

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
HERVAL DE LACERDA BONFANTE

AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS CLÍNICOS E QUIMIOCIAS ANTES  
E APÓS TRATAMENTO COM HIDROXICLOROQUINA EM  
PACIENTES COM ARTROSE SINTOMÁTICA DE JOELHOS

Juiz de Fora - MG

2008

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

Herval de Lacerda Bonfante

AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS CLÍNICOS E QUIMIOCIAS ANTES  
E APÓS TRATAMENTO COM HIDROXICLOROQUINA EM  
PACIENTES COM ARTROSE SINTOMÁTICA DE JOELHOS

Tese apresentada ao Curso de Doutorado – Área de  
Concentração em Saúde Brasileira do Programa de Pós  
Graduação em Saúde da Faculdade de Medicina da  
Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito  
parcial a obtenção do título de Doutor em Saúde  
Brasileira.

Orientador: Prof. Dr. Henrique Couto Teixeira

Co-orientador: Prof. Dr. Roger Abramino Levy

Juiz de Fora – MG

2008

Dedico esta tese a Heloína, por estar sempre carinhosamente ao meu lado, apoiando e estimulando integralmente meu trabalho.

Aos meus pais e irmãos que tiveram uma parcela importante de contribuição em toda a minha trajetória de vida.

Agradeço ao Professor Henrique Couto Teixeira do Núcleo de Pesquisa em Imunologia pela oportunidade de desenvolver uma parte importante deste estudo no seu laboratório e por acreditar e apoiar este trabalho.

Agradeço ao Professor Roger Abramino Levy que mesmo com uma vida acadêmica e profissional intensa e de grande sucesso, conseguiu ceder o seu precioso tempo na orientação deste trabalho.

Aos pacientes que participaram voluntariamente deste estudo contribuindo de maneira fundamental para a sua realização.

À Luana Gerheim Machado, Maria Alice da Silva Paes e Ana Andrade Capp pela valiosa ajuda na seleção dos pacientes e na condução da avaliação clínica.

À professora Clarice Abramo pela grande ajuda, paciência e boa vontade na realização das dosagens de quimiocinas e contribuição na sua interpretação.

À Caroline de Souza Almeida pela participação ativa juntamente com a Professora Clarice na avaliação das quimiocinas.

Aos professores Alfredo Chaoubah e Jane Azevedo pela valiosa contribuição na realização da análise estatística.

Ao laboratório APSEN que forneceu a medicação ativa e o placebo para este estudo e seus representantes comerciais Evandro e Eduardo.

## RESUMO

Este estudo teve o objetivo de avaliar o uso de hidroxicloroquina (HCQ) em pacientes com osteoartrite (OA) primária e sintomática de joelhos analisando a resposta clínica através de índices funcionais como o *Western Ontario and McMaster Universities Index* (WOMAC), o índice algofuncional de Lequesne e a escala visual analógica (EVA). Por outro lado, avaliou a dosagem sérica das quimiocinas *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1), *interleukin-8* (IL-8), *interferon-gamma-inducible protein-10* (IP-10) e *monocyte induced by interferon-gamma* (MIG) e a influência do uso da HCQ nestas dosagens. Concluíram o estudo 29 pacientes com diagnóstico de OA sintomática de joelhos que foram divididos em 2 grupos, 16 pacientes utilizaram HCQ na dosagem de 400mg/dia e 13 receberam placebo. O estudo teve a duração de 16 semanas. Dois grupos controle foram incluídos nesse estudo, o primeiro constituído de 10 indivíduos que não possuíam OA de joelhos, com idade superior a 60 anos (controle idoso), não apresentavam queixas algicas, nem evidência clínica ou radiológica de OA de joelhos e o segundo formado por 10 indivíduos adultos jovens saudáveis com idade inferior a 40 anos (controle jovem). As quimiocinas MCP-1, IL-8, IP-10 e MIG foram dosadas no soro, utilizando o método de citometria de fluxo (*cytometric bead array*). A dosagem destas quimiocinas foi repetida após quatro meses nos 29 pacientes com OA. Quanto aos resultados, não houve diferença significativa entre os grupos com OA nos índices de WOMAC, Lequesne e na EVA. Com relação a dosagem de quimiocinas, não houve diferença entre os pacientes com OA antes e após o tratamento com HCQ. O grupo formado por adultos jovens apresentou dosagem menor das quimiocinas IP-10 ( $p = 0,02$ ), MCP-1 ( $p = 0,04$ ), MIG ( $p < 0.0001$ ) e IL-8 ( $p < 0.0001$ ) em relação aos dois grupos de pacientes e ao grupo controle idoso. Concluiu-se que a HCQ utilizada por 4 meses, não alterou os níveis séricos das quimiocinas MCP-1, IL-8, IP-10 e MIG em pacientes com OA sintomática de joelhos, entretanto os pacientes com OA e os indivíduos com idade superior a 60 anos apresentaram níveis séricos de todas as quimiocinas estudadas maiores que o grupo jovem, sendo mais evidente nas dosagens de MCP-1 e IL-8 no grupo com OA quando comparado com o grupo jovem, demonstrando que ocorre um aumento dos níveis séricos de quimiocinas com o envelhecimento. Ficou caracterizada a importância da obesidade na OA, não só pela grande prevalência neste estudo, como pela diferença estatisticamente significativa do índice de massa corporal (IMC) entre o grupo idoso sem evidências clínicas de OA de joelhos e o grupo com OA ( $p < 0.001$ ). Este trabalho foi o primeiro a

fazer a correlação entre OA de joelhos e quimiocinas séricas antes e após uso de HCQ. Novos estudos são necessários, inclusive com análise do líquido sinovial, devido a possibilidade de que as alterações das estruturas articulares ocorridas na OA possam estar associadas com elevação dos níveis de quimiocinas apenas na articulação e não no soro.

Palavras-Chave: Osteoartrite de joelhos. Hidroxicloroquina. Quimiocinas. Envelhecimento.

## SUMMARY

This study assessed the clinical and biological responses of patients with primary and symptomatic knee osteoarthritis (OA) to hydroxychloroquine. (HCQ) Clinical impact was assessed through Western Ontario and McMaster Universities Index (WOMAC), Lequesne-alfogunctional index, and visual analog scale (VAS). Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), interleukin-8 (IL-8), interferon-gamma-inducible protein-10 (IP-10), and monokine induced by interferon-gamma (MIG) serum levels were obtained for assessment of the biological impact. 29 patients diagnosed with symptomatic knee OA were divided in two groups: 16 received HCQ 400mg/day and 13 received placebo. The study lasted 16 weeks. Two control groups were formed: the first one composed of 10 asymptomatic subjects over 60 years of age, without any clinico-radiological evidence of knee OA (elderly controls), and the second one composed of 10 healthy adults under 40 years of age (young controls). Serum levels of MCP-1, IL-8, IP-10, and MIG chemokines were measured through cytometry (cytometric bead array) at baseline in all groups, and after four months in the 29 OA patients. WOMAC, Lequesne, and VAS results did not significantly differ among the groups. Chemokine levels before and after treatment with chloroquine did not differ in OA patients. The young controls had lower levels of IP-10 ( $p = 0.02$ ), MCP-1 ( $p = 0.04$ ), MIG ( $p < 0.0001$ ), and IL-8 ( $p < 0.0001$ ), compared to the other two groups. Hydroxychloroquine for four months did not alter serum levels of MCP-1, IL-8, IP-10 and MIG chemokines in symptomatic patients with knee OA. However, OA patients and elderly controls had higher levels of all chemokines studied as compared to young controls (chiefly MCP-1 and IL-8 in the OA group compared with young controls), pointing to an increase in the serum levels of chemokines with aging. Obesity was shown to influence OA, not only because of the high prevalence found, but also because of the statistically significant difference in body mass index (BMI) found between elderly controls and the OA group ( $p < 0.001$ ). This is the first study to correlate knee OA with serum chemokines before and after chloroquine use. Because joint damage might lead to joint limited chemokine increase without any serum change, further studies involving synovial fluid analysis are warranted.

Key-words: knee Osteoarthritis. Hydroxychloroquine. Chemokines. Aging.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Eventos envolvidos no início e progressão da OA .....	21
Figura 2 Distribuição da hipertensão arterial no grupo placebo e tratado com HCQ .....	45
Figura 3 Distribuição do diabetes mellitus no grupo placebo e tratado com HCQ .....	45
Figura 4 Distribuição do acometimento da articulação do joelho no grupo placebo e tratado com HCQ .....	46
Figura 5 IP-10 em pg/ml antes e após tratamento com HCQ e utilização do placebo .....	50
Figura 6 MCP-1 em pg/ml antes e após tratamento com HCQ e utilização do placebo .....	51
Figura 7 MIG em pg/ml antes e após tratamento com HCQ e utilização do placebo .....	52
Figura 8 IL-8 em pg/ml antes e após tratamento com HCQ e utilização do placebo .....	53
Figura 9 Distribuição do IMC no grupo com OA e no grupo de indivíduos idosos .....	54
Figura 10 IP-10 antes e após tratamento com HCQ .....	56
Figura 11 MCP-1 antes e após tratamento com HCQ .....	57
Figura 12 MIG antes e após tratamento com HCQ .....	58
Figura 13 IL-8 antes e após tratamento com HCQ .....	59



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Família de quimiocinas CC, seus receptores e respectivas doenças relacionadas	.31
Tabela 2 Família de quimiocinas CXC, CX3c e C, seus receptores e respectivas doenças relacionadas	.....32
Tabela 3 Critérios clínicos e radiográficos do ACR para o diagnóstico de OA	.....39
Tabela 4 Dados demográficos e características dos pacientes tratados com HCQ e que utilizaram placebo	.....44
Tabela 5 Avaliação dos índices de WOMAC, Lequesne e escala EVA no grupo tratado com HCQ antes e após tratamento	.....47
Tabela 6 Avaliação dos índices de WOMAC, Lequesne e escala EVA no grupo placebo antes e após tratamento	.....47
Tabela 7 Diferença entre os valores encontrados nos grupos HCQ e placebo	.....48
Tabela 8 Concentrações de quimiocinas (pg/ml) no soro de pacientes com OA tratados com HCQ ou que receberam placebo	.....49
Tabela 9 Concentrações séricas de quimiocinas (pg/ml), após 4 meses	.....49
Tabela 10 Comparação entre as concentrações séricas de quimiocinas dos grupos controle com os tratados com HCQ	.....55

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	–	American College of Rheumatology
ADAMTS	–	A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs
AINES	–	Antiinflamatórios não esteroidais
AR	–	Artrite reumatóide
ARA	–	American Rheumatism Association
BMP	–	Bone morphogenetic protein
CBA	–	Cytometric bead array
CCR2	–	Receptor de MCP-1
CXCR1	–	Receptor de IL-8
CXCR3	–	Receptor das quimiocinas MIG E IP-10
COX-2	–	Ciclooxigenase-2
DMARDs	–	Disease modifying antirheumatic drugs
DMOADs	–	Disease modifying osteoarthritic drugs
EMA	–	European Medicines Agency
EULAR	–	European League Against Rheumatism
EVA	–	Escala visual analógica
FDA	–	Food and Drug Administration
FGF	–	Fibroblast growth factor
HCQ	–	Hidroxicloroquina
IL-1	–	Interleucina-1
IL-1 $\beta$	–	Interleucina-1 $\beta$
IL-8	–	Interleucina 8 – CXCL8
IMC	–	Índice de massa corpórea

iNOS	–	Sintase do óxido nítrico induzida
IFN - $\gamma$	–	Interferon- $\gamma$
IP-10	–	Interferon gamma inducible protein-10 – CXCL10
MCP-1	–	Monocyte chemoattractant protein-1 – CCL2
MIG	–	Monokine induced by interferon gamma – CXCL9
MMP	–	Metalloproteinase
NF $\kappa$ B	–	Fator de transcrição nuclear $\kappa$ B
NO	–	Óxido nítrico
OA	–	Osteoartrite
RANTES	–	Regulated on activation normal T cell expressed and secreted- CCL5
SYSDOAA	–	Symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis
TGF $\beta$	–	Transforming growth factor beta
Th1	–	Linfócito T <i>helper</i> 1
Th2	–	Linfócito T <i>helper</i> 2
TIMP	–	Tissue inhibitor of metalloproteinase
TLRs	–	Toll-like receptors
TNF- $\alpha$	–	Tumoral necrosis factor- $\alpha$
WOMAC	–	Western Ontario and McMaster Universities Index (Índice para avaliação de osteoartrite)

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	14
1.1	Osteoartrite: considerações gerais .....	14
2	FUNDAMENTOS E REVISÃO DA LITERATURA .....	18
2.1	Osteoartrite: uma doença do osso subcondral, da cartilagem e da sinóvia .....	18
2.2	Osteoartrite: uma doença inflamatória .....	22
2.3	Osteoartrite e obesidade .....	24
2.4	Tratamento atual da osteoartrite .....	26
2.5	Utilização da hidroxicloroquina em reumatologia .....	28
2.6	Possibilidade de uso da hidroxicloroquina em osteoartrite .....	29
2.7	Quimiocinas: considerações gerais .....	30
2.8	Papel das quimiocinas nas doenças inflamatórias e na osteoartrite .....	33
2.9	Variação dos níveis séricos de quimiocinas de acordo com a idade .....	35
3	OBJETIVOS .....	36
4	PACIENTES E MÉTODOS .....	37
4.1	Avaliação de parâmetros clínicos na osteoartrite .....	37
4.2	Quantificação das quimiocinas no soro de pacientes com osteoartrite .....	40
4.3	Quantificação das quimiocinas no soro de indivíduos com idade inferior	
	a 40 anos e em indivíduos com idade superior a 60 anos.....	41

5	ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	42
6	RESULTADOS .....	43
6.1	Características dos pacientes estudados .....	43
6.2	Resultados dos índices clínicos .....	47
6.3	Resultados das dosagens de quimiocinas .....	49
6.3.1	Resultados da dosagens de quimiocinas no grupo tratado com hidroxicloroquina e no grupo placebo .....	49
6.3.2	Resultados das dosagens de quimiocinas no grupo tratado com hidroxicloroquina e controles.....	54
7	DISCUSSÃO.....	60
8	CONCLUSÕES .....	66
	Referências .....	67
	Anexos .....	79

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 Osteoartrite: considerações gerais

A Osteoartrite (OA), também denominada artrose ou osteoartrose é definida como uma doença onde ocorre um desequilíbrio entre degradação e reparo na cartilagem, osso subcondral e sinóvia, com importante resposta inflamatória (HUNTER & FELSON, 2006; GOLDRING & GOLDRING, 2007). A prevalência desta doença é variável de acordo com a população em estudo, é considerada a mais importante enfermidade reumática, não apenas por ser a mais prevalente, como também pelo fato de determinar forte impacto socioeconômico, já que é uma das principais causas de morbidade e de incapacidade (DOUGADOS, 2005; HUNTER & FELSON, 2006). A OA pode cursar com dor, sensação de rigidez e edema da articulação, além disso, pode ocasionar limitações funcionais como perda de movimentos, deformidades e incapacidade total do membro, de acordo com a articulação atingida. Nos Estados Unidos (EUA) é a segunda causa de incapacidade para o trabalho em homens acima de 50 anos, só perdendo para as doenças cardíacas isquêmicas. É a doença articular mais comum acometendo cerca de 25 milhões de norte-americanos (LAWRENCE et al, 1998). ZHANG et al (2001), comparando a prevalência de OA sintomática de joelhos em Beijing (China) com o estudo norte americano de Framingham encontraram os seguintes percentuais em homens e mulheres: 5,6 e 15%, respectivamente, entre os chineses e 6,9 e 11,6% no estudo de Framingham. Mais recentemente LAWRENCE et al, (2008) encontraram uma variação de 12.1% a 16.7% na prevalência de OA sintomática de joelhos em indivíduos com idade superior a 45 anos. No Brasil não temos dados estatísticos precisos em relação a sua prevalência (COIMBRA et al, 2003).

A OA é uma doença articular com grande impacto na qualidade de vida dos pacientes acometidos. Embora considerada uma doença degenerativa no passado, atualmente, existem evidências de tratar-se de um processo inflamatório, com a participação de mediadores inflamatórios, entre eles as quimiocinas (VERGUNST et al, 2005). As quimiocinas formam uma grande família de citocinas, estruturalmente homólogas, conhecidas por atuar na regulação da migração de leucócitos, sendo potentes mediadoras da inflamação

por sua habilidade em recrutar e ativar subpopulações de leucócitos (BORZI et al, 2004; VERGUNST et al 2005; HARINGMAN et al, 2006).

A etiologia da OA permanece desconhecida. Várias hipóteses tentam explicar os mecanismos etiopatogênicos envolvidos no desenvolvimento da mesma. Considera-se de importância a participação de fatores mecânicos, inflamatórios, imunológicos, genéticos e metabólicos. Fatores genéticos podem ser determinantes em certos tipos de OA, como exemplo no caso das articulações interfalangeanas distais de mãos, onde é dez vezes mais presente em mulheres que em homens e mães e irmãs destas pacientes são duas a três vezes mais acometidas por este tipo de OA (LOZADA & ALTMAN, 2003).

Anormalidades genéticas que predisõem a OA podem incluir defeitos estruturais no colágeno e alterações no metabolismo do osso e cartilagem. Gens que codificam a síntese de colágeno do tipo II estão entre os candidatos envolvidos nas alterações que ocorrem na OA (SUN et al, 2007). O papel de mutações de gens que codificam a síntese de outros tipos de colágeno e de proteínas da matriz extracelular como agrecano e decorina, necessita ser investigado, conforme sugerido por SUN et al, (2007). Embora seja uma doença que predomine no idoso, somente a idade não causa a OA, a vulnerabilidade da articulação que ocorre como parte do processo de envelhecimento, faz com que haja suscetibilidade para esta doença (FELSON, 2004). Quanto a outros fatores de risco além dos já listados, podemos citar: dano prévio a estruturas articulares e periarticulares, alteração do alinhamento articular, obesidade e injúria secundária a atividade física (HUNTER & FELSON, 2006).

A relação entre obesidade e OA é conhecida há muito tempo. O excesso de peso está relacionado a uma série de problemas musculoesqueléticos, incluindo OA, particularmente das articulações que mais suportam o peso do organismo, como os joelhos, sendo o principal fator de risco individual para este sítio, ganhando inclusive da hereditariedade (VAN SAASE et al, 1988).

Classicamente a evolução da OA é dividida em 3 estágios. No estágio 1 ocorreria uma fragmentação proteolítica da matriz cartilaginosa, o metabolismo do condrócito seria alterado levando a um aumento da produção de enzimas como as metaloproteinases (MMPs), entre elas a colagenase e estromelina que destruiriam a matriz cartilaginosa. No estágio 2 ocorreria liberação de proteoglicanas e fragmentos de colágeno para o interior do líquido sinovial e finalmente no estágio 3 estes produtos da cartilagem induziriam uma resposta inflamatória crônica na sinóvia, havendo produção por macrófagos sinoviais de citocinas, como interleucina-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), estas poderiam difundir-se para o interior da cartilagem, onde destruiriam tecidos ou estimulariam os condrócitos a

produzirem mais MMPs (LOZADA & ALTMAN, 2003; DICESARE & ABRAMSON, 2005).

O metabolismo da matriz da cartilagem articular normal é regulado pelos condrócitos, com um estrito balanço entre síntese e degradação. A atividade catabólica e anabólica é regulada por fatores, como o estresse mecânico interagindo com a matriz extracelular e a produção de mediadores inflamatórios. Diferentes fatores, tais como citocinas, enzimas degradadoras e quimiocinas podem contribuir para as modificações observadas na OA, inclusive no osso, como: esclerose subcondral, aumento da síntese do colágeno tipo I e formação de osteófitos (VERGUNST et al, 2005).

Várias articulações podem ser acometidas pela doença, como o joelho, que é a mais frequentemente comprometida. A OA de joelhos (gonartrose) é geralmente secundária à obesidade, alterações de alinhamento, lesões meniscais e traumas, sendo característica, nessa articulação, a presença de crepitação aos movimentos, detectado pela palpação da articulação ao realizar flexão e extensão. Sabe-se que 52% da população adulta acima de 40 anos apresenta sinais radiográficos de OA de joelhos e, desses, 20% com quadro moderado ou avançado. Além dos joelhos, as articulações coxo-femorais, as interfalangeanas da mão, a coluna cervical e lombar são outras articulações frequentemente acometidas pela OA. Antes dos 50 anos a OA predomina nos homens na maioria das articulações, após esta idade as mulheres apresentam um maior envolvimento de mãos, pés e joelhos em relação aos homens (SUN et al, 2007).

O diagnóstico dessa doença depende basicamente da avaliação clínica, complementada por métodos de imagem, inicialmente a radiografia das articulações, podendo quando necessário ser indicados outros exames como a ultrassonografia e a ressonância magnética nuclear.

O tratamento da OA visa o alívio dos sintomas e à melhora da qualidade de vida do paciente, os objetivos do tratamento podem ser atingidos por meio de um conjunto de medidas, tais como educação do paciente e de sua família, medicamentos, abordagem psicológica, medidas fisioterápicas e cirurgia nos casos de doença mais avançada (SARZI-PUTTINI et al, 2005). A terapêutica medicamentosa habitual baseia-se, principalmente, no emprego de analgésicos e antiinflamatórios não esteroidais, cujos resultados no controle evolutivo da doença não têm sido satisfatórios, atuando apenas nos sintomas da doença. Alguns estudos mostram o papel de fármacos que não são aceitos de maneira unânime, como: glicosamina isoladamente ou associada a condroitina (CLEGG et al, 2006) e da diacereína (RINTELEN et al, 2006), no tratamento da OA de joelhos, entretanto os resultados ainda são



insuficientes para o uso em todos os casos. Poucos trabalhos evidenciam uma resposta clínica ao uso de drogas anti-reumáticas de ação lenta como os antimaláricos no tratamento da OA (BRYANT et al, 1995).

Atualmente dois antimaláricos são utilizados para o tratamento de doenças reumáticas, a cloroquina e a hidroxicloroquina (HCQ), a eficácia clínica dessa última na terapia de várias enfermidades reumáticas, entre elas o lúpus eritematoso sistêmico, vem sendo confirmada pela literatura médica há alguns anos (RYNES, 1997).

Durante a fase aguda e inflamatória da OA, o uso dos analgésicos e antiinflamatórios apresenta uma resposta inicialmente satisfatória, mas que não é sustentada. Dessa forma, o emprego da HCQ pode vir a se constituir em uma opção terapêutica, principalmente naquelas formas em que há acometimento erosivo radiologicamente ou inflamatório do ponto de vista clínico.

O tratamento cirúrgico através de substituição da articulação do joelho por prótese, reservada para os casos sem resposta clínica, constitui o método mais efetivo para o controle da dor e melhora da função no estágio final da doença. Nos Estados Unidos, aproximadamente 431.000 cirurgias são realizadas anualmente (KIM et al, 2008).

## 2 FUNDAMENTOS E REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Osteoartrite: uma doença do osso subcondral, da cartilagem e da sinóvia.

