

CARTILAGEM ARTICULAR: ESTRUTURA E COMPOSIÇÃO HISTOQUÍMICA

M^a Margarida Espanha*

Resumo

A cartilagem articular assume-se como um dos componentes determinantes do sistema articular móvel, ao proporcionar uma superfície de baixa fricção durante o movimento e distribuindo as cargas mecânicas aplicadas à articulação em ortostatismo e na locomoção, minimizando os «stresses» no osso subcondral. Um dos sinais iniciais da Osteoartrose (OA) consiste na degeneração da matriz extracelular da cartilagem articular, causando falência progressiva das propriedades biomecânicas, comprometendo consequentemente a função articular normal. Porque a osteoartrose é uma das doenças mais frequentes na espécie humana, é muito prevalente nas consultas de Reumatologia e a sua fisiopatologia assenta em alterações desta cartilagem, é importante que os reumatologistas e os médicos interessados nesta área estejam actualizados no que concerne à sua estrutura, composição e principais mecanismos reguladores. Assim, neste artigo pretende-se efectuar uma revisão actualizada da estrutura e composição histoquímica da cartilagem normal, das quais dependem as propriedades de viscoelasticidade e rigidez à compressão dinâmica. É descrita a arquitectura estratificada não homogénea da cartilagem nas quatro camadas características, assim como as principais macromoléculas constituintes da matriz sólida – o colagénio e os proteoglicanos. Por último, os condrócitos são descritos ao nível da sua ultraestrutura, variações morfológicas com a profundidade da Cartilagem Articular (CA) e metabolismo.

Palavras-chave: Cartilagem Articular; Colagénios; Proteoglicanos; Condrócitos; Osteoartrose

*Departamento de Desporto e Saúde, Faculdade de Motricidade Humana, Universidade Técnica de Lisboa
Centro Interdisciplinar Para o Estudo da Performance Humana (CIPER)

Abstract

Articular cartilage is a main component of the synovial joints that provides a low friction surface in joint motion and, during locomotion and standing distributes the load applied to the joint, therefore minimizing the stresses on the subchondral bone. One of the initial sign of Osteoarthritis (OA) consists in the degeneration of the extracellular matrix of articular cartilage leading to a progressive failure in the biomechanical properties of cartilage, compromising its full functionality. Because osteoarthritis is one of the most common diseases in humans, is highly prevalent in clinical rheumatology and its pathophysiology based on changes of cartilage, it is important for rheumatologists and physicians interested in this area are updated with regard to its structure, composition and key regulatory mechanisms. Thus, this article intends to make an updated review of the structure and histochemical composition of normal cartilage, from which depends the viscoelasticity and dynamic stiffness to compression properties. Furthermore, the nonhomogeneous stratified architecture in the typical four layers, as well as the main macromolecules of the solid matrix, collagen and proteoglycans are described. Finally, a description of the chondrocytes at their ultrastructural level, variations with depth of cartilage and metabolism is done.

Keywords: Articular Cartilage; Collagens; Proteoglycans; Chondrocytes; Osteoarthritis

Introdução

A osteoartrose é uma das doenças mais frequentes na espécie humana, é muito prevalente nas consultas de Reumatologia e a sua fisiopatologia assenta essencialmente em alterações da cartilagem articular. É importante que os reumatologistas e os

médicos interessados nesta área estejam actualizados no que concerne à estrutura, composição e principais mecanismos reguladores da cartilagem articular. Neste artigo pretende-se efectuar uma revisão actualizada da estrutura e composição histoquímica da cartilagem normal, das quais dependem as propriedades de viscoelasticidade e rigidez à compressão dinâmica. É descrita a arquitectura estratificada não homogénea da cartilagem nas quatro camadas características, assim como as principais macromoléculas constituintes da matriz sólida — o colagénio e os proteoglicanos. Por último, os condrócitos são descritos ao nível da sua ultraestrutura, variações morfológicas com a profundidade da Cartilagem Articular (CA) e metabolismo.

A Cartilagem Articular (CA) é do tipo hialino, revelando à observação macroscópica uma superfície lisa, deslizante e esbranquiçada variável em transparência e topograficamente, sendo desprovida de vasos sanguíneos e linfáticos, bem como de nervos. Este componente altamente especializado das articulações sinoviais apresenta um elevado nível de organização celular, complementado por uma matriz consideravelmente estruturada de forma similar, o que permite cumprir as suas funções eficazmente. A CA cria uma interface dinâmica de transição entre a matriz cartilágnea resistente, mas concordante, e o osso subcondral rígido, funcionando no sentido de proporcionar um material de revestimento que protege o osso da abrasão e de outras agressões, e de transmitir e distribuir as forças compressivas elevadas e cargas de deformação ao osso subcondral — função amortecedora. Esta função é atribuída à sua notável resiliência, que permite recuperar da deformação quando cessa a aplicação de uma força compressora deformante. Providencia também a congruência articular e a manutenção de baixos «stresses» de contacto entre as superfícies ósseas opostas, proporcionando ainda uma superfície lubrificante e lisa que facilita o movimento entre as superfícies articulares com um mínimo de fricção^{1,2}.

A espessura da CA oscila entre os micra e alguns milímetros, mas raramente se altera durante a vida adulta. Contudo, a espessura e a composição específica da cartilagem variam numa mesma articulação, com a localização topográfica, de articulação para articulação na mesma espécie e de espécie para espécie³. A espessura está relacionada com diversos aspectos, entre os quais se destacam as pressões que a CA tem de suportar, assim como

a morfologia das superfícies ósseas articulares. As articulações de carga apresentam cartilagens mais espessas, característica que permite a essas articulações suportar cargas mecânicas de maior magnitude. Os valores médios relativos às articulações volumosas, como a coxo-femoral e o joelho, são de 2 a 5 mm. A cartilagem mais espessa é a da rótula, que pode atingir 6 a 7 mm na zona central⁴.

