

UTILIZAÇÃO DO SULFATO DE CONDROITINA NO TRATAMENTO DE OSTEOARTRITE INDUZIDA EXPERIMENTALMENTE EM JOELHO DE CÃES

(USE OF CONDROITIN SULPHATE FOR THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS EXPERIMENTALLY INDUCED IN THE DOG KNEE)

(UTILIZACIÓN DEL SULFATO DE CONDROITINA EN EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOARTRITIS INDUCIDA EXPERIMENTALMENTE EN LA ARTICULACIÓN DE LA RODILLA DE PERROS)

**F. DE BIASI¹; S. C. RAHAL²; R. DOS S. VOLPI³; M. J. MAMPRIM²;
J. L. SEQUEIRA²; F. M. M. BERGAMO⁴**

RESUMO

Vários fármacos têm sido utilizados para o tratamento da osteoartrite canina, especialmente os glicosaminoglicanos. O propósito do estudo foi avaliar o efeito do sulfato de condroitina no tratamento da osteoartrite induzida experimentalmente em cães, por meio da desmotomia do cruzado cranial, baseado no modelo de Pond & Nuki. Dez cães clinicamente saudáveis, adultos, sem raça definida, com peso entre 19 e 25 kg, foram submetidos à artrotomia parapatelar medial no joelho esquerdo e o ligamento cruzado cranial foi seccionado. Trinta dias após a desmotomia, os cães foram separados em dois grupos; o grupo A recebeu sulfato de condroitina, pela via subcutânea, na dose total de 240 mg a cada 7 dias, totalizando 8 aplicações, enquanto o grupo B serviu como controle, não recebendo esta medicação. Os cães foram avaliados quanto à deambulação, perímetro do joelho e coxa, goniometria do joelho, exames radiográfico e anatomopatológico, durante 90 dias de pós-operatório. No grupo A, a progressão das lesões, ao exame radiográfico, foi significativamente mais lenta que no grupo B. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, quanto à deambulação, perímetros, goniometria e exames anatomopatológicos. Ao exame macroscópico, apesar de os cães do grupo A apresentarem menos osteófitos na crista da tróclea femoral e menos pigmentação por hemossiderina na membrana sinovial, não houve diferença estatisticamente significativa. Pode-se concluir que o sulfato de condroitina é eficaz em diminuir a velocidade de progressão das alterações radiográficas de osteoartrite no joelho de cães submetidos à desmotomia do cruzado cranial, após 30 e 60 dias de tratamento.

PALAVRAS-CHAVE: Sulfato de condroitina. Osteoartrite. Ligamento cruzado cranial. Cão.

¹ Médico Veterinário - Pós-graduando da Unesp Botucatu - Rubião Júnior s/n – Botucatu, SP– CEP: 18618-000 -End. Eletrôn.: biasif@yahoo.com. (Autor para correspondência).

² Médica Veterinária - Prof. Assistente Doutor – Unesp - Botucatu, SP.

³ Médico - Doutor em Cirurgia - Faculdade de Medicina - Unesp, Botucatu, SP.

⁴ Médica Veterinária - Pós Graduanda da Unesp - Botucatu, SP.

SUMMARY

Several drugs have been used for the treatment of canine osteoarthritis, especially glycosaminoglycans. The purpose of this study was to evaluate the efficacy of chondroitin sulphate for the treatment of experimentally-induced osteoarthritis in dogs by transection of the cranial cruciate ligament, based on Pond & Nuki model. Ten mature crossbred dogs, weighing between 19 and 25 Kg, were submitted to left cranial cruciate desmotomy by lateral parapatellar approach. After 30 days, dogs were divided into 2 groups; group A received subcutaneously chondroitin sulphate at 240 mg, every 7 days for a total of 8 injections, while group B was control and did not receive this drug. Dogs were evaluated for lameness, stifle and thigh perimeter, stifle goniometry, and radiographic, macroscopic and microscopic evaluations, for 90 days post-operatively. For group A, progression of the radiographic lesions was slower than for group B. There was no statistic difference between groups, regarding to lameness, stifle and thigh perimeter, goniometry and macro and microscopic exams. Although the dogs of group A showed less osteophytes and hemosiderin pigmentation in the synovial membrane, there was no statistic difference between groups. It was concluded that chondroitin sulphate is efficient in decreasing the progression of radiographic lesions compatible with osteoarthritis in the dog's stifle after cranial cruciate desmotomy, after 30 and 60 days of treatment.

KEY-WORDS: Chondroitin sulphate. Osteoarthritis. Cranial cruciate ligament. Dog.

