

Osteoartrites Caninas

Sabe-se que as doenças articulares estão entre as causas mais frequentes de alteração do sistema locomotor dos animais. As articulações, que apresentam como principal função proporcionar a estabilidade e sustentar o peso corporal durante a realização dos movimentos, são compostas por cartilagem, osso subcondral, líquido sinovial e ligamentos, além de estarem diretamente relacionadas com outras estruturas e órgãos, incluindo ossos, músculos e tendões (Piermattei, Flo & DeCamp, 2006; Schulz, 2013).

O termo artrite significa inflamação das articulações, porém é utilizado para descrever diferentes processos. Várias formas de artrite são reconhecidas e podem ser classificadas como artropatias do tipo degenerativa ou inflamatória, sendo a osteoartrite a doença articular mais comum em cães (Schulz, 2013).

A Osteoartrite (OA) é uma patologia complexa, de progressão lenta, caracterizada pela degeneração da cartilagem articular e pela formação de "pontas de osso", denominadas osteófitos, nas margens da articulação. Resulta na destruição da cartilagem articular em vários níveis e pode ocasionar situações ainda mais graves, como esclerose do osso subcondral, inflamação do líquido sinovial, chegando a um processo de degradação irreversível, dependendo do grau da lesão na matriz cartilaginosa. Dentre as articulações comumente afetadas são descritas a coxo-femoral, fêmuro-tíbio-patelar, tíbio-társica, escápulo-umeral, úmero-ulnar, articulações do carpo e da coluna vertebral.

Sinais clínicos como claudicação e inchaço são comuns em quadros de osteoartrite, que também é caracterizada pela dor crônica e hipersensibilidade generalizada a outros estímulos, alterando o bem estar do animal. É, atualmente, uma das principais queixas de dor crônica atendidas nas clínicas veterinárias.

Apesar de acometer vários perfis de animais, a OA é uma patologia predominantemente apresentada por animais mais velhos e com excesso de peso. A maioria dos cães afetados são animais de meia idade a idosos (>4 anos), de raça grande e com excesso de peso ou obesos (>25kg).



A OA pode ser classificada como primária ou secundária. A primária é demonstrada pela degeneração da cartilagem em animais mais velhos e ocorre devido ao desgaste natural pelo envelhecimento, que é um dos principais fatores de risco para o aparecimento e desenvolvimento da OA (Goldring & Otero, 2011; Fox, 2010). Já a OA secundária, tipo comumente observado, desenvolve-se secundariamente a doenças que afetam a articulação e as estruturas de suporte dos animais (displasias, alterações no desenvolvimento, traumas). A obesidade também é outro fator de risco importante para o desenvolvimento e progressão da OA (Goldring & Otero, 2011; Fox, 2010; Schulz, 2013).

Fisiopatogenia das osteoartrites

As osteoartrites decorrem de um conjunto complexo de interações entre a cartilagem articular e os tecidos ao seu redor, sendo iniciadas com a ocorrência de uma lesão em nível de condrócitos, que são células do tecido cartilaginoso responsáveis pela produção e pela manutenção da matriz cartilaginosa. Independente da causa, o dano sofrido pelos condrócitos inicia um círculo vicioso de degradação da matriz cartilaginosa e, conseqüentemente, da cartilagem como um todo, que acaba por provocar danos na superfície articular. Clinicamente, a condição afeta também o osso subcondral, a sinóvia, a cápsula articular e os ligamentos vizinhos.

Fatores ligados à idade, injúrias, obesidade, tamanho, atividade intensa e predisposições raciais podem causar traumas ou estresse repetidos à articulação, iniciando danos à delicada membrana sinovial e à cápsula articular fibrosa. Quando ocorrem esses danos, células brancas migram de vasos periféricos, bloqueiam a entrada do fluido sinovial para a cartilagem e começam a invadir o espaço articular. Essa invasão de células brancas resulta na liberação de enzimas destrutivas e radicais livres que acentuam a deterioração da cartilagem articular. Essas enzimas também alteram a composição e a consistência física do fluido sinovial que perde a capacidade de lubrificação e, progressivamente, tem sua função de nutrição da cartilagem reduzida.

Essa situação inicia um ciclo vicioso de degradação que determina o caráter crônico e progressivo das osteoartrites. Uma vez iniciado o ciclo de degradação, a reversão do processo somente é possível mediante intervenção terapêutica.

