

C 66408
R13831157/04

R\$18,80

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO
MESTRADO EM FARMACOLOGIA

SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE
TUBARÃO NA OSTEOARTRITE DE JOELHO:
ESTUDO FASE II.

Inácia Gonçalves Simões Lordêllo

FORTALEZA- CEARÁ

2001

D
616.7223
108632
2001
ex. 2

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISILOGIA E FARMACOLOGIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO
MESTRADO EM FARMACOLOGIA

SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE
TUBARÃO NA OSTEOARTRITE DE JOELHO:
ESTUDO FASE II.

Inácia Gonçalves Simões Lordêllo

Dissertação submetida à Coordenação do Curso de Pós- Graduação em Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Farmacologia.

Orientadora: Prof.a Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes

2001



SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE DE JOELHO: ESTUDO FASE II.

Dissertação submetida à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Farmacologia.

Dissertação aprovada em 11 de abril de 2001.

BANCA EXAMINADORA

Prof.a. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes

Prof.a. Dra. Marta Maria das Chagas Medeiros

Prof. Dr. Ronaldo Albuquerque Ribeiro

Dedicatória

Ao meu marido Alessandro, por tornar minha vida
infinitamente feliz.

AGRADECIMENTOS

Ao Senhor meu Deus por tudo o que sou e tenho.

À minha família, minha mãe, meu pai, Alessandro, Messias, Inália, Agostinho, vovó Nilsa.

À minha orientadora Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes.

Aos nossos pacientes.

Aos professores Dr. Odorico Moraes e Dr. Frota Bezerra.

Ao Dr. José Gerardo Paiva, à Dra. Marta Medeiros, aos funcionários do Ambulatório de Reumatologia do Hospital das Clínicas Walter Cantídio.

Aos colegas e amigos da Unidade de Farmacologia Clínica, Flávia, Maria Teresa, Paulo, Gilmara, Ana Paula, Aline, Raquel, Madja, Gina, Edwilson, Amaury, Darla, Neide, Luciana, Ronaldo, Rita.

A todos da Pós Graduação do Departamento de Fisiologia e Farmacologia, ao Coordenador do Curso Dr. Ronaldo Ribeiro, à Sílvia, aos colegas.

Aos professores Dra. Helena Serra Azul, Dra. Glauce Viana, Dr. Rao, Dr. Rui Capaz, Dr. Maurício, Dra. Gerly Anne, Dra. Cléa, Dra. Gisela.

A todos os professores e funcionários do Departamento de Fisiologia e Farmacologia.

À Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

À Unidade de Farmacologia Clínica.

À CAPES e ao CNPq.

Ào PADETEC e à Selachii Produtos Marinhos Indústria e Comércio de Alimentação Ltda.

Ao Laboratório Louis Pasteur.

ÍNDICE

Lista de Abreviaturas	ix
Lista de Figuras	xi
Tabelas de Tabelas	xii
Resumo	xiii
Abstract	xiv
1. INTRODUÇÃO	01
1.1. A Osteoartrite	02
1.1.1. Epidemiologia	02
1.1.2. Etiologia	03
1.1.3. Patogenia	05
1.1.4. Classificação	09
1.1.5. Manifestações Clínicas	10
1.1.6. Tratamento	12
1.2. Possível potencial terapêutico da Cartilagem de Tubarão	21
1.3. Informações técnicas	26
1.4. Objetivos	27
2. METODOLOGIA	29
2.1. População de Pacientes	30
2.2. Critérios de Inclusão	30
2.3. Critérios de Exclusão	31
2.4. Critérios para Suspensão do Tratamento	32
2.5. Tratamento Concomitante	33
2.6. Adesão ao Tratamento	33

2.7. Plano de Estudo	34
2.7.1. Tempo de duração	34
2.7.2. Desenvolvimento do Estudo	34
2.7.3. Seleção dos Pacientes	35
2.7.4. Período de “Wash out”	35
2.7.5. Tratamento investigativo	36
2.7.6. Determinação da Segurança e Tolerabilidade	36
2.7.7. Determinação da Eficácia	37
2.7.8. Fase Ativa do Tratamento	39
2.8. Cronograma de Atividades	41
2.9. Análise Estatística	42
2.10. Aspectos Confidenciais	42
3. RESULTADOS	43
3.1. Tratamento concomitante	44
3.2. Adesão ao Tratamento	45
3.3. Avaliações de Eficácia	45
3.3.1. Impressão Subjetiva do Médico de Resposta ao Tratamento	45
3.3.2. Impressão Subjetiva do Paciente de Resposta ao Tratamento	46
3.3.3. Avaliação da Dor pela Escala Visual Analógica	49
3.3.4. Avaliação da Função Articular pelo Índice de Lequesne	49
3.3.5. Avaliação dos Sinais e Sintomas da Artrose	50
3.3.5. Avaliação da Deficiência Física pelo Questionário de Avaliação de Saúde- HAQ [®]	52
3.4. Avaliações de Segurança e Tolerabilidade	57
3.4.1. Hematologia	57
3.4.2. Bioquímica	58
3.4.3. Sumário de Urina	61
3.4.4. Eletrocardiograma	61

4. DISCUSSÃO	62
5. CONCLUSÕES	78
6. ANEXOS	80
ANEXOS 1- Critérios Diagnósticos da OMS para Artrose de Joelho	81
ANEXOS 2- Escala de Sinais e Sintomas de Artrose	82
ANEXOS 3- Escala Visual Analógica de Dor	83
ANEXOS 4- Índice de Lequesne	84
ANEXOS 5- Classificação Radiológica da Osteoartrite de Joelho	87
ANEXOS 6- Protocolo HAQ [®] -Health Assessment Questionnaire	88
ANEXOS 7- Ficha Clínica	89
ANEXOS 8- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	167
ANEXOS 9- Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	170
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	172

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS	Ácido acetilsalicílico
AH	Ácido hialurônico
AINE's	Antiinflamatórios não esteroidais
AR	Artrite reumatóide
AVC	Acidente vascular cerebral
COX	Cicloxygenase
CT	Cartilagem de tubarão
DAD	Doença Articular Degenerativa
DAL	Drogas de ação lenta
DAOMD	Drogas antiosteoartríticas modificadoras da doença
DSAL	Drogas sintomáticas de ação lenta
ESSA:	Escala de Sinais e Sintomas de Artrose
EVA	Escala Visual Analógica
FGF	Fator de crescimento dos fibroblastos
FGFB	Fator de crescimento dos fibroblastos básico
FH	Fração hidrossolúvel
GA	Glicosamina
GGT	Gama glutamil transferase
HAQ	Health Assesment Questionaire
5-HPETE	Ácidos hidroxiperoeicosatetraenóicos
IDP	Índice de Deficiência Padrão
IFD	Interfalangianas distais
IFP	Interfalangianas proximais
IGF-1	Fator de crescimento insulina like
IL-1	Interleucina 1
LTA ₂	Leucotrieno tipo E ₂
LTB ₂	Leucotrieno tipo E ₂
LTC ₂	Leucotrieno tipo E ₂
LTD ₂	Leucotrieno tipo E ₂
LTE ₂	Leucotrieno tipo E ₂
MMP	Metaloproteinases
NO	Óxido Nítrico
OA	Osteoartrite
OAJ	Osteoartrite de joelho

LISTA DE ABREVIATURAS

OMS	Organização Mundial da Saúde
PGE ₂	Prostaglandinas do tipo E ₂
PGF ₂	Prostaglandinas do tipo F ₂
PGG ₂	Prostaglandinas do tipo G ₂
PGH ₂	Prostaglandinas do tipo H ₂
PLA ₂	Fosfolipase A ₂
SC	Shark cartilage
SCd	Sulfato de condroitina
SSS	Symptoms and Signs Scale
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF- α	Fator de necrose tumoral α
TGF- β	fator transformador do crescimento β
TXA ₂	Tromboxano A ₂
TXB ₂	Tromboxano B ₂
VAS	Visual Analogic Scale

LISTA DE FIGURAS

FIGURA	PÁGINA
1. Fisiopatologia e abordagem farmacológica da Osteoartrite	20
2. Impressão subjetiva do médico de resposta ao tratamento	47
3. Impressão subjetiva do paciente de resposta ao tratamento	48
4. Escala de Sinais e Sintomas de Artrose (ESSA)	51
5. Percentuais de pacientes sem incapacidade severa e com incapacidade severa	54
6. Questionário de Avaliação de Saúde- HAQ	55

LISTA DE TABELAS

TABELA	PÁGINA
1. Manejo terapêutico dos pacientes com osteoartrite	13
2. Cronograma de avaliações	41
3. Caracterização demográfica no Pré- estudo	44
4. Escores da intensidade de dor pela Escala Visual Analógica- EVA	49
5. Índice de Lequesne	50
6. Questionário de Avaliação de Saúde- HAQ	56
7. Exames hematológicos dos 20 pacientes tratados com Cartilagem de Tubarão 3 g/dia durante 16 semanas	59
8- I. Exames bioquímicos dos 20 pacientes tratados com Cartilagem de Tubarão 3 g/dia durante 16 semanas	60
8- II. Exames bioquímicos dos 20 pacientes tratados com Cartilagem de Tubarão 3 g/dia durante 16 semanas	61

Dissertação de Mestrado

Segurança e eficácia da Cartilagem de Tubarão na osteoartrite de joelho: Estudo fase II.

Orientadora: Maria Elisabete Amaral de Moraes

Abril 2001

Inácia Gonçalves Simões Lordêllo

RESUMO

A osteoartrite (OA) é a moléstia reumática mais comum. É uma doença eminentemente articular caracterizada por: degeneração da cartilagem articular, hipertrofia óssea marginal e mudanças da membrana sinovial. É acompanhada de dor e rigidez articular principalmente após atividade prolongada. Os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) são os fármacos mais utilizados no tratamento sintomático da OA. Produtos como a cartilagem de tubarão (CT) vêm ganhando popularidade crescente entre pacientes com desordens inflamatórias crônicas e imunes. Os efeitos antiangiogênicos, antiinflamatórios e analgésicos da CT têm sido demonstrados em estudos experimentais e clínicos, porém com resultados variáveis. O objetivo desse estudo foi avaliar o possível potencial terapêutico, bem com a segurança e a tolerabilidade (tolerância ou toxicidade) de 3g ao dia da CT em pacientes com osteoartrite de joelho (OAJ) por 16 semanas. Concluíram o estudo 20 pacientes de 40 a 80 anos (média $57,7 \pm 7,79$) com diagnóstico de OAJ de acordo com os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. As avaliações clínicas e laboratoriais foram efetuadas previamente ao estudo (pré estudo), após 2, 4, 8, 12, 16 semanas de tratamento e uma semana após o encerramento do estudo (pós estudo). Os pacientes não apresentaram alterações clínicas ou laboratoriais significativas. De acordo com o índice radiológico de OA, 4% dos pacientes apresentavam Grau I; 14%, Grau II; 68%, Grau III e 14%, Grau IV. Cerca de 75% da amostra apresentou adesão de 100% ao tratamento. A EVA de dor e o Índice de Lequesne mostraram valores estatisticamente diferentes na 12^a ($50,63^* \pm 24,07$; $11,73^* \pm 1,10$), 16^a ($49,33^* \pm 25,77$; $11,17^* \pm 1,31$) semanas de tratamento e no pós estudo ($54,21^* \pm 25,46$; $12,18^* \pm 0,98$), respectivamente, quando comparados ao pré estudo ($66,84 \pm 19,74$; $14,18 \pm 0,73$). Os escores da capacidade funcional medida pelo HAQ (Health Assessment Questionnaire) apresentaram reduções significantes na 16^a semana de tratamento ($1,30^* \pm 0,15$) e no pós estudo ($1,35^* \pm 0,10$) quando comparados ao pré estudo ($1,56 \pm 0,07$). A Escala de Sinais e Sintomas da Artrose (ESSA) também demonstrou redução comparada à linha de base da 2^a à 16^a semana de tratamento. A CT Selachii foi bem tolerada e segura, porém não apresentou eficácia no controle dos sinais e sintomas da OAJ quando administrada na dose de 3g ao dia.

Dissertation of Master's degree

Safety and efficacy of the Shark Cartilage on knee osteoarthritis:
Phase II study.

Supervisor: Maria Elisabete Amaral de Moraes

April 2001

Inácia Gonçalves Simões Lordêllo

ABSTRACT

Osteoarthritis (OA) is the most common rheumatic disease. It is a joint disease characterized by degeneration of the articular cartilage, hypertrophy of the bone at the margins, and changes in the synovial membrane. Pain and stiffness accompany it, particularly after prolonged activity. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are used for the symptomatic treatment of osteoarthritis. Products as the shark cartilage (SC) are growing popular among patients with chronic and inflammatory disorders. The SC anti-angiogenic, anti-inflammatory and analgesic activities have been demonstrated in clinical trials with a variety of results. The aim of this study was to evaluate the possible therapeutic potential, safety, tolerability (tolerance or toxicity) of 3g per day of SC in patients with knee OA for 16 weeks. 20 patients with ages between 40 and 80 years (media 57.7 ± 7.79) and diagnosed with OA, as assessed by clinical and laboratory test evaluations in accordance with the inclusion and exclusion criteria (pre-established), concluded the study. Clinical and Laboratory test evaluations were accomplished before the beginning of the study, after 2, 4, 8 and 16 weeks of treatment and one week after the end of the study. The patients did not show significant changes in clinical or laboratory test evaluations. In accordance with the radiological index of OA, 4% of the patients were in level I; 14% were in level II; 68% were in level III and 14% in level IV. 75% of the sample presented 100% of adherence to the treatment. The VAS (Visual Analogic Scale) of pain and the Index of Lequesne showed significant changes from baseline (66.84 ± 19.74 ; 14.18 ± 0.73) in the 12th week ($50.63^* \pm 24.07$; $11.73^* \pm 1.10$), 16th week ($49.33^* \pm 25.77$; $11.17^* \pm 1.31$) and in the post study ($54.21^* \pm 25.46$; $12.18^* \pm 0.98$) respectively. The HAQ (Health Assessment Questionnaire) presented reduction compared to the baseline (1.56 ± 0.07) in the 16th week ($1.30^* \pm 0.15$) and in the post study ($1.35^* \pm 0.10$). The SSS (Symptoms and Signs Scale) also showed reduction compared to the baseline of the 2nd week to the 16th week. The SC *Selachii* was well tolerated and safe, however it did not show efficacy in control of signs and symptoms of OA when administered in the dosage of 3g per day.

INTRODUÇÃO

É a decisão, geralmente, não planejada, de interromper a gravidez antes de o feto atingir o estágio de viabilidade. A maior incidência de abortos espontâneos ocorre nos primeiros meses da gestação, especialmente em mulheres com idade de 35 anos ou mais. Segundo Prado (1986):

Aborto espontâneo é a perda de um embrião ou feto antes de atingir o estágio de viabilidade.

Segundo Prado (1986), a incidência de abortos espontâneos varia de 10% a 20%.

1. INTRODUÇÃO

1.1. A OSTEOARTRITE

1.1.1. Epidemiologia

Artrite é a principal doença incapacitante que afeta adultos e idosos, sendo a osteoartrite (OA) a sua apresentação mais comum (Lawrence, 1998; Arthritis, 1994). A osteoartrose ou osteoartrite (OA) é uma moléstia crônica que acomete as articulações sinoviais, principalmente, aquelas submetidas à carga, caracterizando-se basicamente por alterações degenerativas da cartilagem articular e reação óssea hipertrófica secundária.

É a doença reumática mais comum, e apresenta distribuição universal. Estudos em autópsias demonstraram que a OA já começa em torno de 20 anos de idade. A maior incidência de seu início sintomático ocorre no período da menopausa em mulheres (média de 50 anos), e, nos homens, após os 60 anos, sem variações raciais (Prado, 1999).

A prevalência das artrites, particularmente da OA, aumenta diretamente com idade. Aos 60 anos, cerca de 100% da população têm mudanças histológicas degenerativas na cartilagem do joelho, mais de 80% têm alterações radiológicas em pelo menos uma articulação, aproximadamente 40% referem sintomas, e 10% apresentam limitação da atividade física pela doença (Lawrence, 1998).

