



## Artigo de Atualização

# A osteoartrite é uma doença mecânica ou inflamatória?☆

Márcia Uchôa de Rezende\* e Gustavo Constantino de Campos

Instituto de Ortopedia e Traumatologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

### INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

#### Histórico do artigo:

Recebido em 14 de março de 2013

Aceito em 19 de março de 2013

#### Palavras chave:

Osteoartrite

Inflamação

Artrite

Doença crônica

Mecânica

#### Keywords:

Osteoarthritis

Inflammation

Arthritis

Chronic disease

Mechanics

### R E S U M O

Classicamente considerada uma doença de *wear and tear* (desgaste), a osteoartrite ainda não tem elucidados todos os seus mecanismos patogênicos. O crescente número de artigos que demonstram a influência dos fatores inflamatórios no surgimento e na evolução da doença suscita, atualmente, grande debate na literatura sobre a importância de cada um dos fatores envolvidos. Até mesmo a escolha dos termos osteoartrite e osteoartrose gera polêmica, uma vez que o primeiro implica a presença da inflamação como fator primordial gerador da doença e o último denota um fator causal degenerativo/mecânico. O objetivo deste artigo é promover um debate sobre a influência dos fatores inflamatórios e dos fatores mecânicos na patogênese da OA.

© 2013 Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

### Is osteoarthritis a mechanical or inflammatory disease?

### A B S T R A C T

Traditionally considered “wear and tear” disease, the pathogenic mechanisms of osteoarthritis has not yet been elucidated. The increasing number of articles demonstrating the influence of inflammatory factors in the onset and progression of the disease currently raises great debate in the literature about the importance of each of the factors involved in the disease. Even the choice between the terms “Osteoarthritis” and “Osteoarthrosis” generates controversy, since the first term implies the presence of inflammation as the key generator of the disease, and the latter denotes a degenerative/mechanical causal factor. The aim of this revision article is to promote a debate on the influence of inflammatory factors and mechanical factors in the pathogenesis of OA.

© 2013 Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

☆ Trabalho realizado no Instituto de Ortopedia e Traumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

\* Autor para correspondência.

E-mail: murezende@uol.com.br (M.U. Rezende).

## Introdução

O conceito de que a osteoartrite (OA) é uma consequência inevitável do envelhecimento, um desgaste articular devido ao uso, vem gradualmente sendo deixado para trás. O termo “doença articular degenerativa”, ainda muito usado, denota ideia de futilidade e inevitabilidade e não exprime a verdadeira complexidade do problema. Em vista do conhecimento atual, surgem dois conjuntos de fatores que parecem exercer papel fundamental no desenvolvimento da OA: os mecânicos e os inflamatórios. A literatura, no entanto, mostra-se dividida em relação à importância de ser creditada a cada um deles. O objetivo deste artigo é promover um debate sobre a influência dos fatores inflamatórios e dos fatores mecânicos na patogênese da OA.

No papel de “advogados do diabo”, primeiramente tentaremos convencer o leitor de que a OA é uma doença inflamatória. Posteriormente, será a vez dos argumentos a favor de se tratar de uma doença mecânica. Convidamos o leitor, antes de iniciar a leitura, a optar por apenas uma das teorias. No fim, acreditamos que alguns leitores irão surpreender-se ao mudar de opinião após os contundentes argumentos de ambos os lados.

## Osteoartrite é uma doença inflamatória

Há várias décadas estuda-se o processo inflamatório encontrado na OA,<sup>1,2</sup> que, segundo estudos recentes,<sup>3,4</sup> comporta-se como uma doença autoinflamatória causada por respostas mediadas por condrócitos e sinoviócitos. Os níveis séricos e sinoviais de citocinas inflamatórias são maiores em pacientes com OA.<sup>5,6</sup> Existem muitas evidências clínicas da importância da inflamação na patogênese da doença, o que até nos traz novos potenciais alvos terapêuticos.<sup>7</sup>

Entre os sinais clínicos vistos na OA de qualquer parte do corpo, observamos um aumento do volume articular, provavelmente por causa do derrame ou do espessamento sinovial. Trata-se de sinal irrefutável da presença de sinovite. É cada vez maior o número de trabalhos na literatura que associam sinovite à OA. Em pesquisa no Pubmed com os termos *osteoarthritis* e *synovitis* encontramos 1.253 publicações com essa associação. Pacientes com OA apresentam com frequência episódios de agudização, conhecidos como *flares*, que cursam com derrame articular, dor ao repouso e/ou rigidez matinal.