A CA é constituída pelos condrócitos, que ocupam cerca de 1% a 10% do peso hidratado, e a Matriz Extracelular (MEC) envolvente, de aspecto homogéneo e translúcido, formada essencialmente por duas fases: a matriz orgânica sólida, por sua vez composta por três classes principais de constituintes — colagénio, proteoglicanos (PG) e glicosaminoglicanos (GAG), e proteínas não colagénias (glicoproteínas); e uma fase fluida intersticial móvel que corresponde maioritariamente à água. O conteúdo em água é bastante elevado, variando entre 60% a 80% do peso total, e é geralmente superior junto à superfície articular. O material sólido corresponde a cerca de 20% a 30% do peso hidratado (Figura 1).

O colagénio constitui 50 a 60% do peso seco da cartilagem (15 a 22% do peso hidratado)⁵ e, consequentemente, é a macromolécula mais abundante na CA. O seu conteúdo não é uniforme, sendo substancialmente mais elevado nas camadas superficiais (80%), decrescendo até à zona profunda (65%). O colagénio do tipo II, sendo o colagénio específico do tecido cartilágneo, é o mais abundante, correspondendo a 75% do colagénio total na

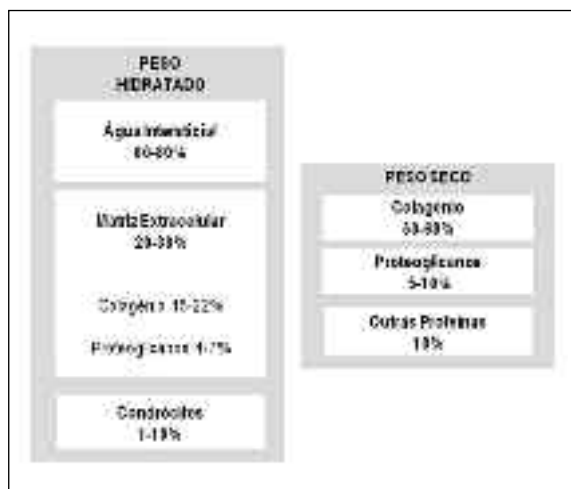


Figura 1. Composição da cartilagem hidratada e desidratada.

cartilagem fetal e a mais de 90% no adulto⁶⁻⁸. Encontra-se na CA sob a forma de finas fibrilas dispersas pela substância fundamental, formando uma rede que serve como um esqueleto organizador, auxiliando a manutenção da integridade estrutural da CA. As fibras de colagénio resistem sobretudo às forças de tensão, que se exercem paralelamente à superfície cartilaginosa, graças à sua notável resistência tênsil.

Os PG da CA correspondem a cerca de 4 a 7% do peso hidratado e pertencem a uma família de moléculas com grande variabilidade em tamanho e composição. Os PG da matriz cartilaginosa dividem-se em dois tipos principais: grandes PG não agregados (10 a 40%) e grandes PG agregados (50 a 85%), assumindo níveis de organização distintos⁸. Os primeiros sob a forma de sub-unidades⁹ e os segundos associando-se ao ácido hialurónico (AH), o qual cumpre um papel chave a nível bioquímico e fisiológico.

Estrutura e organização zonal

A composição e estrutura da CA não é uniforme, assim como a densidade e arranjo das moléculas variam da superfície para a profundidade, permitindo descrever quatro zonas ou camadas: superficial, de transição, profunda e calcificada³. Esta estratificação confere à CA diferenças zonais distintas nas propriedades dos seus materiais^{4,5,10} que se baseiam em diferenças morfológicas, nomeadamente, (a) na orientação e densidade celular; (b) na natureza, conteúdo e distribuição dos PG; e (c) na organização espacial da rede fibrilar colagénica (Figura 2)⁷.

A *zona superficial ou tangencial* (I), encontra-se especializada no deslizamento e, conseqüentemente, o conteúdo em colagénio é elevado, mas reduzido em PG⁸. As fibras de colagénio encontram-se densamente compactadas e dispõem-se paralelamente à superfície. Na segunda zona, *zona média ou de transição* (II), as fibras de colagénio dispõem-se em rede apresentando uma direcção aproximadamente oblíqua à superfície cartilaginosa. O conteúdo em PG aumenta e estes encontram-se homogeneamente distribuídos. Na *zona radiada ou profunda* (III) as fibras formam uma rede de malhas apertadas cuja disposição é perpendicular à superfície articular. Nesta zona, a distribuição dos PG é mais variável, atingindo a respectiva concentração o seu valor mais elevado. Por

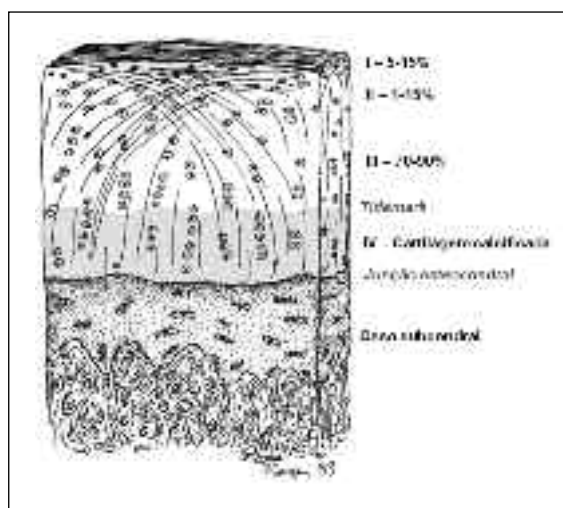


Figura 2. Zonas da cartilagem articular: I – zona superficial; II – zona de transição; III – zona profunda e IV – zona calcificada. (% da espessura da cartilagem).