RESUMEN

Varios fármacos han sido utilizados para el tratamiento de la osteoartritis canina, especialmente los glicosaminoglicanos. El propósito de este estudio fue evaluar el efecto del sulfato de condroitina en el tratamiento de la osteoartritis inducida experimentalmente en perros, por medio de la desmotomía del ligamento cruzado craneal, basado no modelo de Pond & Nuki. Diez perros clínicamente sanos, adultos, mestizos, con peso entre 19 y 25 kg, fueron sometidos a artrotomía parapatelar medial en la rodilla izquierda y el ligamento cruzado craneal fue seccionado. Treinta días después de la desmotomía los perros fueron separados en dos grupos. El grupo A recibió sulfato de condroitina, por vía subcutánea, a la dosis total de 240 mg, a cada 7 días, totalizando 8 aplicaciones. El grupo B sirvió como control por lo que no recibió la medicación. Los perros fueron evaluados con relación a la deambulación, perímetro de la rodilla y del muslo, goniometría de la rodilla y exámenes radiográfico y anatomopatológico, durante 90 días de pos operatorio. En el grupo A la progresión de las lesiones en el examen radiográfico fue significativamente más lenta que en el grupo B. No hubo diferencia estadística entre los grupos en la deambulación, perímetros, goniometría y exámenes anatomopatológicos. Aunque los perros del grupo A presentaron menos osteofitos en la cresta de la tróclea femoral y menos pigmentación por hemosiderina en la membrana sinovial, no hubo diferencia estadística en el examen macroscópico. Se puede concluir que el sulfato de condroitina es eficaz para disminuir la velocidad de progresión de las alteraciones radiográficas en la osteoartritis de la rodilla, en perros sometidos a la desmotomía del ligamento cruzado craneal, después de 30 y 60 días de tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Sulfato de condroitina. Osteoartritis. Ligamento cruzado craneal. Perro.

INTRODUÇÃO

A osteoartrite é uma enfermidade articular comum no cão, representando aproximadamente 37% de todas as causas de claudicação (ARICAN et al., 1994). Há dois tipos principais de osteoartrite: a primária (ou idiopática), em que não há uma causa inicial óbvia; e a secundária, em que a doença é decorrente de outras anormalidades, como osteocondrose ou ruptura do ligamento cruzado cranial (BENNETT, 1991).

MARSHALL (1969) analisou 10 cães, após a secção do ligamento cruzado cranial, entre uma e oito

semanas. Foi observada formação de osteófitos e, na cartilagem dos animais sacrificados com dois meses de pós-operatório, houve perda de basofilia, formação de nichos de condrócitos, fibrilação, degeneração da matriz, fissura e diminuição da espessura da cartilagem. POND & NUKI (1973) descreveram modelo de indução de osteoartrite por meio da desmotomia do cruzado cranial e relataram, em 10 cães, no período pós-operatório entre uma e 26 semanas, que as alterações histológicas variaram da normalidade, com uma semana de pós-operatório, a fibrilações grosseiras na camada profunda, em períodos mais avançados. De acordo com LIPOWITZ et al. (1985),

o progressivo acúmulo de hemossiderina nos sinoviócitos dos joelhos de cães com desmotomia do cruzado cranial ocorre pela hemorragia secundária à instabilidade e não como resultado do trauma cirúrgico, visto que, nos animais submetidos apenas à artrotomia sem desmotomia, não foi observada hemartrose ou pigmentação da membrana sinovial.

LEWIS et al. (1987) verificaram que, em 10 cães submetidos à desmotomia do cruzado cranial, o grau de claudicação diminuiu dentro de 30 dias. Observou-se lesão meniscal, aumento de volume de consistência firme na região do ligamento colateral medial e derrame articular. Ao exame radiográfico, após 60 dias da desmotomia, relataram presença de osteófito na extremidade distal da patela, nas margens da tróclea femoral e na superfície articular caudal da tíbia, bem como diminuição da densidade óssea do fêmur, tíbia e patela. Os osteófitos nas margens da tróclea femoral não apareceram antes de 60 dias após a desmotomia, sendo a irregularidade da gordura infrapatelar a alteração mais precocemente notada. Macroscopicamente, foi observada fibrilação da cartilagem, osteófitos e hiperemia sinovial decorrente de hemartrose. Os autores concluíram que os achados foram consistentes com doença articular degenerativa acompanhada de inflamação aguda.

A ação condroprotetora dos glicosaminoglicanos sulfatados é obtida pela inibição da síntese de enzimas destrutivas e prostaglandinas associadas à sinovite e doença articular degenerativa, ao passo que a ação condroestimulante ocorre pela melhora na produção de proteoglicanos pelos condrócitos (PIPITONE, 1991; BEALE & GORING, 1993), elevação da concentração de ácido hialurônico no fluido sinovial e melhora da estrutura dos proteoglicanos da cartilagem articular (BRENNAN et al., 1987). O grau de sulfatação dos glicosaminoglicanos estabelece o nível de interação elétrica destas moléculas com vários tipos de proteínas, como a antitrombina III (ação anticoagulante) ou as proteínas do complemento. Moléculas com baixo grau de sulfatação (5% do peso em sulfatos), como o sulfato de condroitina-4 e o sulfato de condroitina-6, exercem efeito estimulatório sobre a formação de colágeno (*in vitro*), mas não possuem efeito anticoagulante por não interagirem com a antitrombina III (MERCANTE, 1998).