As alterações histopatológicas encontradas na OA, são caracterizadas por destruição da cartilagem com redução do espaço articular, formação de osteófitos e esclerose subcondral. A maioria dos especialistas acredita que a lesão inicial ocorreria na cartilagem hialina com posterior alteração do osso subcondral e formação de osteófitos (SUN et al, 2007; GOLDRING & GOLDRING, 2007). Apesar do conhecimento de um envolvimento global da cartilagem articular, membrana sinovial e osso subcondral na patogenia da OA, uma questão permanece: as alterações existentes no osso subcondral seriam a causa ou a consequência da degeneração da cartilagem articular? ROGERS et al, (2004) propuseram que a OA poderia ser uma doença inicialmente do osso subcondral, este grupo concluiu que a lesão do osso seria decorrente do estresse mecânico proporcionado à articulação.

A cartilagem articular hialina é um tecido altamente especializado que protege o osso das articulações diartrodiais da sobrecarga de peso e impacto, apresentando capacidade muito pequena de reparo e regeneração. A matriz extracelular da cartilagem articular consiste de uma cadeia contendo predominantemente fibras de colágeno e proteoglicanos (STEINERT et al, 2007). A Cartilagem articular normal é um tipo especial de cartilagem hialina caracterizada por sua aparência translúcida, é um tecido aneural e avascular, nutrido por difusão da circulação do osso subcondral bem como do fluido sinovial. A água corresponde a mais de 70% da constituição da cartilagem e os condrócitos compreendem somente 1 a 2% do seu volume total. Acima de 90% do peso seco da cartilagem é formado de dois componentes: colágeno e grande agregado de proteoglicanos ou agregano (GOLDRING & GOLDRING, 2005). A maioria do colágeno é do tipo II (> 90%), que perfaz até 50 a 60% do peso seco da cartilagem. O colágeno forma uma rede de fibras que resulta no modelo e forma do tecido cartilaginoso (GOLDRING & GOLDRING, 2005).

Os proteoglicanos compõem a segunda maior porção da cartilagem articular, são grandes agregados supramoleculares com peso molecular de 2-3 milhões kD. O agregado de proteoglicanos consiste de um filamento central de ácido hialurônico, no qual múltiplos

monômeros de proteoglicanos (contendo principalmente sulfato de queratano e sulfato de condroitina) são unidos de forma não covalente por uma proteína de ligação. A água é mantida na cartilagem por sua interação com os agregados da matriz de proteoglicanos (GOLDRING & GOLDRING, 2005).

A cartilagem articular apresenta pouca capacidade de regeneração e o aumento desta deve ser considerado como potencial alvo no tratamento da OA. A extensão do reparo intrínseco da cartilagem depende da profundidade da lesão. Regeneração de lesões superficiais ocorre à partir dos condrócitos remanescentes, e a síntese de componentes específicos da matriz cartilaginosa pode ser aumentada por fatores de crescimento e diferenciação como: Fator de crescimento de fibroblastos (FGF) e proteína morfogenética para o osso (BMP). Defeitos parciais normalmente não são regenerados por causa da não migração dos condrócitos, pois não há acesso vascular para células progenitoras. Entretanto, após defeitos profundos com lesão do osso subcondral, ocorre resposta vascular, incluindo sangramento, formação de coágulo de fibrina e inflamação que permite a invasão celular. A lesão torna-se tecido de granulação, com troca por fibrocartilagem, mas raramente por cartilagem hialina verdadeira (HUNZIKER, 1999; STEINERT et al, 2007). Histologicamente a degradação de proteoglicanos ocorre inicialmente e as fibras colágenas são lesadas subsequentelemente levando a laceração da cartilagem articular. O agrecano que é o principal proteoglicano da cartilagem articular é susceptível à degradação por uma variedade de proteinases, incluindo metaloproteinases da matriz (estromelinas e gelatinases), agrecanases e catepsinas. O colágeno seria degradado pelas colagenases (GOLDRING, 2000b; OKADA, 2005).

A perda do balanço entre a síntese e a degradação de proteoglicanos é um importante aspecto na patogênese da lesão da cartilagem, existindo uma deficiência de inibidor tecidual de MMP (TIMP) na cartilagem com OA (DICESARE & ABRAMSON, 2005).

Embora sejam sugeridas que as alterações do osso subcondral estejam intimamente relacionadas ao processo de OA, ao contrário de serem apenas consequência da doença, uma questão não está clara, se estas alterações induzem ou participam na progressão da doença. O papel exato da remodelação do osso subcondral e da formação de osteófitos, que são manifestações bem características da OA, permanecem desconhecidas.

Para RADIN & ROSE, 1986, o início e progressão do dano articular seriam fenômenos distintos, um dos mecanismos da lesão inicial seria o enrijecimento excessivo do osso subcondral ocasionado por alterações mecânicas sobre a articulação comprometida e a

progressão da lesão da cartilagem articular dependeria deste enrijecimento prévio do osso subcondral.

Na OA o aumento da espessura do osso subcondral é causado por maior metabolismo, caracterizado por síntese aumentada de colágeno do tipo I e de mediadores inflamatórios pelos osteoblastos. A presença de canais e fissuras entre cartilagem e osso de uma articulação acometida por OA, possibilitaria a via para a ocorrência de sinalização entre estes dois compartimentos. Múltiplos fatores estão envolvidos na patogênese da OA, sendo provável que o fator genético associado à idade e alterações mecânicas possam ser os responsáveis principais para o surgimento e progressão desta doença (GOLDRING & GOLDRING, 2007). O que é demonstrado por estes autores na figura 1.

Atualmente a OA é considerada uma doença na qual haveria uma falência ou insuficiência articular global em que participam todas as estruturas articulares, desde a cartilagem até tendões, cápsula e ligamentos, tendo especial importância a interação entre três elementos: cartilagem hialina, osso subcondral e membrana sinovial, esta última especialmente nas fases mais avançadas (CASTAÑEDA SANZ et al, 2006).

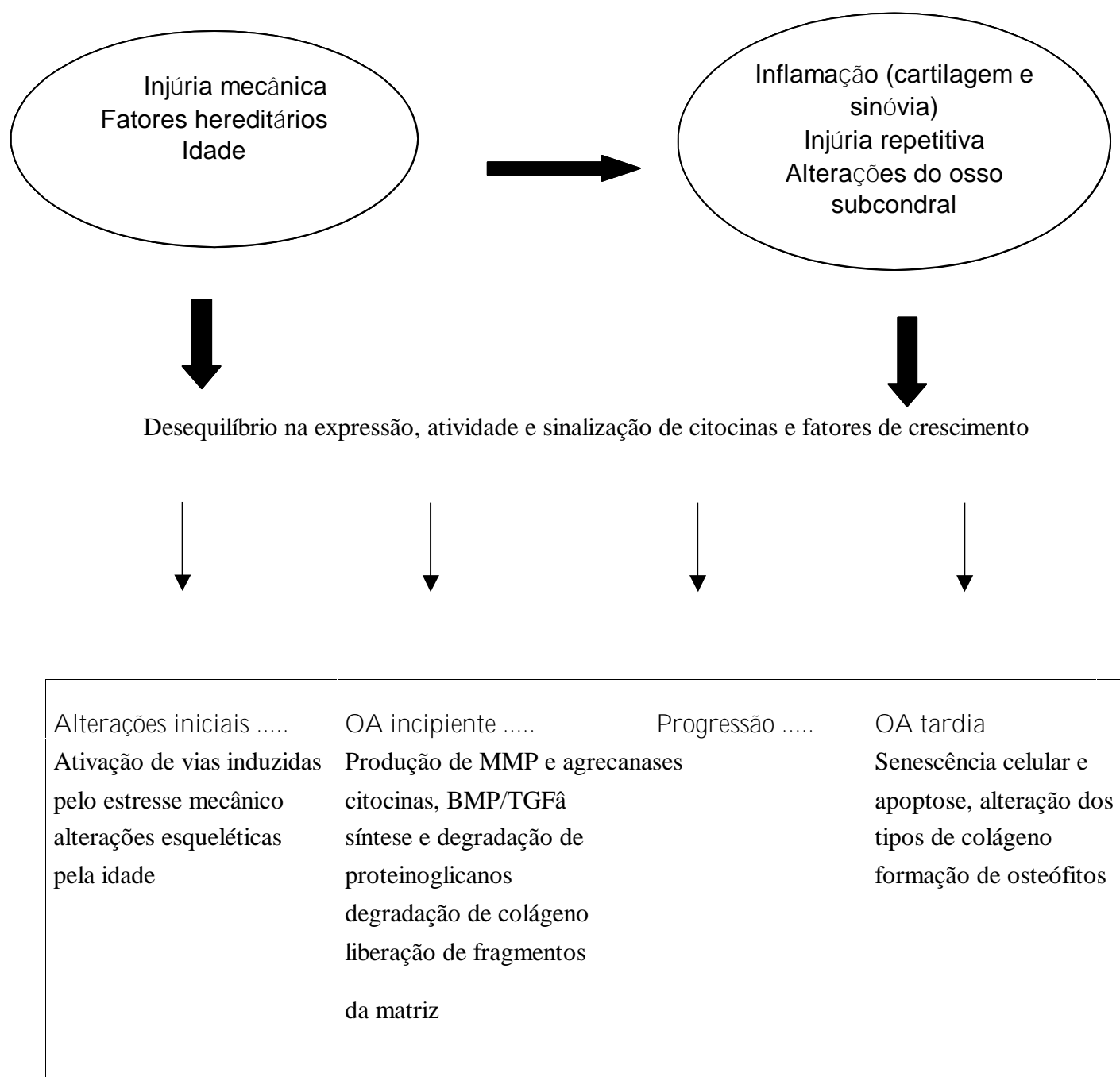


Figura 1 – Eventos envolvidos no início e progressão da OA (GOLDRING & GOLDRING, 2007).

## 2.2 Osteoartrite: uma doença inflamatória

A OA é uma doença crônica que progride lentamente para a destruição da cartilagem articular, é resultante da falha do condrócito em manter o balanço entre síntese e degradação da matriz extracelular, atualmente está bem documentado tratar-se de uma doença inflamatória (ATTUR et al, 2002; GOLDRING & BERENBAUM, 2004; ROMAN-BLAS & JIMENEZ, 2006). Resposta inflamatória na membrana sinovial causada diretamente por alteração biomecânica ou a produtos de degradação da cartilagem articular pode contribuir para a progressão da doença (MYERS et al, 1990; SMITH et al, 1997). Entretanto, o maior evento na patogênese da OA, está localizado no interior da cartilagem, existem fortes evidências favoráveis a um papel importante de citocinas pró-inflamatórias como: interleucina-  $1\beta$  (IL- $1\beta$ ) e TNF- $\alpha$  (GOLDRING, 2000a). Condrócitos podem produzir IL- $1\beta$  em concentrações que induzem a expressão de MMPs e agreganases (GOLDRING & BERENBAUM, 2004).

O fator indutor inicial para o aumento do catabolismo da cartilagem não foi identificado. Potenciais estímulos incluem: estresse mecânico e produtos de degradação da matriz extracelular, incluindo fragmentos de fibronectina, os quais estimulam a produção pelos condrcitos de proteinases que degradam a matriz (GOLDRING, 2000b).

Em adição ao efeito catabólico, IL- $1\beta$  e TNF- $\alpha$  também exercem efeitos adversos sobre a atividade de síntese dos condrcitos, inibindo a síntese de proteoglicanos e colágeno do tipo II, importantes constituintes da cartilagem articular (SAKLATVALA, 1986; GOLDRING & GOLDRING, 2004).

Além dos efeitos citados, a IL- $1\beta$  e o TNF- $\alpha$  apresentam um evidente papel no estímulo do fator de transcrição nuclear kappa-B (NF- $\kappa$ B), embora este fator de transcrição participe exercendo um papel benéfico em situações fisiológicas, a sua regulação inapropriada tem sido implicada em várias doenças incluindo artrite reumatóide (AR) e OA. Em condrcitos, IL- $1\beta$  e TNF causam aumento na atividade do NF- $\kappa$ B resultando em indução da expressão de agreganase-1 e agreganase-2 com conseqüente aumento da degradação de proteoglicanos (ROMAN-BLAS & JIMENEZ, 2006).

Tem sido descrito que o NF- $\kappa$ B regula mais que 150 genes, incluindo aqueles envolvidos na imunidade, inflamação, anti apoptose e proliferação celular. O NF- $\kappa$ B regula

positivamente a codificação de genes para diversas citocinas, como: TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-2, interferon gamma (IFN- $\gamma$ ), moléculas de adesão, quimiocinas além de induzir determinadas enzimas como: ciclooxigenase 2 (COX-2) e sintase do óxido nítrico induzida (iNOS), (YAMAMOTO & GAYNOR, 2004).

### 2.3 Osteoartrite e obesidade

Obesidade e OA coexistem e são um problema crescente na população, à medida que a população envelhece, as duas doenças se tornam mais prevalentes. A população obesa no Brasil vem aumentando consideravelmente. Três grandes inquéritos populacionais realizados em nosso país indicam este aumento, e o último, datado de 1997, mostra uma prevalência de obesidade em adultos ( $\text{IMC} > 30 \text{ Kg/m}^2$ ) de 7% em homens e de 12,4% em mulheres (ACUNA & CRUZ et al, 2004).

O risco de OA de joelhos aumenta aproximadamente 15% para cada  $\text{Kg/m}^2$  adicional acima de 27 (ANDERSON & FELSON, 1988). Aumento do IMC até mesmo dentro da faixa normal (até 25) é associado com elevação da taxa de OA de joelhos. A sobrecarga de peso e o mau alinhamento articular, que ocorre em cerca de 50% dos obesos, resultam em piora da degeneração articular, além destes indivíduos apresentarem alteração da postura, da marcha e em geral redução da realização de atividades físicas (DI CESARE & ABRAMSON, 2005). Entretanto, é possível que um fator metabólico possa contribuir para a piora da OA, visto que mesmo articulações que não suportam peso, como as interfalangeanas das mãos, apresentam a obesidade como um fator de risco (FELSON, 2004; HUNTER & FELSON, 2006). Devido a esta particularidade, a associação entre obesidade e OA de mãos é intrigante para o entendimento de como a obesidade poderia atuar na causa deste tipo específico de OA. Esta importante observação implica na hipótese de um fator metabólico e não somente mecânico na patogênese desta doença (FELSON & CHAISSON, 1997).

Recentemente, surgiram evidências que o tipo de célula dominante no tecido adiposo, o adipócito, apresenta a propriedade de sintetizar e liberar moléculas pró-inflamatórias, e neste grupo estariam incluídos o  $\text{TNF-}\alpha$ , IL-6, quimiocinas como MCP-1 e substâncias chamadas adipocitocinas, entre elas a adiponectina, a leptina e a resistina, o que reflete a função imunológica do tecido adiposo (EHLING et al, 2006).

A adiponectina poderia estar envolvida no processo inflamatório da OA, contribuindo para agravamento deste processo. EHLING et al. (2006), mostraram que adiponectina estimula a produção por fibroblastos sinoviais, de mediadores com potencial de destruição articular, como: IL-6 e pró- MMP-1, entretanto, outros autores como CHEN et al (2006), demonstraram que a adiponectina estaria envolvida na proteção da cartilagem



articular por regular favoravelmente a síntese de TIMP-2 por condrócitos e negativamente a indução de MMP-13 por IL-1 $\beta$ .

LAGO et al. (2008b), mostraram em seu estudo que a adiponectina induziria em condrócitos humanos a síntese de mediadores que ocasionaria a degeneração da cartilagem articular, como: óxido nítrico, IL-6, MCP-1, MMP-3 e MMP-9.

DUMOND et al. (2003), publicaram o primeiro estudo cujo objetivo era investigar o papel da leptina nas alterações da cartilagem articular em OA. Avaliando o líquido sinovial e cartilagem de onze pacientes chegaram a algumas conclusões, entre elas: a detecção de leptina no líquido sinovial nestes pacientes era correlacionada ao IMC, o aumento da expressão de leptina foi mais proeminente nas áreas de maior lesão da cartilagem, enquanto em áreas de cartilagem normal, poucos condrócitos produziam esta adipocitocina e finalmente encontraram que osteófitos obtidos de joelhos exibiam alta expressão de leptina.

A leptina é um polipeptídeo descoberto em 1995 que se comporta como hormônio e citocina exercendo um papel não somente no armazenamento e utilização de energia, mas também sendo reconhecida por regular funções neuro-endócrinas, angiogênese, formação óssea e reprodução, consistindo num elo entre o sistema neuro-endócrino e imunológico. Dados recentes tem indicado um papel regulador da leptina no sistema imune similar à função de uma citocina pró-inflamatória. A Leptina pode ativar monócitos, células dendríticas, macrófagos e estimular a produção de citocinas do tipo Th1 (LAM & LU, 2007).

LAGO et al, 2008a, demonstraram aumento dos níveis séricos de leptina em pacientes com artrite reumatóide. Este aumento poderia estar envolvido na alteração do balanço entre citocinas Th1 e Th2, por outro lado, uma deficiência de leptina promoveria uma resposta Th2, tendo um papel de proteção em relação a artrite reumatóide (LAM & LU, 2007).

De acordo com os dados atuais, o condrócito seria a principal estrutura articular relacionada com a produção de leptina, além de expressar o receptor OB-Rb da leptina (SCHÄFFLER et al, 2006). Para PRESLE et al, 2006, os altos níveis de leptina produzidos pelos osteófitos poderiam indicar um papel para esta adiponectina nas alterações estruturais e biomecânicas encontradas na OA.

## 2.4 Tratamento atual da osteoartrite

Embora a OA, seja uma doença de alta prevalência, não temos na atualidade um tratamento curativo, vários fármacos são utilizados, entretanto com resultados controversos.

Em relação ao tratamento não farmacológico, a redução do peso e a prática de exercícios adequados que não sobrecarreguem a articulação comprometida são alvos necessários (BENNELL & HINMAN, 2005; JUNI et al, 2006).

Da abordagem farmacológica, é importante evitar o super tratamento ou o tratamento com múltiplas drogas, já que os pacientes são idosos na sua maioria. O paracetamol é o analgésico de escolha para o quadro de dor leve a moderada, ALTMAN et al. (2007), demonstraram sua eficácia e tolerabilidade em pacientes com OA de joelhos na dose aproximada de 3g/ dia.

Na falha do paracetamol, os antiinflamatórios não esteroidais (AINES), seriam as drogas utilizadas para o alívio do quadro álgico, entretanto com importantes efeitos adversos, principalmente na faixa etária acometida pela OA. DOUGADOS (2006b) considera os AINES como drogas necessárias para a manutenção de uma adequada qualidade de vida para os pacientes com dor severa e crônica.

Os opióides são analgésicos que podem ser utilizados isoladamente ou associados aos analgésicos não opióides ou AINES para o tratamento de dor intensa, AVOUAC et al (2007), demonstraram a eficácia destes compostos em uma meta-análise onde o objetivo era demonstrar o efetivo efeito analgésico, a melhora funcional e a segurança.

Quanto aos glicocorticóides, apesar do seu potente efeito antiinflamatório e atuação em múltiplas vias do processo inflamatório, sua indicação ficaria restrita ao uso em injeção intra articular para melhora sintomática, que teria uma duração em torno de 3 semanas (ALTMAN et al, 2000; JORDAN et al, 2003; ROSKOS, 2005).

Todas as drogas citadas anteriormente atuam de forma rápida e, sobretudo no processo álgico, com a terminologia de drogas sintomáticas de ação lenta (SYSADOA) ou drogas modificadoras de doença (DMOADs), foram denominados os fármacos que teriam um início de ação lento e que além do efeito sintomático teriam também um possível mecanismo de modificação estrutural (DOUGADOS, 2006a). Fazem parte desta classe o sulfato de glicosamina associado ou não ao sulfato de condroitina, a diacereína, os insaponificáveis de abacate e soja e o ácido hialurônico. São fármacos que apresentam incertezas quanto a eficácia, aprovados na Europa pela *European Medicines Agency* (EMA) e recomendados

pela *European League Against Rheumatism* (EULAR), mas com a exceção do ácido hialurônico, não aprovados como medicamentos para uso na OA pela agência norte americana *Food and Drug Administration* (FDA), nem recomendados pelo *American College of Rheumatology* (ACR), (ALTMAN et al, 2000, JORDAN et al, 2003). O ácido hialurônico tem indicação para uso intra-articular, com uma atividade considerada modesta (DIVINE et al, 2007). SCHUMACHER et al (2006) não evidenciaram em estudo de líquido sinovial, nem em biópsia de membrana sinovial qualquer alteração histopatológica após uso de hialuronato de sódio intra-articular administrado semanalmente por 5 semanas. Não existe na atualidade uma unanimidade quanto ao uso da diacereína, sulfato de glicosamina ou associação sulfato de glicosamina e sulfato de condroitina, sendo encontrados relatos favoráveis e desfavoráveis na literatura (PAVELKÁ et al, 2002; CLEGG et al, 2006; JÜNI, 2006; DOUGADOS, 2006a; FELSON & KIM, 2007; LOUTHRENOO et al, 2007; REGINSTER et al, 2007; REICHENBACH et al, 2007).

TANKÓ et al, (2008) consideram a possibilidade da reposição de estrogênio ser benéfica em mulheres na fase inicial pós menopausa visando a prevenção de OA atuando através da inibição da degradação da cartilagem articular, entretanto, concluem que mais estudos são necessários para este uso.

A substituição da articulação com prótese deve ser considerada em pacientes com evidência radiográfica de OA que apresentem dor refratária ao tratamento clínico e incapacitação funcional (JORDAN et al, 2003). Outras possibilidades de tratamento, visando a regeneração da cartilagem articular, tem apresentado resultados incertos, como o transplante autólogo de condrócitos e de células mesenquimais, novas evidências são aguardadas para avaliação real do benefício destas técnicas (STEINERT et al, 2007).

## 2.5 Utilização da hidroxicloroquina em reumatologia

Os antimaláricos têm sido utilizados no tratamento das doenças reumáticas há mais de um século, dois deles são os mais empregados: a cloroquina e a HCQ. Embora um dos principais usos seja para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico, podem ser obtidos resultados também no reumatismo palindrômico, nas lesões cutâneas da dermatomiosite e na síndrome de Sjögren (RYNES, 1997). Apesar de um grande número de efeitos adversos listados, os antimaláricos são consideradas drogas relativamente seguras. FELSON et al (1990), revisando 71 estudos, encontraram poucas interrupções destas medicações por toxicidade em relação a outras drogas remissivas de ação lenta (DMARDs). Toxicidade retiniana continua a ser o efeito mais temido e a HCQ nas doses de 400mg/dia é mais segura que a cloroquina nas doses de 250mg/dia (RYNES, 1997). RYNES & BERNSTEIN (1993), revisando toda a literatura até a data de fechamento do estudo, encontraram apenas 18 casos relatados de perda visual em pacientes utilizando HCQ, a maioria em doses superiores ao que é recomendado.

