

Patofisiologia das lesões tendíneas e ligamentares¹

Introdução – o impacto da doença

Lesões tendíneas são comuns em todas as atividades atléticas, tanto em humanos como em equinos. Estudos epidemiológicos abordando a incidência de lesões ortopédicas equinas sofridas em pistas de corrida mostram apenas a “ponta do iceberg”, uma vez que grande parte das lesões tendíneas ocorre durante o treinamento e, muito raramente, no pasto. Um estudo ultrassonográfico de cavalos em treinamento (*National Hunt*) mostrou que quase um quarto (23%) dos animais apresentam sinais de patologia tendínea, com índices próximos de 50% em algumas cocheiras. Isso representa um ônus elevado para o setor equino, tanto do ponto de vista financeiro quanto do ponto de vista de conscientização do público.

Estrutura, função e fisiologia do tendão normal

Os tendões, embora descritos como estruturas que transmitem as forças da musculatura para o osso, podem ser classificados em 2 tipos genéricos – tendões posturais rígidos (como os tendões da mão humana e o tendão extensor

digital comum equino), que se enquadram na descrição clássica, e tendões de sustentação do peso, mais elásticos (como o tendão de Aquiles humano, o tendão flexor digital superficial (TFDS) e o ligamento suspensório (LS) equinos). O TFDS (e o LS) não age apenas dando sustentação à articulação metacarpofalangeana, mas também armazenando energia para uma locomoção eficiente – ou seja, age como uma mola. A contração máxima do músculo flexor digital superficial é de aproximadamente 2 mm e sua principal função é a fixação da origem do TFDS, além da absorção de oscilações de alta frequência potencialmente nocivas.

Os equinos não poderiam correr em velocidade tão alta e por distâncias tão grandes sem a elasticidade tendínea. Infelizmente, essa função tem um preço, traduzido em aplicação de cargas muito altas durante o galope (uma carga de 1 a 2 toneladas é aplicada sobre o TFDS, cuja espessura é de apenas 1 cm²) e grande amplitude de alongamento, chegando a 16% (em laboratório, a ruptura do TFDS ocorre sob alongamentos de 12 a 20%). Isso significa que o TFDS trabalha muito próximo do seu limite de tolerância, o que o predispõe a lesões.

A composição e a organização da matriz tendínea determinam suas propriedades elásticas funcionais ideais, embora os fatores que promovem a formação desse sistema de sintonia fina ainda não sejam bem

¹ Palestra apresentada na XII Conferência Anual da Associação Brasileira de Médicos Veterinários de Equídeos (Abraceq), realizada em 11 e 12 de junho de 2011 no Royal Palm Plaza Resort, em Campinas (SP).

conhecidos. Pesquisas recentes trouxeram muitas informações sobre a estrutura e a função tendínea normais, que vêm nos ajudando a entender a fisiologia do tendão e o mecanismo de ocorrência das lesões induzidas por estiramento. Tais informações se revestem de importância na prevenção dessas lesões – uma estratégia importante frente aos resultados insatisfatórios dos métodos disponíveis de tratamento.

A matriz extracelular é o componente predominante dos tendões e ligamentos, com pequena contribuição das células tendíneas ou tenócitos. O principal componente dessa matriz é a água (60 a 70%), sendo que 80% da matéria seca são compostas por **colágeno**, notadamente na forma de fibrilas colágenas Tipo I, dispostas em um arranjo hierárquico de feixes ou fascículos de fibrilas primárias, secundárias e terciárias. Outros tipos de colágeno participam da composição do tendão e estão associados a funções específicas; um exemplo é o colágeno Tipo II (o colágeno presente na cartilagem), que se concentra nas regiões onde o tendão passa sobre proeminências ósseas e muda de direção, sofrendo compressão. Quando relaxadas, as fibras colágenas apresentam um padrão ondulado conhecido como “*crimp*”. Este arranjo, combinado com a organização helicoidal das fibrilas colágenas primárias e possivelmente com a ligação cruzada das proteínas não colágenas, confere elasticidade ao tecido.

