

• **Influência do fumarato de beta-aminopropionitrila associada ao exercício na cicatrização tendínea eqüina – Avaliação clínica e ultra-sonográfica**

• *Influence of beta-aminopropionitrile fumarate associated with exercise on equine tendinitis healing - clinical and ultrasound evaluation*

*Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - Unesp
Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária
Rubião Júnior - Caixa Postal 560
CEP: 18618000, Botucatu - SP
e-mail: anaalves@fmvz.unesp.br

*Ana Liz Garcia Alves¹ - CRMV-SP - nº5776

Maria Aparecida Marchesan Rodrigues² - CRM - SP - nº31722

Alexandre Secorum Borges³ - CRMV-SP - nº6564

José Luiz de Mello Nicoletti¹ - CRMV-SP - nº1081

Armen Thomassian¹ - CRMV-SP - nº1113

Carlos Alberto Hussni¹ - CRMV-SP - nº4418

¹ Docentes de Cirurgia de Grandes Animais do Departamento de Cirurgia e Anestesiologia - FMVZ - Unesp/Botucatu.

² Docente de Patologia Médica do Departamento de Patologia da FM - Unesp/Botucatu.

³ Docente de Clínica de Grandes Animais do Departamento de Clínica Médica - FMVZ - Unesp/Botucatu.

RESUMO

No presente estudo, analisou-se a influência da administração intralesional do fumarato de beta-aminopropionitrila (FBAPN) na reparação tendínea de eqüinos, após agressão pela colagenase. Foram utilizados 16 eqüinos, da raça Puro Sangue Árabe, com idade média de 2 anos, selecionados quanto à normalidade do aparelho locomotor, distribuídos em dois grupos (G1 e G2), sendo o grupo 1 (Repouso) e o grupo 2 (Exercício). A tendinite foi induzida pela injeção de colagenase (0,5ml; 2,5 mg/ml) nos tendões flexores superficiais de ambos os membros anteriores. Após 20 dias da indução de tendinite, administraram-se em um dos membros, de ambos os grupos, 5 injeções, em dias alternados, de solução de FBAPN (3ml; 0,8mg/ml). O membro contralateral serviu como controle. A evolução do processo de reparação tendínea foi monitorada por parâmetros clínicos e ultra-sonográficos até o 150º dia do experimento. Os resultados obtidos demonstram que o fumarato de beta-aminopropionitrila associado à atividade física controlada, atuou na fase de remodelamento do processo de reparação, favorecendo a maturação da cicatriz tendínea.

Palavras-chave: tendinite, cicatrização, fumarato de beta-aminopropionitrila.

Introdução e Revisão da Literatura

Atualmente muitos equinos estão envolvidos em atividades competitivas, cujo principal objetivo é o de se alcançar a suprema atividade atlética, por meio de adaptação anatômica e fisiológica. Nos últimos anos, iniciou-se um enfoque mais científico para selecionar e condicionar os cavalos para competição. Foram desenvolvidos métodos quantitativos para avaliar o desempenho do animal com o aprimoramento do conhecimento da resposta biológica do tecido à adaptação funcional do animal (HILL, 1988).

A alta atividade atlética exigida pode levar a lesões severas no tecido tendíneo. Tais lesões podem ser resultantes de uma sobrecarga única, em que a magnitude da força exigida excede à resistência máxima das fibras ou, ainda, de um acúmulo de microlesões que aumentam a cada ciclo de carga, levando à ruptura da estrutura tendínea. Essas lesões nas estruturas colágenas flexoras dos equinos resultam em alta morbidade, e sua resolução freqüentemente depara-se com a impossibilidade de completa restauração estrutural e funcional do tendão. Uma arquitetura tecidual alterada e, conseqüentemente, uma função biomecânica anômala, levarão ao comprometimento da futura performance do animal e à predisposição ao elevado risco de recidivas, gerando perdas econômicas, principalmente em se tratando de animal atleta.

O processo de cicatrização do tendão envolve a participação de componentes extrínsecos e intrínsecos. Os componentes extrínsecos são assim designados, visto que a principal fonte de fibroblastos é procedente do tecido conjuntivo frouxo que envolve o tendão, denominado paratendão (KRAUS-HANSEN *et al.*, 1992). Estudos recentes têm demonstrado a participação intrínseca das células do próprio tendão no processo de reparação. Células endotendíneas podem transformar-se em fibroblastos ativos para a cicatrização local (SPURLOCK *et al.*, 1989; GOODSHIP e BIRCH, 1996).

Baseados em observações do processo de reparação dos tendões e na literatura existente, acreditamos que haja a possibilidade de se modular este processo de reparação tecidual, visando restaurar a microanatomia do tendão e minimizar os efeitos restritivos do tecido cicatricial.