A ressonância magnética (RM) contrastada e a ultrassonografia (US) são ferramentas válidas e eficientes para se estudar a sinovite.<sup>8</sup> Sinovite e derrame articular aumentam o risco de perda de cartilagem em joelhos inicialmente sem OA.<sup>9</sup> Ayril et al.,<sup>10</sup> por meio de artroscopias, observaram uma maior chance de deterioração articular quanto maior o grau de sinovite encontrado. Em outro estudo observa-se grande presença de tecido inflamatório em cortes histológicos de articulações osteoartísticas.<sup>11</sup>

Em modelo experimental de OA induzida por meio de lesão por colagenase,<sup>12</sup> o grupo no qual se depletaram os macrófagos da sinovia antes de induzir OA não apresentou degradação, o que significa que os macrófagos têm papel fundamental da patogênese da OA e não são apenas consequência dela. O próprio estresse mecânico muitas vezes funciona como

uma verdadeira citocina.<sup>13</sup> Estresse mecânico é captado e interpretado por mecanorreceptores, que irão ativar cascatas inflamatórias exatamente como ocorre em ativação por citocinas.<sup>14</sup>

Dentre os pacientes portadores de OA existe claramente um fenótipo cuja doença acompanha distúrbios metabólicos,<sup>15,16</sup> como, por exemplo, diabetes ou obesidade. O tecido adiposo é capaz de produzir adipocinas e outros mediadores inflamatórios que aumentarão a atividade inflamatória em todo o corpo,<sup>17</sup> até nas articulações osteoartísticas.<sup>18</sup> O paciente obeso tem um risco duas vezes maior de apresentar OA de mãos, o que significa que não se pode atribuir a maior incidência de OA de joelhos e quadris em obesos apenas ao maior peso.<sup>19</sup>

Finalmente, sabe-se que o envelhecimento aumenta a resposta celular aos fatores inflamatórios.<sup>20</sup> A senescência celular aumenta a produção de citocinas, portanto o envelhecimento causa um estado de inflamação crônica, caracterizado por ser de pequena intensidade, sistêmico e subclínico. Para descrever tal estado, Franceschi et al. introduziram o termo *inflammaging*,<sup>21</sup> um trocadilho na língua inglesa com as palavras *inflammation* (inflamação) e *aging* (envelhecimento).

## Osteoartrite é uma doença mecânica

Dizer que uma doença é mecânica significa dizer que ela se relaciona com movimento/forças físicas ou é causada por eles. E é justamente um aumento nas forças físicas em áreas localizadas da articulação que leva à OA. Osteoartrite é uma resposta patofisiológica de uma articulação a um insulto mecânico.<sup>22</sup> Representa a tentativa da articulação de corrigir um estresse mecânico anormal e de reparar a lesão dele resultante. Apesar de alguns autores considerarem o aumento de citocinas, radicais livres e enzimas degradativas na articulação como causa da OA,<sup>2-4,16</sup> evidências indicam que na verdade toda resposta inflamatória é resultado da tentativa de reparo na articulação osteoartística.<sup>23</sup>

Entre as causas que podem levar a um aumento anormal de forças em áreas localizadas da articulação, observamos: (1) anatomia anormal, congênita ou adquirida, como um mau alinhamento congênito, ou uma lesão meniscal ou de ligamento cruzado anterior, que leva a estresse aumentado mesmo sob cargas fisiológicas; (2) carga excessiva, como em obesos; (3) combinação de fatores, cenário mais comum. Mais além, não é o mau alinhamento a causa da OA, mas o seu efeito em concentrar o estresse intra-articular. Não é a deficiência estrogênica ou uma anormalidade genética em si, mas os efeitos que advêm dessas alterações que fazem com que os tecidos articulares percam a habilidade de se proteger adequadamente de cargas muitas vezes fisiológicas.