Outros componentes da matriz extracelular que vêm recebendo atenção nas pesquisas tendíneas, devido aos seus efeitos sobre a organização das fibrilas colágenas, ao seu papel na remodelação da matriz extracelular e ao seu potencial como “marcadores” de lesões tendíneas, são as **proteínas não colágenas**, embora participem apenas dos 20% de matéria seca. Uma dessas proteínas, a Proteína Oligomérica da Matriz Cartilaginosa (COMP), uma glicoproteína grande que se acreditava ser restrita à cartilagem, é encontrada em grandes quantidades (até 3%), na matéria seca do tendão jovem e é a segunda proteína mais abundante no TFDS, depois do colágeno. Os níveis de COMP têm relação com a função tendínea, sendo maiores nos tendões de sustentação do que nos tendões posturais. A concentração de COMP aumenta na região metacarpiana do TFDS durante o crescimento e depois declina, embora se mantenha elevada nas regiões de maior compressão tendínea. Sua função exata não é conhecida, mas acredita-se que tenha papel importante nos eventos precoces relacionados à formação das fibrilas colágenas, com possível influência sobre a “qualidade” da matriz em formação. Estudos recentes demonstraram uma correlação entre a força mecânica e os níveis de COMP em tendões maduros, reforçando esta hipótese.

O papel dos **tenócitos** nos tendões e ligamentos equinos ainda não foi totalmente esclarecido. A morfologia das células examinadas à microscopia de luz muda com a idade,

possivelmente refletindo o declínio da atividade metabólica no tendão maduro. No tendão flexor digital adulto, a maioria dos núcleos celulares é fusiforme, o que indica uma menor atividade de síntese. Pesquisas recentes mostraram que os tenócitos, inclusive os dos tendões equinos, possuem grande quantidade de extensões citoplasmáticas que interagem com as células vizinhas, formando um sincício de células intercomunicantes capazes de responder a um estímulo como um único órgão. O desenvolvimento tendíneo fetal precoce parece derivar desse sincício interativo de células secretórias e pequenas fibrilas colágenas em organização, através de extensões citoplasmáticas especializadas (“fibropositoras”). Após o nascimento, as fibrilas colágenas aumentam de tamanho devido ao acréscimo de moléculas colágenas secretadas pelos tenócitos às pequenas fibrilas colágenas paralelas – conceito este chamado de “semeadura e nutrição” (“*seed and feed*”) –, dando origem ao alinhamento paralelo dos feixes de fibras colágenas, característico da estrutura tendínea.

O **suprimento sanguíneo** dos tenócitos deriva de fontes intratendíneas e extratendíneas. O tendão flexor digital superficial possui um suprimento sanguíneo intratendíneo proeminente, com mínima contribuição dos vasos paratendíneos. Os tendões também são irrigados por vasos que penetram através de seus pontos de origem e inserção. No interior de bainhas sinoviais, o suprimento sanguíneo extratendíneo é fornecido por vasos sanguíneos intermitentes, que têm acesso ao tendão através de diversas inserções em tecidos moles (mesotendão). A nutrição dos tenócitos ocorre por perfusão sanguínea e difusão de nutrientes a partir do líquido sinovial contido nas bainhas tendíneas. No equino, dado o tamanho dos tendões, acredita-se que a contribuição deste segundo mecanismo seja mínima. O suprimento sanguíneo do tendão flexor digital superficial equino é surpreendentemente alto, assemelhando-se ao do músculo esquelético em repouso, segundo estudos realizados com clearance radioativo. A resposta ao exercício é menos previsível. Enquanto alguns estudos mostram aumento mínimo do fluxo sanguíneo, outros relatam aumentos da ordem de quase três vezes em relação ao tendão em repouso, o que pode refletir o efeito do treinamento ou pré-condicionamento. O suprimento sanguíneo aumenta dramaticamente em ambos os membros após a lesão, indicando que esta raramente afeta um único membro, embora o quadro possa parecer unilateral do ponto de vista clínico.