UENO (1976) pesquisou os efeitos da injeção intramuscular de polissulfato de glicosaminoglicanos (PSGAG) em modelo experimental em cães, caracterizado pela excisão da superfície articular lateral tibial e menisco lateral. Após sete dias da cirurgia, os cães receberam 2,5 mg/kg da substância, em intervalos de três dias, totalizando 10 aplicações, seguidas por mais 10 aplicações em intervalos de quatro dias. O grupo controle não recebeu

o fármaco. Após três meses, os animais do grupo tratado apresentaram lesões menos intensas da cartilagem, demonstrado por exames macroscópicos, histológicos e radiográficos.

O tratamento profilático com PSGAG foi estudado por ALTMAN et al. (1989a) em lesões cartilaginosas induzidas pelo modelo Pond & Nuki em cães. A administração da substância iniciou-se dois dias após a desmotomia do cruzado cranial, pela via intra-articular, duas vezes por semana, durante quatro semanas. Após este período, as lesões macro e microscópicas da cartilagem do côndilo femoral medial foram menos intensas no grupo tratado, quando comparadas ao grupo controle que recebeu solução salina intra-articular. Estudo terapêutico, realizado por ALTMAN et al. (1989b), utilizando o modelo Pond & Nuki em cães pesando entre 18 a 25 kg, revelou que a administração de PSGAG na dose de 4 mg/kg duas vezes por semana, pela via intramuscular, com início após quatro semanas da desmotomia, não restaurou a função normal da articulação; entretanto, reduziu significativamente as lesões associadas à doença articular degenerativa, após oito semanas de tratamento. MELO et al. (2000) observaram efeito benéfico do sulfato de condroitina em cães submetidos ao modelo Pond & Nuki e reconstrução do ligamento cruzado cranial após três semanas. Relataram redução do tamanho das papilas da membrana sinovial e da fibrilação da cartilagem articular, quando comparada ao grupo controle, após 90 dias de tratamento.

Revisão realizada por HUBER & BILL (1994) demonstrou efeito benéfico do PSGAG em modelos de osteoartrite em cães, caracterizado por melhora dos sinais clínicos e manutenção da estrutura da cartilagem. Ainda de acordo com estes autores, não houve, nos estudos analisados, diferença significativa entre o uso de PSGAG pela via intra-articular e intramuscular.

CANAPP et al. (1999) verificaram que o tratamento oral com sulfato de condroitina e cloridrato de glicosamina, prévio e posterior à indução química de sinovite na articulação carpo-radial em cães, diminuiu a gravidade da claudicação após 12 dias e a inflamação de partes moles após 48 dias da indução da lesão. ANDERSON et al. (1999) realizaram avaliação da eficácia da associação entre sulfato de condroitina, glicosamina e manganês em 3080 cães e gatos. Verificaram resposta clínica positiva em 82% dos casos dentro de quatro semanas de tratamento, avaliando locomoção, dor e inflamação decorrentes de osteoartrite. Em estudo realizado por SOUZA et al. (1999), com o uso de precursores de glicosaminoglicanos após abração do sulco da tróclea femoral, foi descrito melhora da

locomoção dos animais após 15 dias de tratamento e reparação tecidual mais rápida no grupo tratado quando comparado com o grupo controle em exames macro e microscópico. Resburgo et al. apud SOUZA et al. (1999) relataram a necessidade de pelo menos 30 a 60 dias de tratamento com precursores de glicosaminoglicanos para que se fosse observada melhora clínica nos casos de artrose.

Há grande número de substâncias no mercado tidas como condroprotetoras, mas faltam evidências definidas, especialmente derivadas de trabalhos que utilizem parâmetros clínicos, que atestem o eventual valor dos glicosaminoglicanos monossulfatados na evolução da osteoartrite. Portanto, considera-se justificável delinear a presente investigação, que teve por objetivo analisar o efeito do sulfato de condroitina na evolução da osteoartrite induzida pela secção do ligamento cruzado cranial.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 10 cães clinicamente saudáveis, sem raça definida, machos ou fêmeas, com idade entre um e três anos e massa corporal entre 19 e 25 kg, provenientes do Biotério Central do *Campus* de Botucatu-Unesp. Os animais foram colocados em jaulas com solário, onde se locomoveram livremente e receberam água e ração *ad libitum*.

Todos os cães foram submetidos à desmotomia do cruzado cranial baseada no modelo de POND & NUKI (1973). No período pós-operatório, aplicou-se buprenorfina na dose de 10 mg/kg, por via subcutânea, a cada 12 horas, durante cinco dias. Após 30 dias da desmotomia, os cães foram divididos em dois grupos experimentais de cinco animais cada. Os cães do grupo A, a partir do 31º dia após desmotomia, receberam sulfato de condroitina na dose de 2 ml de uma solução a 12% por via subcutânea, a cada sete dias, num total de oito aplicações, e os do grupo B não receberam o fármaco, servindo como controle. O período de observação dos cães foi de 90 dias pós-desmotomia.