O fumarato de beta-aminopropionitrila (FBAPN) é um latirógeno que atua ligando-se de modo irreversível à lisil-oxidase, inibindo as ligações cruzadas, covalentes, que se estabelecem entre proteínas do tecido conjuntivo, tais como colágeno e elastina. É interessante notar que existe grande discussão quanto aos mecanismos de ação

do FBAPN e de sua participação na evolução do processo de reparação. WALTHER (1996) afirmou que esta droga não acelera a evolução do processo de reparação, porém melhora a qualidade da cicatriz.

Durante o processo de reparação tendínea, as fibras colágenas são depositadas de forma desordenada e, assim que o processo evolui, um alinhamento longitudinal vai tornando-se predominante. A princípio, formam-se ligações inter e intramoleculares entre as cadeias alfa das moléculas de colágeno; a importância deste processo, que decorre do amadurecimento do colágeno, está justamente em proporcionar maior força tênsil e maior resistência à degradação enzimática. Inicialmente, essas ligações são denominadas de redutíveis e, à medida que o colágeno amadurece, são convertidas a ligações estáveis (GOODSHIP e BIRCH, 1996; JONES, 1996; REEF *et al.*, 1996).

O FBAPN diminui o número de ligações redutíveis de colágeno no tecido conjuntivo recém-formado, favorecendo a organização longitudinal das fibras de colágeno dentro do tendão, ou seja, assim que o tecido cicatricial começa a se formar, a administração de FBAPN bloqueia as ligações cruzadas desse novo tecido cicatricial. Combinado a um esquema controlado de exercício, as novas fibras podem alinhar-se numa configuração paralela, ao invés de se agruparem ao acaso (HENNINGER, 1994; JONES, 1996). O estresse longitudinal, obtido por exercício controlado, estimula a produção e o alinhamento do colágeno em fibras paralelas, durante a evolução da cicatrização. Esse fato é importante, já que o elevado grau de paralelismo das fibras está relacionado a uma maior resistência da estrutura tendínea. Entretanto, a determinação do momento adequado para o início de um exercício controlado, bem como sua quantificação, são imperativas para que ocorra um alinhamento correto.

A ultra-sonografia vem sendo utilizada rotineiramente como método diagnóstico e prognóstico das lesões inflamatórias dos tendões e ligamentos ou nas rupturas mecânicas (HENRY *et al.*, 1986; ALVES, 1994). O diagnóstico das lesões é realizado com base nas alterações de ecogenicidade (hipo ou hiperecogenicidade), forma, tamanho e suas relações circunvizinhas (GENOVESE, 1997; GENOVESE, 1998).

A presente investigação experimental foi desenvolvida em equinos, submetidos à tendinite dos flexores digitais superficiais, induzida quimicamente através da injeção intratendínea de colagenase, com o objetivo de monitorizar a evolução do processo de reparação tendínea por meio de parâmetros clínicos e ultra-sonográficos.

MATERIAL E MÉTODO

Animais Experimentais e Delineamento Experimental

Foram utilizados 16 animais da espécie equina, distribuídos aleatoriamente em 2 grupos (G1 e G2), que receberam diferentes tratamentos, após indução de tendinite aguda. Esses animais eram adultos, em média com dois anos de idade, da raça Puro Sangue Árabe, compreendendo sete fêmeas e nove machos, clinicamente sadios e selecionados especificamente quanto à normalidade do aparelho locomotor.

Grupo 1 (Repouso): constituído por 8 animais que receberam injeção de colagenase¹ (1ml; 2,5mg/ml), no terço médio do metacarpo, nos tendões flexores digitais superficiais de ambos os membros anteriores. Após 20 dias da injeção de colagenase, um dos membros (G1A) recebeu, no local da lesão, injeções de fumarato de beta-aminopropionitrila (BAPN-F)² (3ml; 0,8mg/ml) e, no outro membro (G1B), foi aplicada solução salina tamponada, no mesmo volume da droga teste, como controle. Este grupo permaneceu durante todo o experimento em repouso, ou seja, os animais foram confinados em baias individuais, pequenas, com restrição máxima de movimentos.

Grupo 2 (Exercício): foram utilizados 8 animais que receberam injeção de colagenase (1ml; 2,5mg/ml), no terço médio do metacarpo, nos tendões flexores digitais superficiais de ambos os membros anteriores. Após 20 dias da injeção de colagenase, um dos membros (G2A) recebeu, no local da lesão, injeções de fumarato de beta-aminopropionitrila (BAPN-F) (3ml; 0,8mg/ml) e, no outro membro (G2B), solução salina tamponada no mesmo volume da droga teste, como controle. Este grupo foi submetido à atividade física com exercícios controlados.