Pelo fato de ser tão comum, a osteoartrite é vista, às vezes, como uma consequência inevitável do envelhecer. Apesar do importante impacto social, não existe, até hoje, um consenso a respeito da patogênese, do tratamento e das estratégias preventivas para a osteoartrite.

1.1.2. Etiologia

O evento inicial do processo ainda é desconhecido. Mas acredita-se que uma plethora de fatores parece ter papel certo no desenvolvimento da doença e suas conseqüências álgica e incapacitante. A identificação de fatores de risco para OA representa um progresso significativo.

Desgaste mecânico, idade, obesidade, fraqueza muscular e predisposições genéticas são apontados como principais causadores da OA. Como estes itens se relacionam e o mecanismo preciso pelo qual eles resultam em OA não está claro (Felson, 1988; Felson, 1990).

Etiologicamente, o *uso e o desgaste* isolados ou associados a outros riscos determinam OA invariavelmente. Os microtraumatismos repetidos no osso subcondral levam a alterações na capacidade de absorver forças longitudinais de impacto articular, com a degeneração da cartilagem. Uma história anterior de trauma é fator de risco para OA (Felson, 1998; Roos, 1995; Roos, 1998).

Roos e Adalberth acompanharam, durante 21 anos, 107 pacientes submetidos à meniscectomia e detectaram um risco relativo de 14 para OA (Roos, 1998). A idade pode aumentar o risco de OA de joelho após qualquer evento traumático. Comparando pacientes de faixas etárias diferentes, achados característicos de OA foram detectados precocemente naqueles com danos no menisco (Roos, 1995).

O *envelhecimento* reduz a agregação de proteoglicanos e promove o afrouxamento do colágeno tipo II. Embora o número e a função dos condrócitos sejam preservadas na cartilagem em envelhecimento, a agregação dos proteoglicanos pode diminuir. Esta anormalidade compromete a capacidade da

cartilagem articular de dissipar as forças de sobrecarga, associado a isso o stress mecânico repetitivo pode separar a rede de colágeno.

A *obesidade* também está implicada aumentando o stress sobre as articulações que sustentam peso, como os joelhos. Idade e obesidade são os fatores de risco mais importante para OA de joelho, particularmente em mulheres. Esta associação de risco não se aplica apenas para jovens, mas também para adultos mais velhos (Felson, 1997). Felson e Zhang calcularam que a supressão da obesidade representa uma redução na incidência de OA sintomática de 26% para 52% nos homens, e, de 28% para 53%, nas mulheres (Felson, 1998).

Muitos estudos relatam a associação entre aumento de peso e desenvolvimento da OA em mulheres. Há uma correlação negativa significativa entre o peso corporal e a força do quadríceps. O aumento de peso não é acompanhado de aumento da força muscular, sendo esse um papel importante na gênese da OA, pelo menos em mulheres (Slemenda, 1998).

Recentes estudos sugerem que a fraqueza muscular reduz a propriocepção e causa frouxidão ligamentar com varum-valgum que resultam em OA (Pai, 1997). Em um estudo com pacientes acima de 65 anos, a fraqueza do músculo quadríceps foi associada a alterações radiográficas e OA sintomática (Slemenda, 1997).

As *neuropatias* alteram o tônus muscular que modula as forças de impacto articular. Qualquer alteração proprioceptiva pode resultar em tônus muscular anormal, e em transferência de forças anormais para a articulação (Pai, 1997).

Há também envolvimento de *fatores genéticos*. Estes são exemplificados, especialmente, no desenvolvimento da artrite erosiva das articulações

interfalangianas, e pelo defeito no gene do colágeno tipo II, o que permite a degeneração precoce deste colágeno (Holderbaum, 1999).

Os *fatores inflamatórios* estão representados pelos depósitos de imunoglobulinas e complemento encontrados na cartilagem articular de pacientes com OA. O achado sugere a participação de fatores antigênicos da cartilagem exposta na gênese de uma resposta inflamatória. As *doenças por depósito* participam com acúmulo de substâncias na matriz cartilaginosa, com lesão direta dos condrócitos e comprometimento da matriz em dissipar forças de sobrecarga.

Finalmente, alguns dados intrigantes sugerem que a dieta pode influenciar a taxa de progressão da OA. Estudos de McAlindon e colaboradores demonstraram uma redução no risco de progressão radiográfica da OA, mas não na incidência da doença, em indivíduos com ingestão elevada ou mediana de vitamina C ou D. Notável também foi a redução da dor articular nos indivíduos com maior consumo de vitamina C. Achados semelhantes foram observados nas pacientes em uso de estrógenos na pós-menopausa (McAlindon, 1996; McAlindon, 1997). Hábitos dietéticos saudáveis podem implicar em baixo risco de progressão da doença por muitas razões. Obviamente, estes resultados precisam de estudos adicionais.

1.1.3. Patogenia

A cartilagem articular é uma estrutura resistente e elástica, funcionando como amortecedor de cargas e protegendo, assim, o osso subjacente. Dentre os vários componentes da matriz cartilaginosa, destacam-se o colágeno e os proteoglicanos, sulfato de condroitina 4, sulfato de condroitina 6 e queratosulfato, responsáveis pela retenção de água na cartilagem.

A OA é caracterizada por uma seqüência de alterações ósseas e cartilagenosas. Há fibrilação e perda de cartilagem articular, hipertrofia óssea subcondral adjacente, formação de osteófitos, mudanças sinoviais com áreas de sinovite e hipertrofia, e aumento da espessura da cápsula articular (Buckwalter, 1997).

No passado, as mudanças estruturais da cartilagem foram atribuídas a alterações resultantes do uso prolongado, e a doença foi designada como doença articular degenerativa (DAD). Uma razão, à tendência em considerar a OA como uma DAD, é o fato do peso suportado pelas articulações ser muito severo em áreas da cartilagem que recebem a maior tensão mecânica.

A patobiologia da OA é mais complicada que um simples envelhecimento ou desgaste articular. A cartilagem é um tecido metabolicamente ativo que apresenta condições anabólicas e catabólicas aumentadas no desenvolvimento da doença (Pelletier, 1984).

A maioria das proteínas produzidas pelos condrócitos parece estar aumentada na OA. O aumento da atividade catabólica é causada pelos maiores níveis de várias metaloproteinases (MMP), inclusive MMP- 1, 2, 8, 9, e 13, e da enzima agrecanase, responsável primariamente pela agregação dos proteoglicanos presentes na cartilagem (Tortorella, 1999).

Na OA, esses proteoglicanos são destruídos pela ação de enzimas liberadas dos condrócitos, principalmente a catepsina D. Há desidratação da cartilagem, perda da sua elasticidade e de sua capacidade de suportar o stress físico sob o qual é constantemente submetida. Como conseqüência, a cartilagem sofre um processo de fissuramento ou “rasgamento”.

O osso subcondral é exposto a tensões elevadas. Em resposta, ocorre aumento da atividade proliferativa com a progressão da resposta inflamatória produzindo, mais adiante, esclerose subcondral e osteófitos marginais (Prado, 1999).

As citocinas interleucina 1 (IL-1) e fator de necrose tumoral α (TNF- α) são os principais mediadores da atividade catabólica dos condrócitos. Na fase de reparo, a lesão também leva à estimulação da replicação de condrócitos e ao aumento da síntese de proteoglicanos. O fator transformador do crescimento β (TGF- β) e o fator de crescimento dos fibroblastos (FGF) estão implicados nas reações anabólicas que podem levar à regressão ou, pelo menos, à estabilização do processo “degenerativo” da cartilagem.

Por fim, os processos de reparo ficam sobrecarregados. O colágeno sofre alterações progressivas, a cartilagem apresenta tumefação e a concentração dos proteoglicanos diminui. A perda dos proteoglicanos leva ao comprometimento da elasticidade da cartilagem e à transmissão de forças cada vez mais anormais aos condrócitos. Além disso, a esclerose subcondral também causa transmissão de maiores forças de sobrecarga articular aos condrócitos (Myers, 1997).

Os processos de reparo e síntese neutralizam os destrutivos até um certo ponto da evolução da doença. Na agressão inicial, a lesão dos condrócitos leva à liberação de proteases neutras e colagenases e à degradação da matriz da cartilagem. Os condrócitos parecem ser responsáveis pelo próprio desarranjo da matriz cartilaginosa, e os primeiros sinais de degradação surgem em torno das camadas superficiais da cartilagem. Embora estas células tentem reparar os danos, há uma perda líquida da matriz cartilaginosa na OA.

A incapacidade de reparo da matriz é atribuída a um nível inadequado de proliferação celular. Áreas praticamente destituídas de células são vistas

adjacentes aos agrupamentos de condrócitos. Esta perda celular é relacionada a uma resposta mitogênica reduzida associada à idade (Guerne, 1995).

Não é conhecido qualquer papel de senescência celular ou capacidade proliferativa no desenvolvimento ou progressão da doença. Um recente trabalho sugeriu a morte da célula apoptótica na OA, o que pode ser importante no declínio do número celular da cartilagem (Blanco, 1998).

O reparo inadequado da matriz danificada pode ser resultado de uma resposta diminuída à produção de fatores de crescimento da cartilagem. Na OA, os níveis de IGF-1 estão aumentados na cartilagem (Middleton, 1992), mas seus condrócitos parecem ser menos responsivos ao IGF-1 quando comparados ao tecido normal (Dore, 1993).

Os níveis de citocinas inflamatórias como IL-1 estão aumentados na OA, sendo um importante estímulo ao catabolismo com inibição do anabolismo. Se a responsividade celular às citocinas, como IL-1, é mantida, enquanto aos fatores de crescimento, como IGF-1, é perdida, há um desequilíbrio no reparo celular com predomínio dos efeitos catabólicos.

Mudanças no osso subcondral podem ser importantes no patogênese da OA. Apesar da redução idade- relacionada da massa óssea global, o espessamento do osso subcondral é um achado relacionado à OA (Carlson, 1996; Bailey, 1997). O osso mais espesso e duro pode transmitir tensão adicional à cartilagem articular, resultando em fracasso mecânico e exacerbação do dano (Radin, 1972).

Há muitas discussões se OA inicia-se com mudanças no osso subcondral ou na cartilagem (Bailey, 1997). A resposta pode depender das circunstâncias nas quais a OA desenrolou-se. A importância do osso subcondral no desenvolvimento da OA foi discutida em um recente estudo. Dieppe e colaboradores observaram

que o rastreamento ósseo com tecnécio, em certas regiões, pode prever a progressão da doença (Dieppe, 1993).

Mudanças relacionadas ao envelhecimento resultam em suscetibilidade a danos e diminuição da capacidade de reparo. Os processos que conduzem à OA são desencadeados mais cedo, antes das manifestações clínicas. Fatores múltiplos como peso, estabilidade articular, força muscular e predisposição genética influenciam a taxa que as mudanças envelhecimento- relacionadas resultam no desenvolvimento e progressão de doença.

A doença permanece assintomática até um dano suficiente afetar as estruturas capazes de produzir dor e resultar em mudanças na função articular. Um nível adicional de complexidade é somado aos fatores físico, psicológico e sociológico, que contribuem ao desenvolvimento da dor e da inatividade. O resultado é uma doença heterogênea e multifatorial, na qual os sintomas não se correlacionam com a patologia visualizada na radiografia.

1.1.4. Classificação

A OA pode ser classificada em primária ou secundária. A doença primária ou idiopática é considerada quando não há nenhum fator desencadeante conhecido. A osteoartrite primária caracteriza-se por acometer articulações periféricas ou da coluna- apófise espinhal ou junta intervertebral, de forma generalizada e com características inflamatórias crônicas.

A doença secundária está associada a outros distúrbios claramente manifestos ou não. Inúmeras condições estão relacionadas à OA: “overuse”; trauma agudo ou crônico; doenças do colágeno, como artrite reumatóide e lúpus eritematoso sistêmico; doenças metabólicas e ou endócrinas como a osteoporose, doença de Wilson, diabetes mellitus e hemocromatose; doenças neurológicas,

como doença de Charcot e tabes dorsalis; doenças por deposição de cristais, como condrocalcinose e gota.

Algumas alterações articulares também podem levar à OA. *Geno varum* e valgo, obesidade, fratura, necrose asséptica, infecção articular, epifisiólise, lesões menisco- ligamentar, displasias congênitas do quadril, injeção intra-articular de corticosteróides, entre outras podem resultar precoce ou tardiamente em OA (Dieppe, 1998).

1.1.5. Manifestações Clínicas

A osteoartrite tem evolução variável em função do tempo e pode afetar simultânea ou sucessivamente diferentes articulações. Joelhos, quadris, primeiras articulações metatarsofalangianas e, menos freqüentemente, pequenas articulações das mãos, interfalangianas distais (IFD) e proximais (IFP), coluna cervical e lombar podem ser acometidos, sendo o joelho mais freqüentemente envolvido. É uma doença eminentemente articular sem alterações sistêmicas (Brand, 1997; Moskowitz, 1993).

As principais manifestações clínicas são: dor e sinais flogísticos. A dor é do tipo mecânica, de início gradual, contínua, principalmente ao iniciar os movimentos, melhorando com o repouso. Os sinais flogísticos são discretos e surgem na fase mais tardia da doença.

Nas articulações periféricas, com a evolução da doença podem surgir outras manifestações. São sinais da OA: *rigidez pós repouso* com duração inferior a 30 minutos e limitações de mobilidade; *crepitação ao movimento* que pode ser ouvida ou palpada, a crepitação é causada por incongruências superficiais na articulação; *redução da amplitude articular* devido a dor e ao desuso.

As *desaxiações*, com angulação articular em valgo (lateral) ou em varo (medial) podem surgir numa fase mais avançada da doença. Pode ocorrer também *aumento ósseo flagrante e subluxação articular* na doença grave. Nas articulações da mão, o aumento articular é especificamente chamado de nódulos de Heberden (IFD) e Bouchard (IFP). *Efusão articular* com recorrência e duração variável, acompanhada de edema de partes moles contribui paulatinamente na imobilidade ou invalidez da articulação afetada.

A dor da OA é freqüentemente descrita como profunda e localizada na articulação envolvida. Tipicamente, a dor agrava-se com o uso articular e melhora ao repouso, mas, na progressão da doença, pode tornar-se persistente, noturna e interferir com o sono.

Uma vez que a cartilagem não tem terminação nervosa, a dor articular origina-se de outras estruturas. Em alguns pacientes pode ser devido ao estiramento das terminações nervosas do periósteo que cobrem os osteófitos. Em outros casos, a dor pode se originar de microfraturas do osso subcondral ou hipertensão medular causada por alteração do fluxo sanguíneo devido ao espessamento da trabécula subcondral.

Espasmo muscular e instabilidade articular podem estirar a cápsula articular e também podem ocasionar dor. Em alguns pacientes, a dor articular pode decorrer da inflamação da sinóvia e, em outros, ocorrer na ausência deste processo. Mesmo na ausência de sinovite, a dor pode ser aliviada com o uso de drogas antiinflamatórias, consistente com o fato que estas drogas tem ação analgésica independente de seus efeitos antiinflamatórios (Brand, 1997; Howell, 1993; Schnitzer, 1996).

O diagnóstico da OA é baseado na história clínica associada ao exame físico, achados laboratoriais e radiológicos. Os achados laboratoriais estão no líquido

sinovial, que apresenta-se ligeiramente turvo, sem cristais e número de leucócitos discretamente inflamatório (< 2.000 células/ μl e $< 25\%$ de neutrófilos).

Os achados radiológicos são comuns em pacientes acima de 40 anos. Tanto aqueles clinicamente acometidos quanto os assintomáticos podem apresentar: estreitamento do espaço articular, esclerose subcondral, osteófitos marginais e cistos subcondrais (Moskowitz, 1993).

1.1.6. Tratamento

A terapêutica consiste em prevenir o dano à cartilagem, reduzir a progressão dos casos já estabelecidos, aliviar a dor, melhorar as condições de vida e preservar a função articular minimizando os fatores deletérios (Tabela 1). Ainda não há medicamento eficaz no controle da progressão dos sintomas.

