

CARTILAGEM ARTICULAR, PATOGÊNESE E TRATAMENTO DA OSTEOARTRITE

Pablo Eduardo Ocampo Ortiz¹
Viviana Helena Vallejo²
Sheila Canevese Rahal³

RESUMO

A osteoartrite caracteriza-se por dor e claudicação, sendo considerada processo não específico, mais sim uma seqüela comum a várias formas de lesão articular, com envolvimento de fatores biológicos e mecânicos. Desta forma, o objetivo da presente revisão foi discorrer sobre alguns aspectos da cartilagem articular (generalidades, histogênese), patogênese da osteoartrite, bem como algumas possibilidades de tratamentos intra-articulares para a osteoartrite. A cartilagem articular, juntamente com o líquido sinovial, têm papel mecânico importante nas articulações diartrodiais. Os condrócitos estão entre os principais componentes da cartilagem articular e são apontados como células altamente diferenciadas com capacidade limitada de proliferação e migração. O outro componente é a matriz extracelular constituída de colágeno tipo II, proteoglicanos, proteínas não colagenosas, glicoproteínas, água e eletrólitos. A osteoartrite é classificada como doença articular não inflamatória, com múltiplas interações bioquímicas e biomecânicas. Todos os componentes da articulação podem ser comprometidos, porém a cartilagem é considerada o tecido alvo. A afecção pode ser classificada como primária, que ocorre predominantemente em animais idosos, e secundária, decorrente de doenças que afetam a articulação e as estruturas de suporte. Entre os tratamentos intra-articulares para a osteoartrite estão a viscosuplementação com ácido hialurônico, o uso de corticosteroides, e a combinação de ácido hialurônico e corticosteroides. Contudo, há ainda várias controvérsias quanto à eficácia.

Palavras-chave: articulação, dor, doença.

ARTICULAR CARTILAGE, AND PATHOGENESIS AND TREATMENT OF THE OSTEOARTHRITIS

ABSTRACT

Osteoarthritis is characterized by pain and lameness, being considered a non-specific process, but rather a common sequel to various forms of joint lesion, with involvement of biological and mechanical factors. Therefore, the purpose of the present review is to discuss some aspects of articular cartilage (generalities and histogenesis), pathogenesis of osteoarthritis, as well as some possibilities of intra-articular treatments for osteoarthritis. The articular cartilage, along with the synovial fluid, have an important mechanical role in diarthrodial joints. Chondrocytes are one of principal components of articular cartilage and are designated as highly differentiated cells with limited proliferation and migration capacity. The other component is the extracellular matrix composed of collagen type II, proteoglycans, non-collagenous proteins, glycoproteins, water and electrolytes. Osteoarthritis is classified as a non-inflammatory joint disease with multiple biochemical and biomechanical interactions. All components of the joint can be compromised, but cartilage is considered the target tissue. The osteoarthritis can be classified

¹ Doutorando em Biotecnologia Animal, FMVZ-UNESP- Botucatu. pablito2324@hotmail.com

² Doutoranda em Biotecnologia Animal, FMVZ-UNESP- Botucatu. vallaristy@gmail.com

³ Professora Titular do Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - sheila.canevese-rahall@unesp.br

as primary, which occurs predominantly in elderly animals, and secondary, due to diseases that affect the joint and supporting structures. Among the intra-articular treatments for osteoarthritis are viscosupplementation with hyaluronic acid, the use of corticosteroids, and the combination of hyaluronic acid and corticosteroids. However, there are still several controversies regarding efficacy.

Keywords: joint, pain, disease.

CARTÍLAGO ARTICULAR, PATOGÉNESIS Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOARTRITIS

RESUMEN

La osteoartritis se caracteriza por dolor e claudicación, considerándose como un proceso no específico, y si, una secuela común a varias formas de lesión articular, involucrando factores biológicos e mecánicos. De esta forma, el objetivo de la presente revisión es mencionar algunos aspectos del cartílago articular (generalidades, histogénesis), patogénesis de la osteoartritis, así como algunas posibilidades de tratamientos intra-articulares para la osteoartritis. El cartílago articular, junto con el líquido sinovial, tienen un papel mecánico importante en las articulaciones diartrodiales. Los condrocitos están entre los principales componentes del cartílago articular y son fijados como células altamente diferenciadas con capacidad limitada de proliferación y migración. El otro componente es la matriz extracelular constituida de colágeno tipo II, proteoglicanos, proteínas no colagenosas, glicoproteínas, agua y electrolitos. La osteoartritis es clasificada como una enfermedad articular no inflamatoria, con múltiples interacciones bioquímicas y biomecánicas. Todos los componentes de la articulación pueden ser comprometidos, sin embargo, el cartílago articular es considerado el tejido de interés. La afección puede ser clasificada como primaria, que ocurre predominantemente en animales de edad avanzada, y secundaria, debido a enfermedades que afectan la articulación y las estructuras de soporte. Entre los tratamientos intra-articulares para la osteoartritis esta la viscosuplementación con ácido hialurónico, el uso de corticosteroides, e la combinación de ácido hialurónico e corticosteroides. Sin embargo, hay aun varias controversias en cuanto la eficacia.