MAVRIKAKIS et al (2003), concluíram em seu estudo que dificilmente os pacientes utilizando doses usuais diárias de hidroxicloroquina (6.5mg/kg/dia) apresentarão efeitos oftalmológicos sérios no intervalo inferior a 6 anos, entretanto recomendam o acompanhamento anual. Na literatura, quando o paciente atinge dose cumulativa de 100g (aproximadamente 8 meses de uso de HCQ na dose de 400mg/dia) é considerada a indicação para exames oftalmológicos regulares ( RÜTHER et al, 2007).

Quanto ao mecanismo de ação, os antimaláricos apresentam uma variedade grande de mecanismos propostos, entre eles: possibilidade de interferência com a produção de auto anticorpos, decréscimo da proliferação de linfócitos, alteração do processamento de antígenos pelos macrófagos e redução da produção de citocinas (FOX, 1993; FOX, 1996; RYNES 1997). Recentemente KALIA & DUTZ (2007) propuseram um novo mecanismo de ação dos antimaláricos através da inibição de receptores “*toll-like*” (TLRs).

## 2.6 Possibilidade de uso da hidroxicloroquina em osteoartrite

Apesar de ter um papel relevante em doenças potencialmente graves e com intenso processo inflamatório como o lúpus eritematoso sistêmico, os antimaláricos não são recomendados pelo ACR ou EULAR para o tratamento da OA. Segundo a Diretriz Brasileira para o diagnóstico e tratamento da OA (COIMBRA et al, 2003), existe a seguinte recomendação “A cloroquina vem sendo utilizada em vários serviços brasileiros, com base na experiência pessoal dos especialistas, mostrando bons resultados. A indicação inicial foi para OA erosiva de mão e, posteriormente, passou a ser usada em outras formas da doença. Por tratar-se de droga com efeitos colaterais e que requer acompanhamento profilático para evitá-los, deverá apenas ser manuseada por profissionais treinados”.

Os relatos de uso dos antimaláricos em OA, são escassos na literatura, (BRYANT et al, 1995), utilizando HCQ para o tratamento de OA erosiva de mãos não responsiva a AINES, encontraram resposta clínica em 6 pacientes de um total de 8 estudados.

Embora não relatado, muitos reumatologistas utilizam os antimaláricos no tratamento da OA, baseando-se inclusive na ocorrência de um processo inflamatório, entretanto sem termos na literatura estudos controlados e randomizados envolvendo um grande número de pacientes.

## 2.7 Quimiocinas: considerações gerais

As quimiocinas são proteínas mediadoras da migração celular produzidas por uma variedade de tipos celulares (principalmente monócitos, macrófagos e células endoteliais), ligam-se a receptores acoplados a proteína G e causam alterações conformacionais que resultam no estímulo de vias de sinalização envolvidas na ativação e migração celular. Embora as quimiocinas participem de processos benéficos ao indivíduo, sua regulação inapropriada pode contribuir para a causa de muitas doenças (ALLEN et al, 2007). Atualmente são conhecidas aproximadamente 50 quimiocinas e 20 receptores. Tradicionalmente as quimiocinas e seus receptores foram divididos dentro de quatro famílias (CXC, CC, XC e CX3C) com base no padrão de resíduos de cisteína (C representa cisteína e X/X3 representa um dos três amino ácidos não cisteína). Em 2000, um sistema de nomenclatura foi introduzido pelo qual cada ligante e receptor são identificados por sua subfamília e recebe um número identificador, por exemplo, CCL2 refere a quimiocina ligante da subfamília CC, número 2. Similarmente, os receptores de CCL2 são denominados CCR2 (ONUFFER & HORUK, 2002; ALLEN et al, 2007).

Outra classificação de quimiocinas é baseada no critério funcional: quimiocinas inflamatórias são expressas pelos leucócitos circulantes e outras células somente sob ativação, enquanto quimiocinas homeostáticas existem constitutivamente. As quimiocinas induzidas são expressas a partir do estímulo de mediadores inflamatórios como: TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , produtos microbianos ou trauma. Estas quimiocinas têm papel na imunidade inata e adaptativa em resposta a infecções, danos teciduais e outras anormalidades. Esta expressão é temporária, até a resolução do processo. As quimiocinas homeostáticas coordenam a contínua migração basal de células necessárias para a função do sistema imune (ALLEN et al, 2007).

Quanto aos receptores de quimiocinas, todos são de localização transmembrana, cada um deles liga-se apenas à subfamília correspondente, porém alguns são capazes de ligar-se com alta afinidade, a até oito membros da subfamília correspondente. Desta forma, uma determinada quimiocina pode ligar-se a vários receptores diferentes de quimiocinas de um único tipo e traduzir seu sinal (ONUFFER & HORUK, 2002; ALLEN et al, 2007).

As quimiocinas estão relacionadas a varias doenças e as tabelas 1 e 2 mostram a participação destas diversas famílias, receptores envolvidos e doenças relacionadas.

Tabela 1 - Família de quimiocinas CC, seus receptores e respectivas doenças relacionadas

Receptor	Quimiocina ligante	Células que as expressam	Doença relacionada
CCR1	CCL3 (MIP-1á), CCL5 (RANTES)	Células T, monócitos, eosinófilos	Artrite reumatóide
	CCL7 (MCP-3), CCL14 (HCC1)	basófilos	esclerose múltipla
CCR2	CCL2 (MCP-1), CCL8 (MCP-2)	Monócitos, células dendríticas e	Aterosclerose, artrite reu-
	CCL7 (MCP-3), CCL13 (MCP-4)	células T de memória	matóide, esclerose múltipla,
	CCL16 (HCC4)		diabetes mellitus
CCR3	CCL11 (eotaxin), CCL13 (eotaxin-2)	Eosinófilos, basófilos, plaquetas	Asma e rinite
	CCL8 (MCP-2), CCL13 (MCP-4)		
CCR4	CCL17 (TARC), CCL22 (MDC)	Células T (Th2), células dendríticas, basófilos, macrófagos, plaquetas	Infestações parasitárias rejeição enxerto
CCR5	CCL3 (MIP-1á), CCL4 (MIP-1â)	Células T, monócitos	HIV-1, rejeição a
	CCL5 (RANTES), CCL11 (eotaxin)		transplante
	CCL14 (HCC1), CCL16 (HCC4)		
CCR6	CCL20 (MIP-3â, LARC)	Células T (reguladora e memória)	Asma
		Células B e células dendríticas	
CCR7	CCL19 (ELC), CCL21 (SLC)	Células T, células dendríticas	Transporte de células T e dendríticas para os linfonodos
CCR8	CCL1 (1309)	Células T (Th2), monócitos	Migração de células
		Células dendríticas	dendríticas para os formação de granuloma
CCR9	CCL25 (TECK)	Células T	Doença inflamatória intestinal
CCR10	CCL27 (CTACK), CCL28 (MEC)	Células T	Migração de células

CHARO & RANSOHOFF, (2006).

Tabela 2 - Família de quimiocinas CXC, CX3C e C, seus receptores e respectivas doenças relacionadas

Receptor	Quimiocina ligante	Células que as expressam	Doença relacionada
CXCR1	CXCL8 (interleucina-8), CXCL6 (GCP2)	Neutrófilos, monócitos	Doença inflamatória pulmonar, DPOC
CXCR2	CXCL8, CXCL1 (GRO $\alpha$ ), CXCL2 (GRO $\beta$ ), CXCL3(GRO $\gamma$ ), CXCL5 (ENA-78), CXCL6)	Neutrófilos, monócitos células endoteliais	Doença inflamatória pulmonar, DPOC
CXCR3-A	CXCL9 (MIG), CXCL10 (IP-10), CXCL11 (I-TAC)	Células helper do tipo 1, células mesangiais	Doenças inflamatórias da pele, esclerose Múltipla, rejeição de Transplantes
CXCR3-B	CXCL4 (PF-4), CXCL9 (MIG), CXCL10 (IP-10), CXCL11 (I-TAC)	Células endoteliais, células neoplásicas	Angiostático para o crescimento tumoral
CXCR4	CXCL12 (SDF-1)	Amplamente expresso	Metástases tumorais
CXCR5	CXCL13 (BCA-1)	Células B, Células T	Formação de células B
CXCR6	CXCL16 (SR-PSOX)	Células T CD8+, células “natural killer”, Células T CD4+	Doença hepática inflamatória, aterosclerose
CX3CR1	CX3CL1	Macrófagos, células endoteliais	Aterosclerose
XCR1	XCL1, XCL2	Células T, células “natural Killer”	Artrite reumatóide nefropatia por IgA

CHARO & RANSOHOFF, (2006).



## 2.8 Papel das quimiocinas nas doenças inflamatórias e na osteoartrite

O primeiro relato da expressão de receptores de quimiocinas em condrócitos foi feito por BORZI et al, 2000, que demonstraram a interação destes receptores com os respectivos ligantes (MCP-1 e RANTES) resultando no aumento da liberação de MMP-3.

Conforme demonstrado anteriormente (tabelas 1 e 2), as quimiocinas tem sido implicadas em uma variedade de doenças com componente inflamatório proeminente. Por exemplo, níveis elevados de quimiocinas CC, particularmente CCL2, CCL3 e CCL5 coincidem com o recrutamento de monócitos e células T para o interior do tecido sinovial na articulação de pacientes com AR. Inflamação também é o fator primordial na asma, na qual a quimiocina CCL11 (eotaxin) e seu receptor, CCR3, contribuem para o recrutamento de eosinófilos para o pulmão. Outro exemplo onde as quimiocinas podem mediar mobilização celular e inflamação ocorre na psoríase (CHARO & RANSOHOFF, 2006).

Existe vasto relato na literatura da expressão de múltiplas quimiocinas em outras doenças que cursam com inflamação tecidual, como: esclerose múltipla, lúpus eritematoso, colite ulcerativa e doença de Crohn, inflamação pulmonar em bronquite crônica, sarcoidose e na inflamação vascular que caracteriza a aterosclerose. Vários receptores para quimiocinas inflamatórias, CCR1, CCR2, CCR5 e CXCR3 em particular, são regularmente detectados em tais doenças, enquanto a expressão de CCR3 tende a ser restrita a doenças alérgicas e os receptores de IL-8, CXCR1 e CXCR2 são mais freqüentemente encontrados em inflamação aguda (BAGGIOLINI, 2001).

O papel das quimiocinas no recrutamento de leucócitos para articulações inflamadas está bem estabelecido, entretanto, atualmente é reconhecido que os condrócitos (quando ativados por citocinas pró-inflamatórias incluindo IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-17 e IL-18) podem expressar várias quimiocinas e receptores que vão atuar no sentido do catabolismo da cartilagem (GOLDRING, 2000a). Um estudo recente, mostra a expressão abundante de uma ampla variedade de quimiocinas inflamatórias e receptores de quimiocinas em amostras de tecido sinovial e sangue periférico de pacientes com AR, OA e artrite reativa (HARINGMAN et al, 2006).

Uma comparação da expressão de quimiocinas e seus receptores na cartilagem de indivíduos sadios e em pacientes com OA, mostrou que condrócitos humanos expressam uma grande variedade de receptores de quimiocinas, CCR1, CCR2, CCR3, CCR5 e para IL-8. CXCR1 e CXCR2 foram detectados em células de articulações normais e com artrite (BAGGIOLINI, 2001). In vitro a estimulação de condrócitos normais ou com OA, com IL-1 leva a aumento da

expressão de RANTES/CCL5, esta quimiocina por sua vez aumenta a produção de metaloproteinases e perda de proteoglicanos nos condrócitos (VERGUNST et al, 2005).

Na OA, como visto anteriormente, existem dúvidas se a alteração óssea ocorre antes, depois ou ao mesmo tempo que as alterações da cartilagem articular. Tem sido sugerido que células ósseas estão aptas para influenciar o metabolismo da cartilagem. Em osso com OA a co-expressão de CXCR4 e CXCR5 e seus ligantes SDF-1/CXCL12 e BCA-1/CXCL13, respectivamente, foi notada em áreas de remodelação óssea. Estes dados sugerem um papel para este complexo quimiocinas/receptores de quimiocinas na modificação óssea (VERGUNST et al, 2005).

HULEJOVÁ et al (2007) estudando pacientes com OA de quadril e indivíduos sadios encontraram dados interessantes. Neste estudo foi determinado os níveis de MMP-2, MMP-3, MMP-9, TIMP-1 e as citocinas TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-8 e IL-10 no soro, líquido sinovial e extratos de diferentes tecidos da articulação incluindo sinóvia, cartilagem e osso subcondral. Estes autores demonstraram que havia aumento na expressão de várias citocinas e MMPs em diferentes tecidos articulares dos pacientes com OA. Tanto a sinóvia como a cartilagem evidenciaram aumento de MMP-2, 3, 9 e IL-10, enquanto a expressão de IL-1 $\alpha$  foi maior em cartilagem e IL-8 em sinóvia, entretanto, neste estudo ficou evidenciado que todas as citocinas testadas, além de MMP-3, MMP-9 e TIMP-1 estavam predominantemente aumentadas no osso subcondral, demonstrando a importância deste tecido na patogênese da OA.

Embora edema articular não seja uma característica freqüente da OA, sinovite levando a derrame articular pode às vezes ser encontrada, causando dor e redução do movimento articular. HARINGMAN et al, 2006, estudando biópsia de tecido sinovial de pacientes com OA e sinais clínicos de artrite, observaram uma abundante expressão de CCR1, CCR5 e CXCR4.

As quimiocinas estão aptas a induzir a liberação de enzimas relevantes para o dano articular. A primeira enzima descoberta foi a N-acetyl- $\beta$ -D-glicosaminidase, que pode ter um papel na quebra de glicosaminoglicanos. HSU et al, 2004, demonstraram que a Eotaxin-1 tem sua expressão estimulada pelo tratamento com IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ , estudando cartilagem de humanos submetidos a prótese articular, notaram que a Eotaxin-1 estimula a expressão de seus próprios receptores que estão associados com artrite e degradação da cartilagem articular. YUAN et al, 2001, mostraram que condrócitos com OA expressam as quimiocinas MCP-1 e RANTES (que apresentam seus níveis aumentados por estímulo de IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ ), contribuindo para a inibição da síntese de proteoglicanos e aumento de seu catabolismo pelos condrócitos.

## 2.9 Variação dos níveis séricos de quimiocinas de acordo com a idade

Existe uma relação direta entre idade e o aumento da incidência de doenças crônicas. Com o envelhecimento é evidenciado um estado inflamatório crônico cujo mecanismo molecular é desconhecido atualmente. Dano celular aumentado por ativação de fatores de transcrição, como o NF- $\kappa$ B que regula a expressão de moléculas pró-inflamatórias, tem sido documentado em animais e indivíduos mais velhos em comparação aos mais jovens (SARKAR & FISHER, 2006).

GERLI et al, (2000), encontraram níveis séricos de MCP-1 aumentados em idosos saudáveis e mais baixos em jovens, enquanto RANTES aumentou exclusivamente em indivíduos com idade superior a 100 anos. Anteriormente, INADERA et al, (1999), estudando os níveis plasmáticos de MCP-1 em 405 indivíduos saudáveis com idade variando de 20 a 72 anos, demonstraram aumento desta quimiocina relacionado com a idade mais avançada. ANTONELLI et al (2006) avaliaram 164 indivíduos saudáveis com idade variando de 10 a 79 anos de idade e encontraram as quimiocinas IP-10 e MCP-1 aumentadas nos indivíduos mais idosos

Nos indivíduos idosos existe uma desregulação no sistema Th1/Th2, havendo um predomínio no sentido Th2. As citocinas IL-4 e IL-10 (Th2), são secretadas em maior quantidade nos idosos quando comparado aos jovens. Os leucócitos de pessoas idosas secretam maiores níveis de IL-1, IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$  após indução com lipopolissacarídeos em comparação aos leucócitos de indivíduos jovens. IFN- $\gamma$  (Th1) por sua vez é produzido em menor quantidade pelos linfócitos de indivíduos idosos (RINK et al, 1998), estes autores sugeriram que haveria uma disfunção no sistema imune das pessoas idosas, ocasionando uma resposta imunológica alterada na secreção de citocinas.

### 3 OBJETIVOS

O objetivo principal é demonstrar se a HCQ apresenta eficácia no tratamento da OA de joelhos sintomática e se existe interferência deste fármaco nas dosagens de quimiocinas séricas.

Os objetivos específicos são:

- Demonstrar se ocorre melhora clínica após o uso de HCQ em pacientes com OA de joelhos sintomática através da análise de parâmetros clínicos.
- Identificar as variações de concentrações séricas de quimiocinas e se estas alterações estão correlacionados com a modificação dos parâmetros clínicos e com a utilização do fármaco HCQ.

## 4 PACIENTES E MÉTODOS

### 4.1 Avaliação de parâmetros clínicos na osteoartrite

Dois grupos de pacientes com diagnóstico de OA sintomática de joelhos foram avaliados em estudo controlado por placebo, randomizado e duplo cego com duração de 16 semanas. Inicialmente 32 pacientes portadores de OA primária e sintomática de joelhos com pelo menos 1 ano de doença foram selecionados. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora com o número 235-039/2003 e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e foram submetidos a avaliação oftalmológica antes de serem incluídos no estudo, que deveria excluir qualquer contra indicação ao uso da HCQ.

Os pacientes foram recrutados no ambulatório de Reumatologia da Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora (SCMJF) e nos ambulatórios de Clínica Médica das Unidades Básicas de Saúde dos bairros Nossa Senhora das Graças e Benfica da Prefeitura Municipal de Juiz de Fora.

Os pacientes selecionados para o estudo foram submetidos a investigação diagnóstica para OA dos joelhos por meio de critérios clínicos e radiográficos estabelecidos pelo *American College of Rheumatology* (ACR), que estão especificados na tabela 3 (ALTMAN et al, 1986). Além da anamnese e exame físico os pacientes realizavam radiografias de joelhos em posição ortostática e incidência ântero-posterior.

Todos os pacientes apresentavam evidência clínica (dor no joelho por no mínimo 12 meses e na maioria dos dias durante os últimos 3 meses) e evidência radiográfica de OA. Ambos os grupos pertenciam às classes I, II e III da *American Rheumatism Association* (ARA), atualmente denominado, ACR (HOCHBERG et al, 1992). A gravidade radiográfica foi avaliada pela escala de Kellgren e Lawrence (K-L), (KELLGREN & LAWRENCE, 1957). Foram incluídos pacientes que apresentavam graus 2 e 3 desta escala (anexos).

Antes da intervenção farmacológica preconizada no estudo, os dois grupos foram submetidos a um período de duas semanas (*washout*), sem o uso de antiinflamatórios não esteroidais ou esteroidais ou fármaco relacionado ao tratamento da OA, sendo somente permitido a utilização do paracetamol.

Os pacientes foram alocados aleatoriamente em dois grupos e receberam frascos numerados com o código APS-309018 contendo 120 comprimidos de Sulfato de HCQ (Reuquinol®), ou numerados com o código APS-309019 contendo 120 comprimidos de placebo. A HCQ e placebo utilizados no estudo foram fornecidos sem custos financeiros pelo Laboratório APSEN Farmacêutica. Nem os pacientes nem o avaliador sabiam o que continha em cada frasco. Ambos os grupos poderiam associar paracetamol como medicação de resgate na dose máxima de 3g/dia conforme a intensidade do quadro álgico.

Os critérios de exclusão foram: presença de outras artropatias ou doença peri-articular, fibromialgia, presença de doenças auto-imunes, infiltração de glicocorticóides no joelho em estudo ou ácido hialurônico nos últimos 12 meses, uso de droga específica para OA (glicosamina, condroitina, diacereína) nos últimos 12 meses, uso de glicocorticóide oral nos últimos 3 meses, presença de insuficiência renal ou hepática. Os pacientes poderiam ter OA em outros sítios, desde que essas articulações não estivessem sintomáticas.

Os parâmetros para avaliar a resposta terapêutica foram baseados em dados clínicos, como a melhora da dor e mobilidade articular. Para isso, foram utilizados o Índice Algo-Funcional de Lequesne, a Escala Visual Analógica (EVA) e o WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*), empregados mensalmente até o término do estudo (anexos).

Tabela 3- Critérios Clínicos e Radiográficos do ACR para o Dagnóstico de OA.

CLÍNICO E RADIOGRÁFICO
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dor no joelho na maioria dos dias do último mês</li> <li>2. Osteófitos ao Raio X</li> <li>3. Líquido sinovial típico de osteoartrite</li> <li>4. Idade <math>\geq 40</math> anos</li> <li>5. Rigidez matinal <math>\leq 30</math> min</li> <li>6. Crepitação articular ao movimento</li> </ol> <p>(Admite-se OA quando estão presentes os itens: 1, 2 ou 1, 3, 5, 6 ou 1, 4, 5, 6)</p>
CLÍNICO
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dor no joelho na maioria dos dias do último mês</li> <li>2. Crepitação articular ao movimento</li> <li>3. Rigidez matinal <math>\leq 30</math> min</li> <li>4. Idade <math>\geq 38</math> anos</li> <li>5. Alargamento ósseo ao exame físico do joelho</li> </ol> <p>(Admite-se OA quando estão presentes os itens: 1, 2, 3, 4 ou 1, 2, 5 ou 1, 4, 5)</p>

O Índice Algo-Funcional de Lequesne constitui-se de um questionário administrado ao paciente com perguntas relativas à dor e comprometimento funcional, sendo validado para OA de joelhos com boa sensibilidade às modificações decorrentes do tratamento (LEQUESNE et al, 1987; MARX et al, 2006). A pontuação do Índice de Lequesne para OA do joelho varia de 0 a 24, os valores maiores correspondendo a estágios mais avançados da doença.

A EVA é um instrumento unidimensional para mensuração de dor. Consiste de uma linha reta, numerada de 0 a 10, que vai de ausência de dor (0) ou a pior dor imaginável (10).

O WOMAC é um instrumento validado para a língua portuguesa, que tem sido usado para determinar o estado funcional dos pacientes com OA de joelhos e quadril (FERNANDES et al, 2003). Ele é composto por três subescalas que totalizam 24 itens, a subescala de dor (Wdor) com 5 itens, rigidez matinal (Wrig) com 2 itens e função física (Wfunção) constituído de 17 itens. O WOMAC pode ser pontuado separadamente para cada subescala e, assim, fornecer resultados parciais. Uma pontuação baixa em qualquer subescala representa um melhor estado funcional.

## 4.2 Quantificação das quimiocinas no soro de pacientes com OA

Nos dois grupos estudados houve a coleta de sangue no período da manhã, após jejum de oito horas para a dosagem sérica das seguintes quimiocinas: *monocyte chemoattractant protein 1* (MCP-1), *interleukin- 8* (IL-8), *interferon-gamma-inducible protein -10* (IP-10) e *monokine induced by interferon-gamma* (MIG). A coleta de sangue para as dosagens das mesmas quimiocinas foi repetida após 16 semanas. O soro foi separado por centrifugação e estocado a -20° C. As concentrações de quimiocinas foram determinadas pelo método de citometria com esferas ordenadas, conhecido como *Cytometric Bead Array* (CBA), conforme as especificações do fabricante (Becton Dickinson, San Jose, CA, USA). Após leitura de padrões e amostras, os dados foram analisados no software BD CBA Isotype Analysis, onde os valores foram expressos em pg/ml para cada quimiocina. Esta etapa do estudo foi realizada no Laboratório de Imunologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Juiz de Fora.