Atualmente, o tratamento da OA continua sendo sintomático (ACR, 1995). O quadro clínico responde ao repouso, à reabilitação, ao apoio psicológico e ao tratamento com antiinflamatórios e analgésicos durante os períodos com dor. Quando as alternativas clínicas falharem, é recomendada a cirurgia ortopédica com artroplastia total objetivando aliviar a dor, corrigir as deformidades e melhorar a amplitude dos movimentos (Prado, 1999; Marques, 1997; Hochberg, 1995).

Na OA discreta ou moderada, analgésicos como o acetaminofeno são frequentemente efetivos em doses moderadas a altas. Devem ser evitados opióides, embora o propoxifeno possa ser útil nos casos graves, para tratamento da dor associada a exacerbações da doença.

Os antiinflamatórios não-esteroidais (AINE's) são os fármacos mais utilizados, sendo o ácido acetilsalicílico (AAS), o mais antigo. Os AINE's

reduzem a inflamação e a dor, e melhoram a mobilidade da articulação afetada. O alívio da dor é atingido com doses baixas a moderadas.

Tabela 1. Manejo terapêutico dos pacientes com osteoartrite.

✓ Terapia não farmacológica

Educação do paciente

Acesso aos profissionais de saúde

Perda de peso (se sobrepeso)

Reabilitação física: Exercícios supervisionados

Fortalecimento da musculatura

Uso de muletas

Terapia ocupacional: Proteger a articulação e mantê-la em repouso

Exercícios aeróbios

✓ Terapia farmacológica

Analgésicos não opióides (ex.: acetaminofeno)

AINE's

Analgésicos tópicos (ex.: capsaicina e cremes salicilatos)

Analgésicos opióides (ex.: propoxifeno, codeína, oxicodona)

Corticosteróide intra-articular

Viscossuplementação com ácido hialurônico e derivados

Drogas sintomáticas de ação lenta: diacereína, cloroquina e hidroxicloroquina

Entretanto, existem casos, como a doença avançada de joelho e quadril, onde a resposta ao tratamento com AINE's e outras medidas terapêuticas são insatisfatórios, havendo necessidade de intervenção cirúrgica. Além disso, os AINE's apresentam eventos adversos gastrointestinais, renais e discrasias sangüíneas que têm limitado seu uso, principalmente, em pacientes idosos, requerendo cuidadosa monitorização durante a terapia.

Os corticosteróides são outra alternativa, porém com uso restrito aos casos com sinais de sinovite e rebeldes ao tratamento. Os esteróides orais não são úteis

no tratamento da OA, mas as administrações intra-articulares podem ser temporariamente benéficas em exacerbações. Deve-se evitar o abuso, pois essas drogas aceleram a degeneração articular. Além disso, doses elevadas e ou crônicas estão envolvidas com uma variedade de afecções mórbidas.

Em 1994, o conceito de “drogas de ação lenta” (DAL) na OA foi apresentado e aprovado pela conferência WHO/ILAR. Sendo, então, sugerida a subdivisão das DAL em drogas sintomáticas de ação lenta (DSAL) e drogas antiosteoartríticas modificadoras da doença (DAOMD). As DSAL foram definidas como aquelas sem efeitos analgésicos imediatos e início retardado de eficácia e benefícios. Já as DAOMD permanecem desconhecidas, uma vez que drogas capazes de modificar a evolução da OA ainda não foram demonstradas até os tempos atuais (Lequesne, 1994).

Por algum tempo, foi dada pouca atenção aos fármacos com mecanismos de ação que diferiam dos analgésicos, AINE's e corticosteróides para aliviar a dor e a incapacidade na osteoartrose. Este fato estava amplamente baseado nas preocupações acerca da qualidade dos experimentos envolvendo estes agentes.

Recentemente, houve considerável progresso na elucidação dos métodos utilizados nesses experimentos, uma vez que diversos manuais e recomendações para testar drogas de ação lenta foram publicados nos últimos anos. Os benefícios e as propriedades dos novos agentes sobre os sintomas e sinais da OA foram mais claramente estabelecidos, uma vez que eles foram demonstrados utilizando-se instrumentos validados.

A avaliação dos efeitos da Diacereína pode ser proposta como um exemplo chave. Diversos estudos randomizados, duplo-cego, controlados por placebo ou AINE's mostraram que o tratamento com a Diacereína reduz significativamente tanto a dor quanto a incapacidade na OA.

A Diacereína é um inibidor de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1, e da síntese de proteases e radicais livres de oxigênio. Especificamente desenvolvida para o tratamento da OA, a Diacereína possui um mecanismo de ação diferente dos AINE's e outros analgésicos conhecidos.

Este fármaco é considerado uma droga sintomática de ação lenta. Seu início de ação é retardado de 2 a 4 semanas quando comparado aos AINE's, porém a intensidade de redução da dor é a mesma durante todo o tratamento. Posteriormente, há persistência da diminuição da dor após a descontinuação do fármaco, o que indica a existência de um efeito residual.

A adição de Diacereína ao tratamento tradicional da OA reduz significativamente o consumo de analgésicos e AINE's, a frequência de fisioterapia e as injeções intra-articulares comparada ao tratamento clássico isolado. Além disso, a maioria dos componentes do questionário da Qualidade de Vida melhora significativamente com a adição da Diacereína (Dieppe, 1998; Brand, 1997, Skare, 1999).

Mais recentemente, as drogas antiosteoartríticas foram classificadas como agentes modificadores dos sintomas ou agentes modificadores da estrutura (GREES, 1996). A maioria dos compostos classificados como drogas sintomáticas de ação lenta (DSAL) ou agentes modificadores dos sintomas da OA são moléculas fisiológicas presentes na cartilagem articular.

Incluem-se entre essas moléculas fisiológicas: sulfato de condroitina, disponível para administração oral, sulfato de galactosamino- glicuronoglican (Matrix[®]), para uso intramuscular (Rovetta, 1991), e o ácido hialurônico, administrado intra-articular (Jones, 1995). Para a administração oral, esses últimos possuem mecanismo de ação e modelo farmacocinético ainda não completamente elucidado (Burkhard, 2000).

Na OA, o ácido hialurônico está comprometido. Esta substância é responsável pelas propriedades reológicas (viscosidade e elasticidade) do líquido sinovial, as quais são criticamente importantes na proteção da cartilagem articular. Faz sentido do ponto de vista fisiológico, tentar recuperar ou até mesmo aumentar as propriedades reológicas do líquido sinovial na OA. Este tratamento é chamado viscosuplementação.

O ácido hialurônico (AH) é uma molécula linear que rapidamente se degrada na articulação. Adicionalmente, a maioria das preparações com AH não são grandes suficiente para garantir a sua permanência e suas propriedades reológicas no líquido sinovial.

Uma alternativa a essa limitação foi a síntese dos hylans. O AH submetido a ligações cruzadas leva à formação do hylan G-F20, um viscosuplemento ideal na teoria. O “cross-linking” é responsável por uma molécula de alto peso e mais resistente à ruptura, além de possuir propriedades tão boas quanto o AH (Adams, 1995).

A administração intra-articular de hylan G-F20 demonstrou segurança e benefícios clínicos aceitáveis superior ao uso contínuo com AINE's. O hylan G-F20 foi estatisticamente superior inclusive quando comparado ao AH. Em relação aos efeitos adversos, os pacientes tratados com hylan G-F20 desenvolveram reações semelhantes ao placebo (Adams, 1995).

A viscosuplementação com ácido hialurônico ou hylan G-F20 em pacientes com OA do joelho tem sido, recentemente, descrita como opção terapêutica viável, principalmente em pacientes sem achados radiológicos grau IV, doença muita avançada. Os derivados do ácido hialurônico, hoje, correspondem a categoria de “outros medicamentos” para tratamento da OA estabelecido e aprovado pelo Food and Drug Administration (U. S. FDA, 2001).

Esses fármacos não modificam a resposta biológica ou a evolução da doença. Também não atuam como os inibidores de ciclo-oxigenase 2, os AINE's. Eles mimetizam o ácido hialurônico promovendo lubrificação articular, enquanto permitem o movimento flexível e a atenuação algica (U. S. FDA, 2001).

Um outro fármaco sugerido como droga sintomática de ação lenta (DSAL) ou agente modificador dos sintomas da OA é o sulfato de condroitina (SCd). Seu uso, porém, ainda é controverso. O SCd é um dos glicosaminoglicanos com ações fisiológicas fundamentais na matriz cartilaginosa.

Pesquisas recentes têm demonstrado que o sulfato de condroitina desempenha um papel importante no processo fisiopatológico de síntese de proteoglicanos, agregante do colágeno da cartilagem, e ácido hialurônico. Além disso, o SCd inibe as enzimas proteolíticas que danificam a cartilagem. Níveis elevados de condroitina indicam um prognóstico favorável na artrite (Burkhardt, 1987)

Há estudos que demonstram a possibilidade de absorção intestinal do SCd, inclusive superior a 12% (Dawes, 1989; Conte, 1995). Estudos farmacodinâmicos revelam propriedades antiinflamatórias do SCd *in vitro*, mas em doses superiores à empregada na terapia humana (Bassler, 1992).

Em pesquisas envolvendo seres humanos, o SCd promoveu alterações na concentração dos proteoglicanos do líquido sinovial. Resta saber se esse é o mecanismo responsável por seus efeitos clínicos, uma vez que ele seria supostamente uma DSAL, ou seja, sem efeitos analgésicos imediatos e início retardado de eficácia e benefícios (Conte, 1991).

Uma metanálise dos ensaios clínicos controlados para avaliar a eficácia do SCd no tratamento da OA demonstrou evidências de eficácia. Este agente quando

comparado ao placebo reduziu a dor e melhorou a função articular de pacientes tratados por mais de 120 dias. Os autores selecionaram apenas 7 estudos que preenchiam os critérios de inclusão para uma metaanálise, nos quais um pequeno número de pacientes foram acompanhados e nenhuma dose de SCd foi determinada- as doses variaram de 2000 mg a 800 mg/dia (Burkhard, 2000).

Belamy e colaboradores demonstraram que o SCd foi superior ao placebo em muitos aspectos. Houve melhora do Índice algofuncional de Lequesne, da dor, do consumo de AINE's e analgésicos (Belamy, 1997). O SCd associado a analgésicos ou a AINE's em baixas doses foi superior aos analgésicos ou AINE's isolados (Burkhard, 2000).

A frequência de reações adversas associadas ao SCd foi relativamente menor comparada ao placebo e aos AINE's (Burkhard, 2000). Entretanto, estes dados apenas sugerem que o SCd possa ser útil na OA, além de encorajar novos ensaios clínicos para determiná-lo como uma DSAL.

A associação entre SCd e glicosamina também tem sido alvo de alguns estudos. A glicosamina (GA) tem sido investigada na terapia da OA há quase duas décadas. A GA é um aminossacarídeo, constituinte das glicoproteínas, proteoglicanos e outras moléculas formadoras do tecido conectivo. É encontrada na matriz da cartilagem articular na forma de vários glicosaminoglicanos (Setnikar, 1991).

Estudos *in vitro* usando condrócitos humanos demonstraram que GA não é apenas incorporada aos glicosaminoglicanos, mas estimula a síntese de proteoglicanos (Bassleer, 1992). Mecanismo este que a tornou um atrativo no tratamento da OA. Além disso, altas doses de GA, em roedores, demonstrou ação adjuvante antiinflamatória leve (Burkhardt, 1998).

Alguns ensaios clínicos controlados observaram a eficácia da GA na OA (Muller- Fabbender, 1994; Noack, 1994; Vajaradul, 1980). Esses estudos identificaram benefícios na administração oral e intra-articular comparados aos AINE's e ao placebo. Mesmo assim, a GA isolada ou associada ao SCd não é recomendada pelo American College of Reumatology.

Associando eficácia e segurança, as DSAL e os agentes modificadores dos sintomas ou da estrutura merecem plenamente, como os analgésicos e AINE's, um lugar no tratamento da dor e da incapacidade na OA. Atualmente, são inúmeras as terapias em estudo. Todas tentam interferir em algum ponto da fisiopatologia da OA. Os benefícios e riscos dos fármacos em estudo, assim como daqueles já comercializados permanecem como um tema a ser melhor investigado (Figura 1).

Figura 1. Fisiopatologia e abordagem farmacológica da Osteoartrite.

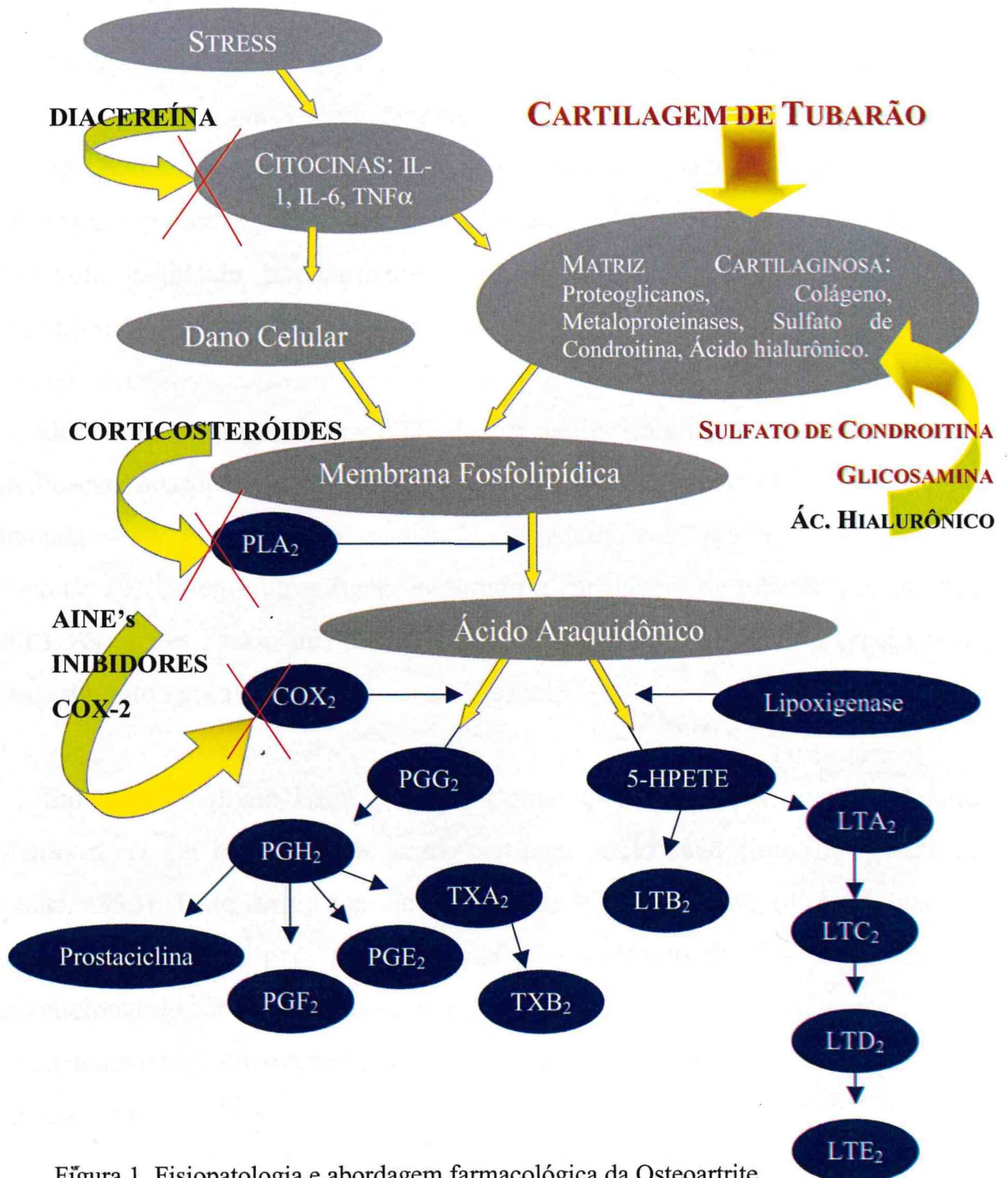


Figura 1. Fisiopatologia e abordagem farmacológica da Osteoartrite.