Patogênese da lesão por estiramento excessivo

As lesões tendíneas podem decorrer de fatores intrínsecos (estiramentos) ou extrínsecos (perfurações e

lacerações), além de deslocamentos. As lesões intrínsecas, ou lesões por estiramento, são mais frequentes e afetam principalmente os tecidos moles palmares que dão sustentação à articulação metacarpofalangeana, notadamente o tendão flexor digital superficial (TFDS) e o ligamento suspensório (LS), embora também afetem o ligamento acessório do tendão flexor digital profundo (LATFDP).

As lesões por estiramento excessivo decorrem da hiperextensão repentina da articulação metacarpofalangeana, que ultrapassa a força do tendão. Entretanto, atualmente se acredita que a forma mais comum de lesão decorra de uma fase precedente de degeneração tendínea. Uma vez que o TFDS trabalha muito perto de seu limite funcional, perdas mínimas de força podem aumentar muito o risco de tendinite clínica.

Em princípio, todos os tendões possuem composição semelhante ao nascimento (o conceito de tendão “sem memória”, imitando a situação da cartilagem). Entretanto, a aplicação de carga subsequente e possivelmente os fatores de crescimento agem sobre a matriz, determinando o crescimento e as características mecânicas funcionais ideais. A anisotropia ocorre nas áreas sob compressão, que desenvolvem matriz semelhante à da cartilagem, e os dois tipos de tendão divergem quanto à composição e propriedades mecânicas. A investigação dos efeitos da idade, da função e do exercício foi objeto de diversos estudos experimentais envolvendo exercícios e análise tendínea *post mortem*. No tendão jovem e imaturo, a aplicação de carga parece estimular a produção de matriz, efeito que se perde em grande parte após a maturidade esquelética. Em adultos, as propriedades mecânicas não diferem significativamente de acordo com a idade ou o exercício, embora haja grande variância. O comprimento e o ângulo da ondulação das fibrilas colágenas são reduzidos na porção central com o exercício e a idade, que agem de forma sinérgica. Diferenças regionais de diâmetro das fibrilas colágenas da matriz foram observadas em equinos mais velhos exercitados por longos períodos, mas não por curtos períodos ou em equinos mais jovens. A maior proporção de fibrilas pequenas na região central do tendão dos animais exercitados por longos períodos de tempo parece resultar da desagregação das fibrilas de diâmetro maior, uma vez que não houve correlação com a neoformação de colágeno. Além disso, nesses animais foi observada uma perda de glicosaminoglicanas e de COMP na região central do tendão, ponto preferencial de ocorrência das lesões clínicas.

Com base nos resultados desses estudos, acredita-se que a região do 1/3 médio do TFDS se adapte ao exercício durante o desenvolvimento esquelético, perdendo essa capacidade após essa fase. Uma pesquisa recente

investigou a meia-vida de diferentes proteínas da matriz tendínea e confirmou que a meia-vida do colágeno, que é a principal proteína estrutural do tendão, é de décadas, enquanto a das proteínas não colágenas é de meses. Após a maturidade esquelética, o efeito sinérgico da idade e do exercício causa um acúmulo inevitável de microlesões (degeneração), que não podem ser adequadamente reparadas e predispõem à lesão clínica. Os sinais de degeneração subclínica são mínimos e as alterações importantes ocorrem em nível molecular, sem desencadeamento de processo inflamatório ou reparativo (“inflamação molecular”). Corroborando essa hipótese, outros estudos demonstraram a ocorrência de atividade genética na proteína da matriz na região metacarpiana de tendões de bovinos em fase de crescimento, mas não em adultos. Além disso, vários estudos epidemiológicos demonstraram uma íntima associação entre a incidência de lesões tendíneas e a idade, tanto em atletas humanos como em atletas equinos.