A função locomotora do membro pélvico esquerdo, perímetro da articulação do joelho e coxa, arco de movimentação passiva em flexão-extensão e exame radiográfico do joelho esquerdo foram analisados antes da desmotomia do cruzado cranial (pré-operatório), aos 30, 60 e 90 dias de pós-operatório. A locomoção foi avaliada conforme modificação da classificação proposta por AIKEN et al. (1992): *grau 0*: normal; *grau 1*: claudicação somente após exercício; *grau 2*: claudicação ao caminhar e correr; *grau 3*: claudicação ao caminhar, elevando o membro ao correr; *grau 4*: impotência funcional. Os demais

exames foram realizados com o animal sob anestesia geral. O exame radiográfico foi realizado nas posições mediolateral, craniocaudal e “sky-line”. Conforme VASSEUR & BERRY (1992), cada alteração foi graduada com um escore de acordo com a sua gravidade, sendo 0 (ausente), 1 (leve), 2 (moderada) e 3 (grave). Baseado neste método, a intensidade de osteoartrite para cada animal foi graduada pela soma dos escores atribuídos para cada alteração radiográfica.

Os cães foram submetidos à eutanásia, após 90 dias da desmotomia, com cloreto de potássio pela via intravenosa subsequente à anestesia geral com pentobarbital sódico, sendo os joelhos submetidos aos exames macro e microscópicos. As lesões macroscópicas encontradas foram classificadas em graus com relação à sua gravidade, conforme VOLPI (1989). Para a tróclea femoral, a classificação foi a seguinte: *grau 0*: sem alterações; *grau 1*: pequenas irregularidades superficiais; *grau 2*: pequenas irregularidades superficiais e úlcera pequena ou osteófito pequeno; *grau 3*: irregularidades intensas e/ou grande úlcera e/ou grande osteófito. Para os côndilos femorais, a classificação foi: *grau 0*: sem alterações; *grau 1*: perda de brilho; *grau 2*: irregularidades finas e/ou pequenas úlceras; *grau 3*: irregularidades grosseiras e/ou ulcerações profundas.

Para a realização do exame microscópico, a extremidade distal do fêmur do membro pélvico esquerdo foi colhida, fixada em formalina neutra tamponada a 10% e posteriormente descalcificada em solução de ácido nítrico a 12,5%. Em seguida, foi submetida aos procedimentos usuais para inclusão em parafina. Os cortes com espessura de 5mm foram corados pelos métodos de Hematoxilina-Eosina e Tricrômio de Masson. Foram analisadas, por microscopia óptica, três lâminas de cada fêmur, cada uma correspondente à tróclea femoral, côndilo femoral lateral e medial. Foram atribuídos graus às lesões de acordo com a sua gravidade, separadamente para a tróclea e côndilos femorais, da seguinte maneira: *grau 0*: sem alterações; *grau 1*: descamação, fendas, alteração da linha nível; *grau 2*: desorganização das colunas de condrócitos, atrofia da cartilagem articular, membrana fibrosa sobre a superfície articular, nichos de condrócitos; *grau 3*: vasos na espessura da cartilagem, cistos, úlcera, osteófitos.

Para as variáveis paramétricas, foi realizado o teste de análise de variância de medidas repetidas (ANOVA) (CURI, 1997). Para as variáveis não-paramétricas (SIEGEL, 1975), foi utilizado o teste de Friedman, quando da comparação dos efeitos dos momentos em cada um dos grupos, enquanto na comparação do efeito do tratamento com sulfato de condroitina foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis. Todos os testes foram realizados ao nível de significância de 5% de probabilidade.

