

Efeitos do sulfato de condroitina intramuscular e oral no tratamento de tendinite aguda experimental de eqüinos

Effects of oral and intramuscular chondroitin sulfate on experimental equine acute tendonitis

Ana Liz Garcia Alves,* Armen Thomassian,* Carlos Alberto Hussni,*
José Luiz de Mello Nicoletti,* Marcos Jun Watanabe,* Vivien Lettry*

Resumo

O objetivo deste trabalho foi avaliar a eficácia do sulfato de condroitina (SC) oral e intramuscular no tratamento de lesões tendíneas agudas induzidas experimentalmente em eqüinos. Foram utilizados 12 eqüinos, divididos aleatoriamente em três grupos que receberam a administração de collagenase nos tendões flexores digitais superficiais, no terço médio da região metacarpiana, com a finalidade de se induzir a tendinite aguda. Após sete dias desta administração iniciou-se o tratamento com sulfato de condroitina pelas vias intramuscular (grupo 1) e oral (grupo 2), e sem tratamento (grupo 3 – controle). Estes animais foram avaliados através de exames clínicos e ultra-sonográficos em diferentes momentos pelo período de 150 dias. Os resultados indicaram um efeito terapêutico benéfico do sulfato de condroitina, embora fossem reveladas diferenças na ação do produto quando administrado por vias diferentes.

Palavras-chave: eqüino, tendinite, glicosaminoglicanos, reparação.

Abstract

In the present study, the effects of the oral and intramuscular use of Chondroitin Sulfate (CS) were assessed in the equine experimental tendonitis. Twelve horses, without soundness problems were used in this experiment. The animals were divided in three groups: one submitted to oral treatment, the other intramuscular and the last one used as control. Seven days after the tendonitis' induction, the treatments began. The healing process was monitored by clinical and sonography examinations during 150 days. The present results indicated the therapeutic value of the CS, although differences were observed in the product behavior when administered by different routes.

Keywords: equine, tendonitis, glycosaminoglycans, healing.

Introdução

As tendinites são causas freqüentes de claudicação em eqüinos atletas, e essas podem ser consideradas as mais frustrantes dentre várias enfermidades do aparelho locomotor com relação à resolução clínica, uma vez que é caracterizada por longos períodos de recuperação e grande tendência à recidiva após o retorno à atividade atlética (Gibson et al., 1997).

O processo de reparação tendínea é semelhante ao de outros tecidos do organismo (Henninger, 1994; Goodship e Birch, 1996) e os eventos envolvidos nesse processo, bem como protocolos de tratamentos foram estudados por meio de pesquisas controladas utilizando-se a indução experimental da tendinite com collagenase em eqüinos (Gift et al., 1992; Alves, 1998). No que concerne o tratamento medicamentoso, existem vários relatos na literatura de fármacos que têm influência nestas etapas da reparação tendínea. Dentre esses, os mais citados ultimamente estão os proteoglicanos sulfatados (glicosaminoglicanos).

O sulfato de condroitina é um glicosaminoglicano monossulfatado presente na cartilagem articular. Atua como antiinflamatório uma vez que inibe competitivamente várias enzimas lisossomais e proteases, incluindo a catepsina, a elastase, beta-glicosaminidase e beta-glucuronidase, e inibe o sistema do complemento. Esta substância também estimula o aumento do diâmetro das fibras colágenas, influenciando, assim, sua maturação (Scott et al., 1990, Gaughan, 1994). Em estudos clínicos conduzidos em eqüinos atletas acometidos por tendinites de ocorrência natural e tratados com a administração intralesional de glicosaminoglicano polissulfatado, observou-se por meio de exame ultra-sonográfico redução do tempo de cicatrização dos tendões e melhora do alinhamento longitudinal das fibras colágenas (Smith, 1992; Alves et al., 1996).

Analisando estas referências conjuntamente com observações clínicas, acreditamos que deve haver um lugar para o sulfato de condroitina no tratamento da lesão tendínea, porém sua eficácia clínica e científica deve ser comprovada.

* Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – Unesp – Botucatu – Distrito de Rubião Júnior – CP 560; CEP 18618-000 – Botucatu, SP, Brasil Email: anaalves@fmvz.unesp.br

Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi verificar a eficácia do sulfato de condroitina no tratamento de lesões tendíneas inflamatórias experimentais e comparar a via de administração mais indicada para eqüinos, através da administração pelas vias intramuscular e oral do produto.

Material e métodos

Foram utilizados 12 eqüinos adultos, SRD, de 350 a 400kg de peso, clinicamente sadios e selecionados quanto à normalidade do aparelho locomotor, distribuídos aleatoriamente em três grupos após a indução de tendinite aguda, por meio da aplicação intratendínea de colagenase¹ (1,0ml; 2,5mg/mL), nos tendões flexores digitais superficiais de ambos os membros torácicos, na região correspondente ao terço médio do osso metacarpiano principal. O momento imediatamente anterior ao procedimento de aplicação da colagenase foi considerado como momento zero do experimento, sendo o procedimento realizado após sedação dos animais com romifidina² (40mcg/kg I.V.) e bloqueio anestésico dos nervos digitais palmares medial e lateral, na região metacarpiana proximal com 2ml de cloridrato de lidocaína.³ Após a realização de tricotomia e anti-sepsia da face palmar correspondente à região metacárpica dos dois membros, utilizou-se agulha hipodérmica 30x0,8 e aparelho de ultra-som para auxiliar no procedimento de aplicação da colagenase e direcionamento da agulha no centro dos tendões flexores digitais superficiais. Após sete dias deste procedimento os animais foram aleatoriamente divididos em três grupos e iniciou-se a administração do sulfato de condroitina,⁴ por via intramuscular (I.M.), na dose de 5ml (120mg / mL), a cada cinco dias, totalizando cinco aplicações para os eqüinos do Grupo 1 (G1), sulfato de condroitina,⁵ administrado por via oral (P.O.), na dose de 10ml (250mg / mL), durante 30 dias para os do Grupo 2 (G2) e sem tratamento ou grupo controle, correspondendo ao Grupo 3 (G3).

O período de observações iniciou-se a partir do momento 0 e prosseguiu por 150 dias, de modo que nos primeiros sete dias realizou-se o exame físico diário, observando a presença de claudicação, graduada em escores de 0 a 4, segundo Stashak (1987). Na região submetida à aplicação de colagenase foram observados aumentos de volume, de temperatura e de sensibilidade dolorosa à palpação. A partir da segunda semana e até o final do experimento, o protocolo de exame clínico foi realizado semanalmente.

O exame ultra-sonográfico foi realizado com equipamento com transdutor linear de 7,5 Mhz,⁶ após 48 horas e nos 7^o, 30^o, 60^o, 90^o, 120^o e 150^o dia após a administração da colagenase, avaliando-se as regiões das lesões nos planos longitudinal e transversal. As imagens obtidas foram “congeladas” e fotografadas, e posteriormente comparadas entre os diferentes momentos e grupos de animais, quanto à

ecogenicidade da lesão (graduada de 0 a 4), ao percentual de área lesada no interior do tendão, ao percentual de redução da lesão (este percentual foi calculado levando-se em conta o percentual da área da lesão inicial e das avaliações subseqüentes) e ao paralelismo das fibras colágenas, avaliado através das imagens longitudinais obtidas (graduado em escala de 0 a 3: 0 = ausência de paralelismo; 1 = paralelismo discreto; 2 = paralelismo parcial; 3 = paralelismo total) conforme Genovese et al. (1986).

Para análise dos resultados foram utilizados testes paramétricos e não-paramétricos, levando-se em consideração a natureza das distribuições dos valores estudados e a variabilidade das medidas efetuadas. Foram aplicados os seguintes testes: análise de variância por postos de Friedman; teste t simples não pareado para amostras quantitativas independentes e teste de Mann-Whitney para amostras qualitativas independentes (Zar, 1996). O nível de significância adotado foi $p = 0,05$.

