

### Osteoartrite: quanto avançamos?

Andreza Urba de Quadros\*

A osteoartrite é uma doença debilitante, causada pela redução da cartilagem e lesões no osso subcondral de diversas articulações, principalmente joelhos, quadril, mãos e coluna vertebral. Basicamente, o colágeno e outras proteínas de suporte da cartilagem, como proteoglicanos e o agrecan, começam a ser degradados por enzimas proteolíticas, principalmente metaloproteinases (MMPs) e as ADAMTS (*disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin-like motifs*). Diante destas lesões, há uma intensa resposta inflamatória na articulação afetada, com liberação de citocinas como IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e IL-6. Os condrócitos, que expressam receptores de reconhecimento padrão, como os TLRs (*toll-like receptors*), passam a reconhecer sinais de dano tecidual (DAMPs) e iniciam uma sinalização que culmina em amplificação da resposta inflamatória. Além disso, ocorre um desequilíbrio na função de osteoclastos e osteoblastos, que juntamente com o atrito decorrente da redução da cartilagem, levam a lesões no osso subcondral. Estas lesões são as principais causadoras da dor. Elas são seguidas de deformidades e desenvolvimento de cistos ósseos e osteófitos, característicos da doença. As alterações articulares durante a osteoartrite estão resumidas na figura abaixo:

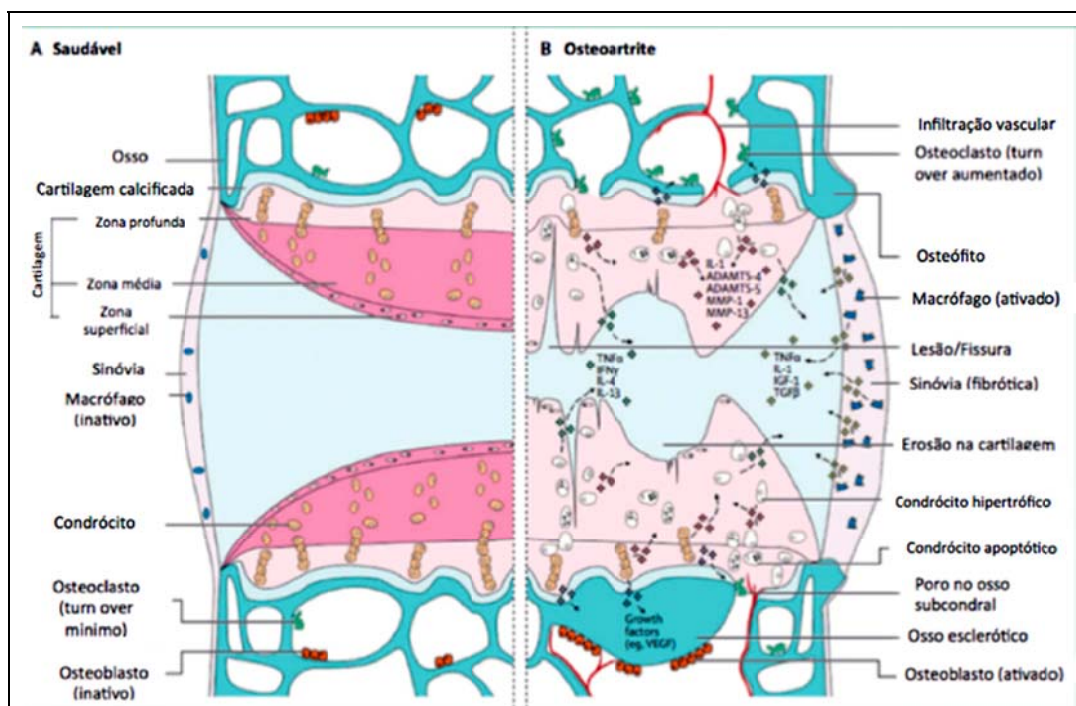


Figura 1: As alterações articulares durante a osteoartrite. Adaptado de Glyn-Jones S et al., 2015 - Lancet 386: 376-87.

A OA é, atualmente, a principal causa de incapacitação no mundo, dez vezes mais incidente que a artrite reumatoide. Afeta cerca de 10% dos homens e 18% das mulheres acima de 60 anos. A incapacitação é causada principalmente pela dificuldade de movimentação e pela dor, e chega a custar até 2,5% do PIB de países desenvolvidos.