Mecânica anormal causa OA. A maioria dos modelos animais usa aumento focal de carga para causar OA (lesão meniscal ou ressecção do LCA).<sup>24</sup> Wu et al.<sup>25</sup> causaram OA em coelhos ao induzir mau alinhamento com o aumento do momento de varo. Modelos animais não lesivos (por exemplo, acetato de iodo) não se parecem com OA.

Não existem modelos com citocinas ou fatores inflamatórios.

Em seres humanos, existem múltiplos estudos que associam lesão meniscal e OA.<sup>26</sup> Lesões meniscais casuais ocorrem em 30% a 60% dos indivíduos maiores de 50 anos<sup>27</sup> e sua ocorrência aumenta em 10 vezes o risco de desenvolvimento de OA.<sup>28</sup> Moisis et al.<sup>29</sup> demonstraram claramente que lesões meniscais precedem perda de cartilagem, ao encontrar maior risco apenas para perda de cartilagem posterior em roturas meniscais posteriores e maior risco de perda de cartilagem apenas nas regiões adjacentes a uma lesão de corpo meniscal. Cirurgias para remoção de lesões meniscais (mesmo remoções parciais de meniscos) aumentam estresse focal na cartilagem e causam altas taxas de OA.<sup>26</sup> Por causa da grande prevalência de lesões meniscais, tanto em indivíduos jovens quanto em indivíduos mais velhos, elas podem ser consideradas responsáveis por 40% a 50% dos casos de OA dos joelhos.

Mau alinhamento causa OA.<sup>30</sup> A displasia congênita do quadril aumenta em 2,8 vezes o risco para o desenvolvimento de OA.<sup>31</sup> O alinhamento em varo do joelho aumenta em cerca de 3,5 vezes o risco para o desenvolvimento de OA no compartimento medial.<sup>30</sup> No joelho varo surgem lesões da medular óssea no compartimento medial e no valgo, lesões no compartimento lateral.<sup>32</sup> O momento adutor externo do joelho cria um ciclo vicioso de varo, na medida em que quanto maior o varo, maior o momento adutor, o que aumenta a carga no compartimento medial e leva a varo ainda maior, além da liberação de debris na articulação e nas lesões na medula óssea. Interessantemente, não há inflamação nas lesões de medula óssea encontradas na OA.<sup>33</sup> Há pouco edema, com muita fibrose e necrose óssea, características que apontam que as lesões na verdade são fraturas por insuficiência. Uma vez desenvolvida, a mecânica anormal sobrepuja todos os outros fatores. Deve-se, portanto, tratar a mecânica e a prova disso é o sucesso prolongado de um tratamento com osteotomia valgizante do joelho,<sup>34</sup> que, quando bem indicada, pode trazer melhoria sintomática por vários anos, em contraste com o efeito transitório e sem ação central na patogênese da OA visto em tratamentos focados na inflamação, como a injeção intra-articular de corticosteroides.<sup>35</sup>

Em relação aos fatores de risco para o desenvolvimento de OA: (1) a obesidade certamente aumenta a carga na articulação; (2) a idade provavelmente deixa o joelho mais vulnerável a lesões por vários fatores, como diminuição da força muscular, por exemplo; (3) fatores ocupacionais representam sobrecarga em articulações específicas relacionadas à ocupação do indivíduo; (4) a influência genética para o desenvolvimento de OA radiográfica também diz respeito a locais específicos, ou seja, famílias herdam OA de joelho, OA de mãos, OA de quadril. A herança genética da OA não ocorre, portanto, de uma maneira sistêmica, como se pensava. Não se herda OA generalizada, mas OA de uma articulação específica.<sup>36</sup> Isso pode significar que a herança, na verdade, é de características físicas daquela determinada articulação, que irão levar a distúrbios mecânicos causadores de OA. Nenhum desses fatores de risco relaciona-se com a inflamação. A proteína C reativa (PCR), o maior dos marcadores inflamatórios, não apresenta correlação com OA.<sup>37</sup>

## Considerações finais

A comunidade internacional ainda encontra-se absolutamente dividida quanto ao exato mecanismo da doença. As respostas para questões acerca dos mecanismos fisiopatológicos, dos fatores envolvidos na progressão e do tratamento da doença OA ainda estão, infelizmente, num horizonte nebuloso. Trata-se de patologia complexa resultante de uma interação de diversas causas e diversos fatores. Considerar o problema como puramente mecânico ou puramente inflamatório parece uma tentativa de simplificar algo que não é simples.

