

Avaliação do Uso da Hidroxicloroquina no Tratamento da Osteoartrite Sintomática de Joelhos

Assessment of the Use of Hydroxychloroquine on Knees' Osteoarthritis Treatment

Herval de Lacerda Bonfante⁽¹⁾, Luana Gerheim Machado⁽²⁾, Ana Andrade Capp⁽³⁾, Maria Alice da Silva Paes⁽⁴⁾, Roger Abramino Levy⁽⁵⁾, Henrique Couto Teixeira⁽⁶⁾

RESUMO

Objetivo: Avaliar o efeito da hidroxicloroquina (HCQ) no tratamento da osteoartrite (OA) sintomática de joelhos. **Métodos:** Dois grupos de pacientes com diagnóstico de OA sintomática de joelhos foram avaliados em estudo randomizado, controlado por placebo e duplo-cego, o primeiro constituído de 16 pacientes submetidos à terapêutica com HCQ, na dosagem de 400 mg/dia, durante quatro meses e o outro grupo constituído de 13 pacientes recebeu placebo por igual período. Ambos os grupos foram avaliados utilizando o *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index* (WOMAC), o índice algofuncional de Lequesne e a escala visual analógica (EVA). **Resultados:** Não houve diferença entre os grupos nas subescalas do WOMAC em relação à dor (Wdor), $p = 0,551$, rigidez (Wrig), $p = 0,512$, e função (Wfunção), $p = 0,293$. Nas escalas EVA e Lequesne também não houve diferença estatisticamente significativa com $p = 0,461$ e $p = 0,803$, respectivamente. **Conclusão:** Embora os dois grupos tenham apresentado melhora, não houve superioridade no tratamento da OA de joelhos no grupo submetido ao uso de HCQ em relação ao grupo placebo neste estudo.

Palavras-chave: osteoartrite, joelhos, hidroxicloroquina, ensaio clínico.

INTRODUÇÃO

A osteoartrite (OA) é considerada a mais importante enfermidade reumática, não apenas por ser a mais prevalente, como também pelo forte impacto socioeconômico, sendo uma das principais causas de morbidade e incapacidade.

ABSTRACT

Objective: To assess the effectiveness of hydroxychloroquine (HCQ) on knee osteoarthritis (OA). **Methods:** Two groups of patients with OA diagnosis have been assessed in a controlled, randomic, double-blind study, the first group consisted of 16 patients who received the therapeutics with HCQ, with the dosage of 400 milligrams per day during four months and the other one consisted of 13 patients who received the placebo during the same period of time. Both groups were assessed using the *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index* (WOMAC), *Lequesne Algofunctional Index* and the *Visual Analogue Scale* (VAS). **Results:** There was not any difference between the groups on the WOMAC subscales in relation to the pain ($p=0,551$), stiffness ($p=0.512$) and function ($p=0.293$). On the VAS and Lequesne scale, there was not any difference statistically significant with $p=0.461$ and $p=0.803$ respectively. **Conclusion:** Although both groups have presented improvement, there was not superiority on the knees' OA treatment in the group which underwent HCQ use in relation to the placebo group in this study.

Keywords: osteoarthritis, knee, hydroxychloroquine, clinical trial.

cidade. Lawrence *et al.*⁽¹⁾ encontraram variação de 12,1% a 16,7% na prevalência de OA sintomática de joelhos em indivíduos com idade superior a 45 anos. A doença pode provocar dores e rigidez das articulações acometidas, além de importante limitação funcional. É uma doença que se caracteriza pela interação complexa entre degradação e

Recebido em 9/3/2008. Aprovado, após revisão, em 1/6/2008. Declaramos a inexistência de conflitos de interesse.

Ambulatório de Reumatologia da Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora (SCMJF).

1. Reumatologista, professor-assistente do Departamento de Farmacologia da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), chefe do Serviço de Reumatologia da SCMJF.

2. Médica-residente de Clínica Médica do Hospital Universitário da UFJF.

3. Médica-residente de Clínica Médica do Instituto de Previdência Social do Estado de Minas Gerais.

4. Médica-residente de Radiologia do Hospital Central do Exército do Rio de Janeiro.

5. Professor do Departamento de Medicina Interna da Disciplina de Reumatologia da Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ).