#### 4.3 Quantificação das quimiocinas no soro de indivíduos com idade inferior a 40 anos e em indivíduos com idade superior a 60 anos

Foi realizada a comparação dos níveis de quimiocinas entre o grupo tratado com HCQ e o grupo placebo com dois outros grupos controle, um com dez indivíduos que não apresentavam evidência clínica ou radiológica de OA de joelhos e idade acima de 60 anos (controle idoso) e outro com dez indivíduos com idade inferior a 40 anos (controle jovem), que não apresentavam clinicamente OA de joelhos.

O grupo controle idoso foi definido como os indivíduos que preenchiam os seguintes critérios:

- Nenhum aspecto clínico de doença inflamatória
- Ausência de processo infeccioso nos últimos seis meses
- Função renal normal (creatinina sérica dentro dos limites da normalidade)
- Função hepática normal (níveis séricos de enzimas hepáticas dentro da normalidade)
- Nenhuma anormalidade hematológica
- Nível de glicose sérica normal
- Níveis de PCR dentro dos limites normais (inferior a 6mg/L pelo método de imunoturbidimetria)

Os indivíduos pertencentes a estes dois grupos foram submetidos a apenas uma coleta de sangue no período da manhã, após jejum de 8 horas para a dosagem das quimiocinas MCP-1, IL-8, IP-10 e MIG.

## 5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis numéricas foram descritas por média e desvio-padrão e as variáveis categóricas por percentagens. As variáveis foram testadas quanto à normalidade pelos testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk. As comparações entre grupos para variáveis com distribuição normal foram realizadas utilizando-se o teste t de Student. No caso de variáveis com distribuição não-normal foram utilizados os testes Mann-Whitney (entre 2 grupos) e Kruskal-Wallis (3 ou mais grupos). Para avaliação de correlação linear foi utilizado o coeficiente de Correlação de Spearman. O nível de significância adotado foi de  $p < 0,05$ .

Foi utilizado o programa *GraphPad Prism 4* para complementar a análise estatística e demonstração gráfica.

## 6 RESULTADOS

### 6.1 Características dos pacientes estudados

De 32 pacientes selecionados para o estudo, três foram retirados após o seu início, dois por efeitos adversos leves (1 paciente apresentou reação cutânea exantematosa e o outro dispepsia), ambos pertencentes ao grupo utilizando HCQ e uma paciente pertencente ao grupo placebo pelo uso de glicocorticóide. Terminaram o estudo, 16 pacientes pertencentes ao grupo da HCQ e 13 ao grupo placebo. A obesidade que constitui um importante fator de risco foi uma característica comum aos dois grupos. Quanto ao acometimento dos joelhos, o predomínio foi bilateral e o gênero feminino foi predominante nas amostras (tabela 4).

Os pacientes dos dois grupos fizeram uso do analgésico paracetamol durante o período de quatro meses do estudo. O consumo de paracetamol, avaliado em número de comprimidos de 500mg utilizados por dia, foi de  $1.2 \pm 1.8$  no grupo que utilizou HCQ e  $1.2 \pm 2.0$  no grupo placebo ( $p = 0.53$ ). A média do tempo de diagnóstico em anos da OA foi de  $6,9 \pm 4.3$  e  $6.9 \pm 4.7$  ( $p=0,97$ ) nos grupos que foram submetidos a HCQ e placebo, respectivamente. Outras características dos dois grupos são mostradas na tabela 4.



A hipertensão arterial esteve presente em percentuais altos, no grupo placebo 69,2% e no grupo que utilizou HCQ 62,5%, a figura 2 representa a distribuição da hipertensão arterial nos dois grupos.

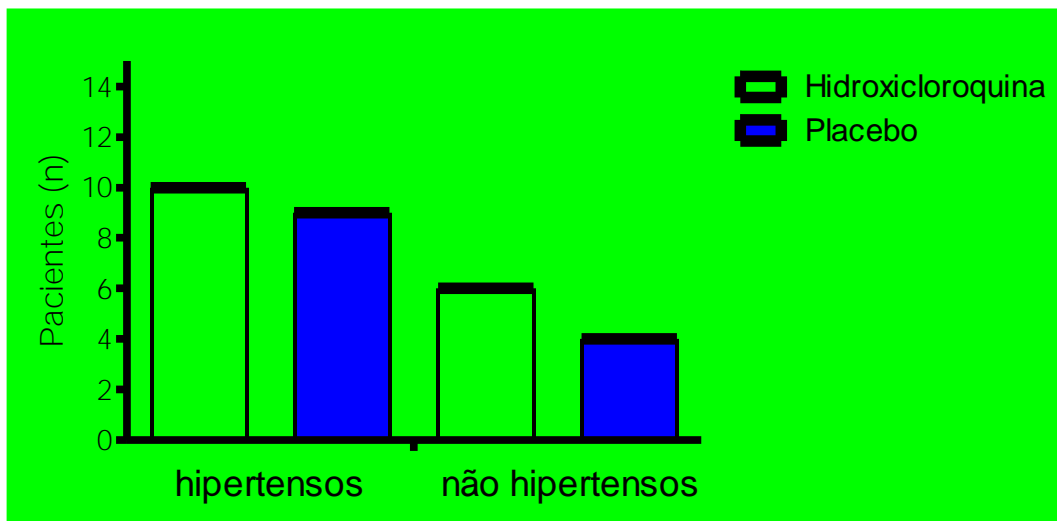


Figura 2 – Distribuição da Hipertensão Arterial no Grupo Placebo e Tratado com HCQ

O diabetes mellitus foi outra doença prevalente, presente em percentuais de 30,8% no grupo placebo e 12,5% no grupo submetido ao tratamento com HCQ. A figura 3 representa a distribuição dos indivíduos diabéticos nos dois grupos.



Figura 3 – Distribuição do Diabetes Mellitus no Grupo Placebo e Tratado com HCQ

Quanto ao acometimento dos joelhos, o grande predomínio foi bilateral, no grupo placebo representando 61,5% e no grupo tratado com HCQ atingindo 87,5% dos pacientes. A figura 4 representa o acometimento dos joelhos nos dois grupos.

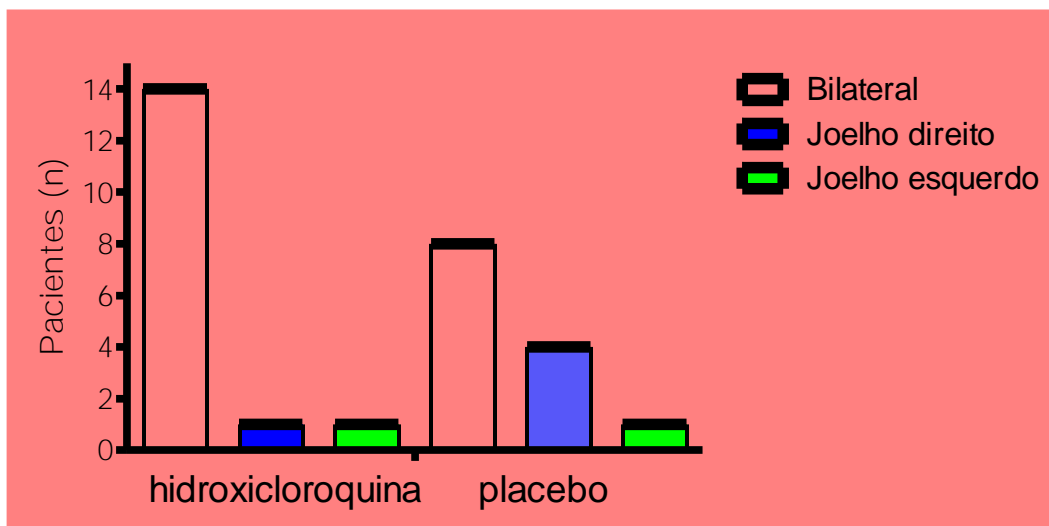


Figura 4 – Distribuição do acometimento da articulação do joelho no Grupo Placebo e Tratado com HCQ

## 6.2 Resultados dos índices clínicos

Na avaliação dos índices de WOMAC, Lequesne e EVA no grupo que utilizou HCQ, houve melhora estatisticamente significativa após 4 meses em todos os itens, exceto na avaliação da subescala WOMAC relacionada a rigidez articular, representado na tabela 5

Tabela 5. Avaliação dos índices de WOMAC, Lequesne e escala EVA no grupo tratado com hidroxicloroquina antes e após tratamento.\*

Hidroxicloroquina n=16	Antes	Após	p
WOMAC dor	11,3 ± 3,9	8,1 ± 3,8	0,001**
WOMAC rigidez	3,6 ± 2,4	2,8 ± 1,7	0,227
WOMAC função	39,1 ± 13,9	27,3 ± 14,9	<0,001**
EVA	7,1 ± 2,6	4,9 ± 2,8	0,010**
Lequesne	13,8 ± 3,1	9,7 ± 4,4	0,002**

Teste t de Student

\* média ± desvio padrão

\*\* p < 0,05

Na avaliação dos índices de WOMAC, Lequesne e escala EVA no grupo placebo, houve melhora estatisticamente significativa em todos os itens conforme mostrado na tabela 6.

Tabela 6. Avaliação dos índices de WOMAC, Lequesne e escala EVA no grupo placebo antes e após tratamento.\*

Placebo n=13	Antes	Após	p
WOMAC dor	11,6 ± 3,5	7,3 ± 5,3	0,024**
WOMAC rigidez	3,9 ± 1,8	2,3 ± 2,4	0,049**
WOMAC função	41,1 ± 10,7	24,4 ± 18,3	0,002**
EVA	8,2 ± 2,2	4,9 ± 3,7	0,006**
Lequesne	13,3 ± 2,6	9,6 ± 5,2	0,025**

Teste t de Student

\* média ± desvio padrão

\*\* p < 0,05

Ao se calcular a diferença entre os dois grupos, não houve superioridade de um sobre o outro, representado na tabela 7.

Tabela 7. Diferença entre os valores encontrados nos grupos hidroxiclороquina e placebo.\*

	Hidroxiclороquina n=16	Placebo n=13	p
WOMAC dor	-3,1 ± 3,3	-4,2 ± 5,9	0,551
WOMAC rigidez	-0,8 ± 2,8	-1,5 ± 2,5	0,512
WOMAC função	-11,8 ± 9,6	-16,8 ± 15,1	0,293
EVA	-2,3 ± 3,1	-3,2 ± 3,5	0,461
Lequesne	-4,0 ± 4,3	-3,7 ± 5,2	0,803

Teste t de Student

\* média ± desvio padrão



### 6.3 Resultados das dosagens de quimiocinas

#### 6.3.1 Resultados das dosagens de quimiocinas no grupo tratado com hidroxiclороquina e no grupo placebo

Quanto às dosagens de quimiocinas, a tabela 8 mostra as concentrações de quimiocinas anteriormente ao tratamento.

Tabela 8. Concentrações de quimiocinas (pg/ml) no soro de pacientes com OA antes do tratamento com Hidroxiclороquina ou placebo.\*

Quimiocinas	Hidroxiclороquina	Placebo	p
IP-10 (CXCL10)	285,9 ± 2 13,1	268,7 ± 173,8	0,912
MCP-1 (CCL2)	59,2 ± 44,5	47,4 ± 30,6	0,614
MIG (CXCL9)	1369,1 ± 705,1	1525 ± 626,5	0,524
IL-8 (CXCL8)	6,85 ± 3,95	6,21 ± 1,93	0,912

Teste Mann-Whitney  
\* média ± desvio padrão

A tabela 9 representa a concentração sérica após 4 meses de tratamento

Tabela 9. Concentrações séricas de quimiocinas (pg/ml), após 4 meses de tratamento com HCQ e placebo.\*

Quimiocinas	Hidroxiclороquina	Placebo	p
IP-10 (CXCL10)	288,6 ± 261,9	188,8 ± 97,1	0,227
MCP-1 (CCL2)	74,1 ± 65,1	58,9 ± 42,2	0,742
MIG (CXCL9)	1409 ± 684,6	1556 ± 681,2	0,510
IL-8 (CXCL8)	8,08 ± 5,33	6,49 ± 1,94	0,930

Teste Mann-Whitney  
\* média ± desvio padrão

Nas figuras 5, 6, 7 e 8 estão representados os gráficos com a avaliação das quimiocinas, sendo que os valores estão expressos respectivamente em média e mediana nos dois grupos, antes (figura a) e após (figura b) quatro meses de tratamento.

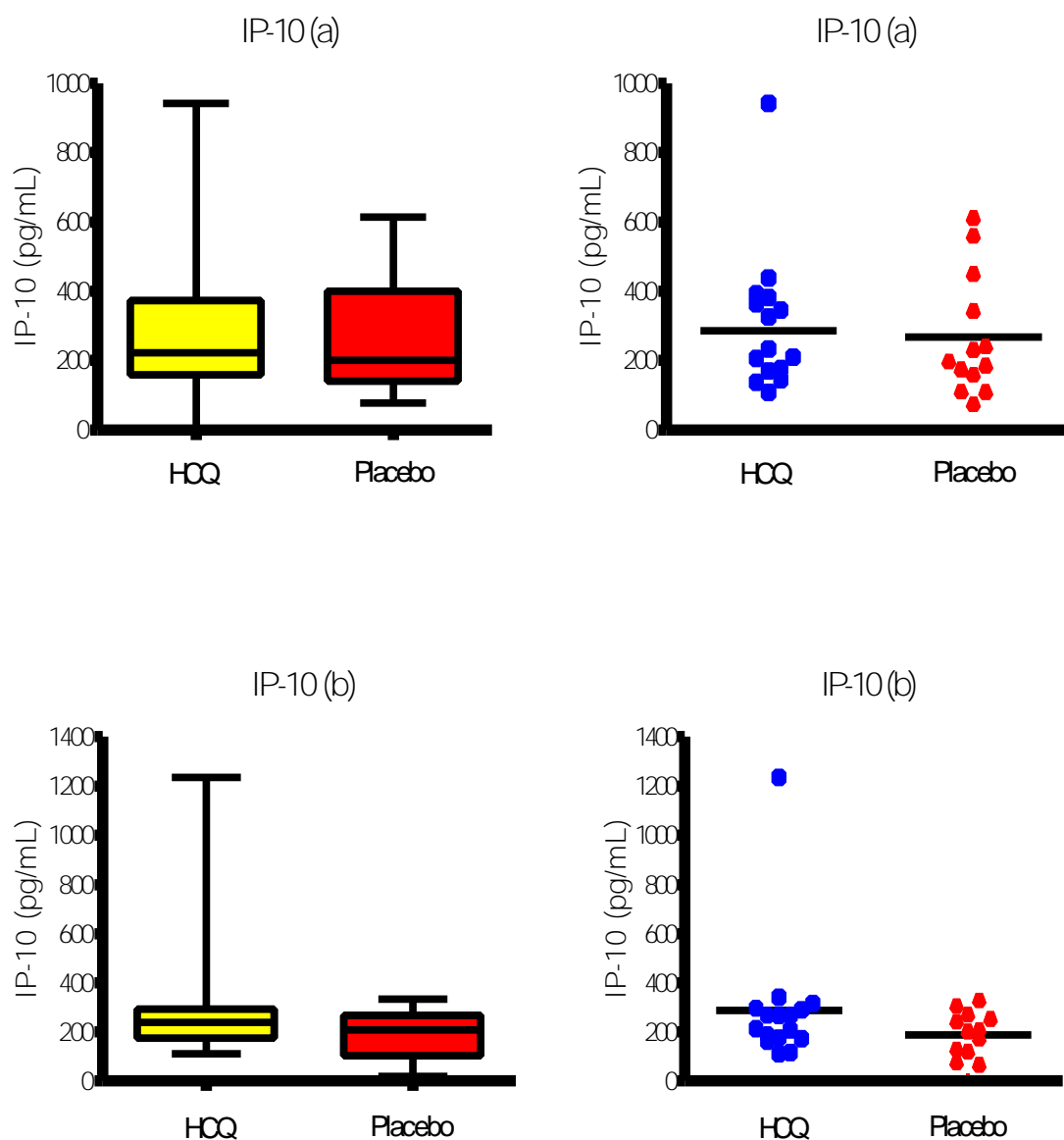


Figura 5 - IP-10 antes (a) e após (b) HCQ e placebo, o símbolo “—” significa mediana no lado esquerdo e média no lado direito.

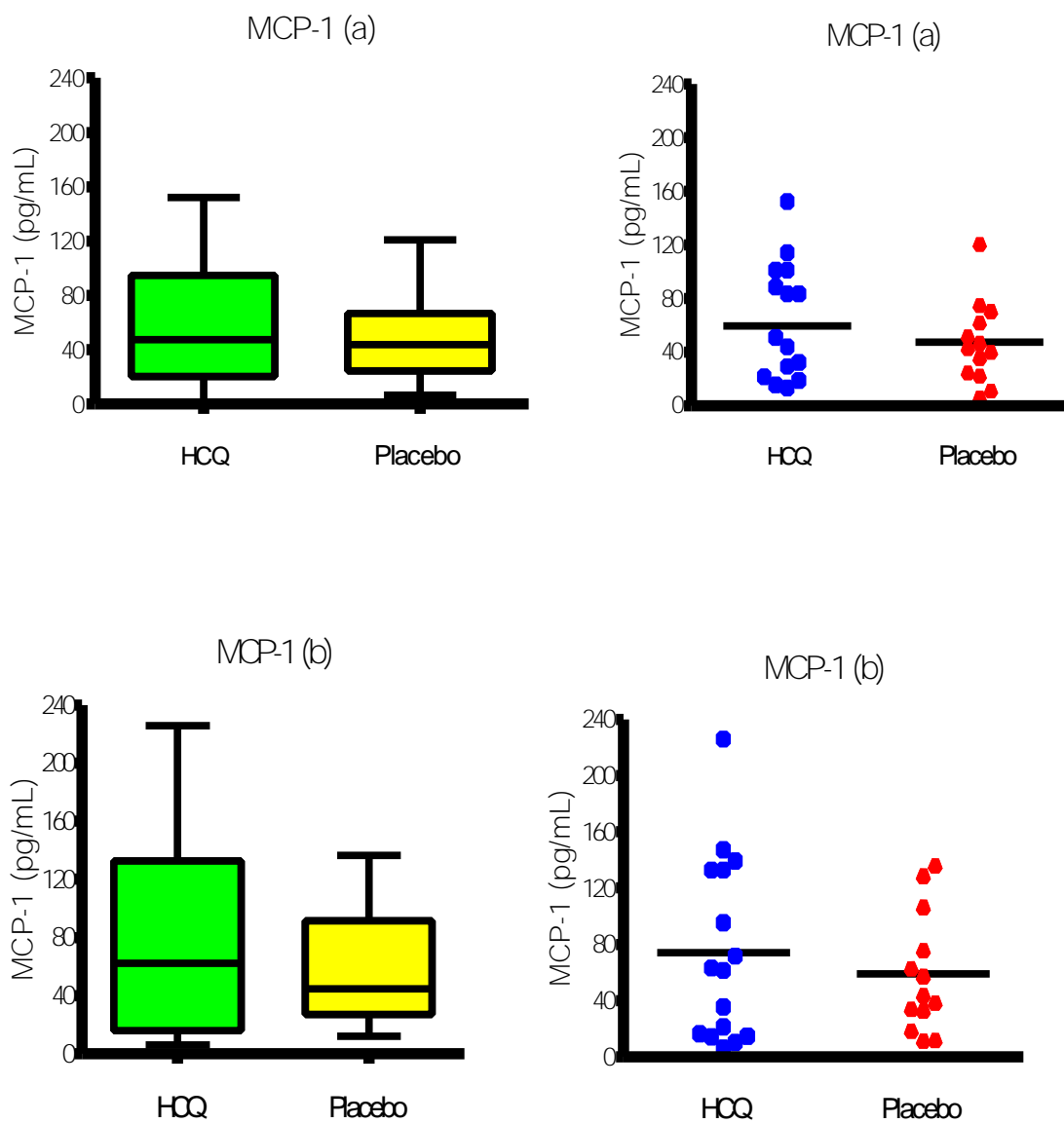


Figura 6 - MCP-1 antes (a) e após (b) HCQ e placebo, o símbolo “—” significa mediana no lado esquerdo e média no lado direito.

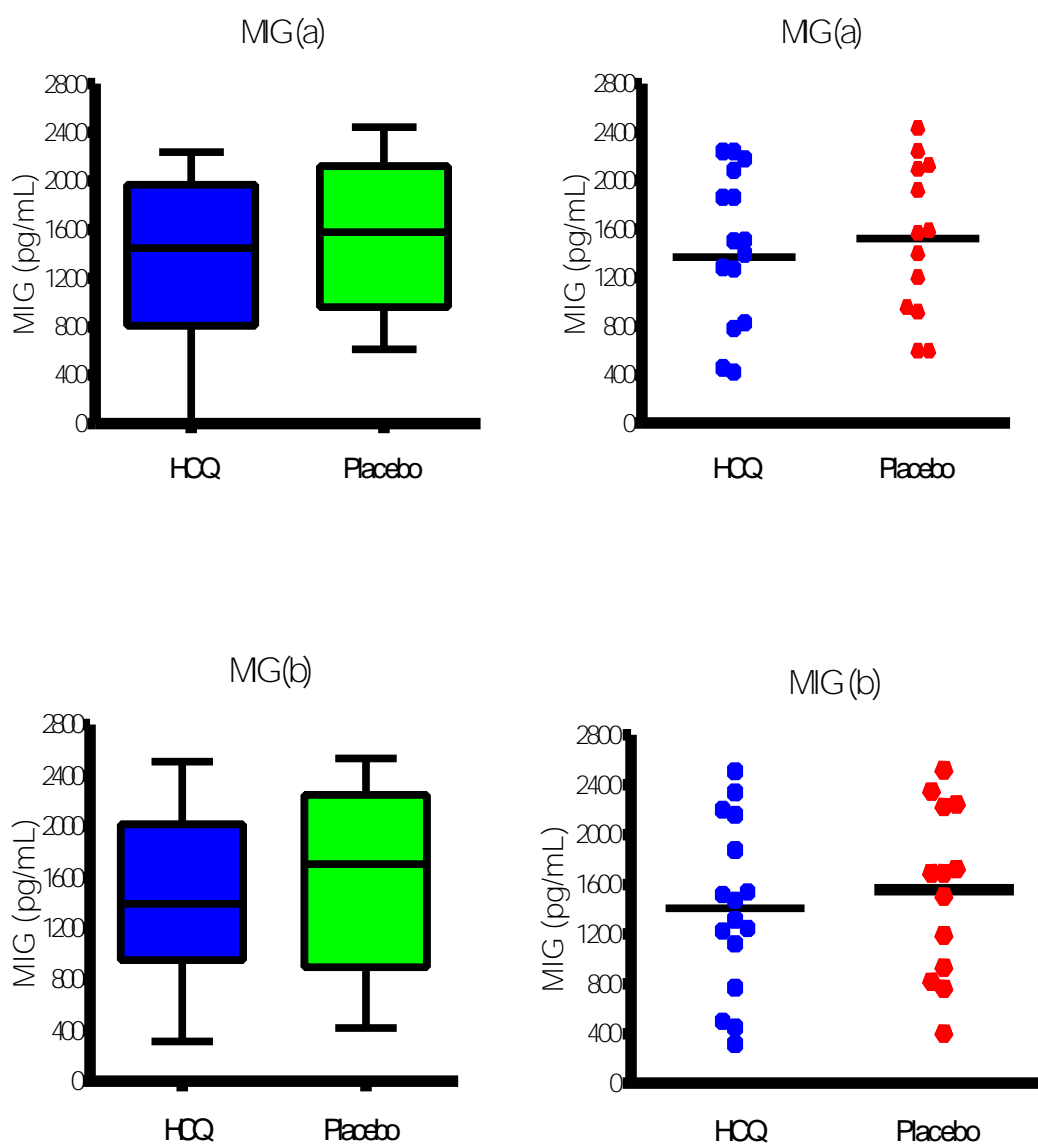


Figura 7 - MIG antes (a) e após (b) HCQ e placebo, o símbolo “—“ significa mediana no lado esquerdo e média no lado direito.