último, *na zona calcificada* (IV), a matriz encontra-se mineralizada com cristais de sais de cálcio e os PG encontram-se em quantidade reduzida. Esta camada encontra-se apenas no adulto e a separação com a zona radiada é estabelecida por uma zona limitante basófila – o traço da maré (*tide mark*). Esta zona calcificada pode ser considerada como o limite entre o osso subcondral e a cartilagem não calcificada, ancorando-a firmemente ao osso e contribuindo para a resistência da interface cartilagem/osso¹¹.

Composição histoquímica da matriz

Colagénios

O colagénio principal presente na cartilagem é do tipo II, encontrando-se ainda na matriz pequenas quantidades de colagénios «menores»: tipos IX, XI, III, V, VI, X, XII e XIV¹²⁻¹⁴. Dos colagénios menores, o do tipo XI corresponde a 10% no feto e 3% no adulto, do tipo IX a 10% na cartilagem imatura e 1% a 5% no adulto, e do tipo VI a menos de 40%⁷. Os colagénios do tipo IX e XI são designados por colagénios FACITs (*Fibril Associated Collagens with Interrupted Triple helices*) — colagénios associados a fibrilas com interrupções da estrutura helicoidal tripla, não formando fibras por si mesmo, mas associando-se a outros colagénios fibrilares (ver Tabela I).

Colagénio do tipo II. É o colagénio fibrilar pre-

Tabela I. Tipos de colagénio presentes na cartilagem articular adulta e sua distribuição^{15,16}

Classificação	Tipo	Moléculas	Concentrações	Distribuição
Fibrilar	II	[α 1(III)] ₃ Duas formas IIA e IIB		Toda a CA
	III	[α 1(III)] ₃	40%	
	V/XI	[α 1(V)] ₂ α 2(V) [α 1(V) α 2(V) α 3(V)] [α 1(XI) α 2(XI) α 3(XI)]	<10%	Toda a CA; α 1(V) substitui parcialmente α 1(XI) no tecido adulto
Microfibrilar	VI	[α 1(VI) α 2(VI) α 3(IX)]	<40%	Condrócitos pericelular
Associado às fibrilas (FACITs)	IX	[α 1(IX) α 2(IX) α 3(IX)]	<10%	Toda a CA
	XII	[α 1(XII)] ₃	<1%	
	XIV	[α 1(XIV)] ₃	<1%	
Cadeia curta	X	[α 1(X)] ₃	45% nos condrócitos hipertróficos	Zona calcificada da CA

dominante na cartilagem articular madura. O colagénio do tipo II consiste numa hélice tripla composta por três cadeias alfa idênticas, sendo biosintetizado como procolagénio em duas formas: tipo IIA, que está presente nas células condroprogenitoras; e tipo IIB, o colagénio que predomina em todos os tecidos cartilagueos¹⁶. O diâmetro de cada fibrila é variável nas diferentes zonas da CA apresentando um menor diâmetro nas zonas superficial e média em relação à zona profunda¹⁷. As moléculas de tropocolagénio dispõem-se em fibrilas e estas, por sua vez, formam as fibras que são estabilizadas por ligações cruzadas interfibrilares. Cada grupo carbonilo e amina parecem estar envolvidos na formação das ligações por hidrogénio intramolecular ou intermolecular. Constatou-se uma maior variação no tipo de ligações cruzadas, encontradas no colagénio do tipo II quando comparado com o tipo I — colagénio típico do osso e da pele¹⁸. As ligações cruzadas conferem uma maior estabilidade estrutural e, possivelmente, uma menor susceptibilidade à calcificação. Além disso, possibilitam uma maior eficácia do colagénio para a interação com os PG e a formação de gel para manter o conteúdo elevado de água da CA.

Colagénio do tipo IX. Foi demonstrado que as moléculas dos colagénios tipos II e IX aparecem co-distribuídas por toda a MEC, encontrando-se o colagénio do tipo IX ligado, a intervalos regulares, ao longo e na superfície das fibrilas do tipo II/tipo XI^{7,19}. Este tipo de colagénio encontra-se covalentemente ligado à superfície das fibrilas de colagé-

nio do tipo II, e a sua função parece consistir na regulação do diâmetro destas fibrilas¹⁶.

Colagénio do tipo XI. Este tipo de colagénio foi encontrado distribuído no interior das fibrilas do tipo II, encontrando-se na forma fibrilar. É um heterotrímero de cadeias alfa, usualmente encontrado nas matrizes cartilagueas em associação com o colagénio do tipo II.

Colagénios do tipo III e V. Quantidades reduzidas do colagénio tipo III são visíveis na CA, associado ao colagénio tipo II. O colagénio do tipo V foi encontrado na cartilagem, sobretudo no tecido envelhecido¹⁶.

Colagénio do tipo VI. Consiste num colagénio não fibrilar composto de três cadeias alfa distintas²⁰ que se encontra largamente distribuído na MEC da cartilagem fetal, localizando-se contudo, na cartilagem madura estritamente na matriz pericelular em redor dos condrócitos, formando uma rede filamentosa de finas fibrilas²¹.

Colagénio do tipo X. Este tipo de colagénio está ausente nas cartilagens não calcificadas, no entanto, pode aparecer em situações patológicas nas quais ocorre calcificação, como no caso da OA. O colagénio do tipo X é característico da zona hipertrófica da cartilagem de conjugação, que calcifica no processo de ossificação endocondral.

Colagénios do tipo XII e XIV. Apresentam características similares ao colagénio tipo IX e estão intimamente associados ao colagénio fibrilar do tipo I, contudo supõe-se que estes colagénios se encontram ligados não covalentemente ao colagénio do tipo II não sendo conhecida a sua função¹⁶.