Em letras **pretas**, tratamento atualmente disponível, e em letras **vermelhas**, terapêutica em estudo.

1.2. POSSÍVEL POTENCIAL TERAPÊUTICO DA CARTILAGEM DE TUBARÃO

Produtos naturais da flora e da fauna são freqüentemente utilizados como suplementos nutricionais e medicamentos. Suas aplicações tornaram-se crescentes na terapia não convencional de patologias incuráveis até os tempos atuais. Alguns produtos como plantas, vitaminas, sais minerais, inclusive a cartilagem de tubarão (CT) vêm ganhando popularidade entre pacientes com câncer e desordens inflamatórias crônicas e imunes (Dupont, 1998).

Oneschuk demonstrou que 37% dos pacientes com câncer utilizam alguma “medicação complementar” ao tratamento médico. Nas farmácias, 32,5% da chamada “medicação complementar” consistem em vitaminas; 6,6%, em minerais; 10,7%, em outros itens, incluindo a cartilagem de tubarão (Oneschuk, 1998). As razões para o uso desses produtos são, principalmente, a crença num possível efeito curativo e um bem estar pessoal.

Em 1992, William Lane e Linda Comac publicaram um livro intitulado “Sharks don't get cancer: How shark cartilage could save your life” (Lane & Comac, 1993). Tudo leva a crer que o livro de William Lane e Linda Comac foi um dos responsáveis pela popularização da cartilagem de tubarão na terapia convencional do câncer. Atribui-se sua longa sobrevivência, 400 milhões de anos, ao seu esqueleto exclusivamente cartilaginoso, seus sentidos e seu sistema imune (Lane & Comac, 1993).

A cartilagem é um tecido avascular e aneural que precede a formação do esqueleto ósseo. A difusão de nutrientes é feita pela matriz cartilaginosa. Dentre os componentes dessa matriz, podemos citar as proteínas e os mucopolissacarídeos ou glicosaminoglicanos.

Os colágenos (I, II, III, IV e V) são proteínas distribuídas em diferentes tecidos com papel excepcional no estabelecimento de uma grande força de tensão. Os sulfatos de condroitina 4 e 6 e queratosulfato são mucopolissacarídeos responsáveis pela hidratação e agregação (Koopman, 1997).

As análises de cartilagens jovens demonstraram a presença de baixos teores dos ácidos graxos poliinsaturados linoleico e araquidônico (5, 8, 11, 14-eicosatetraenóico) e alto teor do ácido 5, 8, 11-cis-icosanotrienóico, o oposto dos tecidos não cartilagosos (Adkinsson, 1991). Estudos sugerem que altas concentrações deste último ácido podem representar uma importante proteção da cartilagem contra doenças inflamatórias, já que a ausência de uma dupla ligação na posição 14 da sua molécula impede que ele, mesmo mimetizando o ácido araquidônico, participe da síntese de prostaglandinas do tipo PGE₂ (Bombarieri, 1991).

Em consequência, este ácido desempenha um papel ativo na inibição da resposta inflamatória. Além disso, o alívio da sensação dolorosa e sensível redução do processo inflamatório (Bombarieri, 1991) e da rejeição de enxertos (Schreiner, 1988) é fato conhecido em pacientes que apresentam deficiência de ácidos graxos essenciais, especialmente de ácido araquidônico que é responsável pela síntese das prostaglandinas. No entanto, a deficiência de ácidos graxos essenciais causa no organismo transtornos indesejáveis.

A cartilagem tornou-se objeto de inúmeros trabalhos voltados à identificação de compostos com atividade farmacológica e aplicação clínica. Suas ações anti-angiogênicas são investigadas, há mais de 30 anos, por ser um tecido avascular, alvo difícil de metástases e ter tumores próprios pouco vascularizados (Folkman, 1985)

Já a CT obteve interesse adicional pelas características típicas deste predador. O tubarão tem menor incidência de câncer comparada aos outros animais. Seu sistema imune libera continuamente um anticorpo inespecífico IgM na corrente sanguínea, mesmo na ausência de antígenos (Mathews, 1992).

Diferentes modelos experimentais relatam as propriedades farmacológicas da CT. Marsha e colaboradores identificaram e purificaram uma proteína derivada da cartilagem de tubarão (CT) com capacidade de inibir a angiogênese *in vivo* e a proliferação e migração de células endoteliais capilares *in vitro* (Marsha, 1990)

Dupont e colaboradores demonstraram componentes na CT com propriedades anti-angiogênicas e antiinflamatórias. Nos extratos da CT, a fração identificada como AE-941 motivou a pesquisa de uma nova classe de agentes para o tratamento de doenças sistêmicas e cutâneas que envolvem alterações vasculares (Dupont, 1998).

Em 1998, Sheu e colaboradores observaram a partir de um peptídeo purificado da CT (U-995) que o mecanismo anti-angiogênico e inibidor de crescimento tumoral estava, possivelmente, associado à interferência da migração e proliferação de células endoteliais e da colagenólise (Sheu, 1998). McGuire e colaboradores também demonstraram que a combinação de CT e TNF- α resultou em 44% na redução da proliferação endotelial (McGuire, 1996).

É sabido que a angiogênese, processo de formação de novos vasos, participa de numerosos eventos fisiológicos. A angiogênese está presente na cicatrização de feridas, formação do corpo lúteo, desenvolvimento embriogênico, entre outros.

A neovascularização está também relacionada com uma grande variedade de patologias. O crescimento de tumores sólidos, metástases, retinopatia diabética,

glaucoma neovascular, psoríase, osteoartrite e artrite reumatóide são exemplos de distúrbios que envolvem a angiogênese.

Por esse motivo, o uso de agentes que interferem no mecanismo de neovascularização representa uma nova estratégia terapêutica para estas desordens. Assim, o potencial terapêutico de inibidores da angiogênese tem sido objetivo de pesquisas nos últimos anos. Considerando o exposto, não é surpreendente que o uso da CT, em razão de suas propriedades antiangiogênicas e antiinflamatórias, venha exercer um resultado benéfico em portadores de osteoartrite, de artrite reumatóide e, até mesmo, de câncer (Lane & Comac, 1993).

Fontenele e colaboradores publicaram os efeitos de uma fração hidrossolúvel (FH) da CT na dor. Seus resultados demonstraram que a FH apresenta ação antinociceptiva e dose dependente não alterada pela talidomida, um inibidor de $\text{TNF-}\alpha$, e pela naloxona, descartando a participação dos receptores opióides. No entanto, os efeitos antinociceptivos foram bloqueados pela L-arginina, um substrato à síntese de NO, e potencializado pelo L-NAME. A atividade antinociceptiva da CT está associada, portanto, ao sistema NO (Fontenele, 1997).

Os autores também relataram a atividade antiinflamatória da CT. O aumento da permeabilidade vascular induzida pela serotonina foi inibido significativamente pela FH sem potencialização da talidomida. Já o bloqueio da permeabilidade vascular produzida pela histamina só foi alcançado em altas doses (Fontenele, 1997).

A atividade antiangiogênica da CT foi observada com doses de 10 a 20 mg/kg via oral. É possível que esta ação esteja relacionado à inibição de enzimas como proteases e metaloproteases. Os autores sugerem que esta FH é uma molécula protéica (Fontenele, 1996).

Gonzalez e colaboradores descreveram que tanto o pó quanto a FH da CT tem ação anti-angiogênica. A CT administrada via oral inibiu de forma dose e tempo dependentes a angiogênese induzida na córnea de coelho (Gonzalez, 2000). Existem relatos de que a CT tem um papel importante na prevenção da geração de espécies reativas de oxigênio e lesões no DNA por interagir com esses agentes (Gomes, 1996).

Berbari e colaboradores demonstraram que o extrato líquido de CT contém um componente antiangiogênico biodisponível na administração oral em humanos (Berbari, 1999). Outros relatos demonstraram que os componentes protéicos da CT podem ser absorvidos via oral (Walker, 1972; Warshaw, 1974; Gardner, 1998).

Williams relatou o uso de altas doses de CT em um grupo de seis pacientes com osteoartrite. Numa escala visual analógica de 0 a 10, onde 0 (zero) representava a ausência de dor e 10 (dez), dor extremamente severa, a dor referida pelos pacientes inicialmente foi de 9 a 10. Todos os pacientes tomaram 12 cápsulas de 740 mg de CT ao dia, nas primeiras três semanas seguidas, e 6 cápsulas ao dia por mais cinco semanas. Após o período mencionado, todos os pacientes apresentaram aumento de mobilidade e sensação dolorosa entre 4 a 5 pontos na escala mencionada (Williams, 1992; Williams, 1993).

O Estudo de Toxicologia Clínica da CT em voluntários sadios demonstrou que a CT foi bem tolerada e segura na dose de 3g ao dia quando administrada por 4 semanas seguidas, sem apresentar efeitos tóxicos clínicos e laboratoriais significantes (Simões, 1997).

1.3. INFORMAÇÕES TÉCNICAS

O produto Cartilagem de Tubarão (Selachii) é comercializado por Selachii Produtos Marinhos Indústria e Comércio de Alimentação Ltda. Cada 500 mg do produto contém:

Proteínas	170 – 200 mg	-	34 a 40 %
Carboidratos	7 – 10 mg	-	1,4 a 2 %
Lipídios	1 – 3 mg	-	0,2 a 0,6 %
Cálcio	80 – 100 mg	-	16 a 20 %
Fósforo	45 – 60 mg	-	9 a 12 %

O percentual restante da composição corresponde à água, fibras e cinzas (Alencar, 1995). A apresentação constitui frascos invioláveis contendo 80 cápsulas de 500 mg.

OBJETIVOS

1.4. OBJETIVOS

Considerando as alternativas terapêuticas atuais da osteoartrite caracterizadas, principalmente, pelo tratamento sintomático a curto prazo e a ocorrência de eventos adversos, bem como a ausência de efeitos tóxicos da Cartilagem de Tubarão em animais e em voluntários sadios, as demonstrações das suas atividades analgésicas, antiinflamatórias e antiangiogênicas em estudos experimentais, e a possibilidade de investigações a longo prazo para avaliar a tolerabilidade, segurança e eficácia de outras condutas terapêuticas na OA, este estudo teve como objetivos:

1.4.1. Elaborar um protocolo para avaliação da segurança e eficácia de medicamentos destinados ao tratamento da osteoartrite;

1.4.2. Obter informações sobre a segurança e a tolerabilidade da administração de 3 g diárias de Cartilagem de Tubarão em pacientes com osteoartrite de joelho no período de 4 meses;

1.4.3. Avaliar a possível eficácia terapêutica da administração de 3 g diárias de Cartilagem de Tubarão *Selachii* em pacientes com osteoartrite de joelho (OAJ) durante 4 meses.

METODOLOGIA

2- METODOLOGIA

2.1. POPULAÇÃO DE PACIENTES

Foram incluídos 23 pacientes do ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário Walter Cantídeo da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará durante os anos de 1998 e 1999.

2.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

1. Pacientes ambulatoriais de ambos os sexos, com idade de 40 a 80 anos, com diagnóstico de osteoartrite de joelho (OAJ), afetando um ou ambos os joelhos;
2. Diagnóstico de OAJ de acordo com os critérios para artrose da Organização Mundial da Saúde- OMS (ANEXO 1) (Marques Neto, 1997);
3. Pacientes com dor moderada ou grave da articulação (espontânea ou em movimento) de acordo com a escala de classificação descrita no ANEXO 2 (Herrmann, 2000; Lequesne, 1987; March, 1996) e uma pontuação de 5–17 pelo Índice de Lequesne (ANEXO 4) (Herrmann, 2000; Lequesne, 1987);
4. Pacientes com índice radiológico \geq II de acordo com os critérios descritos no ANEXO 5 (Kellgren, 1957);
5. Pontuação na escala visual analógica de dor de 0 a 100 mm com intensidade mínima de 40 mm para o(s) joelho(s) afetado(s) (ANEXO 3) (Huskisson, 1974; Ferraz, 1990, Flaherty, 1996, Flandry, 1991);

6. Para todas as mulheres em idade fértil, exame de gravidez negativo, sangüíneo ou de urina, realizado dentro de dois dias antes do início do tratamento.

2.3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

1. Mulheres grávidas ou lactantes;
2. Pacientes com história de “ataque cardíaco” ou Acidente Vascular Cerebral nos últimos 4 meses;
3. Pacientes com dificuldade de movimentar qualquer articulação de “sobrecarga” por qualquer razão que não seja OAJ;
4. Pacientes com qualquer doença que implique em expectativa de vida menos que 2 anos;
5. Pacientes com: coxartrose associada, necrose avascular de articulações de “sobrecarga”, artropatia associada com Doença de Paget, condrocalcínose, ocrínose, hemocromatose, gota clínica, artropatia hemofílica, artrite bacteriana de qualquer etiologia, artropatia de Charcot, sinovite vilonodular, condromatose sinovial, artrite reumatóide (AR);
6. Pacientes com hipersensibilidade prévia ao medicamento em estudo;
7. Uso de corticosteróide intra-articular nos últimos dois meses prévios ao estudo;
8. Pacientes com doenças inflamatórias gerais do tecido conjuntivo;

9. Pacientes com patologias graves que pudessem interferir com o seu acompanhamento durante o estudo;
10. Pacientes em uso de preparações com corticosteróides em doses maiores que 7,5 mg/dia, durante o último mês (referência à prednisona);
11. Pacientes em uso de corticosteróides em doses menores que 7,5 mg/dia, durante os últimos dois meses (referência à prednisona);
12. Pacientes tomando tiomalato de ouro sódico por menos de seis meses;
13. Pacientes tomando metotrexato, cloroquina, D- penicilamina ou salazoprina há menos de dois meses;
14. Pacientes, incluídos em outros estudos clínicos nos últimos três meses;
15. Qualquer outra indicação ou terapia que, na opinião do pesquisador, oferecesse risco ao paciente ou interferisse com os objetivos do estudo.

2.4. CRITÉRIOS PARA SUSPENSÃO DO TRATAMENTO

O tratamento com o medicamento em estudo foi suspenso quando ocorreu:

1. Um evento adverso sério causado pelo medicamento em estudo;
2. Queixa concomitante ou evento adverso que necessitasse afastamento do estudo;
3. Condições que precisassem de intervenção terapêutica não permitida neste protocolo;

4. Opção do paciente;
5. Desenvolvimento de qualquer critério de exclusão;
6. Confirmação de gravidez em paciente no curso do estudo clínico;
7. Qualquer outra situação que, na opinião do pesquisador, pudesse oferecer risco ao paciente ou interferir com o objetivo do estudo.

2.5. TRATAMENTO CONCOMITANTE

Foram excluídos qualquer outro tipo de tratamento para osteoartrose. Foi permitido apenas o emprego de acetaminofeno/paracetamol 500 mg até 2 g/ dia como medicação de resgate (“emergência”) durante o período de descanso (wash out) e tratamento.

O uso de 10 ou mais comprimidos de paracetamol durante qualquer intervalo de sete dias implicava no desligamento do paciente do estudo. O paciente retirado do estudo por emprego excessivo de medicação de resgate foi considerado não respondedor ao tratamento em estudo.

A cada consulta, uma quantidade fixa de medicação de resgate era dispensada para cada paciente. No retorno seguinte, era feito o controle da quantidade utilizada pelo paciente através da contagem dos comprimidos devolvidos, registrando sempre na sua ficha clínica.

2.6. ADESÃO AO TRATAMENTO

A adesão ao tratamento foi definida como aquele paciente que tivesse tomado, pelo menos, 80% das doses diárias plenas. A dose foi considerada plena se todos os comprimidos relativos aquele dia foram ingeridos.

Em cada visita, os pacientes foram orientados para trazer todos os medicamentos não utilizados. Foi questionado ao paciente e investigado pela ficha de controle de medicação se alguma dose diária plena foi deixado de ingerir.

Foi determinado se houve adesão à dose/ esquema posológico a partir da diferença entre o número de cápsulas entregues e o número total de cápsulas devolvidas. A adesão global em termos percentuais durante o período de tratamento foi definido como: o número total de cápsulas ingeridas dividido pelo número total previsto de cápsulas a serem ingeridas, multiplicado por 100.