O esquema utilizado nos exercícios foi o de GILLIS (1997) modificado, que está descrito a seguir: 0 - 45° dia: andar a passo, 5 minutos, duas vezes ao dia; 45° - 60° dia: andar a passo, 40 minutos, uma vez ao dia; 60° - 90° dia: andar a passo, 30 minutos, duas vezes ao dia; 90° - 120° dia: andar a passo 30 minutos, duas vezes ao dia e 15 minutos ao trote, em linha reta, uma vez ao dia; 120° - 150° dia: andar a passo, 60 minutos, duas vezes ao dia e 15 minutos ao trote, em linha reta, duas vezes ao dia.

Os animais foram mantidos no Hospital do Curso de Medicina Veterinária da Faculdade de Odontologia da

UNESP – Campus de Araçatuba. Foram pesados, vermifugados com ivermectina³, na dose de 200 µg/Kg via oral, 10 dias antes do experimento, e mantidos confinados em baias individuais, recebendo água, alimentação concentrada e balanceada e feno de “coast-cross”.

Administração de colagenase e fumarato de beta-aminopropionitrila

A administração da colagenase foi considerada como tempo zero do experimento, sendo realizada após sedação dos animais com romifidina⁴ (40µg/Kg P.V.) por via intravenosa e bloqueio dos nervos digitais palmares medial e lateral, na região metacarpiana proximal com 2 ml de cloridrato de lidocaína⁵, sem vasoconstritor. A região palmar do metacarpo dos dois membros foi preparada com tricotomia e anti-sepsia. Injetou-se colagenase (1ml, 2,5mg/ml) na região lateral do metacarpo, atingindo o centro dos tendões flexores digitais superficiais de cada um dos membros anteriores, utilizando-se agulha hipodérmica 30 x 8, descartável, com auxílio de aparelho de ultra-som para facilitar o direcionamento da agulha. O local da lesão foi identificado com ponto de sutura simples.

Os animais dos grupos 1 e 2 receberam, após 20 dias da aplicação de colagenase, injeções intratendíneas de fumarato de beta-aminopropionitrila (3ml; 0,8 mg/ml), num total de 5 aplicações, em dias alternados, no membro anterior lesado. Injeções similares de solução salina tamponada foram aplicadas no membro contralateral, como controle. As aplicações foram feitas após prévia anti-sepsia local e identificação da área de lesão pelo ultra-som. Esses procedimentos foram realizados com os animais sedados, conforme descrito anteriormente.

Procedimentos clínico e ultra-sonográfico

Com os animais em estação, após tricotomia da região metacarpiana, face palmar, realizou-se o primeiro exame clínico e ultra-sonográfico da região metacarpiana dos membros anteriores. O equipamento utilizado foi o ultra-som 480 - linear⁶, com transdutor de 7.5 Mhz. As imagens obtidas foram congeladas e fotografadas servindo de controle para os demais exames realizados no pós-operatório.

Após administração da colagenase, os animais foram acompanhados por 150 dias. Na primeira semana realizou-se exame clínico diário, sendo notificada a presença de claudicação, que foi quantificada em escores de 0 a 5, segundo STASHAK (1987). Pesquisou-se aumento de volume, temperatura ou sensibilidade dolorosa à palpação dos membros lesados. O exame clínico foi

^{1a} Colagenase tipo 1: C-0130, Sigma Pharmaceutical

² 1. Fumarato de Beta-aminopropionitrile – Sigma Chemical Co

³ 2. Equalan – Merck Sharp & Dohme

⁴ 3. Sedivet - Boehringer

^{5c} Xilocaína 1% - Merrel Lepetit

⁶ Pie Medical - 480

realizado semanalmente a partir da 2ª semana até o final do experimento.

O exame ultra-sonográfico foi realizado 48 horas após a administração da colagenase e, a seguir, no 7º, 20º, 45º, 90º, 120º e 150º dia. Foram avaliados os planos longitudinais e transversais da lesão. As imagens obtidas foram congeladas e fotografadas para posterior comparação entre os diferentes momentos e grupos de animais.

Foram avaliados os seguintes parâmetros nas lesões:

- a) Ecogenicidade da lesão, graduada de 0 a 4 (GENOVESE *et al.*, 1986):
0 = ecóico; 1 = predominantemente ecóico; 2 = 50% ecóico e 50% não ecóico; 3 = predominantemente anecóico; 4 = totalmente anecóico;
- b) Percentual de área lesada no interior de cada tendão (GENOVESE *et al.*, 1990).
- c) Percentual de redução da lesão, calculado para monitorizar a evolução da cicatrização da lesão. Este percentual foi calculado, levando-se em conta o percentual da área da lesão inicial e das avaliações subsequentes;
- d) Paralelismo das fibras colágenas, avaliado através das imagens longitudinais obtidas, graduado em escala de 0 a 3:
0 = ausência de paralelismo; 1 = paralelismo discreto; 2 = paralelismo parcial; 3 = paralelismo total

Análise estatística

Para análise dos resultados foram aplicados os seguintes testes: análise de variância por postos de Friedman; teste de Wilcoxon para amostras qualitativas dependentes e teste de Mann-Whitney para amostras independentes. O nível de significância adotado foi $p = 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A tendinite induzida pela administração intratendínea de colagenase tem se mostrado um modelo eficiente para o estudo da reparação tecidual (WILLIAMS, 1984; SPURLOCK, *et al.*, 1989).

