

Uso de doxiciclina para tratamento da OSTEoartrite POLIartricular NODAL DAS MÃOS¹

Mario Newton Leitão de Azevedo², Marco Antonio Cuellar Arnez³,
Vladimir Nentzinsky⁴, Blanca Elena Rios Gomes Bica⁵

Resumo. A atividade das enzimas proteolíticas encontra-se aumentada na osteoartrite (OA) e as tetraciclina diminuem a produção e ação dessas enzimas. **Objetivo.** Avaliar os efeitos da doxiciclina (hiclato) sobre a sintomatologia e a função das mãos em pacientes com OA poliarticular nodal das mãos. **Metodologia.** Pacientes com OA poliarticular nodal de mãos e tratados com doxiciclina, comprimidos de 100 mg, *bid*, *per os*, avaliados pelo Índice Algodifuncional para OA de Mãos – Dreiser, Escala Visual Analógica (EVA)/paciente para intensidade da dor, EVA/paciente para avaliação global do estado geral. Análises estatísticas: porcentagem, proporção, teste t, qui quadrado, teste de Fisher, intervalo de confiança, nível de significância de 95%. **Resultados.** Avaliados 7 pacientes, idade 60,5 dp 3,9 anos (IC 95% 58-63), tempo de

doença 5,1 dp 3,9 anos (IC95% 2,9-7,2), tempo de uso de 2,1 dp 0,8 meses (IC 95% 1-3). Todos os pacientes apresentaram melhoras, estatisticamente significativas, início 17,3 dp10 dias (IC95% 11,7-22,8) – IAOM melhoras de 63,2% ($p < 0,00000$), EVA/dor de 80% ($p < 0,000001$), EVA avaliação global /paciente de 300% ($p < 0,004$), melhora do rubor e aumento de volume articular. Efeitos adversos em 3 pacientes (43%) – epigastralgia, náuseas, vômitos, início em 9 dp5,2 dias (IC95% 5,4-12,5), suspensão temporária de 4,5 dp 3,5 dias (IC95% 1.97-7.03), reiniciando o tratamento com medicação de resgate - inibidor de bomba de protons. **Conclusão.** O uso de doxiciclina foi capaz de melhorar os sinais e sintomas articulares da OA nodal das mãos. **Palavras chave.** Osteoartrite das mãos, doxiciclina, metaloprotease, tratamento.

Introdução

Na osteoartrite (OA) ocorre o aumento da produção, pelos condrócitos, das enzimas proteolíticas que degradam o colágeno tipo II – as metaloproteinases da matriz, da sub-família das collagenases, compostas por: metaloproteinase 1 (MMP 1 – collagenase fibroblastica); metaloproteinase 8 (MMP-8 collagenase neutrofilica); metaloproteinase 13 (MMP 13)^{1,2}. Outros fatores também participam,

e dependentes dos condrócitos como as citocinas, por produção autócrina, agindo como ativadores de crescimento tecidual – TGF beta 1, TGF beta 3, antagonista do receptor de IL 1, e também com fatores de ativação de degradação como IL 1 alfa, IL 1 beta, IL 6, TNF alfa, que aumentam a produção da MMP³. Para a destruição cartilaginosa saliente-se a ação da enzima óxido nítrico sintetase que aumenta a produção de superóxidos e a sua inibição diminui a síntese de MMP⁴.

¹ Trabalho realizado no Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - UFRJ;

² Professor Associado UFRJ;

³ Médico – Mestrando UFRJ;

⁴ Médico – Mestrando UFRJ;

⁵ Professor Adjunto UFRJ.