O número total de cápsulas foi calculado para cada paciente levando em consideração a duração real do tratamento no período de 16 semanas. Baseado nas informações disponíveis, a adesão global em termos percentuais foi verificada individualmente. A avaliação quanto à adesão foi registrada na ficha clínica da penúltima visita (16^a semana).

2.7. PLANO DE ESTUDO

2.7.1. Tempo de duração

Este estudo foi realizado por um período de 16 semanas, com avaliações clínicas e laboratoriais prévias ao tratamento (pré-estudo), na 2^a, 4^a, 8^a, 12^a, 16^a semana de tratamento e uma semana após o encerramento do estudo (pós-estudo).

2.7.2. Desenvolvimento do estudo

Consistiu em um estudo aberto no qual o examinador apenas avaliava o paciente e fornecia a medicação em estudo, sendo esta 3 cápsulas de 500 mg cada, 2 vezes ao dia, de Cartilagem de Tubarão Selachii.

2.7.3. Seleção dos pacientes

Os pacientes que atenderam aos critérios de inclusão foram selecionados. Aqueles não enquadrados em nenhum critério de exclusão receberam um número de identificação em função do tempo, de acordo com a ordem de inclusão no estudo.

Antes da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido– TCLE (ANEXO 8), os paciente foram amplamente informados a respeito do estudo. Foram esclarecidas todas as questões sobre possíveis riscos, benefícios e direito de abandonar o estudo sem prejuízo a sua assistência médica. A seguir, os pacientes iniciaram o período de “wash out”.

2.7.4. Período de “Wash out”

Durante este período, correspondente a uma semana, os pacientes admitidos ao estudo clínico suspenderam a terapia com AINEs e realizaram:

1. Raios X dos joelhos em perfil e ântero-posterior, em pé, neutro;
2. História médica e exame físico geral com atenção especial às patologias descritas nos critérios de exclusão;
3. Determinação do Índice de Lequesne (ANEXO 4), da pontuação da dor pela Escala Visual Analógica- EVA de dor (ANEXO 3), da capacidade funcional pelo HAQ (ANEXO 6) e determinação da gravidade da artrose pela Escala de Sinais e Sintomas- ESSA (ANEXO 2);
4. Análises hematológica e bioquímica do sangue, sumário de urina e eletrocardiograma.

Os pacientes foram instruídos a manter a mesma atividade diária e reabilitação física anterior ao estudo. Os medicamentos adicionais como

substâncias analgésicas e/ou anti-inflamatórias foram suspensas, exceto a medicação de emergência. A duração da OAJ e o tratamento recebido nos últimos três meses foram anotados nas respectivas fichas clínicas como exemplificado no ANEXO 7.

2.7.5. Tratamento investigativo

Os pacientes receberam 03 cápsulas de 500 mg duas vezes ao dia por via oral de Cartilagem de Tubarão *Selachii* por um período de 16 semanas consecutivas.

2.7.6. Determinação da Segurança e Tolerabilidade

A avaliação da segurança foi baseada na frequência de eventos adversos e no número de pacientes com exames laboratoriais fora das faixas de variações pré-determinadas. A cada consulta, foram realizados:

1. Hemograma completo e Velocidade de Hemossedimentação;
2. Uréia e creatinina séricas;
3. Ácido úrico;
4. Transaminases;
5. Fosfatase alcalina, GGT e bilirrubinas totais e frações;
6. Glicemia de jejum;
7. Proteínas totais e albumina;
8. Sódio, potássio, cálcio e fósforo;
9. Sumário de urina, cálcio e creatinina urinários;
10. Registro do aparecimento de sinais e sintomas espontâneos no paciente;
11. Observações do pesquisador.

Os resultados foram comparados com os parâmetros normais. Os eventos adversos relatados pelos pacientes foram registrados nas respectivas fichas clínicas.

2.7.7. Determinação da Eficácia

A avaliação primária da eficácia consistiu no percentual de pacientes responsivos à terapia em estudo no período de 16 semanas. Secundariamente, a eficácia foi avaliada pelas variações das escalas aplicadas a partir da linha de base ou pré-estudo.

Em cada consulta, além do registro das variáveis pertinentes à segurança, também foram efetuadas as mensurações relativas à eficácia. Foram investigados: Impressões subjetivas de resposta ao tratamento do médico e do paciente (Herrmann, 2000; Grace, 1999), Escala de Sinais e Sintomas de Artrose, Escala Visual Analógica de dor, Índice de Lequesne e capacidade de realizar tarefas diárias pelo Protocolo HAQ - Health Assessment Questionnaire (ANEXO 6) (Ferraz, 1990; Fries, 1982).

A impressão subjetiva de resposta ao tratamento é relatada como um instrumento consensual de avaliação da eficácia (Burkhardt Leeb, 2000). No registro da impressão subjetiva, tanto investigador quanto paciente classificam sua opinião pessoal sobre a resposta ao tratamento como: melhor, inalterada, ou pior.

A Escala de Sinais e Sintomas de Artrose avalia: dor espontânea, dor em movimento, dor sob pressão, crepitação articular, atrofia muscular e tumefação. Essas manifestações estão presentes conforme o grau e a evolução da doença. A cada item foi atribuído pelo médico (crepitação articular, atrofia muscular e tumefação) ou pelo paciente (dor espontânea, dor em movimento, dor sob

pressão) uma pontuação de 0 a 3, onde 0 é nenhuma manifestação, 1, leve, 2, moderada e 3, intensa.

A *Escala Visual Analógica (EVA) de Dor* é uma escala validada de avaliação direta de dor e qualidade de vida. Como outros instrumentos, esta EVA encontra-se na lista de escalas e métodos especiais recomendados para estudos de osteoartrite nas diretrizes do FDA para a indústria (U.S. FDA, 1999).

A escala varia de zero a dez, onde zero é ausência de dor e dez, dor máxima. Os pacientes foram orientados sobre esta graduação e espontaneamente identificaram com uma linha horizontal a pontuação que mais refletia sua dor. As mudanças no escore a partir da linha de base foram expressas pela média e desvio padrão e comparadas estatisticamente (Huskisson, 1974; Ferraz, 1990, Flaherty, 1996, Flandry, 1991).

O *Índice de Lequesne* também é uma escala validada de avaliação de dor e qualidade de vida. Sendo o mesmo recomendado para estudos de osteoartrite e outras doenças reumáticas nas diretrizes do FDA para a indústria (U.S. FDA, 1999).

Este índice algofuncional investiga três variáveis: dor, distância percorrida e atividades diárias. As variações de 2 a 3 pontos do Índice de Lequesne foram consideradas clinicamente relevantes, enquanto as diferenças <2 não foram consideradas importantes do ponto de vista clínico (Herrmann, 2000; Lequesne, 1987).

O HAQ[®], Health Assessment Questionnaire, é uma mensuração validada de deficiência física e de padrão funcional. Tem quatro dimensões: deficiência, dor, reações adversas associadas aos medicamentos e custo do tratamento. Raramente

as últimas três são utilizadas em estudos clínicos. Neste estudo, somente a dimensão da deficiência foi empregada.

O HAQ[®] foi classificado de acordo com a recomendação de seus idealizadores e resumida no “HAQ PACK” da universidade de Stanford, Califórnia. Dentro de cada uma das oito categorias, somente o item indicando o comprometimento mais sério contribuiu para a pontuação da categoria. Se o paciente necessitava da ajuda de outra pessoa ou de aparelhos para realizar suas tarefas, então para a pontuação daquela categoria foi designado o valor dois, a menos que a pontuação já fosse três (isto é, escores de 0 a 1 foram elevados para 2).

Das pontuações de cada categoria, um Índice de Deficiência Padrão (IDP) foi computado através da soma das pontuações atribuídas para cada categoria e dividido pelo número de categorias respondidas. O IDP não foi computado se o paciente não apresentou pontuações em pelo menos seis categorias. Este IDP é o escore do HAQ[®] que foi utilizado na análise estatística deste instrumento (Ferraz, 1990; Fries, 1982).

Como já descrito na literatura, os escores do protocolo HAQ[®] indicam graus variáveis de incapacidade (McAlindon, 1992; Fries, 1982). Qualquer incapacidade corresponde ao escore HAQ > 0 (zero), e altos níveis de incapacidade são vistos com escores maiores ou iguais a 2.

2.7.8. Fase Ativa do Tratamento

Assim, como no período de “wash out”, os pacientes foram submetidos à mesma rotina de avaliação clínica e laboratorial na 2^a, 4^a, 8^a, 12^a, 16^a semana de tratamento e uma semana após o encerramento do estudo designada como pós-estudo.

Em cada visita, os paciente obtiveram avaliações da: Impressões subjetivas de resposta ao tratamento do médico e do paciente, Escala de Sinais e Sintomas da Artrose, Escala Visual Analógica de dor, Índice de Lequesne e da capacidade de realizar tarefas diárias pelo Protocolo HAQ - Health Assesment Questionnaire. Os registros clínicos e laboratoriais referentes às análises de segurança também foram efetuados.

2.8. CRONOGRAMA DE ATIVIDADES

Tabela 2. Cronograma de avaliações.

	Seleção	Início	2ª Semana	4ª Semana	8ª Semana	12ª Semana	16ª Semana	Fim do Estudo ou Término Precoce
Dia	-14 a 5	0	15	30	60	90	120	127
Semana			2	4	8	12	16	17
Consulta	1	2	3	4	5	6	7	8
TCLE	X							
Anamnese	X	X						
Critérios de Inclusão e Exclusão	X	X						
Período sem uso de AINE'S	X							
Eventos Adversos			X	X	X	X	X	X
Medicações concomitantes e/ou tratamentos não medicamentosos significativos	X	X	X	X	X	X	X	X
Uso de Paracetamol		X	X	X	X	X	X	X
Exame Físico	X	X	X	X	X	X	X	X
Sinais Vitais	X	X	X	X	X	X	X	X
ECG	X		X	X	X	X	X	X
Hematologia	X		X	X	X	X	X	X
Bioquímica	X		X	X	X	X	X	X
Teste Sérico de Gravidez	X							
Raio X de Joelho	X							
Dispensação da medicação em estudo/ de resgate		X	X	X	X	X	X	
Avaliação subjetiva de melhora do médico/paciente		X	X	X	X	X	X	X
Escala Visual Analógica de Dor	X	X	X	X	X	X	X	X
ESSA		X	X	X	X	X	X	X
Índice de Lequesne		X	X	X	X	X	X	X
HAQ		X	X	X	X	X	X	X
Folha de término do estudo								X

2.9. ANÁLISE ESTATÍSTICA

O tamanho da amostra ($n = 20$) foi considerada suficiente para uma amostra piloto para avaliar preliminarmente eficácia, tolerabilidade e segurança de um medicamento na Fase II da pesquisa clínica. Os testes estatísticos foram aplicados para medidas repetidas, onde cada paciente foi seu próprio controle, e assumido um nível de significância estatística como $p \geq 0,05$.

2.10. ASPECTOS CONFIDENCIAIS

Os resultados das avaliações clínicas e laboratoriais foram registrados nas fichas clínicas de cada paciente, bem como nos arquivos individuais do Hospital Universitário Walter Cantídio. As informações obtidas neste estudo serão mantidas em sigilo, e não haverá identificação do paciente por ocasião da exposição e/ou publicação das mesmas.

RESULTADOS

3- RESULTADOS

Foram incluídos e observados 23 pacientes. Dos quais, três não completaram todas as visitas: um violou o protocolo (índice radiológico igual a I), e dois usaram medicação anti-inflamatória não permitida e abandonaram o estudo alegando ineficácia terapêutica.

Dos 20 pacientes restantes, 19 (95%) pertenciam ao sexo feminino e apenas 1 (5%) ao sexo masculino. O grau de osteoartrose aferido pelo exame radiográfico da articulação afetada variou conforme a Tabela 3, que apresenta também as características demográficas no Pré- estudo.

Tabela 3. Caracterização demográfica no Pré- estudo.

Sexo , feminino/ masculino (n)	22/1
Idade (anos), média \pm SD	57,7 \pm 7,79
Altura (cm), média \pm SD	152,25 \pm 5,13
Peso (kg), média \pm SD	75,24 \pm 13,0
Classificação radiológica , n.(%)	
Grau I	1 (4,3%)
Grau II	4 (17,4%)
Grau III	15 (65,3%)
Grau IV	3 (13%)

3.1. Tratamento Concomitante

Como descrito anteriormente, a única medicação permitida foi acetaminofeno/ paracetamol. A dose máxima permitida foi 2 g ao dia durante as fases de descanso (“wash out”) e de tratamento com a CT.

Nenhum paciente foi retirado do estudo por uso excessivo de medicação de resgate. Entre aqueles que concluíram o estudo, apenas 5 pacientes (25%) usaram paracetamol em intervalos irregulares, e, principalmente, nas primeiras 8 (oito) semanas de acompanhamento. Por este fato, nenhum paciente foi considerado não respondedor ao tratamento.

3.2. Adesão ao Tratamento

A adesão ao tratamento foi averiguada de acordo com o formulário de contabilização da CT preenchido por cada paciente. A diferença entre o número de cápsulas entregues, considerando a duração do tratamento, e o número total de cápsulas devolvidas foi utilizada para calcular o número total de cápsulas ingeridas.

A adesão global em termos percentuais durante o período de tratamento foi definido como: $n.^{\circ}$ total de cápsulas ingeridas dividido pelo $n.^{\circ}$ total previsto de cápsulas a serem ingeridas, multiplicado por 100. Baseado nas informações disponíveis, a adesão global em termos percentuais foi verificada individualmente.

Dos 20 pacientes acompanhados, 15 (75%) apresentaram adesão de 100%. Os cinco pacientes restantes (25%) demonstraram adesão que variou de 99,55% a 98,21%. Definiu-se adesão ao tratamento quando o paciente tomou, pelo menos, 80% das doses diárias plenas, ou seja, consumo de todos os comprimidos relativos àquele dia. Assim, podemos considerar a adesão global satisfatória.

3.3. Avaliações de Eficácia

3.3.1. Impressão Subjetiva do Médico de Resposta ao Tratamento

Quando comparada ao pré- estudo, a impressão subjetiva de resposta ao tratamento realizada pelo médico correspondeu a melhora dos pacientes somente nas visitas da 4ª e 8ª semanas de tratamentos. Além disso, na avaliação pós estudo, a impressão subjetiva do médico foi considerada inalterada em relação aos períodos anteriores (Figura 2). Nas demais avaliações não foram observadas diferenças significativas entre as impressões assinaladas.

A figura 2 ilustra o percentual invariável de pacientes classificados com a impressão subjetiva *pior* ao longo das 16 semanas de tratamento, sem ocorrer qualquer adição ao grupo. Já o número de pacientes classificados com a impressão subjetiva de *melhora* cresceu a partir do início do estudo até a 12ª Semana, quando houve parada da progressão e incremento do grupo *inalterado* até a conclusão do protocolo.

3.3.2. Impressão Subjetiva do Paciente de Resposta ao Tratamento

A impressão subjetiva de resposta ao tratamento realizada pelo paciente correspondeu a sua melhora em relação à linha de base ou pré estudo, desde a avaliação da 2ª à 12ª semana de tratamento. Ao fim do acompanhamento, na 16ª semana e no pós estudo, não foram observadas diferenças significativas entre as impressões atribuídas pelos pacientes correlacionando-as com períodos anteriores (Figura 3).

Figura 2. Impressão Subjetiva do Médico de Resposta ao Tratamento.