A superfície articular, que é normalmente lisa, sofre com a fragmentação e a formação de sulcos verticais. Os sulcos evoluem gradativamente até que fendas profundas estejam presentes, resultando em perda da matriz da cartilagem e exposição do osso subcondral. Nos locais de exposição, o osso subcondral torna-se mais espesso e exerce uma maior transmissão das forças que sobre ele incidem para a articulação. Os pontos onde forças maiores incidem sobre a estrutura cartilaginosa já afetada, resultam em danos ainda maiores sobre condrócitos e a matriz cartilaginosa. Esse ciclo da lesão se autoperpetua em velocidade variável com a progressão da doença. Embora o início do processo possa ser localizado, a tendência é que, com o passar do tempo, ocorra um comprometimento geral da articulação com a degradação completa da matriz cartilaginosa e a exposição total do osso subcondral, que passa a atuar como superfície articular.

Diagnóstico e Sinais Clínicos

O diagnóstico da OA normalmente é dado com base na história clínica do animal, associado aos achados do exame físico e através de resultados radiográficos característicos (Taylor, 2009). Lembrando que as alterações encontradas em raio-x de uma articulação permitem ajudar ao diagnóstico definitivo de OA, no entanto a ausência de alterações radiográficas não garante que a articulação esteja normal.

O exame ortopédico deve fazer parte de qualquer avaliação de rotina em conjunto com uma avaliação neurológica, para descartar causas neurológicas de dor ou claudicação (Fox & Millis, 2010). A presença de atrofia muscular, aumento na zona da articulação devido a efusão articular, fibrose periarticular ou os-

teofitose são alguns dos achados que podem ser encontrados ao exame clínico. Alterações na amplitude articular, instabilidade, dor e crepitação durante a manipulação também podem ser evidenciadas durante o exame físico (Schulz, 2013).

Estima-se que até 20% dos animais de estimação trazidos ao veterinário estejam acometidos por osteoartrites de graus variáveis com um amplo espectro de variação quanto ao quadro clínico manifestado, podendo apresentar desde um desconforto brando, intermitente, até dor constante e claudicação. De forma geral, os sintomas associados com as osteoartrites são: rigidez após repouso ou após exercícios, relutância em executar determinados movimentos como pular, subir ou descer escadas, letargia, inapetência ou anorexia e alterações no comportamento como insônia, lambedura ou mordedura em uma determinada área da articulação (Piermattei et al., 2006; Fox & Millis, 2010).



De todos os sintomas observados na OA, o sinal clínico frequentemente associado com a doença é a dor, que é reconhecida por se tornar mais persistente e intensa à medida que a doença progride, podendo ser assintomática nos estados iniciais. Em estados mais avançados a dor pode ser muito intensa e afetar quase todas as atividades e comportamentos do animal (Fox & Millis, 2010).

Manejo terapêutico das osteoartrites

No passado, acreditava-se que os ferimentos no tecido cartilaginoso não podiam cicatrizar por ser um tecido avascular e, portanto, não passível de uma reação inflamatória (mediada por vasos sanguíneos); reação esta responsável pela preparação de tecidos para a granulação e posterior reparação. Estudos bioquímicos revelaram, entretanto, que um defeito na cartilagem articular é reparado por tecido fibrocartilaginoso, sendo que, na sexta semana após um trauma articular, há um aumento na síntese de proteoglicanos

estimulados por fatores de crescimento. Descobriu-se, então, que o tecido cartilaginoso apresenta capacidade de regeneração.

Nas osteoartrites, a capacidade de regeneração do tecido cartilaginoso torna-se intensamente comprometida por vários fatores inter-relacionados: os condrócitos não têm capacidade de produzir estruturas normais em quantidade suficiente, devido ao comprometimento no aporte de nutrientes aos tecidos cartilaginosos. Esse comprometimento decorre da avascularização tecidual e também da perda da composição e fluidez características do líquido sinovial que desempenha, normalmente, o papel de promover aporte nutricional à matriz cartilaginosa.

A capacidade de regeneração do tecido cartilaginoso encontra-se, desta forma, intimamente dependente da suplementação externa de nutrientes em conjunto à terapia anti-inflamatória, visando restaurar as condições fisiológicas em condrócitos e fluido sinovial.

O tratamento global das doenças articulares segue, dentro destes princípios e complementando-os, cinco ações básicas: 1 - Eliminação da causa primária, como traumas mecânicos, obesidade, fraturas intrarticulares ou infecções; 2 - Tratamento do processo inflamatório, objetivando restabelecer a função filtrante da membrana sinovial e, dessa forma, eliminar o principal foco inflamatório; 3 - Alívio da dor; 4 - Tratamento da cartilagem articular para aceleração da regeneração e posterior condroproteção; 5 - Minimização do esforço físico.