A administração da colagenase provocou alterações clínicas locais como aumento de volume, sensibilidade e temperatura em todos os animais inoculados, bem como claudicações simétricas nos membros anteriores. Esses efeitos foram similares aos de uma lesão de ocorrência natural, já que se observam, com frequência, esses mesmos sinais clínicos ao se avaliar um eqüino com tendinite aguda após exercício excessivo (FOLAND *et al.*, 1992).

O aumento de volume na região, após administração de colagenase, foi interpretado como edema decor-

rente do processo inflamatório instalado, permanecendo, em média, 45 dias após a administração da colagenase em todos os animais, e em alguns deles, esteve presente até o final do experimento, o que corrobora os relatos de WILLIAMS (1984) e GIFT *et al.* (1992).

Os aumentos de sensibilidade e temperatura na região lesada, notados à palpação, foram atribuídos ao processo inflamatório que se instalou no local, permanecendo, em média, até o 20º e 45º dia nos membros não tratados e tratados respectivamente. Esses resultados não são similares aos de WILLIAMS (1984), que constataram que as alterações clínicas permaneceram somente por uma semana, nos animais submetidos à injeção intratendínea de colagenase. Esta diferença entre os resultados experimentais poderia ser justificada se o tamanho da lesão inicial do relato fosse menor do que em nosso experimento, porém esse dado não pôde ser avaliado, uma vez que o autor não realizou acompanhamento ultra-sonográfico das lesões.

Quanto à atividade locomotora, após administração de colagenase, observou-se claudicação leve, até grau 3, por um período de 1 a 45 dias nos grupos não tratados e tratados. Esses dados estão de acordo com os de FOLAND *et al.* (1992) que relataram aparecimento imediato de claudicação moderada após a aplicação de colagenase.

Os resultados da avaliação ultra-sonográfica longitudinal e transversal da lesão, após uma semana da aplicação de colagenase, demonstraram imagem hipocóica, bastante nítida na maioria dos animais, possibilitando a delimitação e mensuração da área lesada, bem como a individualização das estruturas tendíneas e ligamentosas adjacentes. Estes dados estão de acordo com os achados de GENOVESE *et al.* (1990) e ALVES (1994), porém diferentes dos de HENRY *et al.* (1986) que não obtiveram imagem nítida, mesmo após uma semana de ocorrência da lesão.

As imagens anecóicas e hipocóicas, segundo HENRY *et al.* (1986); REEF *et al.* (1989); GENOVESE *et al.* (1990), ALVES *et al.* (1993); GOODSHIP e BIRCH (1996), REEF *et al.* (1996), são compatíveis com áreas de hemorragia, edema e tecido de granulação inicial na fase aguda da lesão (Figura 1).

A lesão induzida no presente experimento com colagenase (2,5mg/ml; 0,5 ml) envolveu, em média, 30,4% da área transversal do tendão flexor digital superficial, apresentando ecogenicidade média de grau 3. Essas lesões foram discretamente maiores do que as produzidas no experimento realizado por HENNINGER (1994).

Os membros dos animais dos grupos tratados com fumarato de beta-aminopropionitrila (FBAPN) a partir do 20º dia, apresentaram discreto aumento de volume,