Proteoglicanos

Sob condições fisiológicas normais, a maioria dos PG da CA não se encontram numa forma monomérica isolada, mas formam enormes agregados multimoleculares ligados não covalentemente ao AH e a uma proteína de ligação²². A dimensão dos agregados de PG é determinada pelo comprimento da cadeia do AH, pelo número de proteoglicanos que se ligam a ele, diferindo entre si no que diz respeito ao conteúdo da proteína de ligação. Cada monómero proteoglicânico possui uma proteína nuclear de comprimento variável, geralmente linear em forma, excepto nos domínios globulares, à qual se ligam cadeias laterais de GAG, orientados perpendicularmente ao eixo da proteína. Esta disposição e em consequência das forças electrostáticas (resultantes das cargas negativas do ácido carboxílico e dos grupos sulfato dos GAG), cada ramo repele o seu vizinho, conferindo aos monómeros de PG uma configuração similar à de uma escova de tubos de ensaio. Uma proteína axial extensa contém em média 80 a 100 cadeias de sulfato de condroitina (SC), 30 de sulfato de queratano (SQ) e 50 oligossacarídeos²³.

GLICOSAMINOGLICANOS. Os GAG são polissacarídeos lineares, formados por polímeros de unidades de dissacarídeos repetidas, em que um dos monossacarídeos é um açúcar aminado (glucosamina ou galactosamina) e o outro é um ácido urónico (ácido glucorónico ou ácido idurónico), galactose ou sulfato de queratano. Estas moléculas formam essencialmente cadeias não ramificadas com marcado carácter aniónico, devido aos resíduos carboxílicos ($-\text{COO}^-$) e/ou grupos ester sulfatos ($=\text{SO}_2^-$) ligados às unidades repetidas dissacarídeos. Graças à elevada densidade de cargas anió-

nicas, os GAG podem interagir facilmente com microcátions (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}) e policátions, tal como o colagénio²⁴, predispondo-os a incharem e expandirem-se ao fixarem as moléculas de água, aumentando assim o volume da cartilagem.

Os GAG da cartilagem são o sulfato de condroitina, o sulfato de dermatano, o sulfato de queratano, o ácido hialurónico e ainda o sulfato de heparano. À excepção do AH, todos os dissacarídeos (50 a 100 cadeias) são sulfatados a vários níveis e ligam-se covalentemente a uma proteína através de uma ligação O-glicosídica, formando as moléculas de PG (Tabela II). Descreveremos, seguidamente, apenas os principais GAG da CA.

Sulfato de condroitina (SC). É o GAG mais abundante da CA (60-90%) onde a N-acetilgalactosamina (NAcGal) aparece sulfatada na posição C-4 ou C-6, distinguindo-se dois tipos: o 4-sulfato de condroitina (SC-4) e o 6-sulfato de condroitina (SC-6)²³.

Sulfato de dermatano (SD). Foram identificados na cartilagem articular humana dois tipos de proteoglicanos SD: SD-PGI e SD-PGII, sendo o primeiro mais abundante²⁶. Postula-se que os SD possam ter um papel na organização fibrilar do colagénio, tendo sido também demonstrado que o SD-PGII inibirá a fibrillogénese²⁷.

Sulfato de queratano (SQ). Corresponde entre 5 a 20% do total de GAG da CA, variando o seu conteúdo com a idade. O SQ que se encontra na cartilagem é do tipo II, sendo constituído pela repetição de 5 a 6 de unidades de N-acetilglucosamina e galactose. Não contém ácido urónico e apresenta-se mais variável do que o SC, quer no comprimento da cadeia, quer no grau de sulfatação⁹.

Ácido hialurónico (AH). Representa uma peque-

Tabela II. Nomenclatura e composição química dos glicosaminoglicanos da cartilagem²⁵

Nome	Abreviatura	Unidade Repetida no Glicosaminoglicano (GAG)	Peso Molecular (kDa)
Sulfato de Condroitina	SC4	Ácido glucorónico e N-acetilgalactosamina	10-50
	SC6		10-50
Sulfato de Dermatano	SD	Ácido glucorónico e N-acetilgalactosamina ou Ácido idurónico	10-50
Sulfato de Heparano	SH	Ácido glucorónico e N-acetilgalactosamina Ácido idurónico e N-acetilgalactosamina	7-40
Sulfato de Queratano	SQ	Galactose e N-acetilglucosamina	3-25
Ácido Hialurónico	AH	Ácido glucorónico e N-acetilglucosamina	1.000

na porção da totalidade dos GAG da cartilagem (1 a 10% do total de GAG)⁶. É o único GAG que não está ligado a uma proteína axial e que não é sulfatado. O papel principal do AH na CA parece ser a formação de agregados de PG. Devido ao grande número de resíduos hidrófilos na sua superfície, o AH liga-se a uma grande quantidade de água, contribuindo para a viscoelasticidade da CA.

Os PG caracterizam-se pela sua diversidade molecular, assumindo relevância na matriz cartiláginea um PG de grandes dimensões, o agrecano — PG agregado cujo conteúdo é consideravelmente elevado. Encontram-se ainda na CA pequenas quantidades de outros PG «grandes», que são o versicano, perlecano e proteína da zona superficial (*Superficial Zone Protein; SZP/Lubricina*). Consideram-se ainda PG «pequenos», pertencendo alguns destes a uma família de moléculas que contém uma repetição rica em leucina²⁵ e que por isso são designados por Pequenos Proteoglicanos Ricos em Leucina (Small Leucine-Rich Proteoglycans — SLRPs). Os SLRPs predominantes na CA são: decorina (DS-PGII), biglicano (DS-PGI), epificano (DS-PGIII), fibromodulina e lumicano¹⁶.

O *agrecano* é um PG complexo de grandes dimensões, que possui uma proteína nuclear ou axial com duas regiões globulares próximo da região terminal amina (G1 e G2)²³. O maior dos complexos globulares (G1) tem uma interacção específica com o ácido hialurónico e a proteína de ligação. Entre as regiões G2 e G3 encontra-se uma região extensa de ligação aos GAG que, por sua vez, compreende sequencialmente a zona de ligação ao SQ, seguida de uma zona mais extensa onde se ligam os SC. Um terceiro domínio globular, G3, existe na região terminal carboxilo da proteína nuclear, composto por três módulos. Não existe uma única estrutura do agrecano, dado o seu comprimento, posição de sulfatação e locais de substituição das cadeias de GAG poderem variar ao longo da vida²⁸.