Segundo Pedro (2006), os tratamentos existentes prezoizam minimizar os sinais clínicos e retardar a progressão da doença, restaurando e mantendo a função articular pela diminuição da inflamação, além de proteger a cartilagem de lesões futuras. O controle da dor e a melhora da qualidade de vida através do uso de drogas anti-inflamatórias não esteroidais limita danos aos tecidos articulares e promove tentativas de cicatrização da cartilagem articular, mantendo-a capaz de executar a sua função (JOHNSTON, BUDSBERG, 1997; LEES, 1999).

Anti-inflamatórios no tratamento das OA

Os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) constituem, dessa forma, os fármacos de eleição no tratamento da dor e da inflamação associadas às osteoartrites, pois parte da dor dos pacientes é proveniente da liberação de prostaglandinas e ao inibirem a ciclooxigenase, os AINEs conseqüentemente reduzem a produção de prostaglandinas, aliviando a dor e a inflamação.

Dentre os AINEs aprovados para o uso em cães e gatos na atualidade, o meloxicam destaca-se como um fármaco altamente seguro e eficaz. Com uma potente atividade anti-inflamatória demonstrada em vários modelos experimentais de inflamação aguda e subaguda. Sua eficácia foi também comprovada em vários estudos de inflamação crônica envolvendo processos artríticos (Rainsford et al., 1999; Johnston, Fox; 1997).

Embora os AINEs tenham um importante papel no alívio da dor, do edema e de outros sintomas da inflamação associados às osteoartrites, atualmente, é reconhecida a importância da associação de condroprotetores à terapia anti-inflamatória, assim como já é visto no mercado veterinário, produto que contém em sua composição o ativo meloxicam associado ao sulfato de condroitina A, sendo indicado para administração via oral, a cada 24 horas, na dosagem de 0,1 mg/kg e 20 mg/kg, respectivamente. A administração desses ativos é recomendada na fase inicial da terapia, pois associa duas principais necessidades: combate à inflamação associada ao processo degenerativo e o fornecimento do sulfato de condroitina A para reposição da matriz cartilaginosa.

A importância dos condroprotetores

Condroprotetor é definido como um composto capaz de estimular a produção de matriz cartilagínea pelos condrócitos, inibir a degradação da cartilagem e inibir a trombose microvascular periarticular (Fox, 2010). O sulfato de condroitina e o sulfato de glucosamina são os principais constituintes desta classe de compostos, descritos em aminosacarídeos que atuam como o principal substrato para a biossíntese das cadeias de glucosaminoglicanos, e conseqüentemente para a produção de agregano, o proteoglicano predominante na cartilagem articular (Henrotin et al., 2005).

O sulfato de condroitina tem sido investigado em estudos bioquímicos graças ao seu papel na fisiologia da cartilagem articular. Entre as propriedades condroprotetoras, destaca-se a ação inibitória de enzimas de degradação da cartilagem e entre as propriedades condroestimuladoras, o aumento da síntese de proteoglicanos pelos condrócitos.

Vários estudos em animais, e ensaios clínicos em humanos, têm mostrado que a administração oral do sulfato de condroitina melhora a mobilidade e o inchaço articular (Bali, 2001; Deal & Moskowitz, 1999). Esses efeitos benéficos são defendidos por propriedades anti-inflamatórias mostradas in vivo, em modelos animais, e na regulação do metabolismo de condrócitos, tais como estímulo de síntese de colágeno e proteoglicanos e inibição da produção de enzimas (citocinas) envolvidas na degradação da cartilagem (Bali, 2001).

A glucosamina é um dos nutracêuticos utilizados especialmente para pacientes artríticos, pois atua como precursora na síntese de glicosaminoglicanos, que é componente importante da articulação e da matriz extracelular da cartilagem articular. Apresenta também propriedades anti-inflamatórias por inibição da síntese de enzimas de degradação, além de atuar no aumento da síntese de matriz extracelular e na redução da apoptose de condrócitos articulares (Deal & Moskowitz, 1999).

Dentro dos últimos anos, em uma série de experimentos preliminares, os pesquisadores avaliaram vários nutracêuticos individualmente e em combinação com vários outros suplementos, e descobriu que eles são significativamente efetivos na melhora da dor artrítica.

Os suplementos à base de sulfato de condroitina são frequentemente combinados com o sulfato de glucosamina, assim como o produto palatável disponível no mercado, que tem indicação para tratamentos crônicos de osteoartrite, atuando como condroprotetor com ação anti-inflamatória e analgésica de caráter progressivo com ação regeneradora das estruturas cartilaginosas, além de possuir em sua composição os minerais cobre, zinco e manganês. É indicado na dose de ½ comprimido para cada 10 kg, por via oral, uma vez ao dia, podendo ser administrado ad eternum.