6. Professor-associado do Departamento de Imunologia da UFJF.

Endereço para correspondência: Herval de Lacerda Bonfante, Rua Capitão Arnaldo de Carvalho, 693, apto. 301, Jardim Glória, 36036-180, Juiz de Fora, MG, e-mail: hervalbonfante@terra.com.br

reparo na cartilagem, osso e sinóvia, com componente inflamatório. Várias hipóteses tentam explicar os mecanismos etiopatogênicos envolvidos na OA, mas sua etiologia permanece desconhecida. Considera-se de importância a participação de fatores mecânicos, bioquímicos, inflamatórios, imunológicos, genéticos e metabólicos⁽²⁻⁴⁾.

Atualmente o tratamento farmacológico da OA é basicamente voltado para o controle dos sintomas. Os analgésicos e os antiinflamatórios não-esteroidais são as drogas mais utilizadas. Apesar de algumas drogas serem empregadas com o objetivo de tentar retardar o avanço da OA, os resultados são insuficientes quanto à eficácia⁽⁵⁻⁸⁾. Pouca evidência existe quanto à resposta clínica ao uso de drogas anti-reumáticas de ação lenta, como os antimaláricos na terapêutica da OA⁽⁹⁾.

Dois antimaláricos são utilizados para o tratamento de doenças reumáticas, a cloroquina e a hidroxicloroquina (HCQ). A eficácia destes fármacos na terapia de algumas enfermidades reumáticas, entre elas o lúpus eritematoso sistêmico (LES), vem sendo confirmada pela literatura médica há alguns anos⁽¹⁰⁾. O mecanismo de ação dos antimaláricos, embora não totalmente conhecido, envolve a inibição da interação antígeno-anticorpo, a inibição da síntese de interleucina-1 (IL-1) e da degradação da cartilagem induzida por esta citocina, além de inibir as funções lisossomais dos fagócitos e dos macrófagos⁽¹⁰⁾. Mais recentemente foi proposto novo mecanismo de ação por meio da inibição de receptor *toll-like*. Baixas concentrações de cloroquina mostraram prevenir de maneira acentuada a produção de interleucina-6 induzida por bactérias em células mononucleares humanas do sangue periférico, efeito resultante da inibição de receptor *toll-like-9* (TLR-9)⁽¹¹⁾.

PACIENTES E MÉTODOS

Este estudo foi duplo-cego, randomizado e placebo controlado. Teve a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), registrado com o número 235-039/2003, e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, além de serem submetidos à avaliação oftalmológica antes de iniciado o estudo.

Após a utilização de critérios de exclusão, foram selecionados 32 pacientes portadores de OA sintomática de joelhos para este estudo. O diagnóstico de OA foi fundamentado nos critérios do American College of Rheumatology⁽¹²⁾. Todos os pacientes apresentavam evidência clínica (dor no joelho por, no mínimo, seis meses e na maioria dos dias

durante o mês anterior) e radiografia de OA de joelho. Os pacientes estudados pertenciam às classes funcionais I, II e III da American Rheumatism Association, atualmente denominado American College of Rheumatology⁽¹³⁾. Todos os pacientes foram submetidos a exame radiográfico de joelhos, a fim de caracterizar o grau de gravidade, utilizando a escala de Kellgren e Lawrence⁽¹⁴⁾.

Ao entrar no estudo, os pacientes dos dois grupos foram submetidos à coleta de sangue no período da manhã para avaliação de creatinina, aminotransferases, hemograma, velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR), e ao final de quatro meses para reavaliação de VHS e PCR.

Os critérios de exclusão foram: pacientes portadores de outras doenças articulares ou trauma articular, doenças auto-imunes ou aqueles submetidos ao uso de drogas modificadoras da doença ou medicação intra-articular nos últimos 24 meses. Todos os participantes deveriam apresentar funções renal e hepática dentro da normalidade.

Ambos os grupos foram avaliados utilizando o *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index* (WOMAC), o índice algofuncional de Lequesne e a escala visual analógica (EVA). O índice WOMAC foi avaliado nas subescalas dor (Wdor), rigidez (Wrig) e função (Wfunção).