A designação de alguns dos SLRPs, entre diversos critérios, encontra-se associada à sua localização (decorina, que decora as fibrilas de colagénio do tipo I e II) ou estrutura molecular (biglicano, que contém duas cadeias de GAG). De uma forma geral, os SLRPs podem participar na modulação do metabolismo cartilágneo e auxiliam a manter a integridade deste tecido, interagindo com os colagénios fibrilares da MEC, embora o sítio e a resistência da interacção seja variável²⁹. Os SLRPs podem dividir-se em duas famílias, dependendo da presença de cadeias de DS ou SQ²⁸ ou quatro clas-

ses com base na organização dos genes e na homologia das sequências de aminoácidos³⁰.

A *decorina*, *fibromodulina* e *lumicano* encontram-se ligados a locais específicos ao longo das fibrilas de colagénio do tipo II, regulando ainda o diâmetro das fibrilas de colagénio²⁶ e a interacção fibrila-fibrila na MEC. Além disso, a decorina parece inibir a fibrilhogénese³¹, tendo sido sugerido ainda um papel no controlo da proliferação celular, possivelmente devido à sua capacidade para se ligar ao factor de crescimento transformador (TGF- β) e, por conseguinte, modular a actividade deste factor de crescimento³². O *biglicano* tem a capacidade de interagir com o colagénio do tipo VI, participando na formação de uma rede organizada. Quanto ao *epificano*, dados disponíveis indicam que esta proteína se liga aos colagénios formadores de fibrilas¹⁶.

Outros PG que se encontram na CA são o versicano e o perlecano. O *versicano* pertence à família dos PG agregados grandes ricos em SC e tem duas regiões globulares (G1 e G3) idênticas ao agrecano, sendo o domínio globular terminal-amina (G1) responsável pela interacção com o AH. No processo de degradação proteolítica supõe-se que o versicano possa ser sujeito à acção das metaloproteases e agrecanases³³.

O *perlecano* é um PG de sulfato de heparano e um componente principal das membranas basais e da cartilagem³⁴, podendo interagir com outros componentes da MEC³⁵. Parece que o perlecano tem um papel crucial na manutenção da rede fibrilar colagénia, ao terem sido observados uma menor quantidade e encurtamento das fibrilas de colagénio na cartilagem, onde o perlecano estava ausente. Outra propriedade demonstrada foi a habilidade do perlecano, à semelhança de vários outros PG, interagir com factores de crescimento³⁴.

Por último, um PG designado por *proteína da zona superficial* (SZP) é sintetizado pelos condrócitos da zona superficial. Parece ser a proteína originalmente descrita como lubricina, já que partilham uma estrutura primária similar. A principal função atribuída consiste na lubrificação, pois embora alguma desta proteína permaneça na MEC, a maior parte desloca-se para a cavidade articular²⁹.

INTERACÇÕES ENTRE PG E COLAGÉNIOS. A rede colagénia e os PG da cartilagem articular são funcionalmente interdependentes. As interacções moleculares que ocorrem entre colagénio-colagénio, PG-colagénio e PG-PG são fundamentais para a integridade funcional da CA. As ligações covalentes cruzadas colagénio-colagénio são essenciais para garantir uma rede colagénia forte e rígida⁵.

Os PG ligam-se às fibrilas de colagénio, sendo esta associação responsável pela resistência do tecido às pressões, dependendo principalmente de dois factores: 1) das forças electrostáticas, em que os grupos negativos dos GAG interagem com os grupos carregados positivamente do colagénio ou 2) devido à interacção friccional forte entre os PG e a rede colagénica quando a pressão de expansão volumétrica dos PG é restringida pela malha da rede colagénica⁴, conferindo a este tecido. Gera-se assim, no seio da CA uma pressão hidrostática e oncótica que pode alcançar valores de 2 atm resultante do seu conteúdo em PG². As interacções PG-PG no interior da cartilagem derivam das forças repulsivas entre os grupos carregados negativamente dos GAG³. Quando a cartilagem é sujeita a forças de compressão a água escapa para fora da CA aumentando a concentração local de PG e a pressão osmótica, resistindo a posterior efluxo de água, proporcionando o seu influxo quando cessa a compressão.

Outras moléculas da Cartilagem

Além do colagénio e dos proteoglicanos, a CA contém um número considerável de proteínas da MEC. A função de algumas destas proteínas ainda se encontra por esclarecer, sendo atribuídos inúmeros papéis, nomeadamente, facilitação na reunião da matriz, manutenção das propriedades mecânicas do tecido, sequestração de factores de crescimento e proteinases para compartimentos específicos da matriz; e na interacção com os condrócitos, regulando as suas actividades¹⁶. A título de exemplo referiremos, a proteína oligomérica da matriz da cartilagem/trombospondina 5 (COMP/TSP-5), a CILP, acrónimo da proteína da camada intermédia da cartilagem³⁶, as proteínas de repetições ricas em leucina (Leucine-rich repeat - LLR) e a fibronectina³⁷.