Uma das possíveis explicações para essa perda aparente de adaptabilidade é a de que ela seja voltada exclusivamente para as propriedades de mola. A adição ou remoção de matriz não faria sentido, uma vez que reduziria a eficiência da mola (por torná-la mais rígida ou mais elástica). No contexto “normal” do equino enquanto animal de pastejo, o acúmulo de microlesões decorrentes da idade e do exercício não seria suficiente para causar tendinite clínica. Entretanto, o uso do equino em treinamentos de corrida e outras atividades atléticas competitivas acelera esse processo, podendo enfraquecer o tendão a ponto de provocar a tendinite clínica quando a aplicação normal (ou anormal) de carga ultrapassa a capacidade de resistência do tendão degenerado.

Mecanismos degenerativos relacionados à idade

Em nossos estudos, observamos altos níveis de fatores de crescimento, principalmente TGF- β , em tendões equinos jovens, com declínio após a maturidade esquelética. Observamos também que células colhidas de TFDSs velhos (mas, curiosamente, não do tendão extensor digital comum) apresentam redução de aproximadamente 50% da síntese *in vitro* em resposta à aplicação de fatores de crescimento exógenos e de carga mecânica, quando comparadas com tenócitos de TFDSs jovens. Além disso, ocorre uma redução das junções comunicantes (“*gap junctions*”) no TFDS adulto. Portanto, a resposta adaptativa do tendão adulto parece decorrer de uma combinação de ausência ou baixa disponibilidade de fatores de crescimento, redução da comunicação celular e declínio da capacidade de síntese.

Os mecanismos que desencadeiam a degeneração não são bem conhecidos, podendo envolver a injúria de reperfusão e os efeitos da aplicação cíclica de carga, que pode afetar diretamente as células residentes, induzindo a liberação de citocinas ou hipertermia. Tanto a liberação de citocinas como a hipertermia podem modular a liberação de enzimas proteolíticas pelas células residentes, levando à lesão da matriz. O esclarecimento dos mecanismos causadores da degeneração em nível molecular pode vir a permitir o desenvolvimento de estratégias preventivas ou que permitam reduzir a velocidade da degeneração.

Início da doença clínica

Fatores capazes de aumentar a carga máxima aplicada sobre o TFDS, como o peso do cavaleiro, o tipo de superfície e a velocidade do cavalo, aumentam tanto a velocidade de degeneração quanto o risco de tendinite clínica. A lesão pode envolver desde o deslizamento irreversível das fibrilas até a ruptura completa do tendão, passando pela ruptura isolada de fibras e pela ruptura do fascículo. Em casos de ruptura completa, apenas o paratendão costuma ficar intacto, servindo de arcabouço para o reparo, que requer um implante artificial. A falha do tendão desencadeia uma resposta reparativa que resulta na formação de tecido cicatricial, que difere do tendão “normal” em termos de composição, organização e função. No TFDS, a formação de tecido cicatricial é invariavelmente excessiva, resultando em um tendão mais rígido após a conclusão do processo de cicatrização e predispondo a estrutura a novas lesões, por aumentar a tensão nas áreas adjacentes (“zonas de transição”).

Estratégias preventivas

A prevenção das lesões tendíneas se reveste de grande importância, uma vez que a eficiência dos tratamentos deixa a desejar. Com base nos mecanismos de crescimento e degeneração tendínea, podemos concentrar as estratégias preventivas em quatro áreas:

Redução da degeneração após a maturidade esquelética

Estamos investigando os mecanismos idade-dependentes que causam degeneração de tecidos moles e é possível que o seu esclarecimento venha a permitir o desenvolvimento de opções terapêuticas futuras, capazes de influenciar o processo de envelhecimento. Atualmente, a estratégia mais simples é a aplicação de frio após o exercício, embora faltem dados para embasar a eficiência dessa técnica. No momento, o único aconselhamento a ser feito é evitar protocolos de treinamento voltados

apenas para o tendão no equino adulto, uma vez que isso irá apenas aumentar a velocidade de degeneração, que deve ser considerada uma consequência inevitável da atividade atlética. É possível que algumas formas de exercício induzam mais degeneração do que outras, mas no momento podemos apenas supor que os exercícios que envolvem grandes aplicações de carga (em altas velocidades, por exemplo) sejam os mais nocivos.