TRATAMENTO DOS PACIENTES

A HCQ utilizada no estudo na dose de 400 mg/dia foi fornecida pela indústria Apsen Farmacêutica S/A, assim como o placebo. Para o alívio da dor foi permitido o uso de paracetamol, como terapia de resgate, em doses variando de 500 mg a 3 g por dia. Outros analgésicos, incluindo opióides, antiinflamatórios esteroidais ou não-esteroidais não foram permitidos. Os pacientes foram avaliados em relação aos índices de WOMAC, Lequesne e EVA no dia zero e após 16 semanas do início do tratamento. Consultas mensais foram realizadas para avaliação de adesão ao tratamento e questionamento sobre efeitos adversos e tolerabilidade.

MÉTODOS ESTATÍSTICOS

As variáveis numéricas foram descritas por média e desvio-padrão e as variáveis categóricas por porcentagens. O teste t de Student foi utilizado para comparação entre os grupos. O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$.

RESULTADOS

De 32 pacientes selecionados para o estudo, três foram retirados após o seu início, dois por efeitos adversos

leves (reação cutânea exantematosa e dispepsia), ambos pertencentes ao grupo utilizando HCQ, e uma paciente pertencente ao grupo placebo pelo uso de glicocorticóide. O estudo terminou com 16 pacientes pertencendo ao grupo da HCQ e 13 ao grupo placebo. As características dos dois grupos são mostradas na Tabela 1. A obesidade foi característica comum aos dois grupos. Quanto ao acometimento dos joelhos, o predomínio foi bilateral e o sexo feminino foi predominante nas amostras.

TABELA 1
DADOS RELATIVOS AOS DOIS GRUPOS DE PACIENTES PORTADORES DE OSTEOARTRITE

	HCQ (%)	Placebo (%)
n	16 (100)	13 (100)
Sexo feminino	13 (81,3)	13 (100)
Raça		
branca	6 (37,5)	5 (38,5)
negra	10 (62,5)	8 (61,5)
Classe funcional		
ARA I	1 (6,3)	2 (15,4)
ARA II	7 (43,7)	7 (53,8)
ARA III	8 (50)	4 (30,8)
Kellgren e Lawrence		
grau II	8 (50)	7 (53,8)
grau III	8 (50)	6 (46,2)
Joelhos com OA		
bilateral	14 (87,4)	8 (61,5)
direito	1 (6,3)	4 (30,8)
esquerdo	1 (6,3)	1 (7,7)
IMC	31,9 ± 5,9	31,9 ± 3,8
Idade	60,8 ± 9,2	60,5 ± 10,4

ARA = American Rheumatism Association (atualmente denominado American College of Rheumatology); IMC = índice de massa corporal.

Não houve diferença estatisticamente significativa de VHS e PCR entre os grupos no início do estudo e nem na avaliação realizada após quatro meses.

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 500 mg 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 $6,9 \pm 4,7$ nos grupos que foram submetidos a HCQ e placebo, respectivamente. Nas Tabelas 2 e 3 são evidenciados os valores das escalas antes e após o tratamento no grupo que utilizou HCQ e placebo, respectivamente.

Na Tabela 4 é demonstrada a diferença entre os dois grupos antes e após os quatro meses de tratamento.

TABELA 2
AVALIAÇÃO DOS ÍNDICES DE WOMAC, LEQUESNE E ESCALA EVA NO GRUPO TRATADO COM HIDROXICLOROQUINA ANTES E APÓS TRATAMENTO*

HCQ	Antes	Após	p
WOMAC dor	11,3 ± 3,9	8,1 ± 3,8	0,001**
WOMAC rig	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; ** $p < 0,05$.

TABELA 3
AVALIAÇÃO DOS ÍNDICES DE WOMAC, LEQUESNE E ESCALA EVA NO GRUPO PLACEBO ANTES E APÓS TRATAMENTO*

Placebo	Antes	Após	p
WOMAC dor	11,6 ± 3,5	7,3 ± 5,3	0,024**
WOMAC rig	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; ** $p < 0,05$.