Ação da Doxiciclina

As tetraciclinas possuem ação sobre a artrite quer em modelos animais como em seres humanos^{5,6}. O mecanismo de ação é principalmente dirigido contra as enzimas metaloproteíases da matriz e estudos iniciais demonstraram que a doxiciclina inibe a atividade da gelatinase e da colagenase, mas em concentrações mais elevadas do que as alcançadas clinicamente^{1,2,7}. Entretanto a doxiciclina, e outras tetraciclinas, na presença de concentrações fisiológica de cálcio (1mM/ml), e nas concentrações alcançadas através da administração oral, inibe significativamente a atividade da colagenase no soro⁸. A doxiciclina em baixas doses, de 1 micro grama/ml a 2,08 microM/ml, diminui a produção de MMP 1 e MMP 13 e na concentração de 0,48 micro grama/ml 1microM/ml inibiu os níveis de estomielisina⁹. A dose única de doxiciclina de 200 mg, por infusão venosa, em pacientes com OA, produz após três horas uma concentração plasmática de 8,3 micrograma/ml (limites de 5,4 a 11,5 micrograma/ml) e níveis plasmáticos idênticos foram obtidos com a dose de 100 mg por via oral^{10,11}.

Após três horas da infusão venosa de 200 g de doxiciclina a sua concentração em ossos, tendões e músculos variou de 0,13 micrograma/g a 5,19 micrograma/g e essa concentração, inclusive em cartilagem, aumentou com o tempo de uso¹¹. A administração de duas doses de 200 mg, por via intravenosa, com intervalo de 12 horas, produz concentração tecidual de doxiciclina no tecido ósseo de 3,95 micrograma/g e na cartilagem de 10,4 micrograma/g¹¹. Tratamentos múltiplos com baixas doses de doxiciclina (5 microgramas/ml bid) inibe a produção de colagenase pelos condrócitos com osteoartrite mais efetivamente do que na dose de 10 microgramas/ml em dose única e em culturas de condrócitos com OA a doxiciclina em doses de 10 a 25 microgramas/ml mimetiza o tratamento com doses orais múltiplas de 300 a 500 mg por semana a pacientes com artrose². As concentrações normalmente usadas de 10 a 25 microgramas/ml não são citotóxicas para os condrócitos enquanto que as de 50 e 100 microgramas/ml apresentam alta toxicidade².

Esse trabalho tem como objetivo estudar o uso de doxiciclina, 100 mg bid por via oral, durante

cerca de dois meses, em pacientes com osteoartrite nodal das mãos, para avaliar o efeito terapêutico sobre a sintomatologia dolorosa articular, da função das articulações das mãos, do estado geral do paciente e a presença de efeitos colaterais.

Metodologia

Tipo de trabalho: estudo observacional, não randomizado, sem grupo controle.

População alvo: pacientes com osteoartrite nodal de mãos – nódulos de Heberden, matriculados no serviço de Reumatologia do Hospital Clementino Fraga Filho de UFRJ.

Critérios de inclusão: pacientes com osteoartrite poliarticular nodal das mãos- nódulos de Heberden e de Bouchard, artrose primeira articulação metacarpofalangeana e tendo feito uso de sulfato de condroitina, glicosamina, diacereína, saponificados de soja e abacate, antimaláricos.

Critérios de exclusão: doenças inflamatórias do tecido conjuntivo – artrite reumatóide, lupus eritematoso sistêmico, esclerodermia, polidermatomiosite, vasculite, poliarterite nodosa, doença mista do tecido conjuntivo, síndrome de Sjögren, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite reativa, gota, artrite infecciosa, nefropatia, cardiopatia, úlcera péptica, esofagite, doença inflamatória intestinal, pancreatite, diabetes, doença dermatológica, doença hematológica, neoplasia, hepatopatia, neuropatia, doença endocrinológica, pneumopatia. Pacientes com problemas psíquicos e incapazes de direcionamento de sua vida e de auto gestão. Mulheres em idade fértil. Hipersensibilidade e reações alérgicas a componentes da fórmula dos produtos.

Medicamentos permitidos: doxiciclina e medicamentos para o tratamento de doença sistêmica não reumatológica pré existente. Nesse estudo, foi utilizado o hiclato de doxiciclina.

Medicamentos excluídos: analgésicos, anti-inflamatórios, corticosteroides, diacereína, antimaláricos, sulfato de condroitina, glicosamina, compostos de soja e abacate, hormonioterapia.