O conceito fundamental é que se trata de uma falência da articulação como um todo, de um órgão completo, composto não apenas por cartilagem, mas por diversos tecidos, como sinóvia, osso subcondral, cápsula, meniscos, músculos e tendões. A terapêutica, portanto, deve ser holística e abranger os mais diversos aspectos da doença. Ainda é necessária maior quantidade de informações do que a disponível atualmente para qualquer tentativa de conclusão definitiva sobre o assunto.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## REFERÊNCIAS

1. Dieppe P. Inflammation in osteoarthritis. *Rheumatol Rehabil*. 1978; Suppl:59-63.
2. Pincus T. Clinical evidence for osteoarthritis as an inflammatory disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2001;3(6):524-34.
3. Kontinen YT, Sillat T, Barreto G, Ainola M, Nordstrom DC. Osteoarthritis as an autoinflammatory disease caused by chondrocyte-mediated inflammatory responses. *Arthritis Rheum*. 2012;64(3):613-6.
4. Bonnet CS, Walsh DA. Osteoarthritis, angiogenesis, and inflammation. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(1):7-16.
5. Sohn DH, Sokolove J, Sharpe O, Erhart JC, Chandra PE, Lahey LJ, et al. Plasma proteins present in osteoarthritic synovial fluid can stimulate cytokine production via Toll-like receptor 4. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(1):R7.
6. Pearle AD, Scanzello CR, George S, Mandl LA, DiCarlo EF, Peterson M, et al. Elevated high-sensitivity C-reactive protein levels are associated with local inflammatory findings in patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15(5):516-23.
7. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Abramson SB. Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implication for the selection of new therapeutic targets. *Arthritis Rheum*. 2001;44(6):1237-47.
8. Guermazi A, Roemer FW, Hayashi D. Imaging of osteoarthritis: update from a radiological perspective. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(5):484-91.
9. Roemer FW, Guermazi A, Felson DT, Niu J, Nevitt MC, Crema MD, et al. Presence of MRI-detected joint effusion and synovitis increases the risk of cartilage loss in knees without osteoarthritis at 30-month follow-up: the MOST study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(10):1804-9.
10. Ayral X, Pickering EH, Woodworth TG, Mackillop N, Dougados M. Synovitis: a potential predictive factor of structural