A *proteína oligomérica da matriz da cartilagem* (COMP) é uma glicoproteína, pertencente à família das trombospondinas (TSPs), que tem um papel relevante na homeostase da MEC, estimulando a formação das fibrilas de colagénio tipo II³⁸. É considerada um biomarcador da renovação da cartilagem e níveis séricos elevados de COMP/TSP-5 indicam potencialmente alterações na cartilagem, no metabolismo ósseo e/ou inflamação sinovial³⁹. Em relação à *proteína da camada intermédia da cartilagem* (CILP), pouco se sabe acerca do seu papel na CA, contudo, foi demonstrado que aumenta na OA e que pode servir como um antigénio na

doença articular⁴⁰. As proteínas de repetições ricas em leucina (LLR) podem ser divididas em famílias, que diferem entre si relativamente à organização dos genes e características estruturais. Aquelas que contêm cadeias de GAG são designadas como SLRPs e já foram descritas anteriormente. No entanto, parece que as proteínas LRR ligam-se com grande afinidade aos colagénios formadores de fibras (decorina, biglicano, fibromodulina, lumicano, etc.)¹⁶. Por último, a *fibronectina*, proteína de adesão parece ter um papel chave regulando a proliferação e migração celular e a organização estrutural da matriz cartilágnea já que é responsável pela ligação dos componentes da matriz entre si e com a superfície celular⁴¹, apresentando sítios específicos de ligação para as células (e.g integrinas), colagénio e sulfato de heparano.

Condrócitos

Os condrócitos são pouco abundantes variando, contudo, com a espécie⁴² e têm uma elevada actividade metabólica, sintetizando o colagénio e as macromoléculas de PG, sendo em parte estimulados a manter a reparação normal e a renovação destes componentes, através de uma amplitude normal de forças de carga⁴³, bem como através de factores nutricionais e hormonais.

Os condrócitos encontram-se individualmente ou agrupam-se em conjuntos de duas ou mais células em pequenas lacunas — os condroplastos⁴⁴. Em redor do condrócito encontra-se a matriz pericelular, delimitada por uma cápsula fibrilar compacta na qual se observam fibras de colagénio que se orientam concentricamente aos condrócitos, dotando esta estrutura de uma elevada resistência mecânica⁴⁵. Estes elementos em conjunto tomam o nome de *condrónio*.

Ao microscópio electrónico, a superfície do condrócito apresenta reentrâncias e saliências que facilitam as trocas com a MEC, já que proporcionam uma superfície aumentada, facto de extrema importância para a nutrição dos condrócitos, por estes se encontrarem afastados dos vasos sanguíneos⁴⁶. Os organelos citoplasmáticos que mais se evidenciam no condrócito são o retículo endoplasmático rugoso (RER), responsável pela síntese dos componentes proteicos da substância intercelular orgânica secretada pelas células, e o complexo de Golgi que também participa na produção das macromoléculas da matriz. A quanti-

dade de RER é normalmente considerada como indicador da actividade de síntese proteica na célula¹¹.

O condrócito apresenta variações relacionadas com o tipo de cartilagem, com a sua posição na cartilagem e com a maturidade do tecido. Além da variação morfológica dos condrócitos da superfície para a profundidade, os condrócitos assumem características específicas em cada uma das camadas, que se evidenciam através do maior ou menor desenvolvimento dos organitos celulares.

Metabolismo

O metabolismo condrocitário é preponderantemente do tipo anaeróbio, devido ao consumo negligenciável de O₂ e que pode resultar de dois factos ligados à estrutura cartilágnea, que são os seguintes: reduzido número de células por grama de tecido e a cartilagem ser um tecido avascular¹¹. O metabolismo glicolítico fornece a maior parte de energia para a função secretora dos condrócitos, produzindo lactato na ausência de O₂. O lactato, por sua vez, despoleta a libertação de glucose pelas células da membrana sinovial. O facto de estarem presentes relativamente poucas mitocôndrias, reforça este conceito dos condrócitos obterem, numa extensão considerável, energia a partir da glicólise.

O grande conteúdo fluido da matriz, graças à hidrófilia dos PG, conjuntamente com a pressão osmótica que eles exercem⁵, permite que os nutrientes, gases dissolvidos e resíduos, se difundam rapidamente entre os capilares no exterior da CA (e.g. vasos sanguíneos do pericôndrio) e os condrócitos residentes nas lacunas da matriz cartilágnea. Esta difusão, embora limitada, é adequada à cartilagem, visto os condrócitos funcionarem maioritariamente pelo metabolismo glicolítico.

Osteoartrose

A Osteoartrose (OA) é uma patologia caracterizada por uma deterioração progressiva da cartilagem articular, remodelação do osso subcondral e formação de osteófitos, envolvendo ainda outros componentes da articulação, nomeadamente a membrana sinovial.

Os sinais iniciais de degeneração da CA podem surgir numa zona focalizada da superfície cartilágnea e poderão ampliar-se progressivamente, envolvendo outros compartimentos, induzindo in-

clusive alterações em outras superfícies articulares. A primeira alteração observada consiste na fibri-lhação, com rompimento da rede colagénia, um aumento do conteúdo de água e remodelação do osso subcondral⁴⁷⁻⁴⁹. As fissuras que surgem paralelamente à superfície, posteriormente, podem penetrar verticalmente na cartilagem, atingindo eventualmente o osso subcondral⁵⁰.

Num segundo estágio, os condrócitos respondem às alterações da matriz cartilágnea, aumentando a síntese e degradação das moléculas da matriz, numa tentativa «falhada» de restaurar a estrutura e composição do tecido normal. A primeira resposta metabólica consiste no incremento da taxa de síntese de colagénio do tipo II, a par da degradação das fibrilas de colagénio tipo II pelas colagenases⁵¹. Este enfraquecimento da rede colagénia torna-a incapaz de resistir à expansão volumétrica dos PG, contribuindo muito provavelmente para a hiper-hidratação da CA. Os PG são degradados extensivamente, sendo provavelmente o agregado o PG mais afectado. Além disso, os PG demonstram heterogeneidade molecular, devido a uma nova biosíntese que caracteriza o processo de reparação⁵². O insucesso da resposta condrocitária conduz a uma perda da matriz, a qual se encontra provavelmente relacionada com a «agressão» mecânica do tecido⁴⁷, uma vez que a matriz cartilágnea consiste numa estrutura complexa de interconexões de colagénios, PG e glicoproteínas, cuja síntese, secreção, manutenção e degradação é atribuída aos condrócitos.