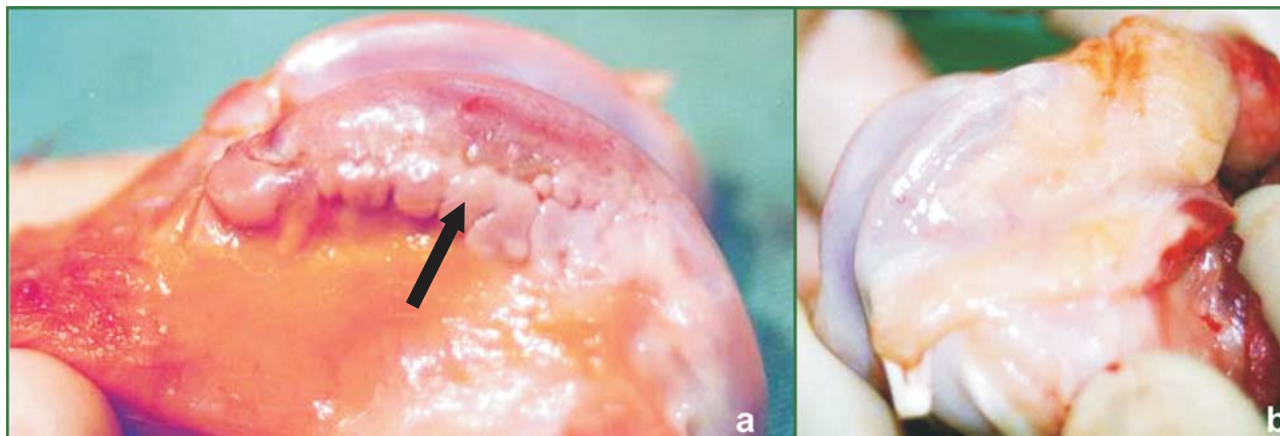


FIGURA 1 – (a) Joelho esquerdo de cão do grupo B aos 90 dias pós-desmotomia do cruzado cranial. Observa-se osteófito medialmente à crista medial da tróclea femoral (seta) e coloração amarelada da membrana sinovial indicando pigmentação por hemossiderina; (b) joelho esquerdo de cão do grupo A após 90 dias da desmotomia do cruzado cranial e 60 dias de tratamento com sulfato de condroitina. Observa-se a ausência de osteófito ao lado da crista da tróclea femoral e a presença de discreta pigmentação por hemossiderina.

RESULTADOS

Não foram observados sinais clínicos de infecção cirúrgica, durante todo o período de observação. Dois cães mostraram aumento de volume flutuante na face lateral do joelho, dois dias após a desmotomia do cruzado cranial, que regrediu espontaneamente em sete dias. Os animais não apresentaram claudicação e movimento de gaveta no membro contralateral. A injeção de sulfato de condroitina, pela via subcutânea, não causou reação local. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para a locomoção, perímetro da articulação do joelho, bem como para o arco de movimentação passiva. Com relação ao perímetro da coxa, os cães apresentaram atrofia muscular progressiva, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Tabela 1).

As alterações ósseas nos joelhos esquerdos observadas ao exame radiográfico, em ambos os grupos, foram: luscência cística subcondral na região distal e proliferação óssea na região proximal do sulco da tróclea femoral, osteófito na região apical e basilar da patela, reabsorção óssea patelar, osteófito no côndilo tibial lateral e medial, osteoperiostite na cabeça fibular e região caudal da tibia, irregularidade na superfície articular caudal da tibia, esclerose subcondral na região medial da tibia, osteófito no sesamóide do gastrocnêmio lateral e medial, osteófito no sesamóide do poplíteo, luscência cística no côndilo tibial medial, osteófito na região caudal e cranial da tibia, osteófito na eminência intercondilar da tibia, luscência cística subcondral no côndilo femoral lateral e região central da tibia, osteófito no côndilo femoral lateral, e fragmento ósseo mineralizado intra-articular. A

progressão das alterações ósseas radiográficas foi mais lenta quando comparada ao grupo B. As medianas das somas dos escores obtidos pelos grupos A e B, para as alterações radiográficas ósseas, encontram-se na Tabela 1.

As alterações macroscópicas verificadas no joelho operado, em ambos os grupos, foram: perda de brilho da cartilagem articular, pigmentação por hemossiderina, osteófito nas cristas lateral e medial da tróclea do fêmur, osteófito medial ao côndilo femoral lateral, osteófito lateral ao côndilo femoral medial, erosão cartilaginosa no sulco da tróclea, erosão cartilaginosa nos côndilos femorais medial e lateral (Figura 1). Nenhum animal apresentou lesão de menisco ou alteração macroscópica aparente da superfície articular da tibia esquerda, bem como da articulação fêmoro-tíbio-patelar contralateral. A Tabela 1 demonstra os graus atribuídos às alterações macroscópicas observadas no fêmur esquerdo dos animais de cada grupo.

As alterações microscópicas da superfície cartilaginosa do fêmur esquerdo dos cães em ambos os grupos foram: descamação, fenda, alteração da linha de nível, desorganização das colunas de condrócitos, atrofia da cartilagem, membrana fibrosa sobre a superfície articular, nichos de condrócitos, vasos sanguíneos na cartilagem e ulceração. A Tabela 1 demonstra os graus atribuídos às alterações microscópicas da superfície cartilaginosa do fêmur esquerdo verificadas nos animais dos grupos A e B, separadamente para a tróclea femoral, côndilos femorais lateral e medial. Ao exame microscópico, as lesões cartilaginosas no côndilo femoral lateral nos cães do grupo A foram menos graves, comparativamente aos do grupo

Tabela 1 – Resultados das avaliações clínica e radiográfica, nos grupos A e B, e momentos M1 (pré-desmotomia), M2 (30 dias pós-desmotomia), M3 (60 dias pós-desmotomia), M4 (90 dias pós-desmotomia), e da avaliação anatomopatológica, segundo regiões do joelho T (tróclea femoral), M (côndilo femoral medial) e L (côndilo femoral lateral).