Palabras clave: articulación, dolor, enfermedad.

INTRODUÇÃO

A osteoartrite, também denominada doença articular degenerativa, é um processo caracterizado por dor e claudicação, associado às alterações dos tecidos das articulações sinoviais, incluindo a perda de cartilagem articular (1). Esta doença não é entidade específica, mais sim uma sequela comum a várias formas de lesão articular e envolve interação entre fatores biológicos e mecânicos sobre a cartilagem articular, osso subcondral e líquido sinovial (2).

Em humanos, a afeção é considerada multifatorial, com risco para a susceptibilidade no nível individual (idade, sexo, obesidade, genética, raça, dieta, metabolismo ósseo) e articular (injúria, atividade, ocupação, articulação/osso, força, alinhamento) (3). Por exemplo, a obesidade é considerada um dos principais fatores de risco para a osteoartrite do joelho (3,4). Por sua vez, em cães há maior incidência nos mais idosos, em especial naqueles com sobrepeso ou obesos (2,5). Até o momento não há cura, por isso os tratamentos visam reduzir o desconforto e a melhora da mobilidade articular (6).

Diversas pesquisas têm propiciado melhor compreensão com relação à estrutura, processos bioquímicos e metabolismo da cartilagem, que são importantes para o manejo e prevenção da osteoartrite. Sendo assim, o objetivo da presente revisão foi discorrer sobre alguns aspectos da cartilagem articular (generalidades, histogênese), patogênese da osteoartrite, bem como algumas possibilidades de tratamentos intra-articulares para a osteoartrite.

ASPECTOS DA CARTILAGEM ARTICULAR

Generalidades sobre a cartilagem articular

O sistema esquelético é formado principalmente por osso e cartilagem que fornece suporte e proteção para os órgãos internos; a maioria deste sistema está composta de osso, porém existe uma pequena parte de cartilagem localizada nas conexões entre ossos na traqueia, laringe e orelha (7). A formação e localização espacial das articulações sinoviais no corpo são criticamente importantes durante a evolução do indivíduo permitindo-se adaptar a uma variedade de situações de forma satisfatória (8).

A cartilagem é um tecido conjuntivo avascular, com células dispersas, cujas características bioquímicas refletem principalmente a composição da matriz extracelular (9). Dependendo da localização no corpo e composição da matriz extracelular, a cartilagem é classificada em hialina, elástica e fibrocartilaginosa (5). No entanto, há predomínio da forma hialina (10), da qual a articulação é formada (5).

A cartilagem articular e o líquido sinovial têm papel mecânico importante nas articulações diartrodiais e, conseqüentemente, no funcionamento do corpo, cumprindo funções importantes, tais como, prover superfície lisa e lubrificada entre os ossos adjacentes, minimizando o desgaste e amortecer e distribuir as forças aplicadas nas extremidades durante as atividades do indivíduo (11).

Entre os principais componentes da cartilagem articular, 1% do volume total do tecido é formado pelos condrócitos, o único tipo celular presente (12). Os condrócitos são células altamente diferenciadas com capacidade limitada de proliferação e migração (13), que se localizam em lacunas no interior da cartilagem e sintetizam os compostos necessários para a manutenção da matriz extracelular, além de a estabilizarem (14). A nutrição do condrócito ocorre em condições de anaerobiose (15) por meio de uma barreira de difusão, levando substâncias oriundas dos capilares do tecido conjuntivo fibroso, localizado no pericôndrio. Estas características fazem do condrócito uma célula com baixo potencial de reparação (14,16).

Os 99% restante da cartilagem articular são constituídos pela matriz extracelular, altamente especializada e composta por: colágeno tipo II, proteoglicanos, proteínas não colagenosas, glicoproteínas, água e eletrólitos dissolvidos (7,12). O colágeno tipo II é o composto mais abundante e o principal na matriz extracelular (80-90%), proporcionando resistência à tração (17), ao passo que os proteoglicanos proporcionam resistência à compressão (15). Além disso, existem também subunidades de proteoglicanos e glicosaminoglicanos (GAGs) (18).

Segundo Rezende (19), para manter estável a cartilagem articular é necessária a regulação do ambiente interno; esta regulação mantém o balanço, de forma a não ocorrer ganho ou perda do tecido. Dois são os fatores de crescimento que ajudam neste processo, o fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1), e o fator de crescimento transformante beta (TGF- β). Ambos estimulam a síntese de agreganos e de colágeno, além das citocinas como, a interleucina-1 (IL-1), a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (FNT- α), que estimulam a degradação da matriz.

Histogênese da cartilagem

Para conhecer as características da cartilagem é essencial ter claro o processo histogênico deste órgão. A formação da cartilagem ocorre principalmente no processo de embriogênese, tendo alguns processos de reparação em adultos (20). Na gestação, células mesenquimais provenientes do mesoderma (21) são condensadas nas regiões onde irão se formar a futura articulação, denominada de interzona, bem como o esqueleto (7,8,22). A formação do osso endocondral consiste na condensação de células mesenquimais indiferenciadas originadas do platô lateral do mesoderma e formam um andaime cartilaginoso ou "molde" (21).