TABELA 4
DIFERENÇA ENTRE OS VALORES ENCONTRADOS NOS GRUPOS HIDROXICLOROQUINA E PLACEBO*

	HCQ	Placebo	p
WOMAC dor	-3,1 ± 3,3	-4,2 ± 5,9	0,551
WOMAC rig	-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.

DISCUSSÃO

Apesar de a OA de joelhos ser uma doença de grande prevalência na população e que está associada a grande morbidade, seu tratamento apresentou pouco progresso nas últimas décadas. Analgésicos, como o paracetamol e antiinflamatórios não-esteroidais, são os principais medicamentos utilizados, mas com resultados apenas sintomáticos. Outras drogas como a glicosamina isolada ou associada a

condroitina e a diacereína têm sido questionadas quanto à eficácia em relação a modificação de sua evolução⁽⁵⁻⁸⁾. Holanda, Pollak e Pucinelli⁽¹⁵⁾, em recente estudo, demonstraram que o metotrexato utilizado em baixas doses (7,5 mg/semana) não mostrou resultados satisfatórios na OA de joelhos.

Existem poucos relatos da utilização de HCQ na OA. Bryant, Desrosier e Carpenter⁽⁹⁾ relataram o tratamento de oito pacientes com OA erosiva de mãos, obtendo resultados satisfatórios em seis pacientes. Em todos os que responderam, a melhora foi observada em período variando de sete semanas a sete meses. Vuolteenaho *et al.*⁽¹⁶⁾ encontraram que a HCQ suprime a produção de óxido nítrico induzida por IL-1 β em cartilagem com OA e concluíram que este fármaco poderia ser útil no tratamento desta doença.

Embora o tempo de uso da HCQ pelo período de quatro meses neste trabalho tenha sido empírico, pois ela é uma droga de depósito, Wozniacka *et al.*⁽¹⁷⁾ encontraram redução das citocinas IL-6, IL-18 e TNF após três meses do uso de cloroquina em pacientes com SLE. Este resultado mostra que o período de quatro meses observado no presente estudo possa ter sido suficiente para analisar os efeitos terapêuticos da HCQ.

Os resultados deste estudo evidenciaram melhora estatisticamente significativa nas escalas WOMAC, Lequesne e EVA nos pacientes que usaram hidroxicloroquina, entretanto, o grupo que utilizou placebo também obteve melhora com significado estatístico. No estudo de Clegg *et al.*⁽⁶⁾, 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 um aspecto ético, os pacientes não poderiam deixar de ser medicados, por isso foi permitida a utilização do analgésico paracetamol, por não ter propriedade antiinflamatória. Por outro lado, os grupos de pacientes estudados, pela própria característica da doença, eram constituídos em grande parte de pessoas idosas, apresentando dor de longa data e alguns com quadro de depressão. Por isso, acredita-se que possam ter contribuído para estes resultados, tanto o fato de os pacientes apresentarem grande expectativa de melhora ao serem submetidos ao tratamento quanto o cuidado da equipe para com eles.

Os pacientes que participaram deste estudo apresentavam OA de longa data e em nenhum caso havia sinais clínicos evidentes de processo inflamatório ao exame clínico. É provável que em grupos de pacientes em que exista processo inflamatório intenso com aumento de volume

da articulação, calor local e derrame articular a resposta à terapêutica com HCQ seja diferente da encontrada.

A média do IMC apresentou valor próximo de 32 kg/m² em ambos os grupos, o que confirma a grande associação de obesidade com OA de joelhos, como evidenciado por vários estudos⁽¹⁸⁻²⁰⁾. É provável que a obesidade não influencie no início e na progressão da OA de joelhos somente em razão da sobrecarga mecânica ou mal alinhamento articular secundário a esta situação, mas os fatores metabólicos cada vez mais assumem a possibilidade de envolvimento na patogênese desta doença. As articulações das mãos, que não suportam peso, apresentam a obesidade como fator de risco. É provável que as adipocitocinas, representadas principalmente pela leptina, resistina e adiponectina, possam participar ativamente do processo inflamatório presente na OA de joelhos. A leptina tem sido correlacionada ao efeito negativo sobre o metabolismo da cartilagem e implicada na formação de osteófitos⁽²¹⁾.