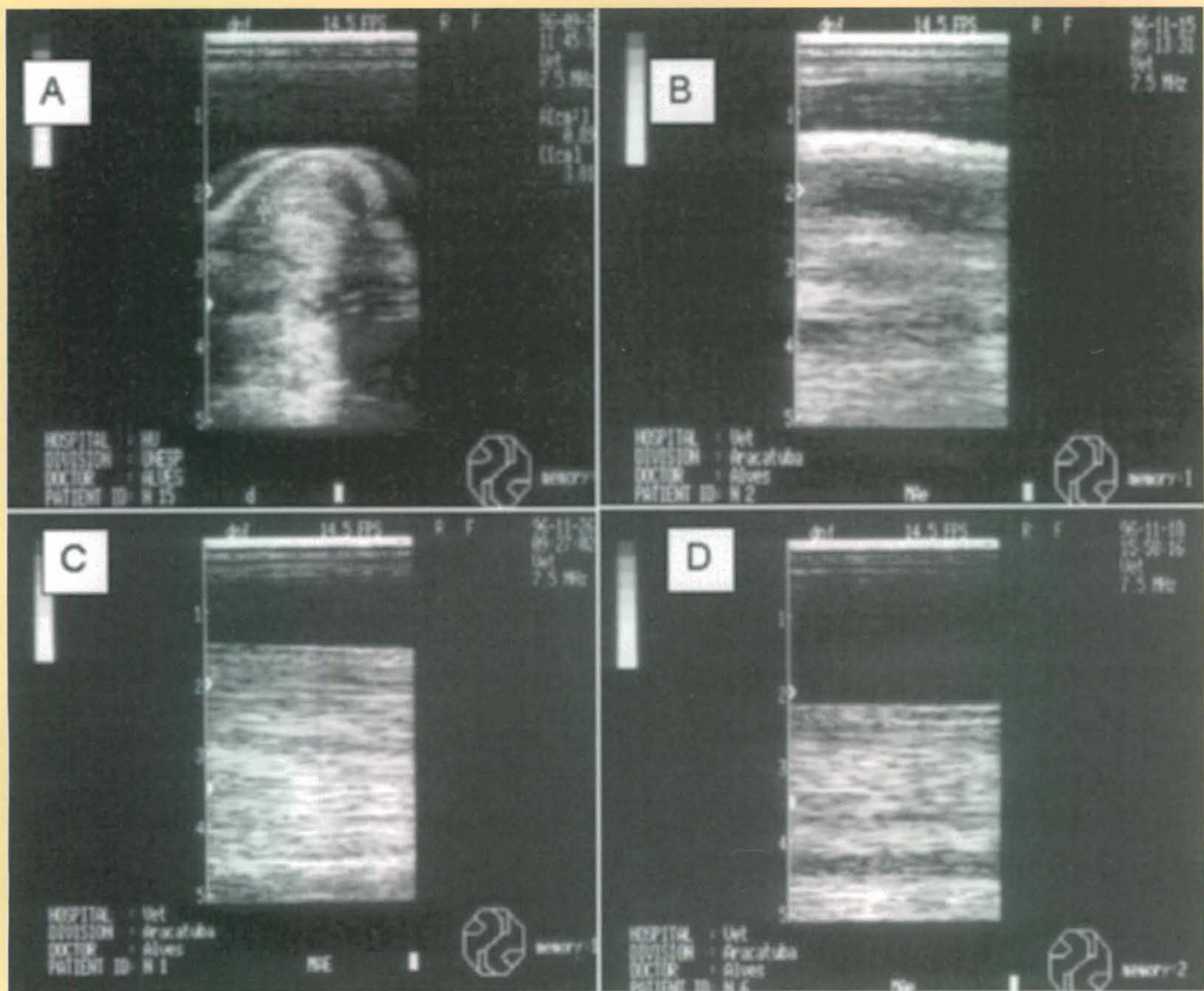


Figura 1. Quadro de imagens ultra-sonográficas da cicatriz tendínea.

A: Imagem transversal de uma lesão com 45 dias de evolução, do grupo repouso sem tratamento.

B: Imagem longitudinal de uma lesão com 45 dias de evolução, do grupo repouso sem tratamento.

C: Imagem longitudinal de uma lesão com 150 dias de evolução, com fibras colágenas dispostas parcialmente alinhadas, do grupo exercício sem tratamento.

D: Imagem longitudinal de uma lesão com 150 dias de evolução, com ecogenicidade normal e fibras colágenas dispostas de forma alinhada, do grupo exercício com tratamento.

além do já existente. Cinco membros tratados apresentaram aumento de sensibilidade local e claudicação após o início da administração do FBAPN. Essas alterações ocorreram em virtude da ação da droga administrada, uma vez que os membros controles receberam o mesmo número de aplicações com volume similar de solução fisiológica e não apresentaram alterações significativas.

Algumas reações locais, após administração de FBAPN, como aumento de volume, temperatura e sensibilidade local, foram previamente relatadas. Entretanto, os autores referiram que, na maioria dos animais estudados, essas alterações não foram significativas quando com-

paradas às já existentes em decorrência do processo patológico de base (REEF *et al.*, 1996; HENNINGER, 1994; JONES, 1996; CHVAPIL, 1996 e WALTHER (1996).

De maneira semelhante aos resultados obtidos por REEF *et al.* (1996), não ocorreram, no presente estudo, infecções secundárias à administração da droga ou da solução salina.