Numerosos estudos têm sido feitos na procura de moléculas de sinalização, fatores de crescimento, fatores de transcrição e outras moléculas regulatórias expressadas na interzona, tais como: o GDF-5 que em estágios iniciais estimula o recrutamento e diferenciação das células condrogênicas e em estágios tardios promove função celular e desenvolvimento da articulação (23); o Wnt-14, que é um fator anticondrogênico; as BMP (proteína morfogenética do osso) antagonistas denominadas Chordin e Noggin; fatores de crescimento FGF-2 FGF-4 e FGF-13; membros da família do fator de crescimento fibroblástico e fatores de transcrição Cux1 e ERG (24–29).

As células mesenquimais são importantes para a formação da cartilagem, sendo ativadas pelo Pax 1 e Scleraxis, fatores de transcrição de origem mesodermal que ativam genes específicos de cartilagem (7,21). No sítio onde a formação da cartilagem ocorre, chamado interzona, as células mesenquimais formam agregados, permanecendo unidas por uniões GAP (30), e se diferenciam em condroblastos. O processo de agregação é promovido por fatores BMP, por meio da regulação de N-caderinas, ao passo que a diferenciação dos condroblastos é promovida por fatores BMPs, que mantêm a expressão de fatores de transcrição Sox9, dando origem a primórdios de cartilagem (7,21). As BMPs regulam uma vasta gama de processos biológicos, além da osteogênese, e as BMPs 2, 4, 6, e 7 e o GDFs (fatores de crescimento/diferenciação) têm sido ligadas ao processo de diferenciação condrogênica (31). Apesar do amplo reconhecimento da importância da interzona na formação da articulação, há ainda limitada informação sobre o ambiente de expressão gênica (8).

Continuando o processo de diferenciação, as células mesenquimais que se encontram nas regiões centrais dos primórdios da cartilagem, perdem seus processos citoplasmáticos e se tornam arredondadas produzindo a matriz extracelular da cartilagem, composta de glicosaminoglicanos, proteoglicanos e fibras de colágeno tipo II (7)(36). Posteriormente, haverá hipertrofia, apoptose com invasão de vasos sanguíneos e aparição de osteoblastos, que sintetizam a matriz óssea, resultando em formação das extremidades dos ossos longos, e outros componentes, incluindo ligamentos (7,21,30).

PATOGÊNESE DA OSTEOARTRITE

A osteoartrite é a causa mais comum de incapacidade e afeta até 15% da população humana com mais de 60 anos. Segundo as Nações Unidas (2004), para o ano 2050 essa cifra aumentara até 20%, ou seja, 130 milhões de pessoas irão sofrer osteoartrite (32). Em cães, aproximadamente 20% daqueles com mais de 12 meses de idade são diagnosticados com osteoartrite (1). A afecção é classificada como doença articular não inflamatória, porém com presença de componente inflamatório, reconhecido por meio de sintomas como dor, edema e rigidez articular (33,34).

A doença tem múltiplas interações bioquímicas e biomecânicas, podendo ser classificada como primária ou secundária (5). A primária ocorre predominantemente em animais idosos, devido ao desgaste natural pela idade (35). Os condrócitos na cartilagem idosa possuem atividade enfraquecida, com evidente fenótipo secretório de senescência e aumento de produtos

finais da glicação, que se encontram associados às vias de sinalização desreguladas, atividade sintética alterada e aumento da síntese de citoquinas e quimiocinas, as quais desencadeiam a expressão de metaloproteínas e outros mediadores inflamatórios (34). Para neutralizar esse efeito os condrócitos têm mecanismo de proteção denominado autofagia; no entanto, o mecanismo encontra-se ausente em células que completaram o ciclo, razão pela qual, a idade está relacionada com a morte celular e o desenvolvimento da osteoartrite (5,34).

A osteoartrite desenvolve secundariamente às doenças conhecidas que afetam a articulação e as estruturas de suporte, sendo o tipo de osteoartrite mais observada em pequenos animais (35). É consequência de forças anormais em articulações normais (trauma, instabilidade), ou forças normais em articulações anormais (displasias, alterações no desenvolvimento), resultando ambas em forças biomecânicas anormais e mau alinhamento (5,33). A obesidade é outro fator de risco importante para o desenvolvimento e progressão desta doença (5,34). O tecido adiposo sistêmico e o infrapatelar secretam substâncias ativas denominadas adipocinas, as quais contribuem para o estado inflamatório de baixo grau do paciente obeso, podendo afetar diretamente a homeostase da cartilagem (34).

A osteoartrite afeta toda a articulação (cartilagem, membrana sinovial, meniscos, tendões, ligamentos e ossos), porém a cartilagem é considerada o tecido alvo e sua quebra é a maior característica da doença (36). A degradação do colágeno tipo II é o evento inicial que determina a progressão irreversível da doença (34). Uma vez que o colapso da cartilagem ocorre, os condrócitos responsáveis por manter os componentes da matriz em equilíbrio não conseguem manter os agregados e, por conseguinte a água, proporcionando ambiente mecanicamente instável (37). Com a degeneração da cartilagem articular há fibrilação da matriz, presença de fissura, ulceração macroscópica e perda da espessura total da superfície articular (19,38). Além disso, se pode observar degradação da cartilagem articular, espessamento do osso subcondral, formação de osteócitos, grau variável de inflamação do líquido sinovial, degeneração de ligamentos e meniscos, e hipertrofia da cápsula articular (31).