Redução dos fatores de risco para a tendinite

A tendinite clínica é causada pela aplicação repentina de forças que ultrapassam a força do tendão (degenerado). Isso pode ocorrer a qualquer momento, inclusive no pasto, mas obviamente é mais comum quando o cavalo trabalha próximo do limite máximo do tendão. Essa situação é verificada durante o exercício em velocidade máxima, fazendo do melhor cavalo o mais predisposto à lesão tendínea. A superfície de apoio (que afeta a velocidade do cavalo), a fadiga (após corridas longas ou em animais mal condicionados, por exemplo), o salto, o ferrageamento e o peso são exemplos de fatores que podem aumentar a carga máxima aplicada sobre o tendão e, conseqüentemente, o risco de lesão. Alguns desses fatores são passíveis de correção, embora outros sejam inerentes à corrida e não possam ser facilmente alterados.

Diagnóstico precoce

Aqui, não se trata exatamente de uma estratégia de prevenção, uma vez que algum grau de lesão tendínea já terá ocorrido. Entretanto, se a lesão (ou degeneração) for detectada precocemente, podemos tentar impedir a progressão para um quadro mais grave. A inspeção cuidadosa é obviamente fundamental, embora seja pouco sensível.

A ultrassonografia é a principal técnica de imagem empregada em tendões, tendo contribuído muito para o nosso conhecimento e capacidade de tratamento. A tecnologia ultrassonográfica continua progredindo, com o advento de novos aparelhos, dotados de melhor resolução. Entretanto, a técnica ainda é pouco sensível na previsão de lesões e na determinação do momento ideal de retorno à atividade plena nos estágios crônicos. De fato, um trabalho recente desenvolvido por nossa equipe mostrou que, em um grupo grande de cavalos do *National Hunt* (n=150), examinados ultrassonograficamente a cada três meses, durante duas estações, não foram detectadas alterações de ecogenicidade ou área de secção transversal antes da ocorrência de lesões, negando o valor da ultrassonografia como ferramenta de avaliação, exceto na detecção de lesões prévias, associadas ao maior risco de recorrência.

Por esse motivo, estamos trabalhando no desenvolvimento de um marcador sanguíneo de lesão tendínea em

equinos. A lesão causa a liberação de fragmentos proteicos tendíneos, cujo reconhecimento através de ensaios sanguíneos pode vir a ser um teste prático (coleta de uma amostra sanguínea), capaz de fornecer informações úteis em termos de diagnóstico, tratamento e prognóstico.

Maximização da qualidade do tendão antes da maturidade esquelética

A força do tendão flexor digital superficial varia muito entre diferentes animais e, uma vez que parte dessa variação pode ser de fundo genético, a melhora dessa característica poderia reduzir a incidência de lesões tendíneas. Entretanto, embora o conceito seja simples, sua aplicação é bastante difícil.

Os tecidos esqueléticos se adaptam muito melhor à aplicação de carga durante a fase de crescimento, enquanto são imaturos. Isso se verifica nos ossos e músculos e acredita-se que seja verdade também para o tendão. Assim, o emprego de programas de exercício cuidadosamente elaborados, durante a fase de crescimento (o a 2 anos de idade), poderia melhorar a “qualidade” do tendão, minimizando os efeitos degenerativos induzidos pelo treinamento e pelas corridas após a maturidade esquelética (aproximadamente aos 2 anos, no cavalo). Tais programas de exercício devem ser aplicados dentro da “janela de oportunidade”, ou seja, no momento e na intensidade certos. Tendões em crescimento são também mais susceptíveis a lesões e programas de “condicionamento” devem ser capazes de induzir adaptação compatível com a atividade atlética futura, sem causar lesão. Estas perguntas permanecem sem respostas, embora três estudos tenham investigado o efeito do exercício sobre o tendão imaturo (em crescimento). O primeiro, realizado na Universidade de Utrecht, na Holanda, envolveu três protocolos diferentes de exercício (repouso em baia, repouso em baia com *sprint* forçado e exercício a pasto) aplicados em potros de raças leves (“*warmbloods*”), entre as 6 semanas e os 5 meses de idade; o segundo, realizado pela *Japan Racing Association*, empregou quantidades crescentes de exercício em esteira em potros PSI, entre 6 semanas e 15 meses de idade; e o terceiro (projeto *Global Equine Research Alliance [GERA]*), ainda em andamento, envolveu potros exercitados em pista, com ingresso subsequente dos potros “condicionados” no treinamento e nas corridas. Nos dois primeiros estudos, os potros exercitados foram comparados com potros que receberam apenas exercício ao pasto.

No primeiro estudo, os potros mantidos no pasto apresentaram tendões significativamente mais fortes aos 5 meses de idade do que os potros dos demais grupos, em grande parte devido ao desenvolvimento de área de secção transversal maior. O segundo estudo documentou

aumento significativo da velocidade de aumento da área de secção transversal do tendão flexor digital superficial, após exercício em esteira diário de curta duração (5 *sprints* de 15 segundos) combinado com exercício no pasto. No que se refere à análise do tecido tendíneo em si, no primeiro estudo o exercício a pasto resultou no aparecimento mais rápido da população de fibrilas colágenas maduras, enquanto o repouso em baia e o repouso em baia combinado com exercício forçado atrasaram o estabelecimento desse fenótipo “adulto”. Nos outros dois experimentos, o exercício adicional (além do exercício realizado a pasto) teve pouco efeito sobre o tamanho das fibrilas colágenas e sobre muitos dos componentes principais do tendão. Os resultados indicam que o exercício a pasto é ideal para o desenvolvimento tendíneo, ou que o nível de exercício adicional imposto aos potros não foi suficiente.

As atividades lúdicas que os potros realizam no pasto certamente parecem ideais para a aplicação controlada de carga de alta intensidade sobre os tendões flexores, que acreditamos ser a mais adequada para a adaptação tendínea. Pode ser que existam “janelas de oportunidade” de tempo e intensidade, além das quais as propriedades do tendão não possam ser melhoradas.

Até aqui, falamos apenas dos tendões. E os demais tecidos esqueléticos, como respondem a esses protocolos de exercício? Não sabemos, embora os diferentes tecidos esqueléticos atinjam a maturidade em momentos diferentes, indicando a existência de “janelas de oportunidade” tecido-específicas. Acreditamos que os tendões, os ligamentos e a cartilagem sejam mais responsivos no primeiro ano de vida, enquanto o osso é mais responsivo durante

a puberdade. O treinamento de animais adultos deve ser voltado para os tecidos dotados de resposta contínua, como o tecido muscular e o tecido ósseo, e para os órgãos essenciais para a forma física geral, como os dos sistemas cardiovascular e respiratório.

Agradecimentos

The Royal Veterinary College – Professor Allen Goodship, Dr. Janet Patterson-Kane, Dr. Helen Birch, Dr. Eddy Cauvin, Dr. Shelley Goodman, Dr. Jay Dudhia

The University of Utrecht – Dr. Worakij Cherdchutham, Professor Ab Barneveld and Dr. Rene van Weeren

The Japan Racing Association (JRA) – Dr. Yoshinori Kasashima

The Global Equine Research Alliance (GERA) – Professor Elwyn Firth and Dr. Chris Rogers, Massey University, New Zealand

Professor Wayne McIlwraith and Dr. Chris Kawcak, Colorado State University, USA

Professor Ab Barneveld and Dr. Rene van Weeren, Utrecht University

Professors Allen Goodship and Roger Smith, The Royal Veterinary College, UK

FUNDING SOURCES: HBLB, Horse Trust, Japan Racing Association, BBSRC, Wellcome Trust

Referências

1. Smith, R. K. W. Pathophysiology of equine tendonitis. In: Ross, M.; Dyson, S. J. (Org.) *Lameness in Horses*. 2nd edition, 2010. Chapter 68. p. 694-706.