VARIÁVEIS	GRUPOS	MOMENTOS				REGIÕES		
		M1	M2	M3	M4	T	M	L
Locomoção	A	0 ^{Aa}	3 ^{Ba}	2 ^{Ba}	2 ^{Ba}	-	-	-
	B	0 ^{Aa}	3 ^{Ba}	3 ^{Ba}	3 ^{Ba}	-	-	-
Perímetro do joelho (cm)	A	22,8±1,44 ^A	22,8±2,20 ^A	22,6±2,38 ^A	22,4±2,07 ^A	-	-	-
	B	24,6±1,95 ^A	24,8±1,89 ^A	23,7±2,11 ^A	23,5±2,24 ^A	-	-	-
Perímetro da coxa (cm)	A	29,9±2,22 ^A	28,9±2,92 ^B	28,5±2,69 ^B	27,9±2,84 ^B	-	-	-
	B	31,1±3,25 ^A	29,7±2,99 ^B	28,1±2,84 ^B	28±2,89 ^B	-	-	-
Arco de movimentação passiva do joelho (graus)	A	133,6±4,72 ^A	133,6±4,72 ^A	131,8±4,71 ^A	132,2±4,76 ^A	-	-	-
	B	134,8±1,64 ^A	134,6±1,82 ^A	134±2,55 ^A	133,2±2,28 ^A	-	-	-
Ângulo de extensão passiva do joelho	A	149±3,32 ^A	149,6±3,58 ^A	148,2±4,32 ^A	148,2±3,83 ^A	-	-	-
	B	152,6±1,67 ^A	152,2±0,44 ^A	151,6±1,67 ^A	150,2±1,09 ^A	-	-	-
Ângulo de flexão passiva do joelho	A	15,4±1,67 ^A	16±1,58 ^A	16,4±0,54 ^A	16±1,41 ^A	-	-	-
	B	17,8±2,05 ^A	17,6±2,07 ^A	17,6±1,82 ^A	17±2,24 ^A	-	-	-
Exame radiográfico	A	0 ^{Aa}	2 ^{Ba}	4 ^{Ca}	7 ^{Da}	-	-	-
	B	0 ^{Aa}	1 ^{Aa}	10 ^{Ba}	14 ^{Cb}	-	-	-
Exame macroscópico	A	-	-	-	-	2 ^a	2 ^a	1 ^a
	B	-	-	-	-	3 ^a	2 ^a	3 ^a
Exame microscópico	A	-	-	-	-	2 ^a	2 ^a	0 ^a
	B	-	-	-	-	2 ^a	2 ^a	2 ^a

*Letras maiúsculas: para cada grupo, momentos representados pelas medianas, seguidos de letras iguais não diferem significativamente (P>0,05); letras minúsculas: para cada momento, grupos representados pelas medianas, seguidos de letras iguais não diferem significativamente (P>0,05).

B, apesar de não haver diferença significativa.

DISCUSSÃO

A presença de osteófitos ao exame radiográfico, bem como descamação, fenda e ulceração cartilaginosa, desorganização das colunas e nichos de condrocitos ao exame histológico, foram compatíveis com osteoartrite ou doença articular degenerativa, como verificado por MARSHALL (1969), POND & NUKI (1973), LIPOWITZ et al., (1985), ALTMAN et al. (1989a e b), após desmotomia do cruzado cranial. Entretanto, após 12 semanas da desmotomia, não foi detectada alteração macroscópica na tíbia em nenhum dos grupos. Os achados macroscópicos, tais como fibrilação da cartilagem e hiperemia sinovial, foram semelhantes aos encontrados por LEWIS et al. (1987) e MELO et al. (2000).

Apesar da variedade de protocolos terapêuticos preconizados para a administração de PSGAG, relatados por HUBER & BILL (1994), não existem estudos definidos a respeito da dose mais apropriada para o sulfato de condroitina. Utilizou-se a dose recomendada pelo fabricante (240 mg para cães entre 10 e 25 kg). Dessa maneira, a dose utilizada variou entre 9,6 e 12,6 mg/kg (240 mg para cães entre 19 e 25 kg), que, comparada com a do PSGAG (UENO, 1976; ALTMAN et al., 1989b; HUBER & BILL, 1994), foi de duas a quatro vezes mais alta. O intervalo entre aplicações do sulfato de condroitina utilizado no experimento foi maior do que normalmente recomendado para PSGAG, sendo, no entanto, o sugerido pelo laboratório produtor do medicamento. UENO (1976) verificou eficácia do PSGAG em modelo de osteoartrite em cães, com aproximadamente o dobro de aplicações do utilizado no experimento. Optou-se pelo período de tratamento de oito semanas, que é o mínimo recomendado pelo fabricante e o mais rotineiramente utilizado pelos clínicos. Além disso, ALTMAN et al. (1989b) verificaram efeito benéfico do PSGAG no tratamento de osteoartrite induzida pelo modelo Pond & Nuki, no mesmo período de tempo.

