opioides, capsaicina, corticoides injetáveis, AINEs orais, incluindo inibidores de COX-2

Começando pelo centro e trabalhando para fora, os tratamentos estão dispostos na ordem em que devem ser considerados para pessoas com osteoartrite, já que as necessidades individuais, fatores de risco e as preferências vão modular esta abordagem.

De acordo com as recomendações do guia, os tratamentos básicos, que estão no círculo central, devem ser considerados nos portadores de osteoartrite. Alguns deles podem não ser pertinentes, dependendo da pessoa.

Quando o tratamento é mais necessário, deve-se considerar o segundo anel, que contém opções farmacêuticas relativamente seguras. Novamente, eles devem ser considerados à luz das necessidades individuais da pessoa e das preferências.

O terceiro círculo (exterior) oferece tratamentos adjuvantes. Esses tratamentos são assim considerados por reunirem pelo menos um dos seguintes critérios: eficácia bem menos comprovada, alívio de sintomas ou aumento de algum grau de risco para o paciente. O círculo externo é dividido em quatro grupos: opções de produtos farmacêuticos, técnicas de autogestão, cirurgia e outros tratamentos não farmacêuticos.

Adaptada de: NICE clinical guideline 59. London, Royal College of Physicians, 2008.

Pontos-chave:

> Todos os inibidores dos AINHs/COX-2 orais apresentam efeito analgésico de magnitude semelhante;

> Variam em hepatotoxicidade, efeitos colaterais gastrointestinais e toxicidade cardiorrenal;

> Cuidados devem ser tomados na escolha do agente e da dose.

ou derrame". Segue-se o resumo das principais recomendações do NICE com relação a terapia medicamentosa:

- Caso o paracetamol ou o AINH tópicos sejam ineficazes no alívio da dor em pessoas com OA, deve-se considerar, em seguida, a substituição por AINH tradicional/COX-2.
- Quando o paracetamol ou medicação tópica fornecer alívio de dor insuficiente a portadores de OA, deve-se considerar a

adição de um inibidor oral AINH/COX-2 ao paracetamol.

- Os AINEs e os inibidores da COX-2 devem ser utilizados na menor dose eficaz e no menor tempo possível.
- Os profissionais de saúde devem levar em conta os fatores de risco de cada paciente, incluindo a idade. Ao prescreverem estas drogas devem considerar uma avaliação adequada e/ou acompanhamento contínuo desses fatores de risco.

Existem diferenças entre os anti-inflamatórios?

Todos os inibidores dos AINHS/COX-2 orais apresentam efeito analgésico de magnitude semelhante, mas variam em hepatotoxicidade, efeitos colaterais gastrointestinais e toxicidade cardiorrenal. Portanto, cuidados devem ser tomados na escolha do agente e da dose. Vejamos, por exemplo, o caso do meloxicam, que é um agente seletivo para COX-2. Singh *et al.* compilaram informações de 28 ensaios publicados e não publicados, incluindo 24.196 pacientes, para avaliar o perfil de segurança do meloxicam. Na dose de 7,5mg o meloxicam apresentou menos efeitos colaterais gastrointestinais e eventos tromboembólicos. Ensaios clínicos randomizados demonstram sua eficácia e tolerabilidade na OA e na artrite reumatoide. O perfil do meloxicam e dos demais COX-2 seletivos para OA e artrite reumatoide foi avaliado em revisão sistemática, que demonstrou segurança gastrointestinal e perfil econômico favorável em relação aos fármacos da classe dos coxibes.

Opioides

Nos casos de má resposta terapêutica aos medicamentos anteriores, ou, ainda, quando houver contraindicação ao uso de inibidores específicos da COX-2 ou aos anti-inflamatórios não seletivos, pode-se associar os opioides naturais ou sintéticos. Há autores que defendem a utilização dos opioides em pacientes com contraindicação para cirurgia.

Nos pacientes em uso de anti-inflamatórios e que apresentem reagudização da dor podem ser utilizados opioides como o tramadol.