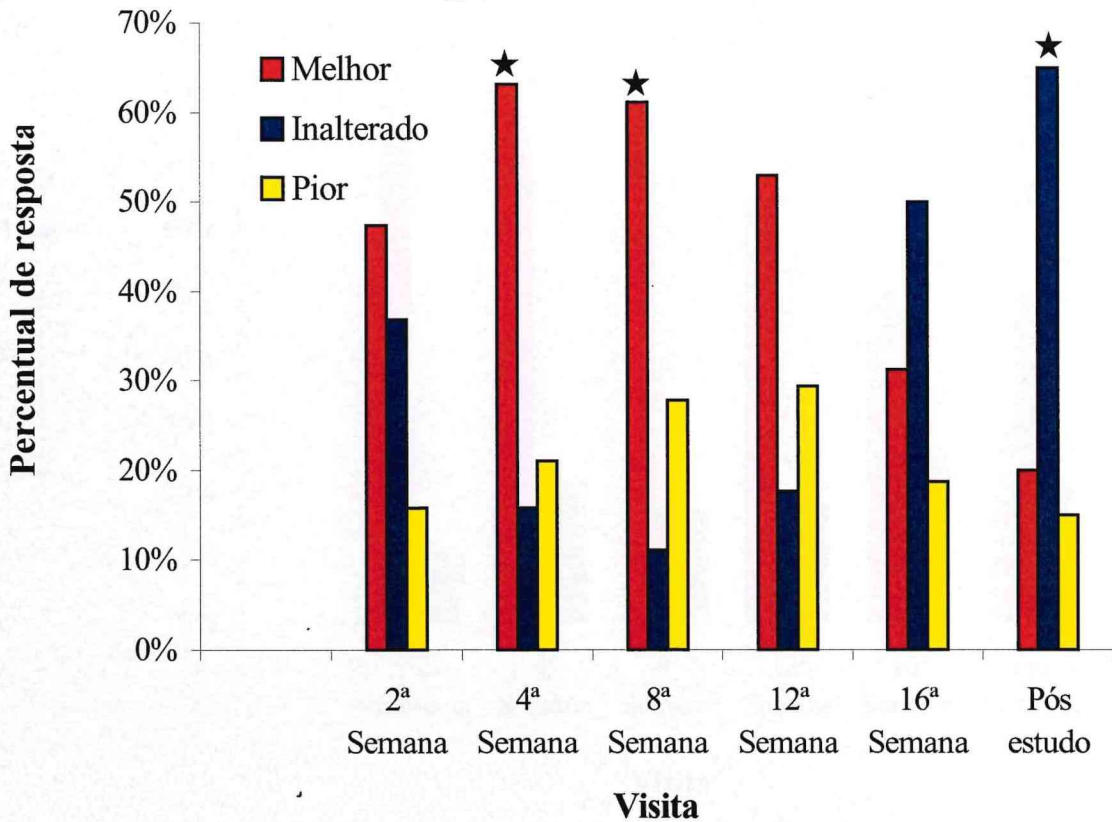


Figura 2. Impressão Subjetiva de Resposta ao Tratamento realizada pelo investigador. A classificação *melhor*, *inalterado* e *pior* é atribuída sempre comparada à visita imediatamente anterior: a 2ª Semana de Tratamento com 3g/dia de CT em relação ao Pré- estudo; a 4ª Semana de Tratamento em relação à 2ª; a 8ª Semana de Tratamento em relação à 4ª, e assim sucessivamente. A soma dos percentuais equivalem a 100% dos pacientes (n = 20). ★ p < 0,05.

Figura 3. Impressão Subjetiva do Paciente de Resposta ao Tratamento.

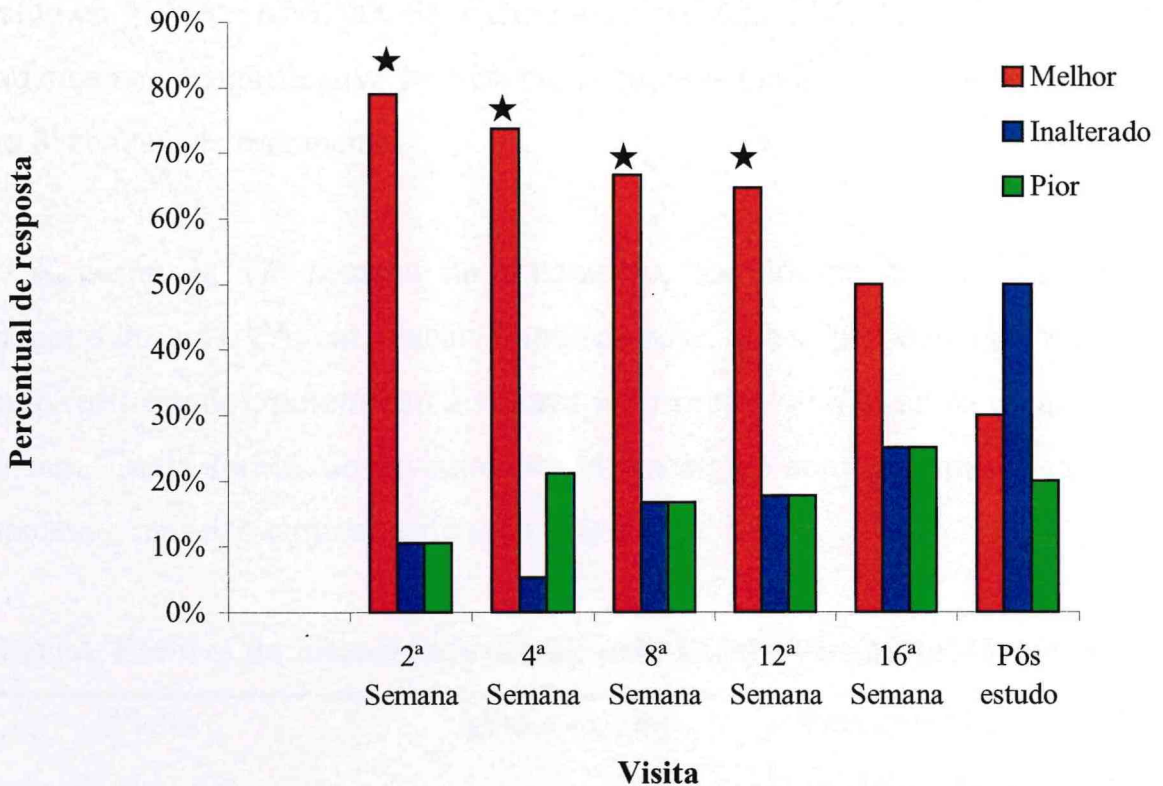


Figura 3. Impressão Subjetiva de Resposta ao Tratamento realizada pelo paciente. A classificação *melhor*, *inalterado* e *pior* é atribuída sempre comparada à visita imediatamente anterior: a 2ª Semana de Tratamento com 3g/dia de CT em relação ao Pré- estudo; a 4ª Semana de Tratamento em relação à 2ª; a 8ª Semana de Tratamento em relação à 4ª, e assim sucessivamente. A soma dos percentuais equivalem a 100% dos pacientes (n = 20). ★ p < 0,05.

3.3.3. Avaliação da Dor pela Escala Visual Analógica

A evolução do parâmetro dor de acordo com a avaliação pela Escala Visual Analógica (EVA- ANEXO 3) encontra-se na tabela 4. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada entre as médias dos escores atribuídos até a 8ª semana de tratamento.

A partir da 12ª semana de tratamento, foi detectada uma redução do parâmetro dor na EVA, em relação à linha de base, que se perpetuou até o final do estudo (pós estudo), porém não à valores inferiores a 40 mm numa escala de 0 a 100 mm. Desta forma, observamos um alívio algico somente após 3 meses de tratamento, mas não clinicamente satisfatório.

Tabela 4. Escores da intensidade de dor pela Escala Visual Analógica- EVA.

Visita	Média (\pm SD)	Percentual em relação ao Pré- estudo (100%)
Pré- estudo	66,84 (\pm 19,74)	-
2ª semana	54,44 (\pm 25,72)	81,45 %
4ª semana	59,44 (\pm 24,61)	88,93 %
8ª semana	60,56 (\pm 22,21)	90,60 %
12ª semana	50,63* (\pm 24,07)	75,74 %
16ª semana	49,33* (\pm 25,77)	73,80 %
Pós- estudo	54,21* (\pm 25,46)	81,10 %

N = 20, *p < 0,05.

3.3.4. Avaliação da Função Articular pelo Índice de Lequesne

O Índice de função articular de Lequesne (ANEXO 4), que avalia dor, distância percorrida e atividades diárias, demonstrou também uma tendência à

redução. Foram significativas as médias dos escores do grupo tratado com 3g/dia de Cartilagem de Tubarão na 12^a e 16^a semanas de tratamento e na última avaliação (pós- estudo). A diminuição em relação ao valores encontrados no pré- estudo foram, respectivamente, 17,28%, 21,23% e 14,10% (Tabela 5).

Tabela 5. Índice de Lequesne.

Visita	Média (\pm erro padrão da média)	Percentual em relação ao Pré- estudo (100%)
Pré- estudo	14,18 (\pm 0,726)	-
2^a semana	12,64 (\pm 0,923)	89,14%
4^a semana	12,92 (\pm 0,729)	91,11%
8^a semana	13,35 (\pm 0,759)	94,15%
12^a semana	11,73* (\pm 1,10)	82,72%
16^a semana	11,17* (\pm 1,31)	78,77%
Pós- estudo	12,18* (\pm 0,977)	85,90%

N=20, * p < 0,05.

3.3.5. Avaliação dos Sinais e Sintomas de Artrose

Um outro instrumento utilizado foi a Escala de Sinais e Sintomas de Artrose (ESSA- ANEXO 2). Na determinação da pontuação dessa escala, foram investigadas: dor espontânea, dor em movimento, dor sob pressão, crepitação articular, atrofia da musculatura adjacente à articulação acometida e tumefação articular. A cada item foi atribuída uma pontuação variável de 0 (zero) a 3 (três). O somatório dos escores de cada critério resulta na pontuação final da ESSA.

Novamente, observamos uma redução nas médias dos escores da ESSA ao longo do tratamento. Já a partir da 2^a semana de Tratamento com 3g/dia de Cartilagem de Tubarão, houve uma diminuição significativa da média dos escores

da ESSA comparada ao pré- estudo, permanecendo até a 16ª semana. Houve uma melhora inicial dos sinais e sintomas de artrose, mas que não evoluiu com o tratamento, permanecendo a sintomatologia inalterada (Figura 4), sem acréscimos de benefícios no decorrer das 16 semanas da terapêutica.

Na avaliação pós- estudo ($p= 0,081$), a pontuação da escala foi indiferente do Pré- estudo. O que sugere um eventual efeito placebo, ou seja, benefício presente apenas quando a medicação estava presente, uma vez que a ESSA não é apenas produto da avaliação física do médico, mas também resultado das queixas álgicas do paciente.

Figura 4. Escala de Sinais e Sintomas de Artrose (ESSA).

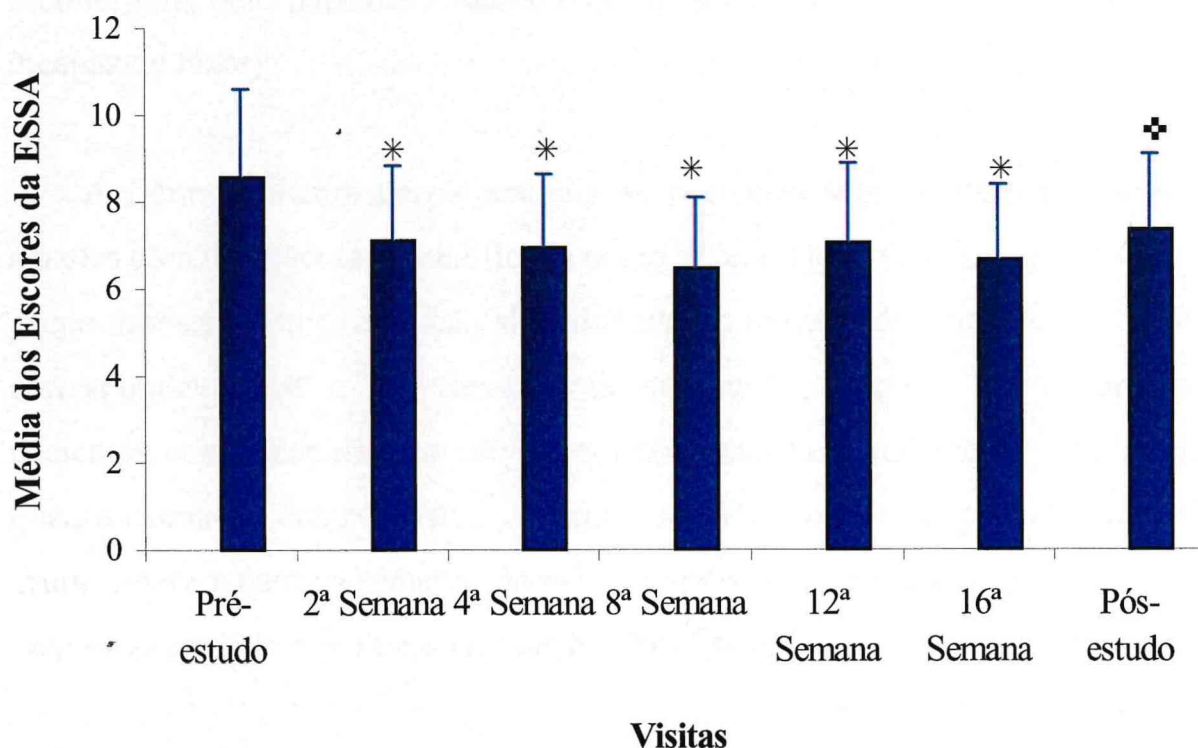


Figura 04. Escala de Sinais e Sintomas de Artrose: média \pm erro padrão da média antes (Pré- estudo), ao longo (2ª, 4ª, 8ª, 12ª e 16ª Semanas) e após o tratamento (Pós- estudo) com 3g/dia de Cartilagem de Tubarão. N = 20, * $p < 0,05$, + $p = 0,081$.

3.3.6. Avaliação da Deficiência Física pelo Questionário de Avaliação de Saúde- HAQ[®]:

O HAQ[®](ANEXO 6) Health Assessment Questionnaire, é uma mensuração validada da deficiência física e do padrão funcional. Tem quatro dimensões: deficiência, dor, reações adversas associadas aos medicamentos e custo do tratamento. Neste estudo, somente a dimensão da deficiência foi empregada.

A deficiência possui 20 itens de múltipla escolha relativos à dificuldade de desempenhar 8 (oito) tarefas diárias como: vestir-se e cuidar-se, levantar-se, comer, caminhar, mover-se, higiene, alcançar, preensão e outras atividades. A escolha feita pelo paciente varia de 0 (zero- sem qualquer dificuldade) a 3 (três- incapaz de fazer).

A figura 5 ilustra os percentuais de pacientes sem incapacidade severa e aqueles com incapacidade qualificada como severa. Observamos que este segundo grupo apresentou uma redução significativa do número de pacientes no período correspondente a 8^a e 12^a Semanas de tratamento, ao passo que o número de pacientes com incapacidade não severa permaneceu praticamente invariável. O quadro torna-se compreensível quando consideramos uma redução dos dois grupos, porém com incremento do primeiro pela transferência daqueles pacientes com incapacidade severa para níveis moderados a leves.

A figura 6 demonstra a redução do IDP apenas na 16^a Semana de estudo e Pós- estudo. Apesar desta redução, ainda se observou o quadro de deficiência funcional. Os valores do IDP também são demonstrados na tabela 5.

A tabela 6 exhibe isoladamente a média \pm erro padrão da média de cada uma das oito tarefas diárias analisadas pelo HAQ[®]. No item *Vestir-se*, observamos uma melhora persistente no desempenho da atividade da 12^a semana de tratamento ao Pós estudo. No item *Levantar-se*, houve uma tendência gradual à redução do grau de deficiência, porém essa diminuição só foi significativamente diferente da linha de base na 16^a semana de tratamento.

Os itens *Comer* e *Preensão* também exibiram uma gradual tendência à diminuição da deficiência, porém não chegou a ser diferente do controle em nenhuma ocasião. O item *Caminhar* foi caracterizado por aumentos e reduções variáveis do grau de dificuldade, porém não apresentou qualquer diferença do Pré- estudo.

Avaliando o item *Higiene*, observamos uma redução da dificuldade em desempenhar tarefas relacionadas a esta função no decorrer das consultas, sendo, porém, diferente do controle apenas na última visita (Pós- estudo). O item *Alcançar* também caracterizou-se por reduções variáveis do grau de dificuldade, apresentando a 16^a semana de tratamento diferente do Pré- estudo.