Com relação à via de administração, visto não ter havido diferença significativa entre o uso de PSGAG pela via intra-articular e intramuscular, nos estudos revisados por HUBER & BILL (1994), e como a injeção intramuscular é dolorosa, devido à viscosidade do medicamento, utilizou-se outra via sistêmica, a subcutânea, que é a citada na bula. O intervalo de tempo entre a desmotomia e o início do tratamento foi baseado no estudo de ALTMAN et al. (1989b), que, ao utilizarem cães de 18 a 25 kg, observaram o estabelecimento da osteoartrite após quatro semanas da desmotomia do cruzado cranial.

O trabalho realizado por CANAPP et al. (1999) com o uso de sulfato de condroitina associado a precursores de glicosaminoglicanos e o realizado por SOUZA et al. (1999) com o uso de precursores de glicosaminoglicanos evidenciaram melhora na função locomotora do membro avaliado em cães. Entretanto, cabe salientar que ambos os modelos não produziram instabilidade articular. Contrariamente, os resultados aqui observados indicaram que o sulfato de condroitina não possuiu efeito estatisticamente significativo na melhora da locomoção na presença do movimento de gaveta cranial, ou seja, articulação instável. ANDERSON et al. (1999) verificaram melhora clínica na maioria dos casos tratados com sulfato de condroitina associado a precursores de glicosaminoglicanos, porém em estudo abrangendo diversas causas de osteoartrite e com gravidade variada.

A progressão mais lenta das alterações ósseas radiográficas no grupo A, comparada ao grupo B, pode ser devida ao fármaco promover limitação aos danos nos tecidos articulares, de acordo com ALTMAN et al. (1989a e b) com o uso de PSGAG.

Apesar de não haver no experimento um grupo somente com artrotomia, a presença de pigmentação por hemossiderina, constatada pela tonalidade alaranjada da membrana sinovial, pode estar associada, como verificado por LIPOWITZ et al. (1985), à hemartrose secundária à instabilidade e não ao acesso cirúrgico. A diminuição da quantidade de hemossiderina presente na membrana sinovial do joelho dos animais do grupo A (com sulfato de condroitina) comparativamente aos do grupo B (sem sulfato de condroitina), deveu-se, possivelmente, à ação da substância, visto os animais destes grupos terem desenvolvido a mesma intensidade de instabilidade articular. Mesmo sem diferença estatística para as alterações macroscópicas, o sulfato de condroitina parece impedir o desenvolvimento dos osteófitos nas cristas da tróclea femoral. Além disso, a ausência de osteófitos em pelo menos uma das cristas da tróclea femoral foi observada em três cães do grupo A. Este fato pode sugerir a ação condroprotetora e condroestimulante do sulfato de condroitina, citado por BRENNAN et al. (1987), PIPITONE (1991) e BEALE & GORING (1993).

CONCLUSÕES

O sulfato de condroitina foi eficaz em diminuir a velocidade de progressão das alterações ósseas radiográficas da osteoartrite no joelho de cães submetidos à desmotomia do cruzado cranial, após 30 a 60 dias de tratamento. À análise da locomoção e aos exames macro e microscópico, não foi possível detectar, no tempo de

avaliação do experimento, diferença estatisticamente significativa das lesões na superfície cartilaginosa do fêmur, entre os cães tratados com sulfato de condroitina quando comparados com os animais do grupo controle.

FONTESDEAQUISIÇÃO

- ACEPRAN® 0.2% - Univet S.A. - Rua Clímaco Barbosa, 700 - São Paulo, SP.
- HYPNOL® - Cristália - Rodovia Itapira-Lindóia, Km 14 - Itapira, SP.
- AMPICILINA VETERINÁRIA® - Univet S.A. - Rua Clímaco Barbosa, 700 - São Paulo, SP.
- NYLON MONOFILAMENTO® - Brasmédica S.A. Ind. Farm. Av. Miguel Stéfano, 2278 - São Paulo - SP.
- TENGESIC® - Schering Plough S/A - Estrada dos Bandeirantes, 3091 - Rio de Janeiro - RJ.
- ARTROGLYCAN® - Tecnopec Ltda - Rua Bernardino de Campos, 201 - São Paulo - SP.

AGRADECIMENTO

À Fapesp pelo apoio financeiro.

ARTIGO RECEBIDO: Novembro/2003
APROVADO: Abril/2004

REFERÊNCIAS

AIKEN, S.W., BAUER, M.S., TOOMBS, J.P. Extra-articular fascial strip repair of the cranial cruciate deficient stifle: technique and results in seven dogs. **Veterinary and Comparative Orthopedics and Traumatology**, v.5, p.145-150, 1992.