A progressão da doença é dividida em três etapas: estágio 1 – quebra proteolítica da matriz cartilaginosa, estágio 2 – fibrilação e erosão da superfície cartilaginosa com liberação de produtos no fluido sinovial, estágio 3 – inflamação sinovial com produção de proteases e citocinas pró-inflamatórias (38). Contudo, a sequência exata dos eventos não está clara, ou seja, a relação temporal entre dano do osso subcondral, inflamação crônica do tecido sinovial e erosão da cartilagem são ainda desconhecidos (36).

Segundo Martel-Pelletier (38), estudos citam as metaloproteases como as responsáveis pela digestão da matriz. Dentro desta família, a colagenase é responsável pela degradação do colágeno, a estromelina pela degradação do proteoglicano, e a agreganase pela fragmentação do proteoglicano. Além disso, o balanço anabólico e catabólico das citocinas determina a integridade do tecido articular, sendo a interleucina 1 β (IL-1 β) e o TNF- α responsáveis pelo processo catabólico (19,36,38). Contudo, outras citocinas pró-inflamatórias podem também estar envolvidas, incluindo a IL-6, fator inibidor de leucemia (LIF), IL-17, IL-8 e IL-18 proteoglicano (38).

A IL-1 β e o TNF- α induzem, de acordo com Kapoor et al. (36), a produção de espécies reativas de oxigênio, principalmente óxido nítrico e ânion superóxido, que contribuem para a degradação da cartilagem. Isso se torna um processo com ciclo vicioso, já que o aumento de óxido nítrico ativa a produção de metaloproteases, as quais inibem a síntese de proteoglicano e colágeno, gerando apoptose e degradação da cartilagem.

TRATAMENTOS INTRA-ARTICULARES DA OSTEOATRITE

As medicações que atuam no processo de osteoartrite teoricamente deveriam ter a capacidade de modificar a doença, seja na prevenção, retardo, reversão ou estabilização (39).

Zhang et al. (40) citaram que, segundo a OARSI (Sociedade internacional de investigação para a OA), de 51 modalidades de tratamento descritas para o tratamento da osteoartrite do joelho e quadril em pacientes humanos, 21 foram recomendadas. Dessas, 12 foram não farmacológicas, oito farmacológicas e cinco eram modalidades cirúrgicas. Das modalidades farmacológicas foram citados o acetaminofeno, os anti-inflamatórios não esteroidais seletivo e não seletivo da ciclooxigenase-2, os anti-inflamatórios não esteroidais tópicos e capsaicina, injeções intra-articulares de corticosteroides e hialuronatos, glucosamina e/ou sulfato de condroitina para alívio de sintomas; sulfato de glucosamina, sulfato de condroitina e diacereína para possíveis efeitos modificadores da estrutura e o uso de analgésicos opióides para o tratamento de dor refratária.

Viscossuplementação

A viscossuplementação é a injeção intra-articular de ácido hialurônico (AH) e foi aprovada pela FDA como um dispositivo médico (41). O AH, componente normal do líquido sinovial e da MEC, é um polissacarídeo pertencente ao grupo dos GAGs com peso molecular aproximado entre 4000 e 5000 kDa (41,42). O AH possui várias funções, como viscoelasticidade para o fluido articular e lubrificação dos tecidos moles intra-articulares, além de ser um importante componente da matriz cartilaginosa articular e sintetizado localmente pelos condrócitos (43).

O líquido sinovial na osteoartrite apresenta redução na sua viscoelasticidade, possivelmente devido à alteração estrutural oxidativa do AH presente na matriz extracelular (44). Desta forma, segundo Rezende e Gobbi (39), a diminuição da mobilidade articular e dor podem estar associadas a diminuição do efeito protetor do meio viscoelástico nos receptores dolorosos do tecido sinovial. Por isso, a alta viscoelasticidade é essencial para que ocorra lubrificação e proteção das células e tecidos articulares.

O exato mecanismo do AH em nível celular permanece desconhecido, com sugestões de ação anti-inflamatória (43). Wang et al. (45) avaliaram o efeito do AH na expressão gênica de 16 citocinas e enzimas associadas a osteoartrite, por meio de estudo com sinoviócitos como fibroblastos obtidos de joelhos de 15 pacientes humanos no estágio inicial da afecção. Segundo os autores, o AH tem efeito modificador da estrutura pela regulação da agregase-2 e também efeito anti-inflamatório pela regulação da TNF- α , IL-8 e óxido nítrico sintetase (iNOS), os quais podem ser mediados pela interação do AH com o CD44. Há também citações que o AH reduz a dor por meio de seus efeitos nos receptores da dor periférica tão bem quanto no impacto do tecido sinovial, além do papel em aumentar as propriedades viscoelásticas do fluido sinovial (46).