Além dos benefícios conjuntos, o sulfato de condroitina tem uma biodisponibilidade de até 70% quando tomado por via oral, isto é, biodisponibilidade significativamente maior do que outros suplementos e nutracêuticos. Em geral tais compostos são seguros e não resultam em efeitos colaterais a longo prazo quando administrados na dose adequada (Nancy, Vangsness; 2010).

Conclusão

Doença de caráter complexo, caracterizada por alterações na cartilagem articular que se estendem aos tecidos periarticulares, a osteoartrite tem como principais consequências a dor crônica e a disfunção articular. Apesar da remissão da sintomatologia ser o foco principal do tratamento das osteoartrites, a redução do processo de degradação e a futura reparação das estruturas articulares perdidas devem ser também uma meta terapêutica a ser buscada.

Considerando que a terapia sugerida para as osteoartrites engloba vários medicamentos, para viabilizá-la, o ideal é buscar um protocolo e opções de tratamento com melhor custo benefício. A associação do anti-inflamatório meloxicam ao sulfato de condroitina na fase inicial da terapia seguido do tratamento com o produto à base de condroprotetores Sulfato de

condroitina e Glicosamina, torna-se, desta forma, o protocolo terapêutico ideal para o tratamento desta patologia.

Referências Bibliográficas

- PIERMATTEI, D. L., FLO, G. L., DECAMP, C. E. (2006) Handbook of Small Animal Orthopedics and Fracture Repair. 4ª Edição. United States of America: Elsevier Inc.
- Schulz, K. (2013) Diseases of the Joints. In: Fossum, T. W., Small Animals Surgery. 12261229, (4th ed.), United States of America, Mosby Elsevier.
- GOLDRING, M. B. & OTERO, M. (2011) Inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*, 23, 471-478.
- FOX, S. M. (2010). Chronic Pain In Small Animal Medicine. London: Manson Publishing Ltd.
- Taylor, S. M. (2009) Disorders of the Joints. In: Nelson, R. W. & Couto, C. G., Small Animal Internal Medicine, 1127-1128. (4th ed.), Mosby Elsevier
- FOX, S., MILLIS, D. (2010). Multimodal management of canine osteoarthritis. London: Manson Publishing Ltd.
- PEDRO, C. R. Osteoartrose. In: MIKAIL, S.; PEDRO, C. R. Fisioterapia Veterinária. São Paulo: Manole, p.153-155, 2006.
- JOHNSTON, S. A.; BUDSBERG, S. C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids for the management of canine osteoarthritis. *Vet. Clin. North Am.: Small Anim. Pract.*, v.27, p.841-861, 1997.
- LEES, P. Pharmacology and therapeutics of joint diseases. *CPD Vet. Med.*, v.2, p.18-26, 1999.
- RAINSFORD, K. D.; SKERRY, T.; CHINDEMI, P.; DELANEY, K. Effects of the NSAIDs meloxicam and indomethacin on cartilage proteoglycan synthesis and joint responses to calcium pyrophosphatase crystals in dogs. *Veterinary Research Communications*, 23(2), p.101-113, 1999.
- JOHNSTON, S. A.; FOX, S. M. Mechanisms of action of anti-inflammatory medications used for the treatment of osteoarthritis. *JAVMA*, 210(10), P.1486-1492, 1997.
- HENROTIN, Y., SANCHEZ, C., BALLIGAND, M. (2005) Pharmaceutical and nutraceutical management of canine osteoarthritis: Present and future perspectives, *The Veterinary Journal*, 170, 113-123.
- JOHNSTON, S. A.; FOX, S. M. Mechanisms of action of anti-inflammatory medications used for the treatment of osteoarthritis. *JAVMA*, 210(10), P.1486-1492, 1997.
- BALI, J-P; COUSSE, H.; NEUZIL, E. Biochemical basis of the pharmacologic action of chondroitin sulfates on the osteoarticular system. *Sem. Arthritis Rheum.*, 31, p.58-68, 2001.
- DEAL, C. L.; MOSKOWITZ, R. W. Nutraceuticals as therapeutic agents in osteoarthritis. The role of glucosamine, chondroitin sulfate and collagen hydrolysate. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.*, 25, p.379-395, 1999.
- NARCY, S. J., VANGSNESS, C. T. Critical appraisal of the role of glucosamine and chondroitin in the management of osteoarthritis of the knee. *Nutr Diet Suppl.* 2010;2:13-25