ALTMAN, R.D., DEAN, D.D., MUNIZ, O.E., HOWELL, D.S. Prophylactic treatment of canine osteoarthritis with glycosaminoglycan polysulfuric acid ester. **Arthritis & Rheumatism**, v.32, p.759-66, 1989a.

ALTMAN, R.D., DEAN, D.D., MUNIZ, O.E., HOWELL, D.S. Therapeutic treatment of canine osteoarthritis with glycosaminoglycan polysulfuric acid ester. **Arthritis & Rheumatism**, v.32, p.1300-7, 1989b.

ANDERSON, M.A., SLATER, M.R., HAMMAD, T.A. Results of a survey of small-animal practitioners on the perceived clinical efficacy and safety of an oral nutraceutical. **Preventive Veterinary Medicine**, v.38, p.65-73, 1999.

ARICAN, M., CARTER, S.D., BENNETT, D. MAY, C. Measurement of glycosaminoglycans and keratan sulfate in canine arthropathies. **Research Veterinary Science**, v.56, p.290-7, 1994.

BEALE, B.S., GORING, R.L. Degenerative joint disease. In: BOJRAB, M.J. **Disease mechanisms in small animal surgery**. 2.ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993. p.727-36.

BENNET, D. Joint disease. In: CHANDLER, E.A., SUTTON, J.B., THOMPSON, D.J. **Canine medicine and therapeutics**. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1991. p.167-205.

BRENNAN, J.J., AHERNE, F.X., NAKANO, T. Effects of glycosaminoglycan polysulfate treatment on soundness, hyaluronic acid content of synovial fluid and proteoglycan aggregate in articular cartilage of lame boars. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v.51, p.394-8, 1987.

CANAPP JR, S.O., McLAUGHLIN JR, R.M., HOSKINSON, J.J., ROUSH, J.K., BUTINE, M.D. Scintigraphic evaluation of dogs with acute synovitis after treatment with glucosamine and chondroitin sulfate. **American Journal of Veterinary Research**, v.60, p.1552-7, 1999.

CURI, P.R. **Metodologia e análise da pesquisa em ciências biológicas**. Botucatu:Tipomic, 1997. 263p.

HUBER, M.L., BILL, R.B. The use of polysulfate glycosaminoglycan in dogs. **The Compendium On Continuing Education For The Practicing Veterinarian**, v.16, p.501-6, 1994.

LEWIS, D.D., GORING, R.L., PARKER, R.B., CURASI, P.A. A comparison of diagnostic methods used in the evaluation of early degenerative joint disease in the dog. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.3, p.305-15, 1987.

LIPOWITZ, A.J., WONG, P.L., STEVENS, J.B. Synovial membrane changes after experimental transection of the cranial cruciate ligament in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v.46, p.1166-70, 1985.

MARSHALL, J.L. Periarticular osteophytes. Initiation and formation in the knee of the dog. **Clinical Orthopaedics & Related Research**, n.62, p.37-47, 1969.

MELO, E.G, REZENDE, C.M.F, GOMES, M.G, FREITAS, P.M., FIGUEIREDO, J.M.S. Condroprotetores no tratamento da doença articular degenerativa: avaliação artroscópica da membrana sinovial e da cartilagem articular. **Ciência Animal Brasileira**, v.1, supl., p.68, 2000.

MERCANTE, C.F.J. **Artroglycanâ: Manual técnico de cães e gatos**. São Paulo: Tecnopec, 1998. 10p.

PIPITONE, V.R. Chondroprotection with chondroitin sulfate. **Drugs under Experimental and Clinical Research**, v.17, p.3-7, 1991.

POND, M.J., NUKI, G. Experimentally-induced osteoarthritis in the dog. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v.32, p. 387-8, 1973.

SIEGEL, S. **Estatística não paramétrica – Para ciências do comportamento**. São Paulo: McGraw-Hill, 1975. 350p.

SOUZA, R.L., RAISER, A.G, GUIMARÃES, L.D., RIOS, M.V., ARAÚJO, L., LEOTTEE, A.M., HINTZE, C.W. Precusores de glicosaminoglicanos na reparação articular após trauma iatrogênico no joelho de cães. **Clínica Veterinária**, v.23, p.33-8, 1999.

UENO, R. Results of intramuscular injection of glycosamino-glycanpolysulfate (GAGPS) in experimental arthrosis of the knee in dogs. **Zeitschrift fur Orthopadie und ihre Grenzgebiet**, v.114, p.108-12, 1976.

VASSEUR, P.B., BERRY, C.R. Progression of stifle osteoarthritis following reconstruction of the cranial cruciate ligament in 21 dogs. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.28, p.129-36, 1992.

VOLPI, R.S. **Padronização de modelo experimental de artropatia induzida pela imobilização contínua do joelho, em coelhos**. Botucatu, SP, 1989. 94p. Dissertação (Mestrado em Bases Gerais da Cirurgia e Cirurgia Experimental) – Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.