Do ponto de vista econômico, é cada vez maior o número de trabalhos demonstrando que, se incorporada ao tratamento da osteoartrite em pacientes humanos, a viscossuplementação pode apresentar boa relação custo-efetividade, sendo inclusive capaz de retardar a realização de uma prótese total da articulação (47). Um estudo em 250 pacientes humanos com osteoartrite do joelho, mostrou que a adição de 1 ml de hexacetonida de triancinolona à viscossuplementação (Hylan GF-20) melhorou os sintomas e o escore funcional na primeira semana, mas não além e, aparentemente, não aumentou a probabilidade de efeitos adversos nos 24 meses de observação (48).

Há no comércio vários tipos de preparados de AH, com diferentes pesos moleculares como, por exemplo, o Hylan G-F 20 (6×10^6 k daltons) considerado de alto peso molecular e o hialuronato de sódio classificado como de baixo peso molecular (500-730k daltons) (39). Entre as preparações injetáveis do AH aprovadas pela FDA (do inglês Food and Drugs Administration) para tratamento da osteoartrite do joelho em pacientes humanos estão: Synvisc, Hyalgan, Supartz, Orthovisc e Euflexxa (46).

Conforme Goodrich e Nixon (43), existem controvérsias sobre a efetividade de acordo como o peso molecular, com hipóteses que os de maior peso molecular seriam mais efetivos. Contudo, outros pesquisadores rebatem essas premissas, afirmando que a atividade é mediada farmacologicamente mais do que fisicamente. O AH entre 0,5 e 1×10^6 Da é considerado de baixo peso molecular (Exemplos: Suplasyn, Polireumin, Fermathron e Suprahyal), entre 1 e $1,8 \times 10^6$ Da é de peso molecular intermediário (Exemplos: Osteonil, Orthovisc e Viscoseal) e 6×10^6 Da de alto peso molecular (Exemplo: Synvisc) (49).

Corticosteroides

Os corticosteroides, também denominados glicocorticoides, possuem ação anti-inflamatória e imunossupressora, com mecanismo complexo (50). O uso intra-articular oferece alta concentração do medicamento no sítio da lesão, interferindo com diversas funções imunológicas locais (51). Entre os efeitos benéficos dos corticosteroides na cartilagem articular, têm sido citados: a inibição da degradação das metaloproteinases, o aumento do conteúdo total de glicosaminoglicanos, a diminuição dos níveis da ciclo-oxigenase 2 e a supressão de mediadores inflamatórios (6).

Cinco corticosteroides injetáveis têm aprovação pela FDA, para o uso intra-articular em pacientes humanos: acetato de metilprednisolona, triancinolona acetona (TA), acetato de betametasona e fosfato sódico de betametasona, hexacetona de triancinolona e dexametasona (50). Em equinos, os mais usados são a TA, o acetato de metilprednisolona e mais raramente o acetato de betametasona (6).

O uso de corticosteroides é controverso, com vários relatos mostrando seus efeitos deletérios na cartilagem, incluindo diminuição do tamanho dos condrócitos, necrose de condrócitos, hipocelularidade, perda e diminuição da síntese de glicosaminoglicanos, inibição da síntese de proteoglicanos, entre outros (43). Deve-se ainda considerar que a qualidade inadequada dos ensaios e a heterogeneidade dos resultados dificultam a análise clara dos benefícios clínicos dos corticosteroides (52). Tem sido sugerido que doses altas enfraquecem a bioquímica cartilaginosa e contribuem para a quebra da cartilagem, porém doses modestas a protegem, visto diminuírem a inflamação que é prejudicial a cartilagem (50).

Segundo McIlwraith (53), diferentes produtos podem variar com relação aos efeitos benéficos e deletérios. Por exemplo, em equinos aparentemente os ésteres de betametasona não apresentam efeitos deletérios, a TA é considerada condroprotetora e pode favorecer a recuperação da cartilagem, ao passo que o acetato de metilprednisolona tem mostrado consistentemente efeitos deletérios. Desta forma, é inadequado a generalização dos efeitos nocivos, precisando ser melhor definidos. Por outro lado, há os que não recomendam o uso rotineiro até que os benefícios sejam melhor esclarecidos (54).

Zulian et al. (51) compararam tanto a eficácia como a segurança, por um período de até 24 meses, da hexacetona de triancinolona e TA, aplicadas de forma intra-articular em uma população homogênea de crianças com artrite idiopática juvenil oligoarticular. Segundo os autores, a hexacetona de triancinolona foi mais efetiva tanto na avaliação mais precoce como na tardia, independentemente do tempo da afecção ou grau de inflamação local ou sistêmica.

Por meio de estudo de revisão sistemática pela metodologia Cochrane, Bellamy et al. (55) avaliaram a eficácia, a efetividade e a segurança do uso de corticosteroides intrarticulares, no tratamento da osteoartrite do joelho em pacientes humanos. Os autores concluíram que os corticosteroides foram superiores ao placebo, sendo a resposta rápida, porém sem sustentação a longo prazo. A hexacetona de triancinolona foi superior a betametasona na redução da dor até quatro semanas após a injeção. Por sua vez, os produtos com AH, enquanto mais vagarosos no início da ação, aparentemente propiciaram benefício mais sustentado. Sendo assim, os autores recomendaram que se há sinais de inflamação, uma preparação com corticosteroides

oferece o alívio da inflamação e dor, ao passo que em outros casos os produtos com AH (Hylan G-F 20, Hyalgan, Orthovisc) podem oferecer resposta mais durável com melhora da dor e função do que a propiciada pelo corticosteroide.