Conclusão

Em conclusão, a composição histoquímica da cartilagem, a par da sua ultraestrutura estratificada, garantem que a cartilagem desempenhe eficazmente o seu papel no amortecimento de pressões e na distribuição de forças uniformemente. As variações zonais e topográficas que se observam nos principais componentes, assim como as propriedades dos seus componentes mais importantes, colagénio e proteoglicanos, determinam a integridade da cartilagem⁵³. As interacções entre estes e a água, conferem à cartilagem competências mecânicas de resiliência e rigidez às forças compressivas⁴⁷.

As alterações artrósicas observadas, tais como a perda de proteoglicanos, a ruptura da rede colagénia e um aumento da hidratação, são indutoras

da falência das propriedades biomecânicas da cartilagem, ficando comprometido o funcionamento articular normal.

Correspondência para

M^a Margarida Espanha

Depto. de Desporto e Saúde, Faculdade de Motricidade

Humana, Estrada da Costa, 1495-688

Cruz Quebrada-Dafundo

E-mail: mespanha@fmh.utl.pt

Referências

- Ghadially FN. Fine structure of synovial joints. A text and atlas of the ultrastructure of normal and pathological articular tissues. Butterworths, London. 1986
- Meachim G, Stockwell RA. The matrix. In: Freeman MAR, ed. Adult Articular Cartilage. London: Pitman Medical; 1979: 1-68
- Simon W. Scale effects in animal joints. I. Articular cartilage thickness and compressive stress. *Arthritis Rheum* 1970;13:244-255.
- Ficat C; Ficat P. Le Cartilage Articular de l'Adulte. Structure et Fonction. In *Encyclopedie Medico-Chirurgicale, Appareil Locomoteur*. 14003 A (4), Paris; 1981.
- Mow VC, Ratcliffe A, Poole AR. Cartilage and diarthrodial joints as paradigms for hierarchical materials and structures. *Biomaterials* 1992;13:67-97.
- Kempson GE, Muir H, Pollard C, Tuke M. The Tensile properties of the cartilage of Human Femoral Condyles Related to the Content of Collagen and Glycosaminoglycan. *Biochem Biophys Acta* 1973;297: 456-472.
- Mohamed D. The role of type IX collagen in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Orthop Rev* 1993;12:165-170.
- Martel-Pelletier J, Boileu C, Pelletier J-P, Roughley PJ. Cartilage in normal and osteoarthritis conditions. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:351-384.
- Muir H. The Chemistry of the Ground Substance of Joint Cartilage. In: Sokoloff L, ed. *The Joints and Synovial Fluid*, vol II. New York: Academic Press, 1980: 27-94.
- Stockwell RA, Meachim G. The chondrocytes. In: Freeman MAR, ed. *Adult Articular Cartilage*. London: Pitman Medical; 1979:69-144.
- Ghadially FN. Structure and function of articular cartilage. In: Hasselbacher P, ed. *Clinics in Rheumatic Diseases Vol.7* London:W.B. Saunders Company Ltd, 1981: 3-28.
- Lane JM, Weiss C. Review of articular cartilage collagen research. *Arthritis Rheum* 1975;8:553-562.
- Eyre DR, Wu, JJ, Apon S. Growing family of collagens in articular cartilage: Identification of 5 genetically distinct types. *J Rheumatol* 1987;14:25-26.
- Módis L. Organization of the extracellular matrix: a polarization microscopic approach. Boca Raton: CRC Press; 1991.
- Eyre DR, Wu JJ, Woods P. Cartilage-specific collagens structural studies. In: Kuettner KE, Schleyerbach R, Peyron JG, Hascall VC, ed. *Articular cartilage and osteoarthritis*. New York: Raven Press, 1992: 119-131.
- Sandell LJ, Heinegard D, Hering TM. Cell biology, biochemistry, and molecular biology of articular cartilage in osteoarthritis. In: Moskowitz RW, Altman RD, Hochberg MC, Buckwalter JA, Goldberg VM, ed. *Osteoarthritis - diagnosis and medical/surgical management*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007:73-106.
- Mayne R, von der Mark K. Collagens of Cartilage In: Hall BK, ed. *Cartilage Structure, Function and Biochemistry Vol. 1*. New York: Academic Press, 1983: 181-214.
- Miller EJ. The collagen of joints. In: Sokoloff L, ed. *The joints and synovial fluid Vol. II*. New York: Academic Press, 1978: 27-94.
- Poole AR. Immunology of cartilage. In: Moskowitz RW, Howell DS, Goldberg VM, Mankin HJ, ed. *Osteoarthritis - diagnosis and medical/surgical management*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1992: 155-189.
- Eyre DR, Weiss MA, Wu JJ. Articular cartilage collagen: an irreplaceable framework? *Eur Cell Mater* 2006;12:57-63.
- Sode S, Hambach L, Lissner R et al. Ultrastructural localization of type VI collagen in normal adult and osteoarthritic human articular cartilage. *Osteoarthritis Cartilage* 2002;10:464-470.
- Carney SL, Muir H. The Structure and Function of Cartilage Proteoglycans. *Physiol Rev* 1988;68:858-910.
- Säämänen A-M. Articular cartilage proteoglycans and joint loading. A study in young rabbits and dogs. Thesis. Publications of the University of Kuopio, Medicine, Original Reports, 7: 1-67, Kuopio, 1989.
- Scott, J.E. (1990). Proteoglycan: Collagen Interactions and Subfibrillar Structure in Collagen Fibrils. Implications in the Development and Ageing of Connective Tissues 169:23-35
- Neame PJ. Extracellular matrix of cartilage: proteoglycans. In: Woessner JF, Howell DS, ed. *Joint cartilage degradation. Basic and clinical aspects*. New York: Marcel Dekker Inc, 1993: 109-138.
- Roughley PJ, White, RJ. Dermatan sulphate proteoglycans of human articular cartilage. The properties of dermatan sulphate proteoglycans I and II. *Biochem J* 1989;262:823-827
- Scott PG, Dodd CM. Self-Aggregation of Bovine Skin Proteodermatan Sulphate Promoted by Removal of the Three N-linked Oligosaccharides. *Connect Tissue Res* 1990;24:225-235.
- Roughley PJ, White RJ. Age-related changes in the structure of the proteoglycans subunits from human articular cartilage. *J Biol Chem* 1980;255:217-224.
- Roughley PJ. Articular cartilage and changes in arthritis. Noncollagenous proteins and proteoglycans in the extracellular matrix of cartilage. *Arthritis Res* 2001;3:342-347.
- Monfort J, Tardif G, Reboul P, Mineau F, Roughley P,