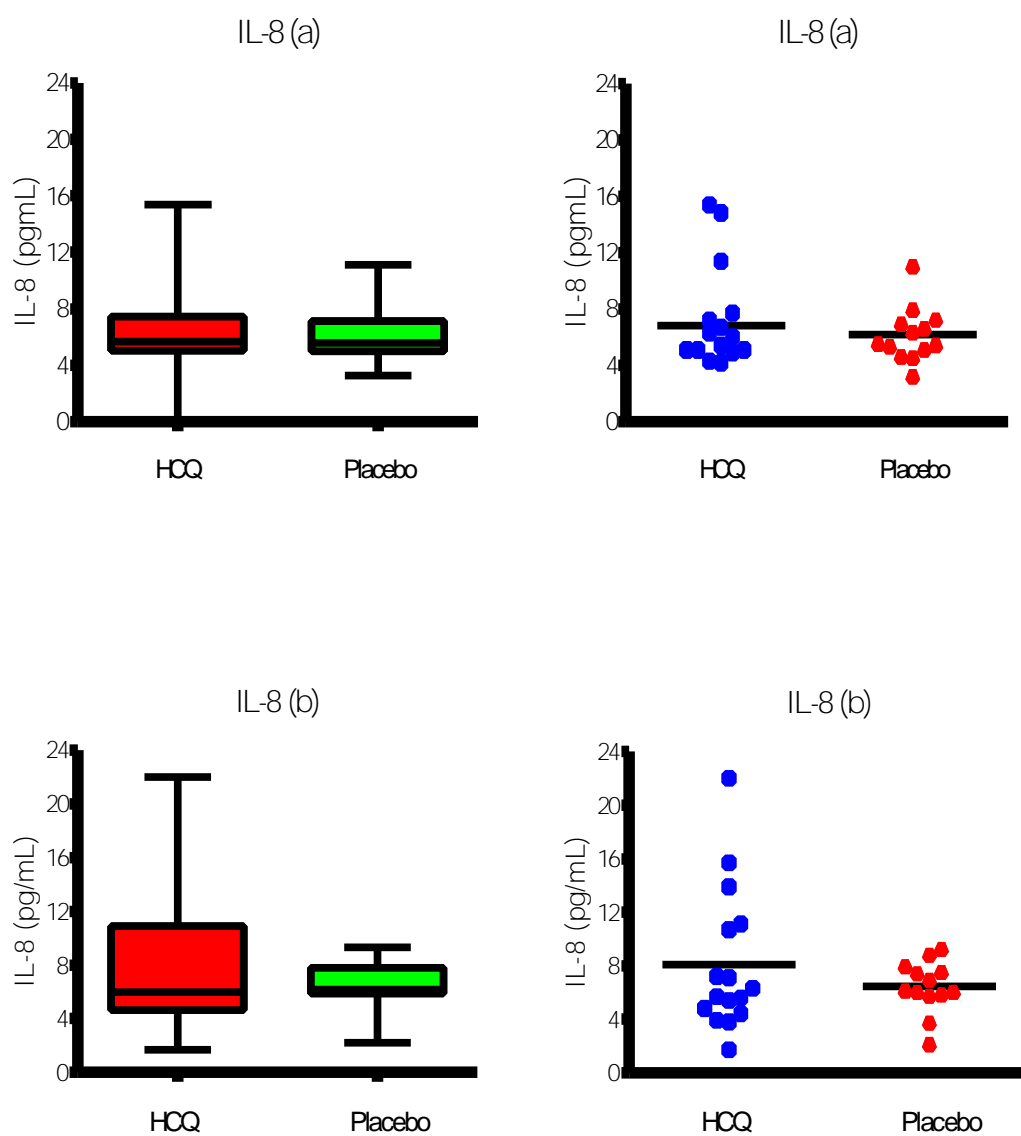


Figura 8 - IL-8 antes (a) e após (b) HCQ e placebo, o símbolo “—” significa mediana no lado esquerdo e média no lado direito.

### 6.3.2 Resultados das dosagens de quimiocinas no grupo tratado com hidroxicloroquina e controles

Dois grupos controles (idoso e jovem) cada um com 10 indivíduos, que não apresentavam evidências clínicas de OA, foram comparados com os pacientes. No grupo controle idoso a idade apresentou variação de 61 a 76 anos ( $68,4 \pm 5,3$ ), sendo sete do sexo feminino (70%). No grupo controle jovem a idade variou de 21 a 39 anos ( $25,1 \pm 6,1$ ), com sete indivíduos do sexo feminino (70%).

No grupo idoso quatro indivíduos eram hipertensos (40%) e um diabético (10%), não apresentando diferença estatística significativa em relação aos pacientes com OA.

Os pacientes com OA apresentavam obesidade, como demonstrado pelo IMC acima de  $30 \text{ Kg/m}^2$ , os indivíduos idosos, apresentavam IMC dentro dos limites da normalidade ( $23,6 \text{ Kg/m}^2$ ). Esta diferença foi significativa em relação aos pacientes com OA ( $p < 0.001$ ). A figura 9 representa a distribuição do IMC entre os três grupos.

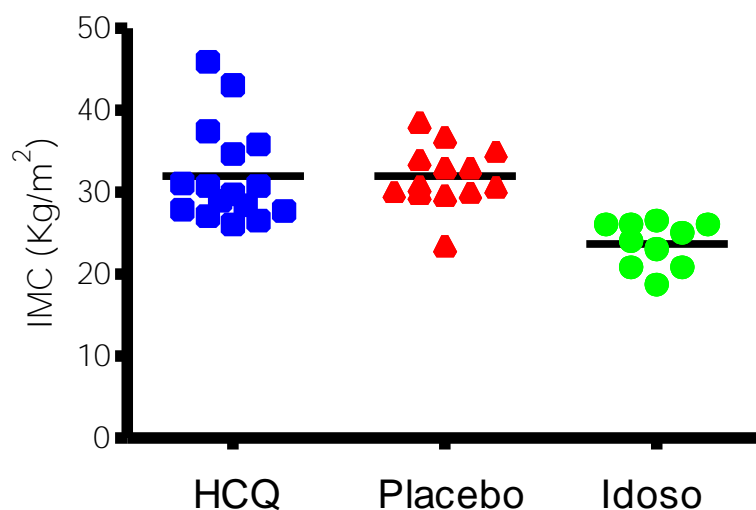


Figura 9 – Distribuição do IMC no grupo com OA e no grupo de indivíduos idosos.

Quando comparados os níveis séricos das quimiocinas IP-10, MCP-1, MIG e IL-8 entre os pacientes com OA com o grupo controle jovem e idoso encontramos os resultados expressos na tabela 10.

Tabela 10. Concentrações séricas de quimiocinas (pg/ml) dos grupos tratados com HCQ e não tratados.\*

Quimiocinas	Controles		HCQ		p
	Jovem n=10	Idoso n=10	Antes n=16	Após n= 16	
IP-10 (CXCL10)	156,8 ± 46,4	294,2 ± 112,1	285,9 ± 213,1	288,6 ± 261,9	0,0205**
MCP-1 (CCL2)	23,6 ± 26,9	39,1 ± 10,2	59,2 ± 44,5	74,1 ± 65,1	0,0478**
MIG (CXCL9)	601,2 ± 438,7	2282,2 ± 293,7	1369,1 ± 705,1	1409 ± 684,6	<0,0001**
IL-8 (CXCL8)	2,9 ± 0,4	9,92 ± 6,24	6,85 ± 3,95	8,08 ± 5,33	<0,0001**

Teste Kruskal-Wallis.

\* média ± desvio padrão

\*\* p < 0,05

As figuras 10, 11, 12 e 13 mostram as concentrações séricas das quimiocinas dos grupos controle e dos grupos tratados com HCQ.

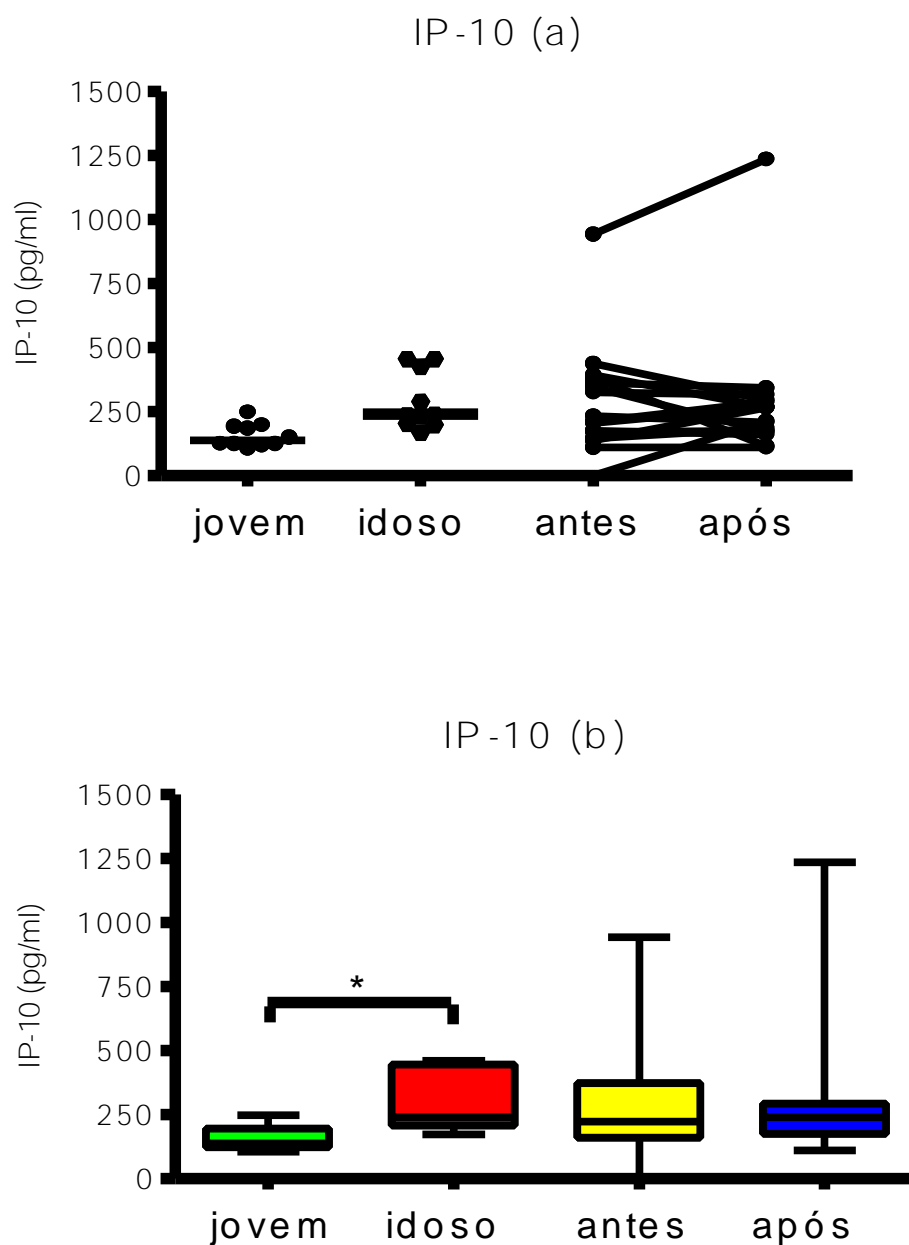


Figura 10- IP-10 antes e após tratamento com HCQ. Na figura (a) está representado a medida de cada indivíduo dos grupos controle (jovem e idoso) e dos pacientes antes e após tratamento com HCQ, o símbolo “—” indica mediana. A figura (b) mostra os valores com quartis, mediana e extremos através de “*Box plot*”.

\* $p < 0,05$ .



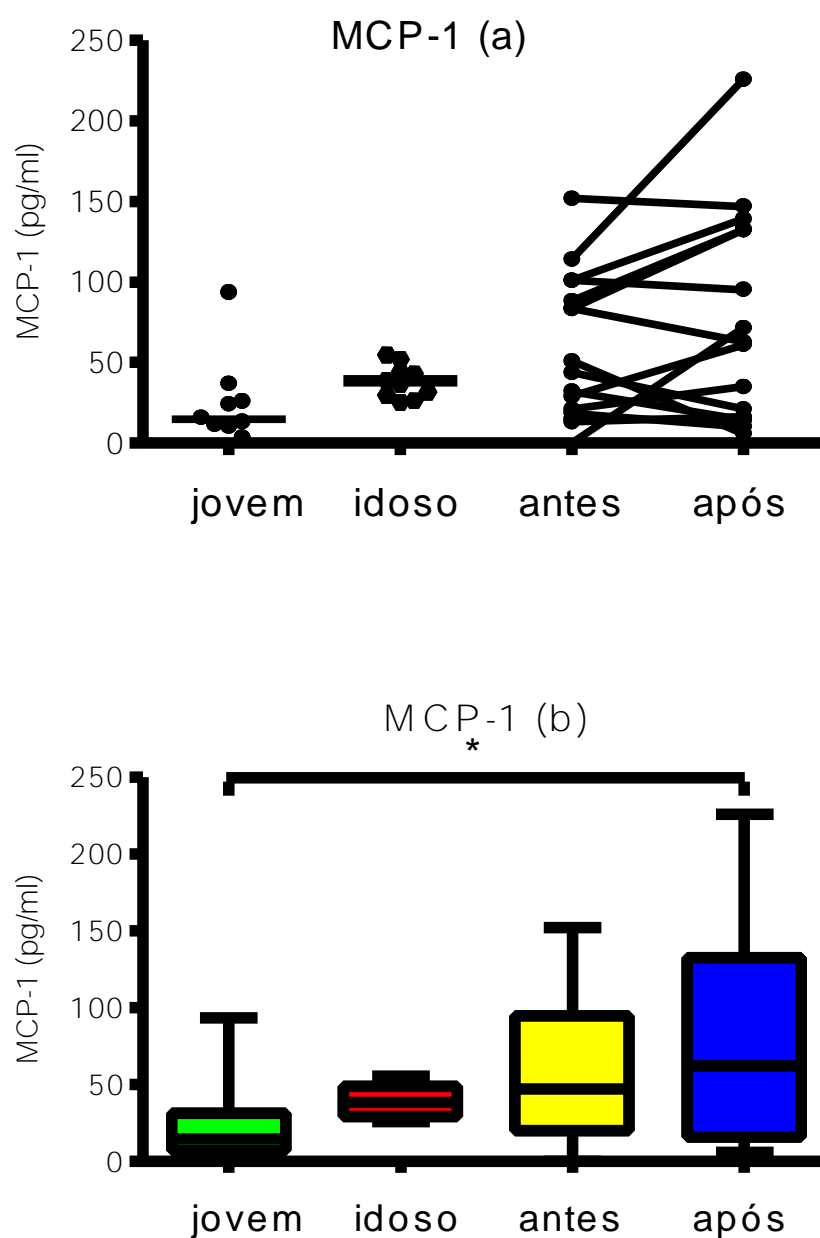


Figura 11- MCP-1 antes e após tratamento com HCQ. Na figura (a) está representado a medida de cada indivíduo dos grupos controle (jovem e idoso) e dos pacientes antes e após tratamento com HCQ, o símbolo “—” indica mediana. A figura (b) mostra os valores com quartis, mediana e extremos através de “Box plot”.

\*p < 0,05.

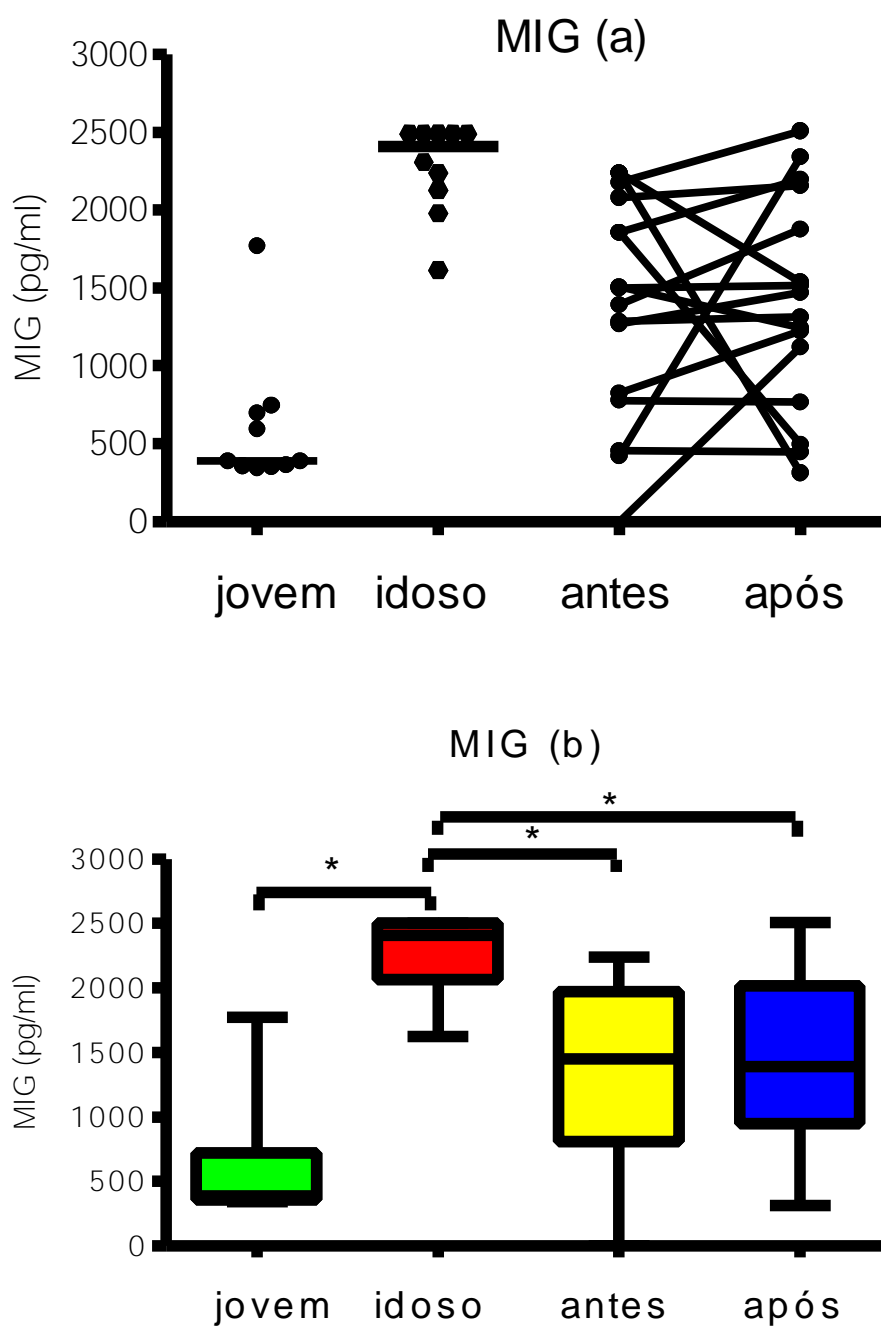


Figura 12- MIG antes e após tratamento com HCQ. Na figura (a) está representado a medida de cada indivíduo dos grupos controle (jovem e idoso) e dos pacientes antes e após tratamento com HCQ, o símbolo “—” indica mediana. A figura (b) mostra os valores com quartis, mediana e extremos através de “Box plot”.

\*p < 0,05.

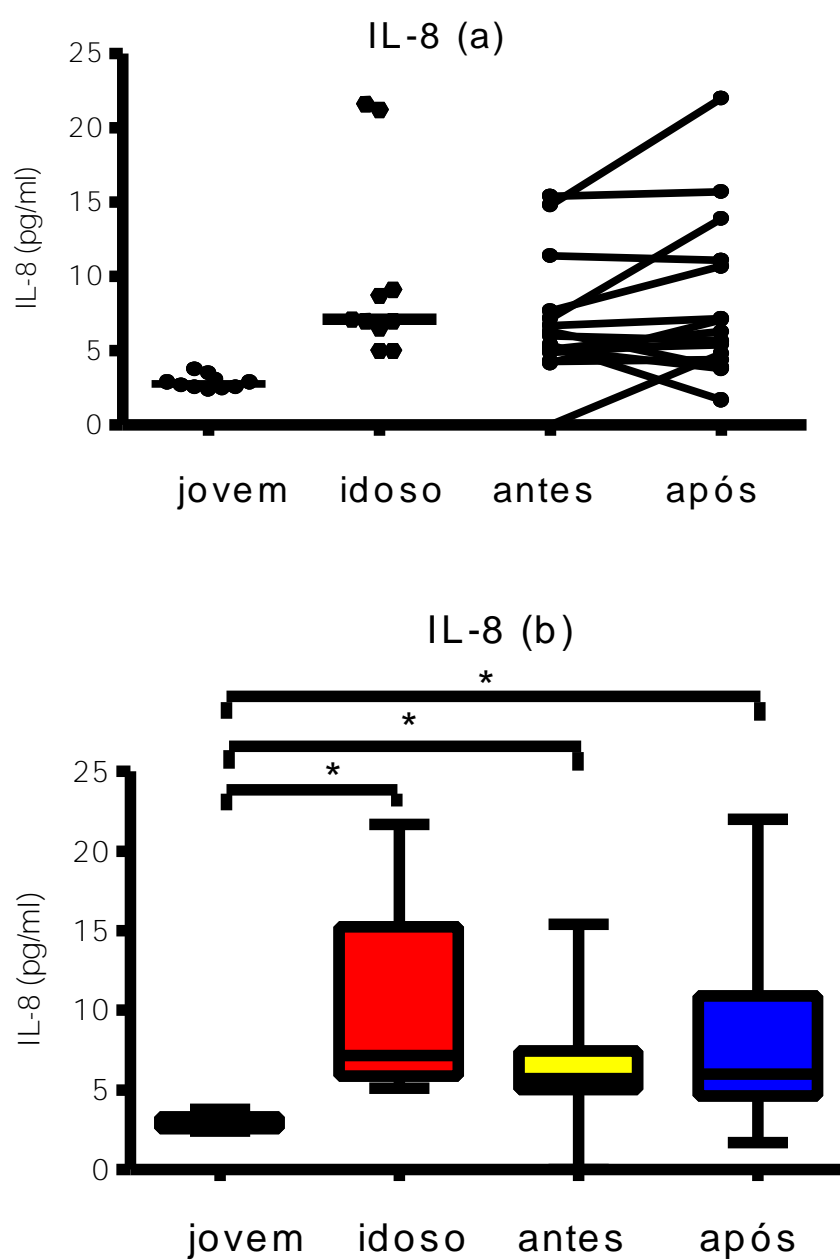


Figura 13- IL-8 antes e após tratamento com HCQ. Na figura (a) está representado a medida de cada indivíduo dos grupos controle (jovem e idoso) e dos pacientes antes e após tratamento com HCQ, o símbolo “—” indica mediana. A figura (b) mostra os valores com quartis, mediana e extremos através de “Box plot”.