Para avaliar a toxicidade da bupivacaína e TA, Syed et al. (56) realizaram cultura de condrócitos multicamadas, a partir de cartilagem obtida de três pacientes humanos que foram submetidos à artroplastia. A TA induziu condrotoxicidade no “plug” articular e na cultura de monocamada, ao passo que a bupivacaína induziu condrotoxicidade apenas na cultura de monocamada. Por sua vez, a combinação bupivacaína e TA não propiciou a morte adicional de condrócitos.

Ácido hialurônico e corticosteroides

Em cavalos com artrite traumática e osteoartrite, tem sido frequentemente utilizado o AH e a TA por aplicação intra-articular, com o objetivo de proporcionar efeito anti-inflamatório potente imediato pelo corticosteroide aliado ao efeito benéfico do AH como fármaco osteoatrítico modificador de doença (57).

Zhang et al. (58) compararam os efeitos do tratamento do hidrogel de AH pré-combinado, com ou sem dexametasona, em modelo de osteoartrite induzida por ruptura do ligamento cruzado cranial em ratos, por meio de avaliações radiográficas, coloração da superfície articular com tinta da Índia, coloração de Safranina-O e Fast Green, imunohistoquímica, H-E da membrana sinovial, PCRq-reversa para detectar mudanças na expressão gênica. Os autores concluíram que a combinação hidrogel de AH com dexametasona apresentou os melhores efeitos, tanto condroprotetor como anti-inflamatório.

Euppayo et al. (59) examinaram os efeitos da degradação da cartilagem pela TA em condrócitos caninos normais e de cães com osteoartrite, bem como os efeitos da degradação da cartilagem pela TA em combinação com AH de baixo peso molecular. A TA reduziu a viabilidade dos condrócitos, normais e osteoatríticos, de maneira concentração-dependente. Em explantes de cartilagem a TA aumentou a severidade do dano estrutural da cartilagem, com perda de condrócitos e de proteoglicano na cartilagem osteoatrítica. O acréscimo de AH diminuiu a condrotoxicidade da TA apenas nos condrócitos normais, verificada pela viabilidade dos condrócitos. Segundo os autores, o uso de TA sozinha ou em combinação com AH em condições de osteoartrite é preocupante, uma vez que pode levar à destruição da cartilagem.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A cartilagem articular, juntamente com o líquido sinovial, têm papel mecânico importante nas articulações diartrodiais. Os condrócitos estão entre os principais componentes da cartilagem articular e são apontados como células altamente diferenciadas com capacidade limitada de proliferação e migração. O outro componente é a matriz extracelular constituída de colágeno tipo II, proteoglicanos, proteínas não colagenosas, glicoproteínas, água e eletrólitos. A osteoartrite é classificada como doença articular não inflamatória, com múltiplas interações bioquímicas e biomecânicas. Todos os componentes da articulação podem ser comprometidos, porém a cartilagem é considerada o tecido alvo. A afecção pode ser classificada como primária, que ocorre predominantemente em animais idosos, e secundária, decorrente de doenças que afetam a articulação e as estruturas de suporte. Entre os tratamentos intra-articulares para a osteoartrite estão a viscosuplementação com ácido hialurônico, o uso de corticosteroides, e a combinação de ácido hialurônico e corticosteroides. Contudo, há ainda várias controvérsias quanto à eficácia.