Resultados e discussão

O modelo experimental de indução de tendinite por meio da administração intratendínea de colagenase tem-se mostrado eficiente para o estudo da reparação tendínea (Spurlock, et al., 1989). Em nosso estudo, a lesão observada após a aplicação de 1,0ml (2,5mg/ml) envolveu, em média, 29,23% da área transversal do tendão flexor digital superficial (Quadro 1) e foi discretamente maior às produzidas por um experimento prévio realizado por Henninger (1994).

Após a administração do sulfato de condroitina não foram verificadas alterações clínicas locais, presentes pela aplicação de colagenase, como: aumentos de volume, sensibilidade e temperatura, fato também observado em nossa rotina de atendimento clínico. Também não foi observada alteração no grau de claudicação imediatamente após a aplicação do sulfato de condroitina, via intramuscular ou oral, o que se contrapõe às nossas observações clínicas prévias, com fármaco de efeito similar, o glicosaminoglicano polissulfatado (PSGAG), quando freqüentemente constatamos uma diminuição no grau de claudicação logo após o tratamento (Alves et al., 1996).

A ecogenicidade aumentou em menor período de tempo nos animais do grupo 1 (I.M.) quando comparados com o grupo 2 (P.O.) e 3 (controle) até o 30^o dia do experimento. Este achado corrobora com as observações de Redding et al. (1992), os quais observaram um aumento mais rápido da ecogenicidade em animais experimentalmente tratados com o glicosaminoglicano, pela via intramuscular, quando comparado com o grupo controle. Segundo Smith (1992), o aumento da ecogenicidade estaria inicialmente relacionado com o controle do processo inflamatório e a aceleração do tempo de cicatrização pelos glicosaminoglicanos polissulfatados, por estimular a síntese de colágeno pelos fibroblastos. A partir do 120^o dia não foram constatadas diferenças significativas nos resultados entre os grupos tratados e o controle.

A área média da lesão observada no grupo 1 (I.M.) foi significativamente menor quando comparado ao grupo 2 (P.O.) e ao controle aos 30^o e 60^o dias (Quadro 1). Este resultado também está de acordo com os dados de Redding et al. (1999), que demonstraram uma diminuição gradual significativa do tamanho da lesão tendínea nos animais tratados com

¹ Colagenase tipo 1: C-0130, Sigma Pharmaceutical

² Sedivet – Boehringer

³ Xylestesin 2% sem vasoconstrictor – Cristália

⁴ Artroglycan injetável – Syntex S.A.

⁵ Artroglycan oral – Syntex S.A.

⁶ Pie Medical – 480

Quadro 1: Valores médios do escore de ecogenicidade, da porcentagem da área de lesão em relação à área do tendão, da porcentagem de redução da área da lesão em relação à área inicial e escore do paralelismo das fibras colágenas, observados ao exame ultra-sonográfico dos grupos experimentais nos diferentes momentos analisados (12 animais)

	Dias após a indução da tendinite					
	7	30	60	90	120	150
Ecogenicidade						
G1*	3 ^{Aa}	2 ^{ABa}	2 ^{Ba}	1 ^{Aa}	1 ^{Aa}	0 ^{Aa}
G2	3 ^{Aa}	2,5 ^{Aa}	2,5 ^{Aa}	1 ^{Aa}	1 ^{Aa}	0 ^{Aa}
G3	3 ^{Aa}	3 ^{Aa}	2,5 ^{Aa}	2 ^{Aa}	1 ^{Aa}	0 ^{Aa}
Porcentagem da área lesão/ tendão						
G1	23,75 ^{Ab}	19,13 ^{ABb}	16,47 ^{Bb}	11,09 ^{Cb}	5,23 ^{Da}	0 ^{Ea}
G2	30,18 ^{Aa}	25,67 ^{ABa}	22,57 ^{Ba}	14,98 ^{Ca}	6,13 ^{Da}	0,8 ^{Ea}
G3	30,12 ^{Aa}	27,35 ^{Aa}	25,12 ^{Aa}	18,15 ^{Ca}	8,98 ^{Da}	1,2 ^{Ea}
Porcentagem da redução da área de lesão						
G1		18,15 ^{Aa}	13,90 ^{Aa}	32,66 ^{Ba}	52,84 ^{Ca}	100 ^{Da}
G2		15,54 ^{Aa}	12,07 ^{Aa}	33,62 ^{Ba}	59,07 ^{Ca}	86,9 ^{Da}
G3		9,19 ^{Ab}	8,15 ^{Ab}	27,74 ^{Ba}	50,52 ^{Ca}	86,6 ^{Da}
Paralelismos das fibras colágenas						
G1	0 ^{Aa}	0 ^{Aa}	1 ^{Aa}	1 ^{Aa}	1 ^{Aa}	2 ^{Bb}
G2	0 ^{Aa}	0 ^{Aa}	0 ^{Aa}	1 ^{Aa}	2 ^{Bb}	2 ^{Bb}
G3	0 ^{Aa}	0 ^{Aa}	0 ^{Aa}	1 ^{Aa}	2 ^{Bb}	2 ^{Bb}