\* $p < 0,05$ .

Houve um aumento estatisticamente significativo dos níveis de todas as quimiocinas estudadas tanto em indivíduos do grupo controle idoso como nos pacientes com OA quando comparado aos do grupo controle jovem.

## 7 DISCUSSÃO

A OA é a doença articular mais freqüente, afetando predominantemente os indivíduos idosos (HUNTER & FELSON, 2006). A população brasileira apresenta tendência ascendente em direção ao envelhecimento dos seus habitantes, o que torna esta doença uma preocupação especial. Dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2006) apontam que a população brasileira com idade superior a 60 anos contabilizou em 2006, 19 milhões, perfazendo 10,2% dos habitantes do país. Como a idade é importante fator de risco, espera-se aumento significativo dos casos de OA, principalmente de joelhos.

Este trabalho teve o objetivo de avaliar a influência da HCQ em parâmetros clínicos e a interferência do seu uso na concentração sérica das quimiocinas MCP-1, IL-8, IP-10 e MIG em pacientes com OA primária e sintomática de joelhos.

As quimiocinas e seus receptores são considerados alvos terapêuticos em várias doenças e o seu papel na OA vem sendo mais estudado nos últimos anos. A possível influência de fatores como: idade, obesidade e estresse biomecânico associados a participação de quimiocinas tem sido sugerido na lesão da cartilagem articular e na lesão óssea na OA, uma vez que, as quimiocinas são capazes de induzir a liberação de enzimas que participam ativamente do dano da cartilagem articular (BORZI et al, 2004).

Atualmente o tratamento da OA é basicamente voltado para os sintomas e os analgésicos e antiinflamatórios não esteroidais são as drogas mais utilizadas, mas os efeitos adversos graves e até fatais destes fármacos, relacionados principalmente ao sistema digestivo e de ocorrência predominante na faixa etária da população acometida por OA, fazem com que o seu uso seja limitado.

A HCQ é uma droga com uso estabelecido no tratamento do LES, entretanto com poucos relatos de utilização na OA. BRYANT et al (1995) relataram o tratamento de oito pacientes com OA de mãos, obtendo resultados satisfatórios em seis pacientes, sendo que a melhora era observada em período tão curto como 7 semanas. VUOLTEENAHO et al (2005) encontraram que este fármaco suprime a produção de óxido nítrico induzida por IL-1 $\beta$  em cartilagem com OA e concluíram que o seu uso poderia ser útil no tratamento da OA.

Embora na Diretriz Brasileira para o tratamento da OA (COIMBRA et al, 2003), exista a possibilidade de uso de antimalárico no tratamento da OA, esta utilização não está

baseada em estudos controlados ou envolvendo grande número de pacientes, portanto, consistindo em uso empírico.

O mecanismo de ação dos antimaláricos continua desconhecido, entretanto recentes estudos evidenciam a possibilidade de um papel importante desta classe de fármacos na inibição de TLRs (KALIA & DUTZ, 2007), por outro lado KIM et al, 2006 demonstraram que TLR-2 e TLR-4 estão aumentados nas lesões da cartilagem articular na OA e que induziriam intensa reação catabólica em condrócitos. Estes aspectos merecem mais estudos no sentido da confirmação ou não da participação de TLRs na OA e influência dos antimaláricos na sua inibição.

O presente trabalho evidenciou melhora nas escalas WOMAC, Lequesne e EVA nos pacientes que usaram HCQ, entretanto o grupo que utilizou placebo também obteve melhora, nos dois casos estatisticamente significativa. No estudo de CLEGG et al (2006) a melhora no grupo placebo atingiu a taxa de 60,1%. Esta melhora em ambos os grupos pode ser atribuída a pelo menos dois fatores: o primeiro se deve ao fato de que por questões éticas, os pacientes não poderiam deixar de ser medicados, sendo permitido a utilização do analgésico paracetamol, que não teria propriedade antiinflamatória. Além disso, o grupo de pacientes estudados era constituído de pessoas idosas, apresentando dor de longa data e alguns com quadro de depressão, demonstrando grande expectativa de melhora ao serem submetidos a uma nova droga e, por outro lado, o cuidado da equipe para com eles também pode ter contribuído para estes resultados.

O paracetamol foi utilizado pelos pacientes dos dois grupos sem diferença estatisticamente significativa de dose diária entre os grupos. O seu papel no alívio da dor em pacientes com OA de joelhos tem sido reconhecido e constitui-se a droga de melhor perfil em relação a tolerabilidade e segurança quanto a efeitos adversos (ALTMAN et al, 2007).

Quanto a duração de quatro meses deste estudo, que foi empírico, pois a HCQ é uma droga de depósito, encontramos na literatura estudos como o de WOZNIACKA et al. (2006) que encontraram redução das citocinas IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$  após 3 meses do uso de cloroquina em pacientes com LES. GORDON & KLINKHOFF (2005) descrevem que a concentração sérica máxima e constante deste fármaco é obtida após 3 a 4 meses de utilização diária.

Com relação aos dados demográficos, ficou demonstrado um predomínio de hipertensão arterial nos dois grupos acima dos índices encontrados na população geral (superior a 60%), o que provavelmente deve ser devido a faixa etária estudada.

A média do IMC apresentou valor próximo de 32 Kg/m<sup>2</sup> em ambos os grupos com OA, o que confirma a grande associação entre obesidade e esta doença, como evidenciado por

vários estudos (FELSON & CHAISSON, 1997; NEVITT, 2002; REIJMAN et al, 2007). Entretanto, o grupo de indivíduos com idade superior a 60 anos, não portadores de OA de joelhos apresentou IMC significativamente menor (média de 23.6 Kg/m<sup>2</sup>) em relação aos pacientes com a doença, isto reforça o grande papel da obesidade na OA de joelhos. A obesidade é um fator de risco não só para o início e progressão nesta articulação, mas também em relação aos sintomas (TEICHTAHL et al, 2008). Provavelmente de todos os fatores de risco com possibilidade de intervenção, talvez a obesidade constitua o principal alvo para a terapêutica da OA de joelhos.

É provável que a influência da obesidade no início e progressão da OA de joelhos não seja somente em razão da sobrecarga mecânica ou mau alinhamento articular secundário a esta situação. Fatores metabólicos assumem uma possibilidade de envolvimento na patogênese desta doença. Articulações das mãos, que não suportam peso apresentam a obesidade como fator de risco (FELSON & CHAISSON, 1997). BRUUN et al, 2002, encontraram redução da concentração de TNF- $\alpha$  em tecido adiposo e plasma de indivíduos obesos após perda de peso, sabe-se que esta citocina tem grande importância na lesão articular em diversos tipos de artrite.

Existe a possibilidade das adipocitocinas, representadas principalmente pela leptina, resistina e adiponectina, participarem ativamente do processo inflamatório presente na OA de joelhos. A leptina tem sido correlacionada a um efeito negativo sobre o metabolismo da cartilagem e implicada na formação de osteófitos (SCHÄFFLER et al, 2006). Uma questão ainda não elucidada seria como os adipócitos e pré adipócitos interagem com o sistema imune e se esta comunicação é regulada pela leptina. BATRA et al (2007), apontam uma provável interferência da leptina em TLRs e concluem em seu estudo que este hormônio aumentaria a expressão de TLR1 a TLR9 em adipócitos e pré adipócitos de murinos. Em trabalho recente LAGO et al (2008a) consideram algumas possibilidades de atuação da leptina na OA, entre elas: a ativação da enzima óxido nítrico sintase em condrócitos sinergicamente com IFN- $\gamma$  e o efeito nesta mesma enzima sinergicamente com IL-1 (uma das mais importantes citocinas envolvidas na OA). Estas evidências apontam para um possível papel benéfico do bloqueio da leptina no tratamento da OA, entretanto mais estudos são necessários.

Embora o presente estudo não tenha evidenciado aumento dos níveis séricos das quimiocinas IP-10, MCP-1, MIG e IL-8 em OA de joelhos e nem alteração nestas dosagens após uso de HCQ, não podemos descartar a participação destas quimiocinas na patogênese da OA, pois os pacientes que participaram do estudo, tanto no grupo tratado como no grupo placebo, não apresentavam grandes alterações inflamatórias nos joelhos ao exame clínico.

Todos apresentavam um quadro de dor crônica, sem alteração importante de volume da articulação ou sinais inflamatórios evidenciados por calor, derrame articular e dor intensa. Talvez em doentes com OA de joelhos que apresentem processo inflamatório intenso ou em períodos de agudização possa ocorrer participação destas quimiocinas. Não foi encontrado modificação dos níveis séricos das quimiocinas após tratamento com HCQ, entretanto, isto não afasta a possibilidade da influência que este fármaco possa ter na doença, atuando em outros mecanismos. Também é possível que a HCQ possa atuar somente nos casos de componente inflamatório intenso, e não nos casos crônicos que cursem apenas com dor, rigidez, mas sem calor local, aumento de volume articular ou derrame articular. Outra possibilidade é a de que alterações inflamatórias existentes na OA, inclusive com participação das quimiocinas, não apareceriam com a dosagem dos níveis séricos de quimiocinas e sim com a dosagem destas no líquido sinovial.

Quanto às quimiocinas, neste estudo foi constatado elevação dos níveis séricos de todas elas, correlacionando-se com a idade mais avançada (grupo idoso e grupo portador de OA) em comparação com o grupo jovem, sendo que a IL-8 e a MCP-1 estavam significativamente mais elevadas no grupo dos pacientes com OA que utilizou HCQ quando comparado ao grupo jovem. Outros autores encontraram alterações de quimiocinas com a idade, INADERA et al. (1999), relataram aumento de MCP-1 em pacientes idosos e atribuíram que esta elevação poderia estar relacionada a maior probabilidade da existência de aterosclerose nesta população. Esta quimiocina exerce um papel importante na aterogênese por atrair monócitos para a parede do vaso, como evidenciado por JONASSON et al (1986).

SHURIN et al. (2007) estudaram a influência da idade e alteração na produção de citocinas e quimiocinas. Avaliando 397 indivíduos sadios com idade entre 40 e 80 anos, estes autores encontraram dosagens séricas aumentadas de MIG e IP-10 entre outras citocinas dosadas, tanto em homens como em mulheres. No caso de MIG foi o primeiro relato de aumento desta quimiocina com o avançar da idade, coincidindo com os dados encontrados no grupo controle idoso do presente estudo.

Sabemos que existe relação direta entre idade e aumento da incidência de doenças crônicas. Evidências apontam para uma ligação entre a idade avançada e a presença aumentada de mediadores inflamatórios. Diversas citocinas pró inflamatórias como: IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  e IL-8 estão aumentadas no soro de indivíduos idosos em comparação aos indivíduos jovens como demonstrado por alguns estudos (WEI et al, 1992; BRUUNSGAARD et al 2001; SARKAR & FISHER, 2006). A associação entre o aumento de TNF e aterosclerose foi demonstrado em 130 indivíduos com idade igual ou superior a 81 anos

(BRUUNSGAARD et al, 2001). Entretanto, o mecanismo molecular para esta condição inflamatória crônica durante a senescência celular não é conhecido no presente. O aumento de MIG evidenciado nos indivíduos do grupo controle idoso em comparação aos outros dois grupos, pode ser explicado pelo envelhecimento, embora sejam necessários mais estudos para esta conclusão.

ANTONELLI et al (2006) avaliaram 164 indivíduos sadios com idade variando de 10 a 79 anos de idade e encontraram as quimiocinas IP-10 e MCP-1 aumentadas nos indivíduos mais idosos. Concluíram que ocorre um aumento tanto de quimiocinas Th1 como de quimiocinas Th2 nestes indivíduos. Entretanto, o aumento de quimiocinas Th1 e Th2 com a idade é um aspecto muito controverso, pois alguns autores sugerem declínio da resposta Th1 e aumento da resposta Th2 com o envelhecimento (GINALDI et al, 1999a; GINALDI et al, 1999b; SHEARER, 1997) enquanto outros autores defendem o oposto (IDE et al, 1999; LI & MILLER, 1993; SAKATA-KANECO et al, 2000).

MCP-1 tem um importante papel no desenvolvimento da resposta Th2 adaptativa, conforme mostrado por KARPUS et al em 1997. No nosso estudo, foi evidenciado um aumento dos níveis séricos de MCP-1 nos pacientes com OA em comparação aos indivíduos jovens, possibilitando supor a existência de predomínio da resposta Th2 nestes pacientes.

Estudos adicionais também são necessários para correlacionar o envolvimento das quimiocinas na patogênese da OA e se há influência entre a prevalência da OA na faixa etária acima de 40 anos e o aumento que ocorre nos níveis séricos de quimiocinas na população com idade mais avançada.

É possível também que os pacientes com OA se comportem de maneira diferente em relação ao processo inflamatório, existindo um grupo onde este processo não seja tão intenso, predominando dor e limitação funcional e outro que além de dor e limitação, apresente evidências de um componente inflamatório mais intenso, manifestado clinicamente pela presença de sinovite.

Neste estudo foi utilizado como critério de inclusão a classificação de gravidade radiológica de Kellgren e Lawrence para OA e os pacientes apresentavam grau 2 e 3. Optou-se por afastar os extremos, grau 1 por ser uma forma inicial e grau 4 pelo estágio avançado. Por outro lado SHIBAKAWA et al (2003) em estudos anatomopatológicos de joelhos com OA, demonstraram que a presença de sinovite é correlacionada com estágios mais avançados da doença, ou seja, grau 4. A presença de OA radiológica moderada pode ter limitado a incidência de pacientes com sinovite nos joelhos e desta forma ser um dos fatores da não evidência de diferença entre o grupo que utilizou HCQ e placebo.



É provável que a OA tenha mecanismos patogênicos diferentes de acordo com as articulações acometidas e mesmo na mesma articulação como os joelhos, haveriam graus de intensidade que definiriam a magnitude do processo inflamatório e a resposta a diferentes drogas.

O fato deste estudo não ter demonstrado efeito terapêutico da HCQ na OA de joelhos não invalida a utilização deste fármaco nesta enfermidade, entretanto, através dos resultados encontrados, não seria recomendado o seu uso naqueles casos que curse com dor mas sem sinais clínicos externos evidentes de inflamação, como: aumento de volume da articulação e calor local. Talvez o subgrupo que possa ser beneficiado com a sua utilização seja aquele que apresente as alterações citadas anteriormente ou a forma de OA que evolua com erosão óssea, conhecida como erosiva. Mesmo nestas formas, estudos controlados inexistentes na atualidade necessitam ser conduzidos para avaliar o uso racional da HCQ na OA de joelhos e não apenas como uso empírico.

Este trabalho foi o primeiro a fazer a correlação entre OA de joelhos e quimiocinas séricas antes e após uso de HCQ, novos estudos são necessários, inclusive com análise do líquido sinovial, visto que as respostas inflamatórias evidenciadas principalmente por sinovite e conseqüente derrame articular possam se manifestar apenas no sítio inflamatório e não de forma sistêmica.

Novas pesquisas também se fazem necessárias na descoberta do papel real dos fatores de risco nesta doença, principalmente a obesidade, já que trata-se de doença de alta prevalência.

## 8 CONCLUSÕES

- 1) O tratamento com HCQ não mostrou diferença em parâmetros clínicos para avaliação de função e dor na OA de joelhos.
- 2) A HCQ não interferiu nas dosagens das quimiocinas estudadas nos pacientes com OA de joelhos.
- 3) Os resultados encontrados indicam que a HCQ não deveria ser utilizada empiricamente em OA de joelhos que curse apenas com dor e rigidez articular sem evidência clínica de sinovite ou evidência radiológica de OA erosiva, como vem sendo utilizada em vários Serviços de Reumatologia.
- 4) O paracetamol provavelmente apresentou eficácia na melhora da dor e função articular na OA, não interferindo nas dosagens das quimiocinas estudadas.
- 5) A obesidade parece ser o principal fator de risco com possibilidade de remoção no tratamento não farmacológico da OA.
- 6) A idade é um fator relacionado com a elevação dos níveis séricos das quimiocinas avaliadas.
- 7) São necessários novos estudos utilizando um maior número de pacientes e com alterações inflamatórias comprovadas pelo exame clínico, laboratorial e por métodos de imagem.

## REFERÊNCIAS

ACUNA K.; CRUZ T. Nutritional assessment of adults and elderly and the nutritional status of the Brazilian population. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, v.48, n.3, p. 345-61, 2004.

AIGNER T.; HAAG J.; MARTIN J.; BUCKWALTER J. Osteoarthritis: aging of matrix and cells-going for a remedy. *Curr Drug Targets*, v.8, n.2, p.325-31, 2007.

ALLEN S. J.; CROWN S. E.; HANDEL T. M. Chemokine: Receptor Structure, Interactions, and Antagonism. *Annu Rev Immunol*, v.25, p.787-820, 2007.

ALTMAN R.; ASCH E.; BLOCH D.; BOLE G.; BORENSTEIN D.; BRANDT K.; CHRISTY W.; COOKE T. D.; GREENWALD R.; HOCHBERG M. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum*, v.29, p.1039-49, 1986.

ALTMAN R. D.; HOCHBERG M. C.; MOSKOWITZ R. W.; SCHNITZER T. J. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee:2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. *Arthritis Rheum*, v.43, n.9, p.1905-15, 2000.

ALTMAN R. D.; ZINSENHHEIM JR.; TEMPLE A. R.; SCHWEINLE J. E. Three-month efficacy and safety of acetaminophen extended-release for osteoarthritis pain of the hip or knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Osteoarthritis Cartilage*, v.15, n.4, p.454-61, 2007.

ANDERSON J. J.; FELSON D. T. Factors associated with osteoarthritis of the knee in the first national Health and Nutrition Examination Survey (HANES I). Evidence for an association with overweight, race, and physical demands of work. *Am J Epidemiol*, v.128, n. 1, p.179-89, 1988.

ANTONELLI A.; ROTONDI M.; FALLAHI P.; FERRARI SM.; PAOLICCHI A.; ROMAGNANI P.; SERIO M.; FERRANNINI E. Increase of CXC chemokine CXCL10 and CC chemokine CCL2 serum levels in normal ageing. *Cytokine*, v.34, p.32-8, 2006.

ARDEN N; NEVITT MC. Osteoarthritis: epidemiology. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, v.20, n.1, p.3-25, 2006.

ATTUR M.G.; DAVE M.; AKAMATSU M.; KATOH M.; AMIN A. R. Osteoarthritis or osteoarthrosis: the definition of inflammation becomes a semantic issue in the genomic era of molecular medicine. *Osteoarthritis Cartilage*, v.10, n.1, p.1-4, 2002.

AVOUAC J.; GOSSEC L.; DOUGADOS M. Efficacy and safety of opioids for osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*, v.15, n.8, p.957-65, 2007.

BAGGIOLINI M. Chemokines in pathology and medicine. *J. Intern. Med*, v.250, n.2, p.91-104, 2001.

BATRA A.; PIETSCH J.; FEDKE I.; GLAUBEN R.; OKUR B.; STROH T.; ZEITZ M.; SIEGMUND B. Leptin-dependent toll-like receptor expression and responsiveness in preadipocytes and adipocytes. *Am J Pathol*, v.170, n.6, p.1931-41, 2007.

BELO J. N.; BERGER M. Y.; REIJMAN M.; KOES B. W.; BIERMA-ZEINSTRA S. M. Prognostic factors of progression of osteoarthritis of the knee: a systematic review of observational studies. *Arthritis Rheum*, v.57, n.1, p. 13-26, 2007.

BENNELL K.; HINMAN R. Exercise as a treatment for osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*, v.17, n.5, p. 634-40, 2005.

BIERMA-ZEINSTRA S. M.; KOES BW. Risk factors and prognostic factors of hip and knee osteoarthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol*, v.3, n.2, p.78-85, 2007.

BIJLSMA J. W.; KNAHR K. Strategies for the prevention and management of osteoarthritis of the hip and knee. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, v.21, n.1, p.59-76, 2007.

BLANEY DAVIDSON E. N.; VAN DER KRAAN P. M.; VAN DEN BERG W. B. TGF-beta and osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, v.15, n.6, p. 597-604, 2007.

BLIDDAL H.; CHRISTENSEN R. The management of osteoarthritis in the obese patient: practical considerations and guidelines for therapy. *Obes Rev*, v.7, n.4, p.323-31, 2006.

BLOM AB; VAN DER KRAAN P. M.; VAN DEN BERG W. B. Cytokine targeting in osteoarthritis. *Curr Drug Targets*, v.8, n.2, p.283-92, 2007.

BORZI R. M.; MAZZETTI I.; MACOR S.; SIILVESTI T.; BASSI A.; CATTINI L.; FACCHINI A. Flow cytometric analysis of intracellular chemokines in chondrocytes in vivo: constitutive expression and enhancement in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *FEBS Lett*, v.455, n.3, p.238-42, 1999.

BORZI R.M.; MAZZETTI I.; CATTINI L.; UGUCCIONI M.; BAGGIOLINI M.; FACCHINI A. Human chondrocytes express functional chemokine receptors and release matrix-degrading enzymes in response to C-X-C and C-C chemokines. *Arthritis Rheum*, v.43, n.8, p.1734-41, 2000.

BORZI RM.; MAZZETTI I.; MARCU KB.; FACCHINI A. Chemokines in cartilage degradation. *Clin Orthop Relat Res*, v.427, p.S53-61, 2004.

BRANDT K.D.; MAZZUCA A. S.; BUCKWALTER K. A. Acetaminophen, like conventional NSAIDs, may reduce synovitis in osteoarthritic knees. *Rheumatology*, v.45, n.11, p.1389-94, 2006.