Medicação de resgate: em caso de dor deverá ser usado analgésicos e antiinflamatórios o paciente

deve ser excluído do trabalho; para efeitos colaterais gástricos - deve se usado inibidor de bomba de prótons devendo o paciente permanecer na pesquisa; reações adversas intestinais - deve ser suspensa a medicação.

Tratamento não medicamentoso permitido: nenhum.

Tempo de trabalho: o trabalho deve ser realizado durante 04 (quatro) meses.

Considerações éticas: projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. Todos os pacientes, na ocasião da inserção no estudo apresentavam dores articulares que reduzem a capacidade física e a qualidade de vida. Não serão usados medicamentos por via intra muscular, endovenosa, nem

realizados exames invasivos, com uso de contraste ou por biópsia.

Todos os pacientes serão orientados e esclarecidos sobre o tipo de tratamento e do medicamento que farão uso e somente participarão da investigação após concordância do mesmo e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

Exames: Hematologia – hemograma, velocidade de hemossedimentação; Bioquímica - uréia, glicose, creatinina, ácido úrico, lipidograma, sódio, potássio, cloro, proteína total e frações, atividade e tempo de protrombina, fosfatase alcalina, gama glutamil transpeptidase, transaminase oxaloacética, transaminase pirúvica, bilirrubina total, direta e indireta; Urina – elementos anormais e sedimentos, urina de 24 horas (proteína, creatinina,

Quadro1. Índice Funcional de Dreiser¹² - O Índice Funcional para a Artrose de Mãos tem como objetivo quantificar a alteração da função articular, a restrição da atividade de vida diária.

Nome	Possível sem dificuldade	Data Possível com dificuldade	Possível com dificuldade	Impossível	Impossível	Considerável
	0	1	2	3		
1. Você é capaz de virar uma chave na fechadura?	-	-	-	-		
2. Você é capaz de cortar carne com a faca?	-	-	-	-		
3. Você é capaz de cortar um tecido com tesoura?	-	-	-	-		
4. Você é capaz de levantar uma garrafa cheia com a mão?	-	-	-	-		
5. Você é capaz de fechar os punhos completamente?	-	-	-	-		
6. Você é capaz de fazer um laço?	-	-	-	-		
7. Para mulheres: Você é capaz de costurar?	-	-	-	-		
Para os homens: Você é capaz de parafusar?	-	-	-	-		
8. Você é capaz de abotoar roupa?	-	-	-	-		
9. Você é capaz de escrever por muito tempo sem interrupção?	-	-	-	-		
10. Você aceita sem resistência aperto de mão?	-	-	-	-		
TOTAL:					0 a 30 pontos: _____	

sódio, potássio, cloro). Depuração de creatinina, eletrocardiograma de 12 derivações, índice de massa corporal (IMC), área corporal. Os exames laboratoriais serão realizados na visita basal, após 30 e 60 dias do uso da medicação em estudo.

Avaliação clínica: os pacientes serão submetidos a exame clínico e articular, avaliação da intensidade da dor, sinais inflamatórios e efeitos adversos da medicação.

Avaliação reumatológica: os pacientes serão avaliados em relação a exame clínico e em relação à sintomatologia dolorosa será utilizado:

1 Escala Visual Analógica (EVA) da dor: escala de 0 a 10, em segmento de 10 cm, a intensidade da dor sendo 0 (zero) sem dor e 10 (dez) dor insuportável.

2 Avaliações do estado geral do paciente pelo paciente e pelo médico utilizando a Escala Visual Analógica (EVA): estado geral muito bom 10 (dez) e estado geral péssimo 0 (zero)

3 Índice Algo Funcional de Dreiser¹² - O Índice Algorfuncional para a Artrose de Mãos (IF Dreiser) tem como objetivo quantificar a alteração da função articular, a restrição da atividade de vida diária. (Veja Quadro 1).

Desenho do estudo

Os pacientes serão inicialmente pré-selecionados na Visita 0, segundo os critérios de inclusão e de exclusão do projeto. Em seguida, orientados sobre a pesquisa e do seu interesse em participar sendo solicitada a assinatura e concordância com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. No caso de concordância, serão selecionados na Visita 1 e submetidos a exame clínico com sinais vitais. Serão encaminhados para exames laboratoriais e eletrocardiograma, avaliados quanto à escala visual analógica da dor e randomizados sendo fornecida medicação para 15 dias. A dose da medicação será de 01(um) comprimido de 100 mg de doxiciclina, 2 vezes ao dia e 01(um) comprimido de paracetamol duas vezes ao dia. Após 15 dias, os pacientes retornam para a Visita 2 quando serão submetidos a novo exame clínico, realizando novos exames laboratoriais e eletrocardiograma. Após 30 dias os pacientes serão reavaliados na visita 3 quando serão avaliados

cl clinicamente e realizarão novos exames laboratoriais. Retornando cada 30 dias até completar noventa dias de observação.

Tempo de observação. 120 dias

Tamanho amostral. Em um amostra de 1200 pacientes, com cerca de 120 pacientes com diagnóstico de artrose, com prevalência de 0,5% para o diagnóstico de osteoartrite poliarticular nodal das mãos, com significância de 5%, média de idade em torno de 55 anos, espera-se um tamanho amostral de 6 (6,1-13,1 IC 95%) pacientes.

Análise estatística. Utilizados média, mediana, desvio padrão, razão, proporção, variância, intervalo de confiança, teste t, teste de Fisher, ANOVA, avaliação da variância, método de Fleiss para o intervalo de confiança, nível de significância de 95%. Programa EPI INFO.

Critério de relevância. Esse estudo pretende avaliar a segurança do uso de doxiciclina em relação aos efeitos sobre a sintomatologia clínica da artrose das mãos e efeitos colaterais da terapia durante um curto espaço de tempo. Deve-se levar em conta, que não existe terapêutica específica para o tratamento da artrose nodal das mãos.

Objetivo. Alcançar variação positiva de mais de 40% da sintomatologia e funcionalidade das mãos em relação aos índices basais.

Resultados

Pacientes:

- *Dados demográficos.* Forma observados em um períodos de 2,1 dp 0,8 meses (de 1 a 3 meses), sete (7) pacientes com osteoartrite nodal das mãos, com idade de 60,5 dp 4,5 (IC 95% 58 – 63) anos de idade, com tempo de doença de 5,1 dp 3,9 (IC 95% 2,9 – 7,2) anos, sendo 6 pacientes do sexo feminino e 01 paciente do sexo masculino, nenhum paciente com característica de cor negra, cinco pacientes com início da doença no período peri menopausa, 2 pacientes com início após 60 anos de idade, sendo 01 do sexo feminino e 01 do sexo masculino.

- *Início das melhoras.* Os resultados indicam o início das melhoras em 17,3 dp 10 dias (IC 95% 11,7 – 22,8).

- *Efeitos adversos.* 03(três) pacientes (43%) apresentaram efeitos adversos - epigastralgia (3), náuseas (1), vômitos (1). A medicação foi suspensa por 4,5 dp 3,5 dias com retorno à pesquisa. O tempo de uso da doxiciclina para o aparecimento dos efeitos adversos foi de 9 dp 5,2 dias (IC 95% 5,4 - 12,5). Em geral a medicação foi bem tolerada e todos os pacientes completaram o tempo de avaliação. (Tabela 1).

Discussão

O grupo estudado foi de pacientes com osteoartrite poliarticular nodal das mãos, idade média de 60,5 dp 4,4 anos de idade (IC95% 58-63), tempo de doença de 5,1 dp 3,9 anos (2,0-7,2). Em relação ao tipo de acometimento da osteoartrite, cinco pacientes apresentaram início da doença na perimenopausa e dois pacientes com início após os 60 anos de idade. Os resultados obtidos demonstraram, nesse grupo de paciente com nódulos de Heberden, que o uso

de doxiciclina, 100 mg bid e por via oral, tempo de uso de 2,1 dp 0,8 meses (IC 95% 1,5 - 2,6) meses foi capaz de reduzir os sinais, sintomas sintomatologia dolorosa e a aumentar funcionabilidade das mãos em 100% da amostra, de modo significativo, quando comparado ao estado basal dos pacientes. Clinicamente, a dor localizada nas interfalangeanas deve ser secundária a um processo de agressão talvez provocado por estímulo com liberação de prostaglandinas. Esse estímulo, talvez seja secundário a anormalidade do tecido cartilaginoso e do condrócito, por ação autócrina/parácrina/exócrina, provocando a liberação ou formação de substâncias originadas da destruição ou modificação do tecido. Dessa forma justifica-se a presença de dor, calor e edema articular e com posterior formação de cistos mucinosos. A presença dessa reação leva a deformidades axiais, a outras caracterizadas por neoformação osteocartilaginosa, e além de outras, devidas à destruição ósteo e cartilaginosa. Secundariamente, observa-se a ocorrência de semiflexão

TABELA 1. Avaliação da ação da doxiciclina sobre a funcionabilidade avaliada pelo Índice Funcional de Dreiser, sintomatologia dolorosa das mãos e estado geral do paciente através da Escala Visual Analógica em pacientes (n=7) com osteoartrite poliarticular nodal das mãos.

Paciente	Índice Funcional Dreiser			EVA dor			EVA paciente		
	Pré	Pós	%	Pré	Pós	%	Pré	Pós	%
1	8	4	50	7	2	70%	4	5	20%
2	10	5	50	10	0	100%	1	9	88,8%
3	13	7	46,2	8	1	87,5%	1	8	87,5%
4	19	11	42,8	8	4	50%	4	6	233,3%
5	20	10	50	10	4	60%	0	9	90%
6	22	14	36,6	10	5	50%	0	9	90%
7	23	3	88	10	0	100%	2	5	60%
x	16,7	7,7	53,9%	9	2,2	7,5(75%)	2,6	7,5	5,6(56%)
dp	6,4	4,07	14	1,2	2,05	2,4	1,5	1,6	3,2
1c95% p/média	11.6-21	4,8-10,5	40,8-61,1	8,1-9,8	0,7-3,6	4,9-8,4	1,5-3,6	6,3-8,6	3,2-7,9
p	P<0,000000		p<0,000001			p<0,004			
Mediana	19	7	50	10	2		2	8	

Variação é a diferença entre pré e pós tratamento

EVA dor - (0 nenhuma dor/10 dor intensa)

EVA paciente - avaliação do estado geral (0 estado geral péssimo ?10 estado geral excelente).

articular, diminuição da amplitude articular, restrição funcional que intensifica o quadro doloroso. Essas alterações dependem do desequilíbrio entre a formação e a destruição tecidual principalmente secundária à produção de enzimas proteolíticas.

Os resultados indicam a melhora da dor e da função articular em 17,3 dp 10 dias (IC 95% 11,7 – 22,8) com somente o uso de doxiciclina, sem outras medicações, em todos os pacientes. Sabendo-se que essa medicação não possui ação analgésica, a melhora da dor em curto espaço de tempo pode ser justificada por: estabilização da função celular e tecidual diminuindo o processo de destruição; restrição da produção enzimática de metaloproteases e de substâncias intermediárias; normalização do metabolismo ósseo por depósito de tetraciclina em áreas de reabsorção diminuindo a ação dos osteoclastos. Na tabela 1, observa-se melhora do quadro funcional das mãos de 51,8% (IC95% 40,8-61,1). A avaliação basal mostra (Tabela 1) a medida do IF-Dreiser, com máximo de 30 pontos, de 16,7 dp 7,7 (IC95% 11,6-21) pontos, qualificando com restrição importante da função das mãos e após o uso de doxiciclina a medição foi de 7,7 dp 4,07 (IC95% 4,8-10,5), redução de 53,9% em relação ao basal, estatisticamente significativa ($p < 0,00000$). Em relação à

sintomatologia dolorosa das mãos, avaliado através da EVA/dor (tabela 1), todos os pacientes apresentaram diminuição da sintomatologia dolorosa, com variação de 74,5% em relação ao basal, 6,7 dp 2,4 (IC95% 4,9 – 8,4), com significância estatística ($p < 0,000001$). A avaliação do estado geral pelo paciente, EVA/paciente (Tabela 1), demonstra que todos os pacientes apresentaram melhora do estado geral de 56% em relação aos dados basais, com significância estatística ($p < 0,004$). O efeito não foi tão eficiente na sintomatologia de rizartrose.

Os efeitos colaterais observados foram direcionados com reações adversas gastrointestinais, observados em 43% dos pacientes sendo as principais a epigastria e náuseas, com suspensão temporária do tratamento, não sendo necessário o afastamento do projeto. A melhora obtida pelos pacientes deve ser secundária a ação da doxiciclina sobre a produção de enzimas proteolíticas e dessa forma diminuição os efeitos inflamatórios encontrados.

Conclusão

O uso de doxiciclina por via oral foi capaz de melhorar a sintomatologia dolorosa e a função articular em pacientes com osteoartrite nodal das mãos.

Referências Bibliográficas

- Burns FR, Stack MS, Gray RD, Paterson CA. Inhibition of purified collagenase from alkaline – burned rabbit corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989; 30: 1569-1575.
- Shlopov BV, Stuart JM, Gumanovskaya ML, Hasty KA. Regulation of cartilage collagenase by doxycycline. *J Rheumatol* 2001;28: 835-842.
- Shlopov BV, Gumanovskaya ML, Hasty KA. Autocrine regulation of collagenase – 3 (MMP-13) during osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:195-205.
- Amin AR, Attur M, Abramson SB. Nitric oxide synthase and cyclooxygenase distribution, regulation and intervention arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11:202-209.
- Yu LP Jr, Smith GN Jr, Brandt KD, Myers M, O'Connor BL, Brandt DA. Reduction of the severity of canine osteoarthritis by prophylactic treatment with oral doxycycline. *Arthritis Rheum* 1992;35:1150-1159.
- Ryan ME, Greenwald RA, Golub LM. Potential tetracyclines to modify cartilage breakdown in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1996;8:238-247.
- Smith GN Jr, Yu LP, Brandt KD, Capello WN. Oral administration of doxycycline reduces collagenase and gelatinase activities in extracts of human osteoarthritic cartilage. *J Rheumatol* 1998;;25:532-535.
- Greenwald RA, Golub LM, Ramamurthy NS, Chowdhury M, Moak SA, Sorsa T. In vitro sensitivity of three mammalian collagenases to tetracycline inhibition: relationship to bone and cartilage degradation. *Bone* 1998;22:32-38.
- Shlopov BV, Smith Jr GN, Cole AA, Hasty KA. Differential patterns of response to doxycycline and transforming growth factor β 1 in the down regulation of collagenases in osteoarthritis and normal human chondrocytes. *Arthritis Rheum* 1999;42:719-727.
- Sakellari D, Goodson JM, Kolokotronis A, Konstantinidis A. Concentration of 3 tetracyclines in plasma, gingival cervix fluid and saliva. *Clin Periodontol* 2000;27:53-60.
- Gnarpe H, Dornbusch K, Hägg O. Doxycycline concentration levels in bone, soft tissue and serum after infusion of doxycycline. *Scand J Infect Dis* 1976;9(Suppl):54-57.
- Dreiser RL, Maheu E, Guillou GB, Caspard H, Grouin JM. Validation of an algofunctional index for osteoarthritis of the hand. *Rev Rhum Eng Ed*, 1995;62(6 Suppl 1):43S-53S.