*G1 – grupo sulfato de condroitina IM

G2 – grupo sulfato de condroitina oral

G3 – grupo controle

Para cada grupo, medianas de momentos seguidas de letras maiúsculas iguais, não diferem significativamente (p>0,05)

Para cada momento, medianas de grupos seguidas de letras minúsculas iguais, não diferem significativamente (p>0,05)

glicosaminoglicano polissulfatado, pela via intramuscular, até o 57º dia do experimento quando comparados com o grupo controle.

Em decorrência da variação entre o tamanho da lesão inicial nos grupos estudados, foram calculadas as porcentagens de reduções das lesões nos grupos tratados e o controle. Nos grupos tratados foi observada uma diminuição significativa na porcentagem da lesão aos 30º e 60º dias com relação ao grupo controle, porém não houve diferença significativa entre os grupos tratados nestes momentos. A partir do 60º dia não foi observada alteração significativa entre os grupos do experimento. Corroborando com nossos resultados, Dorna & Guerrero (1998), em um estudo de degeneração articular onde foi testado o sulfato de condroitina vias intramuscular e oral, observaram diferenças significativas entre os efeitos pelas vias de aplicação nos primeiros 15 dias de tratamento, sem verificarem diferença entre os grupos após esta data. Já White et al. (1996) não verificaram eficácia na administração de glicosaminoglicano sulfatado por via oral.

Smith (1992) relatou que ao tratar equinos com tendinite, utilizando o PSGAG intralesional observou um melhor alinhamento longitudinal das fibras colágenas durante o acompanhamento ultra-sonográfico, o que não pôde ser confirmado em nossos estudos, uma vez que não houve

diferença significativa entre o paralelismo das fibras dos grupos tratados e controle. Acreditamos que a grande contribuição da utilização do sulfato de condroitina no tratamento de tendinites em equinos seja na fase inicial da reparação tendínea. Nesta fase, demonstrada no Quadro 1, ocorreu uma visível diminuição da área da lesão até o 30º dia do experimento tanto no grupo 1 (I.M.) quanto no grupo 2 (P.O.), acelerando o processo de reparação tendínea. Este achado reforça os estudos de Gaughan (1994) e Bertone (1996), pelos quais relatam uma ação antiinflamatória importante do glicosaminoglicano polissulfatado, fármaco esse com efeitos similares ao sulfato de condroitina, por inibir as enzimas lisossomais e promover o aumento de matriz extracelular pelos tenócitos.

Após análise dos dados concluímos que o sulfato de condroitina administrado pelas vias intramuscular e oral reduziu o tempo de cicatrização da lesão tendínea, observado aos 30º e 60º dias do experimento, porém não interferiu de forma significativa na qualidade do paralelismo das fibras colágenas tendíneas, observado aos 120º e 150º dias do experimento. Dessa forma, indicamos a utilização deste fármaco no tratamento da tendinite equina aguda pelas vias intramuscular e oral, ressaltando que existem diferenças em alguns aspectos observados no presente estudo quando administrado por diferentes vias.