- Pelletier J-P, Martel-Pelletier. Degradation of small leucine-rich repeat proteoglycans by matrix metallo-protease-13: identification of a new biglycan cleavage site. *J Arthritis Res Ther* 2006;8:R26.
31. Young RD, Vaughan-Thomas A, Wardale RJ, Duance VC. Type II collagen deposition in cruciate ligament precedes osteoarthritis in the guinea pig knee. *Osteoarthritis Cartilage* 2002;10:420-428.
 32. Grynblas MD, Gahunia HK, Yuan J, Pritzker KP, Hartmann D, Tupy JH. Analysis of collagens solubilized from cartilage of normal and spontaneously osteoarthritic rhesus monkeys. *Osteoarthritis Cartilage* 1994;2:227-234.
 33. Sztrolovics R, Grover J, Cs-Szabo G et al. The characterization of versican and its message in human articular cartilage and intervertebral disc. *J Orthop Res* 2002;20:257-266.
 34. Costell M, Gustafsson E, Aszódi A et al. Perlecan Maintains the Integrity of Cartilage and Some Basement Membranes. *J Cell Biochem* 1999;147:1109-1122.
 35. Bengtsson E, Mörgelin M, Sasaki T, Timpl R, Heinegård D, Aspberg A. The leucine-rich repeat protein PRELP binds perlecan and collagens and may function as a basement membrane anchor. *J Biol Chem* 2002;277:15061-15068.
 36. Lorenzo P, Bayliss MT, Heinegård D. A novel cartilage protein (CILP) present in the mid-zone of human articular cartilage increases with age. *J Biol Chem* 1998;273:23463-23468.
 37. Burton-Wurster N, Borden C, Lust G, Macleod JN. Expression of the (V+C)- fibronectin isoform is tightly linked to the presence of a cartilaginous matrix. *Matrix Biol* 1998;17:193-203.
 38. Rosenberg K, Olsson H, Mörgelin M, Heinegård D. Cartilage Oligomeric Matrix Protein Shows High Affinity Zinc-dependent Interaction with Triple Helical Collagen. *J Biol Chem*, 1998;273:20397-20403.
 39. Oldberg A, Antonsson P, Lindblom K et al. COMP (cartilage oligomeric matrix protein) is structurally related to the thrombospondins. *J Biol Chem* 1992;267:22346-22350.
 40. Yao Z, Nakamura H, Masuko-Hongo K, Suzuki-Kurokawa M, Nishioka K, Kato T. Characterisation of cartilage intermediate layer protein (CILP)-induced arthropathy in mice. *Ann Rheum Dis* 2004;63:252-258.
 41. Dessau W, Sasse J, Timpl R, Jilek F, van der Mark K. Synthesis and extracellular deposition of fibronectin in chondrocyte cultures. Response to the removal of extracellular cartilage matrix. *J Cell Biol* 1978;79:342-355.
 42. Hamerman D, Schubert M. Diarthrodial joints, an essay. *Am J Med* 1962;33:555-590.
 43. Kiviranta I. Joint loading influences on the articular cartilage of young dogs. Quantitative histochemical studies on matrix carbohydrates. Thesis. Publication of the University of Kuopio, Medicine, Original Reports 1987;14:1-91, Kuopio.
 44. Davies DV. Biology of cartilage. *J Bone Joint Surg* 1968; 50:876-878.
 45. Hamerman D, Rosenberg LC, Schubert M. Diarthrodial joints revisited. *J Bone Joint Surg* 1970;52:725-774.
 46. Junqueira LC, Carneiro Y. *Histologia básica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
 47. Buckwalter JA, Mankin HJ, 1997. Articular cartilage II. Degeneration and osteoarthrosis, repair, regeneration and transplantation. *J Bone Joint Surg Am* 1997; 79:612-632.
 48. Mankin HJ, Thrasher AZ. Water content and binding in normal and osteoarthritic human cartilage. *J Bone Joint Surg Am* 1975;57:76-80.
 49. Bank RA, Soudry M, Maroudas A, Mizrahi J, TeKoppele JM. The increased swelling and instantaneous deformation of osteoarthritic cartilage is highly correlated with collagen degradation. *Arthritis Rheum* 2000;43:2202-2210.
 50. Poole R, Guilak F, Abramson S. Etiopathogenesis of Osteoarthritis. In: Moskowitz RW, Altman RD, Hochberg MC, Buckwalter JA, Goldberg VM, ed. *Osteoarthritis - diagnosis and medical/surgical management*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 27-49.
 51. Billingham RC, Dahlberg L, Ionescu M et al. Enhanced cleavage of type II collagen by collagenases in osteoarthritic articular cartilage. *J Clin Invest* 1997;99:1534-1545.
 52. Rizkalla G, Reiner A, Bogoch E, Poole AR. Studies of the articular cartilage proteoglycan aggrecan in health and osteoarthritis. *J Clin Invest* 1992;90:2268-2277.
 53. Buckwalter JA, Mankin HJ. Articular cartilage I. Tissue design and chondrocyte-matrix interactions. *J Bone Joint Surg* 1997;79:600-611.