O último item de avaliação que engloba genericamente *Outras Atividades* é demonstrado na tabela 6. Houve variações de aumentos significativos (na 8^a semana de tratamento) em relação ao Pré estudo, e reduções, também significativas, em relação à 8^a semana de tratamento (na 16^a semana e Pós- estudo), mas não estatisticamente menor que a linha de base.

Sumariamente, podemos observar que avaliando isoladamente os oito itens do HAQ[®], com exceção de apenas uma atividade- *Caminhar*, todas as demais seguiram uma tendência de redução gradual na dificuldade de suas execuções, sendo demonstradas diferenças significativas em relação ao Pré- estudo nas visitas da 12^a semana, 16^a semana e Pós- estudo.

Figura 5. Percentuais de pacientes *sem* incapacidade severa e *com* incapacidade severa.

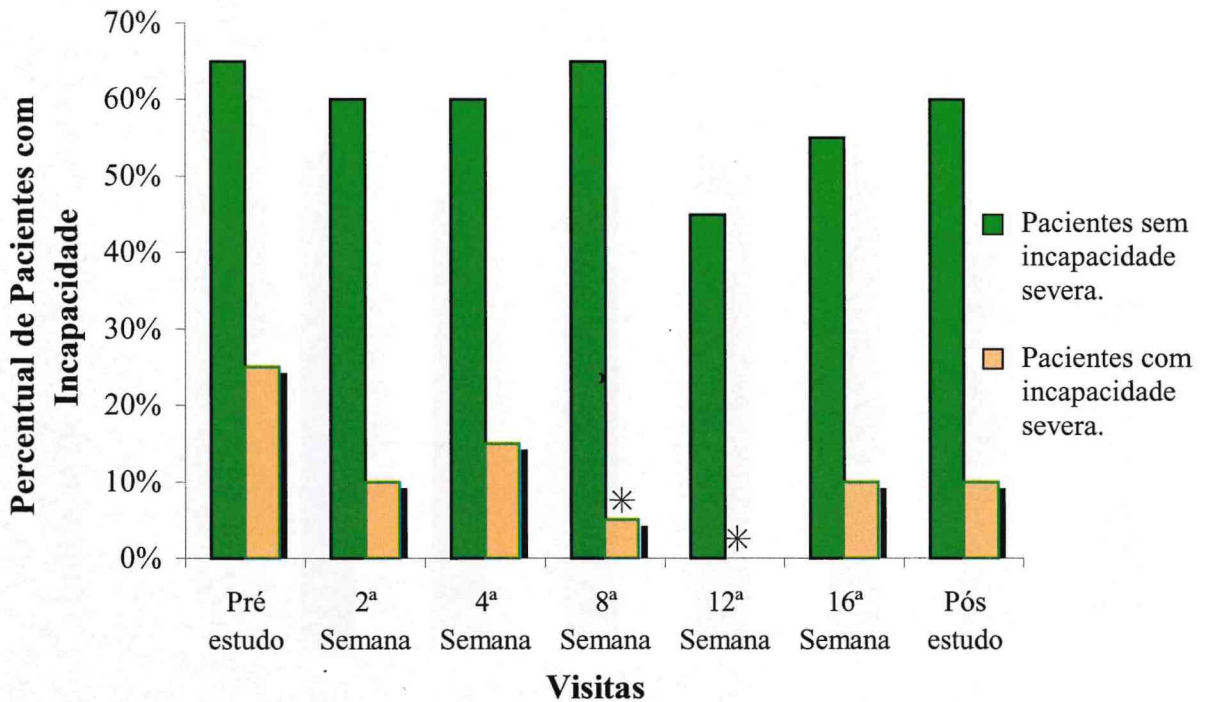


Figura 5. Distribuições percentuais dos pacientes sem incapacidade funcional severa (barras em verde) e dos pacientes com incapacidade funcional qualificada como severa (barras em amarelo) acompanhados no decorrer de 16 semanas de tratamento com 3g/dia de Cartilagem de Tubarão. * $p < 0,05$.

Figura 6. Questionário de Avaliação de Saúde- HAQ.

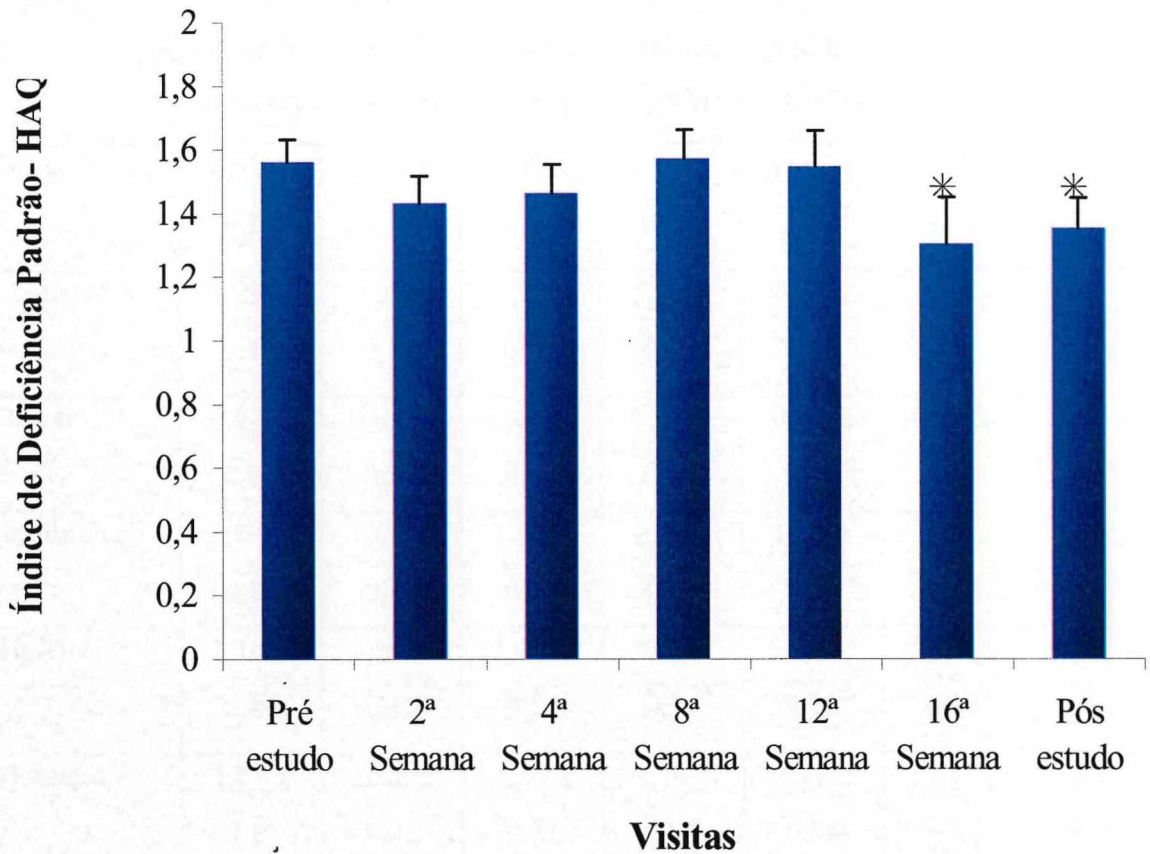


Figura 6. Questionário de Avaliação de Saúde (HAQ- Health Assessment Questionnaire) média \pm erro padrão da média antes (Pré- estudo), ao longo (2ª, 4ª, 8ª, 12ª e 16ª Semanas) e após o tratamento (Pós- estudo) com 3g/dia de Cartilagem de Tubarão. N = 20, * p < 0,05.

Tabela 5. Questionário de Avaliação de Saúde- HAQ.

Itens HAQ	Pré- estudo (Média ± EPM)	2 ^a Semana (Média ± EPM)	4 ^a Semana (Média ± EPM)	8 ^a Semana (Média ± EPM)	12 ^a Semana (Média ± EPM)	16 ^a Semana (Média ± EPM)	Pós- estudo (Média ± EPM)
1. Vestir-se	0,91 ± 0,20	0,75 ± 0,17	0,60 ± 0,13	0,63 ± 0,14	0,47* ± 0,11	0,39* ± 0,09	0,48* ± 0,10
2. Levantar-se	1,29 ± 0,19	1,00 ± 0,17	1,10 ± 0,17	1,11 ± 0,15	0,94 ± 0,16	0,83* ± 0,21	0,95 ± 0,17
3. Comer	0,52 ± 0,17	0,60 ± 0,17	0,65 ± 0,22	0,42 ± 0,17	0,29 ± 0,11	0,33 ± 0,17	0,38 ± 0,13
4. Caminhar	1,00 ± 0,17	1,05 ± 0,15	1,10 ± 0,16	1,21 ± 0,14	1,35 ± 0,21	1,17 ± 0,22	1,23 ± 0,17
5. Higiene	1,14 ± 0,16	1,05 ± 0,15	1,00 ± 0,14	1,21 ± 0,14	0,94 ± 0,18	0,83 ± 0,19	0,76* ± 0,15
6. Alcançar	1,67 ± 0,17	1,65 ± 0,22	1,50 ± 0,21	1,74 ± 0,21	1,71 ± 0,25	1,22* ± 0,26	1,57 ± 0,19
7. Preensão	1,14 ± 0,17	1,05 ± 0,17	1,05 ± 0,17	1,16 ± 0,19	1,06 ± 0,23	0,78 ± 0,20	1,05 ± 0,16
8. Outras atividades	2,00 ± 0,20	1,85 ± 0,22	1,75 ± 0,19	2,21* ± 0,16	2,00 ± 0,27	1,67** ± 0,28	1,76** ± 0,20
Média dos escores dos 8 itens	1,56 ± 0,07	1,43 ± 0,09	1,46 ± 0,09	1,57 ± 0,09	1,55 ± 0,11	1,30* ± 0,15	1,35* ± 0,10

* p< 0,05 comparado ao Pré estudo; ** p< 0,05 comparado a 12^a semana de tratamento.

3.4. Avaliações de Segurança e Tolerabilidade

Durante as 16 semanas, dos 23 pacientes incluídos no protocolo clínico para tratamento com 3g ao dia de Cartilagem de Tubarão, 6 (26,10%) referiram queixas relacionadas ao trato gastrointestinal como: intolerância ao odor das cápsulas utilizadas, epigastralgia, queimação retroesternal, e náuseas após a administração da CT pela manhã. Segundo os pacientes, essas náuseas estavam relacionadas tanto ao tamanho quanto ao odor das cápsulas. Nenhuma outra queixa clínica relacionada a qualquer órgão ou sistema foi registrada.

Os 3 (três) pacientes que tiveram “drop-out” não apresentaram sinais ou sintomas de intolerância ao tratamento e foram desligados do estudo por motivos não relacionados à segurança ou à tolerância clínica ou laboratorial da CT.

Foram realizados também exames laboratoriais para avaliar supostas alterações hematológicas, bioquímicas, urinárias e eletrocardiográficas decorrentes do tratamento com 3 g ao dia de Cartilagem de Tubarão durante 16 semanas.

3.4.1. Hematologia

No período correspondente ao Pré- estudo, 2^a, 4^a, 8^a, 12^a e 16^a semana de tratamento e Pós- estudo, foram efetuados os seguintes exames após jejum de 12 horas: Eritrograma (Hemácias, Hemoglobina, VCM, HCM, CHCM), Leucograma (Leucócitos totais, Neutrófilos, Eosinófilos, Basófilos, Linfócitos, Monócitos, Blastos), Plaquetas e VHS.

A tabela 7 exhibe a média \pm desvio padrão da média dos 20 (vinte) pacientes tratados com 3 g ao dia de Cartilagem de Tubarão durante 16 semanas. Nenhuma

alteração significativamente diferente do Pré- estudo foi observada isoladamente em qualquer paciente ou no grupo.

3.4.2. Bioquímica

A coleta das amostras plasmáticas para as dosagens bioquímicas seguiu a mesma seqüência dos exames hematológicos (Pré- estudo, 2^a, 4^a, 8^a, 12^a e 16^a semana de tratamento e Pós- estudo).

Foram efetuados os seguintes exames após jejum de 12 horas: Transaminase oxalacética (TGO), Transaminase pirúvica (TGP), Gama GT, Fosfatase alcalina, Glicose, Proteínas totais e frações, Bilirrubina total e frações, Colesterol total, Triglicerídeos, Uréia, Creatinina, Ácido úrico, Sódio, Potássio, Cálcio e Fósforo.

As Tabelas 8- I e 8- II exibem a média \pm desvio padrão dos exames bioquímicos dos 20 (vinte) pacientes tratados com 3 g ao dia de Cartilagem de Tubarão durante 16 semanas. Novamente, não foram observadas alterações significativamente diferentes do Pré- estudo individualmente ou no grupo.

Tabela 7. Exames hematológicos dos 20 pacientes tratados com Cartilagem de Tubarão 3 g/dia durante 16 semanas.

Resultados hematológicos	Pré estudo (Média ± DPM)	2ª Semana (Média ± DPM)	4ª Semana (Média ± DPM)	8ª Semana (Média ± DPM)	12ª Semana (Média ± DPM)	16ª Semana (Média ± DPM)	Pós estudo (Média ± DPM)	Normal
Hemácias (milhões/mm³)	4,43 ± 0,15	4,54 ± 0,20	4,48 ± 0,25	4,45 ± 0,23	4,42 ± 0,19	4,40 ± 0,25	4,34 ± 0,21	3,9-5,8
Hemoglobina (g/ dL)	13,0 ± 0,92	13,3 ± 1,05	13,3 ± 1,03	13,2 ± 0,72	13,4 ± 0,68	13,3 ± 0,68	13,2 ± 0,64	11,5-16,4
Hematócrito (%)	39,7 ± 3,26	40,3 ± 2,63	40,3 ± 2,75	40,1 ± 2,08	40,2 ± 1,82	39,2 ± 2,12	39,7 ± 1,87	36-47
Leucócitos totais (10³/mm³)	5,8 ± 0,81	6,8 ± 1,80	6,6 ± 1,99	6,44 ± 1,77	6,05 ± 0,84	6,21 ± 1,11	5,6 ± 1,03	5-10
Segmentados (%)	52,9 ± 11,4	54,9 ± 11,0	55,3 ± 10,5	52,9 ± 7,97	51,1 ± 12,0	50,3 ± 8,99	47,5 ± 7,84	40-75
Bastões (%)	1,00 ± 0	0,95 ± 0,22	1,00 ± 0	1,00 ± 0	0,92 ± 0,28	1,00 ± 0	1,00 ± 0	1-3
Eosinófilos (%)	3,62 ± 2,94	3,48 ± 1,86	3,65 ± 1,84	3,88 ± 1,80	3,61 ± 3,02	4,14 ± 1,98	4,55 ± 3,41	1-6
Basófilos (%)	0,29 ± 0,46	0,24 ± 0,44	0,30 ± 0,47	0,35 ± 0,49	0,15 ± 0,37	0,28 ± 0,48	0,36 ± 0,50	0-1
Linfócitos (%)	35,0 ± 9,70	33,4 ± 10,4	32,7 ± 9,67	34,5 ± 7,80	36,5 ± 10,5	35,6 ± 7,94	38,6 ± 7,63	20-45
Monócito (%)	7,23 ± 1,18	7,05 ± 1,5	7,05 ± 1,47	7,35 ± 1,80	7,61 ± 1,90	7,43 ± 2,03	7,91 ± 2,55	2-10
Outros (%)	-	-	-	-	-	-	-	-
Plaquetas (10³/ mm³)	254,5 ± 61,8	260,9 ± 49,1	259,1 ± 54,9	257,8 ± 66,8	247,0 ± 61,8	255,6 ± 54,6	244,4 ± 57,2	150-300
VHS (mm/ 1^h)	25,3 ± 12,3	25,6 ± 12,7	28,5 ± 17,4	26,5 ± 16,5	30,2 ± 7,46	22,5 ± 11,6	20,0 ± 8,40	0-20

Tabela 8- I. Exames bioquímicos dos 20 pacientes tratados com Cartilagem de Tubarão 3 g/dia durante 16 semanas.