Referências

- ALVES, A. L. G. *Influência da beta-aminopropionitrila associada à atividade física na reparação tendínea de eqüinos após agressão pela collagenase. Análise ultra-sonográfica e morfológica.* Tese (Doutorado)– Faculdade de Medicina – Universidade Estadual Paulista, 1998.
- ALVES, A. L. G.; BORGES, A. S. B.; PESSOA, M. et al. Tratamento de tendinites e desmites na espécie eqüina em sua fase aguda, utilizando o glicosaminoglicano polissulfatado. CONGRESSO BRASILEIRO DO CBCAV, 2. 1996, Ribeirão Preto. *Anais...*, 1996. p. 96-98.
- BERTONE, A L. Equine tendinitis. *J. Equine Vet. Sci.*, v. 16, n. 1, p. 16-17, 1996.
- DORNA, V.; GUERRERO, R. C. Effects of oral and intramuscular use of chondroitin sulfate in induced equine aseptic arthritis. *J. Equine Vet. Sci.*, v. 18, n. 9, p. 548-555, 1998.
- FOLAND, J. W. et al. Effect of sodium hyaluronate in collagenase induced superficial digital flexor tendinitis in horses. *Am. J. Vet. Res.*, v. 53, n.12, p. 2371-2376, 1992.
- GAUGHAN, E. M. Managing tendinitis in horses. *Vet. Med.*, v. 89, n. 8, p. 789-794, 1994.
- GENOVESE, R. L.; RANTANEN, N. W.; HAUSER, M. L. et al. Diagnosis ultrasonography of equine limbs. *Vet. Clin. North Am.- Equine Pract.*, v. 2, n. 1, p. 145-226, 1986.
- GIBSON, K. T.; BURBIDGE, H. M.; PFEIFFER, D. U. Superficial digital flexor tendonitis in Thoroughbred race horses: outcome following non-surgical treatment and superior check desmotomy. *Aust. Vet. J.*, v. 75, n. 9, p. 631-635, 1997.
- GIFT, L. J.; GAUGHAM, R. M., DEBOWES, J. P. et al. The Influence of intratendinous sodium hyaluronate on tendon healing in horses. *Vet. Comp. Orthop. Traumatol.*, v. 5, n. 4, p. 151-157, 1992.
- GOODSHIP, A. E., BIRCH, H. L. The Pathophysiology of the flexor tendons in the equine athlete. In: DUBAI INTERNATIONAL EQUINE SIMPOSIUM, 1996, Dubai, UAE. *Proceedings ...*, 1996. p. 83-107.
- HENNINGER, R. Treatment of Superficial Digital Flexor Tendinitis. *Vet. Clin. North Am. Equine Practice*, v. 10, n. 2, p. 409-424, 1994.
- PARRY, D. A. D.; CRAIG, A. S. Growth and development of collagen fibrils in connective tissue. In: RUGGERI, A.; MOTTA, P. M. (Eds.) *Ultrastructure of the connective tissue matrix.* The Hague, Martinus Nijhoff, 1984. p. 34-64.
- REDDING, W. R.; BOOTH, L. C.; POOL, L. R. Effects of polysulfated glycosaminoglycan on the healing of collagenase induced tendinitis of the equine superficial digital flexor tendon. *Vet. Surg.*, v. 21, n. 5, p. 403, 1992.
- _____. Effects of polysulfated glycosaminoglycan on the healing of collagenase induced tendinitis. *Vet. Comp. Orthop. Traumatol.*, v. 12, n. 2, p. 48-55, 1999.
- SCOTT, J. E. et al. Proteoglycan: collagen interactions in dermatosparactic skin and tendon. An electron histochemical study using cupromeronic blue in a critical electrolyte concentration method. *Matrix*, v. 9, n. 6, p. 437-442, 1989.
- SMITH, R. K. W. A case of superficial flexor tendinitis: ultrasonographic examination and treatment with intralesional polysulphated glycosaminoglycans. *Equine Vet. Educ.*, v. 4, n. 6, p. 280-285, 1992.
- SPURLOCK, G. H.; SPURLOCK, S. L.; PARKER, G. A. Evaluation of hylartin V therapy for induced tendonitis in the horse. *J. Equine Vet. Sci.*, v. 9, n. 5, p. 242-246, 1989.
- STASHAK, T. S. *Adam's lameness in horses.* 4. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1987.
- ZAR, J. H. *Biostatistical analysis.* Upper Saddle River, New Jersey: Prentice Hall, 1996. 718 p.