Agentes condroprotetores

Nos últimos anos tem sido proposto o uso de algumas drogas que teriam um efeito modificador da evolução da doença, seja promovendo diminuição da degradação e/ou aumento da produção da matriz cartilaginosa. Essa possibilidade foi aventada devido ao fato de que esses preparados não têm efeito analgésico imediato, o qual pode demorar várias semanas, ao passo que, quando a medicação é suspensa, seu efeito também leva algum tempo para desaparecer.

Embora em 2005 uma meta-análise envolvendo a glucosamina tenha revelado vantagem significativa desta sobre o placebo no

alívio da dor e na melhora funcional, novas análises indicando que não houve diferença significativa nos ensaios com ocultação adequada (*blinding*) põem em dúvida a eficácia do sulfato de glucosamina. O maior estudo randomizado controlado com placebo não observou diferença significativa na proporção de pacientes com pelo menos uma diminuição de 20% na dor com glucosamina HCl, sulfato de condroitina ou a combinação de cloridrato de glucosamina e sulfato de condroitina, após 24 semanas de tratamento. Os efeitos adversos desses suplementos são mínimos e não foram significativamente mais ou menos frequentes do que em indivíduos do estudo que receberam celecoxibe ou placebo. São necessários novos estudos sobre a possibilidade de que esses agentes afetem a progressão radiográfica da OA. Os resultados desse estudo podem diferir dos reais por não ter sido utilizada a mesma formulação de glucosamina — no caso sulfato de glucosamina em vez de cloridrato — que os demais ensaios clínicos utilizaram. Como vimos, conforme recomendação da OARSI, a utilização de sulfato de glucosamina e condroitina deve se estender por seis meses antes de ser considerada ineficaz.

Viscossuplementação (VS)

No tratamento da osteoartrite, a viscossuplementação é indicada para a recuperação das propriedades reológicas do líquido sinovial, analgesia, melhora da função e para a tentativa de regeneração da cartilagem articular. A viscossuplementação se faz através da injeção de ácido hialurônico exógeno nas articulações diartrodiais. Polissacarídeo de alta viscosidade, o ácido hialurônico é naturalmente produzido pelas células B da membrana sinovial, sendo também denominado hialuronato de sódio, ou hialuronano.

O ácido hialurônico pode ter origem animal, produzido a partir de matéria-prima da crista do galo e com potencial alergogênico; e origem bacteriana, ou fermentado, obtido a partir de *Streptococcus*, por biofermentação, com menor potencial alergogênico. Estudo comparativo entre o ácido hialurônico de origem animal (Hylan GF 20) e o de origem bacteriana por fermentação mostrou potencial de efeitos adversos locais com Hylan, especialmente a partir do segundo ciclo.

No tratamento da osteoartrite, a viscossuplementação é indicada para a recuperação das propriedades reológicas do líquido sinovial, analgesia, melhora da função e para a tentativa de regeneração da cartilagem articular.

Os ácidos hialurônicos são classificados em dois tipos, assim descritos:

1. Hialuronanos: Cadeias de moléculas longas com peso molecular entre 0,5 e $1,3 \times 10^6$ daltons.
2. Hilano: Molécula de hialuronano quimicamente modificada através de ligações cruzadas, com uma fase líquida de maior peso molecular (cerca de 6×10^6 daltons), pela união de fitas longas de hialuronano por pontes cruzadas (*cross-links*), e uma porção sólida (peso molecular infinito), formada pela presença ainda maior de pontes.

Estudos baseados em evidências apontam para o fato de que o peso molecular entre 0,6 e $1,0 \times 10^6$ daltons estimularia melhor a produção de componentes da matriz. O peso molecular menor penetra de forma fisiológica na matriz extracelular, ampliando sua concentração e facilitando a interação com as células-alvo da sinóvia.

Os bons resultados clínicos têm mostrado a eficácia do ácido hialurônico no alívio da dor e na melhora da rigidez articular, sendo seu uso intra-articular indicado para o tratamento da osteoartrite do joelho graus II e III, tanto na fase aguda quanto crônica.