REFERÊNCIAS

1. Sanderson RO, Beata C, Flipo R, Genevois J, Macias C, Tacke S, et al. Systematic review of the management of canine osteoarthritis. *Vet Rec.* 2009;164(14):418-24.
2. Maxie G. Jubb, Kennedy, Palmer's pathology of domestic animals. Edinburgh: Elsevier Saunders; 2015. 3v.
3. Neogi T, Zhang Y. Epidemiology of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin.* 2013;39(1):1-19.
4. Cooper C, Dennison E, Edwards M, Litwic A. Epidemiology of osteoarthritis. *Medicographia.* 2013;35(2):145-51.
5. Fox SM. Chronic pain in small animal medicine. Boca Raton: CRC Press; 2009.
6. Souza MV. Osteoarthritis in horses – Part 2: a review of the intra-articular use of corticosteroids as a method of treatment. *Braz Arch Biol Technol.* 2016;59:e16150025.
7. McGeady T, Quinn P, Fitzpatrick E, Kilroy D, Ryan M, Lonergan P. *Veterinary embryology.* 2nd ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2017.
8. Longobardi L, Li T, Tagliafierro L, Temple JD, Wilcockson HH, Ye P, et al. Synovial Joints: from development to homeostasis. *Curr Osteoporos Rep.* 2015;13(1):41-51.
9. Lanzer WL, Komenda G. Changes in articular cartilage after meniscectomy. *Clin Orthop Relat Res [Internet].* 1990 [citado 15 Nov 2018];(252):41-8. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2406073
10. Umlauf D, Frank S, Pap T, Bertrand J. Cartilage biology, pathology, and repair. *Cell Mol Life Sci.* 2010;67(24):4197-211.
11. Sanchez-Adams J, Leddy HA, McNulty AL, O'Connor CJ, Guilak F. The mechanobiology of articular cartilage: bearing the burden of osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2014;16(10):451.
12. Kisiday JD, Jin M, DiMicco MA, Kurz B, Grodzinsky AJ. Effects of dynamic compressive loading on chondrocyte biosynthesis in self-assembling peptide scaffolds. *J Biomech.* 2004;37(5):595-604.
13. Carranza-Bencano A, García-Paino L, Armas Padrón JR, Cayuela Dominguez A. Neochondrogenesis in repair of full-thickness articular cartilage defects using free autogenous periosteal grafts in the rabbit. A follow-up in six months. *Osteoarthr Cartil.* 2000;8(5):351-8.
14. Silva EF, Macagnan KL, Ferrúa CP, Severo RF, Demarco FF, Nedel F. Engenharia tecidual de cartilagem articular com ênfase em odontologia. *RFO UPF.* 2015;20(3):372-9.
15. Häuselmann H, Fernandes R, Mok S, Schmid T, Block J, Aydelotte M, et al. Phenotypic stability of bovine articular chondrocytes after long-term culture in alginate beads. *J Cell Sci.* 1994;107:17-27.
16. Borrelli J, Ricci WM. Acute effects of cartilage impact. *Clin Orthop Relat Res.* 2004;423:33-9.
17. Eyre DR, Wu JJ. Collagen structure and cartilage matrix integrity. *J Rheumatol.* 1995;43(Supp):82-5.
18. An YH, Marti KL. *Handbook of histology methods for bone and cartilage.* New York: Springer Science Business Media; 2003. 588 p.

19. Rezende MU, Hernandez AJ, Camanho GL, Amatzuzi MM. Cartilagem articular e osteoartrose. *Acta Ortop Bras.* 2000;8(2):100–4.
20. Bellamy N, Campbell J, Welch V, Gee TL, Bourne R, Wells GA. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;2006(2):38–45.
21. Kozhemyakina E, Lassar AB, Zelzer E. A pathway to bone: signaling molecules and transcription factors involved in chondrocyte development and maturation. *Development* [Internet]. 2015 [citado 15 Nov 2018];142(5):817–31. Disponível em: <http://dev.biologists.org/cgi/doi/10.1242/dev.105536>
22. Decker R, Koyama E, Pacifici M. Genesis and morphogenesis of limb synovial joints and articular cartilage. *Matrix Biol.* 2014;39:5–10.
23. Storm EE, Kingsley DM. GDF5 coordinates bone and joint formation during digit development. *Dev Biol.* 1999;209(1):11–27.
24. Archer CW, Dowthwaite GP, Francis-West P. Development of synovial joints. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2003;69(2):144–55.
25. Brunet L, McMahon J, McMahon A, Harland R. Noggin, cartilage morphogenesis, and joint formation in the mammalian skeleton. *Science.* 1998;280(5368):1455–7.
26. Hartmann C, Tabin CJ. Wnt-14 plays a pivotal role in inducing synovial joint formation in the developing appendicular skeleton. *Cell.* 2001;104(3):341–51.
27. Iwamoto M, Higuchi Y, Koyama E, Enomoto-Iwamoto M, Kurisu K, Yeh H, et al. Transcription factor ERG variants and functional diversification of chondrocytes during limb long bone development. *J Cell Biol.* 2000;150(1):27–39.
28. Lizarraga G, Lichtler A, Upholt WB, Kosher RA. Studies on the role of Cux1 in regulation of the onset of joint formation in the developing limb. *Dev Biol.* 2002;243(1):44–54.
29. Storm E, Huynh T, Copeland N, Jenkins N, Kingsley D, Lee S-J. Limb alterations in brachypodism mice due to mutations in a new member of the TGFB-superfamily. *Nature* [Internet]. 1994 [citado 30 Out 2018];368(6472):639. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7509040>
30. Pacifici M, Koyama E, Iwamoto M. Mechanisms of synovial joint and articular cartilage formation: Recent advances, but many lingering mysteries. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2005;75(3):237–48.
31. Oshin A, Stewart M. The role of bone morphogenetic proteins in articular cartilage development, homeostasis and repair. *Vet Comp Orthop Traumatol.* 2007;20(3):151–8.
32. World Health Organization. Priority diseases and reasons for inclusion [Internet]. Geneva: WHO; 2013 [citado 10 Nov 2018]. Osteoarthritis: p. 1–3. Disponível em: http://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/Ch6_12Osteo.pdf
33. Goldring MB. Articular cartilage degradation in osteoarthritis. *HSS J.* 2012;8(1):7–9.
34. Goldring MB, Otero M. Inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(5):471–8.
35. DeCamp CE, Johnston SA, Déjardin LM, Schaefer SL. Fractures: classification, diagnosis, and treatment. In: Piermattei DL, Flo GL, DeCamp CE. *Handbook of small animal orthopedics and fracture repair.* St. Louis: Saunders Elsevier; 2016. p. 25–152.

36. Kapoor M, Martel-pelletier J, Lajeunesse D, Pelletier J, Fahmi H. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2011 [citado 13 Out 2018];7(1):33–42. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2010.196>
37. Maldonado M, Nam J. The role of changes in extracellular matrix of cartilage in the presence of inflammation on the pathology of osteoarthritis. *Biomed Res Int*. 2013;1–11. doi: 10.1155/2013/284873.
38. Martel-Pelletier J. Pathophysiology of osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil*. 2004;12:S31–3.
39. Rezende MU de, Gobbi RG. Tratamento medicamentoso da OA no joelho. *Rev Bras Ortop* [Internet]. 2009 [citado 26 Nov 2018];44(1):14–9. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbort/v44n1/v44n1a02.pdf>
40. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part I: Critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthr Cartil*. 2007;15(9):981–1000.
41. Watterson JR, Esdaile JM. Viscosupplementation: therapeutic mechanisms and clinical potential in osteoarthritis of the knee. *J Am Acad Orthop Surg*. 2000;8(5):277–84.
42. Kogan G, Šoltés L, Stern R, Gemeiner P. Hyaluronic acid: a natural biopolymer with a broad range of biomedical and industrial applications. *Biotechnol Lett*. 2007;29(1):17–25.
43. Goodrich LR, Nixon AJ. Medical treatment of osteoarthritis in the horse: a review. *Vet J*. 2006;171(1):51–69.
44. Bastow ER, Byers S, Golub SB, Clarkin CE, Pitsillides AA, Fosang AJ. Hyaluronan synthesis and degradation in cartilage and bone. *Cell Mol Life Sci*. 2008;65(3):395–413.
45. Wang CT, Lin YT, Chiang BL, Lin YH, Hou SM. High molecular weight hyaluronic acid down-regulates the gene expression of osteoarthritis-associated cytokines and enzymes in fibroblast-like synoviocytes from patients with early osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil*. 2006;14(12):1237–47.
46. Goldberg V, Goldberg L. Intra-articular hyaluronans: the treatment of knee pain in osteoarthritis. *J Pain Res* [Internet]. 2010 [citado 26 Nov 2018];3:51–6. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3004653&tool=pmcentrez&endertype=abstract>
47. Torrance GW, Raynauld JP, Walker V, Goldsmith CH, Bellamy N, Band PA, et al. A prospective, randomized, pragmatic, health outcomes trial evaluating the incorporation of hylan G-F 20 into the treatment paradigm for patients with knee osteoarthritis (Part 2 of 2): Economic results. *Osteoarthr Cartil*. 2002;10(7):518–27.
48. Campos GC. Efeito da associação da triancinolona à viscosuplementação do joelho [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.
49. Rezende MU, Campos GC. Viscosupplementation. *Rev Bras Ortop*. 2012;47(2):160–4.
50. Pekarek B, Osher L, Buck S, Bowen M. Intra-articular corticosteroid injections: a critical literature review with up-to-date findings. *Foot*. 2011;21(2):66–70.
51. Zulian F, Martini G, Gobber D, Agosto C, Gigante C, Zacchello F. Comparison of intra-articular triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*. 2003;42(10):1254–9.

52. Nüesch E, Trelle S, Reichenbach S, Rutjes AWS, Tschannen B, Altman DG, et al. Small study effects in meta-analyses of osteoarthritis trials: meta-epidemiological study. *BMJ*. 2010;341:c3515.
53. McIlwraith CW. The use of intra-articular corticosteroids in the horse: what is known on a scientific basis? *Equine Vet J*. 2010;42(6):563–71.
54. Jüni P, Hari R, Rutjes AWS, Fischer R, Silletta MG, Reichenbach S, et al. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. CD005328. doi: 10.1002/14651858.CD005328.pub3.
55. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2006 [citado 26 Nov 2018];(2):CD005328. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005328.pub2>
56. Syed HM, Green L, Bianski B, Jobe CM, Wongworawat MD. Bupivacaine and triamcinolone may be toxic to human chondrocytes. *Clin Orthop Relat Res*. 2011;469(10):2941–7.
57. McIlwraith CW, Frisbie DD, Kawcak CE. The horse as a model of naturally occurring osteoarthritis. *Bone Jt Res* [Internet]. 2012 [citado 26 Nov 2018];1(11):297–309. Disponível em: <http://www.bjr.boneandjoint.org.uk/content/1/11/297%5Cnhttp://www.bjr.boneandjoint.org.uk/content/1/11/297.full.pdf%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23610661>
58. Zhang Z, Wei X, Gao J, Zhao Y, Zhao Y, Guo L, et al. Intra-articular injection of cross-linked hyaluronic acid-dexamethasone hydrogel attenuates osteoarthritis: an experimental study in a rat model of osteoarthritis. *Int J Mol Sci*. 2016;17(4):411. doi: 10.3390/ijms17040411.
59. Euppaya T, Siengdee P, Buddhachat K, Pradit W, Chomdej S, Ongchai S, et al. In vitro effects of triamcinolone acetonide and in combination with hyaluronan on canine normal and spontaneous osteoarthritis articular cartilage. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* [Internet]. 2016 [citado 26 Nov 2018];52(7):723–35. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s11626-016-0022-4>

Recebido em: 02/09/2019

Aceito em: 10/11/2019