- progression of medial tibiofemoral knee osteoarthritis – Results of a 1 year longitudinal arthroscopic study in 422 patients. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005;13(5):361-7.
11. Young L, Katrib A, Cuello C, Vollmer-Conna U, Bertouch JV, Roberts-Thomson PJ, et al. Effects of intraarticular glucocorticoids on macrophage infiltration and mediators of joint damage in osteoarthritis synovial membranes: findings in a double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2001;44(2):343-50.
  12. Blom AB, van Lent PL, Libregts S, Holthuysen AE, van der Kraan PM, van Rooijen N, et al. Crucial role of macrophages in matrix metalloproteinase-mediated cartilage destruction during experimental osteoarthritis: involvement of matrix metalloproteinase 3. *Arthritis Rheum*. 2007;56(1):147-57.
  13. Kawakita K, Nishiyama T, Fujishiro T, Hayashi S, Kanzaki N, Hashimoto S, et al. Akt phosphorylation in human chondrocytes is regulated by p53R2 in response to mechanical stress. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(12):1603-9.
  14. Piscocoy JL, Fermor B, Kraus VB, Stabler TV, Guilak F. The influence of mechanical compression on the induction of osteoarthritis-related biomarkers in articular cartilage explants. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005;13(12):1092-9.
  15. Zhuo Q, Yang W, Chen J, Wang Y. Metabolic syndrome meets osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(12):729-37.
  16. Berenbaum F. Diabetes-induced osteoarthritis: from a new paradigm to a new phenotype. *Postgrad Med J*. 2010;88(1038):240-2.
  17. Osborn O, Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat Med*. 2012;18(3):363-74.
  18. Sowers MR, Karvonen-Gutierrez CA. The evolving role of obesity in knee osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22(5):533-7.
  19. Yusuf E. Metabolic factors in osteoarthritis: obese people do not walk on their hands. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(4):123.
  20. Forsyth CB, Cole A, Murphy G, Bienias JL, Im HJ, Loeser Jr RF. Increased matrix metalloproteinase-13 production with aging by human articular chondrocytes in response to catabolic stimuli. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60(9):1118-24.
  21. Franceschi C, Bonafe M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;908:244-54.
  22. Brandt KD, Dieppe P, Radin E. Etiopathogenesis of osteoarthritis. *Med Clin North Am*. 2009;93(1):1-24.
  23. Brandt KD, Dieppe P, Radin EL. Commentary: is it useful to subset "primary" osteoarthritis? A critique based on evidence regarding the etiopathogenesis of osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;39(2):81-95.
  24. Papaioannou N, Krallis N, Triantafillopoulos I, Khaldi L, Dontas I, Lyrithis G. Optimal timing of research after anterior cruciate ligament resection in rabbits. *Contemp Top Lab Anim Sci*. 2004;43(6):22-7.
  25. Wu DD, Burr DB, Boyd RD, Radin EL. Bone and cartilage changes following experimental varus or valgus tibial angulation. *J Orthop Res*. 1990;8(4):572-85.
  26. Papalia R, Del Buono A, Osti L, Denaro V, Maffulli N. Meniscectomy as a risk factor for knee osteoarthritis: a systematic review. *Br Med Bull*. 2011;99:89-106.
  27. Englund M, Guermazi A, Gale D, Hunter DJ, Aliabadi P, Clancy M, et al. Incidental meniscal findings on knee MRI in middle-aged and elderly persons. *N Engl J Med*. 2008;359(11):1108-15.
  28. Englund M, Guermazi A, Roemer FW, Aliabadi P, Yang M, Lewis CE, et al. Meniscal tear in knees without surgery and the development of radiographic osteoarthritis among middle-aged and elderly persons: The Multicenter Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum*. 2009;60(3):831-9.
  29. Moio K, Chang A, Eckstein F, Chmiel JS, Wirth W, Almagor O, et al. Varus-valgus alignment: reduced risk of subsequent cartilage loss in the less loaded compartment. *Arthritis Rheum*. 2011;63(4):1002-9.
  30. Hayashi D, Englund M, Roemer FW, Niu J, Sharma L, Felson DT, et al. Knee malalignment is associated with an increased risk for incident and enlarging bone marrow lesions in the more loaded compartments: the MOST study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(11):1227-33.
  31. Lane NE, Lin P, Christiansen L, Gore LR, Williams EN, Hochberg MC, et al. Association of mild acetabular dysplasia with an increased risk of incident hip osteoarthritis in elderly white women: the study of osteoporotic fractures. *Arthritis Rheum*. 2000;43(2):400-4.
  32. Felson DT, McLaughlin S, Goggins J, LaValley MP, Gale ME, Totterman S, et al. Bone marrow edema and its relation to progression of knee osteoarthritis. *Ann Intern Med*. 2003;139(5 Pt 1):330-6.
  33. Taljanovic MS, Graham AR, Benjamin JB, Gmitro AF, Krupinski EA, Schwartz SA, et al. Bone marrow edema pattern in advanced hip osteoarthritis: quantitative assessment with magnetic resonance imaging and correlation with clinical examination, radiographic findings, and histopathology. *Skeletal Radiol*. 2008;37(5):423-31.
  34. Brouwer RW, Jakma TS, Bierma-Zeinstra SM, Verhagen AP, Verhaar J. Osteotomy for treating knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;1:CD190040.
  35. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;2:CD280053.
  36. MacGregor AJ, Li Q, Spector TD, Williams FM. The genetic influence on radiographic osteoarthritis is site specific at the hand, hip and knee. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(3):277-80.
  37. Vlad SC, Neogi T, Aliabadi P, Fontes JD, Felson DT. No association between markers of inflammation and osteoarthritis of the hands and knees. *J Rheumatol*. 2011;38(8):1665-70.