Apesar de a maior parte dos trabalhos científicos relatarem eficácia dos resultados da viscosuplementação na articulação dos joelhos, qualquer articulação osteoartítica pode ser infiltrada, incluindo quadris, ombros, tornozelos, cotovelos, mãos e pés.

A viscosuplementação tem apresentado eficácia superior à da injeção intra-articular com corticosteroides, principalmente a partir da quinta semana. Este resultado não se revela nas primeiras quatro semanas do tratamento, certamente influenciadas pela ação rápida e potente dos corticosteroides na atividade inflamatória da articulação. Contudo, a partir da quinta semana, os benefícios da infiltração com corticosteroides perdem a relevância, mostrando uma diferença significativamente importante em favor da viscosuplementação, com resultados eficazes de seis meses a dois anos.

A terapia combinada com infiltração de corticosteroides e ácido hialurônico melhora os resultados iniciais da viscosuplementação. A terapia combinada (ácido hialurônico e corticoide), de acordo com os estudos, produziu redução maior e mais rápida da intensidade da dor do que o ácido hialurônico isoladamente. Outro aspecto a destacar é a redução do uso de medicações de resgate, como AINEs e corticoterapia, após o início do tratamento com ácido hialurônico intra-articular. A viscosuplementação também oferece equilibrada relação custo-efetividade, adiando a cirurgia de prótese total do joelho.

A VS é realizada ambulatorialmente, e o regime de aplicação está bem estabelecido apenas em relação aos joelhos. Nos joelhos, o hylan G-F 20 permite aplicação única de 6ml. Os hialuronanos, como o hialuronato de sódio, apresentam meia-vida intra-articular de 13 horas. Sua aplicação é semanal (três a cinco semanas), e os melhores resultados encontrados na literatura referem-se a trabalhos que utilizaram o regime de uma aplicação semanal, durante cinco semanas.

Referências

1. LAWRENCE, R.C. et al. — Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum.*, 41(5): 778-99, 1998.
2. FELSON, D.T. — An update on the pathogenesis and epidemiology of osteoarthritis. *Radiol. Clin. North Am.*, 42(1): 1-9, 2004.
3. HUNTER, D.J. & FELSON, D.T. — Osteoarthritis. *BMJ*, 332(7542): 639-42, 2006.
4. WITONSKI, D.; WAGROWSKA-DANILEWICZ, M. & RACZYNSKA-WITONSKA, G. — Distribution of substance P nerve fibers in osteoarthritis knee joint. *Pol. J. Pathol.*, 56(4): 203-6, 2005.
5. HUNTER, D.J. & LO, G.H. — The management of osteoarthritis: An overview and call to appropriate conservative treatment. *Med. Clin. North Am.*, 93(1): 127-43, 2009.
6. HANNAN, M.T.; FELSON, D.T. & PINCUS, T. — Analysis of the discordance between radiographic changes and knee pain in osteoarthritis of the knee. *J. Rheumatol.*, 27(6): 1513-7, 2000.
7. AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY SUBCOMMITTEE ON OSTEOARTHRITIS GUIDELINES — Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. *Arthritis Rheum.*, 43(9): 1905-15, 2000.
8. JORDAN, K.M. et al. — EULAR recommendations 2003: An evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCIIT). *Ann. Rheum. Dis.*, 62(12): 1145-55, 2003.
9. ZHANG, W. et al. — OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*, 16(2): 137-62, 2008.
10. CLEGG, T.E. et al. — Viscosupplementation with hyaluronic acid in the treatment for cartilage lesions: A review of current evidence and future directions. *Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol.*, 23: 119-24, 2013.

Obs.: As 11 referências restantes que compõem este artigo se encontram na Redação à disposição dos interessados.

Endereço para
correspondência:

Fábio Freire José
Rua Borges Lagoa, 908/
Ap. 113
04038-002 — São Paulo-SP
fabiofreire1@gmail.com