Ao avaliar-se a ecogenicidade, observou-se diferença entre os membros tratados, submetidos ou não à atividade física (G1A e G2A) e os não tratados, nos 120° e 150° dias do experimento (Quadro 1). Esses resultados

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

	7DIAS	20DIAS	45DIAS	90DIAS	120DIAS	150DIAS
ECOGENICIDADE						
G1A*	3Aa**	2,5 Aa	2 ABa	1,5 Ba	1 Ba	0 Ca
G1B	3Aa	2,5 Aa	2,5 Aa	2 Aa	2 Ab	1 Bb
G2A	3 Aa	2 Aa	3 Aa	2 Aa	1 Ba	0 Ca
G2B	3 Aa	3 Aa	3 Aa	2 Aa	2 Aa	1 Bb
PORCENTAGEM DE ÁREA LESÃO/TENDÃO						
G1A	28,02Aa**	23,46ABa	18,68Ba	12,90Ca	6,42Da	3,02Da
G1B	30,35Aa	26,04ABa	22,04Ba	18,08Bb	15,11Bb	11,75Bb
G2A	32,70Aa	28,90ABa	24,00Ba	12,68Ca	7,53Ca	3,55Ca
G2B	29,60Aa	26,2ABa	19,40Ba	17,94Bb	10,90Bb	9,47Bb
REDUÇÃO DA ÁREA DE LESÃO						
G1A		16,27Aa**	33,33 Ba	53,96 Ca	77,08 Cb	89,22 Cb
G1B		14,20 Aa	27,38 ABa	40,43 Ba	50,21 Ba	61,28 Ba
G2A		11,62 Aa	26,60 Ba	61,22 Ca	76,97 Cb	91,74 Cb
G2B		11,48 Aa	34,46 Ba	39,39 Ba	63,17 Ca	68,02 Ca
PARALELISMOS DAS FIBRAS COLÁGENAS						
G1A	0Aa**	1Aa	0Aa	1Aa	1Aa	1Aa
G1B	0Aa	0Aa	0Aa	0Aa	0,5Aa	1Aa
G2A	0Aa	0Aa	0Aa	1Ba	3 Cc	3 Cc
G2B	0Aa	0Aa	1Aa	1Ba	2Bb	2 Bb

*G1A – grupo repouso com tratamento; G1B – grupo repouso sem tratamento

G2A - grupo exercício com tratamento; G2B – grupo exercício sem tratamento

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

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

diferem daqueles obtidos por REEF *et al.* (1996), que verificaram ter havido melhora significativa da ecogenicidade da lesão na maioria dos equinos tratados, com 8 semanas de recuperação.

GENOVESE (1992) também observou, em membros tratados com FBAPN, retorno mais rápido à ecogenicidade normal, quando comparado a outros métodos de tratamentos de tendinites. PALMER *et al.* (1994), no entanto, referiram que, nos animais avaliados por eles, apenas 25% dos tratados e submetidos à atividade física apresentaram ecogenicidade normal na 16ª semana de exame.

O percentual residual da área de lesão tendínea após tratamento, conforme pode ser observado no Quadro 1, foi menor no grupo exercício e tratado (G2A) do que no não tratado (G2B), evidenciando diminuição da área lesada, sendo significativa no 90º dia e persistindo até o 150º dia do início da lesão. Fato semelhante foi relatado por GENOVESE (1992), em que, nas avaliações entre 14 e 19 semanas, 80% dos animais tratados com FBAPN e submetidos a exercício apresentaram diminuição significativa da lesão, comparado a 25% dos animais submetidos a outros tipos de tratamentos.

Nos resultados do presente estudo, os grupos que permaneceram em repouso também apresentaram diferença significativa entre os membros tratados (G1A) e não tratados com o FBAPN (G1B) nos 120º e 150º dias. Esse achado, segundo GENOVESE (1998) deve ser interpretado com cautela, já que, quando os animais não são submetidos ao exercício, geralmente não apresentam um alinhamento das fibras colágenas, parâmetro que deve ser avaliado concomitante ao menor tamanho da lesão, para inferir sobre o efeito benéfico do FBAPN.

Os percentuais de redução de lesão foram calculados pelas diferenças entre as dimensões iniciais e subsequentes das lesões em ambos os grupos.

Pode-se perceber no Quadro 1 que, a partir do 120º dia, os membros tratados apresentaram média de percentual de redução da lesão significativamente maior que os não tratados, mantendo este grau de significância também no 150º dia de observação. Esses resultados estão de acordo com os verificados por diversos pesquisadores citados por WALTHER (1996), que investigaram a eficácia do FBAPN na evolução tardia do processo de reparação de feridas tendíneas.

Neste experimento, o paralelismo das fibras colágenas foi demonstrado na Quadro 1, onde pudemos observar diferença significativa no 120º e 150º dia entre os animais que foram submetidos ao exercício, tratados ou não (G2A e G2B). Esse resultado é importante para a qualidade de reparação do tecido, já que, segundo JO-

NES (1996) e GILLIS (1997), o elevado grau de paralelismo das fibras está relacionado a uma maior resistência da estrutura tendínea.

O estresse longitudinal, obtido através de exercício controlado, associado à diminuição de ligações redutíveis de colágeno no tecido conjuntivo recém-formado por intermédio da ação do FBAPN, favorece a organização longitudinal das fibras colágenas no tendão (PEACOCK e MADDEN, 1969; HENNINGER, 1994; GILLIS, 1997 e JONES, 1996). O dilema, na prática, está em se aplicar uma tensão suficiente para estimular o processo de reparação, sem que sua quantidade, eventualmente excessiva, possa ser prejudicial à evolução da lesão (GENOVESE, 1998).