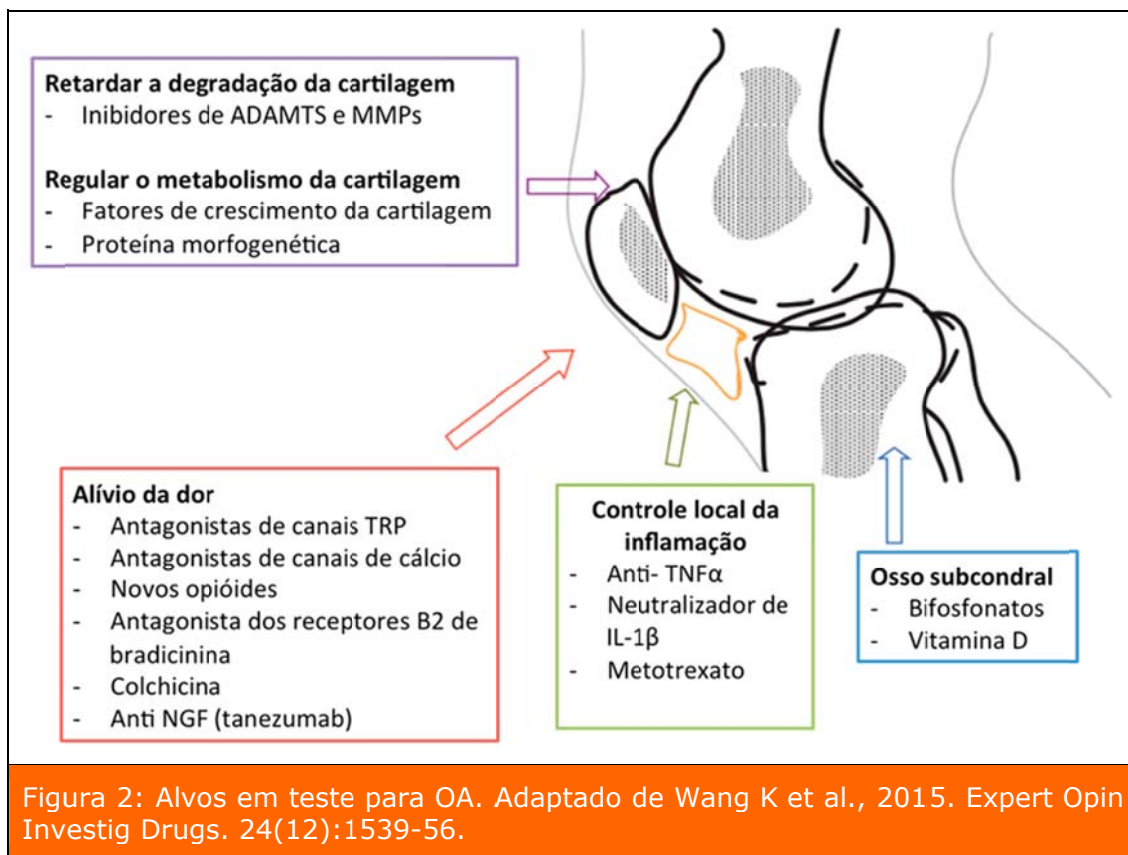
Apesar de tudo, o avanço no tratamento, especialmente farmacológico, da osteoartrite tem sido um desafio, principalmente pela dificuldade de ferramentas eficazes no estudo de sua fisiopatologia. Existe uma grande limitação na capacidade dos testes de imagem de detectar a doença em seus estágios iniciais e principalmente, falta riqueza de detalhes nesses testes, a fim de identificar características específicas da doença em cada paciente.

Hoje pensamos diferente. Anteriormente a OA era considerada apenas uma consequência da idade. Sabemos agora que fatores genéticos, biomecânicos, características individuais da cartilagem, ligamentos, sinóvia e osso subcondral, além de hábitos de vida e peso corporal interferem diretamente no desenvolvimento e severidade da doença. Os pesquisadores, autoridades no assunto, já têm insistido que a OA é uma doença única em cada paciente. Isso é muito importante! Cada paciente desenvolve características únicas. O tratamento, portanto, deveria também ser individualizado, mas acaba limitado a protocolos gerais, exatamente pelo desconhecimento da comunidade médica a respeito e pelas limitações dos testes diagnósticos.

Atualmente, a OA é tratada com anti-inflamatórios não esteroidais para redução da dor. Esses fármacos, no entanto, não impedem o avanço das lesões. Diferentes da artrite ainda não existem fármacos que impeçam efetivamente o desenvolvimento da doença. São também utilizados corticosteroides, sistêmicos por curtos períodos de tempo ou diretamente administrados na articulação. Nesse caso, reduzem a dor e a inflamação, mas necessitam de injeções frequentes e dolorosas. São muito comuns também a glucosamina/condroitina. Embora os pacientes relatem alívio importante da dor, estudos clínicos controlados não demonstram efeito benéfico, os dados em relação a esses suplementos ainda são contraditórios. A viscosuplementação com ácido hialurônico segue os mesmos passos. Embora alguns pacientes relatem melhora na dor, estudos controlados não mostraram qualquer benefício. Em raros momentos de dor intensa podem ainda ser usados a pregabalina, gabapentina ou morfina. Analgésicos potentes como esses são de uso pontual e geralmente necessário quando a doença já está muito avançada e apresenta um componente neuropático (compressão dos nervos espinais por redução do espaço intervertebral, por exemplo). Pelas características da doença, tratamentos não farmacológicos fazem muita diferença, principalmente relacionados a mudanças nos hábitos de vida. Em pacientes obesos, a perda de peso não só alivia a carga sobre as articulações, como parece reduzir a inflamação. A prática de exercícios físicos, orientada, traz benefícios inigualáveis. Ela fortalece a musculatura periarticular e reduz significativamente a inflamação, além de reequilibrar as funções de