É provável que a OA tenha mecanismos patogênicos diferentes, de acordo com as articulações acometidas, e mesmo na mesma articulação como os joelhos, haveria diferenças na intensidade do processo inflamatório de um doente para outro.

Embora este estudo tenha mostrado resultados negativos no que se refere à eficácia da HCQ no tratamento da OA sintomática de joelhos, não se permite qualquer conclusão sobre a utilidade desta droga quanto a ação modificadora da doença, por causa de sua pequena duração e o foco somente nas alterações clínicas.

Deve-se considerar que este estudo-piloto possa servir de base para novos estudos que analisem não somente a resposta pelos índices clínicos, como também a avaliação de espaço articular, para que seja possível demonstrar a validade do uso da HCQ como droga modificadora da doença.

CONCLUSÃO

Apesar de a HCQ não ter apresentado neste estudo resultados superiores ao placebo, não se descarta a possibilidade desta droga atuar em subgrupos de OA de joelhos com grande processo inflamatório ou na forma erosiva. Novos estudos envolvendo maior número de pacientes e por tempo mais prolongado são necessários para demonstrar o papel da HCQ no tratamento da OA de joelhos.

AGRADECIMENTO

O presente estudo recebeu o apoio do Laboratório Apsen Farmacêutica S/A que forneceu a hidroxicloroquina e o placebo utilizados.

REFERÊNCIAS

1. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al.: Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum* 58: 26-35, 2008.
2. Goldring MB, Goldring SR: Osteoarthritis. *J Cell Physiol* 213: 26-34, 2007.
3. Felson DT: An update on the pathogenesis and epidemiology of osteoarthritis. *Radiol Clin North Am* 42: 1-9, 2004.
4. Arden N, Nevitt MC: Osteoarthritis: epidemiology. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 20: 3-25, 2006.
5. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al.: OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 16: 137-62, 2008.
6. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al.: Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 354: 795-808, 2006.
7. Rintelen B, Neumann K, Leeb BF: A meta-analysis of controlled clinical studies with diacerein in the treatment of osteoarthritis. *Arch Intern Med* 166: 1899-906, 2006.
8. Sarzi-Puttini P, Cimino MA, Scarpa R, et al.: Osteoarthritis: an overview of the disease and its treatment strategies. *Semin Arthritis Rheum* 35: 1-10, 2005.
9. Bryant LR, Desrosier KF, Carpenter MT: Hydroxychloroquine in the treatment of erosive osteoarthritis. *J Rheumatol* 22: 1527-31, 1995.
10. Rynes RI: Antimalarial drugs in the treatment of rheumatological diseases. *Br J Rheumatol* 36: 799-805, 1997.
11. Kalia S, Dutz JP: New concepts in antimalarial use and mode of action in dermatology. *Dermatol Ther* 20: 160-74, 2007.
12. Altman R, Asch E, Bloch D, et al.: 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* 29: 1039-49, 1986.
13. Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I, et al.: The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 35: 498-502, 1992.
14. Kellgren JH, Lawrence JS: Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 16: 494-502, 1957.
15. Holanda HT, Pollak DF, Pucinelli MLC: Baixa dose de metotrexate comparado a placebo em osteoartrite de joelho. *Rev Bras Reumatol* 47: 334-40, 2007.
16. 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* 34: 475-9, 2005.
17. Wozniacka A, Lesiak A, Narbutt J, et al.: Chloroquine treatment influences proinflammatory cytokine levels in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus* 15: 268-75, 2006.
18. Felson DT, Chaisson CE: Understanding the relationship between body weight and osteoarthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 11: 671-81, 1997.
19. Nevitt MC: Obesity outcomes in disease management: clinical outcomes for osteoarthritis. *Obes Res* 10: 33-7, 2002.
20. Reijman M, Pols HA, Bergink AP, et al.: Body mass index associated with onset and progression of osteoarthritis of the knee but not of the hip: the Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis* 66: 158-62, 2007.
21. Schaffler A, Muller-Ladner U, Scholmerich J, Buchler C: Role of adipose tissue as an inflammatory organ in human diseases. *Endocr Rev* 27: 449-67, 2006.