O fumarato de beta-aminopropionitrila demonstrou ter ação benéfica na fase tardia do processo de reparação, ou seja, durante o período de maturação da cicatriz, beneficiando a redução do tamanho da lesão e de sua ecogenicidade no 120º e 150º dia. Entretanto, o alinhamento adequado das fibras colágenas foi observado somente nos animais submetidos concomitantemente ao exercício controlado, como pode ser observado no Quadro 1 e na Figura 1.

De acordo com os parâmetros utilizados para a avaliação ultra-sonográfica, verificou-se que o FBAPN atua na fase tardia do processo de reparação, ao contrário de outros tratamentos freqüentemente utilizados como os glicosaminoglicanos sulfatados e não sulfatados, que estimulam a fibroplasia na fase inicial do processo de maturação (GAUGHAN *et al.*, (1991). Sendo assim, os resultados obtidos nas condições experimentais do presente estudo permitem concluir que:

Os parâmetros ultra-sonográficos não demonstraram influência do fumarato de beta-aminopropionitrila e da atividade física sobre o processo de reparação tendínea, quando aplicados isoladamente ou em conjunto, até o 90º dia do experimento.

As lesões dos membros tratados com fumarato de beta-aminopropionitrila apresentaram maior percentual de redução da área de lesão, quando comparados aos grupos não tratados com esta droga, ao 120º e 150º dia, observados ao exame ultra-sonográfico.

O fumarato de beta-aminopropionitrila, associado à atividade física controlada, favoreceu o remodelamento do processo de reparação tendínea, demonstrado pelo melhor paralelismo das fibras colágenas na área de cicatriz, observado pelo exame ultra-sonográfico.

A utilização do exame ultra-sonográfico demonstrou ser um parâmetro eficaz para avaliar a evolução do processo de reparação tendínea, nas lesões induzidas experimentalmente por injeção de colagenase.

SUMMARY

In the present study, the effects of intralesion injections of beta-aminopropionitrile fumarate injections (BAPN-F) were assessed in the equine experimental tendinitis induced by collagenase. BAPN-F is a potent lathyrogen, which inhibits collagen cross-linking by irreversibly blocking the lysil oxidase enzyme, permitting more time for parallel reorientation of the repair tissue. Sixteen two-year old Arabian horses without any leg problems were selected for this study and divided into two groups: Group 1 (rest) and Group 2 (exercise). Tendinitis was induced by injecting collagenase (0.5 ml; 2.5 mg/ml) on the superficial flexor tendon of both forelimbs. Twenty days after tendinitis was induced, intralesional therapy was done by injecting BAPN-F (3 ml; 0.8 mg/ml) in one of the legs every other day until five treatments were completed. The contralateral limb received an injection of saline at the same time period. The healing process was monitored by clinical and sonographic examinations during the whole experiment. Results obtained indicate that beta-aminopropionitrile fumarate coupled with controlled loading improved scar remodeling and maturation of the tendon scarring.

Key words: tendinitis, healing, beta-aminopropionitrile fumarate.