osteoclasto/osteoblasto. Alguns pacientes também relatam resultados satisfatórios com o uso de cintas estabilizadoras da articulação, de acupuntura ou fisioterapia. Procedimentos cirúrgicos de correção do alinhamento articular têm sido efetivos também, mas aplicáveis apenas em alguns casos. Fato é que, hábitos de vida saudáveis como exercício físico regular, manutenção do peso corporal e boa alimentação, inclusive com altos níveis de fibras e ômega 3, ainda são a melhor forma de prevenção da doença.

Farmacologicamente tivemos alguns avanços, embora lentos. Alguns estudos têm demonstrado a eficácia do metotrexato no tratamento da OA. Em um estudo piloto com 30 pacientes, por exemplo, que receberam semanalmente 15 mg ou mais de metotrexato, houve redução de até 37% da dor. Embora essa droga sejam um modificador de doença na artrite, não o é diretamente na OA, mas pode sim ser benéfico aos pacientes. Além disso, o tratamento intrarticular com anakinra, um análogo do receptor decoy de IL-1 $\beta$  também apresentou resultados promissores, embora de curta duração. Também, anticorpos anti TNF- $\alpha$ . A injeção sistêmica de adalimumab por 12 semanas aliviou a dor e melhorou a progressão da OA de joelho; e uma única injeção intrarticular de etanercept reduziu a dor e a inflamação. É importante dizer que os anticorpos monoclonais são capazes de penetrar na matriz cartilaginosa, o que permite sua ação farmacológica eficaz. Alguns fármacos experimentais, inibidores de ADAMTS também estão sendo testados, mas ainda com muito pouco sucesso. Da mesma maneira, os inibidores de MMPs. Estes últimos, embora apresentem resultados interessantes, ainda causam muita miotoxicidade. Inibidores da óxido nítrico sintase também falharam em testes clínicos. Bifosfonatos têm sido testados numa tentativa de reparação do osso subcondral e por sua atividade inibidora de osteoclastos. Uma discreta melhora foi observada com o tratamento com risedronato e com o ranelato. O ácido zoledrônico, no entanto, melhorou a dor e a progressão das lesões, embora ainda sejam necessários estudos com maior número de pacientes. A proteína morfogenética do osso humano e o fator de crescimento dos fibroblastos têm sido propostos como fármacos modificadores da doença na osteoartrite, uma vez que promovem o reparo da cartilagem in vitro, mas nenhum resultado definitivo ainda foi obtido. Além disso, testes têm sido feitos com a kartogenina, um estimulador da diferenciação de condrócitos. E um dos tratamentos mais recentes em teste é o uso de células tronco mesenquimais multipotentes. Estes últimos têm mostrado resultados promissores em animais, mas ainda precisamos acompanhar seus efeitos em humanos. Alguns desses alvos são mostrados na figura a seguir:



A OA era até algum tempo, negligenciada, considerada apenas consequência inerente da idade. Mas com o avanço da expectativa de vida, do nosso entendimento sobre a doença e da tecnologia, pudemos voltar nossos olhos a ela. O tratamento que se tem ainda é muito sintomático e avança a passos lentos... mas avança! E começou a ser foco de estudos há pouco tempo! Tenho certeza de que nos próximos anos será possível melhorar muito a qualidade de vida dos pacientes. O desenvolvimento de testes diagnósticos mais sensíveis é fundamental para que isso aconteça, a fim de buscar cada vez mais a individualização do tratamento. Cada paciente, uma doença. E para todos os casos a necessidade de novas pesquisas, e a esperança que delas vêm...

#### Bibliografia:

- Wang K, Xu J, Hunter DJ, Ding C1. Investigational drugs for the treatment of osteoarthritis. Expert Opin Investig Drugs 2015; 24(12):1539-56
- Glyn-Jones S, Palmer AJ, Agricola R, Price AJ, Vincent TL, Weinans H, Carr AJ. Osteoarthritis. Lancet 2015; 386(9991):376-87.
- Kalunian KC. Current advances in therapies for osteoarthritis. Curr Opin Rheumatol. 2016; 28(3):246-50. Rahman W, Dickenson AH. Emerging targets and therapeutic approaches for the treatment of osteoarthritis pain. Curr Opin Support Palliat Care 2015; 9(2):124-30.



**Dor On Line**

[www.dol.inf.br](http://www.dol.inf.br)

---

- Poole AR. Current opinion: where are we in our understanding and treatment of osteoarthritis? Swiss Med Wkly. 2016; 146: 14340.

---

\* Farmacêutica, doutoranda do Laboratório de Dor do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP