

TANIA SALES DE ALENCAR FIDELIX

**AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA
DIACEREÍNA NO TRATAMENTO DA OSTEOARTRITE:
Revisão Sistemática e Metanálise**

Tese apresentada à Universidade Federal de
São Paulo – Escola Paulista de Medicina,
para obtenção do Título de Mestre em
Ciências

São Paulo

2006

TANIA SALES DE ALENCAR FIDELIX

**AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA
DIACEREÍNA NO TRATAMENTO DA OSTEOARTRITE:
Revisão Sistemática e Metanálise**

Tese apresentada à Universidade Federal de
São Paulo – Escola Paulista de Medicina,
para obtenção do Título de Mestre em
Ciências

Orientador:

Prof^a. Dr^a. Virgínia Fernandes Moça Trevisani

São Paulo

2006

Fidelix, Tânia Sales de Alencar

Avaliação da efetividade e segurança da diacereína no tratamento da osteoartrite: revisão sistemática e metanálise. / Tania Sales de Alencar Fidelix. -- São Paulo, 2006.

XIX, 169f.

Tese (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Terapêutica.

Título em inglês: Effectivity and safety of diacerein for osteoarthritis: systematic review and metanalysis

1. Osteoartrite. 2. Osteoartrose. 3. Diacereína/uso terapêutico. 4. Revisão sistemática.
5. Resultado de tratamento. 6. Efetividade.

DADOS DO ALUNO

Nome: Tânia Sales de Alencar Fidelix

Nome para publicação: Fidelix, Tânia Sales de Alencar

Endereço residencial: Rua Brasília Machado, 308 Ap. 92

CEP: 09715-140 – São Bernardo - SP

Telefones: (11) 41255840 cons (11) 41277608

E-mail: tsafidelix@uol.com.br

FORMAÇÃO

Curso: Medicina

Local: Faculdade de Ciências Médicas de Santos – Fundação Lusíadas

Período: Formado em 1981

Residência Médica: Clínica Médica

Local: Hospital Heliópolis – São Paulo

Período: 01.03.1982 a 01-03-1983

Residência Médica: Reumatologia

Local: Hospital Heliópolis – São Paulo

Período: 01.03.1983 – 01.03.1985

Especialização: Reumatologia

Local: Sociedade Brasileira de Reumatologia

Período: 2003

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**DISCIPLINA DE MEDICINA DE URGÊNCIA E MEDICINA
BASEADA EM EVIDÊNCIAS**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
INTERNA E TERAPÊUTICA**

Chefe do Departamento: Profa. Dra. Emília Inoue Sato

Coordenador do Programa de Pós-graduação: Prof. Dr. Álvaro Nagib Atallah

TANIA SALES DE ALENCAR FIDELIX

**AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA DIACEREÍNA NO
TRATAMENTO DA OSTEOARTRITE: Revisão Sistemática e Metanálise**

PRESIDENTE DA BANCA

Profª Drª Virgínia Moça Trevisani

BANCA EXAMINADORA

TITULARES

Prof. Dr. Luiz Carlos Latorre

Profª. Drª. Maria Stella Peccin

Prof. Dr. Mario Luiz Cardoso Pucinelli

SUPLENTE

Profª. Drª. Lucia Stella Assis Goulart

Aprovada em: 14/08/2006

Agradecimentos

À minha adorada família, que ampara, entende,
aceita, perdoa, anima e faz tanto bem.

À amiga Adriana L Rodrigues Gomes pela ajuda na tradução
dos textos franceses

À Lara Maxwell, sempre disposta a ajudar nas
freqüentes dúvidas

A todos os amigos da Colaboração Cochrane do Brasil
sempre solícitos e gentis

Sumário

| | |
|-------------------------------------------------------------------|----------|
| Agradecimentos..... | VII |
| Lista de Figuras | XI |
| Lista de Gráficos..... | XII |
| Lista de Quadros | XIII |
| Lista de Tabelas | XIV |
| Lista de Abreviaturas..... | XV |
| RESUMO..... | XVII |
| 1 INTRODUÇÃO | 1 |
| 1.1 Objetivos | 3 |
| 2 REVISÃO DE LITERATURA..... | 5 |
| 2.1 Definição | 6 |
| 2.2 Classificação..... | 7 |
| 2.2.1 Critérios Diagnósticos..... | 9 |
| 2.2.1.1 Critérios Radiológicos | 9 |
| 2.2.1.2 Critérios Clínicos | 11 |
| 2.3 Epidemiologia..... | 17 |
| 2.3.1 Fatores de Risco Individuais para Osteoartrite..... | 20 |
| 2.3.1.1 Fatores de Risco para Incidência da Doença | 21 |
| 2.3.1.2 Fatores de Risco para a Progressão da Doença | 26 |
| 2.3.1.3 Fatores de Risco para Declínio da Capacidade Física | 29 |
| 2.4 Patogênese | 29 |
| 2.4.1 Patogênese das Alterações Estruturais..... | 30 |
| 2.4.1.1 Cartilagem | 30 |
| 2.4.1.2 Membrana Sinovial..... | 34 |
| 2.4.1.3 Osso | 34 |
| 2.4.1.4 Sistema Osteomuscular | 35 |
| 2.5 Sinais, Sintomas e Testes Laboratoriais..... | 38 |
| 2.5.1 Sintomas | 38 |
| 2.5.1.1 Dor | 38 |
| 2.5.1.2 Rigidez..... | 39 |
| 2.5.1.3 Outros Sintomas..... | 39 |
| 2.5.2 Sinais..... | 39 |
| 2.5.2.1 Marcha..... | 39 |

| | |
|--------------------------------------------------------|-----------|
| 2.5.2.2 Dor em tecidos adjacentes..... | 39 |
| 2.5.2.3 Derrame Articular | 39 |
| 2.5.2.4 Crepitação | 40 |
| 2.5.2.5 Limitação da Mobilidade..... | 40 |
| 2.5.2.6 Deformidades | 40 |
| 2.5.2.7 Instabilidade | 40 |
| 2.6 Testes Laboratoriais..... | 40 |
| 2.7 Imagem..... | 41 |
| 2.8 Tratamento..... | 42 |
| 3 MÉTODOS | 47 |
| 3.1 Tipo de estudo | 48 |
| 3.2 Local..... | 48 |
| 3.3 Amostra..... | 48 |
| 3.3.1 Tamanho da amostra | 48 |
| 3.4 Critérios de inclusão..... | 48 |
| 3.4.1 Tipos de estudos | 48 |
| 3.4.2 Tipos de participantes | 48 |
| 3.4.3 Tipos de intervenções | 49 |
| 3.4.4 Desfechos avaliados | 49 |
| 3.5 Critérios de Exclusão..... | 50 |
| 3.6. Estratégia de Busca dos Estudos..... | 50 |
| 3.7. Seleção dos Estudos..... | 53 |
| 3.8 Avaliação de Qualidade | 54 |
| 3.9 Extração de Dados | 55 |
| 3.10 Análise de Dados..... | 55 |
| 3.11 Graduação de Evidência | 56 |
| 4 RESULTADOS..... | 58 |
| 4.1 Resultados da estratégia de busca:..... | 59 |
| 4.2 Estudos Excluídos | 62 |
| 4.3 Qualidade Metodológica dos estudos Incluídos | 62 |
| 4.4 Resultados da análise de dados | 63 |

| | |
|--------------------------------------|------------|
| 5 DISCUSSÃO | 77 |
| 6 CONCLUSÃO | 82 |
| 6.1 Implicações para a Prática | 83 |
| 6.2 Implicações para a Pesquisa..... | 83 |
| 7 ANEXOS | 84 |
| 8 REFERÊNCIAS | 110 |
| Abstract..... | 135 |
| Apêndice | 138 |
| Bibliografia Consultada | 149 |

Lista de Figuras

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1 - Incidência de Osteoartrite por idade e sexo..... | 20 |
| Figura 2 - Compartimentalização da matriz, condrócito, colágenos e proteoglicanos | 32 |
| Figura 3 - Agrecan..... | 32 |
| Figura 4 - Citocinas e Matriz extracelular | 33 |
| Figura 5 - Fluxograma da estratégia da revisão sistemática | 53 |

Lista de Gráficos

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Gráfico 1 – Diacereína 100mg versus Placebo - Desfecho: EVA para Dor | 64 |
| Gráfico 2 – Diacereína 100mg versus Placebo – Estudo com adequada ocultação de alocação. Desfecho: Eva para Dor..... | 65 |
| Gráfico 3 – Diacereína 100mg versus Placebo – Estudo sem AINH e tabela Baseline Comparável. Desfecho: Eva para Dor..... | 65 |
| Gráfico 5 – Diacereína 100mg versus Placebo. Desfecho: Índice de Lequesne | 67 |
| Gráfico 6 – Diacereína 100mg versus Placebo. Desfecho: Índice de Womac..... | 67 |
| Gráfico 7 – Diacereína 100mg versus Placebo. Desfecho: Progressão Radiológica | 68 |
| Gráfico 8 – Diacereína 100mg versus Placebo. Desfecho: Prótese Total de Quadril..... | 68 |
| Gráfico 9 – Diacereína 100mg versus AINH. Desfecho: EVA para Dor..... | 69 |
| Gráfico 10 – Diacereína 100mg versus AINH. Defecho: Womac (Subscala Função Física) ... | 70 |
| Gráfico 11 – Diacereína 100mg versus AINH. Desfecho: Consumo de Analgésicos | 70 |
| Gráfico 12 – Diacereína 100mg + AINH Versus Placebo. Desfecho: EVA para Dor | 71 |
| Gráfico 13 – Diacereína 100mg + AINH Versus Placebo. Defecho: Índice de Lequesne..... | 71 |
| Gráfico 14 – Diacereína 100mg versus Outro SYSADOA. Desfecho: EVA para Dor | 72 |
| Gráfico 15 – Diacereína 100mg versus Outros SYSADOA. Defecho: Índice de Lequesne | 73 |
| Gráfico 16 – Diacereína 50mg versus Placebo. Desfecho: EVA para Dor | 73 |
| Gráfico 17 – Diacereína 50mg versus Placebo. Desfecho: Womac Total | 74 |
| Gráfico 18 – Diacereína 150mg versus Placebo. Desfecho: EVA para Dor | 74 |
| Gráfico 19 – Diacereína 150mg Placebo. Desfecho: Womac Total | 75 |

Lista de Quadros

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Quadro 1 - Características da cartilagem na OA e no Envelhecimento | 31 |
| Quadro 2 - Texto de Busca Específica para Diacereína em Osteoartrite | 51 |
| Quadro 3 - Estratégia MEDLINE para ensaios clínicos randomizados | 51 |
| Quadro 4 - LILACS – Estratégia de Busca para Ensaios Clínicos Randomizados | 52 |
| Quadro 5 - EMBASE – Estratégia de Busca de Ensaios Clínicos Randomizados..... | 52 |
| Quadro 6 – Escala de Jadad et al. | 54 |
| Quadro 7 – Avaliação dos estudos segundo a ocultação da alocação | 54 |

Lista de Tabelas

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1 - Classificação da Osteoartrite..... | 8 |
| Tabela 2 - Aspectos radiológicos da Osteoartrite | 9 |
| Tabela 3 - Graus de Gravidade de Osteoartrite de Mãos..... | 10 |
| Tabela 4 - Graus de Gravidade de osteoartrite de joelho..... | 10 |
| Tabela 5 - Graus de Gravidade de osteoartrite de quadril..... | 10 |
| Tabela 6 - Critérios Diagnósticos para osteoartrite idiopática de joelho..... | 14 |
| Tabela 7 - Critérios diagnósticos para osteoartrite de mão | 14 |
| Tabela 8 – Critérios Diagnósticos para osteoartrite de quadril | 15 |
| Tabela 9 - Algoritmo para diagnóstico de osteoartrite de joelho..... | 15 |
| Tabela 10 - Algoritmo para diagnóstico de osteoartrite de mão | 16 |
| Tabela 11 - Algoritmo para diagnóstico de osteoartrite de quadril | 16 |
| Tabela 12 – Estudos Incluídos..... | 59 |
| Tabela 13 - Características gerais dos estudos incluídos | 62 |

Lista de Abreviaturas

| | |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| ACR | American College of Rheumatology |
| ADAMTS | Metaloproteinase desintegrina trombospondina |
| AINH | Antiinflamatório não hormonal |
| ARA | American Rheumatism Association |
| CENTRAL | Cochrane Central Register of Controlled Trials |
| COL 2A1 | Colágeno tipo 2 alfa 1 |
| COMP | Proteína de matriz oligomérica da cartilagem |
| DMO | Densidade mineral óssea |
| DMP | Diferença de média ponderada |
| ECR | Ensaio clínico randomizado |
| EMBASE | Excerpta Medica Database |
| EUA | Estados Unidos da América |
| EVA | Escala visual analogica |
| IC | Intervalo de confiança |
| IL1 β | Inteleucina 1 beta |
| IL1α | Interleucina 1 alfa |
| ITT | Intenção de tratar (Intention to treat analysis) |
| LILACS | Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde |
| LOCF | Last observation carried forward |
| MEDLINE | Medical Literature Analysis and Retrieval System Online |
| MMP | Metaloproteinase |
| MOST | Multicenter Osteoarthritis Study |
| N | Número de participantes alocados no grupo |
| NNH | Número necessário para causar dano (number needed to harm) |
| NNT | Número necessário para tratar (Number needed to treat) |
| NO | Oxido nítrico |
| NRD101 | Composto de ácido hialurônico |
| OA | Osteoartrite |
| OAI | Osteoarthritis Initiative |
| OARSI | Osteoarthritis Research Society International |
| OMERACT | Outcome Measures in Arthritis Clinical Trials |

| | |
|------------------------|----------------------------------------------------------------|
| OR | Razão de chances (Odds ratio) |
| PGE₂ | Prostaglandina E ₂ |
| RNM | Ressonância nuclear magnética |
| RR | Risco relativo (Risk relative) |
| SF 36 | Short form 36 |
| SOF | Study of osteoporotic fractures |
| SYSADOAs | Symptomatic slow action drugs for osteoarthritis |
| TGFβ | Fator de crescimento transformador beta |
| TNF α | Fator de necrose tumoral alfa |
| VHS | Velocidade de Hemossedimentação |
| WOMAC | Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index |

RESUMO

Objetivos: Avaliar a efetividade e segurança da diacereína para o tratamento da osteoartrite em adultos acometidos por esta doença, de acordo com os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR). **Métodos:** Revisão sistemática utilizando a metodologia da Colaboração Cochrane. Estratégia de Busca: As bases pesquisadas foram: MEDLINE (1966-2005), EMBASE (1980-2005), CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials), LILACS (1982-2005), busca manual em anais de congressos, listas de referências de artigos publicados, contato com companhias farmacêuticas e autores de artigos publicados. Não houve restrição de linguagem. Critérios de Seleção: ensaios clínicos randomizados e quase randomizados de uso de diacereína controlada por placebo e ou outras intervenções para tratamento de osteoartrite primária de acordo com os critérios do Colégio Americano de Reumatologia em adultos de ambos os sexos. O principal critério de exclusão foi a presença de doença secundária. Coleta de dados e análise: a extração de dados e avaliação de qualidade foi feita independentemente por três investigadores de acordo com critérios previamente determinados e os resultados foram comparados para determinação do grau de concordância. Avaliação de qualidade foi feita usando os critérios do “Cochrane Handbook” e escores de Jadad e Schultz. Medidas de desfecho contínuas foram unidas usando diferenças de médias ponderadas (DMP). Medidas de desfecho dicotômicas foram unidas usando modelo de efeito randômico e os resultados foram expressos como riscos relativos (RR). **Resultados:** Coletivamente, os sete estudos identificados incluíram 2.069 participantes e demonstraram um pequeno, mas consistente efeito benéfico da diacereína no tratamento da osteoartrite na melhora da dor. Quando comparada a placebo, dor em escala visual analógica (0-100 mm) foi avaliada em 1.228 participantes e mostrou uma diferença estatisticamente significativa a favor da diacereína com diferenças de médias ponderadas -5.16 (95% IC -9.75, -0.57) com uma alteração de 5 pontos na escala; mas o resultado da análise de heterogeneidade foi importante (P=0.04). Quando analisados separadamente, os grupos de osteoartrite de quadril e joelho não mostraram diferenças. De acordo com o Índice funcional de Lequesne, 1.006 participantes avaliados não tiveram melhora, quer seja na análise do grupo total ou na análise de subgrupos com homogeneidade de resultados (P>0.10). Para osteoartrite de quadril três estudos mostraram uma diferença de médias ponderadas -0.21 (95% IC -0.82, 0.40). Para osteoartrite de joelho, dois estudos mostraram diferenças de médias ponderadas -0.95 (95% IC -2.64, 0.74). O resultado final foi diferenças de médias ponderadas -0.29 (95% IC -0.87, 0.28). Dois

estudos de longa duração, um avaliando osteoartrite de quadril e outro avaliando osteoartrite de joelho analisaram progressão estrutural com medida radiológica de espaço articular. Em osteoartrite de quadril, houve diferença estatisticamente significativa lentificando a progressão em contraste com osteoartrite de joelho, que não demonstrou esta redução. Entretanto, as estimativas de efeitos foram bastante diferentes entre os estudos ($P=0.04$ para osteoartrite de quadril e $P=0.85$ para osteoartrite de joelho). O mais freqüente efeito adverso foi diarreia. Ocorreu em 459 dos 1.083 participantes que usaram diacereína (42%). Efeitos adversos foram responsáveis pela saída de 18% do grupo diacereína em contraste com 13% do grupo placebo. **Conclusões:** Há um nível de evidência “ouro” de que a diacereína tem um pequeno mas consistente efeito na melhora da dor. Mais estudos são necessários para confirmar a efetividade e a toxicidade da diacereína a curto e longo prazo no tratamento da osteoartrite.

1 INTRODUÇÃO

Osteoartrite é a doença articular mais comum no mundo. Em populações ocidentais, encontra-se evidência radiográfica de osteoartrite em 80% dos indivíduos acima de 75 anos. Nos EUA, somente a doença cardíaca isquêmica supera a osteoartrite como causa de incapacidade para o trabalho em homens acima de 50 anos de idade, e supera a artrite reumatóide em número de internações a cada ano¹.

Apesar da alta prevalência, os conhecimentos até agora alcançados não permitiram a utilização de medicamentos comprovadamente eficazes e seguros para o controle das manifestações dolorosas da doença e que pudessem alterar seu curso às vezes inexorável para a destruição cartilaginosa.

A tentativa de utilização de medicamentos modificadores, ao espelho do que acontece com a artrite reumatóide, esbarra nas dificuldades de controle de efetivos marcadores de destruição cartilaginosa que pudessem realmente marcar a estagnação ou progressão da doença. Não há até agora, métodos apropriados para este fim além dos radiológicos, validados e eficientes para utilização na prática clínica, e, mesmo utilizando a ressonância nuclear magnética, que sinalizaria o afinamento cartilágneo, imagina-se que esta já seria uma fase de instalação da doença e que, portanto, perderíamos a chance de preveni-la mais precocemente.

Assim, estudos para avaliação de drogas eficazes e seguras para o tratamento da osteoartrite são necessários à medida que também se consiga avaliar não apenas a melhora sintomática, mas também a estagnação da evolução da lesão cartilaginosa, embasada na mensuração precisa de componentes da degradação cartilaginosa, além de cuidadosa e bem descrita avaliação radiológica, permitindo-nos obter, finalmente, drogas com poder de proteção estrutural articular.

Na década de 90, após estudos de comprovação de retardo da evolução da osteoartrite induzida em animais, surge no mercado uma droga com propriedades de inibição da interleucina 1, mediador com importância na etiopatogenia da osteoartrite: a diacereína. Os ensaios clínicos se multiplicaram com qualidade metodológica e desenhos questionáveis. Faz-se portanto necessário uma revisão sistemática destes ensaios, objetivando responder aos questionamentos sobre a utilidade do emprego desta droga no tratamento da osteoartrite.

1.1 Objetivos

1 Avaliar a efetividade e segurança da diacereina no tratamento da osteoartrite, através de uma revisão sistemática.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Definição

Previamente conhecida como osteoartrose ou doença articular degenerativa, a osteoartrite não tinha nenhuma definição estabelecida até que, em 1981, a ARA (*American Rheumatism Association*) pediu ao Comitê de Critérios Diagnósticos e Terapêuticos a formação de um subcomitê para estabelecer critérios diagnósticos para osteoartrite².

Uma definição abrangente foi construída num workshop sobre etiopatogenia da osteoartrite promovido por várias entidades médicas³, onde se puderam englobar aspectos clínicos, fisiopatológicos, biomecânicos e bioquímicos já estudados em relação à doença até então:

“Clinicamente, a doença é caracterizada por dor articular, sensibilidade, limitação de movimento, crepitação, efusão ocasional, e variáveis graus de inflamação local, mas sem efeitos sistêmicos. Patologicamente, a doença é caracterizada por perda de cartilagem irregularmente distribuída, mais freqüente em áreas de sobrecarga, esclerose de osso subcondral, cistos subcondrais, osteófitos marginais, aumento do fluxo sanguíneo metafisário, e variável inflamação sinovial. Histologicamente, a doença é caracterizada precocemente por fragmentação da superfície cartilaginosa, proliferação de condrócitos, fendas verticais na cartilagem, variável deposição de cristais, remodelação, e eventual violação da linha limítrofe entre cartilagem e osso subcondral por vasos sanguíneos. É também evidente a tentativa de reparo, particularmente com a formação de osteófitos, e mais tarde pela perda total de cartilagem, esclerose e osteonecrose focal do osso subcondral. Biomecanicamente, a doença é caracterizada por alteração das propriedades compressiva e tensil e redução da permeabilidade hidráulica da cartilagem com aumento de água e edema excessivo. Estas alterações cartilagíneas são acompanhadas por aumento da rigidez do osso subcondral. Bioquimicamente, a doença é caracterizada por redução na concentração de proteoglicanos, possíveis alterações no tamanho e agregação de proteoglicanos, alteração no tamanho e configuração da fibrila colágena, e aumento da síntese e degradação de macromoléculas da matriz”³.

Em 1994, em novo simpósio de especialistas⁴ intitulado “Novos Horizontes na Osteoartrite”, a definição usada até hoje foi elaborada e ressalta a heterogeneidade da doença:

“Osteoartrite é um grupo de doenças distintas sobrepostas, as quais podem ter diferentes etiologias, mas com similares desfechos biológicos, morfológicos e clínicos. O processo da doença não afeta simplesmente a cartilagem articular, mas envolve a articulação como um todo, incluindo o osso subcondral, ligamentos, cápsula, membrana sinovial, e músculos periarticulares. Por fim a cartilagem articular se degenera com fibrilação, fissuras, ulceração e importante perda de espaço articular. A doença osteoartítica é um resultado de eventos mecânicos e biológicos que desestabilizam o acoplamento normal de degradação e síntese ocorridos a nível cartilágneo, condrocitário, osso subcondral e matriz extracelular. Embora eles possam ser iniciados por múltiplos fatores, incluindo genéticos, metabólicos, traumáticos e do desenvolvimento, a doença osteoartítica envolve todos os tecidos da articulação diartrodial. Por fim, a osteoartrite manifesta alterações morfológicas, biomecânicas, moleculares e bioquímicas em células e matriz que levam a amolecimento, fibrilação, ulceração, perda da cartilagem articular, esclerose e eburnação do osso subcondral, osteófitos, e cistos subcondrais. Quando clinicamente evidente, há dor articular, sensibilidade, limitação de movimento, crepitação, efusão ocasional, e variáveis graus de inflamação sem efeitos sistêmicos”⁴.

Os conceitos desenvolvidos nas últimas duas décadas nos levam a pensar que se trata de uma doença que segue um padrão de reação dinâmica de uma articulação a um insulto ou injúria. O envolvimento articular é abrangente, com ênfase na degradação da cartilagem e nas alterações reacionais adjacentes no osso subcondral¹.

2.2 Classificação

Pode-se dividir a osteoartrite em dois grandes grupos: a idiopática ou primária e a secundária, conforme a Tabela 1⁵. A forma idiopática pode ser classificada em localizada ou generalizada (mais de três articulações acometidas). De acordo com a presença ou não de nódulos de Heberden e Bouchard nas articulações

interfalangeanas distais e proximais respectivamente, pode-se ainda classificar a osteoartrite primária ou idiopática em nodal e não nodal. O tipo nodal tem predominância feminina e é marcada pela maior transmissão familiar.

Uma forma de osteoartrite herdada, definida como familiar, acomete indivíduos com defeito genético no metabolismo de colágeno⁶ e há dúvidas sobre a inclusão desta forma precoce de osteoartrite como primária ou secundária⁷.

Embora qualquer articulação sinovial possa ser afetada, a osteoartrite envolve determinadas articulações classicamente e poupa outras. As articulações de mãos (interfalangeanas proximais, distais e primeira carpometacárpica) joelhos, quadris e apofisárias são mais freqüentemente afetadas enquanto punhos, cotovelos, ombros e tornozelos são geralmente poupados⁸.

Tabela 1 - Classificação da Osteoartrite⁵

| I IDIOPÁTICA | |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A. Localizada | <ol style="list-style-type: none"> 1. Mãos: nódulos de Heberden e Bouchard (forma nodal), artrite erosiva interfalangeana (não nodal), primeira carpo-metacárpica. 2. Pés: halux valgo, halux rígido, contratura de dedos (em martelo) talonavicular. 3. Joelhos: (a) compartimento medial; (b) compartimento lateral; (c) compartimento patelo-femural. 4. Quadris: (a) excêntrico (superior); (b) concêntrico (axial, medial); (c) difuso. 5. Coluna: (a) articulação apofisária; (b) articulação intervertebral; (c) espondilose (osteofitos); (d) ligamentos (hiperostose, doença de Forestier, hiperostose idiopática difusa (DISH)). 6. Outros: glenohumeral, acromioclavicular, tibiotalar, sacroiliaca, temporomandibular. |
| B. Generalizada | inclui três ou mais áreas citadas acima |
| II SECUNDÁRIA | |

2.2.1 Critérios Diagnósticos

2.2.1.1 Critérios Radiológicos

Classicamente o diagnóstico de osteoartrite tem se baseado em critérios radiológicos desde que Kellgren e Lawrence, em 1957, publicaram seu trabalho descrevendo alterações radiológicas da osteoartrite⁹. A tabela 2 coloca os aspectos relevantes evidenciados neste estudo para o diagnóstico radiológico da osteoartrite

Tabela 2 - Aspectos radiológicos da Osteoartrite⁹

| | |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 01 | Osteófitos nas margens articulares ou no caso dos joelhos, nas espinhas tibiais. |
| 02 | Ossículos periarticulares; particularmente em interfalangeanas distais e proximais. |
| 03 | Estreitamento da cartilagem articular associada com esclerose de osso subcondral. |
| 04 | Pequenas áreas pseudocísticas com paredes escleróticas situadas usualmente no osso subcondral. |
| 05 | Forma alterada das margens ósseas, particularmente na cabeça do fêmur. |

As combinações destas alterações geram uma escala de gravidade de 0 a 4 conforme as alterações acima descritas sejam ausentes (0), duvidosas (1), mínimas (2), moderadas (3), e graves (4). No entanto, algumas limitações evidenciadas no estudo de Kellgren e Lawrence dificultam a avaliação do espaço articular, pois as radiografias de joelhos e quadris são feitas sem sustentação de carga. No intuito de separar aspectos radiológicos desta classificação para articulações individuais, as tabelas 3, 4 e 5 a seguir mostram as alterações descritas acima para as articulações das mãos, joelhos e quadris.

Tabela 3 - Graus de Gravidade Radiológica de Osteoartrite de Mãos⁵

| | ARTICULAÇÃO INTERFALANGEANA DISTAL | ARTICULAÇÃO INTERFALANGEANA PROXIMAL | ARTICULAÇÃO PRIMEIRA CARPOMETACÁRPICA |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grau 1 | Articulação normal exceto por um osteófito mínimo | Osteofitose mínima em um ponto e possível cisto | Osteofitose mínima e possível formação de cisto |
| Grau 2 | Osteófitos definidos em dois pontos com mínima esclerose subcondral e duvidosos cistos subcondrais, mas bom espaço articular e nenhuma deformidade | Osteófitos definidos em dois pontos e possível estreitamento de espaço em um ponto | Osteófitos definidos e possíveis cistos |
| Grau 3 | Osteófitos moderados, alguma deformidade de margens ósseas e estreitamento de espaço articular | Osteófitos moderados em muitos pontos, deformidade de margens ósseas | Osteófitos moderados, estreitamento de espaço articular, esclerose subcondral e deformidades ósseas |
| Grau 4 | Grandes osteófitos e deformidade de margens ósseas com perda de espaço articular, esclerose e cistos | Grandes osteófitos, marcado estreitamento de espaço articular, esclerose subcondral e leve deformidade | Grandes osteófitos, importante esclerose e estreitamento de espaço articular |

Tabela 4 - Graus de Gravidade Radiológica de osteoartrite de joelho⁵

| | |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grau 1 | Estreitamento duvidoso do espaço articular e possível margem osteofítica |
| Grau 2 | Osteófitos definidos e possível estreitamento de espaço articular |
| Grau 3 | Múltiplos osteófitos moderados, definido estreitamento de espaço, alguma esclerose e possível deformidade de terminações ósseas. |
| Grau 4 | Grandes osteófitos, marcado estreitamento de espaço articular, severa esclerose e definida deformidade de terminações ósseas. |

Tabela 5 - Graus de Gravidade Radiológica de osteoartrite de quadril⁵

| | |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grau 1 | Possível estreitamento de espaço articular medialmente e possíveis osteófitos ao redor da cabeça femural |
| Grau 2 | Definido estreitamento de espaço articular inferiormente, definidos osteófitos e leve esclerose. |
| Grau 3 | Marcante estreitamento de espaço articular, leves osteófitos, alguma esclerose e formação de cistos e deformidade da cabeça femural e acetábulo. |
| Grau 4 | Perda grosseira de espaço articular com esclerose e cistos, marcada deformidade de cabeça femural e acetábulo, e grandes osteófitos. |

Em 1995, Altman et al., sob os auspícios da OARSI (*Osteoarthritis Research Society International*) elaboraram um excelente guia radiográfico da osteoartrite de mãos, quadris e joelhos¹⁰. Locais específicos para exame nas radiografias em incidência pósterio-anterior das mãos incluem a base do polegar com interfalangeanas distais e proximais; estas regiões foram examinadas para a formação de osteófitos marginais, estreitamento de espaço articular e esclerose subcondral. Locais selecionados para radiografias ântero-posteriores do quadril são as porções acetabulares e femurais da articulação; estas regiões foram examinadas para estreitamento de espaço articular, esclerose subcondral e osteófitos marginais. Locais selecionados de radiografias antero-posteriores com sustentação de carga dos joelhos incluem fêmur distal e tíbia proximal incluindo compartimentos medial e lateral; estas regiões foram examinadas para estreitamento de espaço articular, osteófitos marginais e esclerose subcondral. Locais selecionados para visões axiais da articulação patelofemural examinaram as porções medial e lateral; estas regiões foram examinadas para estreitamento de espaço articular, osteófitos, subluxações e esclerose subcondral. A ilustração de cada graduação de acometimento por osteoartrite acima comentado foi uma tentativa de standardizar a interpretação dos achados radiológicos para uso em ensaios clínicos.

2.2.1.2 Critérios Clínicos

Em 1981, o Colégio Americano de Reumatologia pediu ao Comitê de Critérios Diagnósticos e Terapêuticos que estabelecesse um subcomitê para classificação de osteoartrite. Se fosse possível trabalhar com 100% de sensibilidade e especificidade, a proposta de se elaborar critérios de classificação conceitualmente seria o mesmo que critério diagnóstico para osteoartrite, já que não há testes diagnósticos disponíveis e pacientes com a doença podem ser qualificados como normais e vice-versa.

Nos estudos que se baseiam em critérios clínicos a prevalência de osteoartrite é substancialmente mais baixa do que se observa em estudos que se

baseiam em critérios radiológicos. A correlação entre a alteração radiográfica e a sintomatologia é pobre¹¹. Assim, por exemplo, num estudo de 400 mulheres com idades de 45 a 65 anos em Chingford, Inglaterra, a osteoartrite sintomática de joelhos era de 2,3% comparada com 17% de osteoartrite radiológica¹².

Os trabalhos do subcomitê para classificação da osteoartrite foram feitos em 1986 para osteoartrite de joelhos¹³, em 1990 para osteoartrite de mãos¹⁴ e em 1991 para osteoartrite de quadris¹⁵. Variáveis de história clínica, exame físico, testes laboratoriais e radiografias foram usados para desenvolver diferentes cenários de critérios para diferentes propostas investigativas.

No estudo conduzido para classificação de osteoartrite primária de joelho, 237 pacientes foram analisados. Com osteoartrite primária eram 130 e o grupo comparação era de 107 sendo 55 com artrite reumatóide e 52 com outras doenças articulares. No grupo osteoartrite havia indivíduos mais velhos, com rigidez matinal menor do que 30 minutos, maior deformidade em varo, sinais inflamatórios menos intensos, dor em margem periosteal articular e alargamento ósseo. A presença de osteófito na avaliação radiológica foi o aspecto que melhor separou a osteoartrite dos outros grupos. Não foi possível estabelecer um único grupo de critérios. Assim, a aplicação do critério clínico e laboratorial seria útil para relato clínico não envolvendo radiografia (no consultório por exemplo), mas com pelo menos uma avaliação laboratorial (fator reumatóide, líquido sinovial ou velocidade de hemossedimentação (VHS)). A aplicação do critério clínico adicionado ao laboratorial e radiológico poderia ser utilizada em ensaios clínicos em que a radiografia é rotineiramente pedida e o critério clínico isolado poderia ser utilizado em estudo epidemiológico de amostra populacional. O grupo de critérios com maior sensibilidade (91%) e especificidade (86%) foi o clínico radiológico: dor em joelho na maior parte dos dias do mês anterior (≥ 14 dias) e pelo menos um dos três : idade maior de 50 anos, rigidez menor do que 30 minutos e crepitação presente, além de osteofitose radiológica (Tabela 6).

O estudo conduzido para classificação da osteoartrite de mãos analisou 199 pacientes, sendo 100 com osteoartrite idiopática e 99 controles dos quais 74% tinham artrite reumatóide. As características dos pacientes com osteoartrite eram: a idade mais avançada, o envolvimento de ambas as mãos (>96%), dor (90%), associação de

osteoartrite de joelhos em 48% dos casos, aumento do diâmetro articular devido a aumento de volume ósseo principalmente nas segunda e terceira interfalangeanas proximais e sobretudo na mão direita, assim como maior aumento de tecido ósseo em segunda interfalangeana distal das mãos, com predileção pela mão direita (80%) em relação à esquerda (71%). A presença de piora funcional associada à presença de deformidade e melhora com anti-inflamatórios não hormonais foi característica presente no grupo controle. Quando os diagnósticos clínico e radiológico foram comparados, houve concordância em 155 dos 199 diagnósticos (78%). Dos 44 casos onde houve discordância, 31 radiografias tinham sido interpretadas como normais pelo radiologista (13 osteoartrites e 18 controles) e uma radiografia tinha qualidade insuficiente para permitir interpretação. A menor importância discriminatória dos raios-X da mão para o diagnóstico diferencial da osteoartrite em relação a outras doenças deve ser pela alta prevalência de erosões em osteoartrite e pela disponibilização de somente uma vista pósterio-anterior da mão, o que poderia obscurecer osteófitos dorsais ou palmares. Ao final do estudo, foram obtidos critérios 92% sensíveis e 98% específicos (Tabela 7).

O estudo para classificação de osteoartrite de quadril analisou 201 pacientes (114 com osteoartrite e 87 controles, dos quais 43% tinham artrite reumatóide). No caso do quadril, a presença de osteófitos na radiografia confere maior especificidade e sensibilidade ao diagnóstico, e no exame clínico, a presença de redução da rotação medial mais do que outros movimentos. A aplicação de critérios clínico e radiológico confere 89% de sensibilidade e 91% de especificidade quando existir dor e mais dois dos três aspectos a seguir: osteófitos, redução de espaço articular e VHS <20 mm/hora (Tabela 8).

Tabela 6 - Critérios Diagnósticos (Classificação) para osteoartrite idiopática de joelho ¹³.

| CLÍNICO E LABORATORIAL | CLÍNICO E RADIOLÓGICO | CLÍNICO ‡ |
|---------------------------------|---------------------------|---------------------------------|
| Dor e Pelo menos 5 dos 9 : | Dor e Pelo menos 1 dos 3: | Dor e Pelo menos 3 dos 6: |
| Idade > 50 anos | Idade > 50 anos | Idade > 50 anos |
| Rigidez < 30 minutos | Rigidez < 30 minutos | Rigidez < 30 minutos |
| Crepitação | Crepitação | Crepitação |
| Alargamento ósseo | + | Alargamento ósseo |
| Dolorimento ósseo | Osteófitos | Dolorimento ósseo |
| Discreto aumento de temperatura | | Discreto aumento de temperatura |
| VHS < 40mm/hora | | |
| Fator reumatóide < 1:40 | | |
| Fluido Sinovial de OA | | |
| 92% sensível | 91% sensível | 95% sensível |
| 75% específico | 86% específico | 69% específico |

VHS – Velocidade de hemossedimentação (Westergren);

Fluido Sinovial de OA (Claro, viscoso ou contagem de leucócito < 2.000/mm³)

‡ Alternativa para categoria clínica seria 4 de 6 o que é 84% sensível e 89% específico

OA- Osteoartrite

Tabela 7 - Critérios diagnósticos (Classificação) para osteoartrite de mão ^{14*}

| | |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 01 | dor intermitente ou contínua na mão ou rigidez e; |
| 02 | alargamento de tecido ósseo de 2 ou mais juntas de 10 selecionadas e; |
| 03 | menos de 3 MCF inchadas e; |
| 04 | a) alargamento de tecido ósseo de 2 ou mais juntas IFD ou b) deformidade de 2 ou mais juntas de 10 selecionadas |

* As segunda e terceira interfalangeanas distais podem ser contadas nos itens 2 e 4a . As 10 juntas selecionadas são a segunda e terceira interfalangeana distal, a segunda e terceira interfalangeana proximal e a primeira carpometacárpica de ambas as mãos. Esta classificação (“classification tree”) revela uma sensibilidade de 92% e uma especificidade de 98%

Tabela 8 – Critérios Diagnósticos (Classificação) para osteoartrite de quadril¹⁵ *

| | |
|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Dor no quadril + | |
| Pelo menos 2 dos seguintes três aspectos | VHS < 20 mm/hora |
| | Osteófitos radiográficos acetabulares ou femurais |
| | Estreitamento de espaço articular radiográfico (superior, axial e/ou medial) |

* Este método de classificação revela uma sensibilidade de 89% e uma especificidade de 91%.
VHS= velocidade de hemossedimentação (Westergren).

Altman⁷ organizou os grupos de critérios em algoritmos, facilitando seu uso na pesquisa clínica e estudos populacionais. Assim, “checklists” para classificação de osteoartrite de joelhos, quadris e mãos foram desenvolvidos pelo autor e são reproduzidos nas tabelas 9, 10 e 11.

Tabela 9 - Algoritmo para diagnóstico de osteoartrite de joelho⁷

| Clínico |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 1. Dor em joelho na maioria dos dias do mês anterior. |
| <input type="checkbox"/> 2. Crepitação na mobilização articular ativa. |
| <input type="checkbox"/> 3. Rigidez matinal ≤ 30 min |
| <input type="checkbox"/> 4. Idade ≥ 38 anos |
| <input type="checkbox"/> 5. Alargamento ósseo e crepitação do joelho |
| Osteoartrite presente* <input type="checkbox"/> 1, 2, 3, 4 ou <input type="checkbox"/> 1, 2, 5 ou <input type="checkbox"/> 1, 5 |
| Clínico e Radiológico |
| <input type="checkbox"/> 1. Dor no joelho na maioria dos dias do mês anterior |
| <input type="checkbox"/> 2. Osteófitos radiográficos nas margens articulares |
| <input type="checkbox"/> 3. Fluido sinovial de osteoartrite (pelo menos 2: claro, viscoso, leucócitos < 2000 células/ml) |
| <input type="checkbox"/> 4. Fluido sinovial não disponível: idade ≥ 40 anos |
| <input type="checkbox"/> 5. Rigidez matinal de joelhos ≤ 30 minutos |
| <input type="checkbox"/> 6. Crepitação na mobilização articular ativa |
| Osteoartrite presente* <input type="checkbox"/> 1, 2 ou <input type="checkbox"/> 1, 3, 5, 6 ou <input type="checkbox"/> 1, 4, 5, 6 |

* Critérios mínimos para classificação

Tabela 10 - Algoritmo para diagnóstico de osteoartrite de mão⁷

| | |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| _____ | 1. Dor de caráter agudo ou contínuo na mão, ou rigidez pela maioria dos dias do mês anterior |
| _____ | 2. Alargamento de tecido ósseo de ≥ 2 de 10 articulações selecionadas das mãos |
| _____ | 3. Aumento de MCF em ≤ 2 juntas |
| _____ | 4. Alargamento de tecido ósseo de mais de 1 IFD |
| _____ | 5. Deformidade de ≥ 1 de 10 juntas selecionadas das mãos |
| Osteoartrite presente* _____ 1, 2, 3, 4 ou _____ 1, 2, 3, 5 | |

Legenda: MCF, articulação metacarpofalangeana; IFD, articulação interfalangeana distal; IFP, articulação interfalangeana proximal; CMC, articulação carpometacárpica, * Critérios mínimos para classificação. NOTA. Segunda e terceira IFD podem ser contadas nos itens números 2 e 4. Dez juntas selecionadas das mãos incluem segunda e terceira IFP e primeira CMC de ambas as mãos e segunda e terceira IFD.

Tabela 11 - Algoritmo para diagnóstico de osteoartrite de quadril⁷

| Clínico | |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| _____ | 1. Dor no quadril na maioria dos dias do prévio mês. |
| _____ | 2. Rotação interna de quadril $\leq 15^\circ$ |
| _____ | 3. Rotação interna de quadril $> 15^\circ$ |
| _____ | 4. VHS ≤ 45 mm/h |
| _____ | 5. VHS não disponível; flexão de quadril $\leq 115^\circ$ |
| _____ | 6. Rigidez matinal de quadril ≤ 60 minutos |
| _____ | 7. Idade > 50 anos |
| Osteoartrite presente * _____ 1, 2, 4 ou _____ 1, 2,5 ou _____ 1, 3, 6, 7 | |
| Clínico e Radiológico | |
| _____ | 1. Dor no quadril na maioria dos dias do prévio mês |
| _____ | 2. VHS ≤ 20 mm/h |
| _____ | 3. Osteófitos radiográficos femurais e/ou acetabulares |
| _____ | 4. Estreitamento de espaço articular de quadril |
| Osteoartrite presente* _____ 1, 2, 3 ou _____ 1, 2, 4 ou _____ 1, 3, 4 | |

Legenda: VHS, velocidade de hemossedimentação, * Critérios mínimos de classificação.

Após a definição dos critérios diagnósticos pelo Colégio Americano de Reumatologia, vários autores têm publicado críticas à forma como os estudos que originaram os critérios foram desenhados¹⁶⁻¹⁷. As principais críticas são a falta de controles pareados para sexo e idade e os controles com artrite reumatóide. Apesar disso, um estudo realizado na Austrália com 85 pares de gêmeos testou a habilidade

para o diagnóstico da osteoartrite de dois investigadores que utilizaram os critérios do ACR para o diagnóstico, cegos para dados laboratoriais e radiológicos, concluindo pela boa reprodutibilidade dos critérios clínicos com relação à osteoartrite de mãos, quadris e joelhos¹⁸.

2.3 Epidemiologia

A osteoartrite é a forma mais comum de artrite no mundo. Visto que sua maior prevalência atinge a população idosa e o fenômeno do envelhecimento mundial é fato consumado, percebe-se o quanto esta doença pode se tornar causa de incapacidade física, onerando sobremaneira os sistemas de saúde. Levando-se em conta o ambulatório da especialidade de reumatologia, a artrose é a patologia mais freqüente, representando cerca de 30 a 40% das consultas. Dados da previdência social no Brasil apontam a osteoartrite como responsável por 7,5% de todos os afastamentos do trabalho; como a segunda doença entre as que justificam o auxílio inicial, com 7,5% do total; é a segunda também em relação ao auxílio-doença (em prorrogação) com 10,5%; é a quarta a determinar aposentadoria (6,2%)¹⁹.

As condições musculoesqueléticas representam no mundo todo um dos maiores fardos social e econômico para o indivíduo, os sistemas de saúde e o sistema previdenciário, com custos indiretos elevados. Mediante o reconhecimento deste peso, a Organização Mundial da Saúde e as Nações Unidas estabeleceram como a década do osso e articulações, o período compreendido entre 2000 a 2010. A osteoartrite está entre as 4 condições evidenciadas como responsáveis pela maioria destes custos. Além dela estão a artrite reumatóide, a osteoporose e a lombalgia²⁰.

Sendo a osteoartrite mais prevalente na população mais velha, é importante ressaltar as projeções de envelhecimento populacional mundial e particularmente no Brasil. Segundo a Organização Mundial da Saúde, em 2000 havia no mundo 600 milhões de pessoas com 60 anos ou mais; para 2025 a projeção estima 1,2 bilhão e, para 2050, dois bilhões. Hoje dois terços de todos os idosos estão vivendo nos países em desenvolvimento. Em 2025 eles serão 75% da população mundial. No mundo desenvolvido, o grupo de idosos mais velhos (80 anos ou mais) é o grupo de

crescimento mais rápido. As mulheres vivem mais que os homens em todos os segmentos econômicos e demográficos. Nesta faixa de mais de 80 anos a proporção mulher/homem é de 2:1²¹.

A situação brasileira é alarmante. Nos cinco decênios finais do século XX, a população menor de 15 anos incrementou de 22 para perto de 50 milhões, devendo manter-se neste patamar, com pequenas oscilações, até 2050. A população acima de 65 anos, por outro lado, passou de 1,6 milhões, em 1950, para 8,7 milhões, em 2000, e, provavelmente, 42 milhões, em 2050²².

A prevalência da osteoartrite como um todo é marcadamente correlacionada com a idade. Independente de como ela é definida, é incomum em adultos abaixo de 40 anos e extremamente prevalente acima de 60 anos. Nas mulheres, especialmente após os 50 anos, a osteoartrite é mais prevalente do que nos homens e tem distribuição mais difusa²³.

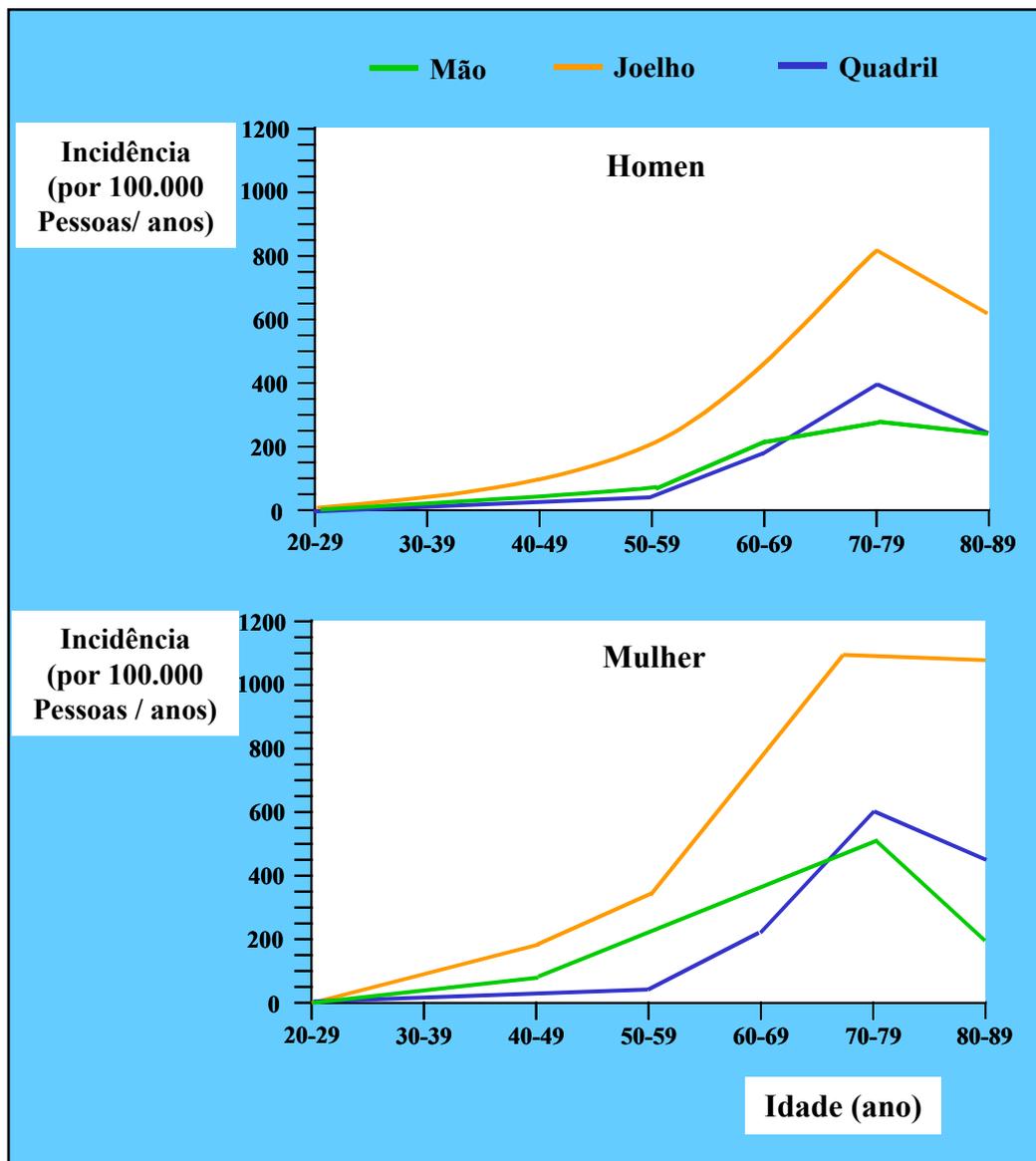
A investigação da prevalência da osteoartrite é diferente, dependendo de que articulação é acometida e de que parâmetro diagnóstico se estabeleceu: clínico e/ou radiológico. Os estudos epidemiológicos de osteoartrite mais bem elaborados foram feitos baseados em análise radiográfica. O estudo de uma população de 6.585 pessoas da Holanda (47% homens) revelou que 75% das mulheres com 60-70 anos apresentavam osteoartrite radiológica de interfalangeanas distais²⁴.

O estudo conduzido em 1992-1993 avaliando a população do estudo Framingham através de radiografias das mãos e questionários sobre dor e função tentou responder a pergunta sobre prevalência de osteoartrite de mãos na população americana, relacionando-a à perda de função. Dos 1.041 indivíduos com idade de 71-100 anos (36% homens), a prevalência de osteoartrite sintomática de mãos foi maior nas mulheres (26,2%) do que nos homens (13,4%)²⁵. A prevalência de osteoartrite de joelhos e quadris tem sido melhor estudada. O estudo Framingham sugere que osteoartrite radiológica de joelhos ocorre em 33% das pessoas com 63 ou mais anos e estudos dos EUA e Europa sugerem que osteoartrite radiológica de quadris ocorra em até 3-4 % dos idosos^{23,26}.

Mulheres afro-americanas parecem ter uma maior prevalência de osteoartrite de joelhos em decorrência da idade do que as mulheres caucasianas, mas têm menos nódulos de Heberden no exame físico²⁷.

O estudo da população chinesa de Beijing salienta a baixa prevalência de osteoartrite de quadris nesta população comparada à população caucasiana americana e atribui o fato à possibilidade do papel protetor da postura agachada muito utilizada nestas populações²⁸. Utilizando métodos idênticos e definições para avaliar a prevalência de osteoartrite de joelhos entre populações, outro estudo demonstrou que mulheres chinesas de Beijing com mais de 60 anos têm maior prevalência de osteoartrite de joelhos do que mulheres em Framingham, Massachusetts. A prevalência em homens foi comparável. Possíveis explicações para estas diferenças poderiam ser desde fatores genéticos até a prática de atividades físicas pesadas entre os chineses²⁹. Os mesmos autores investigaram, pela análise radiológica, a presença de desvios de eixo de alinhamento anatômico, o que justificaria, nos chineses, o maior índice de osteoartrite lateral em relação aos caucasianos da coorte de Framingham³⁰.

A incidência de osteoartrite de mãos, joelhos e quadris aumenta com a idade. Um estudo de 1995 analisa uma comunidade do nordeste dos Estados Unidos (Fallon)³¹ e observa que a incidência pareada por sexo e idade de OA de mão foi de 100/100000 pessoas/ano, 88/100000 pessoas/ano para OA de quadril e de 240/100000 pessoas/ano para O A de joelho. A incidência aumentou com a idade e as mulheres tiveram mais altas taxas que os homens, especialmente após os 50 anos (figura 1). Um equilíbrio ocorreu em todos os grupos para todas as articulações ao redor dos 80 anos. Na faixa de 70-89 anos, a incidência de OA de joelho sintomática entre mulheres se aproximou de 1% ao ano.

Figura 1 - Incidência de Osteoartrite por idade e sexo*

*: Dados do Plano de Saúde da Comunidade de Fallon³¹

2.3.1 Fatores de Risco Individuais para Osteoartrite

Estudos individuais têm tradicionalmente procurado identificar fatores de risco para incidência ou progressão da doença não concomitantemente, devido em parte a problemas de logística e valorização de desfechos para ambas as situações. Dois grandes estudos em andamento nesta data terão respondido questões sobre incidência, progressão e incapacidades em osteoartrite: o MOST³² (Multicenter Osteoarthritis Study) e o OAI³³ (Osteoarthritis Initiative: A Knee Health Study). O primeiro estudo destina-se a avaliar longitudinalmente os efeitos de três grupos de fatores biomecânicos (déficits proprioceptivos, subir escadas, fraqueza de quadríceps),

ósseos e estruturais (densidade óssea, medula óssea e lesões meniscais na ressonância nuclear magnética (RNM) e de deficiências de micronutrientes (vitaminas C, E e D) na ocorrência e progressão da osteoartrite sintomática e radiográfica de joelho em uma amostra populacional de homens e mulheres com idades de 50 a 79 anos (3.000 indivíduos) com osteoartrite ou com alto risco de osteoartrite.

O estudo OAI iniciado em 2004 e com data prevista para seu término em 2009 espera reunir 5.000 participantes com osteoartrite de joelho ou com maior risco de desenvolver a doença à procura de informações sobre prevenção e tratamento.

2.3.1.1 Fatores de Risco para Incidência da Doença

Alguns fatores podem ter efeitos positivos na incidência da doença mas parecem não afetar sua progressão.

Fatores genéticos

Uma das primeiras evidências para fatores genéticos vem do estudo de Stecher³⁴, nos anos 40, que encontrou nódulos de Heberden três vezes mais comuns em irmãs de indivíduos afetados. Nos anos 90, vários estudos conduzidos na Europa e Estados Unidos³⁵⁻³⁸ em suma salientam um significativo componente genético à osteoartrite com hereditariedade estimada em até 65%. Estes estudos também revelaram que a osteoartrite é transmitida como um complexo traço multifatorial e não uma simples desordem de gene único. É também notado possíveis diferenças no grau de hereditariedade entre diferentes articulações (quadril e joelho) e entre os sexos. Há heterogeneidade na natureza da codificação de susceptibilidade³⁹. O modelo sugerido como padrão de herança é o autossômico dominante⁴⁰.

Nos anos imediatamente antes e durante o processo de perda de cartilagem, a biologia celular da cartilagem e osso subjacente se altera significativamente. Há uma regulação alterada de vários genes, tal como o gene para o colágeno tipo II *COL2A1*, e uma alteração da atividade de um número de proteínas, incluindo citocinas como TNF- α , metaloproteinases de matriz e seus inibidores. Estas alterações, que representam uma tentativa de reparo de dano articular, podem inadvertidamente acelerar o processo de destruição cartilaginosa.

Nos estudos familiares há uma indicação sobre a extensão na qual o ambiente externo e o geneticamente determinado têm influência sobre a doença; estudos avaliando famílias com osteoartrite foram publicados por Kellgren et al.⁴¹, na Inglaterra e depois em grandes comunidades americanas: Baltimore⁴² e Framingham⁴³.

Os estudos indicam que gêmeos sofrem influências do ambiente familiar além da influência genética. O mais clássico estudo de gêmeos⁴⁴, avaliou a relativa contribuição de fatores genéticos e ambientais na osteoartrite de mãos e joelhos em 130 monozigóticos e 120 dizigóticos do sexo feminino com idade de 48 a 70 anos. Todas as correlações de dor, alterações radiográficas, nódulos de Heberden e estreitamento de espaço articular foram maiores nos monozigóticos do que nos dizigóticos. Este estudo concluiu que para osteoartrite de mãos e joelhos há uma influência genética de até 65%, independente do ambiente e outros fatores confundidores. Já para osteoartrite de quadris, outro estudo⁴⁵ provou uma correlação genética em relação ao estreitamento de espaço articular e osteofitose com padrão de herança de 60%.

Há a possibilidade de interação de vários genes codificando defeitos teciduais na osteoartrite, e, possivelmente no futuro poderemos separar os indivíduos conforme sejam 'formadores de osso' ou 'perdedores de cartilagem'. Os estudos com o propósito de separar estas populações podem revelar aspectos novos na doença⁴⁷.

Idade

Embora osteoartrite não seja uma conseqüência inevitável da idade, a idade é o maior fator de risco identificável para o desenvolvimento da osteoartrite. O processo que leva à osteoartrite pode começar mais cedo na vida, antes dos sintomas. A cartilagem envelhecida tem função condrocitária e propriedades materiais alteradas e responde diferentemente a citocinas e fatores do crescimento. Além disso, fatores mecânicos e neurais protetores da articulação podem se tornar deficientes com a idade, como por exemplo a propriocepção, a lascidão em varo ou valgo, a integridade meniscal, a força muscular e a massa muscular. Por razões não elucidadas, este aumento da doença relacionado à idade é maior em mulheres.

No estudo longitudinal da população de Chingford⁴⁸, o grupo de mulheres com média de idade de 54,1 anos teve o maior risco de osteoartrite de joelho (razão de risco de 2,41(95% IC 1,11-5,24), ajustado para os fatores: histerectomia, terapia estrogênica, fumo, atividade física, dor, classe social, peso e altura. A magnitude do risco associado com a idade pode se reduzir conforme os indivíduos se tornam mais velhos. A idade não afetou o risco de osteoartrite de joelho no estudo de Framingham no qual a média etária era maior, em torno de 70,5 anos⁴⁹.

Injúria articular

Osteoartrite pode resultar de injúria articular ou primariamente (trauma direto à cartilagem) ou secundariamente, devido ao maior stress à cartilagem, resultando de dano a tecidos sustentadores de carga nos joelhos. A avaliação deste aspecto em estudos longitudinais tem sido difícil devido à falha na identificação da injúria antes ou depois da coleta de dados no tempo zero.

O estudo de seguimento médio de 36 anos de uma população desde a adolescência ou adulto jovem, revelou uma incidência cumulativa de osteoartrite de joelho de 13,9% para os indivíduos com história de trauma e de 6,0% para os indivíduos sem história de trauma, quando ambos os grupos atingiram 65 anos⁵⁰. Além disso, a injúria no joelho ou no quadril durante o seguimento resultou em maior incidência de osteoartrite tardia na articulação atingida (riscos relativos de 5.17 com 95% IC 3.07, 8.71 para joelho e 3.50 com 95% IC 0.84, 14.69 para quadril).

Atividade física ocupacional

A cartilagem necessita certa sobrecarga para se manter saudável. A ultrapassagem de um limiar determinado provoca o dano e a lesão tecidual. A exposição à sobrecarga ocupacional através da flexão repetida de membros inferiores foi avaliada numa revisão sistemática que concluiu haver forte relação entre o trabalho que utiliza a flexão de joelhos e o desenvolvimento subsequente de osteoartrite⁵¹. É sabido que agricultores têm maior prevalência de osteoartrite de quadris. Existem estudos que tentam relacionar a atividade ocupacional ao desenvolvimento de osteoartrite de mãos. Hadler et al., tentaram relacionar o tipo de estresse articular em

mãos e osteoartrite de interfalangeanas distais em trabalhador de indústria têxtil⁵². Este estudo retrospectivo de vinte anos encontrou uma correlação positiva entre três tipos de tarefas repetitivas manuais e três tipos de alterações articulares particularmente na mão dominante dos trabalhadores: alteração de amplitude de movimento articular, mau alinhamento e envolvimento de interfalangeana distal.

Atividade física não ocupacional

Atletas e o crescente número de pessoas de meia idade ou mais velhas que queiram se exercitar podem questionar se a atividade física aumentaria o risco de osteoartrite. Deve-se ressaltar, mesmo sem estudos formais que confirmem, que esportes que sobrecarreguem a articulação com alto impacto podem lesar estruturas articulares ou a cartilagem, gerando osteoartrite. Entretanto esportes habituais selecionados melhoram a força e mobilidade em pessoas mais velhas mesmo já portadoras de osteoartrite. Anormalidades anatômicas na articulação ou nos tecidos periarticulares promovendo mau alinhamento, ou sobrecarga ponderal ou traumas prévios na articulação, podem aumentar o risco de osteoartrite associado à atividade física⁵³. Atividades físicas recreacionais na adolescência foram associadas a maior risco de osteoartrite de quadril em mulheres acima de 65 anos⁵⁴.

Obesidade

Análise do estudo de Framingham⁴³ revelou que o índice de massa corporal medido no início das pesquisas (entre 1948 e 1951) previu a presença de osteoartrite radiológica de joelhos 36 anos mais tarde. Assim também outros estudos longitudinais observaram a associação entre obesidade e ocorrência de osteoartrite^{42,48}.

Para a osteoartrite de mãos os dados ainda são conflitantes embora pareça existir uma fraca associação entre a doença e o peso. Neste caso, como não haveria possibilidade de explicação por sobrecarga mecânica, a presença de um fator sistêmico é provável⁵⁵.

Para osteoartrite de quadris há uma associação mais fraca com obesidade do que para osteoartrite de joelhos^{26,49}.

A razão para a associação entre obesidade e osteoartrite permanece especulativa. Embora sobrecarga mecânica pareça ser um mecanismo atraente à primeira vista, ela não explica os diferentes efeitos da adiposidade no joelho e no quadril. Alguns estudos apontam para a forte associação entre osteoartrite e obesidade atingindo mais mulheres do que homens, sugerindo a interferência de fatores metabólicos mais do que mecânicos¹.

A redução de peso diminui o risco de osteoartrite, conforme prova o estudo de Framingham, onde mulheres com índice de massa corpórea no *baseline* maior que 25 e que perderam peso tiveram redução da incidência de OA sintomática de joelho. A redução de uma média de 5 kg de peso reduziu em mais de 50% a probabilidade de desenvolver osteoartrite⁴⁹.

Densidade mineral óssea

Baseado na observação clínica de que a osteoartrite e a osteoporose raramente coexistem, os estudos de Framingham⁴⁹ e Chingford⁴⁸ demonstraram 5-10% maior densidade mineral óssea entre os participantes com osteoartrite de joelho.

Com o tempo, a densidade óssea pode ser reduzida devido à redução da mobilidade provocada pela dor⁵⁶.

Deficiência estrogênica

A marcada predominância feminina na faixa etária que coincide com a menopausa entre os portadores da osteoartrite levanta a possibilidade da influência hormonal na geração do processo. Kellgren, em 1952 já chamava atenção para isto quando falava em “artrite da menopausa”, relatando casos de artrite rapidamente progressiva em mãos de mulheres menopausadas com nódulos de Heberden⁵⁷.

Baseado em estudos observacionais, reposição estrogênica após a menopausa pode proteger contra o desenvolvimento de osteoartrite de joelho, mas muitos estudos não obtiveram significância estatística⁵⁸. Entretanto, há uma sugestão de redução de incidência e progressão de osteoartrite de joelhos em até 60% com terapia hormonal⁵⁸. Evidência maior do efeito protetor do estrógeno foi observada no

estudo de fraturas osteoporóticas (SOF)⁵⁹ e no estudo de Framingham⁶⁰ que relataram uma relação inversa importante entre terapia estrogênica e osteoartrite entre mulheres que usaram estrógeno por longos períodos (razão de chances 0,6 para mais de 10 anos de terapia hormonal em ambos os estudos). Além do mais, em ambos os estudos, a associação inversa foi mais forte quando a análise foi restrita à mais severa osteoartrite ou à osteoartrite bilateral radiográfica (osteoartrite severa com OR 0,6 no estudo SOF, osteoartrite bilateral com OR 0,5 em ambos os estudos).

Num estudo mais recente que utilizou RNM⁶¹, mulheres submetidas à reposição hormonal por mais de cinco anos pareceram ter maior volume de cartilagem do que as não usuárias de hormônios. Os achados se mantiveram após a exclusão das mulheres com osteoartrite estabelecida de joelhos.

2.3.1.2 Fatores de Risco para a Progressão da Doença

Fatores nutricionais

Doenças crônicas do envelhecimento assim como a osteoartrite são alvo de investigações na área patogênica sobre o papel da síntese de produtos derivados do oxigênio, os radicais livres, associados com o envelhecimento. No ambiente articular, os radicais livres podem ser gerados por condrócitos e neutrófilos, e podem causar dano ao hialuronato e componentes da matriz cartilaginosa tais como proteoglicanos e colágeno, danificando a cartilagem articular e levando à osteoartrite⁶².

Baseado nisso admite-se que a administração de antioxidantes provenientes da dieta ou de outras fontes teria efeito benéfico no tratamento da osteoartrite. As vitaminas C e E estão entre os mais poderosos antioxidantes⁶³. A vitamina C, por exemplo, é necessária para a estabilização da fibrila colágena madura⁶⁴; também retarda o início da osteoartrite em animais que tiveram a doença induzida por cirurgia⁶⁵. Um estudo mais recente analisando os efeitos da vitamina C em cobaias foi desenhado testando três doses de suplementação de ácido ascórbico no desenvolvimento de osteoartrite histológica in-vivo e os autores encontraram uma correlação positiva entre a gravidade da osteoartrite e a dose de suplementação⁶⁶. Não há razão para suplementação com vitamina C acima das doses correntemente recomendadas

(90mg/dia para homens e 75 mg/dia para mulheres)⁶⁶. Extrapolar esta situação para os humanos é temeroso, ainda porque o estudo Framingham tem dados diferentes, é sem dúvida um questionamento para ser respondido com adicionais pesquisas⁶⁷. No estudo de Framingham para osteoartrite, pessoas com menor consumo de vitamina C tiveram progressão três vezes maior de osteoartrite de joelho, perda de espaço articular e mesmo dor articular do que pessoas com consumo mais alto⁶². No entanto, o uso de vitamina C não alterou a incidência da doença. A vitamina E e o beta caroteno mostraram efeitos inconsistentes nesta população.

A vitamina D também pode afetar a ocorrência e a progressão da osteoartrite. À semelhança do que ocorre na cartilagem epifisária, os condrócitos articulares adultos hipertróficos que ficam próximos à linha de transição entre cartilagem e osso subcondral, desenvolvem receptores para a vitamina D⁶⁸. No estudo de Framingham, o risco para a progressão de osteoartrite de joelho foi maior naqueles indivíduos com baixa aquisição de vitamina D e naqueles com baixo nível sérico de vitamina D. Particularmente o baixo nível sérico de vitamina D se correlacionou com a perda de espaço articular e o crescimento osteofitário.

Alinhamento valgo-varo

O alinhamento do joelho (o ângulo quadril-joelho-tornozelo medido na radiografia) pode ser varo, valgo ou neutro. No estudo sobre Fatores Mecânicos em Artrite de Joelho (MAK)⁶⁹, a presença de alinhamento em varo foi associado a aumento de quatro vezes o risco de progressão da osteoartrite tibiofemural medial. O mau alinhamento em valgo aumentou o risco de progressão da doença tibiofemural lateral. Ambos os alinhamentos em valgo e varo aumentaram a chance de progressão da osteoartrite patelofemural. No estudo longitudinal com ressonância nuclear magnética, Cicuttini et al. encontraram para cada grau de aumento na angulação basal em varo uma perda anual de volume de cartilagem femural medial em média de 17,7µl. A perda para o desvio em valgo na cartilagem tibial foi de 8,0µl⁷⁰.

Edema de medula óssea

Edema de medula óssea, indicado por aumento do sinal na medula óssea subcondral do joelho na projeção em T2 da RNM, foi fortemente associado à subsequente progressão da osteoartrite⁷¹. A probabilidade de progressão para osteoartrite tibiofemural medial foi de seis vezes quando o edema de medula era localizado no compartimento medial. Problemas de alinhamento em varo têm maior chance de provocar edema de medula óssea medial do que os problemas de alinhamento em valgo ou joelhos neutros.

Força de quadríceps

O fortalecimento do quadríceps tem sido amplamente recomendado no tratamento da osteoartrite. Melhoraria o condicionamento físico, reduzindo a dor e melhorando a capacidade funcional. Mulheres com osteoartrite de joelho que mais tarde desenvolveram a doença eram 18% mais fracas no *baseline* do que aquelas que não desenvolveram osteoartrite, sugerindo que o fortalecimento de quadríceps pode proteger contra a doença⁷². Dois estudos subsequentes não confirmaram esta proteção⁷³⁻⁷⁴. Em um deles⁷⁴, no qual a relação da força e a progressão foram analisadas em cenários clínicos diferentes, joelhos com problemas de alinhamento e lascidão ligamentar, maior força na tabela *baseline* foi associada com maior risco de osteoartrite. Este achado sugere que uma intervenção genérica de fortalecimento muscular pode não ser apropriada para todas as pessoas com osteoartrite de joelho e que os programas deveriam ser desenvolvidos para tipos específicos de situações clínicas⁷⁵.

Densidade mineral óssea

No estudo de Zhang et al.⁷⁶ de observação de oito anos da coorte de Framingham, o risco da incidência de osteoartrite aumentou de 5,6% no mais baixo valor de densidade mineral óssea (DMO) para 11,8% no mais alto valor de DMO, particularmente refletindo o desenvolvimento de osteofitose. Entre aqueles com osteoartrite estabelecida entretanto, o aumento da DMO protegeu contra a progressão

da osteoartrite em até 34%, possivelmente devido à menor redução do espaço articular.

2.3.1.3 Fatores de Risco para Declínio da Capacidade Física

Fatores ligados a alto risco de incapacidade física em pacientes com osteoartrite incluem dor, aspectos psicossociais, como depressão, fraqueza muscular, pobre capacidade aeróbica, e gravidade radiográfica da doença⁷⁷.

A maioria dos estudos em osteoartrite de joelho tem mencionado a limitação da capacidade funcional avaliada por relato ou desempenho em tarefas específicas, e não tem avaliado especificamente a incapacidade, isto é, a avaliação da capacidade funcional dentro de um contexto físico, social e cultural⁷⁵.

Dois estudos⁷⁸⁻⁷⁹ avaliaram efeitos da osteoartrite de joelho em funções físicas através de auto-relato e desempenho em tarefas pré-determinadas. Juntos, eles sugerem uma estreita relação entre força, intensidade de dor no joelho e auto-eficiência em seus efeitos na função física na osteoartrite de joelho. A dor pode agudamente reduzir a contração máxima voluntária e levar a evitar cronicamente as atividades. Assim um círculo vicioso se forma envolvendo dor, fraqueza e redução da atividade o que resulta em uma pior função física.

2.4 Patogênese

A patogênese da osteoartrite é o capítulo que mais sofre mudanças conforme avanços na biologia molecular e descobertas na área da fisiologia dos tecidos envolvidos se concretizam (cartilagem e osso subcondral). O conceito não tão distante de doença degenerativa conseqüente ao inevitável envelhecimento já está definitivamente abandonado.

A cartilagem hialina sempre foi o foco principal da investigação na osteoartrite, ficando o componente ósseo em segundo plano. Entretanto, todos os tecidos intracapsulares e periarticulares são agora estudados tanto no aspecto

individual como em sua inter-relação na normalidade e na situação de falência que levaria à osteoartrite⁸⁰.

2.4.1 Patogênese das Alterações Estruturais

Os eventos moleculares que ocorrem antes que as alterações teciduais sejam visíveis macro ou mesmo microscopicamente são de suma importância para o desenvolvimento de novas armas terapêuticas para a osteoartrite.

2.4.1.1 Cartilagem

A cartilagem articular adulta é um tecido aneural e avascular constituído de condrócitos que representam 2% do tecido cartilaginoso dispersos em abundante matriz extracelular com 65-80% de água e 20 a 35% de sólidos. O conteúdo de água é criticamente balanceado pelo conteúdo de colágeno e cadeias de proteoglicanos negativamente carregados permitindo um equilíbrio osmótico ativo. O conteúdo de água retido nas malhas de proteoglicanos confere resistência à compressão tecidual⁸¹.

Matriz cartilaginosa

A matriz cartilaginosa é o maior componente da cartilagem articular. Moléculas de colágeno tipo II se reúnem para formar fibras colágenas. Estas são estáveis e têm longa vida. A meia vida estimada da fibra colágena é de 100 anos enquanto a do agregan é de 5 anos⁸²⁻⁸³. Leves mudanças no conteúdo e qualidade dos componentes orgânicos da matriz extracelular da cartilagem afetarão seu conteúdo de água e sua função. Os condrócitos se nutrem da matriz e são responsáveis pela fabricação e degradação de seus componentes. Eles produzem o colágeno tipo II, que é o componente mais importante da fibra colágena, mas também produzem colágenos tipo XI e IX. Existe uma compartimentalização da matriz onde se observa composições diversas de elementos. A matriz justaposta ao condrócito chamada pericelular e em seguida a territorial são as regiões metabolicamente ativas. A matriz interterritorial é inerte e compreende 90% da matriz adulta (figura 2). Os colágenos II, XI e IX podem ser incorporados na mesma fibra colágena e isto pode se tornar mais marcante na

cartilagem envelhecida. Os colágenos X e VI não são produzidos por todos os tipos de condrócitos. O tipo X é produzido nas zonas de cartilagem de crescimento e na zona de transição cartilagem-osso; é sintetizado por condrócito hipertrófico restrito à periferia da cartilagem calcificada cobrindo o osso subcondral. O tipo VI só será encontrado na cartilagem adulta, não existindo na embrionária. Estes colágenos são particularmente abundantes na osteoartrite. Outros colágenos podem ser vistos em menores quantidades, como os colágenos III, VII e XIV. O tipo III é visto somente na cartilagem osteoartrítica⁸⁰.

As fibras colágenas ligam-se entre si e com proteínas da matriz. Assim, a fibra unindo colágenos II e XI é unida por decorina. O colágeno XI se liga a COMP (proteína oligomérica da matriz cartilaginosa). Integrinas e condroaderinas integram algumas fibrilas colágenas⁸¹. Não se sabe até hoje os fatores que norteiam a reunião das moléculas de colágeno em fibrilas resultando nas suas dimensões específicas. As proteínas não colágenas da matriz somam mais de 40 mas a principal delas e maior é o agrecan (figura 3). É uma molécula grande, possuindo um core central com aproximadamente 200 aminoácidos e vários domínios distintos e diferentes funções. Os mais importantes são os domínios sulfato de condroitina com várias cadeias de glucosaminoglicanos carregados negativamente de sulfato de condroitina⁸⁴. Vários agrecans se unem através da ligação por seus domínios G1 ao ácido hialurônico formando grandes complexos de grande peso molecular. No domínio G3 do agrecan podem ocorrer interações com outras proteínas, como tenascinas, fibulinas e fibrilinas⁸⁰.

As alterações da estrutura da cartilagem que ocorrem na osteoartrite e no envelhecimento foram bem descritas por Loeser⁸⁵ (Quadro 1).

Quadro 1 - Características da cartilagem na OA e no Envelhecimento⁸⁵

| OSTEOARTRITE | ENVELHECIMENTO |
|----------------------------------|------------------------------------|
| ↑ hidratação da cartilagem | ↓ hidratação da cartilagem |
| ↓ concentração de proteoglicanos | ↔ concentração de proteoglicanos |
| ↓ concentração de colágeno | ↔ concentração de colágeno |
| ↑ proliferação de condrócitos | ↔ ou ↓ proliferação de condrócitos |
| ↑ atividade metabólica | ↔ atividade metabólica |
| ↑ espessura de osso subcondral | Osso subcondral normal |

Figura 2 - Compartimentalização da matriz, condrocito, colágenos e proteoglicanos⁸¹

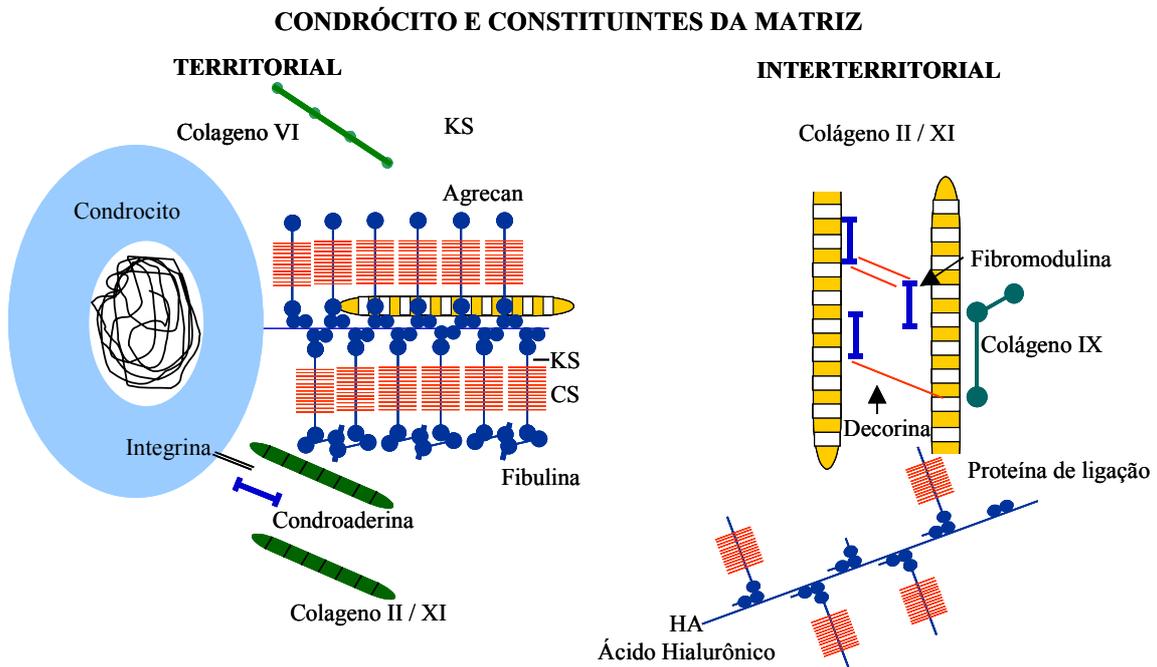
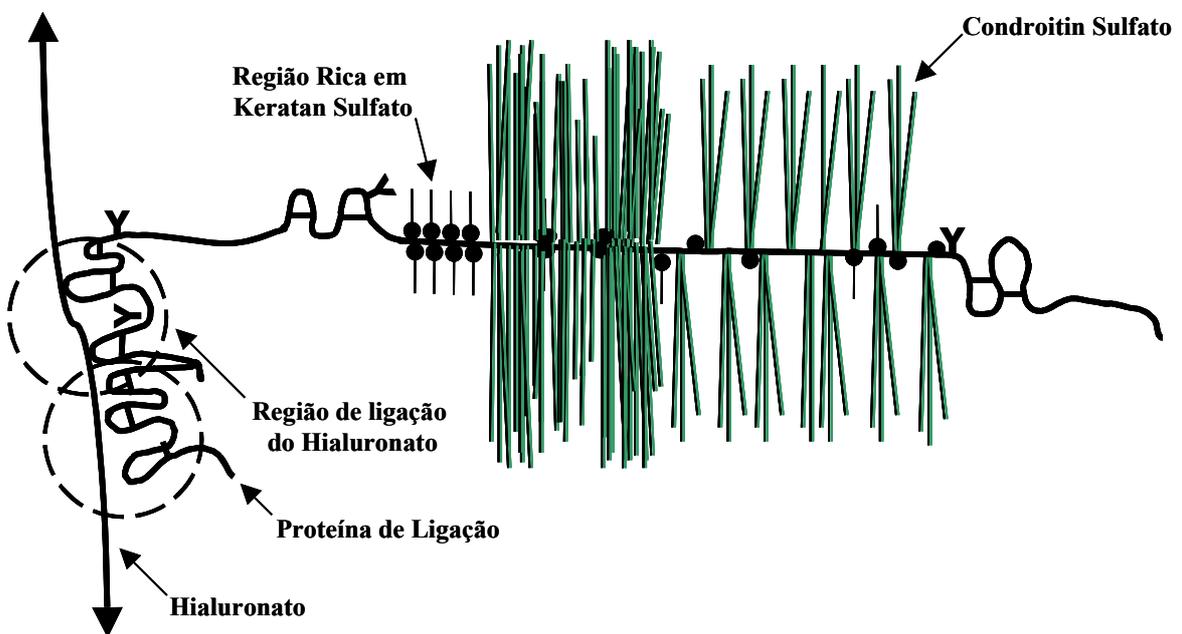


Figura 3 - Agrecan⁸¹



Comparada à cartilagem normal, a osteoartrítica é capaz de produzir mediadores inflamatórios, particularmente a IL1, o $TNF\alpha$, o NO, a PGE_2 , as

metaloproteinases de matriz 1,3,7,9,10 e 13⁸⁶. Estes mediadores mantêm-se ativados por mecanismos autócrino e parácrino, desequilibrando o metabolismo da matriz cartilaginosa a favor da sua destruição⁸⁶.

Alguns fatores possivelmente implicados na regulação da síntese e degradação da cartilagem estão esquematizados na figura 4. A orquestração de atividades supressoras e estimuladoras pelas citocinas no condrócito é sugerida porém não completamente esclarecida⁸¹.

Figura 4 - Citocinas e Matriz extracelular⁽⁸¹⁾



TGF beta – Fator transformador de crescimento beta (“transforming growth factor – beta)

IGF – Fator de crescimento insulina like

IL - 1 – Interleucina 1

TNF - α - Fator de necrose tumoral α

IL - 6 – Interleucina 6

A depleção do agregam é evento precoce na osteoartrite. Portanto, o entendimento de como esta degradação acontece é fundamental para o desenvolvimento de drogas capazes de prevenir a evolução da osteoartrite. Três enzimas são capazes de degradar o agregan: ADAMTS 1, ADAMTS 4 e ADAMTS 5. A inativação da ADAMTS 1 não protege o animal da artrite experimental. O trabalho de Karsenty demonstra que a ausência de ADAMTS 4 em ratos não teve efeito protetor contra a osteoartrite e sim a ADAMTS 5. Portanto a principal agreganase é a ADAMTS 5 neste modelo⁸⁷.

A colagenase 3 ou metaloproteinase 13 pode degradar o agregan entre os domínios G1 e G2. Desde a primeira descoberta de uma colagenase⁸⁸ até agora, mais de 25 metaloproteases foram descobertas. Hoje temos colagenases (MMP1, 8, 13), gelatinases (MMP 2, 9), estromelinas (MMP3, 10, 11) além de 6 tipos conhecidos de metaloproteinases tipo membrana. Estas enzimas existem em formas inativas e necessitam de várias etapas e estímulos para sua ativação⁸⁹.

O óxido nítrico também está envolvido na patogênese da osteoartrite uma vez que ele inibe a polimerização da actina que afeta a adesão celular e a fagocitose. Ele inibe a síntese da matriz e promove a apoptose de condrócitos⁹⁰. Alguns inibidores de síntese de óxido nítrico indutível estão em desenvolvimento em pesquisas em animais com bons efeitos previstos na doença humana⁹¹⁻⁹².

2.4.1.2 Membrana Sinovial

O estudo da membrana sinovial na osteoartrite pode ser ilustrado pelo trabalho australiano que encontrou sinovite em osteoartrite inicial⁹³. Houve evidência de espessamento sinovial, aumento de vascularização e infiltração celular inflamatória em membranas sinoviais de todos os graus de osteoartrite, inclusive com identificação de IL-1 α , IL-1 β e TNF α . Depois deste estudo fica provado que a sinovite, à semelhança do que ocorre na artrite reumatóide, existe e provoca produção de interleucinas, mas é discreta e episódica.

2.4.1.3 Osso

Sendo a osteoartrite uma doença da junção osteocondral há evidência histológica, radiográfica e bioquímica que sugere que o osso subcondral seja envolvido na patogênese da desordem.

A vascularização e remodelação do osso subcondral e cartilagem calcificada variam de acordo com o stress imposto na região e a remodelação é maior nas zonas de maior sobrecarga. A remodelação óssea altera a configuração articular o que configura a situação de adicional sobrecarga à cartilagem em relação ao estado prévio⁹⁴.

A região subcondral é composta de zona de cartilagem calcificada, superfície de osso cortical e superfície de osso trabecular. Na osteoartrite de joelhos, as duas camadas de osso cortical e trabecular aumentam de espessura antes da perda de espaço articular. Histologicamente o osso formado na região de esclerose subcondral é descrito como um osso irregular com fibras colágenas dispostas a esmo, num padrão reticular, característico dos locais onde há reparo ósseo. O aumento da atividade metabólica nesta região subcondral resulta em aumento da síntese e degradação de colágeno, alteração da expressão fenotípica dos osteoblastos, alteração da modificação pós translacional do colágeno e redução da mineralização⁹⁵. Testes biomecânicos revelam que o osso subcondral nos pacientes com osteoartrite é mecanicamente mais fraco. É hipotetizado que a fraqueza óssea na região subcondral, tanto na região cortical como na trabecular, resulta em deformidade das superfícies articulares e absorção de stress local, resultando em osteoporose justa-articular.

A medida de marcadores de reabsorção óssea N e C telopeptídeos do colágeno tipo I pode ter algum valor na discriminação entre osteoartrite rapidamente progressiva ou não, constituindo um marcador prognóstico⁹⁶.

2.4.1.4 Sistema Osteomuscular

A sobrecarga do sistema osteomuscular é fator acelerador de osteoartrite reconhecido e independente se a causa é excessiva atividade física, sobrepeso, aumento de rigidez óssea ou anatomia alterada. A piora da propriocepção também seria um fator patogénico ou uma consequência de osteoartrite ou uma combinação de ambos⁸¹.

2.5 Patologia

A função articular normal é caracterizada pelas propriedades de mobilidade indolor entre duas superfícies articulares opostas, correta distribuição de cargas entre os tecidos e manutenção da estabilidade⁹⁷.

Há evidências de que baixos níveis de stress mecânicos (abaixo de uma margem fisiológica) são associados com aumento da atividade catabólica, enquanto stress dentro de uma margem fisiológica é associado com atividade anabólica⁹⁸⁻⁹⁹.

A injúria na osteoartrite é focada inicialmente e mais intensamente nas estruturas articulares sujeitas à sobrecarga mecânica máxima. A reação à injúria embora similar na seqüência, varia topograficamente em amplitude e duração, de articulação para articulação e de domínios de matriz dentro de cada articulação. A reação à injúria é caracterizada por edema, seguido por destruição e reabsorção de tecidos com subsequente regeneração proliferativa de células endógenas. Isto resulta em hiperplasia particularmente de condrócitos na cartilagem articular e remodelação da matriz extracelular. Esta remodelação resulta em hipertrofia e distorção arquitetônica da articulação⁹⁸.

Evidência macroscópica de injúria à cartilagem é clara na análise da matriz extracelular. A malha colagênica muda de lisa e uniforme para rugosa e erosada. Três padrões de alteração macroscópica podem ser vistos: fibrilação, erosão e fissuração¹⁰⁰.

O primeiro sinal morfológico da cartilagem osteoartrítica é o edema das zonas superficial e média da matriz extracelular¹⁰¹. O edema expande a matriz cartilaginosa, estirando e afilando a malha fibrosa da zona superficial¹⁰². Como resultado, a cartilagem amolece se tornando mais susceptível a stress mecânico. O edema da cartilagem coincide com a produção de enzimas degradativas pelos condrócitos que deterioram proteoglicanos. A depleção de proteoglicanos da matriz reduz a capacidade de retenção de água. Se os condrócitos na presença desta matriz superhidratada conseguirem produzir mais proteoglicanos, as alterações acima serão prontamente reversíveis. Se o quadro de amolecimento da cartilagem e afilamento da camada superficial persistir, as forças físicas resultantes de trauma nesta região produzirão fibrilação da matriz. A apoptose de condrócitos começa nesta zona, junto à área de fibrilação, apoptose esta que parece resultar somente de trauma da região, mais especificamente o trauma deforma a disposição da malha colagênica o que facilita a apoptose de condrócitos¹⁰³. A redução do número de condrócitos reduz a capacidade do tecido em secretar e manter os proteoglicanos da matriz iniciando um ciclo que acelera a susceptibilidade à injúria. A progressiva injúria facilita a ocorrência de

fissuração através das zonas mais profundas da cartilagem, paralelas a zonas de distribuição radial das fibras colágenas, criando fendas. Nas zonas média e profunda há hipertrofia de condrócitos¹⁰⁴. Células da linhagem sinovial e condrócitos produzem citocinas como resultado destes stresses mecânicos, particularmente TGF- β ¹⁰⁵.

Até o ponto em que a degradação da matriz é limitada à depleção de proteoglicanos, a lesão da cartilagem na osteoartrite é reversível. Em contraste, a lesão da camada superficial da malha colagênica é um aspecto de progressão da doença. Nas áreas mais profundas observa-se, por exemplo, que a zona de transição que separa as áreas calcificada e não calcificada se duplica e reduplica enquanto a zona calcificada se expande. Sobrevém a invasão capilar do osso subcondral e zona de cartilagem calcificada, o que induz ao aparecimento de microfraturas pela extensão de toda a cartilagem¹⁰⁶. Fibroblastos na área sofrem uma metaplasia cartilaginosa e elaboram uma matriz fibrosa contendo colágeno tipo I. A fibrocartilagem é produzida nos locais desnudos de cartilagem, ao redor das áreas de microfraturas¹⁰⁷.

Em geral os condrócitos se diferenciam para produção de colágenos diferentes. Alguns produzirão tipo II, outros produzirão tipos I e III e alguns hipertróficos em zonas mais profundas produzirão tipo X⁹⁷.

O osso desnudo sofre um processo de esclerose graças à proliferação de osteoblastos e formação de osso novo que fortalece as trabéculas já existentes¹⁰⁸.

Cistos subcondrais são usualmente vistos onde a cartilagem está ausente. Os cistos aumentarão de tamanho até que a pressão intra-articular se iguale à pressão nos espaços medulares do osso subcondral⁹⁸.

A membrana sinovial sempre demonstra algum grau de sinovite crônica. As citocinas elaboradas pelos condrócitos parecem ser o estímulo para a proliferação sinovial⁹⁸. A presença de debris ósseos e cartilagosos no espaço sinovial faz com que a membrana sinovial se prolifere na tentativa de promover sua fagocitose. Esta fagocitose por si só provoca uma resposta inflamatória¹⁰⁹⁻¹¹⁰. Infiltrados de células inflamatórias na osteoartrite não são uma função da atividade da doença mais do que da duração da doença⁹⁸.

Nas áreas desprovidas de cartilagem da superfície articular nota-se osso marcadamente espessado. Nas áreas livres de sobrecarga ocorre o supercrescimento ósseo e cartilaginoso, o que caracteriza o osteófito. Os locais de osteófitos são clássicos para cada junta. A forma e a posição do osteófito dependem da quantidade da instabilidade e da extensão da subluxação da junta em questão. A formação do osteófito se dá por ossificação endocondral que ocorre por uma das duas formas: ou penetração vascular na cartilagem existente ou por focos de metaplasia cartilaginosa nas margens articulares onde há inserções ligamentares e capsulares, caracterizando por isso zonas de tensão ou tração⁹⁷.

Os conhecimentos da patologia reafirmam a idéia de que a osteoartrite não é simplesmente uma consequência do “usar e lesar” (*wear and tear*). Infelizmente, pelo acometimento difuso dos tecidos articulares na fase tardia em que o patologista tem acesso ao espécime, é impossível estabelecer a etiologia da doença⁹⁷.

2.5 Sinais, Sintomas e Testes Laboratoriais

2.5.1 Sintomas

2.5.1.1 Dor

Quando a osteoartrite é sintomática, o sintoma mais proeminente é dor, razão mais freqüente da procura médica. Ainda não se sabe por que menos de 50% das pessoas com osteoartrite radiológica graus III e IV de Kellgren e Lawrence têm dor⁹. O início da sintomatologia é insidioso. A dor na osteoartrite pode ser originária dos vários tecidos envolvidos, desde o osso, a membrana sinovial, cápsula e estruturas adjacentes e até o músculo. A cartilagem lesada libera debris no líquido sinovial que provocam reação sinovial, inflamação e dor. A adesão de cristais de vários tipos à cartilagem danificada também promove reação inflamatória local originária de dor. O líquido sinovial em maior quantidade pode distender a cápsula articular e provocar dor. O osso subcondral é diretamente relacionado à dor na osteoartrite. As terminações nervosas no osso liberam substâncias, por exemplo, substância P em resposta à injúria local e isquemia. Osteófitos podem causar dor através da distensão direta do periósteo¹¹¹.

A distensão de estruturas ligamentares e capsulares no periósteo pode ocasionar dor, assim como também espasmos musculares podem acrescentar maior intensidade ao quadro doloroso articular.

2.5.1.2 Rigidez

Em contraste à artrite reumatóide, a rigidez da osteoartrite dura em geral 30 minutos e é confinada à articulação. Este é um aspecto que distingue a osteoartrite de outras doenças inflamaórias com manifestações sistêmicas¹¹¹.

2.5.1.3 Outros Sintomas

As dificuldades funcionais em decorrência da evolução da doença provocam marcha claudicante e deformidades. Estas podem ser desde alargamentos ósseos da articulação até contraturas em flexão, genu varo ou valgo com a evolução provocando também a sensação de instabilidade, fraqueza, atrofia muscular e limitação crescente, particularmente em articulações sustentadoras de carga (joelhos e quadris)¹¹¹.

2.5.2 Sinais

2.5.2.1 Marcha

O paciente pode precisar de bengalas e auxílios semelhantes para deambular pela dificuldade provocada pela doença¹¹¹.

2.5.2.2 Dor em tecidos adjacentes

A palpação de inserções ligamentares, bursas vizinhas e cápsula pode ser dolorosa¹¹¹.

2.5.2.3 Derrame Articular

As efusões são usualmente pequenas, frias e com poucos sinais inflamatórios¹¹¹.

2.5.2.4 Crepitação

O deslizamento das superfícies pode ser áspero produzindo o ruído da crepitação¹¹¹.

2.5.2.5 Limitação da Mobilidade

Como consequência de uma evolução mais grave da osteoartrite pode haver limitação da amplitude de movimentação articular que gera adicionais sobrecargas em articulações contralaterais¹¹¹.

2.5.2.6 Deformidades

As mais clássicas deformidades da osteoartrite atingem as interfalangeanas distais das mãos, os chamados nódulos de Heberden, proeminências ósseas às vezes acompanhando subluxações das falanges distais. Os nódulos semelhantes nas interfalangeanas proximais (Bouchard) são freqüentemente acompanhantes. É também típico da osteoartrite a quadratura da primeira carpometacárpica que gera a dificuldade de segurar uma caneta. Os alargamentos ósseos com desvios de eixo em valgo e varo em joelhos também são marcantes na osteoartrite¹¹¹.

2.5.2.7 Instabilidade

As instabilidades mais freqüentes são as do joelho, possíveis nos planos antero-posterior e lateral¹¹¹.

2.6 Testes Laboratoriais

Não há testes laboratoriais específicos na osteoartrite. Algum aumento de proteína C reativa pode ser visto em fases agudas da doença predizendo progressão¹¹²⁻¹¹³.

Fluidos sinoviais são usualmente claros e com contagem leucocitária de menos de 2000 células/ml¹¹¹.

Devido às limitações dos exames disponíveis para diagnóstico e seguimento da evolução da osteoartrite, tem havido especial interesse no desenvolvimento de marcadores biológicos específicos que reflitam variações quantitativas e dinâmicas na remodelação dos tecidos articulares. Um projeto do “National Institutes of Health” em parceria com indústrias farmacêuticas foi anunciado em 2002 para seguimento de pacientes por sete anos em busca destes marcadores¹¹⁴. A marcação bioquímica da transformação tecidual em osso, cartilagem e sinóvia são uma perspectiva para o futuro e provavelmente complementarão a avaliação radiológica simples e por ressonância magnética da osteoartrite¹¹⁵.

Os tecidos envolvidos no estudo de marcadores biológicos são o osso, a cartilagem e a sinóvia e há marcadores de síntese e degradação para cada um deles. Os estudos que empregam marcadores biológicos estão se iniciando, e são considerados ainda preliminares. Após a análise da verdadeira distribuição tecidual dos marcadores, variações atribuíveis a medicamentos, alimentação, ritmos circadianos, e análise destes associados a fatores de risco conhecidos para osteoartrite, possivelmente teremos evoluído consideravelmente o estudo da doença¹¹⁶. Os ensaios, com acompanhamento do modo de atuar destes marcadores na evolução da osteoartrite inicial e progressão estrutural com emprego de drogas para seu tratamento, nos trarão mais alternativas terapêuticas¹¹⁷⁻¹¹⁸.

2.7 Imagem

A radiografia plana é o método mais confiável para diagnóstico, avaliação de progressão e gravidade da osteoartrite¹¹⁹. Os aspectos radiográficos da osteoartrite incluem osteófitos, estreitamento de espaço articular, esclerose subcondral e cistos subcondrais. A utilidade da radiografia plana no diagnóstico da osteoartrite se relaciona não somente à sua habilidade para diagnosticar a doença mas também depende da definição usada para determinar se a doença é presente. O diagnóstico de osteoartrite é freqüentemente não confirmado nas radiografias planas de pacientes com dores em joelhos e quadris. Existem duas razões para isso: ou o paciente não tem realmente a

osteoartrite e sua dor está relacionada a um processo periarticular ou dor referida, ou há osteoartrite porém em fase ainda não aparente na radiografia simples.

Para a última possibilidade é que se discute a realização da ressonância magnética. A associação de dor em joelho com achados radiológicos e de ressonância compatíveis com osteoartrite foi investigada numa coorte de mulheres de meia idade¹²⁰. Como resultado, mais de um terço destes indivíduos com dor em joelhos tinham pelo menos um defeito moderadamente grave na cartilagem à ressonância, porém com radiografia considerada normal. Há necessidade de se estabelecer algoritmos definidos para a utilização dos exames radiológicos levando em conta seus custos e sua real importância para diagnóstico e seguimento da osteoartrite¹²¹.

2.8 Tratamento

O tratamento da osteoartrite é um desafio para o clínico, pois engloba abordagem multidisciplinar, envolvendo vários profissionais de saúde.

Podemos dividir o tratamento da osteoartrite em farmacológicos e não farmacológicos. Estes últimos compreendem educação, suporte familiar e social, fisioterapia, terapia ocupacional, controle da obesidade, acupuntura, auxílios como bengalas, palmilhas e órteses. O tratamento farmacológico é foco de intensa pesquisa na busca de drogas que possam alterar a evolução da doença reduzindo sintomas ou retardando a progressão da lesão estrutural da articulação. Não havendo resposta a este, as intervenções cirúrgicas de várias naturezas são realizadas, com destaque para as próteses totais, razão do peso econômico para os sistemas de saúde.

É de suma importância no planejamento terapêutico a educação do paciente em relação à doença. Um exemplo de sucesso de intervenção com educação para melhora da osteoartrite é o de Fries, que utilizou um programa de orientação por e-mail com bons resultados¹²².

A prática de exercícios físicos tem seu valor provado através do consenso da Sociedade Americana de Geriatria que estabelece a sua prescrição para a dor da população idosa osteoartrítica¹²³.

O tratamento farmacológico da osteoartrite tem como arma inicial o paracetamol, visto que duas revisões sistemáticas da literatura ¹²⁴⁻¹²⁵ comprovaram que há superioridade do paracetamol sobre o placebo no controle da sintomatologia dolorosa. A comparação com antiinflamatórios não esteroidais revelou superioridade destes em relação ao paracetamol, porém com maior incidência de efeitos adversos. As dores de maior intensidade têm boa melhora com analgésicos opióides, porém com a atenção para o risco da dependência¹²⁶.

O lugar dos antiinflamatórios tópicos no tratamento da osteoartrite está estabelecido como demonstra o trabalho de Evans et al.¹²⁷.

A capsaicina, derivado alcalóide de plantas que incluem a pimenta comum, age como terapia tópica da dor, atuando na substância P e em receptores sensitivos periféricos. Os inconvenientes são a demora do início de ação (três a quatro semanas), ardor local, irritação de boca e olhos por aplicação inadvertida e requerimento de aplicações múltiplas (três a quatro vezes ao dia). No entanto, tem alto grau de segurança e baixo custo¹²⁸.

A utilização de fármacos intra-articulares é particularmente uma opção válida para osteoartrite de joelhos. Uma revisão sistemática da colaboração Cochrane¹²⁹ avaliou a corticoterapia intra-articular em joelhos com osteoartrite levantando vinte e seis ensaios clínicos com 1.721 participantes randomizados comparando diferentes preparações de corticoesteróides contra placebo e hialuronatos e observou a superioridade daqueles em relação ao alívio da dor a curto prazo. O benefício a longo prazo foi demonstrado nos ensaios que utilizaram o hialuronato. Em nova revisão¹³⁰ os mesmos autores analisaram a comparação de hialuronatos contra placebo e concluíram pela superioridade do hialuronato em relação ao alívio da dor, capacidade funcional e avaliação global do paciente, efeitos sobretudo mais duradouros que os proporcionados pelos corticoesteróides, perdurando até 13 semanas. Parece que as injeções de corticoesteróides são melhor indicadas para atividades da doença com exacerbação da dor, dor noturna e efusões maiores e as de hialuronato para casos em que não há ou há pequeno derrame articular com pouca redução de espaço articular.

São agrupados sob o nome de nutracêuticos nos EUA os sais de glucosamina, condroitina e os extratos não saponificáveis de soja e abacate. Na Europa são aceitos e comercializados como drogas ativas contra a osteoartrite. Os sais de glucosamina foram testados na Europa em ensaios desenhados e patrocinados pelos fabricantes. Uma metanálise destes ensaios sugeriu eficácia no controle sintomático da osteoartrite, embora tenha detectado problemas metodológicos com possíveis fatores confundidores de publicação¹³¹. Publicações tentam demonstrar propriedades de controle de progressão radiológica da doença¹³¹⁻¹³³.

A revisão sistemática da colaboração Cochrane¹³⁴ (20 estudos com 2.570 pacientes) ressalta que trabalhos usando determinada formulação industrializada do sal sulfato de glucosamina (Rotta Pharmaceuticals) demonstram efeito positivo em relação à dor, enquanto a análise apenas de ensaios de boa qualidade, com adequada ocultação de alocação, não demonstram efeito benéfico em relação à dor e a avaliação de função de acordo com a escala de WOMAC.

Os sais de condroitina foram avaliados na revisão sistemática de Mc Alindon¹³¹ com conclusão de efeitos benéficos em relação à dor, porém com confundidores de publicação nos estudos. Michel et al.,¹³⁵ estudaram o uso de sulfato de condroitina comparado a placebo em dois anos de seguimento de 300 pacientes com OA de joelho com controle radiológico e concluiu por pequena proteção estrutural no grupo condroitina (nenhuma progressão do grupo condroitina contra uma progressão de 0,14 +/- 0,57 mm P=0,04 no grupo placebo), porém nenhuma diferença em sintomas nos dois grupos. Recentemente o estudo GAIT (Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial)¹³⁶ analisou os efeitos dos sais de hidrocloreto de glucosamina, sulfato de condroitina contra placebo e celecoxib no tratamento de 1.583 pacientes com osteoartrite de joelhos por vinte e quatro semanas e concluiu que glucosamina e condroitina não reduziram efetivamente a dor no total da amostra. No grupo específico com osteoartrite mais grave a associação de glucosamina e condroitina pareceu mais efetiva no controle da dor em comparação a placebo (79,2 por cento versus 54,3 por cento, P=0,002).

Os extratos não saponificáveis de soja e abacate têm mostrado propriedades de redução parcial dos efeitos da IL 1 β , interferindo portanto na síntese

de metaloproteinases e óxido nítrico e prostaglandinas liberadas pelo condrócito por estímulo desta citocina. Porém, não se esclareceu totalmente os mecanismos pelos quais estes extratos agem¹³⁷. Quatro estudos usando estes sais foram unidos numa meta análise com resultados ligeiramente positivos¹³⁸.

A doxiciclina demonstrou efeito de redução de metaloproteinases em modelo animal de osteoartrite¹³⁹ e recentemente Brandt et al., publicaram estudo de 30 meses de seguimento de 431 mulheres obesas com osteoartrite de joelho com menor progressão radiológica no grupo doxiciclina comparado a placebo, embora não houvesse a mesma proteção no joelho contralateral¹⁴⁰.

Os sais de cloroquina (difosfato de cloroquina e hidroxicloroquina) têm sido usados em vários serviços brasileiros com base na experiência pessoal dos especialistas com bons resultados, particularmente nos casos de osteoartrite erosiva não responsiva a antiinflamatórios¹⁴¹⁻¹⁴² e osteoartrite de joelhos¹⁴³.

O primeiro trabalho sobre a diacereína no tratamento da osteoartrite data de 1980¹⁴⁴. A descrição das propriedades farmacológicas da diacereína¹⁴⁵, a colocam como recurso sedutor para redução de sintomas e talvez até modificador estrutural e de doença, já que tem propriedades in vitro e in vivo de inibição da interleucina 1 β ¹⁴⁶⁻¹⁴⁷ inibição da expressão da colagenase¹⁴⁸, redução da atividade fibrinolítica no líquido sinovial e nos fibroblastos sinoviais¹⁴⁹, inibição da produção de anions superóxidos¹⁵⁰, enzimas lisossômicas, quimiotaxia de neutrófilos¹⁵¹ e inibição da enzima conversora de interleucina 1¹⁵². Estudo desenhado para demonstrar seu efeito no metabolismo do osso subcondral não conseguiu revelar influência¹⁵³. A diacereína, mais especificamente seu metabólito ativo, a reina, é uma antraquinona (ácido carboxílico 4,5-bi (oxiacetil)9,10-dioxi-2 antraceno) encontrada em plantas do gênero *Cássia* com moderadas atividades analgésica, antiinflamatória e fracos efeitos laxantes. A dose terapêutica recomendada é 50 mg duas vezes ao dia. Insuficiência hepática não altera os níveis terapêuticos da droga e em casos de insuficiência renal, recomenda-se a redução de 50 % da dose se o clearance for menor de 30 ml/min. A concentração plasmática é de 3,2 mg/l após 50 mg, o tempo de concentração máxima é de 2,2 horas e a meia vida para eliminação é de 4,3 horas¹⁴⁵. Nos trabalhos de Mazières et al., ficou demonstrada a eficácia da droga nos modelos animais da osteoartrite¹⁵⁴⁻¹⁵⁵.

Ao contrário dos antiinflamatórios não esteróides, a diacereína não inibe a síntese de prostaglandinas, sem prejuízo à mucosa gástrica¹⁵⁶ ou à função renal¹⁵⁷.

Os estudos iniciais com a diacereína foram marcados por problemas metodológicos, pequeno número de participantes, patrocínio da indústria farmacêutica e falta de uniformidade na avaliação de desfechos e revelaram superioridade da diacereína comparada a placebo e antiinflamatórios não hormonais¹⁵⁸⁻¹⁶².

Em 1992 a diacereína recebeu aprovação na França para tratamento sintomático da osteoartrite. Desde setembro de 1994 a droga tem sido comercializada na França (Negma-Lerads) e desde agosto de 1996 ela é disponível no Brasil com o nome comercial de Artrodar (Trb Pharma).

A partir de 1994 estudos com melhores metodologias e maior número de participantes marcaram alguns aspectos da droga como o início lento de ação¹⁶³ e o efeito residual de até 8 semanas após a interrupção do tratamento¹⁶⁴⁻¹⁶⁵. O estudo de maior duração¹⁶⁶ sugeriu o efeito de proteção estrutural.

Pelo extenso número de trabalhos que avaliaram a diacereína, e as características da droga em relação a seu mecanismo de ação, potencialmente podendo interferir na patogênese da doença, este trabalho de revisão sistemática (Apêndice 3) visa rever estes conceitos e esclarecer se haveria lugar para a utilização desta droga no tratamento da osteoartrite, além do perfil de segurança da sua utilização.

3 MÉTODOS

3.1 Tipo de estudo

Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e quase-randomizados

3.2 Local

Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, São Paulo – SP.

Programa de Pós-graduação em Medicina Interna e Terapêutica

Centro Cochrane do Brasil

3.3 Amostra

3.3.1 Tamanho da amostra

Todos os estudos encontrados por meio da estratégia de busca detalhada em estratégia de busca dos estudos e que preencheram os critérios de inclusão.

3.4 Critérios de inclusão

3.4.1 Tipos de estudos

Ensaio clínicos randomizados e quase randomizados que utilizaram a diacereína para o tratamento da osteoartrite comparada a outras intervenções medicamentosas.

3.4.2 Tipos de participantes

Pacientes adultos com o diagnóstico de osteoartrite primária de qualquer articulação ou segmento de esqueleto axial e/ou periférico, de acordo com os critérios estabelecidos pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR).

3.4.3 Tipos de intervenções

Estudos que compararam diacereína, em qualquer dose, a:

- Outra intervenção farmacológica ativa, tal como outro agente modificador de sintomas de ação lenta.
- Placebo

3.4.4 Desfechos avaliados

a. Primários

A avaliação primária de efetividade considera como parâmetros de melhora, como sugerido na terceira conferência de avaliação de medidas de desfecho em reumatologia (OMERACT (Outcome Measures in Arthritis Clinical Trials))¹⁶⁷ para osteoartrite de quadril, joelho e mão:

- Dor
- Função Física
- Avaliação global do paciente
- Avaliação global do médico
- Índice de medida de qualidade de vida
- Imagem articular (para estudos acima de um ano de duração)

De acordo com o OMERACT III¹⁶⁷ e sua versão mais recente, OMERACT VI¹⁶⁸, os instrumentos validados e estandardizados para avaliação dos desfechos nos ensaios clínicos em osteoartrite são:

- Escala analógica visual¹⁶⁹
- Escala de dor incluída no índice de WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index)¹⁷⁰
- Índice Funcional de Lequesne¹⁷¹

b. Secundários

- Inflamação
 - Rigidez
-

- Medidas de avaliação de desempenho, tempo para cirurgia (prótese total), número de episódios de exacerbação da doença e marcadores biológicos.
- Morte
- Hospitalização

c. Efeitos colaterais e Avaliação de Segurança

Avaliação do número e razões de saídas dos estudos em geral e análise dos efeitos adversos que motivaram as saídas.

3.5 Critérios de Exclusão

Os principais critérios de exclusão foram a evidência de doença secundária, inflamatória ou metabólica, osteonecrose e prévia injeção intraarticular, cirurgia nos três meses anteriores à inclusão no estudo, uso de tratamentos convencionais, não convencionais ou alternativos que pudessem potencialmente ter efeitos nos resultados do estudo. Co-morbidades tais como insuficiência renal ou hepática ou graves distúrbios gastrointestinais que prejudicassem a avaliação de segurança foram também excluídos.

3.6. Estratégia de Busca dos Estudos

A busca foi desenvolvida sem restrição de idiomas. O texto específico para a busca em questão foi desenvolvido (Quadro 2) seguindo o modelo proposto por Dickersin et al.,¹⁷² modificado pelo Grupo Musculoesquelético do *Cochrane Collaboration*¹⁷³. A associação deste à estratégia de busca específica para ensaios clínicos randomizados de cada base de dados resultou na coleção de artigos extraídos para serem examinados. Para a base de dados *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) isto não foi necessário pois esta é uma base de dados específica para este desenho.

Quadro 2 - Texto de Busca Específica para Diacereína em Osteoartrite

#1 Osteoarthritis OR Osteoarthritic OR Osteoarthrosis OR Degenerative Arthritis OR Arthrosis
 #2 Diacerein OR Diacerhein OR Rhein OR Anthraquinones OR Diacetylrhein OR ART50
 #3 #1 AND #2

As bases eletrônicas consultadas foram:

CENTRAL (2005 - issue 4), LILACS (1982-2005) ,EMBASE (1980-2005),
 MEDLINE (1966-2005)

Foram incluídos na estratégia de busca as referências da literatura publicada sobre o tema, o material disponibilizado pela indústria farmacêutica (TRB Pharma) e contatos por e-mail e carta com estudiosos do assunto à procura de ensaios clínicos não publicados. A busca em anais de congressos de reumatologia foi feita manualmente. A estratégia de busca de ensaios com desenho adequado nas bases MEDLINE, LILACS e EMBASE estão nos quadros 3,4 e 5 respectivamente.

Quadro 3 - Estratégia MEDLINE para ensaios clínicos randomizados

| MEDLINE | |
|---------|----------------------------------------------------------------------------|
| 01 | randomized controlled trial.pt. |
| 02 | controlled clinical trial.pt |
| 03 | randomized controlled trials/ |
| 04 | random allocation/ |
| 05 | Double blind method/ |
| 06 | single blind method/ |
| 07 | or/1-6 |
| 08 | Animal/not (animal/and human/) |
| 09 | 7 not 8 |
| 10 | clinical trial.pt |
| 11 | exp clinical trials/ |
| 12 | (clinic\$ adj25 trial\$.ti,ab. |
| 13 | (singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj25 (blind\$ or mask\$.ti,ab. |
| 14 | placebos/ |
| 15 | placebo\$.ti,ab. |
| 16 | random\$.ti,ab. |
| 17 | research design/ |
| 18 | or/10-17 |
| 19 | 18 not 8 |
| 20 | 19 or 9 |

Quadro 4 - LILACS – Estratégia de Busca para Ensaios Clínicos Randomizados

| LILACS VIA BIREME |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (Pt randomized controlled trial OR Pt controlled clinical trial OR Mh randomized controlled trials OR Mh random allocation OR Mh double-blind method OR Mh single-blind method) AND NOT (Ct animal AND NOT (Ct human and Ct animal)) OR (Pt clinical trial OR Ex E05.318.760.535\$ OR (Tw clin\$ AND (Tw trial\$ OR Tw ensa\$ OR Tw estud\$ OR Tw Experim\$ OR Tw investiga\$)) OR ((Tw sirngl\$ OR Tw simple\$ OR Tw doubl\$ OR Tw doble\$ OR Tw duplo\$ OR Tw trebl\$ OR Tw trip\$) AND (Tw blind\$ OR Tw cego\$ OR Tw ciego\$ OR Tw mask\$ OR Tw mascar\$)) OR Mh placebos OR Tw placebo\$ OR OW random\$ OR Tw randon\$ OR Tw casual\$ OR Tw acaso\$ OR Tw azar OR Tw aleator\$ OR Mh research design) AND NOT (Ct animal AND NOT (Ct human and Ct animal)) OR (Ct comparative study OR Ex E05.337\$ OR Mh follow-up studies OR Mh prospective studies OR Tw control\$ OR Tw prospectiv\$ OR Tw volunt\$ OR Tw volunteer\$ AND NOT (Ct animal AND NOT (Ct human and Ct animal))) |

Quadro 5 - EMBASE – Estratégia de Busca de Ensaios Clínicos Randomizados

| EMBASE | |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------|
| 01 | randomized controlled trial. |
| 02 | controlled study |
| 03 | Randomization |
| 04 | Double blind procedure |
| 05 | single blind procedure / |
| 06 | clinical trial |
| 07 | (clinical adj5 trial\$.ti,ab,hw |
| 08 | ((doubl\$ or singl\$ or tripl\$ or trebl\$)adj5(blind\$orask\$)).ti,ab,hw |
| 09 | Placebo |
| 10 | placebo\$.ti,ab,hw |
| 11 | Randam\$.ti,ab,hw |
| 12 | methodology.sh |
| 13 | Iatinqare.ti,ab,hw |
| 14 | crossover.ti,ab,hw |
| 15 | cross-over.ti,ab,hw |
| 16 | cross over procedure |
| 17 | Drugcomparison |
| 18 | Comparativestudy |
| 19 | (compariveadj5trial\$.ti,ab,hw |
| 20 | (control\$or propectiv\$ or volunteer\$.ti,ab,hw |
| 21 | exp "Evaluation and Follow Uo" |
| 22 | Prospective study/23.or/1-22 24.animal/not (human/and animal)/25.23 not 24 |

3.7. Seleção dos Estudos

A avaliação dos estudos selecionados foi feita por três revisores de acordo com o fluxograma da figura 5.

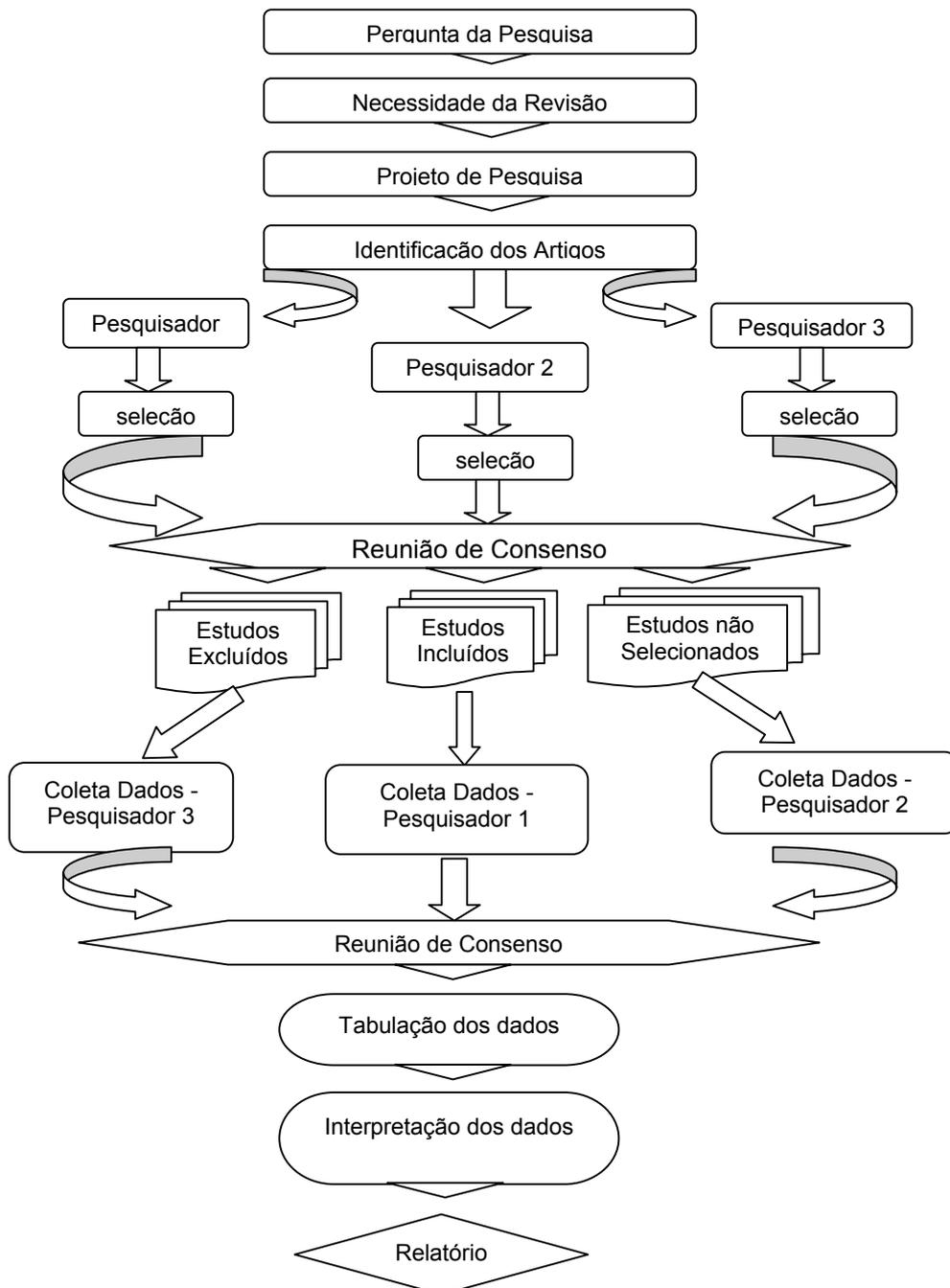


Figura 5 - Fluxograma da estratégia da revisão sistemática (adaptado de Ross SD, Allen E, Harrison KJ, Kvasz M, Connelly J, Sheinhait IA. Systematic review of the literature regarding the diagnosis of sleep apnea. Evidence report number 1 (Contract290-97-0016 to Metaworks, Inc.) Rockville MD: Agency for HealthCare Policy and Research; 1999).

3.8 Avaliação de Qualidade

A qualidade dos estudos selecionados foi avaliada por três revisores para identificação de erros sistemáticos na análise. Para tanto utilizou-se a escala de Jadad et al.,¹⁷⁴ conforme mostra o quadro 06 como primeira ferramenta.

Quadro 6 – Escala de Jadad et al.,¹⁷⁴

| QUESTÕES | RESPOSTA | PONTUAÇÃO |
|---------------------------------------|----------|-----------|
| 1. Estudo descrito como randomizado ? | SIM | 1 |
| Randomização adequada ? | SIM | 1 |
| 2. Estudo descrito como duplo-cego ? | SIM | 1 |
| Duplo-cego adequado ? | SIM | 1 |
| 3. Descrição das perdas e exclusões ? | SIM | 1 |

A pontuação de cada estudo pode variar de 0 a 5, sendo a maior pontuação indicativa de melhor qualidade metodológica

Adicionalmente foi feita a avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos por meio da classificação adotada pela Colaboração Cochrane (quadro 7), no *Cochrane Handbook*¹⁷⁵ que os classifica em A, B, C ou D de acordo com o baixo, moderado ou alto risco de viés, observando as características da ocultação da alocação realizada. Nesta revisão são consideradas apenas as classificações A, B e C.

Quadro 7 – Avaliação dos estudos segundo a ocultação da alocação¹⁷⁵

| |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CATEGORIA A – ADEQUADA |
| Ocultação de alocação adequada: randomização feita por um escritório ou um laboratório central, administração sequencial de envelopes pré-numerados ou codificados para os participantes selecionados. |
| CATEGORIA B – NÃO DESCRITA |
| Ocultação da alocação não é descrita, mas o texto menciona que o estudo é randomizado: cita-se o uso de listas, tabelas ou envelopes utilizados, mas sem a descrição do tipo de randomização; e/ou a alocação é aparentemente adequada, mas o texto contém outras informações que sugerem que pode não ter ocorrido randomização. Há risco moderado de viés. |
| CATEGORIA C – INADEQUADA |
| Ocultação da alocação inadequada (alternância, número do prontuário, data de nascimento, dias da semana, qualquer tipo de alocação previsível). Há alto risco de viés. |
| CATEGORIA D – O ESTUDO NÃO É RANDOMIZADO |

Não houve disparidade entre os revisores em relação à inclusão, classificação e exclusão de estudos e portanto não houve necessidade de aplicação do testes específicos para esta possibilidade.

3.9 Extração de Dados

Os dados dos estudos foram extraídos utilizando planilha padrão (anexo1) que compreende os itens:

- Informações gerais-título, autores, endereço de contato, país, idioma da publicação, ano da publicação, duplicação da publicação, patrocinador.
- Características do estudo - desenho, duração, randomização e método, ocultação de alocação (método), mascaramento (paciente, administrador do tratamento e avaliador de desfechos). Checagem do mascaramento.
- Intervenção - Inclusão de placebo, intervenções (dose, via de administração e tempo).
- Pacientes - amostra (randomizada ou de conveniência), critério de exclusão, número total ou número no grupo de comparação, sexo, idade, características de base, critério diagnóstico, duração de doença e semelhança no grupo de base (incluindo qualquer co-morbidade), avaliação de complicações, perdas ou saídas do estudo durante o acompanhamento (razão/descrição), subgrupos.
- Desfechos - os especificados no item “tipos de desfechos”, qualquer outro desfecho avaliado, outros eventos, extensão de acompanhamento, qualidade dos desfechos relatados.
- Resultados - para desfechos e tempo de avaliação; análise por intenção de tratar.

3.10 Análise de Dados

A análise dos dados foi feita comparando a diacereína em dose usual (100 mg ao dia) e doses alternativas (50 mg ao dia e 150 mg ao dia) com placebo e diacereína em dose usual comparada a outras drogas. Os dados comparáveis foram analisados utilizando o software Revman 4.2 (www.cc-ims.net/Revman/).

Para os dados dicotômicos os resultados foram expressos em risco relativo (RR); ou seja, a proporção de eventos no grupo tratado em relação à proporção de eventos no grupo controle, com 95% de intervalo de confiança. Os resultados

estatisticamente significantes geraram o cálculo do número necessário para tratar (NNT) ou número necessário para causar dano (NNH). O NNT é o número de pacientes que necessitam ser tratados para prevenir um evento. O cálculo do NNT foi feito para os desfechos de progressão radiológica e efeitos adversos. Os dados foram analisados primariamente utilizando o modelo de efeito randômico.¹⁷⁶

Dados contínuos foram analisados de acordo com diferenças de médias ponderadas (DMP).

Heterogeneidade nos resultados da metanálise foi avaliada por inspeção gráfica (*funnel plot*)¹⁷⁷ e pelo cálculo do teste do qui-quadrado sendo significativa quando $p < 0,1$. Gráficos *funnel plot* foram feitos para os desfechos dor em escala analógica visual de 0-100 mm e para a avaliação de função pelo índice de Lequesne nos estudos que compararam diacereína a placebo. As possíveis razões para a heterogeneidade, como por exemplo, diversidade de populações estudadas, diferentes intervenções, diferentes avaliações de desfechos ou diferenças metodológicas foram testadas usando, quando necessário, análises de sensibilidade. Foram feitas análises de subgrupo:

- Osteoartrite de quadril versus osteoartrite de joelhos.

3.11 Graduação de Evidência

O sistema de graduação proposto por Tugwell em 2004 compreende quatro categorias¹⁷⁸ estabelecendo padrões de qualidade de revisões sistemáticas de acordo com a qualidade dos estudos incluídos:

Platina - uma revisão sistemática publicada que tenha pelo menos dois ensaios clínicos satisfazendo as seguintes características:

- tamanhos de amostra de pelo menos 50 indivíduos por grupo. Se não há diferença estatisticamente significativa, eles são adequadamente
-

fortalecidos por uma diferença de risco de 20% no desfecho mais importante;

- cegamento dos pacientes e avaliadores de desfechos;
- inclusão dos pacientes com mais de 80% de seguimento (métodos tais como LOCF, isto é *last observation carried forward*, são aceitos) e
- ocultação de alocação do tratamento.

Ouro - pelo menos um ensaio clínico randomizado preenchendo os seguintes critérios:

- amostras de pelo menos 50 pacientes por grupo - se este número não encontra uma diferença estatisticamente significativa, eles são adequadamente fortalecidos para uma diferença relativa de 20% no desfecho relevante;
- cegamento dos pacientes e avaliadores dos desfechos;
- inclusão das retiradas com mais de 80% de seguimento (métodos tais como LOCF aceitável) e
- ocultação de alocação do tratamento.

Prata - um ensaio clínico randomizado que não preenche os critérios acima. Também receberia esta graduação a evidência de pelo menos um estudo de coortes não randomizadas que receberam a terapia, ou evidência de pelo menos um estudo caso-controle de alta qualidade. Estudo comparativo paralelo comparando agentes seria considerado prata se houvesse uma referência ao menos, provando que um dos agentes utilizados é superior a placebo em pelo menos 20%.

Bronze - pelo menos uma série de casos de alta qualidade sem controles ou se a conclusão é derivada da opinião de especialista, baseada em experiência clínica, sem referência a qualquer situação acima mencionada.

4 RESULTADOS

4.1 Resultados da estratégia de busca:

A busca na base MEDLINE (Pub Med) 1966-2004 resultou num total de 72 citações. Destas 72 citações somente 6 ensaios clínicos randomizados foram selecionados. A busca na base EMBASE (1980-2004) resultou em 144 citações não acrescentando qualquer ensaio aos previamente selecionados. A base LILACS (1982-2004) não mostrou qualquer referência à diacereína. A base de dados CENTRAL (2004-issue 4) revelou 17 citações com nenhum ensaio adicional. Na busca manual com ajuda da indústria farmacêutica foram encontrados dois ensaios dos quais um foi selecionado. Adicional procura de novos estudos nas bases de dados citadas nos anos de 2005 e até a atualidade (junho de 2006) não revelou qualquer ensaio clínico com diacereína em osteoartrite. Os estudos incluídos são listados na Tabela 12.

Tabela 12 – Estudos Incluídos

| ESTUDOS | MÉTODOS | PARTICIPANTES | INTERVENÇÕES | DESFECHOS | ALOCAÇÃO / JADAD |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Chantre et al. 2000 ¹⁷⁹ | Randomizado Duplo Cego Multicêntrico Paralelo ITT*: Sim | OA de quadril ou de joelho N = 122 idade 61,5- 63% feminino 37% masculino País: França | Diacereína 100mg/dia versus Harpadol Duração: 4 meses | Dor em EVA Índice de Lequesne consumo de AINH | C/5 |
| Dougados et al. 2001 ¹⁶⁶ | Randomizado Controlado Duplo Cego Multicêntrico Paralelo ITT: Sim | OA de quadril N = 507 62±7 idade 60% feminino 40% masculino País: França | Diacereína 100mg/dia versus Placebo Duração: 3 meses | Dor em EVA Índice de Lequesne consumo analgésico medida espaço articular protese total | A/5 |
| Lequesne et al. 1998 ¹⁸⁰ | Randomizado Controlado Paralelo Duplo Cego Multicêntrico ITT: Não clara | OA de quadril ou de joelho N = 183 61,5± 10,9 idade País: França | Diacereína 100mg/dia + diclofenac 100mg/dia versus placebo + diclofenac 100mg/dia 2 meses e diacereína versus placebo 4 meses duração: 6 meses +2 meses follow up | Dor em EVA Índice Lequesne Consumo de AINH ou analgésico Escala segurança avaliação eficácia 0-5 médico 0-7 paciente | B/3 |
| Nguyen et al. 1994 ¹⁶³ | Randomizado Controlado Paralelo Duplo Cego Multicêntrico ITT: Sim | OA de quadril N = 288 60±16 idade 57% feminino 43% masculino País: França | Diacereína 100mg/dia ou Placebo + tenoxicam 20 mg/dia ou placebo Duração: 2 meses | Dor em EVA Índice de Lequesne consumo analgésico Avaliação global do paciente 0-4 | B/4 |
| Pelletier et al. 2000 ¹⁸¹ | Randomizado Controlado Paralelo Duplo Cego Multicêntrico ITT: Sim | OA de de joelho N = 484 63,5 ± 8,9 idade 79,6% feminino 20,4% masculino País: Canada /Israel | Diacereína 50mg/dia versus 100mg/dia versus 150mg/dia versus Placebo Duração: 4 meses | Dor em EVA WOMAC Avaliação médico e paciente 0-100 edema joelho 0-3 Rigidez matinal goniometria | A/5 |

| | | | | | |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Pham et al. 2004 ¹⁸² | Randomizado Controlado Duplo Cego Multicêntrico ITT: Sim | OA de de joelho N = 301 65 idade 70% feminino 30% masculino País: França / Inglaterra | Diacereína 100mg/dia + 3x3 injeções intra- articular de solução salina versus placebo + 3x3 injeções intra- articular NRD 101** versus placebo Duração: 1 ano | Dor em EVA Índice de Lequesne Avaliação global do paciente 0-100 Avaliação médico e paciente 0-5 Dias dolorosos (em %) | A/5 |
| Tang et al 2004 ¹⁶⁵ | Randomizado Paralelo Duplo Cego Multicêntrico ITT: Não | OA de joelho N = 184 58,5 idade 82% feminino 18% masculino País: China | Diacereína 100mg/dia + placebo versus Diclofenac 75mg/dia + placebo Duração: 3 meses + 1 mês de follow up | Dor ao andar 20m em escala 0-100 WOMAC Edema avaliação de eficácia por paciente médico | B/3 |

* ITT= Análise por intenção de tratar

** NRD101= composto de ácido hialurônico

Os anos de publicação variaram de 1994 a 2004. Todos foram descritos como estudos paralelos randomizados duplo cegos e totalizaram o total de 2.069 adultos com a média de idade de 60 anos (± 16). Um total de 1.083 participantes foram randomizados para tratamento com diacereína e 986 para grupos de comparação (placebo, AINH ou outras drogas de ação lenta). Os países de origem foram: França (em cinco estudos^{166, 163, 179, 180, 182}), com participação de centros da Inglaterra¹⁸⁰ Canadá e Israel¹⁸¹ nos estudos multicêntricos e um estudo proveniente da China.¹⁶⁵ Cinco estudos compararam diacereína a placebo^{166, 163, 180, 182}, dois compararam diacereína a outros sais modificadores de sintomas^{179, 182} (Harpadol® e o ácido hialurônico NRD101), dois compararam diacereína a AINH^{163, 165} (tenoxicam e diclofenaco) e somente um estudo avaliou a combinação de diacereína e AINH versus placebo¹⁶³. O modo de administração da diacereína foi oral e muito similar nos estudos (cápsulas de 50 mg). A dose usada foi de 100 mg ao dia em duas tomadas diárias de 50 mg. Em um estudo¹⁸¹, doses de 50 mg e 150 mg ao dia foram comparadas a 100 mg e placebo.

Não houve estudos que avaliassem outras articulações além de joelhos e quadris. A avaliação se restringiu a quadril em dois estudos^{160, 163}, enquanto três estudos analisaram apenas joelho^{165, 181-182}. Quadril e joelho foram incluídos em dois estudos.¹⁷⁹⁻¹⁸⁰ O número total de articulações avaliadas foi de 899 quadris e 1.170 joelhos.

Todos os estudos, com exceção de apenas um¹⁸⁰, analisaram osteoartrite primária com inclusão de avaliação radiológica. A duração dos estudos variou de dois meses a três anos. A duração da doença nos pacientes recrutados para os estudos foi mencionada em quatro estudos^{160, 163, 179, 181} e foi em média de 6 anos. Todos os estudos foram multicêntricos.

Houve patrocínio total ou parcial da indústria farmacêutica (Arkopharma, Negma-Lerads, Aventis. Trb-Pharma).

Algumas características gerais dos estudos podem ser assim sumarizadas:

- Duração média - 9,7 meses
- Média de indivíduos randomizados - 295
- Média de retiradas - 75,8
- Variáveis de desfecho analisadas:
 - a. Escala Analógica Visual de Dor em 0-100 mm^{163, 166, 179-182}
 - b. Índice Funcional de Lequesne^{163, 166, 179-180, 182}
 - c. Avaliação Radiológica para medida de espaço articular^{166, 182}
 - d. Limitação funcional em escala de 0-100 mm¹⁸¹
 - e. Dor ao andar 20 m em escala de 0-100 mm¹⁶⁵
 - f. Índice de Womac^{165,181}
 - g. SF36¹⁶⁵
 - h. Consumo de Analgésicos^{163,165-166, 179-180}
 - i. Prótese Total¹⁶⁶
 - j. Efusão ou edema de tecido mole¹⁶²
 - k. Dolorimento à palpação¹⁶⁵
 - l. Medida de amplitude articular medida por goniômetro¹⁸¹
 - m. Duração da rigidez matinal¹⁸¹
 - n. Avaliação de eficácia pelo investigador^{165, 179, 180, 182}
 - o. Avaliação de eficácia pelo paciente^{163, 165, 180-182}

A avaliação de segurança foi feita separadamente em cada estudo. A análise de cada efeito adverso e sua possível relação com a droga intervenção foi

uniforme em todos os estudos fazendo parte da rotina do protocolo de cada visita médica.

Tabela 13 - Características gerais dos estudos incluídos

| | Chantre 2000 | Dougados 2001 | Lequesne 1998 | Nguyen 1994 | Pelletier 2000 | Pham 2004 | Tang 2004 |
|--------------------------------------|-----------------|------------------|------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------------|--------------|
| N | 122 | 507 | 183 | 288 | 484 | 301 | 184 |
| OA Quadril | 34 | 507 | 70 | 288 | | | |
| OA Joelho | 88 | | 113 | | 484 | 301 | 184 |
| Média de idade | 61,5 | 62 ± 7 | 61,5 ± 10,9 | 60 ± 16 | 63,5 ± 8,9 | 65 | 58,5 |
| Mulher/ Homem (%) | 63/37 | 60/40 | - | 57/43 | 79,6/20,4 | 70/30 | 82/18 |
| N Diacereína / N Comparador | 60/62 | 255/252 | 85/86 | 142/146 | 359/125 | 85/216 | 92/92 |
| Comparador | Harpadol | Placebo | Placebo | Placebo / AINH / Diacereína + AINH | Placebo | Placebo / NRD 101 | AIHN |
| N Retirada | 30 | 238 | 63 | 15 | 166 | 19 | (39)* |
| Duração (meses) | 4 | 36 | 6 | 2 | 4 | 12 | 4 |

* 39 pacientes foram retirados de 223 inicialmente selecionados porque desenvolveram SARS epidêmica

4.2 Estudos Excluídos

As referências excluídas são listadas com as respectivas razões para sua exclusão no Anexo 1.

4.3 Qualidade Metodológica dos estudos Incluídos

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada seguindo os critérios do *Cochrane Handbook*¹⁷⁵, que classifica os estudos de acordo com seu risco de viés em A, B ou C se este risco for baixo, moderado ou alto¹⁸³. Também foi utilizada a ferramenta introduzida por Jadad et al.¹⁷⁴.

A tabela 12 resume as qualificações das escalas acima para cada estudo selecionado e a tabela 13 mostra dados comparativos adicionais entre os estudos. Os

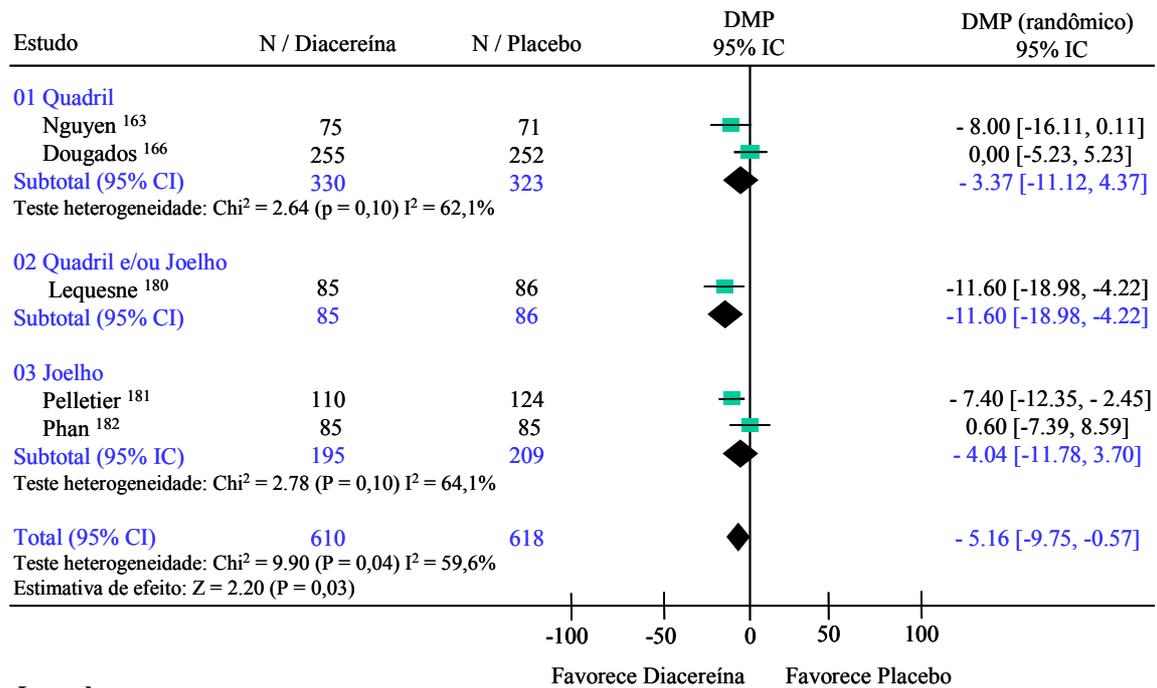
estudos classificados como A^{166, 181-182} descreveram adequada ocultação de alocação, os estudos classificados como B^{186-187,190} descreveram a ocultação de alocação mas esta foi inadequada e os estudos classificados como C¹⁷⁹ não descreveram como foi feita a alocação. Na escala de Jadad, que leva em conta se o estudo foi adequadamente randomizado, se foi duplo cego e se descreveu as retiradas, quatro estudos tiveram nota cinco^{179, 166, 181, 182}, um estudo teve nota quatro¹⁶³ por não ter descrito o processo de randomização, e dois estudos tiveram nota três^{165, 180} por não terem mencionado os processos de randomização e como procederam o duplo cego. De maneira geral ressalta-se a falta de uniformização nos critérios para o diagnóstico de osteoartrite e uma falta de standardização para avaliação dos desfechos. Os métodos utilizados para mascaramento de pacientes e examinadores assim como detalhamento do processo de randomização não foram fornecidos com clareza. O cálculo de tamanho de amostra foi feito em seis estudos^{163, 166, 179, 180-182}. Embora a análise por intenção de tratar tenha sido descrita em seis estudos, ela foi modificada ou inadequada em quatro^{165, 179-181}. Critérios de inclusão e exclusão pré randomização foram relatados nos sete estudos mas não foram adequadamente explicitados. Os autores de estudos com dados ausentes foram contatados, mas não obtivemos resposta.

4.4 Resultados da análise de dados

Os resultados abaixo relacionados são os mais importantes obtidos da análise dos 64 gráficos contidos na revisão original¹⁸⁴ que concluem sobre a intervenção estudada.

1. Diacereína 100mg comparada a Placebo: Comparação 1

1a. Desfecho 1. Escala visual analógica para dor (EVA) 0-100 mm: 1.228 participantes de cinco estudos^{163,166,180-182}

Gráfico 1 – Diacereína 100mg versus Placebo - Desfecho: EVA para Dor**Legenda:**

DMP = Diferença de Média Ponderada

EVA = Escala Visual Analógica

N = Número de participante alocados no grupo

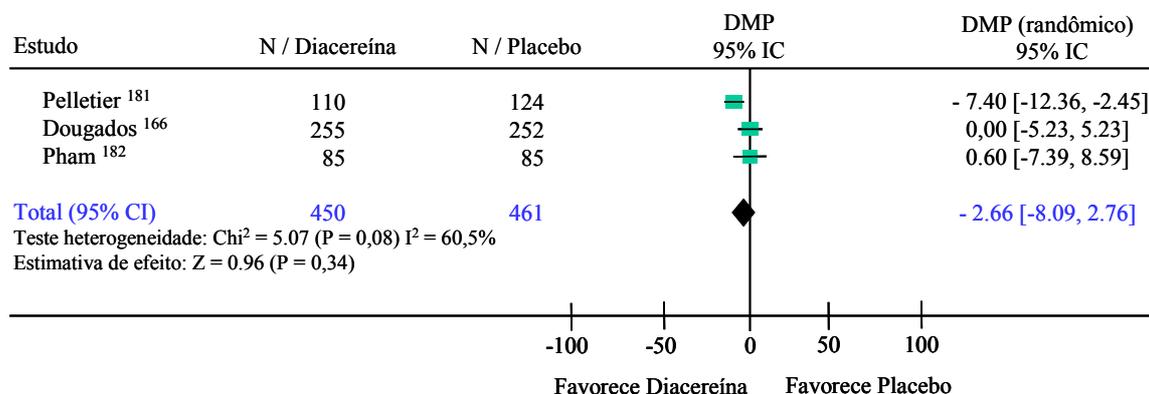
IC = Intervalo de Confiança

Usando modelo de efeito randômico a diferença de média ponderada final (DMP) encontrada foi de -5,16 (95% IC -9,75, -0,57) com análise de heterogeneidade $P=0,04$.

Segundo Higgins et al.,¹⁸⁵, o valor encontrado, I^2 de até 60% não compromete a efetividade da intervenção de maneira importante. O estudo que incluiu casos de osteoartrite de joelho ou quadril ¹⁸⁰ foi a principal razão para esta heterogeneidade. A análise de subgrupo ajuda a reduzir esta heterogeneidade. Para osteoartrite de quadril, 653 participantes mostraram DMP de -3,37 (95% IC -11,12, 4,37) e para osteoartrite de joelho 404 participantes mostraram DMP de -4,04 (95% IC -11,78, 3,70). O teste da heterogeneidade para ambos subgrupos neste caso foi de $P=0,10$. A heterogeneidade tem como possíveis razões questões de ordem clínica, como a permissão do uso de AINH como medicamentos de suporte para dores em dois estudos:^{166,182} e o agrupamento de estudos de curta e longa duração ^{181, 182} conforme demonstra a análise de sensibilidade feita pelos gráficos 2, 3 e 4.

Gráfico 2 – Diacereína 100mg versus Placebo – Estudo com adequada ocultação de alocação.

Desfecho: Eva para Dor

**Legenda:**

DMP = Diferença de Média Ponderada

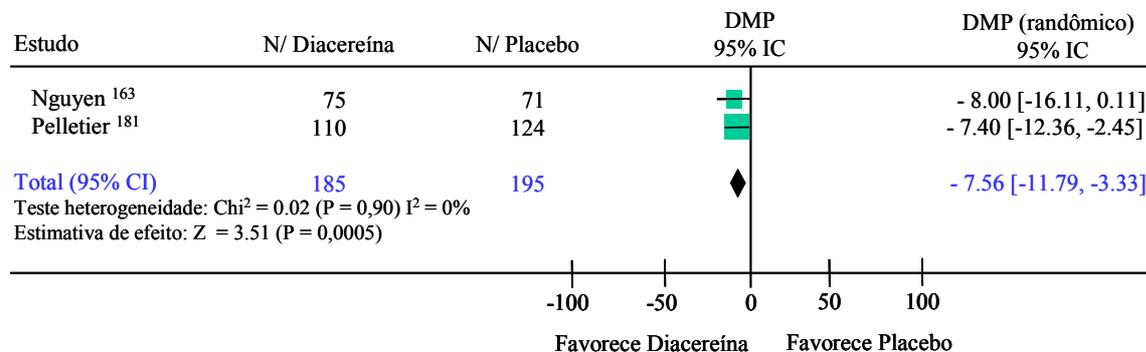
EVA = Escala Visual Analógica

N = Número de participante alocados no grupo

IC = Intervalo de Confiança

Gráfico 3 – Diacereína 100mg versus Placebo – Estudo sem AINH e tabela Baseline Comparável.

Desfecho: Eva para Dor

**Legenda:**

AINH = Antiinflamatório não Hormonais

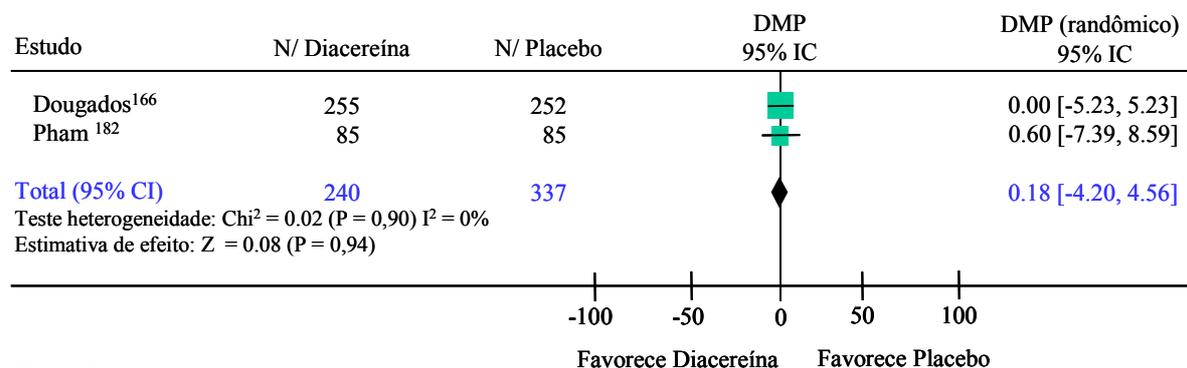
DMP = Diferença de Média Ponderada

EVA = Escala Visual Analógica

N = Número de participante alocados no grupo

IC = Intervalo de Confiança

Gráfico 4 – Diacereína 100mg versus Placebo – Estudo Longa Duração com AINH como Droga Analgésica. Desfecho: Eva para Dor



Legenda:

AINH = Antiinflamatório não Hormonais

DMP = Diferença de Média Ponderada

EVA = Escala Visual Analógica

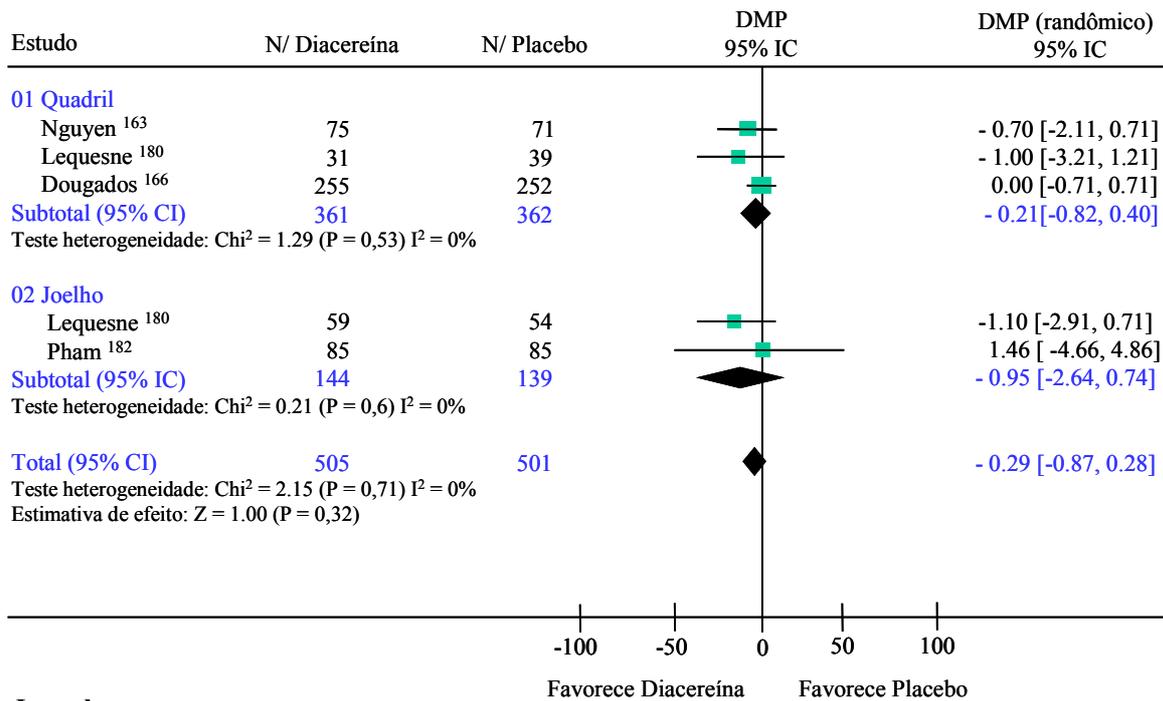
N = Número de participante alocados no grupo

IC = Intervalo de Confiança

A análise dos três estudos classificados como de melhor ocultação de alocação^{166, 181, 182} mostraram heterogeneidade. As causas desta heterogeneidade neste caso foram atribuídas novamente à permissão do uso de AINH como droga de alívio de dores e a falta de uniformidade de pacientes na tabela “baseline”. Quando corrigidos estes fatores, obtêm-se dois estudos com homegeneidade^{163,181}.

1b. Desfecho 2. Índice de Lequesne (0-24 pontos); 1.006 participantes em quatro estudos^{163, 1636, 180,182}.

Esta análise foi dividida em subgrupos de acordo com a articulação estudada: para osteoartrite de quadril, heterogeneidade de $p=0,53$ e 723 participantes. A DMP foi de -0,21 (95% IC -0,82, 0,40) e para osteoartrite de joelhos, 283 participantes com heterogeneidade de $P=0,64$ e DMP -0,95 (95% IC -2,64, 0,74). A DMP da totalidade dos estudos foi -0,29 (95% IC -0,87, 0,28) como está demonstrado no gráfico 5.

Gráfico 5 – Diacereína 100mg versus Placebo. Desfecho: Índice de Lequesne***Legenda:**

DMP = Diferença de Média Ponderada

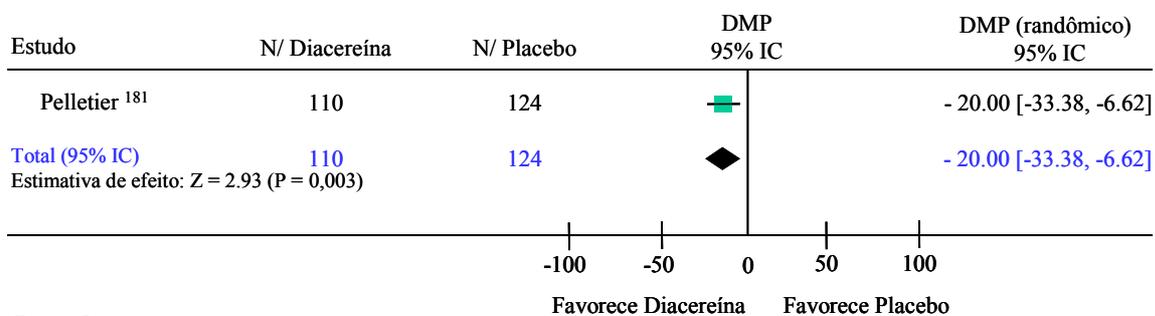
N = Número de participante alocados no grupo

IC = Intervalo de Confiança

*Índice de Lequesne – Apêndice 1

1c. Desfecho 3. WOMAC (total); 234 participantes de um estudo¹⁸¹

Apenas um estudo avaliou este desfecho com resultados de relevância estatística para os três aspectos do índice WOMAC: (dor, rigidez e função física). DMP de -20,00 (95% IC -33,38, -6,62) conforme o gráfico 6.

Gráfico 6 – Diacereína 100mg versus Placebo. Desfecho: Índice de Womac – Apêndice 2**Legenda:**

DMP = Diferença de Média Ponderada

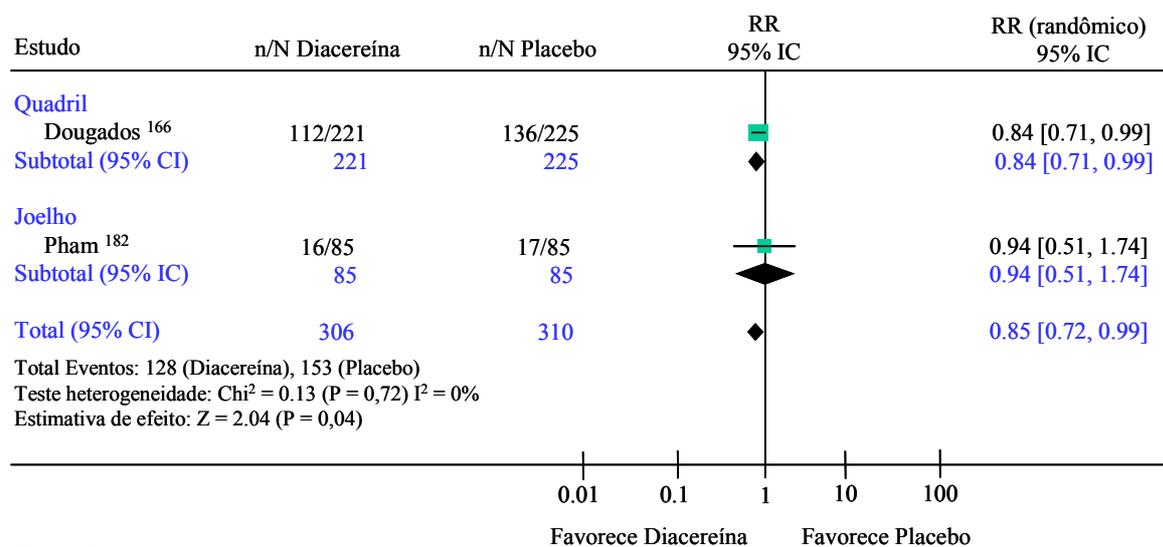
N = Número de participante alocados no grupo

IC = Intervalo de Confiança

* Índice de WOMAC – Apêndice 2

1d. Desfecho 4. Progressão radiológica: estreitamento do espaço articular em mais de 0,50 mm durante o período de estudo: 616 participantes de 2 estudos.^{166, 182}
O RR final considerando modelo randômico foi de 0,85 (95% IC 0,72, 0,99) conforme o gráfico 7.

Gráfico 7 – Diacereína 100mg versus Placebo. Desfecho: Progressão Radiológica



Legenda:

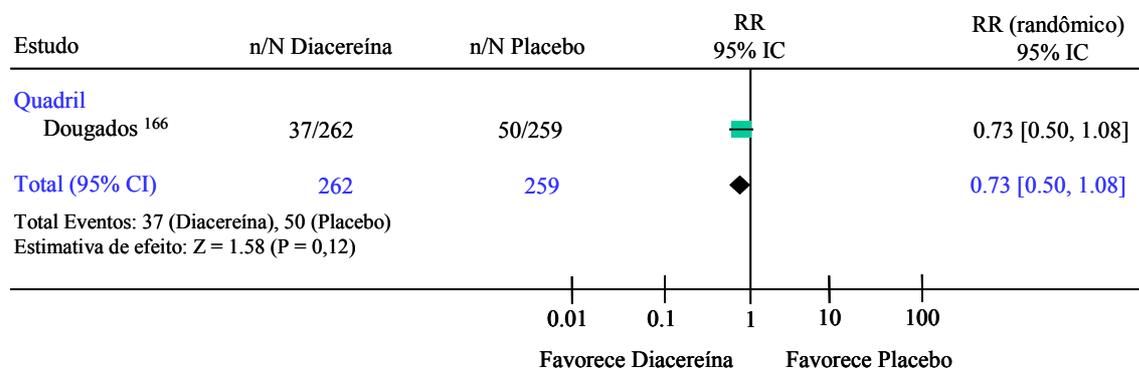
RR = Risco Relativo

n/N = Número de participantes com o desfecho / total de participantes do grupo

IC = Intervalo de Confiança

1e. Desfecho 5. Prótese total de quadril: 521 participantes de um estudo¹⁶⁶.
O RR randômico foi de 0,73 (95% IC 0,50, 1,08) conforme o gráfico 8.

Gráfico 8 – Diacereína 100mg versus Placebo. Desfecho: Prótese Total de Quadril



Legenda:

RR = Risco Relativo

n/N = Número de participantes com o desfecho / total de participantes do grupo

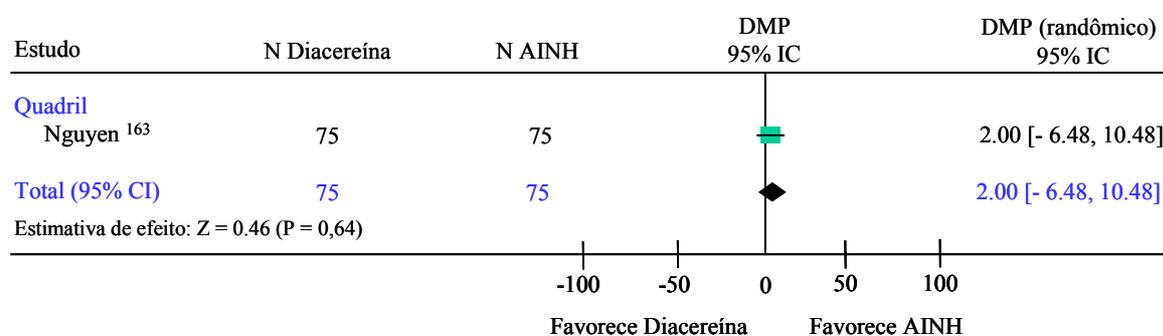
IC = Intervalo de Confiança

2. Diacereína comparada a antiinflamatórios não hormonais. Comparação 2.

Dois ensaios clínicos randomizados^{163, 165}, com 150 e 184 participantes respectivamente, compararam diacereína a AINH, mas as avaliações de desfechos não coincidiram e, portanto não puderam ser colocadas para análise em conjunto, exceto para o desfecho uso de analgésicos para alívio de dores.

1.a. Desfecho 1. Escala Visual Analógica (0-100 mm); 150 participantes de um estudo¹⁶³. A DMP final (efeito randômico) foi 2,00 (95% IC -6,48, 10,48) conforme o gráfico 9.

Gráfico 9 – Diacereína 100mg versus AINH. Desfecho: EVA para Dor



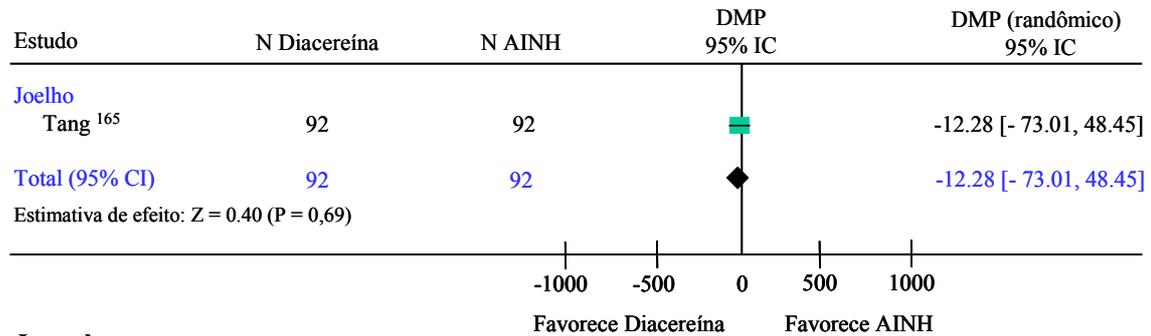
Legenda:

AINH = Antiinflamatório não Hormonal
 EVA = Escala Virtual Analógica
 DMP = Diferença de Média Ponderada
 IC = Intervalo de Confiança

2.b. Desfecho 2. WOMAC subscore função física: 184 participantes de um estudo.

¹⁶⁵ A DMP final (efeito randômico) foi de -12,28 (95% IC -73.01, 48.45) conforme o gráfico 10.

Gráfico 10 – Diacereína 100mg versus AINH. Defeço: Womac (Subscala Função Física) Womac – Apêndice 2



Legenda:

AINH = Antiinflamatório não Hormonal

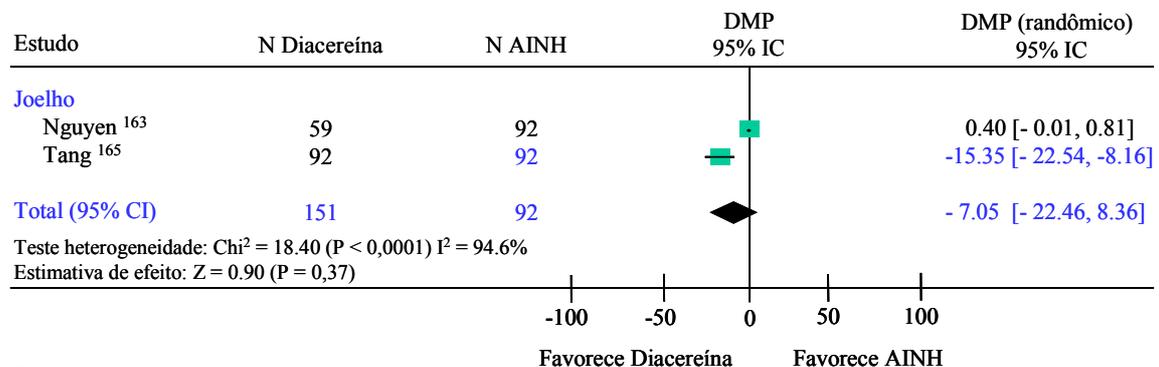
DMP = Diferença de Média Ponderada

IC = Intervalo de Confiança

*WOMAC (subescala Função Física) – Apêndice 2

2.c. Desfecho 3. Consumo de Analgésicos: 293 participantes de dois estudos^{163, 165} com DMP final (efeito randômico) de -7.05 (95% IC -22.46, 8.36). A importante heterogeneidade detectada foi determinada pelo uso concomitante de AINH adicional e inadequada avaliação por intenção de tratar em um estudo¹⁶⁵ conforme o gráfico 11.

Gráfico 11 – Diacereína 100mg versus AINH. Desfecho: Consumo de Analgésicos



Legenda:

AINH = Antiinflamatório não Hormonal

N = Número de participante alocados no grupo

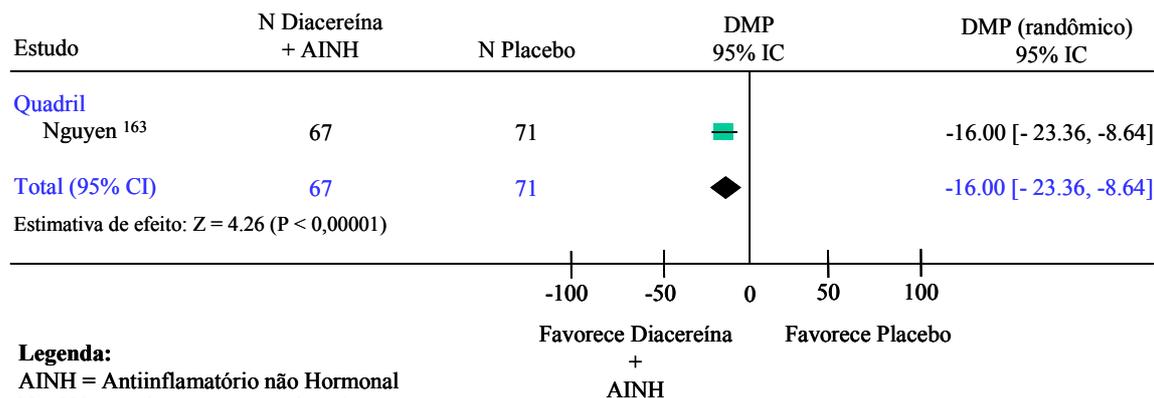
DMP = Diferença de Média Ponderada

IC = Intervalo de Confiança

3. Diacereína adicionada a antiinflamatórios não hormonais comparada a placebo: Comparação 3.

3a. Desfecho 1. Escala Visual Analógica 0-100 mm: 138 participantes de um estudo¹⁶³ com DMP final (efeito randômico) de -16,00 (95% IC -23.36, -8.64) conforme o gráfico 12.

Gráfico 12 – Diacereína 100mg + AINH Versus Placebo. Desfecho: EVA para Dor

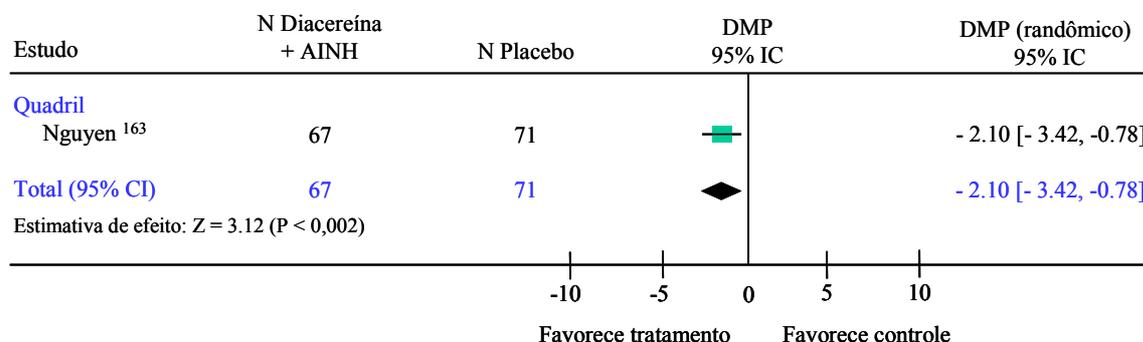


Legenda:

AINH = Antiinflamatório não Hormonal
 N = Número de participante alocados no grupo
 DMP = Diferença de Média Ponderada
 IC = Intervalo de Confiança
 EVA = Escala Visual Analógica

3b. Desfecho 2. Índice de Lequesne (0-24 pontos); 138 participantes de um estudo¹⁶³ com DMP final de (efeito randômico) de -2,10 (95% IC -3.42, -0.78) conforme o gráfico 13.

Gráfico 13 – Diacereína 100mg + AINH Versus Placebo. Defecho: Índice de Lequesne*



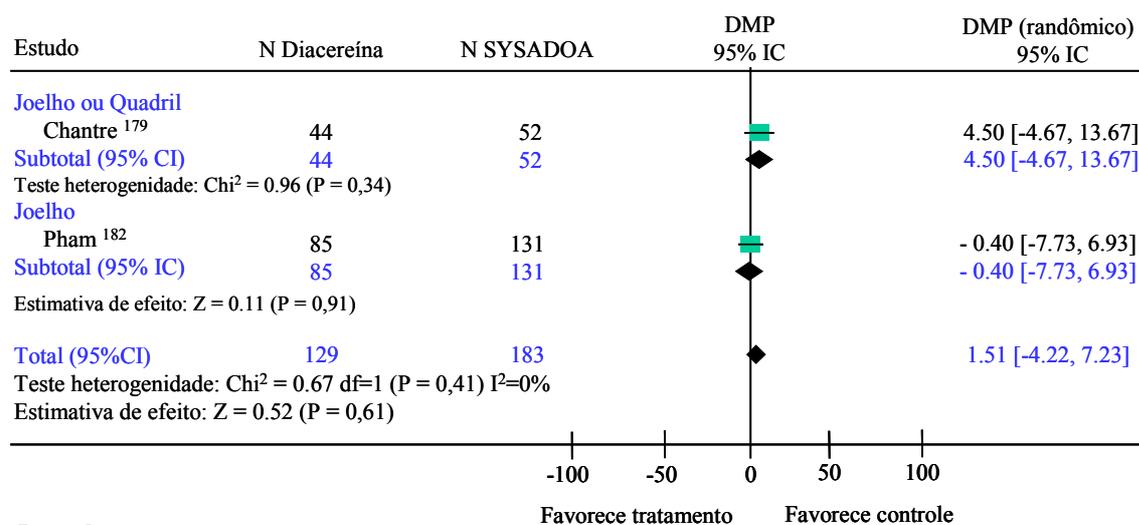
Legenda:

AINH = Antiinflamatório não Hormonal
 N = Número de participante alocados no grupo
 DMP = Diferença de Média Ponderada
 IC = Intervalo de Confiança
 EVA = Escala Visual Analógica

4. Diacereína comparada a outras drogas modificadoras de sintomas de ação lenta (SYSADOAs): Comparação 4.

Dois ECR^{179, 182} com 338 participantes analisaram duas drogas como SYSADOAs: NRD 101 (um novo ácido hialurônico de alto peso molecular (1.900 kDa)) intra-articular por 12 meses e Harpadol ou “devil’s claw” ou garra do diabo (erva perene sul-africana com propriedades analgésicas e antiinflamatórias atribuídas a seu glicosídeo iridóide), por quatro meses. Em análises de subgrupo separadas, os resultados não mostraram significância estatística nos desfechos dor em EVA de 0-100 mm, Índice de Lequesne, avaliação de eficácia global pelo paciente, número de dias dolorosos no prévio mês e progressão radiológica. Os desfechos EVA para dor e índice de Lequesne são mostrados nos gráficos 14 e 15.

Gráfico 14 – Diacereína 100mg versus Outro SYSADOA. Desfecho: EVA para Dor



Legenda:

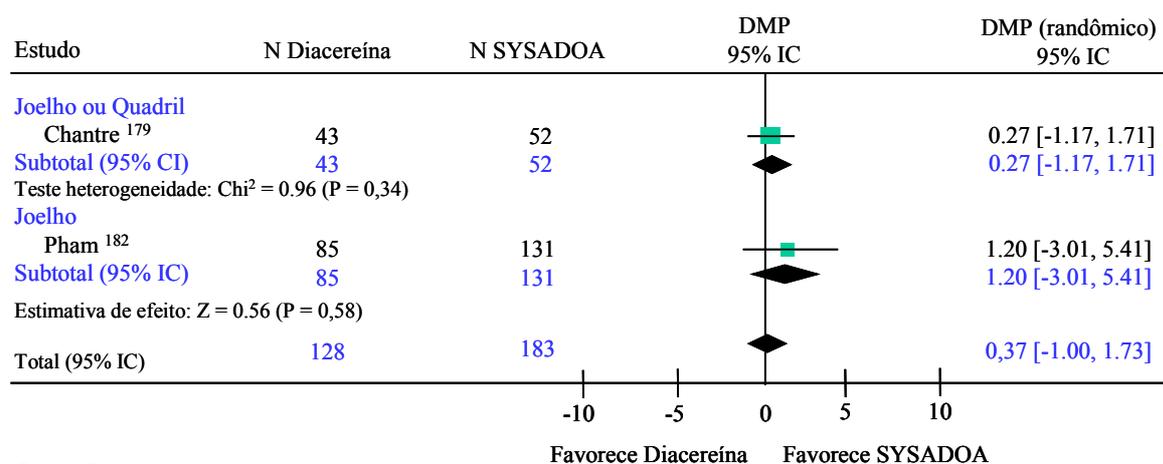
N = Número de participante alocados no grupo

IC = Intervalo de Confiança

DMP = Diferença de Média Ponderada

SYSADOA = Symptomatic Slow action drug for osteoarthritis (Droga de ação lenta redutora de sintomas da osteoartrite)

EVA = Escala Visual Analógica

Gráfico 15 – Diacereína 100mg versus Outros SYSADOA. Desfecho: Índice de Lequesne ***Legenda:**

N = Número de participante alocados no grupo

IC = Intervalo de Confiança

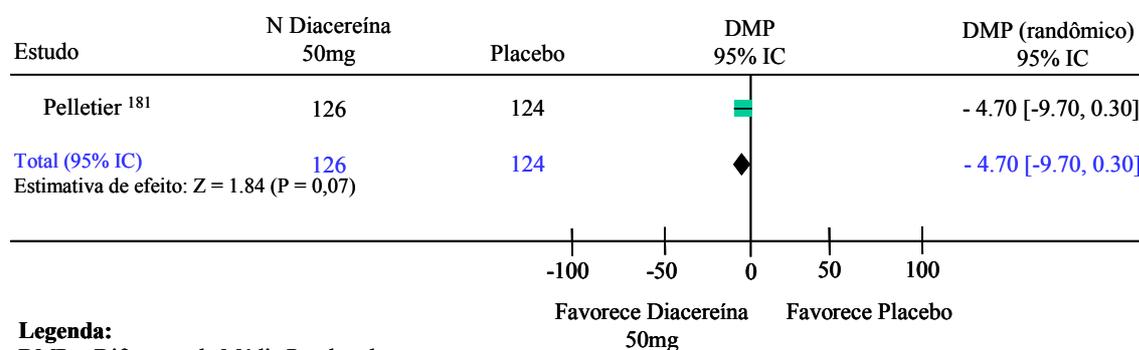
DMP = Diferença de Média Ponderada

SYSADOA = Symptomatic Slow action drug for osteoarthritis (Droga de ação lenta redutora de sintomas da osteoartrite)

*Índice de Lequesne – Apêndice 1

5. Diacereína 50 mg ao dia comparada a placebo. Comparação 5.

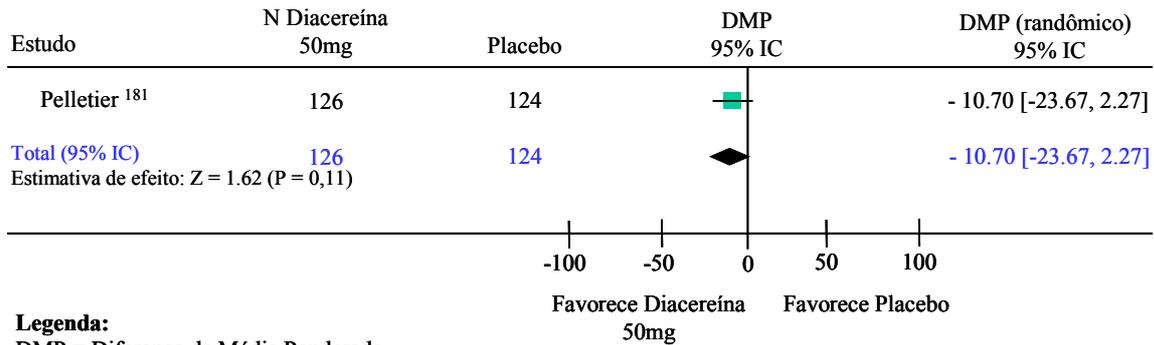
Um ECR¹⁸¹ com 250 participantes não mostrou significantes diferenças entre diacereína 50 mg ao dia e placebo quando os desfechos primários EVA de 0-100 mm e WOMAC total e parciais foram analisados, conforme gráficos 16 e 17.

Gráfico 16 – Diacereína 50mg versus Placebo. Desfecho: EVA para Dor**Legenda:**

DMP = Diferença de Média Ponderada

IC = Intervalo de Confiança

EVA = Escala Visual Analógica

Gráfico 17 – Diacereína 50mg versus Placebo. Desfecho: Womac Total ***Legenda:**

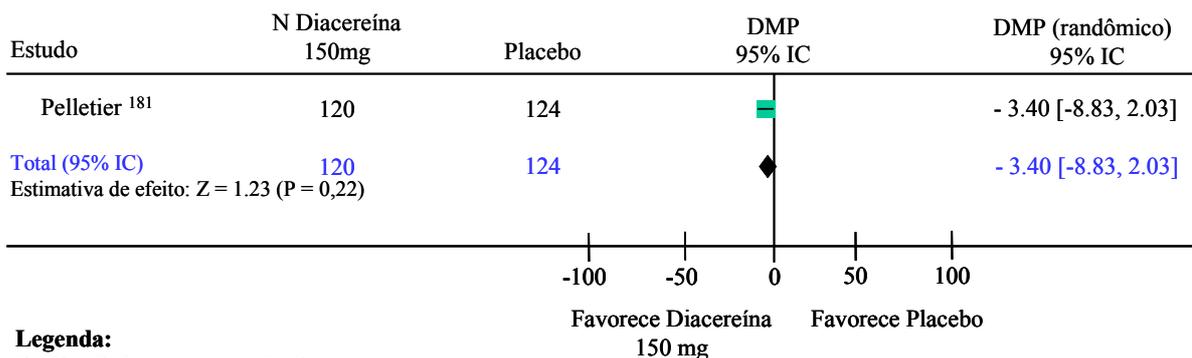
DMP = Diferença de Média Ponderada

IC = Intervalo de Confiança

*WOMAC Total – Apêndice 1

6. Diacereína 150 mg ao dia comparada a placebo. Comparação 6. Um estudo¹⁸¹ analisou esta comparação em 244 pacientes, conforme gráficos 18 e 19.

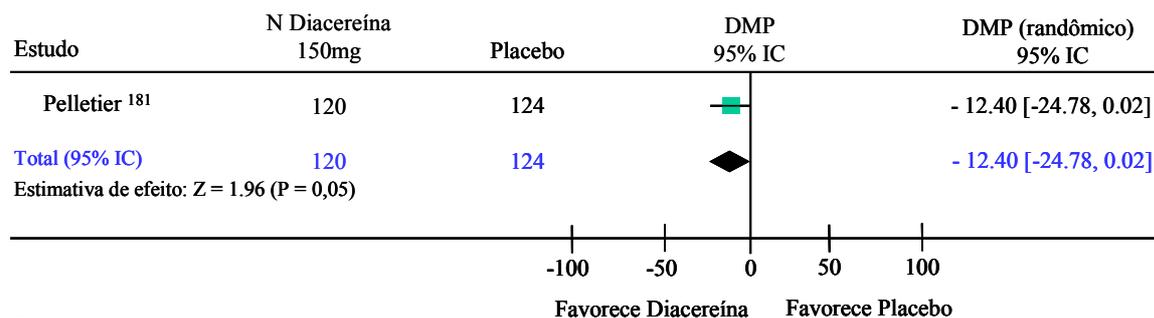
6.a. Desfecho 1. Escala Visual Analógica de Dor 0-100 mm; DMP (efeito randômico) de -3,40 (95% IC -8.83, 2.03).

Gráfico 18 – Diacereína 150mg versus Placebo. Desfecho: EVA para Dor**Legenda:**

DMP = Diferença de Média Ponderada

IC = Intervalo de Confiança

EVA = Escala Visual Analógica

Gráfico 19 – Diacereína 150mg Placebo. Desfecho: Womac Total ***Legenda:**

DMP = Diferença de Média Ponderada

IC = Intervalo de Confiança

Salienta-se neste estudo a maior incidência de efeitos colaterais, particularmente a diarreia no começo do tratamento. De 122 participantes, 18,9% descontinuaram o estudo, dos quais 53,3% devido a diarreia.

1. Avaliação de Segurança

Em 1.083 pacientes usando diacereína, 459 apresentaram diarreia, o que representa 42% do total. A gravidade da diarreia foi leve a moderada e ocorreu nas primeiras duas semanas de tratamento. A diarreia foi a mais freqüente causa de saída do estudo em todas as seis comparações estudadas.

Três estudos relacionaram o número de saídas por diarreia: no estudo de Pelletier ¹⁸¹, 18 de 359 pacientes (5%), no de Nguyen ¹⁶³ 5 de 142 (3,5%) e no de Dougados ¹⁶⁶ 31 de 255 pacientes (12%).

As retiradas do estudo por efeitos adversos foram de 18% no grupo diacereína e 13 % nos grupos de comparação.

Retiradas devido à ineficácia, foram de 16% no grupo diacereína comparado a 24% nos grupos placebo.

Não houve diferença entre os grupos diacereína e placebo em termos de intolerância gastrointestinal. A segunda maior contingência adversa relatada foi a

alteração da cor da urina (25% do grupo diacereína comparado a 1,7% no grupo placebo).

O índice apontado de manifestações alérgicas no grupo diacereína foi de 26%, e compreendeu eventos como prurido e erupção cutânea.

5 DISCUSSÃO

Osteoartrite é a mais prevalente forma de doença musculoesquelética. Várias alternativas de tratamento têm sido investigadas para o tratamento de osteoartrite utilizando drogas ou não. Em relação a drogas, os antiinflamatórios não hormonais são os mais empregados para o controle de sintomas; no entanto, complicações gastrointestinais ocorrem particularmente no grupo mais idoso onde a osteoartrite é mais prevalente.

A doença previamente considerada degenerativa, inevitável acompanhante do envelhecimento, tinha o princípio do “usar e lesar” (*wear and tear*) como principal mecanismo patogênético. Atualmente, no entanto, a osteoartrite tem sido vista como um processo metabolicamente ativo, dinâmico, incluindo destruição e reparo, os quais podem ser desencadeados por uma série de insultos bioquímicos e mecânicos.

Baseado no aumento de nosso entendimento dos mecanismos patogênicos subjacentes ao dano tecidual da articulação osteoartítica, agentes farmacológicos têm sido desenvolvidos nos quais o principal mecanismo de ação objetiva a inibição de enzimas de degradação, tais como a colagenase, a gelatinase e a estromelina ou inibição de citocinas, tais como a interleucina 1 β , o TNF α , ou vias envolvidas na síntese de tais citocinas.

A diacereína tem propriedades de inibir *in vitro* e *in vivo* a produção e a atividade de interleucina 1 e a secreção de metaloproteases, sem afetar a síntese de prostaglandinas^{148, 153, 186-187}.

Esta revisão buscou investigar a efetividade e segurança da diacereína através da união de resultados de ensaios individuais. Quando comparado a placebo, dor em escala visual analógica de 0-100 mm foi avaliada em 1.228 participantes e mostrou uma diferença estatisticamente significativa a favor da diacereína; mas houve heterogeneidade dos estudos ($P=0,04$). A análise de subgrupos dividindo os ensaios em osteoartrite de quadris ou de joelhos esclareceu a diferença mostrando redução de efetividade. O estudo de Lequesne¹⁸⁰ incluído nesta metanálise tinha pacientes incluídos com OA de joelho e quadril no mesmo grupo e influenciou o resultado final através de um grande efeito positivo a favor da diacereína (DMP -11.60 (95% IC-18.98,-4.22)). A heterogeneidade resultante, com I^2 ao redor de 60% é considerada

moderada¹⁸⁸. Na avaliação das escalas de WOMAC total e subescalas de dor, rigidez e função foram estatisticamente significantes, indicando uma pequena mas consistente melhora da dor.

Quando se analisa os resultados relacionados ao Índice de Lequesne, 1.006 participantes avaliados não mostraram melhora nem quando se dividiu a amostra em subgrupos. Para a osteoartrite de quadril três estudos^{163, 166, 180} mostraram juntos uma DMP de -0.21 (95% IC -0.82, 0.40). Para osteoartrite de joelho dois estudos^{180, 182} mostraram juntos uma DMP de -0.95 (95% IC -2.64, 0.74). A DMP de todo o grupo foi de -0.29 (95%IC -0.87, 0.28).

Dois estudos de longa duração, um deles avaliando osteoartrite de quadril¹⁶⁶ e o outro avaliando osteoartrite de joelho¹⁸², analisaram a progressão estrutural através de medidas de espaço articular. Na osteoartrite de quadril houve significativa redução da progressão radiológica em contraste com a osteoartrite de joelho. Entretanto, o tamanho do efeito foi muito diferente entre os dois estudos (P= 0,04 para osteoartrite de quadril e P=0,85 para osteoartrite de joelho).

Dois estudos^{163, 165} analisaram a diacereína comparada a antiinflamatórios não hormonais e não demonstraram uma significativa diferença entre as duas intervenções. Os estudos foram heterogêneos e os resultados foram expressos com intervalos de confiança demasiadamente grandes. Não foi possível juntar os estudos porque eles analisaram diferentes desfechos, além de diferentes articulações: joelho¹⁶⁵ e quadril¹⁶³ por um curto período de tempo (média de 2,5 meses). Além disso somente um realizou análise por intenção de tratar¹⁶³.

O estudo de Nguyen et al.,¹⁶³ associou diacereína e AINH comparando esta associação a placebo e mostrou os melhores resultados em todos os desfechos relativos ao primeiro grupo. Ressalta-se a duração muito curta do estudo (oito semanas).

Outros modificadores de sintomas de ação lenta foram comparados à diacereína em dois estudos^{179, 182} e na análise de subgrupo para osteoartrite de joelho e quadril não houve diferenças entre os grupos em relação aos desfechos analisados.

Um estudo avaliou diacereína em diferentes doses: 50 mg e 150 mg ao dia além dos habituais 100 mg ao dia¹⁸¹ comparando-os a placebo. Houve uma melhora predominante no grupo de 150 mg ao dia particularmente nos desfechos WOMAC total e na sua subescala rigidez articular, porém em contrapartida o índice de efeitos adversos foi maior no grupo diacereína.

Em suma, sete estudos randomizados duplo cegos foram incluídos nesta metanálise e demonstraram um pequeno efeito benéfico da diacereína nos sinais e sintomas clínicos da osteoartrite.

A diacereína tem sido descrita como uma droga de ação lenta, com efeitos modificadores de sintomas que aparecem em média quatro semanas após o início do tratamento^{158, 161}. De acordo com esta revisão, estes efeitos foram demonstrados após combinação dos dados em metanálise.

De acordo com estudos prévios sobre as propriedades da droga, a relação risco/benefício da diacereína para o paciente é melhor do que dos antiinflamatórios não hormonais¹⁵⁶. Assim, a população idosa estaria protegida dos efeitos adversos dos antiinflamatórios por longo tempo¹⁸⁹. Em contraste, a diacereína tem um importante efeito colateral que se torna um importante fator limitante para sua prescrição relatado em todos os ECR: a taxa de diarreia foi maior do que 40%; entretanto a porcentagem de retiradas dos estudos por este motivo esteve entre 3% e 12%.

Os ECR aqui descritos salientam o leve efeito da diacereína nos sintomas da osteoartrite e a possibilidade de retardo do dano estrutural e da cirurgia de prótese total do quadril mas não do joelho.

De acordo com sistema de graduação proposto no livro "Evidence-based Rheumatology"¹⁷⁸, esta revisão pode ser classificada como ouro, fornecendo portanto uma boa evidência para uma discreta efetividade da diacereína no tratamento da osteoartrite.

A aplicação de metodologias rigorosas é muito importante no desenho e condução de ensaios em osteoartrite . Esta revisão apontou problemas principalmente relacionados à uniformização da utilização das medidas de desfecho, análise por intenção de tratar e métodos de ocultação de alocação. Seria interessante que futuros desenhos de ensaios clínicos pudessem seguir o modelo estabelecido pelo *Consort Statement* .¹⁹⁰

Mais estudos seriam necessários para determinar se a terapia com a diacereína a longo termo é realmente efetiva e segura e se ela realmente reduz o dano estrutural no quadril, assim como também em joelhos, mãos e coluna vertebral. O trabalho de Dougados¹⁶⁶, incluído entre os ensaios selecionados nesta revisão, foi complementado em recente publicação¹⁹¹ com a mensuração de marcadores de degradação de cartilagem demonstrando a propriedade da proteção estrutural da diacereína na osteoartrite de quadril.

O emprego de medidas de desfecho mais precisas, se possível evitando dados qualitativos e contínuos certamente poderia gerar informação mais confiável em relação a drogas para o tratamento da osteoartrite. O uso de marcadores moleculares de degradação da cartilagem e de técnicas radiológicas mais precisas para mensuração do espaço articular devem melhorar a precisão das estimativas de progressão da doença.

A moderada heterogeneidade detectada entre os ensaios desta revisão aumenta a incerteza sobre seu resultado e torna clara a necessidade de estudos melhor desenhados com maior tempo de observação (pelo menos um ano). A ausência de estudos que analisem articulações tão frequentemente envolvidas pela osteoartrite como mãos e coluna vertebral torna premente a necessidade de novos ensaios para responder questionamentos sobre esta doença tão freqüente e heterogênea.

Alterar o curso da osteoartrite neste momento é a necessidade maior e para este caminho deve se orientar a pesquisa.

6 CONCLUSÃO

Há um nível de evidência “ouro” de que a diacereína tem um pequeno mas consistente benefício na melhora da dor.

6.1 Implicações para a Prática

Mais estudos seriam necessários para confirmação da efetividade e toxicidade da diacereína no tratamento da OA. Somente com o uso de desfechos validados, medidas de biomarcadores e mais precisos exames radiográficos que consigam registrar a progressão da doença por um longo período é que se poderia responder estas questões.

6.2 Implicações para a Pesquisa

Muitas questões permanecem não respondidas com relação ao emprego da diacereína na terapia da osteoartrite.

A primeira delas é sobre a eficácia e segurança no uso da diacereína a longo prazo.

A segunda refere-se à utilidade da diacereína para todos os pacientes com osteoartrite, independente da articulação ou segmento da coluna vertebral acometido.

A terceira diz respeito à sua ação em diferentes estágios da doença.

A quarta questão é quanto à possibilidade de minimizar seu efeito danoso para o intestino, reduzindo a incidência de diarreia.

A quinta seria se a diacereína pode modificar a progressão estrutural da osteoartrite.

Para respondermos estes questionamentos há necessidade de ensaios desenhados adequadamente com medidas de desfecho cuidadosamente selecionadas e uniformizadas.

Anexo 1. Características de Estudos Excluídos

| ESTUDO | RAZÃO PARA EXCLUSÃO |
|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Adami et al. 1985 ¹⁵⁹ | Estudo aberto de 10 semanas em 50 pacientes usando 100 e 50 mg ao dia de diacereína. Escore Jadad 1; Ocultação de alocação D |
| Bogliolo et al. 1991 ¹⁹² | Não é um estudo randomizado O estudo descreve a diacereína na dose de 50 mg ao dia por 1 ano em series de 60 dias alternados com 30 dias sem medicação, comparada a falgobalneoterapia. |
| Carraba et al. 1987 ¹⁶⁰ | Não é um estudo randomizado. O estudo analisa diacereína 100 ao dia num grupo de 31 pacientes com osteoartrite sem definição de junta particular por 4 semanas, outro grupo de 20 pacientes cross over com Naproxeno 500 mg/dia e um terceiro grupo de 20 pacientes fibromiálgicos usando diacereína 100 mg por dia cinco dias na semana por 12 semanas. Escore Jadad 1; Ocultação de alocação D. |
| Delcambre, Taccoen 1994 ¹⁹³ | Não é um estudo randomizado. O estudo avaliou 1221 pacientes com osteoartrite radiológica de quadril, joelho, coluna cervical ou lombar usando diacereína 100 mg ao dia por 3 meses como terapia ou associado com analgésico ou anti-inflamatório não hormonal. escores de Jadad 1; Ocultação de alocação D |
| Delcambre 1996 ¹⁹⁴ | Estudo aberto de 1456 pacientes incluindo a população estudada em artigo prévio do mesmo autor. Escore Jadad 1; Ocultação de alocação D. |
| Fagnani et al. 1998 ¹⁹⁵ | Trabalho randomizado não duplo cego com vários vieses em a seleção dos pacientes e aferição dos desfechos. Escore Jadad 2; Ocultação de alocação D. |
| Kay et al. 1980 ¹⁴⁴ | Estudo aberto de 12 semanas de tratamento com diacereína seguida de placebo em 12 pacientes. |
| Lingetti et al. 1982 ¹⁵⁸ | Estudo não randomizado de um grupo de 20 pacientes que usam placebo por 2 semanas, diacereína 50 mg ao dia por 4 semanas e diacereína 100 mg ao dia por 8 semanas. |
| Louthrenoo et al. 2004 ¹⁶⁴ | Estudo randomizado duplo cego controlado por piroxicam porém não forneceu dados com estimativa de variância adequada para análise com os estudos selecionados nesta revisão. |
| Marcolongo et al. 1988 ¹⁶¹ | Estudo não randomizado de 2 grupos de pacientes divididos por junta acometida. O grupo com coxartrose recebeu diacereína e o grupo com gonartrose recebeu naproxeno por 2 meses seguidos de placebo por 2 meses. |
| Mazzaro et al. 1989 ¹⁹⁶ | Estudo Aberto utilizando em 40 pacientes com osteoartrose de variados segmentos de coluna e articulações que receberam 100 mg ao dia de diacereína por 4 semanas. |

Anexo 2: Ficha de extração de dados dos estudos selecionados**Ficha de Extração de Dados**

| | | |
|------------------|-------|-----|
| Nome do Revisor: | | |
| Autor: | Ano: | ID: |
| Local: | País: | |

| |
|------------------------|
| Métodos |
| Ocultação da Alocação: |
| Mascaramento: |
| Duração: |
| Jadad: |
| Handbook: |

| |
|-------------------------------|
| Participantes: |
| Diagnóstico: |
| Nº. participantes: |
| Idade (média): |
| Sexo (%): F: ___ M: ___ |
| Tempo de diagnóstico (meses): |
| Perdas: |

| |
|------------------------------|
| Critérios de Inclusão |
| |
| Critérios de Exclusão |
| |

| | Tratamento | Controle 1 | Controle 2 | Controle 3 |
|--------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Intervenção(droga, via administração,dose) | | | | |
| Outras drogas usadas | | | | |

Anexo 3: Publicação na Cochrane Library

DIACEREIN FOR OSTEOARTHRITIS

Fidelix TSA, Soares BGDO, Trevisani VF M

This review should be cited as: Fidelix TSA, Soares BGDO, Trevisani VF M. Diacerein for osteoarthritis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.

A substantive amendment to this systematic review was last made on 16 November 2005. Cochrane reviews are regularly checked and updated if necessary.

ABSTRACT

Background: Osteoarthritis (OA) is one of the most prevalent musculoskeletal diseases. Diacerein acts differently from traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) which inhibit prostaglandin synthesis, leading to adverse gastrointestinal effects. It has been proposed that diacerein acts as a slow-acting, symptom-modifying and perhaps disease-structure modifying drug for OA.

Objective: To assess the effectiveness and safety of diacerein for treatment of OA in adults with peripheral or axial osteoarthritis according the American College of Rheumatology and/or EULAR diagnostic criteria.

Search strategy: We searched MEDLINE (1966-2004), EMBASE (1980-2004), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), The Cochrane Library, Issue 3, 2004, and LILACS(1982-2004) and hand searched reference lists of published articles. Pharmaceutical companies and authors of published articles were contacted. There was no language restriction.

Selection criteria: Randomized controlled trials (RCT) or quasi-RCTs of placebo-controlled and comparative studies of diacerein in adults with primary or secondary OA fulfilling the American College of Rheumatology (ACR) criteria were eligible for inclusion. The main criteria for exclusion was evidence of secondary disease.

Data collection and analysis: Data abstraction and quality assessment was performed independently by three investigators according to predetermined criteria and the results were compared to determine the degree of agreement. Quality evaluation was done using Cochrane Handbook Criteria, Jadad and Schultz scores. Continuous outcome measures were pooled using weighted mean differences (WMD). Dichotomous outcome measures were pooled using random effects model and results were expressed as relative risks (RR).

Main results:

Collectively, the seven identified studies including 2069 participants demonstrated a small, consistent, beneficial effect of diacerein in the treatment of OA. When compared to placebo, pain on a visual analog scale (0-100 mm) was evaluated in 1228 participants and showed a statistically significant difference in favour of diacerein WMD - 5.16 (95%CI -9.75, -0.57) with an absolute change of 5 points on the scale; but the heterogeneity analysis result was important (P=0.04). When analysed separately by hip OA and knee OA, no difference was detected.

According to the Lequesne Impairment Index for function, 1006 participants evaluated did not have improvement in the whole group or in the subgroup analysis with homogeneity in all results (P>0.10). For hip OA, three studies showed a WMD -0.21 (95%CI -0.82, 0.40). For knee OA, two studies showed WMD -0.95 (95%CI -2.64, 0.74). The summary WMD was -0.29 (95%CI -0.87, 0.28).

Two long-term studies, one evaluating hip OA and another evaluating knee OA, analysed structural progression with radiographic measurements of joint space. In hip OA, there was statistical significant slowing of progression in contrast with knee OA that did not demonstrate this reduction. However, the overall effect was very different between studies (P=0.04 for hip OA and P= 0.85 for knee OA).

The most frequent adverse event was diarrhea. 459 participants among 1083 participants that received diacerein (42%) were affected. 18% in the treatment group compared with 13% in the placebo group withdrew due to adverse events.

Reviewers' conclusions: There is 'gold' level evidence that diacerein has a small, consistent benefit in improvement in pain. Further research is necessary to confirm the short and long-term effectiveness and toxicity of diacerein therapy in OA.

BACKGROUND

Osteoarthritis (OA) is the most common joint disorder in the world. In Western populations, radiographic evidence of OA occurs in the majority of people by 65 years of age and in about 80% of those aged over 75 years. In the USA, it is second only to ischemic heart disease as a cause of work disability in men over 50 years of age, and accounts for more hospitalizations than rheumatoid arthritis (RA) each year ([Hochberg 2003](#)).

Despite this public health impact, OA remains an enigmatic condition to the epidemiologist. Consensus has only recently emerged as to its definition; the etiology, clinical features and natural history remain the subject of intense investigation and the generation of effective preventive strategies appears a more attainable goal ([Hochberg 2003](#)).

Today, more precisely in the last two decades, the concept of OA is accepted as an age-related dynamic reaction pattern of a joint in response to insult or injury. All tissues of the joint are involved, although the loss of articular cartilage and changes in adjacent bone remain the most striking features. In this regard, OA represents failure of the joint as an organ, analogous to renal or cardiac failure, and the pathological observations in advance to disease are as much a product of attempted repair as of the primary insult or damage that contributed to initiation of the process ([Hochberg 2003](#)). The definition for OA according to the American College of Rheumatology summarizes this idea: "a heterogeneous group of conditions that lead to joint symptoms and signs which are associated with defective

integrity of articular cartilage, in addition to related changes in the underlying bone at the joint margins" ([Altman 1986](#)). In spite of the heterogeneity of OA, the symptom of pain is the main aspect of the disease and radiologic changes are visible at an early stage, even before the symptom of pain is present.

The ACR uses the evaluation of hand, hip and knee in its criteria for diagnosing OA ([Altman 1986](#); [Altman 1990](#)). OA can be classified as primary or secondary. Sometimes it is difficult to distinguish both forms, but for purpose of this work we are considering only the primary form (idiopathic) because there was no retrieved study including secondary osteoarthritis. It is possible to classify the OA according to the joint involved. There may be mono, oligo or polyarticular OA and, in each joint, according to the part affected: lateral, medial or patellofemoral compartments in the knee; pole superior, pole medial or concentric in the hip, interphalangeal and/or thumb base and in the spine, apophyseal joints or intervertebral disc disease. According to specific features we can have: inflammatory osteoarthritis, erosive osteoarthritis, atrophic or destructive osteoarthritis, and OA with chondrocalcinosis.

Established individual risk factors include:

- heredity (mainly for polyarticular forms with hands involvement)
- obesity (mainly for knee OA),
- hypermobility
- mechanical factors such as trauma
- joint shape
- occupation, sports and leisure physical activity

A new understanding of pathogenetics of the OA brings new ideas about new treatment possibilities. Nowadays, OA is not considered a degenerative cartilage disease, but a biomechanical and biochemical inflammatory disease of the entire joint. This brings the possibility of using medicines with potential for structural modification. With this objective there is some research evaluating enzyme inhibitors, cytokine blockers and nutritional supplements. In general, the therapy of OA includes pharmacological, non-pharmacological and surgical ones. Pharmacological therapies include topical agents, oral (systemic) agents, adjunct therapies, nutraceuticals and investigational therapies.

Possible structural, disease-modifying agents in OA are glucosamine, degradative enzyme inhibitors, e.g. tetracyclines, specific metalloproteinases inhibitors, bisphosphonates, diacerein, cytokine inhibitors and cartilage repair. Although some drugs and/or compounds have been available for several decades, and are integrated as standard practice in some countries, their efficacy was far from being demonstrated until the last decade. In fact, revision of the registration of drugs by health authorities in various European countries in the 1990s resulted in the establishment of appropriate clinical trials for both available drugs (such as avocado extract) and drugs in development at that time (such as diacerein). This position of the health authorities has greatly facilitated improvement in our knowledge of the level of evidence and the characteristics of the observed treatment effect of these drugs (onset of action, carry-over-effect) ([Hochberg 2001](#)).

Diacerein, specifically its active diacetyl derivative, rhein, is an interleukin-1 inhibitor. Rhein is an anthraquinone found in plants of the genus *Cassia* and has moderate anti-inflammatory and analgesic activity and weak laxative effects ([Spencer 1997](#)). In animal and in vitro human experiments, rhein demonstrated properties of inhibition of interleukin-1 beta, inhibition of collagenase expression, reduced fibrinolytic activity in synovial fluid and synovial fibroblasts, inhibition of superoxide anion production, lysosomal enzyme release and chemotaxis ([Berdah 1993](#); [Boittin 1993](#); [Cruz 1996](#); [Del Rosso 1990](#); [Mian 1987](#)). There was improvement of OA induced in animal models when treated with diacerein ([Mazières 1993](#); [Mazières 1996](#)). Unlike non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) which inhibit prostaglandin synthesis, diacerein stimulates or does not affect prostaglandin synthesis, with no prejudice to gastric mucosal ([Petrillo 1991](#)) or renal function ([La Villa 1989](#)).

Since 1982 ([Lingetti 1982](#)), trials have been done to show the effects of diacerein in the OA. In 1992, diacerein received licensing approval in France for the symptomatic treatment of osteoarthritis, and the drug has been marketed since September 1994.

On the strength of these trials, diacerein has been proposed as slow-acting, symptom modifying and perhaps disease/structure modifying drug for OA. Studies with diacerein have to be reviewed in order to confirm the effectiveness of this drug and whether it has less side effects than most currently available treatments.

OBJECTIVES

To assess the effectiveness and safety of diacerein for treatment of OA. The following hypotheses were tested:

- a) Treatment with diacerein is effective for OA;
- b) Treatment with diacerein is safe for OA.

CRITERIA FOR CONSIDERING STUDIES FOR THIS REVIEW

Types of studies

All eligible randomized controlled trials (RCT) or quasi-randomized clinical trials (QRCT) were included in this review.

Types of participants

All adults (age 18 years and older) with a diagnosis of either primary or secondary OA at any site, including the axial and peripheral skeleton, fulfilling the American College of Rheumatology (ACR) criteria ([Altman 1986](#); [Altman 1990](#)). Primary OA is any OA where a definite etiology (cause) is not found. Secondary OA is where a definite cause can be found; for example trauma, obesity or hypermobility.

The main criteria for exclusion was evidence of secondary disease, inflammatory or metabolic rheumatic disease, osteonecrosis and previous intraarticular injection, surgery during the three months prior to inclusion in the study, use of "conventional", "nonconventional",

or "alternative treatments", that can potentially have serious effects on the results of a study. Co-morbidities such as hepatic or renal insufficiency or severe intestinal disturbers that can prejudice safety evaluation of diacerein were also excluded.

Types of intervention

Studies comparing diacerein, any dose, to:

- Another active pharmacological intervention, such as other slow-acting modifying symptoms drugs (SYSADOAs).
- Placebo.

Types of outcome measures

Primary:

The primary measure of effectiveness is pain relief, as suggested by the third conference of Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) (Bellamy 1997). The core OMERACT measures for hip, knee and hand osteoarthritis include:

- Pain
- Physical function
- Patient global assessment
- Joint imaging (for studies of one year or longer)
- Health related quality of life measure
- Physician global assessment

According to OMERACT 3 (Bellamy 1997) with its last review in the OMERACT 6 (Pham 2003) in order to evaluate these outcomes, standardized, validated instruments such as visual analogic scale (VAS) (Carlsson 1983), pain scale included in the Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index (WOMAC) (Bellamy 1988) and the Lequesne Functional Severity Index (Lequesne 1987) are recommended.

Secondary:

Secondary outcomes include:

- Inflammation
- Stiffness
- Performance-based measures, tenderness, time to surgery (osteotomy and arthroplasty of the knee), number of flares, and biologic markers
- Death
- Hospitalizations

Safety and side effects

Data were sought for the number of withdrawals overall and number of people with side effects (gastrointestinal, renal, cardiac, allergic, haematological).

SEARCH STRATEGY FOR IDENTIFICATION OF STUDIES

See: [Cochrane Musculoskeletal Group](#) search strategy

1. Electronic databases: there was no restriction with regard to language or date of publication.

• A specific search phrase for diacerein in OA was developed:

- #1 Osteoarthritis OR Osteoarthritic OR Osteoarthrosis OR Degenerative Arthritis OR Arthrosis
- #2 Diacerein OR Diacerhein OR Rhein OR Anthraquinones OR Diacetylrhein OR ART 50
- #3 #1AND #2

This search is associated with a phrase of identification of RCTs or QRCTs specific for each database, except for the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) which is specific for this design of study. The search strategy was that from Dickersin (Dickersin 1994), modified by the Cochrane Musculoskeletal Group. The following electronic databases were included:

- CENTRAL (2004 - Issue 3)
- LILACS (1982-2004)
- EMBASE (1980-2004)

â[™] MEDLINE (1966-2004)

2. References of the published literature.
3. Personal communication - with the authors of the published articles and experts in the area, asking for non published relevant articles.
4. Contact with the pharmaceutical industry about the development of the product (Negma -Lerads/TRB Pharma).
5. Hand searching in abstracts of conferences in rheumatology were searched since 2000 until 2005, at EULAR and ACR meetings.

METHODS OF THE REVIEW

Three reviewers (TSAF, VFMT and BGOS) independently reviewed the references found with the search strategy and applied the inclusion criteria. Differences in the evaluation were resolved by consensus and, if necessary, one independent researcher was requested to make the final decision. There was not important disagreement among the three reviewers, and the Kappa test was not done. The excluded studies were described with the reason clearly stated.

Quality Assessment

The quality of the selected studies was independently evaluated, according to the following:

â[™] The Cochrane Handbook Criteria ([Alderson 2004](#)), classifying the studies according their bias risk as low, middle or high (A, B, or C).

â[™] The validated tool introduced by Jadad ([Jadad 1996](#)) and Schultz ([Schultz 1995](#)) was also modified to determine an overall quality score to each selected study. This tool considers the basis of randomization, adequate concealment of randomization, degree of blinding, use of intention to treat analysis and description of dropouts and withdrawals. Each item receives one point if the answer is positive. In addition, a point can be deducted if either the randomization or the blinding/masking procedures described are inadequate.

Differences between data extraction and the assessment of the quality was discussed, decisions documented and, if necessary, the author of the studies was contacted to resolve doubts. Dr Michel Lequesne was asked for total data from base line table for adequate comparison between groups and outcomes evaluation with respective number of patients evaluated at the end point, in order to clarify if ITT analysis was correctly done. Dr. Michel Lequesne responded and suggested contacting the Negma Lerads Laboratories. Dr. Maxime Dougados was contacted for give us data about outcome measurements in SMD (standardised mean difference) but he did not answer the e-mails. Dr. Jean-Pierre Pelletier was contacted by e-mail and fax asking for data in SMD and he responded by fax suggesting to conduct the questions to Negma-Lerads. Negma-Lerads laboratories (Dr. Povvedini) were contacted by e-mail and did not send the data requested.

The following was extracted from each study:

â[™] General Information: published or not, title, authors, contact address, country, resource, publication year, duplication of the publishing, sponsor.

â[™] Characteristics of the study: design, length, randomisation and method, allocation procedure, blinding (patients, administrator care and outcome appraiser), allocation check and how many centres were involved in the study.

â[™] Intervention: placebo inclusion, number of participants of each arm, with doses and length of treatment.

â[™] Participants: number, age, criteria for diagnosis, inclusion and exclusion, baseline characteristics and similarity of these data between comparison groups, sex, history and setting.

â[™] Outcomes: all outcomes reported in papers were described mainly related to efficacy and safety, using continuous and/or dichotomous data.

â[™] Results: some details about drop-outs and important observations were described, as if intention to treat analysis was done.

Data Analyses

Analysis compared diacerein, usual dose (100 mg-day) and alternative doses (50 mg-day and 150 mg-day) with placebo and diacerein usual dose was compared with other drugs. Comparable data and were pooled and data analysis was undertaken using RevMan 4.2 software.

For dichotomous outcomes, results were expressed as a relative risk (RR); that is, the proportion of events in the treatment group in relation to the proportion of events in the control group, with the 95% confidence intervals. When overall results were statistically significant, the number needed to treat (NNT) or the number needed to harm (NNH) were also calculated. The NNT is the number of patients that need to be treated with the intervention to prevent an event. The NNT was calculated for the outcomes radiographic progression and adverse effects at relevance tables. Data were analysed and presented primarily using a random-effects model ([Der Simonian 1986](#)).

Continuous outcomes were analysed according to weighted mean differences (WMD).

Heterogeneity in the results of the meta-analysis was assessed both by inspection of graphical presentations (funnel plot) ([Egger 1997](#)) and by calculating a chi-square test defining as significant $P < 0.1$. Funnel plot graphs were done for the outcomes pain in 0-100 VAS scale and function by Lequesne impairment index for the studies comparing diacerein to placebo. Possible reasons for heterogeneity are: different populations, interventions, assessments of outcomes and methodological problems. A sensitivity analysis was conducted in order to evaluate the reason for the heterogeneity of the first meta-analysis graph that compared diacerein to placebo for the VAS for pain. When possible, subgroup analysis was done, as follows:

- â™™ Different doses of diacerein
- â™™ Hip OA versus knee OA versus spine OA versus hand OA.
- â™™ Different functional class of OA at the beginning of the study.

We considered all studies with intention to treat analysis (ITT), collecting data from the authors if necessary.

Grading of Evidence

The grading system described in the 2004 book Evidence-based Rheumatology ([Tugwell 2004](#)) and recommended by Musculoskeletal Group as described below was performed.

Platinum - A published systematic review that has at least two individual controlled trials each satisfying the following:

- Sample sizes of at least 50 per group - if these do not find a statistically significant difference, they are adequately powered for a 20% relative difference in the relevant outcome.
- Blinding of patients and assessors for outcomes.
- Handling of withdrawals > 80% follow up (imputations based on methods such as Last Observation Carried Forward (LOCF) are acceptable).
- Concealment of treatment allocation.

Gold - At least one randomised clinical trial meeting all of the following criteria for the major outcome(s) as reported:

- Sample sizes of at least 50 per group - if this do not find a statistically significant difference, they are adequately powered for a 20% relative difference in the relevant outcome.
- Blinding of patients and assessors for outcomes.
- Handling of withdrawals > 80% follow up (imputations based on methods such as LOCF are acceptable).
- Concealment of treatment allocation.

Silver - A randomised trial that does not meet the above criteria. Silver ranking would also include evidence from at least one study of non randomised cohorts that did not receive the therapy, or evidence from at least one high quality case-control study. A randomised trial with a 'head-to-head' comparison of agents would be considered silver level ranking unless a reference were provided to a comparison of one of the agents to placebo showing at least a 20% relative difference.

Bronze - The bronze ranking is given to evidence if at least one high quality case series without controls (including simple before/after studies in which patients act as their own control) or if the conclusion is derived from expert opinion based on clinical experience without reference to any of the foregoing (for example, argument from physiology, bench research or first principles).

Clinical relevance tables

Clinical relevance tables were compiled under Additional Tables to improve the readability of the review. For dichotomous outcomes, the number needed to treat is calculated from the control group event rate and the relative risk using the Visual Rx NNT calculator ([Cates 2003](#)). This was done for the main outcome measured in dichotomous data, radiographic progression, and for the main adverse effect - diarrhea. Continuous outcome data is also presented under additional tables. Absolute benefit is calculated as improvement in the intervention group minus the improvement in the control group, in the original units. Relative difference in the change from baseline is calculated as the absolute benefit divided by the baseline mean of the control group. These tables were done for the main outcomes and comparisons, pain on a VAS scale 0-100 mm and function, measured by the Lequesne impairment index.

DESCRIPTION OF STUDIES

Results of Search Strategy:

The MEDLINE (Pub Med) search strategy (1966-2004) resulted in a total of 72 citations. From these 72 citations, 06 RCT were identified. The EMBASE search strategy (1980-2004) identified 144 citations. From these 144 citations, no additional RCTs were identified. The LILACS database (1982-2004) had no reference about diacerein, and Cochrane Central Register showed 17 references, with no additional RCTs. Finally, from conference meetings, was selected one poster presented at 11 th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress, after contact with a pharmaceutical company (TRB Pharma). A total of 7 studies were included after a good overall agreement between the three investigators (TSAF, VFMT AND BGOS) in terms of their abstraction from the 7 RCTs. The degree of concordance was 90% overall. Consensus was reached on the discrepancies.

The 7 identified studies are listed in the included characteristics Table. The years of publication range from 1994 to 2004. All were double-blind, randomized parallel-group trials and contained a total of 2069 adult subjects with a mean age of 60 (± 16) years. A total of 1083 subjects were randomized to treatment with diacerein and 986 were randomized to the comparator groups (NSAIDs or placebo or other symptoms modifying slow-acting drugs for OA). The country of origin included France ([Lequesne 1998](#); [Nguyen 1994](#); [Dougados 2001](#); [Pham 2004](#); [Chantré 2000](#)), UK ([Pham 2004](#)), Canada ([Pelletier 2000](#)), Israel ([Pelletier 2000](#)), China ([Tang 2004](#)). Five of the seven studies compared diacerein to placebo ([Dougados 2001](#); [Lequesne 1998](#); [Pelletier 2000](#); [Pham 2004](#); [Nguyen 1994](#)), two compared diacerein to other symptom-modifying slow-acting drugs for OA - Harpadol and the hyaluronic acid compound NRD101 ([Chantré 2000](#); [Pham 2004](#)), two compared diacerein to NSAIDs tenoxicam ([Nguyen 1994](#)) and diclofenac ([Tang 2004](#)), and only one compared diacerein given in

combination with NSAID versus placebo ([Nguyen 1994](#)). The method of administration of diacerein was oral and quite similar in the studies (50 mg capsules). The dosage used was 100 mg per day (two 50 mg capsules). In one study ([Pelletier 2000](#)), diacerein was given in 50 mg and 150 mg doses.

Knee and hip joints were evaluated in the selected studies. There was no study that evaluated OA in other segments other than the knee or hip. In two studies, only the hip joint was evaluated ([Nguyen 1994](#); [Dougados 2001](#)). The knee was evaluated in three RCTs ([Pelletier 2000](#); [Pham 2004](#); [Tang 2004](#)), and in two RCTs ([Chantre 2000](#); [Lequesne 1998](#)) both the knee and hip were evaluated. The total number of joints evaluated was 899 hips and 1170 knees.

Subjects with primary OA were evaluated in all studies, and radiographs of the target joint were obtained in six of the seven studies. The classification of the OA was based on valid criteria defining OA clinical and radiographically, as American College of Rheumatology Criteria, Lequesne criteria, EULAR criteria and Kellgren and Lawrence radiographic graduation of OA.

The duration of the studies was two months to three years. In four studies ([Chantre 2000](#); [Dougados 2001](#); [Nguyen 1994](#); [Pelletier 2000](#)), the duration of disease was mentioned and the mean was 6 years. All the studies were multi-centre. The characteristics of the studies were listed below:

Mean duration -9.7 months

Mean randomized subjects- 295

Mean drop outs -75.8

All studies were supported in part or totally by pharmaceutical laboratories (Arkopharma, Negma - Lerads, Aventis)

The outcome variables included (number of RCTs):

Pain score in a 100 mm VAS scale (6)([Pelletier 2000](#); [Pham 2004](#); [Lequesne 1998](#); [Nguyen 1994](#); [Chantre 2000](#); [Dougados 2001](#))

Lequesne Index of Functional Impairment (5)([Pham 2004](#); [Lequesne 1998](#); [Nguyen 1994](#); [Chantre 2000](#); [Dougados 2001](#))

Radiographic evaluation with Joint Space Width (2)([Dougados 2001](#); [Pham 2004](#))

Handicap on a 100 mm VAS Scale (1)([Pelletier 2000](#))

Pain on walking 20 m in a 100 mm VAS scale (1)([Tang 2004](#))

WOMAC Index (2)([Tang 2004](#); [Pelletier 2000](#))

SF36 (1)([Tang 2004](#))

Analgesic Intake (5)([Tang 2004](#); [Dougados 2001](#); [Nguyen 1994](#); [Chantre 2000](#); [Lequesne 1998](#))

Total Joint Replacement (1)([Dougados 2001](#))

Effusion or swelling of soft tissue (1)([Tang 2004](#))

Tenderness on palpation(1)([Tang 2004](#))

Joint Mobility measured by a goniometer (1)([Pelletier 2000](#))

Duration of morning stiffness(1)([Pelletier 2000](#))

Global Efficacy judged by investigator(3)([Pham 2004](#); [Chantre 2000](#); [Lequesne 1998](#); [Tang 2004](#))

Global Efficacy judged by patient (5)([Pham 2004](#); [Nguyen 1994](#); [Lequesne 1998](#); [Tang 2004](#); [Pelletier 2000](#))

Overall safety evaluation was done separately in all studies. Questions about adverse effects were performed at each visit and the investigator had to express an opinion about the relationship of the adverse effect to the study treatment.

METHODOLOGICAL QUALITY

The quality of the selected studies was independently evaluated by the three reviewers according to the following:

•TM The Cochrane Handbook Criteria ([Alderson 2004](#)), classifying the studies according their bias risk as low, middle or high (A, B, or C).

•TM The validated tool introduced by Jadad ([Jadad 1996](#)) and Schultz ([Schultz 1995](#)) was used as described above.

According to the Cochrane Handbook Criteria, three studies were classified as A ([Dougados 2001](#); [Pelletier 2000](#); [Pham 2004](#)) and had adequate allocation concealment; three studies were classified as B ([Tang 2004](#); [Nguyen 1994](#); [Lequesne 1998](#)) and had inadequate allocation concealment; one study was classified as C and had not described allocation method ([Chantre 2000](#)).

According to Jadad Scale, the score was 5 in four studies([Chantre 2000](#); [Dougados 2001](#); [Pelletier 2000](#); [Pham 2004](#)), 4 in one study ([Nguyen 1994](#)) because the randomization procedure was not described, and 3 in two studies ([Lequesne 1998](#); [Tang 2004](#)) because there was no reference about the randomization and double-blinded procedures.

There were some problems with these RCTs. For example, there was a lack of standardization of the OA diagnosis and a lack of standardization of outcome assessment. The methods used for ensuring blinding of subjects and investigators, as well as randomising subjects to treatment groups were usually not provided. Sample size calculations were provided in five RCTs ([Pham 2004](#); [Dougados 2001](#); [Nguyen 1994](#); [Pelletier 2000](#); [Chantre 2000](#)). Although intention-to-treat analysis had been described in six studies, it was modified or inadequate in four ([Lequesne 1998](#); [Tang 2004](#); [Pelletier 2000](#); [Chantre 2000](#)). The authors were contacted but there was no answer about it. Pre-randomization inclusion and exclusion criteria were provided by all seven RCTs but were not explained adequately.

In one study (Dougados 2001), eighteen patients from placebo group and twenty two patients from diacerein group did not have joint space narrow at their radiographs at the baseline table.

The grading of evidence (ribbon system) for this review is platinum because includes seven studies described as randomized controlled trials. By outcome, pain and structural modification scored 'gold'.

RESULTS

The results assigned here were that ones important to emphasize to provide conclusions about the intervention studied. This systematic review contains 64 graphs and that ones with validated outcomes to evaluate diacerein in OA are described.

1-Diacerein compared to Placebo: Comparison 1

- Outcome 1. Visual Analog Scale for Pain (0-100 mm); 1228 participants from five studies: (Nguyen 1994; Dougados 2001; Lequesne 1998; Pelletier 2000; Pham 2004).

The summary WMD (random effect) was -5.16(95% CI -9.75, -0.57) and heterogeneity analysis with $P=0.04$. The study that included knee and hip OA at the same analysis (Lequesne 1998) demonstrating WMD -11.60 (95% CI -18.98, -4.22) was the main reason for this heterogeneity. Subgroup analysis was performed according to the joint involved, with reduction of heterogeneity; for hip OA, 653 participants showed WMD -3.37 (95% CI -11.12, 4.37) and for knee OA 404, participants showed WMD -4.04 (95% CI -11.78, 3.70). Test for heterogeneity in both subgroups showed $P=0.10$.

The reasons that could explain this heterogeneity were the use of NSAIDs as rescue medications in two studies (Dougados 2001; Pham 2004) and the short term studies included together with long-term studies (Dougados 2001; Pham 2004) according to sensitivity analysis. The analysis of the three studies classified as having the best allocation concealment (Dougados 2001, Pelletier 2000, Pham 2004) showed heterogeneity. The exclusion of the studies that permitted the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs as rescue and more uniformity of patients at baseline table included only two studies (Nguyen 1994; Pelletier 2000) and showed homogeneity. When we analysed the two studies with adequate allocation concealment and long-term duration that permitted NSAIDs as rescue the results showed homogeneity. In spite of this heterogeneity, the value of I^2 around 60%, according to Higgins (Higgins 2003), is not too high to compromise the effectiveness of diacerein in OA treatment.

- Outcome 2. Lequesne Impairment Index (0-24 points scale); 1006 participants from four studies: (Lequesne 1998; Nguyen 1994; Dougados 2001; Pham 2004).

This analysis was divided in subgroups where the heterogeneity analysis was: hip OA $P=0.53$ with 723 participants with WMD -0.21(95% CI -0.82, 0.40) and knee OA $P=0.64$ with 283 participants with WMD -0.95 (95%CI -2.64, 0.74).

The summary WMD (random effects) was -0.29 (95% CI -0.87, 0.28).

- Outcome 6. WOMAC (total) ; 234 participants from one study: (Pelletier 2000)

This analysis included only one study with 234 participants and the WMD (random effect) was -20.00(95% CI -33.38, -6.62). It is worthwhile noting that all WOMAC domains (pain, stiffness, and physical function) reached statistical significance.

- Outcome 11. Radiographic Progression (JSN (joint space narrowing) over 0.50 mm during the study period); 616 participants of twostudies: (Dougados 2001;Pham 2004).

The summary RR (random effect) was 0.85 (95% CI 0.72, 0.99).

- Outcome 12. Total Hip Replacement; 521 participants of one study (Dougados 2001).

The summary RR (random) was 0.73 (95% CI 0.50, 1.08).

2-Diacerein compared to Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs): Comparison 2

Two RCTs (Nguyen 1994; Tang 2004) with 150 and 184 participants respectively, compared diacerein to NSAIDs, but they evaluated different outcomes except analgesic intake.

- Outcome 1. Visual Analog Scale for Pain (0-100 mm); 150 participants from one study:(Nguyen 1994).

The summary WMD (random effect) was 2.00 (95% CI -6.48 , 10.48).

- Outcome 3. WOMAC subscore (Physical Function); 184 participants from one study:(Tang 2004).

The summary WMD (random effect) was -12.28 (95% CI -73.01 , 48.45).

- Outcome 5. Analgesic Intake; 293 participants of two studies: (Nguyen 1994; Tang 2004)

The summary WMD (random effects) was -7.05 (95% CI -22.46 , 8.36). The important heterogeneity detected was determined by the use of NSAIDs as rescue medication and inadequate intention to treat analysis in one study ([Tang 2004](#)).

3-Diacerein + NSAIDs compared to Placebo: Comparison 3

- Outcome 1. Visual Analog Scale for Pain (0-100 mm); 138 participants from one study: ([Nguyen 1994](#)).

The summary WMD (random effects) was -16.00 (95%CI -23.36 , -8.64).

- Outcome 2. Lequesne Impairment Index (0-24 points scale); 138 participants from one study:([Nguyen 1994](#)).

The summary WMD (fixed effects) was -2.10 (95%CI -3.42 , -0.78).

4- Diacerein compared to other Symptom Modifiers Slow Action Drugs for Osteoarthritis (SYSADOAs): Comparison 4

Two RCTs ([Pham 2004](#); [Chantre 2000](#)) with 338 participants analysed two drugs as SYSADOAs: NRD 101 (a new hyaluronic acid high-molecular weight (1.900 kDa) polysaccharide) intra-articular for 12 months and Harpadol or devil's claw (perennial south African herbaceous plant with anti-inflammatory and analgesic effects attributed to its iridoid glycoside) for four months.

In separate subgroup analyses, results were not statistically significantly different in the following outcomes: pain on a visual analog scale (0-100 mm), Lequesne impairment index, global efficacy assessment by patient, painful days in the previous month and radiographic progression.

5-Diacerein 50 mg/day compared to Placebo: Comparison 5

One RCT([Pelletier 2000](#)) with 250 participants did not show significant differences between diacerein 50 mg/day and placebo when primary and secondary efficacy outcomes were evaluated (Visual Analog Scale for Pain (0-100 mm)); WOMAC total and subscores; handicap in VAS Scale 0-100 mm).

6- Diacerein 150 mg/day compared to Placebo: Comparison 6

- Outcome 1. Visual Analog Scale for Pain (0-100 mm); 244 participants from one study: ([Pelletier 2000](#)).

The summary WMD (random effects) was -3.40 (95%CI -8.83 , 2.03).

- Outcome 2. WOMAC; 244 participants from one study: ([Pelletier 2000](#)).

The summary WMD (random effects) was -12.40 (95% CI -24.78 , -0.02).

It was noted that diacerein 150 mg/day caused more adverse effects, mainly diarrhea at the beginning of the treatment . 18.9% from 122 participants discontinued the study, 53.3% due to diarrhea.

- Safety of Diacerein:

In 1083 patients using diacerein, six comparisons demonstrate that diarrhea were present in 459 patients, a rate of about 42%. The severity of diarrhea was mild-to-moderate and occurred within the first two weeks of the treatment. Diarrhea was the most frequent cause of drop outs among all comparison groups.Three studies related the number of dropouts caused by diarrhea:

[Pelletier 2000](#): 18 out of 359 patients (5%), [Nguyen 1994](#): 5 out of 142 patients (3.5%) and [Dougados 2001](#): 31 out of 255 patients (12%). Withdrawals due to all adverse events was 18% in the diacerein group and 13% in the placebo group, a difference of 5%. Withdrawals due to inefficacy were 16% and 24% in the diacerein and placebo groups respectively.

There was no difference between diacerein and placebo in terms of upper gastrointestinal symptoms. The second most prevalent adverse effect without clinical relevance was discoloration of urine (25% in the diacerein group versus 1.7% in the placebo group). It should be noted that this effect does not disturb renal function. Allergic events affecting skin (pruritus, rash) were more frequent in diacerein groups (26%).

DISCUSSION

Osteoarthritis (OA) is the most prevalent and costly form of musculoskeletal diseases. Several approaches have been investigated for the medical treatment of OA, including drug and non-drug therapies of which non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) have been largely recommended for the control of symptoms; nevertheless, major gastrointestinal complications occur, especially in the elderly (where OA is more prevalent).

Osteoarthritis was previously considered a 'degenerative disease', the inevitable accompaniment of ageing, with 'wear and tear' the principle pathogenetic mechanism. Now, OA is increasingly viewed as a metabolically active, dynamic process including both destruction and repair, which may be triggered by a variety of biochemical as well as mechanical insults.

Based on an increase in our understanding of pathogenetic mechanisms underlying damage to tissue of the OA joint, pharmacological agents have been developed whose main mechanism of action is aimed at inhibition of matrix-degrading enzymes, such as collagenase, gelatinase, or stromelysin; or inhibition of cytokines, such as TNF- α or interleukin-1 β , or signaling pathways involved in the synthesis of such cytokines ([Brandt 2003](#)). Diacerein has been shown to inhibit, in vitro and in vivo, the production and the activity of interleukin-1 and the secretion of metalloproteases, without affecting the synthesis of prostaglandins ([Boittin 1993](#) ; [Moore 1998](#); [Pelletier 1998](#); [Pelletier JP](#)

1998).

This review sought to investigate the effectiveness and safety of diacerein by pooling the results of individual trials. When compared to placebo, pain on a visual analog scale (0-100 mm) was evaluated in 1228 participants and showed a statistically significant difference in favour of diacerein; but the heterogeneity analysis result was important ($P=0.04$). The subgroup analysis, for knee OA and hip OA clarified the difference, and showed an absence of effectiveness. One study (Lequesne 1998) included in this meta-analysis that had knee and hip OA in the same group influenced the summary positive effect with its positive effect (WMD -11.60 (95% CI -18.98, -4.22)). This heterogeneity, with an I^2 value around 60%, is considered moderate. The WOMAC total as well as subdomain scores in pain, stiffness and function were statistically significant, indicating a small, consistent beneficial improvement in pain.

According to the Lequesne Impairment Index, 1006 participants evaluated did not have improvement in the whole group or in the subgroup analysis with homogeneity in all results ($P>0.10$). For hip OA three studies (Lequesne 1998; Nguyen 1994; Dougados 2001) showed WMD -0.21 (95%CI -0.82, 0.40). For knee OA, two studies (Pham 2004; Lequesne 1998) showed WMD -0.95 (95%CI -2.64, 0.74). The summary WMD was -0.29 (95%CI -0.87, 0.28).

Two long-term studies (Dougados 2002; Pham 2004), the first one evaluating hip OA and the second one evaluating knee OA, analysed structural progression with radiographic measurements of joint space. In hip OA, there was statistical significant slowing of progression in contrast with knee OA that did not demonstrate this reduction. However, the overall effect was very different between studies ($P=0.04$ for hip OA and $P=0.85$ for knee OA).

Two studies (Nguyen 1994; Tang 2004) analysed diacerein compared with NSAIDs and did not demonstrate a significant difference between the two interventions. The studies were heterogeneous and the results were expressed with very large confident intervals. It was not possible to pool the results of the studies because they used different outcomes. In addition, they evaluated different joints: knee (Tang 2004) and hip (Nguyen 1994) for a short period (mean of 2.5 months) and in one of them (Tang 2004), ITT analysis was not done.

The study that associated diacerein and NSAID in order to compare them to placebo (Nguyen 1994) showed better results in the former group in all outcomes, in spite of its very short (eight weeks) duration.

Other Symptom Modifiers, Slow-Action Drugs (SYSADOAs) were compared to diacerein in a subgroup analysis evaluating knee OA for one year (Pham 2004), and knee or hip OA for four months (Chantre 2000). There was no difference between the groups.

One study analysed diacerein in different doses: 50 mg/day and 150 mg/day (Pelletier 2000). There is no evidence of effectiveness for the use of diacerein 50 mg/day as demonstrated in this four month study when compared with placebo.

The same study (Pelletier 2000) used diacerein 150 mg/day and the comparison with placebo showed small effect in some outcomes (WOMAC total and WOMAC subscore stiffness) and no effect in the other ones (handicap, WOMAC subscores for pain and physical function, and visual analogue scale for pain (0-100 mm)).

In short, seven double-blinded, randomized controlled clinical trials were included in this meta-analysis and have demonstrated a mild beneficial effect of diacerein on the clinical signs or symptoms of OA. Diacerein has been described as a long-acting drug, with symptomatic effects appearing four weeks after beginning treatment (Linguetti 1982; Marcolongo 1988). According to this review, these effects showed a favourable trend after combining the results in a meta-analysis.

According to previous studies of drug's profile, the risk/benefit ratio of diacerein for the patient is better than that of NSAIDs (Petrillo 1991). This is important mainly because an elderly population is subject to multiple drug treatments and the effects of NSAIDs are dangerous in a long-term administration (Bellary 1991). But in contrast, diacerein has an important side effect noticed in all RCTs: the rate of reported diarrhea was over 40%; however, the dropout rate as a result was fairly low at between 3% and 12%. The RCTs here described underscore a mild effect of diacerein in the main symptoms of OA, and the possibility of retardation of structural damage and total prosthesis surgery of hip but not in knee. It is important to emphasize that diarrhea is the main limiting factor for its prescription.

According to the grading system proposed in the book 'Evidence-based Rheumatology' (Tuqwell 2004), this review can be classified as platinum, providing good evidence for a mild effectiveness for diacerein in the treatment of osteoarthritis.

The application of rigorous methodologies is very important when designing and conducting OA clinical trials. This systematic review showed problems mainly related to uniform outcomes measurement, ITT analysis and randomization and allocation concealment methods. It is recommended that future studies should use standardized, randomized controlled trials following the model established by the Consort Statement (Moher 2001).

More studies are needed to determine if diacerein therapy over the long-term is really effective and safe and whether it does indeed reduce structural damage in the hip as well as in knees, hands and spine. It is important to design studies where the outcomes could be more uniform and really provide precise information about the course of the disease without so many qualitative measures, perhaps by using biological markers of cartilage degradation and more appropriate radiographic evaluation, in which the cartilage deterioration can be monitored.

The moderate heterogeneity detected among the trials in this review increases the uncertainty around the results and makes clear the need for more well-designed studies (taking into consideration the design issues outlined above) and with long-term of observation (at least one year). It would be very interesting to design studies to evaluate if different joints have different results with the same treatment. There was no study to analyse hand or spine OA. We need more studies to clarify how to deal with such a heterogeneous and frequent disease. Further research is needed to discover a drug that has the ability to change the course of the disease.

REVIEWERS' CONCLUSIONS

Implications for practice

There is 'gold' level evidence that diacerein has a small, consistent benefit in improvement in pain. Further research is necessary to confirm the short and long-term effectiveness and toxicity of diacerein therapy in OA. Only more studies using validated outcomes, measurement of biomarkers and more precise radiographic exams that can mark the progression of disease in a long term observation can answer these questions.

Implications for research

Many questions remain unanswered regarding the use of diacerein therapy in OA. Further research is necessary.

First, what is the long term efficacy and safety of diacerein?
 Second, is diacerein helpful for all patients with OA involving different joints and at different stages of severity?
 Third, is it possible to manufacture a product that is safe for the bowel, in terms of diarrhea incidence?
 Fourth, diacerein can indeed modify the structural progression of OA?
 We need long term studies with uniform outcome measurements to answer these questions.

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to thank the Cochrane Musculoskeletal Editorial Team, mainly Ms. Lara Maxwell for her thoughtful comments and suggestions.

POTENTIAL CONFLICT OF INTEREST

None known.

TABLES

Characteristics of included studies

| Study | Chantre 2000 |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Methods | Randomisation in blocks of four to ensure uniform distribution in the treatment groups in each study centre. The trial samples were numbered consecutively and handed out to the patients in the order of inclusion. Double blind : medications were packaged individually and labeled with the study number, the patient number, the randomisation number and the visit. Multicenter (30) Parallel group ITT analysis: No |
| Participants | Outpatients with Osteoarthritis of hip or knee. Country: France N=122 Mean age:61,5 years Female 63% Male 37% |
| Interventions | Diacerein 50 mg BID* + six capsules of placebo per day versus 6 capsules of Harpadol(R) + two capsules of placebo per day Duration: 4 months |
| Outcomes | Pain (VAS scale 0-100)Lequesne functional indexConsumption of NSAIDs |
| Notes | Jadad ScaleRandomised=1+1 Double Blinded=1+1 Withdrawals=1 |
| Allocation concealment | C |
| Study | Dougados 2001 |
| Methods | Randomised Controlled Trial Double Blind Multicenter (26) Parallel group ITT analysis: YesThe centralized allocation schedule was prepared using a blocked randomisation technique (blocking factor of 4) |
| Participants | Outpatients with Osteoarthritis of hip Country:FranceN=507Mean age 62+/-7yearsFemale60%Male40% |
| Interventions | Diacerein 50 mg BID versus placebo BID Duration:3 years of treatment |
| Outcomes | Radiography once a year(JWS measurement),Pain(100mmVAS),Functional Lequesne index, Analgesic consumption, requirement of replacement of the signal hip joint |
| Notes | Jadad Scale Randomised= 1+1 Double Blinded= 1+1withdrawals=1 |
| Allocation concealment | A |
| Study | Lequesne 1998 |
| Methods | Randomised Controlled Trial Double Blind Parallel Group Multicenter (35)ITT analysis: described but no clear sample number .Randomisation not described . Allocation not described. |
| Participants | Outpatients with Osteoarthritis of knee or hip. Country: FranceN=183 Mean age : 61,5+/- 10,9 years |
| Interventions | Diacerein 50 mg BID + Diclofenac 50 mg BID or nothing versus Placebo BID + Diclofenac 50 mg BID or nothing . Duration: 6 months + 2 months of follow up |
| Outcomes | Pain (VAS scale 0-100 mm)Functional Lequesne impairment indexGlobal efficacy evaluation for patient and physician (scale 0-7 patient and 0-5 physician)Safety scale 0-4 at the endAnalgesic and NAISDs consumption |
| Notes | Jadad ScaleRandomised=1Double Blinded=1withdrawals=1 |
| Allocation concealment | B |
| Study | Nguyen 1994 |
| Methods | Randomised (randomization scheme not described).Allocation concealment: No description Placebo Controlled Parallel Double Blind (unidentifiable pills)2x2 Factorial Design TrialMulticenter ITT analysis: Yes |
| Participants | Outpatients with Osteoarthritis of the hip Country:France N=288 Mean age:60+/-16 Female57%Male43% |
| Interventions | 1 capsule (50 mg capsule of diacerein or matching placebo capsules) twice daily and 1 tablet (20 mg tablet of tenoxicam or matching placebo tablets) Duration: 8 weeks |
| Outcomes | Pain(100mmVAS scale), Functional Lequesne impairment index, Analgesic consumption, Patient Overall assessment(0-4 scale) |
| Notes | Jadad ScaleRandomised=1 Double Blind=1+1 Withdrawals=1 |
| Allocation | B |

| | |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| concealment | |
| Study | Pelletier 2000 |
| Methods | Randomised Controlled Centralized allocation schedule used a blocked randomization technique (blocking factor 8). The treatments were divided between the 2 countries (treatments 1-500 in Israel and 600-1000 in Canada) and them allocated to each centre. Double-Blind Multicenter(25) Parallel group Four Arm TrialITT Analysis:Yes |
| Participants | Outpatients with Osteoarthritis of the kneeCountry:Canada and Israel N=484Mean age:63,5+/- 8,9 yearsFemale 79,6% Male 20,4% |
| Interventions | Diacerein 25 mg twice daily versus Diacerein 50 mg twice daily versus Diacerein 75 mg twice daily versus placebo (1 capsule twice daily) |
| Outcomes | Pain (0-100 mmVAS scale)WOMAC IndexHandicap VAS (0-100 mm)Patient and Physician overall assessment in a VAS 0-100 mm at the end of the study.Knee joint swelling(0-3)Duration of morning stiffness in minutesJoint Mobility assessed with a goniometer |
| Notes | Jadad Scale Randomised 1+1Double Blind 1+1Withdrawals 1 |
| Allocation concealment | A |
| Study | Pham 2004 |
| Methods | Randomised Controlled TrialRandomized allocation schedule was centralized (Cassenne Laboratories, Osny, France). Double Blinded Multicenter (46)- Three braces.IIT analysis: Yes |
| Participants | Outpatients with Osteoarthritis of the knee.Country: France and UKN=301 mean age 65 yearsFemale 70% Male 30 % Female |
| Interventions | Diacerein 50 mg BID +3x3 intra-articular injections of saline solution versus 3x3 HA** intra-articular injections (NRD101) and daily placebo capsules versus 3x3 intra-articular injections of saline solution and daily placebo capsules. Duration: 1 year. |
| Outcomes | Pain (0-100 mm VAS Scale)Lequesne impairment indexPatient's global assessment (0-100 VAS)Percentage of painful days (0-100 VAS)Assessment of the treatment efficacy by the patient and investigator (0-5 Scale) at the end of the study. |
| Notes | Jadad ScaleRandomised 1+1Double Blinded 1+1Withdrawals=1 |
| Allocation concealment | A |
| Study | Tang 2004 |
| Methods | Randomised Multicentre Double Blinded Parallel Group, phase III study.There was no description of Allocation or randomization schedule.IIT Analysis: No |
| Participants | Outpatients with Osteoarthritis of the Knee Country: China N=184Mean age 58,5 years 82% Female 18% Male |
| Interventions | Diacerein 2x50 mg capsules and 3 tablets of placebo versus Diclofenac 3x 25 mg tablets and 2 tablets of placebo.Duration: Three months with a follow up period of one month |
| Outcomes | Pain on walking 20m in a 100 mm VASWomac IndexEfusion or swelling of soft tissue/tenderness of target jointEfficacy judgements by patient and investigators. |
| Notes | Jadad ScaleRandomised=1Double Blinded=1Withdrawals=1 |
| Allocation concealment | B |

* BID- twice a day

**HA - hyaluronic acid

Characteristics of excluded studies

| Study | Reason for exclusion |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Adami 1985 | Not a randomised controlled trial Scores Jadad 1; Allocation concealment D |
| Bogliola 1991 | Not a randomised controlled trial The study describes diacerein 50 mg/day every 60 days with 30 days of interval compared with falgobalneo therapy for 1 year. |
| Carrabba 1987 | Not a randomised controlled trial. Study analysis of diacerein 100 mg/day in a group of 31 patients with OA without defined joint for 4 weeks, another group of 20 OA patients using diacerein 100 mg/day in a cross over brace with Naproxem 500 mg/day and a third group of 20 fibromyalgic patients using diacerein 100 mg/day five days/week for 12 weeks. The three cohorts were analysed for outcomes in a 0-3 scale . Score Jadad 1; Allocation concealment D |
| Delcambre 1994 | Not a randomised controlled trial. Study evaluate 1221 patients with radiologic OA of hip,knee or cervical or lumbar spine using diacerein 100 mg/day for 3 months as isolated therapy or associated with analgesic or NSAIDs. Outcomes measurements inadequate for analysis (VAS 0-100 spressed in 5 grades). Scores Jadad 1; Allocation concealment D |
| Delcambre 1996 | Study evaluate 1456 patients in an open trial including the population of the same author (Belchambre 1994) . The descriptions of participants, interventions, design and outcomes are the same. Scores Jadad 1 ;Allocation concealment D |
| Dougados 2002 | Comment paper about the possibility of hip prothesis as an outcome in trials with drugs for OA treatment |
| Fagnani | Randomised non blinded study utilizing diacerein and standard therapy for OA including other slow acting anti osteoarthritic drugs and a lot of proceedings that can cause confusion at the measurement of improvement at the end points. Scores |

| | | | | | | | |
|----------------|----------------------|------------------|-----|-------|-------|-----------|---------|
| | Control: Placebo | | 71 | 64 | 48 | -16.00(I) | -25%(I) |
| Dougados 2001 | Treatment: Diacerein | Pain (0-100 VAS) | 246 | 44 | 41 | | |
| | Control: Placebo | | 247 | 46 | 43 | 0 | 0 |
| Lequesne 1998 | Treatment: Diacerein | Pain (0-100 VAS) | 85 | 59.1 | 38.5 | | |
| | Control: Placebo | | 86 | 61.0 | 50.1 | -9.7(I) | -16%(I) |
| Pelletier 2000 | Treatment: Diacerein | Pain (0-100 VAS) | 110 | 73.56 | 55.26 | | |
| | Control: Placebo | | 124 | 70.54 | 59.64 | -7.4(I) | -10%(I) |
| Pham 2004 | Treatment: Diacerein | Pain (0-100 VAS) | 85 | 59.6 | 25.7 | | |
| | Control: Placebo | | 85 | 59.1 | 25.6 | -0.6(I) | -1%(I) |
| | Control: NRD101 | | 131 | 61.7 | 28.2 | -0.4(I) | 0% |
| Chantre 2000 | Treatment: Diacerein | Pain (0-100 VAS) | 60 | 61.6 | 35.8 | | |
| | Control: Harpadol | | 62 | 63.6 | 31.3 | -6.5(W) | 10%(W) |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

Table 04 Diacerein for Osteoarthritis : Lequesne Impairment Index

| Study | Treatment Group | Outcome (scale) | No. of Patients | Baseline Mean | End-of-Study Mean | Absolute Benefit | Relative Difference |
|---------------------|--------------------------------|------------------------------------|-----------------|---------------|-------------------|------------------|---------------------|
| 10.6-6.3Nguyen 1994 | Treatment: Diacerein | Lequesne Index | 75 | 9.8 | 7.7 | | |
| | Control: Placebo | | 71 | 9.9 | 8.4 | -0.6(I) | -6%(I) |
| | Control: Tenoxicam | | 75 | 9.7 | 6.9 | 0.7(W) | 7%(W) |
| | Treatment: Diacerein+Tenoxicam | | 67 | 10.6 | 6.3 | | |
| | Control: Placebo | | 71 | 9.9 | 8.4 | -2.8(I) | 28%(I) |
| Dougados 2001 | Treatment: Diacerein | Lequesne Index | 246 | 7.9 | 7.4 | | |
| | Control: Placebo | | 247 | 7.8 | 7.3 | 0 | 0 |
| Lequesne 1998 | Treatment: Diacerein/Hip OA | Lequesne Index Hip Osteoarthritis | 31 | 9.8 | 8.2 | | |
| | Control: Placebo | | 39 | 10.0 | 9.2 | -0.8(I) | 8%(I) |
| | Treatment : Diacerein/knee OA | Lequesne Index Knee osteoarthritis | 59 | 10.2 | 7.5 | | |
| | Control: Placebo | | 54 | 10.9 | 8.6 | -0.4(I) | 3%(I) |
| Pham 2004 | Treatment: Diacerein | Lequesne Index | 85 | 10.5 | 5.99 | | |
| | Control: Placebo | | 85 | 10.5 | 5.96 | -0.03 | 0% |
| | Control: NRD101 | | 131 | 11.1 | 6.30 | -0.29(W) | 3%(W) |
| Chantre 2000 | Treatment: Diacerein | Lequesne Index | 60 | 9.96 | 7.42 | | |
| | Control: Harpadol | | 62 | 10.25 | 7.15 | 0.56(W) | 5%(W) |
| | | | | | | | |

REFERENCES

References to studies included in this review

Chantre 2000 {published data only}

Chantre P, Cappelaere A, Leblan D, Guedon D, Vandermander J, Fournie B. Efficacy and Tolerance of Harpagophytum Procumbens versus Diacerein in Treatment of Osteoarthritis. Phytomedicine 2000;7:177-183.

Dougados 2001 {published data only}

Dougados M, Nguyen M, Berdah L, Mazières B, Vignon E, Lequesne M. Evaluation of Structure-Modifying Effects of Diacerein in Hip Osteoarthritis. Arthritis & Rheumatism 2001;44(11):2539-2547.

Lequesne 1998 {published data only}

Lequesne M, Berdah L, Gérentes I. Efficacy and Safety of Diacerein for the treatment of Knee and Hip Osteoarthritis [Efficacité et tolérance de la diacérhéine dans le traitement de la gonarthrose et de la coxarthrose]. *La Revue du Praticien* 1998;48:S31-S35.

Nguyen 1994 {published data only}

Nguyen M, Dougados M, Berdah L, Amor B. Diacerein in The Treatment of Osteoarthritis of The Hip. *Arthritis & Rheumatism* 1994;37(4):529-36.

Pelletier 2000 {published data only}

Pelletier JP, Yaron M, Haraoui B, Cohen P, Nahir M A, Choquette D, et al. Efficacy and Safety of Diacerein in Osteoarthritis of the Knee. *Arthritis and Rheumatism* 2000;43(10):2339-2348.

Pham 2004 {published data only}

Pham T, Henanff AL, Ravaud P, Dieppe P, et al. Evaluation of symptomatic and structural efficacy of a new hyaluronic acid (HA) compound, (NRD101), when compared to diacerein and placebo in one-year randomized controlled study in symptomatic knee osteoarthritis. *Annals of Rheumatic Diseases* 2004;63(12):161-7.

Tang 2004 {published data only}

Tang FL, Wu DH, Lu ZG, Huang F, Zhou YX. The efficacy and safety of diacerein in treatment of painful osteoarthritis of the knee. In: 11th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress, Jeju Island, Korea. 11-15 September 2004.

* indicates the major publication for the study

References to studies excluded from this review**Adami 1985**

Adami S, Bortolotti R, Guarrera G, Marini G, Rosini S, Zampieri A, Lo Cascio V. Diacerein in the Treatment of Degenerative Arthropathy [La Diacetilreina nel Trattamento delle Artropatie Degenerative]. *La Clinica Terapeutica* 1985;112:439-443.

Bogliola 1991

Bogliolo A, Loi A, Perpignano G. "Fangobalneotherapy" and Diacerein in the Treatment of Hip and Knee Osteoarthritis [Fangobalneoterapia e Diacereina nel Trattamento dell'Osteoartrosi dell'Anca e del Ginocchio]. *La Clinica Terapeutica* 1991;137:3-8.

Carrabba 1987

Carrabba M, Mele G, Chevallard M, Angelini M. Diacereine, an "original" approach to the treatment of degenerative and/or extra-articular rheumatism [Diacereina: un approccio "originale" nel trattamento dei reumatismi degenerativi e/o extra-articolari]. *Minerva Medica* 1987;78:179-185.

Delcambre 1994

Delcambre B, Tacoen A. ART 50 Study in the Update Rheumatologic Practice [Étude D'ART 50 en Pratique Rhumatologique Courante]. *Revue Du Rhumatisme* 1994;61:142S-146S.

Delcambre 1996

Delcambre B, Tacoen A. Study of ART 50 in the rheumatologic daily practice [Étude d'ART 50 en pratique rhumatologique quotidienne]. *Le Revue du Praticien* 1996;46:S49-S52.

Dougados 2002

Dougados M. Is the Total Replacement of the Hip an Outcome Criteria for the Osteoarthritis of the Hip? [La Prothèse totale de Hanche: Un Critère D'Évaluation de la Coxarthrose?]. *La Revue Du Praticien* 2002;52:S11-S13.

Fagnani 1998

Fagnani F, Bouvenot G, Valat J-P, Bardin T, Berdah L, Lafuma A, Bono I, Escchwege E, Dreiser R-L. Medico-Economic Analysis of Diacerein With or Without Standard Therapy in the Treatment of Osteoarthritis. *Pharmacoeconomics* 1998;13:135-146.

Kay 1980

Kay AGL, Griffiths LG, Volans GN, Grahame R. Preliminary experience with diacetylrhein in the treatment of osteoarthritis. *Current Medical Research and Opinion* 1980;6(8):548-551.

Leblan 2000

Leblan D, Chantre P, Fournié B. *Harpagophytum procumbens* in the treatment of knee and hip osteoarthritis. Four-month results of a prospective, multicenter, double-blind trial versus diacerhein. *Join Bone Spine* 2000;67:462-7.

Linguetti 1982

Linguetti M, D'Ambrosio PL, Di Grezia F, Sorrentino P, Lingetti E. A Controlled Study in the Treatment of Osteoarthritis with Diacetylrhein (ARTRODAR). *Current Therapeutic Research* 1982;31(3):408-412.

Louthrenoo 2004

Louthrenoo W, Nilganuwong S, Aksaranugraha S, Asavatanabodee P, Saengnipanthkul S, Thai Study Group. The efficacy and safety of diacerein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee. A randomised, multicentre, double blind, piroxicam-controlled, parallel-group, phase III study. In: 11^o Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress, Jeju Island, Korea. 2004.

Marcolongo 1988

Marcolongo R, Fioravanti A, Adami S, Tozzi E, Mian M, Zampieri A. Efficacy and Tolerability of Diacerhein in the Treatment of Osteoarthritis. *Current Therapeutic Research* 1988;43(5):878-887.

Mathieu 1999

Mathieu P. Interleucine 1 - Results of a pilot study with diacerein (ART 50) for Knee Osteoarthritis [L'interleukine 1 - Résultats d'une étude "pilote" avec la diacérhéine (ART 50) dans la gonarthrose]. *La Revue du Praticien* 1999;49:S15-S18.

Mazzaro 1989

Mazzaro C, Bocchieri E, Tesolin FG, Ventre L, Romagnoli A. Clinical Evaluation of Diacerein in Osteoarthritis Treatment [Valutazione clinica della Diacereina nel Trattamento dell'osteartrosi]. *Minerva Medica* 1989;80(9):1025-1027.

Valat 1997

Valat-JP. Diacerein Pragmatic Study: Clinical, Life quality and socio- economic analysis [Étude pragmatique de la diacérhéine: résultats sur les signes cliniques, la qualité de vie et les coûts médico-économiques]. *La Revue du Praticien* 1997;47:S39-S45.

Vignon 2002

Vignon E. Results of ECHODIAH study in hip osteoarthritis [Résultats de l'essai thérapeutique ECHODIAH dans l'arthrose de hanche]. *La Presse Médicale* 2002;31(1):7-9.

Villani 1998

Villani P, Bouvenot G. Assessment of the placebo effect of symptomatic slow-acting drugs given for osteoarthritis [Approche de l'intensité de l'effet placebo dans l'évaluation des anti-arthrosiques symptomatiques d'action lente]. *La Presse Médicale* 1998;27(5):211-214.

Villermay 1994

Villermay D. A new medicine for Arthrosis [Un Nouveau Médicament Pour L'Arthrose]. *revue de L'Infirmière* 1995;3:10-11.

Additional references**Alderson 2004**

Alderson P, Green S, Higgins JPT, editors. Assessment of Study Quality. *Cochrane Reviewers' Handbook* 4.2.2 [updated March 2004]; Section 4. In: *The Cochrane Library* Vol. Issue 1, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2004.

Altman 1986

Altman R, Asch E, Bloch D, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the knee. *Arthritis and Rheumatism* 1986;29:1039-49.

Altman 1990

Altman R, Alarcon G, Appelrough D, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis and Rheumatism* 1990;33:1601-10.

Bellamy 1988

Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *Journal of Rheumatology* 1988;15:1833-40.

Bellamy 1997

Bellamy N, Kirwan J, Boers M. Recommendations for a core set of outcome measures for future phase III clinical trials in knee, hip and hand osteoarthritis. Consensus development at OMERACT III. *Journal of Rheumatology* 1997;24:700-802.

Bellary 1991

Bellary SV, Isaacs PE, Lee FI. Upper gastrointestinal lesions in elderly patients presenting for endoscopy: relevance of NSAID usage. *American Journal of Gastroenterology* 1991;86:961-4.

Berdah 1993

Berdah L, Bono I, Bodinier MC, et al. Title in French [Effets du metabolite actif de la diacerheine sur la production d'IL1B par les monocytes humains en culture]. *Revue du Rhumatisme* 1993 Nov 15;60(10):678.

Boittin 1993

Boittin M, Redini F, Loyau G, et al. Effect of diacerein (ART 50) on matrix synthesis and collagenase secretion by cultured rabbit joint chondrocytes. *Revue du Rhumatisme (Edition Francaise)* 1993 Jul;60(6Pt2):685-765.

Brandt 2003

Brandt K D, Doherty M, Lohmander L S. *Osteoarthritis*. Oxford, Second Edition (2003).

Carlsson 1983

Carlsson AM. Assessment of chronic pain. I. Aspects of the reability and validity of the visual analogue scale. *Pain* 1983;16:87-101.

Cates 2003

Dr.Chris Cates EBM website. URL- <http://www.nntonline.net/> 2003.

Cruz 1996

Cruz TF, Tang J, Pujol J-P. Mechanisms involved in diacerein inhibition of collagenase expression. *Revue du Praticien (Edition Francaise)* 1996;Supp 6:S15-9.

Del Rosso 1990

Del Rosso M, Fibbi G, Magnelli L, et al. Modulation of urokinase receptors on human synovial cells and osteoarthritic condrocytes by diacetylrhein. *Internal Journal of Tissue Reactions* 1990;12 (2):91-100.

Der Simonian 1986

Der Simonian R, Laird N. Meta-analysys in clinical trials. *Controlled Clinical Trials* 1986;7:177-88.

Dickersin 1994

Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C. Identifying relevant studies for systematic reviews. *British Medical Journal* 1994;309 (6964):1286-91.

Egger 1997

Egger M, Zellweger-Zahner T, Scheider M, Junker C, Lengeler Antes G. Language bias in randomised controlled trials published in English and German. *Lancet* 1997;350:326-9.

Higgins 2003

Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *British Medical Journal* 2003;327:557-560.

Hochberg 2001

Hochberg M.C, Dougados M. Pharmacological therapy of osteoarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2001;15(4):583-93.

Hochberg 2003

Hochberg, Marc C. *Rheumatology*. Elsevier Limited, Third Edition (2003).

Jadad 1996

Jadad A, Moore A, Carrol D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavanagh DJ, Mc Quay HS. Assessing the quality of reports of randomised clinical trials; is blinding necessary?. *Controlled Clinical Trials* 1996;17:1-12.

La Villa 1989

La Villa G, Marra F, Laffi G, et al. Effects of rhein on renal arachidonic acid metabolism and renal function in patients with congestive heart failure. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1989;37:1-5.

Lequesne 1987

Lequesne MG, Mery C, Samson M, Gerard P. Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. Validation- value in comparison with other assessment tests. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 1987;Suppl 65:85-9.

Lingetti 1982

Lingetti M, D'Ambrosio PL, Di Grezia F, et al. A controlled study in the treatment of osteoarthritis with diacetylrhein (arthrodar). *Current Therapeutic Research* 1982 March;31(3):408-12.

Mazières 1993

Mazières B, Berdah L, Thiéchart M, et al. Study of diacetylrhein in an experimental rabbit model of postcontusion osteoarthritis. *Revue de Rhumatisme (Edition Francaise)* 1993 Jul 30;60(6):S77-81.

Mazières 1996

Mazières B, Blanckaert A, Thiéchart M, et al. Title in French [La diacérhéine administrée ' curativement ' dans un modèle expérimental d'arthrose post-contusive chez le lapin]. *Revue du Praticien (Edition Francaise)* 1996;19S:S42-5.

Mian 1987

Mian M, Brunelleschi S, Tarli S, et al. Rhein: an anthraquinone that modulates superoxide anion production from human neutrophils. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 1987 Oct;39:845-7.

Moher 2001

Moher D, Msc, Schulz KF, Altman DG, DSc. Revised recommendations for improving the quality of reports of parallel group randomized trials 2001.The Consort Group. *The Lancet* 2001;357:1191-4.

Moore 1998

Moore AR, Greenslade KJ, Alam CA, Willoughby DA. Effects of diacerhein on granuloma induced cartilage breakdown in the mouse. *Osteoarthritis Cartilage* 1998;6:19-23.

Pelletier 1998

Martel-Pelletier J, Mineau F, Jolicoeur FC, Cloutier JM, Pelletier JP. In vitro effects of diacerhein and rhein on interleukin 1 and tumor necrosis factor-alpha systems in human osteoarthritic synovium and chondrocytes. *Journal of Rheumatology* 1998;25:753-62.

Pelletier JP 1998

Pelletier JP, Mineau F, Fernandes JC, Duval N, Martel-Pelletier J. Diacerhein and rhein reduce the interleukin 1beta stimulated inducible nitric oxide synthesis level and activity while stimulating cyclooxygenase-2 synthesis in human osteoarthritic chondrocytes. *Journal of Rheumatology* 1998;25:2417-24.

Petrillo 1991

Petrillo M, Montrone F, Ardizzone S, et al. Endoscopic evaluation of diacetyl-rhein-induced gastric mucosal lesions. *Current Therapeutic Research* 1991 Jan;49:10-5.

Pham 2003

Pham T, Heijde DV, Lassere M, Altman RD, Anderson JJ, Bellamy N, et al. Outcome Variables for Osteoarthritis Clinical Trials: The OMERACT-OARSI Set of Responder Criteria. *Journal of Rheumatology* 2003;30:1648-54.

Schultz 1995

Schulz KF. Subverting randomization in controlled trials. *Journal of the American Medical Association* 1995;274(18):1456-8.

Spencer 1997

Spencer CM, Wilde MI. Diacerein. *Drugs* 1997 Jan;53(1):98-106.

Tugwell 2004

Tugwell P, Shea B, Boers M, Brooks P, Simon L, Strand V, et al. Evidence-based Rheumatology. BMJ books, 2004.

GRAPHS**Graphs and Tables**

To view a graph or table, click on the outcome title of the summary table below.

01 DIACEREIN VS PLACEBO

| Outcome title | No. of studies | No. of participants | Statistical method | Effect size |
|-----------------------------------------------------------------|----------------|---------------------|------------------------------------------|---------------------------|
| 01 Visual Analogic Scale for Pain | 5 | 1228 | Weighted Mean Difference (Random) 95% CI | -5.16 [-9.75, -0.57] |
| 02 Lequesne Impairment Index | 5 | 1006 | Weighted Mean Difference (Random) 95% CI | -0.29 [-0.87, 0.28] |
| 03 WOMAC | 1 | 234 | Weighted Mean Difference (Random) 95% CI | -20.00 [-33.38, -6.62] |
| 04 WOMAC subscore (Pain) | 1 | 234 | Weighted Mean Difference (Random) 95% CI | -24.90 [-48.41, -1.39] |
| 05 WOMAC subscore (Stiffness) | 1 | 234 | Weighted Mean Difference (Random) 95% CI | -17.00 [-27.87, -6.13] |
| 06 WOMAC subscore (Physical Function) | 1 | 234 | Weighted Mean Difference (Random) 95% CI | -107.50 [-187.51, -27.49] |
| 07 Handicap,VAS,mm | 1 | 234 | Weighted Mean Difference (Random) 95% CI | -8.60 [-14.04, -3.16] |
| 08 Global efficacy assessment by investigator | 1 | 234 | Weighted Mean Difference (Random) 95% CI | -90.20 [-98.16, -82.24] |
| 09 Global efficacy assessment by patient | 2 | 404 | Weighted Mean Difference (Random) 95% CI | -47.76 [-138.02, 42.50] |
| 10 Percentage of painful days (0-100 VAS), mean | 1 | 170 | Weighted Mean Difference (Random) 95% CI | -92.20 [-103.47, -80.93] |
| 11 Radiographic Progression | 2 | 616 | Relative Risk (Random) 95% CI | 0.85 [0.72, 0.99] |
| 12 Total Hip Replacement | 1 | 521 | Relative Risk (Random) 95% CI | 0.73 [0.50, 1.08] |
| 13 Analgesic Intake | 1 | 113 | Weighted Mean Difference (Random) 95% CI | 0.00 [-0.44, 0.44] |
| 14 Efficacy Judged By Patient | 1 | 146 | Relative Risk (Random) 95% CI | 0.88 [0.65, 1.18] |
| 15 Drop Out | | | Relative Risk (Random) 95% CI | Subtotals only |
| 16 Adverse Effects | | | Relative Risk (Random) 95% CI | Subtotals only |

02 DIACEREIN VS NSAIDS

| Outcome title | No. of studies | No. of participants | Statistical method | Effect size |
|---------------------------------------------------|----------------|---------------------|------------------------------------------|---------------------|
| 01 Visual Analogic Scale for Pain | 1 | 150 | Weighted Mean Difference (Random) 95% CI | 2.00 [-6.48, 10.48] |

| | | | | |
|---------------------------------------------------------------------------|---|-----|------------------------------------------|------------------------|
| 02 Lequesne Impairment Index | 1 | 150 | Weighted Mean Difference (Random) 95% CI | 0.80 [-0.67, 2.27] |
| 03 WOMAC subscore (Physical Function) | 1 | 184 | Weighted Mean Difference (Random) 95% CI | -12.28 [-73.02, 48.46] |
| 04 Pain on Walking 20 m on a VAS scale 0-100 mm | 1 | 184 | Weighted Mean Difference (Random) 95% CI | -4.61 [-10.69, 1.47] |
| 05 Analgesic Intake | 2 | 293 | Weighted Mean Difference (Random) 95% CI | -7.05 [-22.46, 8.36] |
| 06 Effusion or Swelling of Soft Tissue | 1 | 184 | Relative Risk (Random) 95% CI | 1.00 [0.06, 15.75] |
| 07 Tenderness on Palpation | 1 | 184 | Weighted Mean Difference (Random) 95% CI | -7.04 [-12.93, -1.15] |
| 08 Tolerability Judged By Patient (none or moderate) | 1 | 184 | Relative Risk (Random) 95% CI | 0.89 [0.56, 1.42] |
| 09 Tolerability Judged By Investigator (none or moderate) | 1 | 184 | Relative Risk (Random) 95% CI | 0.89 [0.56, 1.42] |
| 10 Efficacy Judged by Patient | 1 | 150 | Relative Risk (Random) 95% CI | 1.31 [0.91, 1.88] |
| 12 Adverse Effects | | | Relative Risk (Random) 95% CI | Subtotals only |
| 13 Drop Out | 1 | 150 | Relative Risk (Random) 95% CI | 3.00 [0.63, 14.39] |

03 DIACEREIN + NSAIDs VS PLACEBO

| Outcome title | No. of studies | No. of participants | Statistical method | Effect size |
|---------------------------------------------------|----------------|---------------------|------------------------------------------|------------------------|
| 01 Visual Analogic Scale for Pain | 1 | 138 | Weighted Mean Difference (Random) 95% CI | -16.00 [-23.36, -8.64] |
| 02 Lequesne Impairment Index | 1 | 138 | Weighted Mean Difference (Random) 95% CI | -2.10 [-3.42, -0.78] |
| 03 Analgesic Intake | 1 | 138 | Weighted Mean Difference (Random) 95% CI | -0.50 [-0.90, -0.10] |
| 04 Efficacy Judged By Patient | 1 | 138 | Relative Risk (Random) 95% CI | 0.57 [0.38, 0.84] |
| 05 Adverse Effects | | | Relative Risk (Random) 95% CI | Subtotals only |
| 06 Drop Outs | | | Relative Risk (Random) 95% CI | Subtotals only |

04 DIACEREIN VS OTHER SYSADOA(Symptom modifier slow acting drug for OA)

| Outcome title | No. of studies | No. of participants | Statistical method | Effect size |
|----------------------------------------------------------|----------------|---------------------|------------------------------------------|----------------------|
| 01 Visual Analogic Scale for Pain | | | Weighted Mean Difference (Random) 95% CI | Subtotals only |
| 02 Lequesne Impairment Index | | | Weighted Mean Difference (Random) 95% CI | Subtotals only |
| 03 Global Efficacy Assessment by Patient | 1 | 216 | Weighted Mean Difference (Random) 95% CI | -3.10 [-9.95, 3.75] |
| 04 Painful days in the previous month | 1 | 216 | Weighted Mean Difference (Random) 95% CI | -2.10 [-12.69, 8.49] |
| 05 Radiographic Progression | 1 | 216 | Relative Risk (Random) 95% CI | 1.07 [0.60, 1.91] |
| 06 Adverse Effects | | | Relative Risk (Random) 95% CI | Subtotals only |
| 07 Drop Out | 2 | 338 | Relative Risk (Random) 95% CI | 1.42 [0.78, 2.58] |

05 DIACEREIN 50MG VS PLACEBO

| Outcome title | No. of studies | No. of participants | Statistical method | Effect size |
|-------------------------------------------------------|----------------|---------------------|------------------------------------------|-------------------------|
| 01 Visual Analogic Scale for Pain | 1 | 250 | Weighted Mean Difference (Random) 95% CI | -4.70 [-9.70, 0.30] |
| 02 WOMAC | 1 | 250 | Weighted Mean Difference (Random) 95% CI | -10.70 [-23.67, 2.27] |
| 03 WOMAC subscore (Pain) | 1 | 250 | Weighted Mean Difference (Random) 95% CI | -16.40 [-39.37, 6.57] |
| 04 WOMAC subscore (Stiffness) | 1 | 250 | Weighted Mean Difference (Random) 95% CI | -7.40 [-18.04, 3.24] |
| 05 WOMAC subscore (Physical Function) | 1 | 250 | Weighted Mean Difference (Random) 95% CI | -53.50 [-128.60, 21.60] |
| 06 Handicap, VAS,mm | 1 | 250 | Weighted Mean Difference (Random) 95% CI | -2.40 [-7.71, 2.91] |

| | | | | |
|---------------------------------------------------------------|---|-----|------------------------------------------|-------------------------|
| 07 Global Efficacy Assessment by Investigator | 1 | 250 | Weighted Mean Difference (Random) 95% CI | -90.00 [-98.18, -81.82] |
| 08 Global Efficacy Assessment by Patient | 1 | 250 | Weighted Mean Difference (Random) 95% CI | -91.60 [-99.87, -83.33] |
| 09 Adverse Effects | | | Relative Risk (Random) 95% CI | Subtotals only |
| 10 Drop Outs | | | Relative Risk (Random) 95% CI | Subtotals only |

06 DIACEREIN 150 MG VS PLACEBO

| Outcome title | No. of studies | No. of participants | Statistical method | Effect size |
|---------------------------------------------------------------|----------------|---------------------|------------------------------------------|-------------------------|
| 01 Visual Analogic Scale for Pain | 1 | 244 | Weighted Mean Difference (Random) 95% CI | -3.40 [-8.83, 2.03] |
| 02 WOMAC | 1 | 244 | Weighted Mean Difference (Random) 95% CI | -12.40 [-24.78, -0.02] |
| 03 WOMAC subscore (Pain) | 1 | 244 | Weighted Mean Difference (Random) 95% CI | -16.60 [-39.01, 5.81] |
| 04 WOMAC subscore (Stiffness) | 1 | 244 | Weighted Mean Difference (Random) 95% CI | -11.10 [-21.08, -1.12] |
| 05 WOMAC subscore (Physical Function) | 1 | 244 | Weighted Mean Difference (Random) 95% CI | -57.50 [-130.71, 15.71] |
| 06 Handicap, VAS,mm | 1 | 244 | Weighted Mean Difference (Random) 95% CI | -2.90 [-8.15, 2.35] |
| 07 Global Efficacy Assessment by Investigator | 1 | 244 | Weighted Mean Difference (Random) 95% CI | 6.70 [-1.47, 14.87] |
| 08 Global Efficacy Assessment by Patient | 1 | 244 | Weighted Mean Difference (Random) 95% CI | 7.60 [-0.61, 15.81] |
| 09 Adverse Effects | | | Relative Risk (Random) 95% CI | Subtotals only |
| 10 Drop Outs | | | Relative Risk (Random) 95% CI | Subtotals only |

07 Diacerein versus Placebo - Studies with Adequate Allocation Concealment

| Outcome title | No. of studies | No. of participants | Statistical method | Effect size |
|---------------------------------|----------------|---------------------|------------------------------------------|---------------------|
| 01 VAS for Pain | 3 | 911 | Weighted Mean Difference (Random) 95% CI | -2.66 [-8.09, 2.76] |

08 Diacerein versus Placebo - Studies without NSAID as Rescue and Comparable Baseline Table

| Outcome title | No. of studies | No. of participants | Statistical method | Effect size |
|---------------------------------|----------------|---------------------|------------------------------------------|-----------------------|
| 01 VAS for Pain | 2 | 380 | Weighted Mean Difference (Random) 95% CI | -7.56 [-11.79, -3.33] |

09 Diacerein versus Placebo - Long-term Studies with NSAIDs as rescue

| Outcome title | No. of studies | No. of participants | Statistical method | Effect size |
|---------------------------------|----------------|---------------------|------------------------------------------|--------------------|
| 01 VAS for Pain | 2 | 677 | Weighted Mean Difference (Random) 95% CI | 0.18 [-4.20, 4.56] |

10 Diacerein versus Placebo - Studies with Comparable Baseline Data

| Outcome title | No. of studies | No. of participants | Statistical method | Effect size |
|---------------------------------|----------------|---------------------|------------------------------------------|-----------------------|
| 01 VAS for Pain | 3 | 550 | Weighted Mean Difference (Random) 95% CI | -5.41 [-10.36, -0.47] |

COVER SHEET

Diacerein for osteoarthritis

| | |
|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Reviewer(s) | Fidelix TSA, Soares BGDO, Trevisani VF M |
| Contribution of Reviewer(s) | Tania Sales de Alencar Fidelix (TSAF) , Bernardo Garcia Oliveira Soares (BGOS) and Virginia Fernandes Moça Trevisani (VFMT) all contributed to the development of the review |
| Issue protocol first published | 2005 issue 1 |
| Issue review first published | 2006 issue 1 |
| Date of last minor amendment | 16 November 2005 |
| Date of last substantive amendment | 16 November 2005 |

| | |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Most recent changes | Information not supplied by reviewer |
| Date new studies sought but none found | Information not supplied by reviewer |
| Date new studies found but not yet included/excluded | Information not supplied by reviewer |
| Date new studies found and included/excluded | Information not supplied by reviewer |
| Date reviewers' conclusions section amended | Information not supplied by reviewer |
| Contact address | Dr. Tania Fidelix Rua Brasílio Machado 308 apto 92 Rua Mediterraneo 290 sl 13 São Bernardo São Paulo BRAZIL 09715 140 Telephone: 55 11 41277608 Facsimile: 55 11 43303676 E-mail: tsafidelix@uol.com.br |
| Cochrane Library number | CD005117 |
| Editorial group | Cochrane Musculoskeletal Group |
| Editorial group code | MUSKEL |

SOURCES OF SUPPORT

External sources of support

- No sources of support supplied

Internal sources of support

- UNIFESP - Escola Paulista de Medicina BRAZIL
- Brazilian Cochrane Centre BRAZIL

SYNOPSIS

Does diacerein work to treat osteoarthritis and is it safe?

Seven studies of moderate to high quality were reviewed and provide the best evidence we have today. The studies tested over 2000 people with osteoarthritis of the hip or knee. The studies compared people who took 100 mg of diacerein to people who took a placebo (fake pill), or non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or other slow acting arthritis drugs. The studies lasted 2 months to 3 years.

What is osteoarthritis and could diacerein work?

Osteoarthritis (OA) is the most common form of arthritis that can affect the hands, hips, shoulders and knees. In OA, the cartilage that protects the ends of the bones breaks down and causes pain and swelling. Drug and non-drug treatments are used to relieve pain and/or swelling. Diacerein is a slow-acting drug taken as a pill that may slow down the breakdown of cartilage and relieve pain and swelling. It may also be safe on the stomach. It is not clear whether diacerein works and whether it is safer than other drugs used to treat OA.

What did the studies show?

Pain improved about the same whether people took diacerein, a placebo, NSAIDs or other slow acting drugs. But, pain does seem to improve a bit more in people who take diacerein.

- Pain decreased by about 5 more points on a 0-100 scale for people who took diacerein than a placebo.

One study shows that pain, stiffness, and physical function overall improved more in people who took diacerein than a placebo.

Two long term studies which lasted 1 year and 3 years measured the progress of the disease on x-rays. The studies found that diacerein slowed the progress in OA of the hip more than a placebo but did not slow the progress in OA of the knee.

How safe is diacerein?

Side effects such as diarrhoea, heartburn, soft stools, stomach pain and frequent bowel movements. Diarrhoea was the most common side effect and usually occurred during the first two weeks of starting diacerein.

- 42 out of 100 people who took diacerein had diarrhoea.
- 18 out of 100 people who took diacerein withdrew from the studies due to side effects compared with 13 out of 100 people in the placebo group.

What is the bottom line?

The level of quality of the evidence is 'gold'. It appears that diacerein has a small effect in improving pain and slowing the progress of osteoarthritis (in the hip). Diarrhoea is a common side effect of diacerein.

Longer studies need to be done to determine the long term benefits and harms of diacerein.

[Imprimir](#) | [Fechar](#)

Anexo 4 – Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da UNIFESP/EPM



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital São Paulo

São Paulo, 26 de agosto de 2005.
CEP 0998/05

Ilmo(a). Sr(a).

Pesquisador(a) TANIA SALES DE ALENCAR FIDELIX

Co-Investigadores: Virginia Fernandes Moça Trevisani

Disciplina/Departamento: Medicina de Urgência/Medicina da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

Patrocinador: Recursos Próprios.

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA INSTITUCIONAL

Ref: Projeto de pesquisa intitulado: “**Avaliação da efetividade e segurança da diacereína no tratamento da osteoartrite**”.

CARACTERÍSTICA PRINCIPAL DO ESTUDO: Revisão de literatura.

RISCOS ADICIONAIS PARA O PACIENTE: sem risco, sem contato com paciente.

OBJETIVOS: Avaliar a efetividade e segurança da diacereína para o tratamento de adultos com osteoartrite primária ou secundária envolvendo esqueleto axial ou periférico segundo critérios definidos pelo ACR ou pela Liga Européia contra o Reumatismo através de uma revisão sistemática da Literatura.

RESUMO: Este estudo foi desenhado para avaliar se a diacereína, uma droga que se propõe a modificar alguns aspectos da patogenia da osteoartrite sem afetar a síntese de prostaglandinas controlando a doença sem prejuízo à saúde, é efetiva e segura. Será realizada uma metanálise, realizando uma revisão sistemática da literatura, de ensaios clínicos controlados randomizados ou quasi-randomizados que utilizem a diacereína para o tratamento da osteoartrite comparada a outras intervenções medicamentosas..

FUNDAMENTOS E RACIONAL: Estudo de revisão sistemática de literatura realizando metanálise sobre utilização de diacereína no tratamento de osteoartrite..

MATERIAL E MÉTODO: Estudo não envolve contato com paciente, realizando revisão de literatura..

TCLE: Não se aplica.

DETALHAMENTO FINANCEIRO: Sem financiamento externo.

CRONOGRAMA: 12 meses.

OBJETIVO ACADÊMICO: mestrado.

ENTREGA DE RELATÓRIOS PARCIAIS AO CEP PREVISTOS PARA: 21/8/2006 e 16/8/2007.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo **ANALISOU** e **APROVOU** o projeto de pesquisa referenciado.

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da

Universidade Federal de São Paulo/ Hospital São Paulo

-
- 1 - Dennison E, Cooper C. Osteoarthritis: epidemiology and classification. In: Hochberg M C, Silman A J, Smolen J S, Weinblatt M E, Weisman M H. Rheumatology. 3rd ed. London: Mosby; 2003. p.1781-9.
 - 2 - Altman RD, Meenan RF, Hochberg MC, Bole GG Jr, Brandt K, Cooke TDV, et al. An approach to developing criteria for the clinical diagnosis and classification of osteoarthritis: a status report of the American Rheumatism Association Diagnostic Subcommittee on Osteoarthritis. J Rheumatol. 1983; 10(2):180-3.
 - 3 - Brandt K D, Mankin H J, Shulman L E. Workshop on etiopathogenesis of osteoarthritis. J Rheumatol. 1986;13(6):1126-60.
 - 4 - Keuttner K, Goldberg V M.(ed.) (1995). Osteoarthritic Disorders. Rosemont: American Academy of Orthopedic Surgeons, pp XXI-V.
 - 5 - Flores R H, Hochberg M C. Definition and classification of osteoarthritis. In: Brandt K D, Doherty M, Lohmander LS. Osteoarthritis. 2nd ed. New York: Oxford; 2003. p.1-8.
 - 6 - Katzenstein PL, Malemud CJ, Pathria MN, Carter JR, Sheon RP, Moskowitz RW. Early-onset primary osteoarthritis and mild chondrodysplasia. Radiographic and pathologic studies with an analysis of cartilage proteoglycans. Arthritis Rheum. 1990;33(5):674-84.
 - 7 - Altman RD. Classification of disease: osteoarthritis. Semin Arthritis Rheum. 1991;20(6 Suppl 2):40-7.
 - 8 - Cushnaghan J, Dieppe P. Study of 500 patients with limb joint osteoarthritis. I. Analysis by age, sex, and distribution of symptomatic joint sites. Ann Rheum Dis. 1991;50(1):8-13.
 - 9 - Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo arthrosis. Ann Rheum Dis. 1957;16(4):494-501.
-

-
- 10 - Altman RD, Hochberg MC, Murphy WA Jr, Wolfe F, Lequesne M. Atlas of individual radiographic features in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 1995;3 (Suppl. A): 3-70.
 - 11 - Creamer P, Hochberg MC. Why does osteoarthritis of the knee hurt - sometimes? *Br J Rheumatol*. 1997;36(7):726-8.
 - 12 - Hart DJ, Leedham-Green M, Spector TD. The prevalence of knee osteoarthritis in the general population using different clinical criteria: the Chingford Study. *Br J Rheumatol*. 1991;30(Suppl 2): 72.
 - 13 - Altman R, Ash E, Bloch D, Bole G, Borenstein K, Brandt K, 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*. 1986; 29(8):1039-49 .
 - 14 - Altman R, Alarcón G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, et al . The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum*. 1990;33(11):1601-10.
 - 15 - Altman R, Alarcón G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, et al The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum*. 1991;34(5):505-14. Comment in: *Arthritis Rheum*. 2001;44(10):2449-50; author reply 2455-6.
 - 16 - McAlindon T, Dieppe P. Osteoarthritis. definitions and criteria. *Ann Rheum Dis*. 1989;48(7):531-2. Comment in: *Ann Rheum Dis*. 1990;49(3):201.
 - 17 - Balint G, Szebenyi B. Diagnosis of osteoarthritis: guidelines and current Pitfalls. *Drugs*. 1996;52(Suppl. 3):1-13.
 - 18 - Bellamy N, Klestov A, Muirden K, Kuhnert P, Do K A, O’Gorman L, et al. Perceptual variation in categorizing individuals according to American College of Rheumatology classification criteria for hand, knee, and hip osteoarthritis (OA): observations based on an Australian Twin Registry Study of OA. *J Rheumatol*. 1999;26(12):2654-8.
-

-
- 19 - Seda H, Seda AC. Osteoartrose [texto na internet]. In: Sociedade Brasileira de Reumatologia. Orientações ao paciente [sítio na internet]. São Paulo: Sociedade Brasileira de Reumatologia. [citado 2006 Abr 12]. Disponível em: http://www.reumatologia.com.br/orient_09.htm
- 20 - Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. Bull World Health Organ. 2003;81(9):646-56.
- 21 - World Health Organization. The world is fast ageing- have we noticed? The time to plan and to act is now [text on the Internet]. Geneva: World Health Organization. [cited 2006 Mar 8]. Available from: <http://www.who.int/ageing/en>
- 22 - Moreira MM. Mudanças estruturais na distribuição etária brasileira: 1950-2050 [texto na internet]. In: Fundação Joaquim Nabuco. Trabalhos para discussão maio 2002. São Paulo: Fundação Joaquim Nabuco. [citado 2005 Nov 20]. Disponível em: <http://www.fundaj.gov.br/tpd/117a.html>
- 23 - Felson DT. Epidemiology of osteoarthritis. In: Brandt K D, Doherty M, Lohmander LS. Osteoarthritis. 2nd ed. New York: Oxford; 2003. p.9-16.
- 24 - Van Saase JL, Van Romunde LK, Cats A, Vandenbroucke JP, Valkenburg HA. Epidemiology of osteoarthritis: Zorstermeer survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with tha in 10 other populations. Ann Rheum Dis. 1989;48(4):271-80.
- 25 - Zhang Y, Niu J, Kelly-Hayes M, Chaisson CE, Allabadi P, Felson DT. Prevalence of symptomatic hand osteoarthritis and its impact on functional status among the elderly: the Framingham Study. Am J Epidemiol. 2002;156(11):1021-7.
- 26 - Nevitt MC, Lane NE, Scott JC, Hochberg MC, Pressman AR, Genant HK, et al. Radiographic osteoarthritis of the hip and bone mineral density. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Arthritis Rheum. 1995;38(7):907-16.
-

-
- 27 - Sowers M, Lachance L, Hochberg M, Jamandar D. Radiographically defined osteoarthritis of the hand and knee in young and middle-aged African American and Caucasian women. *Osteoarthritis Cartilage*. 2000;8(2):69-77.
- 28 - Nevitt MC, Xu L, Zhang Y, Lui LY, Yu W, Lane NE, et al.. Very low prevalence of hip osteoarthritis among chinese elderly in Beijing, China, compared with whites in United States: the Beijing osteoarthritis study. *Arthritis Rheum*. 2002;46(7):1773-9.
- 29 - Zhang Y, Xu L, Nevitt MC, Aliabadi P, Yu W, Qin M, et al. 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*. 2001;44(9):2065-71.
- 30 - Felson DT, Nevitt MC, Zhang Y, Aliabadi P, Baumer B, Gale D, et al. High prevalence of lateral knee osteoarthritis in Beijing Chinese compared with Framingham Caucasian subjects. *Arthritis Rheum*. 2002;46(5):1217-2.
- 31 - Oliveria SA, Felson DT, Reed JI, Cirillo PA, Walker AM. Incidence of symptomatic hand, hip, and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization. *Arthritis Rheum*. 1995;38(8):1134-41.
- 32 - Felson, DT. Multicenter Osteoarthritis Study (MOST) . Boston University Medical Campus. National Institute on Aging . Research Resources Grant Number 5U01AGO18820-05. Available from:
<http://researchresources.bumc.bu.edu/abstract/5U01AGO18820-05.htm>
- 33 - Rubin S. Osteoarthritis Initiative (OAI): a knee health study [text on the Internet]. Bethesda: National Institutes of Health; 2005 [cited 2006 Jul 5]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00080171?order=1>
- 34 - Stecher RM. Heberden's nodes: heredity in hypertrophic arthritis of the finger joints. *Am J Med Sci*. 1941;801-9.
- 35 - Loughlin J. Genetic epidemiology of primary osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2001;13(2):111-6.
-

-
- 36 - Loughlin J. Genome studies and linkage in primary osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002;28(1):95-109.
- 37 - Loughlin J. Genetics of osteoarthritis and potential for drug development. *Curr Opin Pharmacol.* 2003;3(3):295-9.
- 38 - Spector, TD , MacGregor AJ. Risk factors for osteoarthritis : genetics. *Osteoarthritis Cartilage.* 2004;12Suppl A:S39-44.
- 39 - Loughlin J. The genetic epidemiology of human primary osteoarthritis: current status. *Expert Rev Mol Med.* 2005;7(9):1-12.
- 40 - Demissie S, Cupples LA, Myers R, Aliabadi P, Levy D, Felson DT. Genome scan for quantity of hand osteoarthritis: the Framingham Study. *Arthritis Rheum.* 2003;46(4):946-52.
- 41 - Kellgren JH, Lawrence JS, Bier F. Genetic factors in generalized osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 1963;22:237-55.
- 42 - Hirsch R, Lethbridge-Cejku M, Hanson R, Scott WW Jr, Reichle R, Plato CC, et al. Familial aggregation of osteoarthritis: data from the Baltimore Longitudinal Study on Aging. *Arthritis Rheum.* 1998;41(7):1227-32.
- 43 - Felson DT, Couropmitree NN, Chaisson CE, Hannan MT, Zhang Y, McAlindon TE, et al. Evidence for a Mendelian gene in a segregation analysis of generalized radiographic osteoarthritis: the Framingham Study. *Arthritis Rheum.* 1998;41(6):1064-71. Comment in: *Arthritis Rheum.* 1998;41(6):1064-71.
- 44 - Spector TD, Cicuttini F, Baker J, Loughlin J, Hart D . Genetic Influences on osteoarthritis in women: a twin study. *BMJ.* 1996;312(7036):940-3. Comment in: *BMJ.* 1996;312(7036):943-4; *BMJ.* 1996;313(7051):232.
- 45 - MacGregor AJ, Antoniadou L, Matson M, Andrew T, Spector TD. The genetic contribution to radiographic hip osteoarthritis in women: results of a classic twin study. *Arthritis Rheum.* 2000;43(11):2410-6.
-

-
- 46 - Kaprio J, Kujala UM, Peltonen L, Koskenvuo M. Genetic liability to osteoarthritis may be greater in women than men [letter]. *BMJ*. 1996; 313(7051):232. Comment in: *BMJ*. 1996;312(7036):940-3.
- 47 - Uitterlinden AG, Burger H, van Duijn CM, Huang Q, Hofman A, Birkenhager JC, et al. Adjacent genes, for COL2A1 and the vitamin D receptor, are associated with separate features of radiographic osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*. 2000;43(7):1456-64.
- 48 - Hart DJ, Doyle DV, Spector TD. Incidence and risk factors for radiographic knee osteoarthritis in middle-aged women: the Chingford Study. *Arthritis Rheum*. 1999;42(1):17-24.
- 49 - Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Naimark A, Weissman B, Aliabadi P, et al. Risk factors for incident radiographic knee osteoarthritis in the elderly. *Arthritis Rheum*. 1997;40(4):728-33.
- 50 - Gelber AC, Hochberg MC, Mead LA, Wang NY, Wigley FM, Klag MJ. Joint injury in young adults and risk for subsequent knee and hip osteoarthritis. *Ann Intern Med*. 2000;133(5):321-8.
- 51 - Maetzel A, Makela M, Hawker G, Bombardier C. Osteoarthritis of the hip and knee and mechanical occupational exposure: a systematic overview of evidence. *J Rheumatol*. 1997;24(8):1599-607.
- 52 - Hadler NM, Gillings DB, Imbus HR, Levitin PM, Makuc D, Utsinger PD, et al. Hand structure and function in an industrial setting. *Arthritis Rheum*. 1978; 21(2):210-20.
- 53 - Buckwalter JA, Lane NE. Athletics and osteoarthritis. *Am J Sports Med*. 1997; 25(6):873-81.
- 54 - Lane NE, Hochberg MC, Pressman A, Scott JC, Nevitt MC. Recreational physical activity and the risk of osteoarthritis of the hip in elderly women. *J Rheumatol*. 1999;26(4):849-54.
-

-
- 55 - Carman WJ, Sowers M, Hawthorne VM, Weissfeld LA. Obesity as a risk factor for osteoarthritis of the hand and wrist: a prospective study. *Am J Epidemiol.* 1994;139(2):119-29.
- 56 - Sandini L, Arokoski JP, Jurvelin JS, Kröger H. Increased bone mineral content but not bone mineral density in the hip in surgically treated knee and hip osteoarthritis. *J Rheumatol.* 2005;32(10):1951-7. Comment in: *J Rheumatol.* 2005;32(10):1868-9.
- 57 - Kellgren JH, Moore R. Generalized osteoarthritis and Heberden's nodes. *Br Med J.* 1952;1(4751):181-7.
- 58 - Felson DT, Zhang Y. An update on the epidemiology of the knee and hip osteoarthritis with a view to prevention. *Arthritis Rheum.* 1998;41(8):1343-55.
- 59 - Nevitt MC, Cummings SR, Lane NE, Hochberg MC, Scott JC, Pressman AR, et al. Association of estrogen replacement therapy with the risk of osteoarthritis of the hip in elderly white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med.* 1996;156(18):2073-80.
- 60 - Zhang Y, McAlindon TE, Hannan MT, Chaisson CE, Klein R, Wilson PW, et al. Estrogen replacement therapy and worsening of radiographic knee osteoarthritis: the Framingham Study. *Arthritis Rheum.* 1998;41(10):1867-73.
- 61 - Wluka AE, Davis SR, Bailey M, Stuckey SL, Cicuttini FM. Users of oestrogen replacement therapy have more knee cartilage than non-users. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(4):332-6.
- 62 - McAlindon TE, Jacques P, Zhang Y, Hannan MT, Aliabadi P, Weissman B, et al. Do antioxidant micronutrients protect against the development and progression of knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum.* 1996;39(4):648-56.
- 63 - Frei B. Reactive oxygen species and antioxidant vitamins: mechanisms of action. *Am J Med.* 1994;97(3A):5S-13S; discussion 22S-28S.
-

-
- 64 - Peterkofsky B. Ascorbate requirement for hydroxylation and secretion of procollagen: relationship to inhibition of collagen synthesis in scurvy. *Am J Clin Nutr.* 1991;54(6 Suppl):1135S-40S.
- 65 - Schwartz ER, Adamy L. Effect of ascorbic acid on arylsulfatase activities and sulfated proteoglycan metabolism in chondrocyte cultures. *J Clin Invest.* 1977;60(1):96-106.
- 66 - Kraus VB, Huebner JL, Stabler T, Flahiff CM, Setton LA, Fink C, et al. Ascorbic acid increases the severity of spontaneous knee osteoarthritis in a guinea pig model. *Arthritis Rheum.* 2004;50(6):1822-31.
- 67 - McAlindon TE, Biggee BA. Nutritional factors and osteoarthritis: recent developments. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17(5):647-52.
- 68 - McAlindon TE, Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Aliabadi P, Weissman B, et al. Relation of dietary intake and serum levels of vitamin D to progression of osteoarthritis of the knee among participants in the Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1996;125(5):353-9.
- 69 - Sharma L, Song J, Felson DT, Cahue S, Shamiyeh E, Dunlop DD. The Role of knee alignment in disease progression and functional decline in knee osteoarthritis. *JAMA.* 2001;286(2):188-95. Erratum in: *JAMA.* 2001;286(7):792. Erratum in: *JAMA.* 2001;286(7):792.
- 70 - Cicuttini F, Wluka A, Hankin J, Wang Y. Longitudinal study of the relationship between knee angle and tibiofemoral cartilage volume in subjects with knee osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43(3):321-4.
- 71 - 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.
- 72 - Slemenda C, Heilman DK, Brandt KD, Katz BP, Mazucca SA, Braunstein EM, et al. Reduced quadriceps strength relative to body weight: a risk factor for knee osteoarthritis in women? *Arthritis Rheum.* 1998;41(1):1951-9.
-

-
- 73 - Brandt KD, Heilman DK, Slemenda C, Katz BP, Mazucca SA, Braunstein EM, et al. Quadriceps strength in women with radiographically progressive osteoarthritis of the knee and those with stable radiographic changes. *J Rheumatol.* 1999;26(11):2431-7.
- 74 - Sharma L, Dunlop DD, Cahue S, Song J, Hayes KW. Quadriceps strength and osteoarthritis progression in malaligned and lax knees. *Ann Intern Med.* 2003;138(8):613-9. Summary for patients in: *Ann Intern Med.* 2003;138(8):11. Comment in: *Ann Intern Med.* 2003;138(8):678-9. *Ann Intern Med.* 2004;140(2):149. *Ann Intern Med.* 2004;140(2):149; author reply 150. *Ann Intern Med.* 2004;140(2):149; author reply 150. *Clin J Sport Med.* 2004;14(2):104-5. Summary for patients in: *Ann Intern Med.* 2003;138(8):11.
- 75 - Sharma L, Kapoor D, Issa S. Epidemiology of osteoarthritis: an update *Current Opin Rheumatol.* 2006;18(2):147-56.
- 76 - Zhang Y, Hannan MT, Chaisson CE, McAlindon TE, Evans SR, Aliabadi P, et al. Bone mineral density and risk of incident and progressive radiographic knee osteoarthritis in women: the Framingham Study. *J Rheumatol.* 2000;27(4):1032-7.
- 77 - Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, Hirsh R, Helmick CG, Jordan JM, et al. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Ann Intern Med.* 2000;133(8):635-46.
- 78 - Rejeski WJ, Miller ME, Foy C, Messier S, Rapp S. Self-efficacy and the progression of functional limitations and self-reported disability in older adults with knee pain. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2001;56(5):S261-5.
- 79 - Sharma L, Cahue S, Song J, Hayes K, Pai Y-C, Dunlop D. Physical functioning over 3 years in knee osteoarthritis: role of psychosocial, local mechanical, and neuromuscular factors. *Arthritis Rheum.* 2003;48(12):3359-70.
-

-
- 80 - Brandt K, Doherty M, Lohmander LS. Introduction: the concept of osteoarthritis as failure of diarthrodial joint. In: Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS, editors. Osteoarthritis. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2003. p 69-71.
- 81 - Wollheim FA. Pathogenesis of osteoarthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Rheumatology. 3rd ed. London: Mosby; 2003. p.1801-15.
- 82 - Maroudas A, Bayliss MT, Uchitel-Kaushansky N, Schneiderman R, Gilav E. Aggrecan turnover in human articular cartilage: use of aspartic acid racemization as a marker of molecular age. Arch Biochem Biophys. 1998;350(1):61-71.
- 83 - Maroudas A, Palla G, Gilav E. Racemization of aspartic acid in human articular cartilage. Connect Tissue Res. 1992;28(3):161-9.
- 84 - Doege KJ, Sasaki M, Kimura T, Yamada Y. Complete coding sequence and deduced primary structure of the human cartilage large aggregating proteoglycan, aggrecan. Human-specific repeats, and additional alternatively spliced forms. J Biol Chem. 1991;266(2):894-902.
- 85 - Loeser RF Jr. Aging and the etiopathogenesis and treatment of osteoarthritis. Rheum Dis Clin North Am. 2000;26(3):547-67.
- 86 - Attur MG, Dave M, Akamatsu M, Kato M, Amin AR. Osteoarthritis or osteoarthrosis: the definition of inflammation becomes a semantic issue in the genomic era of molecular medicine. Osteoarthritis Cartilage. 2002;10(1):1-4. Erratum in: Osteoarthritis Cartilage. 2003;11(9):706. Erratum in: Osteoarthritis Cartilage. 2003 ;11(9):706.
- 87 - Karsenty G. An aggrecanase and osteoarthritis. N Engl J Méd. 2005; 353(5):522-3.
- 88 - Gross J, Lapierre CM. Collagenolytic activity in amphibian tissues: a tissue culture assay. Proc Nat Acad Sci USA. 1962;48:1014-22.
-

-
- 89 - Mengshol JA, Mix KS, Brinckerhoff CE. Matrix metalloproteinases as therapeutic targets in arthritic diseases: bull's-eye or missing the mark? *Arthritis Rheum.* 2002;46(1):13-20.
- 90 - Kobayashi K, Mishima H, Hashimoto S, Goomer RS, Harwood FL, Lotz M, et al. Chondrocyte apoptosis and regional differential expression of nitric oxide in the medial meniscus following partial meniscectomy. *J Orthop Res.* 2001;19(5):802-8.
- 91 - Pelletier JP, Jovanovic DV, Lascau-Coman V, Fernandes JC, Manning PT, Connor JR, et al. Selective Inhibition of inducible nitric oxide synthase reduces progression of experimental osteoarthritis in vivo: possible link with the reduction in chondrocyte apoptosis and caspase 3 level. *Arthritis Rheum.* 2000;43(6):1290-9.
- 92 - Boileau C, Martel-Pelletier J, Jouzeau JY, Netter P, Moldovan F, Laufer S, et al. Licofenole (ML-3000), a dual inhibitor of 5-lipoxygenase and cyclooxygenase, reduces the level of cartilage chondrocyte death in vivo in experimental dog osteoarthritis: Inhibition of pro-apoptotic factors. *J Rheumatol.* 2002;29(7):1446-53.
- 93 - Smith MD, Triantafillou S, Parker A, Youssef PP, Coleman M. Synovial membrane inflammation and cytokine production in patients with early osteoarthritis. *J Rheumatol.* 1997;24(2):365-71.
- 94 - Bullough PG. The role of joint architecture in etiology of arthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2004;12 Suppl A:S2-9.
- 95 - Buckland-Wright C. Subchondral bone changes in hand and knee osteoarthritis detected by radiography. *Osteoarthritis Cartilage.* 2004;12 Suppl A:S10-9.
- 96 - Bettica P, Cline G, Hart DJ, Meyer J, Spector TD. Evidence for Increased bone resorption in patients with progressive knee osteoarthritis: longitudinal results from the Chingford study. *Arthritis Rheum.* 2002;46(12):3178-84.
-

-
- 97 - Bullough PG. Pathology of osteoarthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Rheumatology. 3rd ed. London: Mosby; 2003. p.1835-45.
- 98 - Pritzker KPH. Pathology of osteoarthritis. In: Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS, editors. Osteoarthritis. 2nd ed. New York: Oxford; 2003. p.49-58.
- 99 - Palmoski MJ, Brandt KD. Effects of static and cyclic compressive loading on articular cartilage plugs in vitro. *Arthritis Rheum.* 1984;27(6):675-81.
- 100 - Cutignola L, Bullough PG. Photographic reproduction of anatomical specimens using ultraviolet illumination. *Am J Surg Pathol.* 1991;15(11):1096-9.
- 101 - Gardner DL, Salter DM, Oates K. Advances in the microscopy of osteoarthritis. *Microsc Res Tech.* 1997;37(4):245-70.
- 102 - Hwang WS, Li B, Jin LH, Ngo K, Schachar NS, Hughes GN. Collagen fibril structure of normal, aging, and osteoarthritic cartilage. *J Pathol.* 1992;167(4):425-33.
- 103 - Blanco FJ, Guitian R, Vasquez-Martul E, de Toro FJ, Galdo F. Osteoarthritis chondrocytes die by apoptosis. A possible pathway for osteoarthritis pathology. *Arthritis Rheum.* 1998;41(2):284-9.
- 104 - Kim HA, Lee YI, Seong SC, Choe KW, Song YW. Apoptosis chondrocyte death in human osteoarthritis. *J Rheumatol.* 2000;27(2):455-62.
- 105 - Goldring MB. The role of cytokines as inflammatory mediators in osteoarthritis: lessons from animal models. *Connect Tissue Res.* 1999;40(1):1-11.
- 106 - Sokoloff L. Microcracks in the calcified layer of articular cartilage. *Arch Pathol. Lab Med.* 1993;117(2):191-5.
-

-
- 107 - Kim HK, Moran ME, Salter RB. The potential for regeneration of articular cartilage in defects created by chondral shaving and subchondral abrasion. An experimental investigation in rabbits. *J Bone Joint Surg Am.* 1991; 73(9):1301-15.
- 108 - Christensen SB. Osteoarthritis. Changes of bone, cartilage and synovial membrane in relation to bone scintigraphy. *Acta Orthop Scand Suppl.* 1985;214:1-43.
- 109 - Goldenberg DL, Egan MS, Cohen AS. Inflammatory synovitis in degenerative joint disease. *J Rheumatol.* 1982;9(2):204-9.
- 110 - Gordon GV, Villanueva T, Schumacher HR, Gohel V. Autopsy study correlating degree of osteoarthritis, synovitis and evidence of articular calcification. *J Rheumatol.* 1984;11(5):681-6.
- 111 - Altman RD, Lozada CL. Clinical features. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology.* 3rd ed. London: Mosby; 2003. p.1793-800.
- 112 - O'Reilly S, Doherty M. Signs, symptoms, and laboratory tests. In: Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS, editors. *Osteoarthritis.* 2nd ed. New York: Oxford; 2003. p.197-210.
- 113 - Spector TD, Hart DJ, Nandra D, Doyle DV, Mackillop N, Gallimore JR, et al. Low-level increases in serum C-reactive protein are present in early osteoarthritis of the knee and predict progressive disease. *Arthritis Rheum.* 1997;40(4):723-7.
- 114 - Dove A. Biomarkers database may yield blockbuster drug. *Nat Med.* 2002;8(10):1049-50.
- 115 - Garnero P, Rousseau JC, Delmas PD. Molecular basis and clinical use of biochemical markers of bone, cartilage, and synovium in joint diseases. *Arthritis Rheum.* 2000;43(5):953-68.
-

-
- 116 - Kraus VB. Do biochemical markers have a role in osteoarthritis diagnosis and treatment? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20(1):69-80.
- 117 - Otterness IG, Swindell AC. Criteria for selection and application of molecular markers for clinical studies os osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2003; 11(3):153-8.
- 118 - Garnero P, Delmas PD. Biomarkers in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2003;15(5):641-6.
- 119 - Buckland-Wright C. Imaging. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology.* 3rd ed. London: Mosby; 2003. p.1823-33.
- 120 - Sowers MF, Hayes C, Jamadar D, Capul D, Lachance L, Jannausch M, et al. Magnetic resonance-detected subchondral bone marrow and cartilage defect characteristics associated with pain and X-ray-defined knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2003;11(6):387-93.
- 121 - Cibere J. Do we need radiographs to diagnose osteoarthritis? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20(1):27-38.
- 122 - Fries JF, Carey C, McShane DJ. Patient education in arthritis: randomized controlled trial of a mail-delivered program. *J Rheumatol.* 1997;24(7):1378-83.
- 123 - American Geriatrics Society Panel on Exercise and Osteoarthritis. Exercise prescription for older adults with osteoarthritis pain: consensus practice recommendations. A supplement to the AGS Clinical Practice Guidelines on the management of chronic pain in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2001 ;49(6):808-23. Erratum in: *J Am Geriatr Soc.* 2001;49(10):1400. Erratum in: *J Am Geriatr Soc.* 2001;49(10):1400.
- 124 - Towheed TE, Judd MJ, Hochberg MC, Wells G. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD004257. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD004257.
-

-
- 125 - Wegman A, Van der Windt D, Van Tulder M, Stalman W, de Vries T. Nonsteroidal antiinflammatory drugs or acetaminophen for osteoarthritis of the hip or knee? A systematic review of evidence and guidelines. *J Rheumatol.* 2004;31(2):344-54. Comment in: *J Rheumatol.* 2004;31(2):199-202.
- 126 - Peloso PM, Bellamy N, Bensen W, Thomson GTD, Harsanyi Z, Babul N. et al. Double blind randomized placebo controlled trial of controlled release codeine in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol.* 2000; 27(3):764-71.
- 127 - Evans JM, McMahon AD, McGilchrist MM, White G, Murray FE, McDevitt G, et al. Topical non-steroidal anti-inflammatory drugs and admission to hospital for gastrointestinal bleeding or perforation: a record linkage case-control study. *BMJ.* 1995;311(6996):22-6.
- 128 - Brandt KD, Braley JD. Topical capsaicin cream. In: Brandt K D, Doherty M, Lohmander LS, editors. *Osteoarthritis.* 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2003. p.273-5
- 129 - Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2.* Oxford: Update software.
- 130 - Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee (Cochrane Review). In: *Cochrane Library, Issue 2.* Oxford: Update software.
- 131 - McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA.* 2000;283(11):1469-75. Comment in: *ACP J Club.* 2000;133(2):58. *JAMA.* 2000;283(11):1483-4. *JAMA.* 2000;284(10):1241; author reply 1242. *JAMA.* 2000 ;284(10):1241; author reply 1242.
-

-
- 132 - Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2001;357(9252):251-6. Comment in: *Clin J Sport Med*. 2002;12(2):136. *Lancet*. 2001;357(9252):247-8. *Lancet*. 2001;357(9268):1617-8. *Lancet*. 2001;357(9268):1617; author reply 1618. *Lancet*. 2001;357(9268):1617; author reply 1618. *Lancet*. 2001;357(9268):1617; author reply 1618.
- 133 - Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, Machacek S, Giacovelli G, Rovati LC. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med*. 2002;162(18):2113-23.
- 134 - Towheed TE, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Welch V, Hochberg MC. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(1):CD002946. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD002946.
- 135 - Michel BA, Stucki G, Frey D, De Vathaire F, Vignon E, Bruehlmann P, Uebelhart D. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(3):779-86.
- 136 - Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2006;354(8):795-808. Comment in: *N Engl J Med*. 2006;354(8):858-60. *N Engl J Med*. 2006;354(20):2184-5; author reply 2184-5. *N Engl J Med*. 2006;354(20):2184-5; author reply 2184-5. *N Engl J Med*. 2006;354(20):2184-5; author reply 2184-5.
- 137 - Henrotin YE, Labasse AH, Jaspard JM, De Groote DD, Zheng SX, Guillou GB, et al. Effects of three avocado/soybean unsaponifiable mixtures on metalloproteinases, cytokines and prostaglandin E2 production by human articular chondrocytes. *Clin Rheumatol*. 1998;17(1):31-9.
-

-
- 138 - Ernst E. Avocado-soybean unsaponifiables (ASU) for osteoarthritis - a systematic review. *Clin Rheumatol.* 2003;22(4-5):285-8. Comment in: *Clin Rheumatol.* 2004;23(3):274.
- 139 - Yu LP Jr, Smith GN Jr, Brandt KD, Myers SL, O'Connor BL, Brandt DA. Reduction of the severity of canine osteoarthritis by prophylactic treatment with oral doxycycline. *Arthritis Rheum.* 1992;35(10):1150-9. Comment in: *Arthritis Rheum.* 1993; 36(9):1335-6.
- 140 - Brandt KD, Mazzuca SA, Katz BP, Lane KA, Buckwalter KA, Yocum DE, et al. Effects of doxycycline on progression of osteoarthritis: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(7):2015-25. Comment in: *Arthritis Rheum.* 2005;52(7):1956-9.
- 141 - Bryant LR, des Rosier KF, Carpenter MT. Hydroxychloroquine in the treatment of erosive osteoarthritis. *J Rheumatol.* 1995;22(8):1527-31.
- 142 - Hamdan PC, Oliveira RL, Salgado MCF, Lima MBC, Rozental D, Dancout MAA, et al. Tratamento da osteoartrite erosiva pelo fosfato de cloroquina. *An Acad Nac Med.* 2000;160(1):12-6.
- 143 - Ferraz MB, Leite N, Zerbini C, Pinheiro GRC, Roimicher L, Goldflus S. A Randomized Controlled Trial (RCT) to evaluate the effectiveness of Hydroxychloroquine (HC) in symptomatic knee osteoarthritis (KOA). *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):S486-S9.
- 144 - Kay AG, Griffiths LG, Volans GN, Grahane R. Preliminary experience with diacetylrhein in the treatment of osteoarthritis. *Curr Med Res Opin.* 1980;6(8): 548-51.
- 145 - Spencer CM, Wilde MI. Diacerein. *Drugs.* 1997;53(1):98-106; discussion 107-8.
-

-
- 146 - Berdah L, Bono I, Bodinier MC. Effets du metabolite actif de la diacerheine sur la production d' IL1 β par les monocytes humains en culture. *Rev Rhum.* 1993;60:678.
- 147 - Yaron M, Shirazi I, Yaron I. Anti-interleukin-1 effects of diacerein and rhein in human osteoarthritic synovial tissue and cartilage cultures. *Osteoarthritis Cartilage.* 1999; 7(3):272-80.
- 148 - Boittin M, Redini F, Loyau G, Pujol JP. [Effect of diacerhein (ART 50) on the matrix synthesis and collagenase secretion by cultured joint chondrocytes in rabbits] *Rev Rhum Ed Fr.* 1993;60(6 Pt 2):68S-76S. French.
- 149 - Del Rosso M, Fibbi G, Magnelli L, Pucci M, Dini G, Grappone C, et al. Modulation of urokinase receptors on human synovial cells and osteoarthritic chondrocytes by diacetylrhein. *Int J Tissue React.* 1990;12(2):91-100.
- 150 - Mian M, Brunelleschi S, Tarli S, Rubino A, Benetti D, Fantozzi R, et al. Rhein: an anthraquinone that modulates superoxide anion production from human neutrophils. *J Pharm Pharmacol.* 1987;39(10):845-7.
- 151 - Mian M, Trombi L, Rosini S, Benetti D, Caracciolo F, Carulli G, et al. Experimental studies on diacerhein: effects on the phagocytosis of neutrophil cells from subcutaneous carrageenan-induced exudates. *Drugs Exp Clin Res.* 1987;13(11):695-8.
- 152 - Moldovan F, Pelletier JP, Jolicoeur FC, Cloutier JM, Martel-Pelletier J. Diacerhein and rhein reduce the ICE-induced IL-1beta and IL-18 activation in human osteoarthritic cartilage. *Osteoarthritis Cartilage.* 2000;8(3):186-96.
- 153 - Pelletier JP, Lajeunesse D, Reboul P, Mineau F, Fernandes JC, Sabouret P, Martel-Pelletier J. Diacerein reduces the excess synthesis of bone remodeling factors by human osteoblast cells from osteoarthritic subchondral bone. *J Rheumatol.* 2001;28(4):814-24.
-

-
- 154 - Mazieres B, Berdah L, Thiechart M, Viguier G. [Diacetylrhein on a postcontusion model of experimental osteoarthritis in the rabbit] *Rev Rhum Ed Fr.* 1993;60(6 Pt 2):77S-81S. French.
- 155 - Mazieres B, Blanckaert A, Thiechart M, Viguier G. [Diacetylrhein administrated "curatively" in an experimental model of post-contusion osteoarthritis in rabbits] *Rev Prat.* 1996;46(19 Spec No):S42-5. French.
- 156 - Petrillo M, Montrone F, Ardizzone S, Caruso I, Bianchi PG. Endoscopic evaluation of diacetylrhein-induced gastric mucosal lesion. *Curr Ther Res.* 1991;49:10-5.
- 157 - La Villa G, Marra F, Laffi G, Belli B, Meacci E, Fascetti P, et al. Effects of rhein on renal arachidonic acid metabolism and renal function in patients with congestive heart failure. *Eur J Clin Pharmacol.* 1989;37(1):1-5.
- 158 - Lingetti M, D'Ambrosio PL, Di Grezia, Sorrentino P. A controlled study in the treatment of osteoarthritis with diacetylrhein (arthrodar). *Curr Ther Res.* 1982; 31:408-12
- 159 - Adami S, Bortolotti R, Guarrera G, Marini G, Rosini S, Zampieri A, et al. [Diacetylrhein in the treatment of degenerative arthropathies] *Clin Ter.* 1985; 112(5):439-43. Italian.
- 160 - Carrabba M, Mele G, Chevallard M, Angelini M. [Diacereine: an original approach in the treatment of degenerative and/or extra-articular rheumatism] *Minerva Med.* 1987;78(3):179-85. Italian.
- 161 - Marcolongo R, Fioravanti A, Adami S, Tozzi E, Mian M, Zampieri A. Efficacy and tolerability of diacerhein in the treatment of osteoarthrosis. *Curr Ther Res.* 1988;43(5) 878-87.
- 162 - Mazzaro C, Bocchieri E, Tesolin GF, Ventre L, Romagnoli A. [Clinical evaluation of diacerein in the treatment of osteoarthrosis] *Minerva Med.* 1989;80(9):1025-7. Italian.
-

-
- 163 - Nguyen M, Dougados M, Berdah L, Amor B. Diacerhein in the treatment of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum.* 1994;37(4):529-36.
- 164 - Louthrenoo W, Nilganuwong S, Aksaranugraha S, Asavatanabodee P, Saengnipanthkul S, Thai Study Group. The efficacy and safety of diacerein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee. A randomized, multicentre, doubleblind, piroxicam-controlled, parallel-group, phase III study. In: 11° Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress, Jeju Island, Korea, 11 –15 sep. 2004.
- 165 - Tang F L, Wu DH, Lu ZG, Huang F, Zhou YX. The efficacy and safety of diacerein in treatment of painful osteoarthritis of the knee. In: 11° Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress, Jeju Island, Korea, 11 – 15 sep. 2004.
- 166 - Dougados M, Nguyen M, Berdah L, Mazieres B, Vignon E, Lequesne M; ECHODIAH Investigators Study Group. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. Evaluation of the chondromodulating effect of diacerein in OA of the hip. *Arthritis Rheum.* 2001;44(11):2539-47. Comment in: *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21(2):152-4.
- 167 - Bellamy N, Kirwan J, Boers M, Brooks P, Strand V, Tugwell P, Altman R, Brandt K, Dougados M, Lequesne M. Recommendations for a core set of outcome measures for future phase III clinical trials in knee, hip, and hand osteoarthritis. Consensus development at OMERACT III. *J Rheumatol.* 1997;24(4):799-802.
- 168 - Pham T, Van Der Heijde D, Lassere M, Altman RD, Anderson JJ, Bellamy N, Hochberg M, Simon L, Strand V, Woodworth T, Dougados M; OMERACT-OARSI. Outcome variables for osteoarthritis clinical trials: The OMERACT-OARSI set of responder criteria. *J Rheumatol.* 2003;30(7):1648-54.
- 169 - Carlsson AM. Assessment of chronic pain. I. Aspects of the reliability and validity of the visual analogue scale. *Pain.* 1983;16(1):87-101.
-

-
- 170 - Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol*. 1988;15(12):1833-40.
- 171 - Lequesne MG, 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 Suppl*. 1987;65:85-9. Erratum in: *Scand J Rheumatol* 1988;17(3):following 241. *Scand J Rheumatol Suppl* 1988;73:1. Erratum in: *Scand J Rheumatol* 1988;17(3):following 241. *Scand J Rheumatol Suppl* 1988;73:1.
- 172 - Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C. Identifying relevant studies for systematic reviews. *BMJ*. 1994;309(6964):1286-91. Review. Comment in: *BMJ*. 1995;310(6975):330. *BMJ*. 1995;310(6972):126. *BMJ*. 2000;321(7267):1017-8.
- 173 - Cochranemsk.org [homepage on the Internet]. The Cochrane Musculoskeletal Group. Canada: Musculoskeletal group of Cochrane Collaboration. [cited 2005 Dec 15]. Available from:
<http://www.cochranemsk.org/cmsg/default.asp?s=1>
- 174 - Jadad A, Moore A, Carrol D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavanagh DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials; is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- 175 - Alderson P, Green S, Higgins JPT, editors. Assessment of study quality. *Cochrane Reviewers' Handbook* 4.2.2 [updated March 2004]; Section 4. In: *The Cochrane Library*. Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons; 2004.
- 176 - DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7(3):177-88.
- 177 - Egger M, Zellweger-Zahner T, Schneider M, Junker C, Lengeler C, Antes G. Language bias in randomised controlled trials published in English and German. *Lancet*. 1997;350(9074):326-9. Comment in: *Lancet*. 1998;351(9095):69.
-

-
- 178 - Tugwell P, Shea B, Boers M, Brooks P, Simon L, Strand V, et al. Evidence-based Rheumatology. London: BMJ Books; 2004.
- 179 - Chantre P, Cappelaere A, Leblan D, Guedon D, Vandermander J, Fournie B. Efficacy and tolerance of Harpagophytum procumbens versus diacerhein in treatment of osteoarthritis. *Phytomedicine*. 2000;7(3):177-83.
- 180 - Lequesne M, Berdah L, Gerentes I. [Efficacy and tolerance of diacerhein in the treatment of gonarthrosis and coxarthrosis] *Rev Prat*. 1998;48(17 Suppl):S31-5. French.
- 181 - Pelletier JP, Yaron M, Haraoui B, Cohen P, Nahir MA, Choquette D, et al. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a double-blind, placebo-controlled trial. The Diacerein Study Group. *Arthritis Rheum*. 2000;43(10):2339-48.
- 182 - Pham T, Le Henanff A, Ravaud P, Dieppe P, Paolozzi L, Dougados M. Evaluation of the symptomatic and structural efficacy of a new hyaluronic acid compound, NRD101, in comparison with diacerein and placebo in a 1 year randomised controlled study in symptomatic knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(12):1611-7.
- 183 - Schulz KF. Subverting randomization in controlled trials. *JAMA*. 1995;274(18):1456-8.
- 184 - Fidelix TS, Soares BG, Trevisani VF. Diacerein for osteoarthritis *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD005117.
- 185 - Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557-60.
- 186 - Moore AR, Greenslade KJ, Alam CA, Willoughby DA. Effects of diacerhein on granuloma induced cartilage breakdown in the mouse. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998;6(1):19-23.
- 187 - Martel-Pelletier J, Mineau F, Jolicoeur FC, Cloutier JM, Pelletier JP. In vitro effects of diacerhein and rhein on interleukin 1 and tumor necrosis factor-
-

-
- alpha systems in human osteoarthritic synovium and chondrocytes. *J Rheumatol.* 1998;25(4):753-62.
- 188 - Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of interventions 4.2.5 [updated May 2005].* In: *The Cochrane Library, Issue 3, 2005.* Chichester, UK: John Wiley & Sons; 2005.
- 189 - Bellary SV, Isaacs PE, Lee FI. Upper gastrointestinal lesions in elderly patients presenting for endoscopy: relevance of NSAID usage. *Am J Gastroenterol.* 1991;86(8):961-4.
- 190 - Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet.* 2001;357(9263):1191-4. Comment in: *Lancet.* 2001;358(9281):585.
- 191 - Mazières B, Garnero P, Guéguen A, Abbal M, Berdah L, Lequesne M, et al. Molecular markers of cartilage breakdown and synovitis at baseline as predictors of structural progression of hip osteoarthritis. The ECODIAH - Cohort. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(3):354-9.
- 192 - Bogliolo A, Loi A, Perpignano G. [Fangothérapie and diacerein in the treatment of osteoarthrosis of the hip and knee] *Clin Ter.* 1991;137(1):3-8. Italian.
- 193 - Delcambre B, Taccoen A. [Study of ART 50 in everyday rheumatic practice] *Rev Rhum Ed Fr.* 1994 Nov 15;61(9 Pt 2):142S-146S. French.
- 194 - Delcambre B, Taccoen A. [Study of ART 50 in daily rheumatological practice] *Rev Prat.* 1996;46(6 Spec No):S49-S52. French.
- 195 - Fagnani F, Bouvenot G, Valat JP, Bardin T, Berdah L, Lafuma A, et al. Medico-economic analysis of diacerein with or without standard therapy in the treatment of osteoarthritis. *Pharmacoeconomics.* 1998;13(1 Pt 2):135-46.
-

-
- 196 - Mazzaro C, Bocchieri E, Tesolin GF, Ventre L, Romagnoli A. [Clinical evaluation of diacerein in the treatment of osteoarthrosis] *Minerva Med.* 1989;80(9):1025-7. Italian.
- 197 - Lequesne MG, 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 Suppl.* 1987;65:85-9. Erratum in: *Scand J Rheumatol.* 1988;17(3):following 241. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1988;73:1. Erratum in: *Scand J Rheumatol.* 1988;17(3):following 241. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1988;73:1.
- 198 - Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol.* 1988;15(12):1833-40.
-

Abstract

Objectives: To assess the effectiveness and safety of diacerein for treatment of osteoarthritis in adults with osteoarthritis according to the American College of Rheumatology diagnostic criteria. **Methods:** Systematic review with Cochrane methodology. Search strategy: Databases MEDLINE (1966-2005), EMBASE (1980-2005), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), LILACS (1982-2005) and hand searched reference lists of published articles and conference meetings. Pharmaceutical companies and authors of published articles were contacted. There was no language restriction. Selection criteria: Randomized controlled trials (RCT) or quasi-RCTs of placebo-controlled and comparative studies of diacerein in adults with primary or osteoarthritis fulfilling the American College of Rheumatology (ACR) criteria were eligible for inclusion. The main criteria for exclusion was evidence of secondary disease. Data collection & analysis: Data abstraction and quality assessment was performed independently by three investigators according to predetermined criteria and the results were compared to determine the degree of agreement. Quality evaluation was done using Cochrane Handbook Criteria, Jadad and Schultz scores. Continuous outcome measures were pooled using weighted mean differences (WMD). Dichotomous outcome measures were pooled using random effects model and results were expressed as relative risks (RR). **Main results:** Collectively, the seven identified studies including 2069 participants demonstrated a small, consistent, beneficial effect of diacerein in the treatment of osteoarthritis related to the pain relief. When compared to placebo, pain on a visual analog scale (0-100 mm) was evaluated in 1228 participants and showed a statistically significant difference in favor of diacerein WMD -5.16 (95%CI -9.75, -0.57) with an absolute change of 5 points on the scale; but the heterogeneity analysis result was important ($P=0.04$). When analysed separately by hip osteoarthritis and knee osteoarthritis, no difference was detected. According to the Lequesne Impairment Index for function, 1006 participants evaluated did not have improvement in the whole group or in the subgroup analysis with homogeneity in all results ($P>0.10$). For hip osteoarthritis, three studies showed a WMD -0.21 (95%CI -0.82, 0.40). For knee osteoarthritis, two studies showed WMD -0.95 (95%CI -2.64, 0.74). The summary WMD was -0.29 (95%CI -0.87, 0.28). Two long-term studies, one evaluating hip OA and another evaluating knee osteoarthritis, analysed structural progression with radiographic measurements of joint space. In hip osteoarthritis, there was statistical significant slowing of progression in contrast with knee osteoarthritis that did not demonstrate this reduction. However, the overall effect was very different between studies ($P=0.04$ for

hip osteoarthritis and $P= 0.85$ for knee osteoarthritis). The most frequent adverse event was diarrhea. 459 participants among 1083 participants that received diacerein (42%) were affected. 18% in the treatment group compared with 13% in the placebo group withdrew due to adverse events. **Reviewers' conclusions:** There is 'gold' level evidence that diacerein has a small, consistent benefit in improvement in pain. Further research is necessary to confirm the short and long-term effectiveness and toxicity of diacerein therapy in osteoarthritis .

Apêndice 1. Índice de Lequesne

Os índices algofuncionais para osteoartrite de joelho e quadril são aqui reproduzidos na forma como foram utilizados nos estudos incluídos na revisão (em inglês).

Index of Severity for Osteoarthritis of the Hip by Lequesne et al.

I Pain or Discomfort

| Parameter | Finding | Points |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------|
| pain or discomfort during nocturnal bedrest | none | 0 |
| | only on movement or in certain positions | 1 |
| | without movement | 2 |
| duration of morning stiffness or pain after getting up | none | 0 |
| | < 15 minutes | 1 |
| | >= 15 minutes | 2 |
| remaining standing for 30 minutes increases pain | no | 0 |
| | yes | 1 |
| pain on walking | none | 0 |
| | only after walking some distance | 1 |
| | early after starting | 2 |
| pain or discomfort in sitting position for 2 hours | no | 0 |
| | yes | 1 |

II. Maximum Distance Walked

| Parameter | Finding | Points |
|-------------------------|---------------------------------------------|--------|
| maximum distance walked | unlimited | 0 |
| | > 1 kilometer but limited | 1 |
| | about 1 kilometer (about 15 minutes) | 2 |
| | about 500 - 900 meters (about 8-15 minutes) | 3 |
| | from 300 - 500 meters | 4 |
| | from 100 - 300 meters | 5 |
| walking aids required | < 100 meters | 6 |
| | none | 0 |
| | 1 walking stick or crutch | 1 |
| | 2 walking sticks or crutches | 2 |

III. Activities of Daily Living

| Parameter | Finding | Points |
|-----------------------------------------------------|--------------------------|--------|
| Can you put on socks by bending forward? | easily | 0 |
| | with mild difficulty | 0.5 |
| | with moderate difficulty | 1.0 |
| | with marked difficulty | 1.5 |
| | impossible | 2.0 |
| Can you pick up an object from the floor? | easily | 0 |
| | with mild difficulty | 0.5 |
| | with moderate difficulty | 1.0 |
| | with marked difficulty | 1.5 |
| | impossible | 2.0 |
| Can you go up and down a standard flight of stairs? | easily | 0 |
| | with mild difficulty | 0.5 |
| | with moderate difficulty | 1.0 |
| | with marked difficulty | 1.5 |
| | impossible | 2.0 |
| Can you get into and out of a car? | easily | 0 |
| | with mild difficulty | 0.5 |
| | with moderate difficulty | 1.0 |
| | with marked difficulty | 1.5 |
| | impossible | 2.0 |

index of severity =

= SUM(points for all parameters) Interpretation:

- minimum points for each section: 0
- maximum points for each section: 8
- minimum index score: 0
- maximum index score: 24

| Index Score | Handicap |
|-------------|------------------|
| 0 | none |
| 1 - 4 | mild |
| 5 - 7 | moderate |
| 8 - 10 | severe |
| 11 - 13 | very severe |
| >= 14 | extremely severe |

Index of Severity for Osteoarthritis of the Knee by Lequesne et al

I Pain or Discomfort

| Parameter | Finding | Points |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------|
| pain or discomfort during nocturnal bedrest | none | 0 |
| | only on movement or in certain positions | 1 |
| | without movement | 2 |
| duration of morning stiffness or pain after getting up | none | 0 |
| | < 15 minutes | 1 |
| | >= 15 minutes | 2 |
| remaining standing for 30 minutes increases pain | no | 0 |
| | yes | 1 |
| pain on walking | none | 0 |
| | only after walking some distance | 1 |
| | early after starting | 2 |
| pain or discomfort after getting up from sitting without use of arms | no | 0 |
| | yes | 1 |

II. Maximum Distance Walked

| Parameter | Finding | Points |
|-------------------------|---------------------------------------------|--------|
| maximum distance walked | unlimited | 0 |
| | > 1 kilometer but limited | 1 |
| | about 1 kilometer (about 15 minutes) | 2 |
| | about 500 - 900 meters (about 8-15 minutes) | 3 |
| | from 300 - 500 meters | 4 |
| | from 100 - 300 meters | 5 |
| | < 100 meters | 6 |
| walking aids required | None | 0 |
| | 1 walking stick or crutch | 1 |
| | 2 walking sticks or crutches | 2 |

III. Activities of Daily Living

| Parameter | Finding | Points |
|------------------------------------------------|--------------------------|--------|
| able to climb up a standard flight of stairs | easily | 0 |
| | with mild difficulty | 0.5 |
| | with moderate difficulty | 1.0 |
| | with marked difficulty | 1.5 |
| | impossible | 2.0 |
| able to clumb down a standard flight of stairs | easily | 0 |
| | with mild difficulty | 0.5 |
| | with moderate difficulty | 1.0 |
| | with marked difficulty | 1.5 |
| | impossible | 2.0 |
| able to squat or bend at the knee | easily | 0 |
| | with mild difficulty | 0.5 |
| | with moderate difficulty | 1.0 |
| | with marked difficulty | 1.5 |
| | impossible | 2.0 |
| able to walk on uneven ground | easily | 0 |

| | | |
|--|--------------------------|-----|
| | with mild difficulty | 0.5 |
| | with moderate difficulty | 1.0 |
| | with marked difficulty | 1.5 |
| | impossible | 2.0 |

index of severity =

= SUM(points for all parameters)

Interpretation:

- minimum points for each section: 0
- maximum points for each section: 8
- minimum index score: 0
- maximum index score: 24

| Index Score | Handicap |
|-------------|------------------|
| 0 | none |
| 1 - 4 | mild |
| 5 - 7 | moderate |
| 8 - 10 | severe |
| 11 - 13 | very severe |
| >= 14 | extremely severe |

References:

Lequesne M, 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 Suppl. 1987;65:85-9. Erratum: Scand J Rheumatol. 1998;17(3):following 241; Scand J Rheumatol Suppl 1988;73:1.

Lequesne M. Indices of severity and disease activity for osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1991;20 (6 Suppl 2):48-54.

Lequesne MG. The algofunctional indices for hip and knee osteoarthritis. *J Rheumatol.* 1997;24(4):779-81.

Apêndice 2. Índice de WOMAC

O índice de WOMAC é aqui reproduzido na versão de língua inglesa, como foi utilizada nos trabalhos incluídos nesta revisão. É usado para osteoartrite de joelho ou quadril indistintamente.

The WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) Index of Osteoarthritis

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Overview:</p> <p>Pain:</p> <p>(1) walking</p> <p>(2) stair climbing</p> <p>(3) nocturnal</p> <p>(4) rest</p> <p>(5) weight bearing</p> <p>Stiffness:</p> <p>(1) morning stiffness</p> <p>(2) stiffness occurring later in the day</p> <p>Physical function:</p> <p>(1) descending stairs</p> <p>(2) ascending stairs</p> <p>(3) rising from sitting</p> <p>(4) standing</p> <p>(5) bending to floor</p> <p>(6) walking on flat</p> <p>(7) getting in or out of car</p> <p>(8) going shopping</p> <p>(9) putting on socks</p> <p>(10) rising from bed</p> <p>(11) taking off socks</p> <p>(12) lying in bed</p> <p>(13) sitting</p> <p>(14) sitting</p> <p>(15) getting on or off toilet</p> <p>(16) heavy domestic duties</p> <p>(17) light domestic duties</p> | <p>Social function:</p> <p>(1) leisure activities</p> <p>(2) community events</p> <p>(3) church attendance</p> <p>(4) with spouse</p> <p>(5) with family</p> <p>(6) with friends</p> <p>(7) with others</p> <p>Emotional function:</p> <p>(1) anxiety</p> <p>(2) irritability</p> <p>(3) frustration</p> <p>(4) depression</p> <p>(5) relaxation</p> <p>(6) insomnia</p> <p>(7) boredom</p> <p>(8) loneliness</p> <p>(9) stress</p> <p>(10) well-being</p> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Scoring and Interpretation

| Response | Points |
|----------|--------|
| none | 0 |
| slight | 1 |
| moderate | 2 |
| severe | 3 |
| extreme | 4 |

score =

= SUM(points for relevant items) average score =

= (total score) / (number of items) Interpretation:

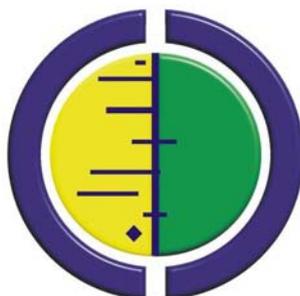
- minimum total score: 0
- maximum total score: 96
- minimum pain subscore: 0
- maximum pain subscore: 20
- minimum stiffness subscore: 0
- maximum stiffness subscore: 8
- minimum physical function subscore: 0
- maximum physical function subscore: 68

References:

Bellamy N Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol.* 1988;15(12):1833-40.

Bellamy N. Pain assessment in osteoarthritis: experience with the WOMAC osteoarthritis index. *Semin Arthritis Rheum.* 1989;18(4 Suppl 2):14-7.

Apêndice 3 - Revisão Sistemática e Metanálise – Metodologia Colaboração Cochrane

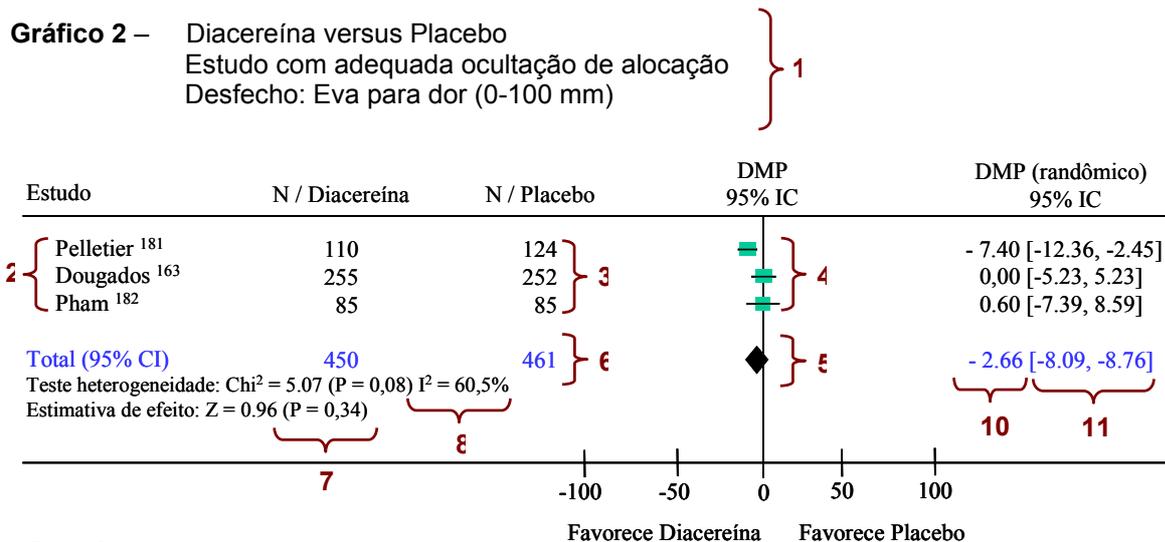


A revisão sistemática, ao contrário da revisão narrativa, analisa criteriosamente estudos primários com extração de dados quantitativos que concluam sobre a utilidade de uma intervenção em saúde com a menor chance possível de tendenciosidades, servindo de substrato inclusive para elaboração de guidelines para tomada de decisões em saúde.

A metanálise é o método estatístico que integra os resultados de dois ou mais estudos primários.

A metodologia Cochrane, utilizando software apropriado (Review Manager 4.2 disponível em <http://www.cochrane.de/cochrane/revman.htm>) combina os resultados dos desfechos comuns de estudos primários em gráfico tipo floresta estimando ao final o valor da união destes resultados.

Ilustra-se a seguir um exemplo de gráfico tipo floresta com explicações necessárias para sua interpretação:



Legenda:
 DMP = Diferença de Média Ponderada
 EVA = Escala Visual Analógica
 N = Número de participante alocados no grupo
 IC = Intervalo de Confiança

Legenda:

1. Intervenção/ Comparação e desfecho a ser comparado
 2. Estudos incluídos
 3. Número total de participantes em cada intervenção
 4. Efeitos estimados com respectivos intervalos de confiança a 95%
 5. Efeito gerado pela combinação dos resultados primários (metanálise)
 6. Número total de participantes da somatória dos estudos
 7. Teste de significância de Pearson. Admite-se que haja diferença estatisticamente significativa entre os grupos de comparação quando $P \leq 0.05$
 8. Teste de inconsistência entre os efeitos estimados pelos diferentes estudos incluídos na análise. Admite-se que haja diferença estatisticamente significativa entre os estudos quando $I^2 \geq 50\%$
 9. Direção do efeito estimado
 10. Efeitos estimados numéricos, podendo ser expressos como riscos relativos, diferenças de risco, odds ratio, médias ou diferenças padronizadas entre médias
 11. Medidas de incerteza ao redor dos efeitos estimados em geral com intervalo de confiança de 95%
-

Bibliografia Consultada

1. Rother ET, Braga MER. Como elaborar sua tese: estrutura e referências. 2a ed.rev. e ampl. São Paulo, 2005.