REFERÊNCIAS

1. ALVES, A. L. G. **Avaliação clínica, ultra-sonográfica, macroscópica e histológica do ligamento acessório do músculo flexor digital profundo (ligamento carpiano inferior) pós-desmotomia experimental em eqüinos.** 1994. 86 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista.
2. ALVES, A. L. G.; NICOLETTI, J. L. M.; THOMASSIAN, A. *et al.* Ultra-sonografia do aparelho locomotor dos eqüinos - diagnóstico. **Comunicações Científicas da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo**, v. 17, p. 57-63, 1993.
3. CHVAPIL, M. Present status of the pharmacology of fibrosis and scar contractures. In: DUBAI INTERNATIONAL EQUINE SIMPOSIUM, 1996, Dubai. **Proceedings...** Dubai: Neyenesch Printers, 1996. P. 395-406.
4. GAUGHAN, E. M.; NIXON, A. J.; KROOK, L. P. Effects of sodium hyaluronate on tendon healing and adhesion formation in horses. **American Journal Veterinary Research**, v. 52, p. 764-73, 1991.
5. FOLAND, J. W.; TROTTER, G. W.; POWERS, B. E. *et al.* Effect of sodium hyaluronate in collagenase induced superficial digital flexor tendinitis in horses. **American Journal Veterinary Research**, v. 53, p. 2371-6, 1992.
6. GENOVESE, R. L.; RANTANEN, N. W.; HAUSER, M. L. *et al.* Diagnosis ultrasonography of equine limbs. **Veterinary Clinics of North American: Equine Practice**, v. 2, p. 127-44, 1986.
7. GENOVESE, R. L. Sonographic response to intralesional therapy with beta-aminopropionitrile fumarate for clinical tendon injuries in horses. In: AMERICAN ASSOCIATION OF EQUINE PRACTITIONERS, 38, 1992, Houston. **Proceedings...** Lexington, 1992. P. 265-72.
8. GENOVESE, R. L.; RANTANEN, N. W.; SIMPSON, B. S. *et al.* Clinical experience with quantitative analysis of superficial digital flexor tendon injuries in thoroughbred and standardbred racehorses. **Veterinary Clinics of North American: Equine Practice**, v. 6, p. 129-45, 1990.
9. GENOVESE, R. L. Quantitative sonographic assessment in the clinical management of superficial digital flexor injuries in thoroughbred racehorses. In: AMERICAN ASSOCIATION OF EQUINE PRACTITIONERS, 43, 1997, Phoenix. **Proceedings...** Lexington, 1997. P. 306-9.
10. GENOVESE, R. L. Treatment of superficial digital flexor tendinitis - An opinion. In: GENOVESE, R. L.; RANTANEN, N. W. **Equine diagnostic ultrasonographic.** Baltimore: Williams & Wilkins, 1998. P. 289-398.
11. GIFT, L. J.; GAUGHAM, R. M.; DEBOWES, J. P. *et al.* The Influence of intratendinous sodium hyaluronate on tendon healing in horses. **Veterinary Compendium Orthopaedics. Traumatology**, v. 5, p. 151-7, 1992.
12. GILLIS, C. L. Rehabilitation of tendon and ligament injuries. In: AMERICAN ASSOCIATION OF EQUINE PRACTITIONERS, 43, 1997, Phoenix. **Proceedings...** Lexington, 1997. P. 306-9.
13. GOODSHIP, A. E.; BIRCH, H. L. The Pathophysiology of the flexor tendons in the equine athlete. In: DUBAI INTERNATIONAL EQUINE SIMPOSIUM, 1996, Dubai. **Proceedings...** Dubai: Neyenesch Printers, 1996. P. 83-107.

14. JONES, W. E. World experts discuss tendons and ligaments. **Journal Equine Veterinary Science**, v. 16, p. 148-55, 1996.
15. HENNINGER, R.. Treatment of superficial digital flexor tendinitis. **Veterinary Clinics of North American: Equine Practice**, v. 10, p. 409-24, 1994.
16. HENRY, G. A.; PATTON, C. S.; GOBLE, D. O. Ultrasonographic evaluation of iatrogenic injuries of the accessory (carpal check) ligament and superficial digital flexor tendon. **Veterinary Radiology**, v. 27, p. 132-40, 1986.
17. HILL, W. G. Why aren't horses faster? **Nature**, v. 322, p. 678, 1988.
18. KRAUS-HANSEN, A. E.; FACKELMAN, G. E.; BECKER, C.; WILLIAMS, R.M. PIPERS, F. S. Preliminary studies on the vascular anatomy of the equine superficial digital flexor tendon. **Equine Veterinary Journal**, v. 24, p. 46-51, 1992.
19. PALMER, S. E.; GENOVESE, R.; LONGO, K. L. *et al.* Practical management of superficial digital flexor tendinitis in the performance horse. **Veterinary Clinics of North American: Equine Practice**, v. 10, p. 425-81, 1994.
20. PEACOCK, E. E.; MADDEN, J. W. Some studies on the effects of beta-aminopropionitrile in patients with injured flexor tendons. **Surgery**, v. 66, p. 215-23, 1969.
21. REEF, V.; GENOVESE, R.; BYRD, J. W. *et al.* Treatment of superficial digital flexor tendon injuries with Beta-aminopropionitrile fumarate (BAPN-F): sonographic evaluation of early tendon healing and remodeling. In: DUBAI INTERNATIONAL EQUINE SIMPOSIUM, 1996, Dubai. **Proceedings...** Dubai: Neyenesch Printers, 1996. P. 423-30.
22. REEF, V.; MARTIN, B. B.; STEBBINS, K. Comparison of ultrasonographic, gross and histologic appearance of tendon injuries in performance horses. In: AMERICAN ASSOCIATION EQUINE PRACTITIONERS, 35, 1989, Colorado. **Proceedings...** Lexington, 1989. P. 279.
23. SPURLOCK, G. H.; SPURLOCK, S. L.; PARKER, G. A. Evaluation of hylartin V therapy for induced tendonitis in the horse. **Journal Equine Veterinary Science**, v. 9, p. 242-6, 1989.
24. STASHAK, T. S. **Adam's lameness in horses**. 4.ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1987. 906p.
25. WALTHER, A. BAPN. **The Horse**, v. 9, p. 31-4, 1996.
26. WILLIAMS, I. F. Studies on the pathogenesis of the equine tendonitis following collagenase injury. **Research Veterinary Science**, v. 36, p. 326-38, 1984.