BROUWER G. M.; VAN TOL A. W.; BERGINK A.P.; BELO J. N.; BERNSEN R. M.; REIJMAN M.; POLS H. A.; BIERM-ZEINSTRA S. M. Association between valgus and varus alignment and the development and progression of radiographic osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*, v.56, n.4, p.1204-11, 2007.

BRUUN J. M.; PEDERSEN S. B.; KRISTENSEN K.; RICHELSEN B. Opposite regulation of interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha by weight loss. *Obes Res*, v.10, n.6, p.499-506, 2002.

BRUUNSGAARD H.; PEDERSEN M.; PEDERSEN B. K. Aging and proinflammatory cytokines. *Curr Opin Hematol*, v.8, n.3, p.131-6, 2001.

BRYANT L. R.; DES ROSIER K. F.; CARPENTER M. T. Hydroxychloroquine in the treatment of erosive osteoarthritis. *J Rheumatol*, v.22, n.8, p.1527-31, 1995.

BUCKWALTER J. A.; SALTZMAN C.; BROWN T. The impact of osteoarthritis: implications for research. *Clin Orthop Relat Res*, v.427, p.S6-15, 2004.

CATERSON B.; FLANNERY C. R.; HUGHES C. E.; LITTLE C. B. Mechanisms involved in cartilage proteoglycan catabolism. *Matrix Biol*, v.19, n.4, p.333-44, 2000.

CARTER D. R.; BEAUPRE G. S.; WONG M.; SMITH R. L.; ANDRIACCHI T. P.; SCHURMAN D. J. The mechanobiology of articular cartilage development and degeneration. *Clin Orthop Relat Res* v.427, p.S69-77, 2004.

CASTAÑEDA SANZ S.; BRUGES-ARMAS J.; HERRERO-BEAUMONT G. Importance of subchondral bone and synovial membrane on the pathogenesis and treatment of osteoarthritis. *Acta Reumatol Port*, v.31, n.3, p.205-13, 2006.

CHARO I.F.; RANSOHOFF R. M. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med*, v.354, n.6, p.610-21, 2006.

CHEN T. H.; CHEN L.; HSIEH M. S.; CHANG C. P.; CHOU D. T.; TSAI S. H. Evidence for a protective role for adiponectin in osteoarthritis. *Biochim Biophys Acta*, v.1762, n.8, p.711-8, 2006.

CLEGG D. O.; REDA D. J.; HARRIS C. L.; KLEIN M. A.; O'DELL J. R.; HOOPER M. M. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis, *N Engl J Med*, v.354, n.8, p.795-808, 2006.

COIMBRA I. B.; PASTOR E. H.; GREVEJMD; PUCCINELLI M. L. C.; FULLER R.; CAVALCANTI F. S.; MACIEL F. M. B.; HONDA E. Diretriz Brasileira do Diagnóstico e Tratamento da Osteoartrite (Artrose). Projeto Diretrizes (AMB e CFM). São Paulo, 29 set.2003. Disponível em <<http://www.reumatologia.com.br/publicacoes/consensosDiretrizes.asp?IDConsensoDiretriz=5/>>. Acesso em: 10 fev. 2007.

CONAGHAN P. G.; VANHARANTA H.; DIEPPE P. A. Is progressive osteoarthritis an atheromatous vascular disease? *Ann Rheum Dis*, v.64, n.11, p.1539-41, 2005.

COOK C.; PIETROBON R.; HEGEDUS E. Osteoarthritis and the impact on quality of life health indicators. *Rheumatol Int*, v.27, n.4, p.315-21, 2007.

COSTEDOAT-CHALUMEAU N.; AMOURA Z.; HUONG D. L.; LECHAT P.; PIETTE J. C. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases. Review of the literature. *Autoimmun Rev*, v.4, n.2, p.111-5, 2005.

CHRISTENSEN R.; BARTELS E. M.; ASTRUP A.; BLIDDAL H. The effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis (OA): a systematic review and meta-analysis, *Ann Rheum Dis*, v.66, n.4, p.433-9, 2007.

DANKBAR B.; NEUGEBAUER K.; WUNRAU C.; TIBESKU C. O.; SKWARA A.; PAP T.; FUCHS-WINKELMANN S. Hepatocyte growth factor induction of macrophage chemoattractant protein-1 and osteophyte-inducing factors in osteoarthritis. *J Orthop Res*, v.25, n.5, p.69-77, 2007.

DAVIES-TUCK M. L.; WLUKA A. E.; WANG Y.; TEICHTAHL A. J.; JONES G.; DING C.; CICUTTINI F. M. The natural history of cartilage defects in people with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, v.16, n.3, p.337-42, 2008.

DICESARE P. E.; ABRAMSON S. B. Pathogenesis of Osteoarthritis. *In* Harris ED, Budd RC, Firestein GS et al, editors. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7 th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 1493-13.

DIEPPE P. A.; LOHMANDER L. S. Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis. *Lancet*, v.365, n.9463, p.965-73, 2005.

DIVINE J. G.; ZAZULAK B. T.; HEWETT T. E. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: a systematic review. *Clin Orthop Relat Res*, v.455, p.113-22, 2007.

DOUGADOS M. Clinical Features of Osteoarthritis. *In* Harris ED, Budd RC, Firestein GS et al, editors. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7 th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 1514-27.

DOUGADOS M. Symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis: what are the facts? *Joint Bone Spine*, v.73, n.6, p.606-9, 2006a.

DOUGADOS M. Why and how to use NSAIDs in osteoarthritis. *J Cardiovasc Pharmacol*, v.47, p.S49-54, 2006b.

DUMOND H.; PRESLE N.; TERLAIN B.; MAINARD D.; LOEUILLE D.; NETTER P.; POTTIE P. Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, v.48, n.11, p.3118-29, 2003.

EHLING A.; SCHÄFFLER A.; HERFARTH H.; TARNER I. H.; ANDERS S.; DISTLER O.; PAUL G.; DISTLER J.; GAY S.; SCHÖLMEICH J.; NEUMANN E.; MÜLLER-LADNER U. The potential of adiponectin in driving arthritis. *J Immunol*, v.176, n.7, p.4468-78, 2006.

FELSON D.T. Risk factors for osteoarthritis: understanding joint vulnerability. *Clin Orthop Relat Res*, v.427, p.S16-21, 2004.

FELSON D. T.; ANDERSON J. J.; MEENAN R. F. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. Results of two metaanalyses. *Arthritis Rheum*, v.33, n.10, p.1449-61, 1990.

FELSON D. T.; CHAISSON C. E. Understanding the relationship between body weight and osteoarthritis. *Baillieres Clin Rheumatol*, v.11, n.4, p.671-81, 1997.

FELSON D. T.; KIM Y. J. The futility of current approaches to chondroprotection. *Arthritis Rheum*, v.56, n.5, p.1378-83, 2007.

FELSON D. T.; NAIMARK A.; ANDERSON J.; KAZIS L.; CASTELLI W.; MEENAN R. F. The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum*, v.30, n.8, p.914-8, 1987.

FERNANDES M. I. Tradução e validação do questionário de qualidade de vida específico para osteoartrose WOMAC. 2003. 95f. Dissertação (Mestrado em Reumatologia) – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2003.

FERNÁNDEZ J. C.; MARTEL-PELLETIER J.; PELLETIER J. P. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology. *Biorheology*, v.39, p.237-46, 2002.

FOX R. Antimalarial Drugs. In Koopman WJ, editor. *Arthritis and Allied Conditions A Textbook of Rheumatology*. 13 th edition. Baltimore: Williams&Wilkins; 1977. p.671-8.

FOX R. Anti-malarial drugs: possible mechanisms of action in autoimmune disease and prospects for drug development. *Lupus*, v.5, p.S4-10, 1996.

FOX R.I. Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug. *Semin Arthritis Rheum*, v.23, n.2, p. 82-91, 1993.

GERLI R.; MONTI D.; BISTONI O.; MAZZONE A. M.; PERI G.; COSSARIZZA A.; DI GIOACCHINO M.; CESAROTTI M. E.; DONI A.; MANTOVANI A.; FRANCESCHI C.; PAGANELLI R. Chemokines, sTNF-Rs and sCD30 serum levels in healthy aged people and centenarians. *Mech Ageing Dev*, v.20, n.121, p.37-46, 2000.

GINALDI L.; DE MARTINIS M.; D'OSTILIO A.; MARINI L.; LORETO M. F.; CORSI M. P.; QUAGLINO D. The immune system in the elderly: I. Specific humoral immunity. *Immunol Res*, v.20, n.2, p.101-8, 1999a.

GINALDI L.; DE MARTINIS M.; D'OSTILIO A.; MARINI L.; LORETO M. F.; MARTORELLI V.; QUAGLINO D. The immune system in the elderly: II. Specific cellular immunity. *Immunol Res*, v.20, n.2, p.109-15, 1999b.

GOLDRING M. B. Osteoarthritis and cartilage: the role of cytokines. *Curr Rheumatol Rep*, v.2, n.6, p.459-65, 2000a.

GOLDRING M. B. The role of the chondrocyte in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, v.43, n.9, p.1916-26, 2000b.

GOLDRING M. B.; BERENBAUM F. The regulation of chondrocyte function by proinflammatory mediators: prostaglandins and nitric oxide. *Clin Orthop Relat Res*, v.427, p.S37-46, 2004.

GOLDRING M. B.; GOLDRING S. R. Osteoarthritis. *J Cell Physiol*, v.213, p.626-34, 2007.

GOLDRING S. R.; GOLDRING M. B. The role of cytokines in cartilage matrix degeneration in osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res*, v.427, p.S27-36, 2004.

GOLDRING S. R.; GOLDRING M. B. Structure and Function of Bone, Joints, and Connective Tissue. In Harris ED, Budd RC, Firestein GS et al, editors. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7 th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 1- 34.

GORDON D. A.; KLINKHOFF A. V. Second Line Agents. In Harris E. D., Budd R. C., Firestein G. S. et al, editors. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7 th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 877-99.

HARINGMAN J. J.; LUDIKHUIZE J.; TAK P. P. Chemokines in joint disease: the key to inflammation? *Ann Rheum Dis*, v.63, n.10, p.1186-94, 2004.

HARINGMAN J. J.; SMEETS T. J.; REINDERS-BLANKERT P.; TAK P. P. Chemokine and chemokine receptor expression in paired peripheral blood mononuclear cells and synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and reactive arthritis. *Ann Rheum Dis*, v.65, n.3, p.294-300, 2006.

HAYNES M. K.; HUME E. L.; SMITH J. B. Phenotypic characterization of inflammatory cells from osteoarthritic synovium and synovial fluids. *Clin Immunol*, v.105, n.3, p.315-25, 2002.

HAYWOOD L.; MCWILLIAMS D. F.; PEARSON C. I.; GILL S. E.; GANESAN A.; WILSON D.; WALSH D. A. Inflammation and angiogenesis in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, v.48, n.8, p.2173-7, 2003.

HEINEGARD D.; LORENZO P.; SAXNE T. Matrix Glycoproteins and Proteoglycans in Cartilage. In Harris ED, Budd RC, Firestein GS et al, editors. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7 th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 48-62.

HERRERO-BEAUMONT G.; IVORRA J. A.; DEL CARMEN TRABADO M.; BLANCO F. J.; BENITO P.; MARTÍN-MOLA E.; PAULINO J.; MARENCO J. L.; PORTO A.; LAFFON A.; ARAÚJO D.; FIGUEROA M.; BRANCO J. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator. *Arthritis Rheum*, v.56, n.2, p.555-67, 2007.

HOCHBERG M. C.; CHANG R. W.; DWOSH I.; LINDSEY S.; PINCUS T.; WOLFE F. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, v.35, p.498-502, 1992.

HOGENMILLER M. S.; LOZADA C. J. An update on osteoarthritis therapeutics. *Curr Opin Rheumatol*, v.18, n.3, p.256-60, 2006.

HORUK R. Chemokines. *Scientific World Journal*. v.197, p.224-32, 2007.

HSU Y. H.; HSIEH M. S.; LIANG Y. C.; LI C. Y.; SHEU M. T.; CHOU DT, CHEN TF, CHEN CH. Production of the chemokine eotaxin-1 in osteoarthritis and its role in cartilage degradation. *J Cell Biochem*. v.15, n.5, p.929-39, 2004.

HULEJOVÁ H.; BARESOVÁ V.; KLÉZL Z.; POLANSKÁ M.; ADAM M.; SENOLT L. Increased level of cytokines and matrix metalloproteinases in osteoarthritic subchondral bone. *Cytokine*, v.38, n.3, p.151-6, 2007.

HUNTER D. J.; FELSON D. T. Osteoarthritis. *BMJ*, v.332, n.7542, p.639-42, 2006.

HUNZIKER E. B. Articular cartilage repair: are the intrinsic biological constraints undermining this process insuperable? *Osteoarthritis Cartilage*, v.7, n.1, p.15-28, 1999.

HUNZIKER EB. Articular cartilage repair: basic science and clinical progress. A review of the current status and prospects. *Osteoarthritis Cartilage*, v.10, n.6, p.432-63, 2002.



INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br>> Acesso em: 29 dez. 2007.

IDE K.; HAYAKAWA H.; YAGI T.; SATO A.; KOIDE Y.; YOSHIDA A.; UCHIJIMA M.; SUDA T.; CHIDA K.; NAKAMURA H. Decreased expression of Th2 type cytokine mRNA contributes to the lack of allergic bronchial inflammation in aged rats. *J Immunol*, v.163, p.396-402, 1999.

INADERA H.; EGASHIRA K.; TAKEMOTO M.; OUCHI Y.; MATSUSHIMA K. Increase in circulating levels of monocyte chemoattractant protein-1 with aging. *J Interferon Cytokine Res*, v.19, n.10, p.1179-82, 1999.

JONASSON L.; HOLM J.; SKALLI O.; BONDJERS G.; HANSSON G. K. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis*, v.6, p.131-8, 1986.

JORDAN K. M.; ARDEN N. K.; DOHERTY M. 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 (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*, v.62, n.12, p.1145-55, 2003.

JÜNI P.; REICHENBACH S.; DIEPPE P. Osteoarthritis: rational approach to treating the individual. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, v.20, n.4, p.721-40, 2006.

KALIA S.; DUTZ J. P. New concepts in antimalarial use and mode of action in dermatology. *Dermatol Ther*, v.20, n.4, p.160-74, 2007.

KARPUS W. J.; LUKACS N. W.; KENNEDY K. J.; SMITH WS.; HURST S. D.; BARRETT T. A. Differential CC chemokine-induced enhancement of T helper cell cytokine production. *J Immunol*, v.158, p.4129-36, 1997.

KELLGREN J. H.; LAWRENCE J. S. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis*, v.16, p.494-502, 1957.

KIM H. A.; CHO M. L.; CHOI H. Y.; YOON C. S.; JHUN J. Y.; OH H. J.; KIM H. Y. The catabolic pathway mediated by Toll-like receptors in human osteoarthritic chondrocytes. *Arthritis Rheum*, v.54, n.7, p.2152-63, 2006.

KIM H. A.; BLANCO F. J. Cell death and apoptosis in osteoarthritic cartilage. *Curr Drug Targets*, v.8, n.2, p.333-45, 2007.

KIM H. A.; KIM S.; SEO Y. I.; CHOI H. J.; SEONG S. C.; SONG Y. W.; HUNTER D.; ZHANG Y. The epidemiology of total knee replacement in South Korea: national registry data. *Rheumatology*, v.47, n.1, p.88-91, 2008.

KOEHN C. L. Canadian Consensus Conference on hydroxychloroquine. *J. Rheumatol*, v.29, n.4, p.863, 2002.

KRASNOKUTSKY S.; SAMUELS J.; ABRAMSON S. B. Osteoarthritis in 2007. *Bull NYU Hosp Jt Dis*, v.65, n.3, p.222-8, 2007.

LAGO R.; GÓMEZ R.; LAGO F.; GÓMEZ-REINO J.; GUALILLO O. Leptin beyond body weight regulation-Current concepts concerning its role in immune function and inflammation. *Cell Immunol.* 2008a (In Press).

LAGO R.; GOMEZ R.; OTERO M.; LAGO F.; GALLEGOS R.; DIEGUEZ C.; GOMEZ-REINO J. J.; GUALILLO O. A new player in cartilage homeostasis: adiponectin induces nitric oxide synthase type II and pro-inflammatory cytokines in chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008b (In Press).

LAM Q. L.; LU L. Role of leptin in immunity. *Cell Mol Immunol.* v.4, n.1, p.1-13, 2007.

LAWRENCE R. C.; HELMICK C. G.; ARNETT F. C.; DEYO R. A.; FELSON D. T.; GIANNINI E. H.; HEYSE S. P.; HIRSCH R.; OCHBERG M. C.; HUNDER G. G.; LIANG M. H.; PILLEMER S. R.; STEEN V. D.; WOLFE F. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum,* v.41, n.5, p.778-99, 1998.

LAWRENCE R. C.; FELSON D. T.; HELMICK C. G.; ARNOLD L. M.; CHOI H.; DEYO R. A.; GABRIELI S.; HIRSCH R.; HOCHBERG M. C.; HUNDER G. G.; JORDAN J. M.; KATZ J. N.; KREMERS H. M.; WOLFE F. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum,* v.58, n.1, p.26-35, 2008.

LEQUESNE M. G.; MERY C.; SAMSON M.; GERARD P. Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. Validation--value in comparison with other assessment tests. *Scand J Rheumatol,* v.65, p.85-9, 1987.

LI S. P.; MILLER R. A. Age-associated decline in IL-4 production by murine T lymphocytes in extended culture. *Cell Immunol,* v.151, p.187-95, 1993.

LOUTHRENOO W.; NILGANUWONG S.; AKSARANUGRAHA S.; ASAVATANABODEE P.; SAENGNIPANTHKUL S. The efficacy, safety and carry-over effect of diacerein in the treatment of painful knee osteoarthritis: a randomised, double-blind, NSAID-controlled study. *Osteoarthritis Cartilage,* v.15, n.6, p.605-14, 2007.

LOZADA C. J.; ALTMAN R. D. Osteoarthritis. In Koopman WJ, Boulware DW, Heudebert GR, editors. *Clinical Primer of Rheumatology.* Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p. 245-261.

MARTIN J. A.; BROWN T. D.; HEINER A. D.; BUCKWALTER J. A. Chondrocyte senescence, joint loading and osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res,* v.427, p.S96-103, 2004.

MATEESCU R. G.; TODHUNTER R. J.; LUST G.; BURTON-WURSTER N. Increased MIG-6 mRNA transcripts in osteoarthritic cartilage. *Biochem Biophys Res Commun,* v.332, n.2, p.482-6, 2005.

MARX F. C.; OLIVEIRA L. M.; BELLINI C. G.; RIBEIRO M. C. C. Tradução e Validação Cultural do questionário Algofuncional de Lequesne para Osteoartrite de Joelhos e Quadris para a Língua Portuguesa. v.46, n.4, p.253-60. 2006.

MAVRIKAKIS I.; SFIKAKIS P. P.; MAVRIKAKIS E.; ROUGAS K.; NIKOLAOU A., KOSTOPOULOS C.; MAVRIKAKIS M. The incidence of irreversible retinal toxicity in patients treated with hydroxychloroquine: a reappraisal. *Ophthalmology,* v.110, n.7, p.1321-6, 2003.

MINOR M. A. Physical activity and knee osteoarthritis: answers and questions. *Arthritis Rheum*, v.57, n.1, p.1-2, 2007.

MORGAN E.; VARRO R.; SEPULVEDA H.; EMBER J. A.; APGAR J.; WILSON J.; LOWE L.; CHEN R.; SHIVRAJ L.; AGADIR A.; CAMPOS R.; ERNST D.; GAUR A. Cytometric bead array: a multiplexed assay platform with applications in various areas of biology. *Clin Immunol*, v.110, n.3, p.252-66, 2004.

MYERS S. L.; BRANDT K. D.; EHLICH J. W.; BRAUNSTEIN E. M.; SHELBORNE K. D.; HECK D. A.; KALASINSKI L. A. Synovial inflammation in patients with early osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*, v.17, n.12, p.1662-9, 1990.

NEVITT M. C. Obesity outcomes in disease management: clinical outcomes for osteoarthritis. *Obes Res*, v.10, n.1, 33-37, 2002.

ONUFFER J. J.; HORUK R. Chemokines, chemokine receptors and small-molecule antagonists: recent developments. *Trends Pharmacol Sci*, v.23, n.10, p.459-67, 2002.

OKADA Y. Proteinases and Matrix Degradation. In Harris ED, Budd RC, Firestein GS et al, editors. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 63-81.

PAVELKÁ K.; GATTEROVÁ J.; OLEJAROVÁ M.; MACHACEK S.; GIACOVELLI G.; ROVATI L. C. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med*, v.162, n.18, p.2113-23, 2002.

PEARLE A. D.; SCANZELLO C. R.; GEORGE S.; MANDL L. A.; DICARLO E. F.; PETERSON M.; SCULCO T. P.; CROW M. K. Elevated high-sensitivity C-reactive protein levels are associated with local inflammatory findings in patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, v.15, n.5, p.516-23, 2007.

PEDERSEN B. K.; BRUUNSGAARD H.; OSTROWSKI K.; KRABBE K.; HANSEN H.; ZVWKOWSKI K.; TOFT A.; SONDERGAARD S. R.; PETERSEN E. W.; IBFELT T.; SCHJERLING P. Cytokines in aging and exercise. *Int J Sports Med*, v.21, n.1, p.4-9, 2000.

PELLETIER J. P.; MARTEL-PELLETIER J.; HOWELL D.S: Etiopathogenesis of osteoarthritis. In: Koopman WJ, ed. *Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology*, 13<sup>th</sup> ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997:1969-1984.

PRESLE N.; POTTIE P.; DUMOND H.; GUILLAUME C.; LAPICQUE F.; PALLU S.; MAINARD D.; NETTER P.; TERLAIN B. Differential distribution of adipokines between serum and synovial fluid in patients with osteoarthritis. Contribution of joint tissues to their articular production. *Osteoarthritis Cartilage*, v.14, n.7, p.690-5, 2006.

PULSATELLI L.; DOLZANI P.; PIACENTINI A.; SILVESTRI T.; RUGGERI R.; GUALTIERI G.; MELICONI R.; FACCHINI A. Chemokine production by human chondrocytes. *J Rheumatol*, v.26, n.9, p.1992-2001, 1999.

RADIN E. L.; ROSE R. M. Role of subchondral bone in the initiation and progression of cartilage damage. *Clin Orthop Relat Res*, v.213, p.34-40, 1986.

REGINSTER J. Y.; BRUYERE O.; NEUPREZ A. Current role of glucosamine in the treatment of osteoarthritis. *Rheumatology*, v.46, n.5, p.731-5, 2007.

REICHENBACH S.; STERCHI R.; SCHERER M.; TRELLE S.; BÜRGI E.; BÜRGI U.; DIEPPE P. A.; JÜNI P. Meta-analysis: chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Intern Med*, v.146, n.8, p.580-90, 2007.

REIJMAN M.; POLS H. A.; BERGINK A. P.; HAZES J. M.; BELO J. N.; LIEVENSE A. M.; BIERMA-ZEINSTRA S. M. Body mass index associated with onset and progression of osteoarthritis of the knee but not of the hip: the Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis*, v.66, n.2, p.158-62, 2007.

RICHTER W. Cell-based cartilage repair: illusion or solution for osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*, v.19, n.5, p.451-6, 2007.

RINK L.; CAKMAN I.; KIRCHNER H. Altered cytokine production in the elderly. *Mech Ageing Dev*, v.102, n.15, p.199-209, 1998.

RINTELEN B.; NEUMANN K.; LEEB B. F. A meta-analysis of controlled clinical studies with diacerein in the treatment of osteoarthritis. *Arch Intern Med*, v.166, n.17, p.1899-906, 2006.

ROACH H. I.; AIGNER T.; SODER S.; HAAG J.; WELKERLING H. Pathobiology of osteoarthritis: pathomechanisms and potential therapeutic targets. *Curr Drug Targets*, v.8, n.2, p.271-82, 2007.

ROMAN-BLAS J. A.; JIMENEZ S. A. NF-kappaB as a potential therapeutic target in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, v.14, n.9, p.839-48, 2006.

ROGERS J.; SHEPSTONE L.; DIEPPE P. Is osteoarthritis a systemic disorder of bone? *Arthritis Rheum*, v.50, n.2, p.452-7, 2004.

ROSKOS S. E. Intra-articular corticosteroid for treating osteoarthritis of the knee. *Am Fam Physician*, v.72, n.7, p.1222-3, 2005.

ROVIN B. H.; SONG H. Chemokine induction by the adipocyte-derived cytokine adiponectin. *Clin Immunol*, v.120, n.1, p.99-105, 2006.

RÜTHER K.; FOERSTER J.; BERNDT S.; SCHROETER J. Chloroquine/hydroxychloroquine: variability of retinotoxic cumulative doses. *Ophthalmologie*, v.104, n.10, p.875-9, 2007.

RYNES R. I. Antimalarial drugs in the treatment of rheumatological diseases. *Br J Rheumatol*, v.36, p.799-805, 1997.

RYNES R. I.; BERNSTEIN H. N. Ophthalmologic safety profile of antimalarial drugs. *Lupus*, v.2, n.1, p.17-9, 1993.

SAKATA-KANEKO S.; WAKATSUKI Y.; MATSUNAGA Y.; USUI T.; KITA T. Altered Th1/Th2 commitment in human CD4+ T cells with ageing. *Clin Exp Immunol*, v.120, p.267-73, 2000.

SAKLATVALA J. Tumour necrosis factor alpha stimulates resorption and inhibits synthesis of proteoglycan in cartilage. *Nature*, v.6079, n.322, p.547-9, 1986.

SARKAR D.; FISHER P. B. Molecular mechanisms of aging-associated inflammation. *Cancer Lett*, v.236, n.1, p.13-23, 2006.

SARZI-PUTTINI P.; CIMMINO M. A.; SCARPA R.; CAPORALI R.; PARAZZINI F.; ZANINELLI A.; ATZENI F.; CANESI B. Osteoarthritis: an overview of the disease and its treatment strategies. *Semin Arthritis Rheum*, v.35, n.1, p.1-10, 2005.

SCHÄFFLER A.; SCHÖLMERICH J.; SALZBERGER B. Adipose tissue as an immunological organ: Toll-like receptors, C1q/TNFs and CTRPs. *Trends Immunol*, v.28, n.9, p.393-9, 2007.

SCHÄFFLER A.; MULLER-LADNER U.; SCHOLMERICH J.; BUCHLER C. Role of adipose tissue as an inflammatory organ in human diseases. *Endocr Rev*, v.27, n.5, p.449-67, 2006.

SCHUMACHER H. R. PAUL C.; HITCHON C. A.; EI-GABALAWY H; ZONAY L; CLAYBURNE G; SIECK M; SCHWAB E. Hyaluronate effects on synovium and synovial fluid. A prospective blinded study in patients with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*, v.14, n.5, p.501-3, 2006.

SHEARER G. M. Th1/Th2 changes in aging. *Mech Ageing Dev*, v.94, p.1-5, 1997.

SHIBAKAWA A.; AOKI H.; MASUKO-HONGO K.; KATO T.; TANAKA M.; NISHIOKA K.; NAKAMURA H. Presence of pannus-like tissue on osteoarthritic cartilage and its histological character. *Osteoarthritis Cartilage*, v.11, n.2, p.133-40, 2003.

SHURIN G. V.; YURKOVETSKY Z. R.; CHATTA G. S.; TOURKOVA I. L.; SHURIN M. R.; LOKSHIN A. E. Dynamic alteration of soluble serum biomarkers in healthy aging. *Cytokine*, v.39, n.2, p.123-9, 2007.

SILVESTRI T.; MELICONI R.; PULSATELLI L.; DOLZANI P.; ZIZZI F.; FRIZZIERO L.; BORZÍ R. M.; FACCHINI A. Down-modulation of chemokine receptor cartilage expression in inflammatory arthritis. *Rheumatology*, v.42, n.1, p.14-8, 2003.

SMITH M. D.; TRIANTAFILLOU S.; PARKER A.; YOUSSEF P. P.; COLEMAN M. Synovial membrane inflammation and cytokine production in patients with early osteoarthritis. *J Rheumatol*, v.24, n.2, p.365-71, 1997.

STEINERT A. F.; GHIVIZZANI S. C.; RETHWILM A.; TUAN R. S.; EVANS C. H.; NÖTH U. Major biological obstacles for persistent cell-based regeneration of articular cartilage. *Arthritis Res Ther*, v.9, n.3, p.213-27, 2007.

SUN B. H.; WU C. W.; KALUNIAN K.C. New developments in osteoarthritis. *Rheum. Dis. Clin. North Am*, v.33, n.1, p.135-48, 2007.

TAK P. P. Chemokine inhibition in inflammatory arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, v.20, n.5, p.929-39, 2006.

TANKÓ L. B.; SONDERGAARD B. C.; OESTERGAARD S.; KARSDAL M. A.; CHRISTIANSEN C. An update review of cellular mechanisms conferring the indirect and direct effects of estrogen on articular cartilage. *Climacteric*, v.11, n.1, p.4-16, 2008.

TEICHTAHL A. J.; WANG Y.; WLUKA A. E.; CICUTTINI F. M. Obesity and knee osteoarthritis: new insights provided by body composition studies. *Obesity*, v.16, n.2, p.232-40, 2008.

TERLAIN B.; PRESLE N.; POTTIE P.; MAINARD D.; NETTER P. Leptin: a link between obesity and osteoarthritis? *Bull Acad Natl Med*, v.190, n.7, p.1421-35, 2006.

TETT S.; CUTLER D.; DAY R. Antimalarials in rheumatic diseases. *Baillieres Clin Rheumatol*, v.4, n.3, p.467-89, 1990.

TOUSSIROT E.; STREIT G.; WENDLING D. The contribution of adipose tissue and adipokines to inflammation in joint diseases. *Curr. Med. Chem*, v.14, n.10, p.1095-100, 2007.

VAN SAASE J. L.; VANDENBROUCKE J. P.; VAN ROMUNDE LK; VALKENBURG HA. Osteoarthritis and obesity in the general population. A relationship calling for an explanation. *J Rheumatol*, v.15, n.7, p.1152-8, 1988.

VERGUNST C. E.; VAN DE SANDE M. G.; LEBRE M. C.; TAK P. P. The role of chemokines in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Scand J Rheumatol*, v.34, n.6, p.415-25, 2005.

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*, v.34, p.475-9, 2005.

WEI J.; XU H.; DAVIES J. L.; HEMMINGS G. P. Increase of plasma IL-6 concentration with age in healthy subjects. *Life Sci*, v.51, n.25, p.1953-6, 1992.

WOZNIACKA A.; LESIAK A.; NARBUTT J.; MCCAULIFFE D. P.; SYSA-JEDRZEJOWSKA A. Chloroquine treatment influences proinflammatory cytokine levels in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*, v.15, n.5, p.268-75, 2006.

WIECZOROWSKA-TOBIS K.; NIEMIR Z. I.; PODKOWKA R.; KORYBALSKA K.; MOSSAKOWSKA M.; BREBOROWICZ A. Can an increased level of circulating IL-8 be a predictor of human longevity? *Med Sci Monit*, v.12, n.3, p.118-21, 2006.

YAMAMOTO Y.; GAYNOR R. B. IkappaB kinases: key regulators of the NF-kappaB pathway. *Trends Biochem Sci*, v.29, n.2, p.72-9, 2004.

YUAN G. H.; MASUKO-HONGO K.; SAKATA M.; TSURUHA J.; ONUMA H.; NAKAMURA H.; AOKI H.; KATO T.; NISHIOKA K. The role of C-C chemokines and their receptors in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, v.44, n.5, p.1056-70, 2001.

ZHANG W.; MOSKOWITZ R. W.; NUKI G.; ABRAMSON S.; ALTMAN R. D.; ARDEN N.; BIERMA-ZEINSTRAS S.; BRANDT K. D.; CROFT P.; DOHERTY M.; DOUGADOS M.; HOCHBERG M.; HUNTER D. J.; KWOH K.; LOHMANDER L. S.; TUGWELLI P. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*. V.16, p.137-162, 2008.

ZHANG Y; XU L; NEVITT MC; ALIABADI; YU W; QIN M; LUI LY; FELSON DT. Comparison of the prevalence of knee osteoarthritis between the elderly Chinese population in Beijing and whites in the United States: The Beijing Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum*, v.44, n.9, p.2065-71, 2001.

## ANEXOS

## WOMAC

## Seção A

## Intensidade da Dor (Wdor)

Quanta dor você tem?

1- Caminhando numa superfície plana.

Nenhuma	Leve	Moderada	Forte	Muito Forte
---------	------	----------	-------	-------------

2- Subindo ou descendo escadas.

Nenhuma	Leve	Moderada	Forte	Muito Forte
---------	------	----------	-------	-------------

3- A noite, deitado na cama.

Nenhuma	Leve	Moderada	Forte	Muito Forte
---------	------	----------	-------	-------------

4- Sentado ou deitando.

Nenhuma	Leve	Moderada	Forte	Muito Forte
---------	------	----------	-------	-------------

5- Ficando em pé

Nenhuma	Leve	Moderada	Forte	Muito Forte
---------	------	----------	-------	-------------

## Seção B

## Intensidade de Rigidez Articular (Wrig)

1- Qual a intensidade de sua rigidez logo após acordar de manhã?

Nenhuma	Leve	Moderada	Forte	Muito Forte
---------	------	----------	-------	-------------

2- Qual a intensidade da rigidez após sentar-se, deitar-se ou descansar durante o dia?

Nenhuma	Leve	Moderada	Forte	Muito Forte
---------	------	----------	-------	-------------

## Seção C

## Atividade Física (Wfunção)

Qual é o grau da dificuldade que você tem:

1- Descendo escadas

Nenhuma	Leve	Moderada	Forte	Muito Forte
2- Subindo escadas				
Nenhuma	Leve	Moderada	Forte	Muito Forte
3- Levantando-se de uma cadeira				
Nenhuma	Leve	Moderada	Forte	Muito Forte
4- Ficando em pé				
Nenhuma	Leve	Moderada	Forte	Muito Forte
5- Curvando-se para tocar o chão				
Nenhuma	Leve	Moderada	Forte	Muito Forte
6- Caminhando no plano				
Nenhuma	Leve	Moderada	Forte	Muito Forte
7- Entrando ou saindo do carro				
Nenhuma	Leve	Moderada	Forte	Muito Forte
8- Fazendo compras				
Nenhuma	Leve	Moderada	Forte	Muito Forte
9- Colocando as meias/ meias-calça.				
Nenhuma	Leve	Moderada	Forte	Muito Forte
10- Levantando da cama				
Nenhuma	Leve	Moderada	Forte	Muito Forte
11- Tirando as meias/ meias-calça.				
Nenhuma	Leve	Moderada	Forte	Muito Forte
12- Deitando na cama				
Nenhuma	Leve	Moderada	Forte	Muito Forte
13- Entrando ou saindo do banho				
Nenhuma	Leve	Moderada	Forte	Muito Forte
14- Sentando-se				



Nenhuma	Leve	Moderada	Forte	Muito Forte
15- Sentando-se ou levantando-se do vaso sanitário				
Nenhuma	Leve	Moderada	Forte	Muito Forte
16- Fazendo tarefas domésticas pesadas				
Nenhuma	Leve	Moderada	Forte	Muito Forte
17- Fazendo tarefas domésticas leves				
Nenhuma	Leve	Moderada	Forte	Muito Forte

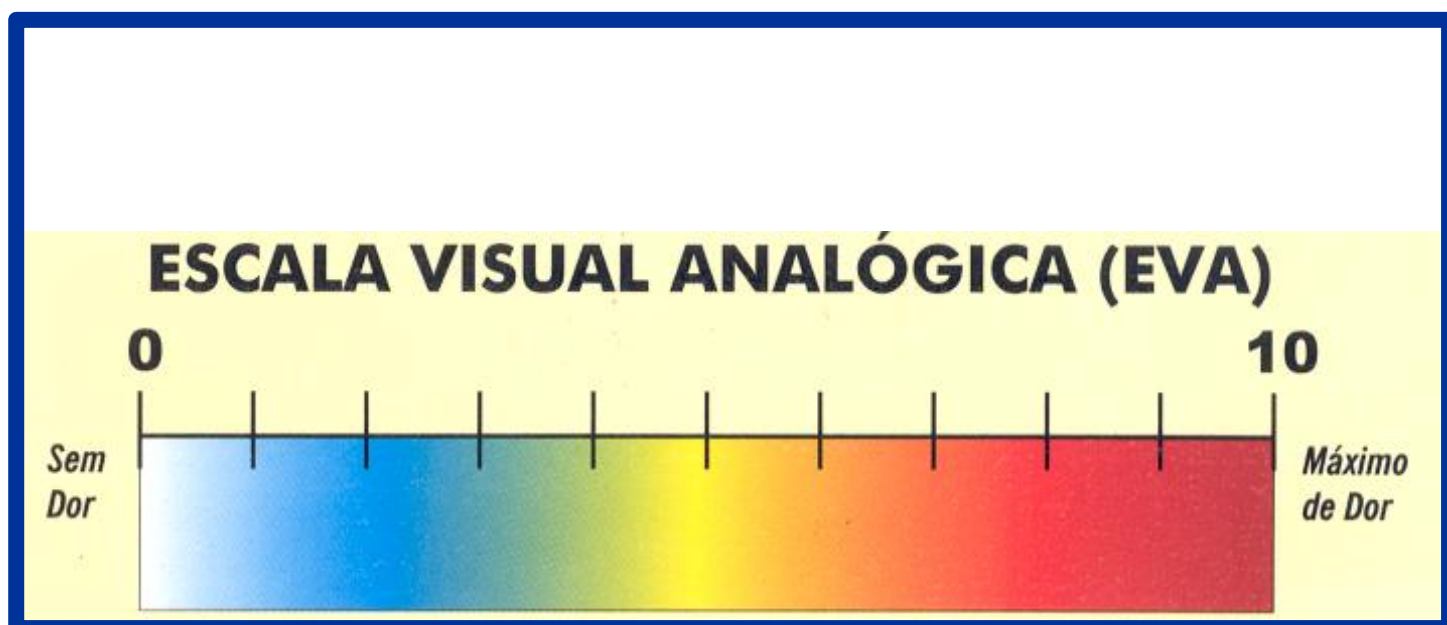
## Índice Algo-Funcional de LEQUESNE

Dor ou incômodo	Pontos	
Noturno		
Não	0	
Aos movimentos ou determinada postura	1	
Imóvel	2	<input type="text"/>
Nos primeiros Movimentos Matinais		
Menos de 1 minuto	0	
Entre 1 e 15 minutos	1	
Mais de 15 minutos	2	<input type="text"/>
Ao Permanecer de pé ou nas pontas dos pés por meia hora		
Não	0	
Sim	1	<input type="text"/>
Ao Caminhar		
Não	0	
Somente após certa distância	1	
Muito rapidamente e de modo progressivo	2	<input type="text"/>
Ao subir um andar sem ajuda dos braços		
Não	0	
Sim	1	<input type="text"/>
Distância máxima de marcha		
Nenhuma limitação	0	
Limitado, mas superior a 1 hora	1	
Aproximadamente 1 Km(aprox. 15 minutos)	2	
500 a 900m (aprox. 8 a 15 minutos)	3	
300 a 500m	4	
100 a 300m	5	
Menos de 100m	6	
Com uma muleta	+1	
Com duas muletas	+2	<input type="text"/>

## Dificuldade da Vida Cotidiana

Para subir um andar	0 a 2	
Para descer um andar	0 a 2	
Para agachar-se completamente	0 a 2	<input type="text"/>
Para caminhar em um terreno irregular	0 a 2	<input type="text"/>
Total	<input type="text"/>	

- 0 : Ausência de dificuldade
- 0,5, 1 ou 1,5; De acordo com o grau
- 2: Impossível



Sistema de Classificação Radiográfica de Kellgren-Lawrence para OA.

Grau	Descrição Radiográfica
0	Normal
1	Possível Osteófito
2	Osteófitos Definidos, Possível Redução do Espaço Articular
3	Osteófitos Moderados, Redução de Espaço Definida, Alguma Esclerose
4	Osteófitos Grandes, Marcada Redução de Espaço, Esclerose Severa

*Classe Funcional - ACR (1991)*

Classe I - Capaz de realizar todas as atividades de vida diária (cuidar de si), profissional e lazer.

Classe II - Capaz de cuidar de si e de trabalhar, limitado nas atividades de lazer.

Classe III - Capaz de realizar higiene pessoal, limitado nas atividades profissionais e recreativas/lazer.

Classe IV - Limitado para cuidar de si e para as atividades profissionais e de lazer.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
RUA CATULO BREVIGLIERE, 80N°  
36036-110 - JUIZ DE FORA - MG - BRASIL

### PARECER CONSUBSTANCIADO

Protocolo CEP/HU: 235-039/2003 - GRUPO III

#### I- IDENTIFICAÇÃO

I.1- Título: **AValiação DA EFICÁCIA DA HIDROXICLOROQUINA NA ARTROSE SINTOMÁTICA DE JOELHOS**

I.2- Pesquisador responsável: HERVAL DE LACERDA BONFANTE

I.3- Instituições: UFJF

I.4- Data de apresentação ao CEP: 06/06/2003

#### II – Objetivos

Testar a eficácia terapêutica do sulfato de hidroxiclороquina em pacientes portadores de gonartrose sintomática por meio de um estudo duplo cego, controlado e randomizado. Desse modo, poderemos avaliar o efeito do fármaco no alívio dos sintomas, qualidade de vida dos pacientes e sua capacidade de frenar a progressão da doença.

#### III - Sumário do projeto:

Descrição e caracterização da amostra:

Serão selecionados aleatoriamente para o estudo 40 pacientes, de ambos os sexos, portadores de osteoartrite sintomática de joelhos (gonartrose), cujo diagnóstico será firmado por meio de critério clínico e de um estudo radiológico articular, Radiografia simples de joelhos na incidência PA e perfil.

Os pacientes serão alocados aleatoriamente em dois grupos. O primeiro grupo será composto por 20 pessoas que utilizarão um comprimido diário de Sulfato de Hidroxiclороquina (Reuquinol) e o segundo, grupo controle, utilizará um comprimido diário de placebo. Ambos poderão associar Paracetamol conforme a intensidade do quadro algico.

Critérios de inclusão e exclusão:

##### ▪ Critérios de inclusão

Serão selecionados aleatoriamente para o estudo 40 pacientes, de ambos os sexos, portadores de osteoartrite sintomática de joelhos (gonartrose).

##### ▪ Critérios de exclusão

O estudo não envolverá crianças, gestantes, mulheres em período de amamentação e pacientes com qualquer contra-indicação ao fármaco. Além disso, não serão realizados procedimentos invasivos ou outros que possam oferecer risco aos indivíduos participantes. Caso ocorra algum efeito adverso, o paciente receberá suporte adequado pela equipe médica e suspensão imediata do medicamento, caso seja julgado necessário; será também excluído do

*Dr. Henrique Bonfante*  
Presidente CEP / HU



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
RUA CATULO BREVIGLIERE, 80N°  
36036-110 - JUIZ DE FORA - MG - BRASIL

projeto. Para execução do trabalho, obteremos o consentimento de todos os indivíduos envolvidos na pesquisa.

Adequação da metodologia:

O estudo terá o termo de consentimento livre e esclarecido assinado por todos os participantes e sua duração será de quatro meses.

Todos os pacientes selecionados para o projeto serão submetidos a uma investigação diagnóstica para artrose dos joelhos por meio de critérios clínicos e radiográficos estabelecidos pelo Colégio Americano de Reumatologia.

Os parâmetros para avaliar a resposta terapêutica serão baseados somente em dados clínicos, como a melhora da dor e mobilidade articular. Para isso, utilizaremos o Índice Algo-Funcional de Lequesne e o WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index), empregados mensalmente, até que se complete o referido estudo.

Adequação das condições:

O projeto está de acordo com os dizeres dos capítulos XII e XIII do código de ética médica e Capítulo 6 da Resolução número 196/96 e Capítulo IV da Resolução o 251/97.

Ressaltamos que o fármaco é liberado pelo Food Drug Administration (FDA), agência que regulamenta a comercialização de drogas nos Estados Unidos para o tratamento de Lúpus Eritematoso Sistêmico e Artrite Reumatóide, inclusive nos tratamentos por tempo indeterminado.

#### IV – Comentários do relator frente a Resolução 196/96 e suas complementares em particular sobre:

**Estrutura do Protocolo:** Adequada  
**Grupo:**

**Justificativa do uso de placebo:**

Há justificativa aceitável

**Justificativa da suspensão terapêutica (Wash-out):**

Há justificativa aceitável.

**Análise de Riscos e Benefícios:**

Riscos e Benefícios descritos de forma implícita, o que pode ser aceito.

**Retorno de Benefícios para o sujeito e/ou para a comunidade:**

O retorno de benefícios refere-se à melhora da qualidade de vida das pessoas acometidas com a patologia

*Dr. Henrique Bonfante*  
Presidente CEP / HU



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA**  
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
RUA CATULO BREVIGLIERE, S/Nº  
36036-110 - JUIZ DE FORA - MG - BRASIL

**Adequação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e forma de obtê-lo:**

Adequado no que se refere à Resolução 196 / 96 CNS.

**Informações Adequadas quanto aos financiamentos:**

Adequadas.

**Outros centros, no caso de estudos multicêntricos:**

Não se aplica

**V – PARECER do CEP:.**

Em relação ao presente projeto de pesquisa, intitulado: **"AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA HIDROXICLOROQUINA NA ARTROSE SINTOMÁTICA DE JOELHOS"**, Aprovado.

**VI – Data da aprovação:** 30/06/2003

**VII - Assinatura do coordenador:**

  
Prof. Henrique Murugan  
Presidente CEP / RU