Resultados bioquímicos	Pré estudo (Média ± DPM)	2ª Semana (Média ± DPM)	4ª Semana (Média ± DPM)	8ª Semana (Média ± DPM)	12ª Semana (Média ± DPM)	16ª Semana (Média ± DPM)	Pós estudo (Média ± DPM)	Normal
Uréia (mg/dL)	31,4 ± 9,87	30,6 ± 11,0	34,7 ± 8,30	29,8 ± 7,27	30,3 ± 7,46	31,3 ± 7,55	29,2 ± 7,67	15-43
Creatinina (mg/dL)	0,83 ± 0,16	0,85 ± 0,19	0,86 ± 0,17	0,85 ± 0,18	0,90 ± 0,20	0,89 ± 0,18	0,92 ± 0,17	0,7 a 1,4
Bilirrubina total (mg/dL)	0,53 ± 0,19	0,55 ± 0,2	0,56 ± 0,17	0,56 ± 0,10	0,53 ± 0,12	0,55 ± 0,18	0,53 ± 0,11	0,2-1,3
Proteínas totais (mg/dL)	7,41 ± 0,47	7,31 ± 0,5	7,37 ± 0,43	7,21 ± 0,45	7,30 ± 0,48	7,46 ± 0,5	7,16 ± 0,43	6,3-8,2
Albumina (mg/dL)	3,87 ± 0,31	3,88 ± 0,26	3,86 ± 0,20	3,89 ± 0,36	3,88 ± 0,27	3,88 ± 0,34	3,88 ± 0,31	3,9-5,0
Glicose (mg/dL)	91,3 ± 18,7	105 ± 19,7	92 ± 14,6	109 ± 17,4	88 ± 12,7	95 ± 15,3	93 ± 14,1	70-110
Fosfatase alcalina (U/L)	100,3 ± 44,9	96 ± 22,3	94,9 ± 25,4	103,5 ± 39,6	91,1 ± 19,2	95 ± 19,3	94,5 ± 25,1	38-126
TGO (U/L)	25,4 ± 10,9	27,1 ± 8,81	22,8 ± 6,77	27,6 ± 14,7	23,4 ± 7,30	26,1 ± 9,85	25,2 ± 7,82	14-36
TGP (U/L)	29,6 ± 10,7	31,9 ± 10,3	31,2 ± 13,7	35,9 ± 17,4	27,4 ± 9,08	32,3 ± 11,3	29,5 ± 9,65	09-52
Colesterol total (mg/dL)	241,4 ± 67,2	238,8 ± 63,5	234,6 ± 73,6	231,1 ± 66,6	242,2 ± 62,6	251,8 ± 64,5	240,4 ± 74,6	<200
Triglicerídeos (mg/dL)	198,6 ± 83,4	193,4 ± 122,9	187,9 ± 81,5	169,8 ± 80,1	178,6 ± 76,5	183,4 ± 82,9	173,6 ± 75,6	<170
Gama GT (mg/dL)	35,3 ± 25,3	40,5 ± 26,3	34,8 ± 23,7	33,8 ± 16,2	43,92 ± 27,6	44,5 ± 23,3	45,6 ± 23,6	12-43
Ácido Úrico (mg/dL)	5,15 ± 1,31	5,05 ± 0,90	5,16 ± 1,38	5,02 ± 1,58	4,55 ± 1,10	4,56 ± 0,85	4,67 ± 0,93	2,5-7,0

Tabela 8- II. Exames bioquímicos dos 20 pacientes tratados com Cartilagem de Tubarão 3 g/dia durante 16 semanas.

Resultados bioquímicos	Pré estudo (Média ± DPM)	2ª Semana (Média ± DPM)	4ª Semana (Média ± DPM)	8ª Semana (Média ± DPM)	12ª Semana (Média ± DPM)	16ª Semana (Média ± DPM)	Pós estudo (Média ± DPM)	Normal
Sódio (mmol/L)	141,2 ± 1,56	141,3 ± 2,05	140,6 ± 1,50	141,9 ± 1,93	141,7 ± 2,00	140,6 ± 1,67	142,2 ± 3,23	135-145
Potássio (mmol/L)	4,03 ± 0,34	4,08 ± 0,44	4,25 ± 0,39	4,16 ± 0,28	4,12 ± 0,33	4,15 ± 0,35	4,29 ± 0,68	3,5-5,1
Cálcio (mmol/L)	9,48 ± 0,47	9,49 ± 0,47	9,60 ± 0,37	9,52 ± 0,46	8,97 ± 1,77	9,56 ± 1,47	9,44 ± 0,45	8,4-10,2
Fósforo (mmol/L)	3,45 ± 0,50	3,39 ± 0,38	3,59 ± 0,58	3,50 ± 0,41	3,87 ± 1,66	3,68 ± 1,23	3,36 ± 0,36	2,5-4,5

3.4.3. Sumário de Urina

As amostras urinárias também foram coletados no período correspondente ao Pré- estudo, 2ª, 4ª, 8ª, 12ª e 16ª semana de tratamento e Pós- estudo. Foram realizados: Sumários de Urina e dosagens de Cálcio e Creatinina urinários. Nenhuma alteração significativamente diferente do Pré- estudo foi observada isoladamente em qualquer paciente ou no grupo.

3.4.4. Eletrocardiograma

Finalmente, também foram realizados eletrocardiogramas nos períodos correspondentes ao Pré- estudo, 2ª, 4ª, 8ª, 12ª e 16ª semana de tratamento e Pós- estudo. Considerados os traçados eletrocardiográficos iniciais, não observamos nenhuma alteração diferente do Pré- estudo. Apenas dois pacientes apresentaram eletrocardiogramas anormais na visita Pré estudo, porém sem significado clínico.

DISCUSSÃO

4. DISCUSSÃO

Algumas medicações e suplementos nutricionais como plantas medicinais, complexos vitamínicos, sais minerais, entre outros, inclusive a cartilagem de tubarão vêm ganhando popularidade crescente entre pacientes com câncer (Oneschuk, 1998) e desordens inflamatórias crônicas e imunes (Miller, 1998).

Os tratamentos não convencionais dessas patologias tornaram-se cada vez mais freqüentes. Considerando essa alta prevalência é mandatório uma investigação rigorosa que, no mínimo, ofereça uma maior segurança aos pacientes.

O potencial benefício da Cartilagem de Tubarão no tratamento das doenças angiogênese- dependentes, como a osteoartrite, tem sido alvo de inúmeras investigações. Muitas delas caracterizadas por resultados experimentais divergentes dos resultados clínicos. Assim, objetivamos avaliar a segurança e a eficácia da Cartilagem de Tubarão em pacientes com osteoartrite de joelho.

A escolha pela osteoartrite (OA) de joelhos deveu-se ao fato desta articulação apresentar abordagem clínica e investigacional definida. Além disso, o joelho representa uma das articulações mais acometidas pela OA, por estar submetida a inúmeros fatores envolvidos na sua patogênese como uso, desgaste e sobrecarga de peso (Bagge, 1991; Felson, 1988; Sharma, 1999; Slemenda, 1997).

Os 20 pacientes acompanhados no período de 16 semanas representam uma amostra homogênea considerando os aspectos demográficos como distribuição por sexo, idade, peso, altura e classificação radiológica da OA (Marques Neto, 1997; Rindone & Hiller, 2000).

A adesão ao tratamento em estudo de 100% por parte de 75% da amostra, e os 25% restante do grupo com variações de 99,55% a 98,21% é satisfatória. Mais de 80% das doses diárias plenas foram alcançadas com margem de segurança no período proposto de tratamento (U.S. FDA, 1992; U.S. FDA, 1999).

Desta forma, podemos considerar a adesão global ao tratamento como excelente. Mesmo com o longo período de estudo, 16 semanas, e com as queixas gastrointestinais referidas por 21,74% dos pacientes, a terapêutica proposta foi aceita. Além disso, o uso da medicação de resgate manteve-se dentro das expectativas e, essencialmente, nas semanas iniciais de tratamento.

As avaliações de segurança do tratamento com 3 g/dia de Cartilagem de Tubarão envolveram rigorosas investigações clínicas e laboratoriais, inicialmente, a cada quinzena e, posteriormente, mensalmente até a conclusão do período de 16 semanas. Os dados de segurança coletados corroboram com o estudo de toxicologia clínica e laboratorial em voluntários sadios do sexo masculino tratados com a mesma dose diária de Cartilagem de Tubarão (Simões, 1997).

A ausência de sintomas e sinais clínicos e laboratoriais tóxicos demonstram que a Cartilagem de Tubarão é um produto seguro e tolerado nas condições administrada. Como observado clinicamente, experimentalmente foi relatado a baixa toxicidade da Cartilagem de Tubarão, em ratos e camundongos, nas administrações orais aguda de doses até 2 g/kg, subaguda de doses até 1 g/kg, e crônica de doses até 500 mg/kg. As mesmas não ocasionaram sinais de alta toxicidade ou alterações hematológicas e bioquímicas importantes (Fontenele, 1997).

O estabelecimento da segurança de uma escolha terapêutica é pedra fundamental na sua continuidade ou interrupção. As informações demonstrativas da validade da segurança da Cartilagem de Tubarão foram essenciais no

seguimento e acompanhamento dos 20 pacientes portadores de osteoartrite de joelho, doença crônica degenerativa e incapacitante, cujas alternativas terapêuticas farmacológicas atuais são caracterizadas pela ampla variedade de eventos adversos muitas vezes sérios levando, inclusive, à situações de risco de vida.

Nas avaliações de eficácias, foram usados diversos instrumentos que pudessem mensurar o hipotético benefício da Cartilagem de Tubarão na osteoartrite de joelho. Em todas as visitas, desde o pré- estudo até o pós- estudo, os participantes se submeteram à mesma minuciosa seqüência de exames clínicos, inclusive avaliação física e interrogatório por ordem de aparelho, dando ênfase à abordagem do seu quadro articular sob investigação e às respostas dos questionários aplicados para a avaliação de eficácia terapêutica da Cartilagem de Tubarão.

A mensuração da intensidade de dor foi avaliada, entre outros instrumentos, através da Escala Visual Analógica (EVA- ANEXO 3) de Dor. Numerosos ensaios clínicos já validaram esta EVA como medida de avaliação da intensidade de dor especialmente em pacientes com comprometimento da articulação do joelho (Flaherty, 1996; Flandry, 1991).

Nossos resultados demonstraram um alívio algíco somente após 3 meses de tratamento (12 semanas) que se manteve até a avaliação pós- estudo. O percentual de redução das médias dos escores atribuídos à EVA de dor, em relação ao Pré estudo, correspondeu a 24,26%, na 12ª semana, 26,20%, na 16ª semana, e 18,90% no Pós- estudo.

É difícil avaliar qual a intensidade de variação é clinicamente satisfatória quando se mensura a dor. Um grande estudo multicêntrico mundial, em pacientes com osteoartrite de joelho tratados com piroxicam, considerou uma diferença

percentual em relação à linha de base de no mínimo 30% como um indicador de eficácia (Ravaud, 1998).

Outro estudo multicêntrico usando oxaprozin e nabumetona demonstrou uma diferença de 35% e 48%, respectivamente, na média dos escores da EVA em relação ao controle como eficaz (Makarowski, 1996; Rindone, 2000). Em nosso trabalho, a redução máxima alcançada foi inferior a todos esses valores, e clinicamente caracterizado pela permanência do quadro álgico articular, porém com um discreto alívio sintomático após 3 meses de tratamento.

Estudos experimentais sinalizaram as ações antinociceptivas da CT via sistema NO (Fontenele, 1997). Os relatos clínicos associados a esta propriedade, infelizmente, são escassos e, muitas vezes, desprovidos de credibilidade científica. Apesar da redução da queixa álgica estatisticamente significativa pela EVA de dor, os níveis analgésicos alcançados não foram satisfatórios quando comparados ao tratamento com AINE's em populações semelhantes (Makarowski, 1996; Ravaud, 1998; Rindone, 2000).

Estudos experimentais têm atribuído pelo menos parte dos efeitos da Cartilagem de Tubarão ao sulfato de condroitina A (Gonzalez, 2000). Gonzalez e colaboradores demonstraram sua atividade antiangiogênica na córnea de coelhos na dose de 10 a 20 mg/kg via oral.

O sulfato de condroitina é um glicosaminoglicano, componente da matriz extracelular, que estimula a produção de proteoglicanos e ácido hialurônico e inibe as enzimas proteolíticas que danificam a cartilagem (Burkhardt, 1987). Ueberhart e colaboradores e Bucsi e colaboradores demonstraram que o sulfato de condroitina é mais eficiente que o placebo na redução da dor em pacientes com osteoartrite de joelho (Ueberhart, 1998; Bucsi, 1998).

É descrito também que o sulfato de condroitina suprime a deposição de colesterol na aorta de ratos. Este efeito é provavelmente atribuído à redução plasmática de LDL colesterol e a mudanças no metabolismo arterial (Matsushima, 1997).

Duas metanálises sobre o uso do sulfato de condroitina na OA foram divulgadas no American College of Rheumatology Annual Meeting em 1998. Ambos estudos tiveram conclusões similares: o sulfato de condroitina pode ter efeitos benéficos, mas melhores estudos são pertinentes antes que uma resposta definitiva possa ser encontrada.

O sulfato de condroitina é freqüentemente comercializado em combinação à glicosamina. Não há dados clínicos que justifiquem a eficácia desta associação (Delafuente, 2000), mas algumas publicações comparam seus efeitos com placebo e AINE's.

Em um estudo duplo cego, a associação de sulfato de condroitina e glicosamina foi superior ao placebo na redução dos escores da escala visual analógica de dor após 8 semanas de tratamento (Leffler, 1999). Não está claro se o sulfato de condroitina contribuiu para esta redução de dor, uma vez que outros ensaios clínicos sugerem que é necessário de 3 a 6 meses de tratamento para que sejam demonstrados os benefícios clínicos do sulfato de condroitina (Rindone, 2000).

O National Institutes of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Disease planeja um estudo com 1000 pacientes com OA. A proposta é investigar a eficácia da glicosamina, glicosamina- sulfato de condroitina e placebo no tratamento da OA de joelho.

As reduções dos escores da escala visual analógica de dor foram inferiores aos valores desejáveis descritos na literatura. Porém, observamos que o tempo mínimo necessário ao surgimento dos primeiros sinais de benefício do tratamento com a CT foram compatíveis com aquele já descrito anteriormente para o sulfato de condroitina.

Outro instrumento utilizado para avaliar a hipotética eficácia terapêutica da Cartilagem de Tubarão na osteoartrite de joelho foi o Índice de função articular de Lequesne (ANEXO 4). O Índice de Lequesne é um questionário internacionalmente validado que avalia três parâmetros: dor, distância capaz de ser percorrida e atividades diárias (Lequesne, 1987).

O tratamento com 3 g/dia de Cartilagem de Tubarão reduziu significativamente, em relação ao pré- estudo, as médias do Índice de Lequesne na 12^a, 16^a semanas de tratamento e pós- estudo. A diminuição percentual foi de, respectivamente, 17,28%, 21,23% e 14,10%, o que correspondeu a uma redução de 2,45, 3,01 e 2 pontos da linha de base.

As mudanças entre as avaliações de 2 a 3 pontos são consideradas clinicamente relevantes (Herrmann, 2000). O grau de redução dos valores encontrados no transcorrer do tratamento é similar àquele observado para outros fármacos, inclusive AINE's (Herrmann, 2000), porém uma resposta positiva à terapia farmacológica é definida como uma redução maior ou igual a 3 do Índice de Lequesne associado ao julgamento do investigador dos efeitos benéficos qualificados como moderados ou bons (Delafuente, 2000).

A redução dos valores do Índice de Lequesne acompanhou àquela da Escala Visual Analógica de Dor, ou seja, ocorreu na 12^a, 16^a semana e no pós- estudo. As variações do Índice de Lequesne foram representadas clinicamente pela redução da dor e melhora da capacidade funcional definida através do desempenho de

atividades diárias. Não foi possível qualificar estes efeitos como moderados ou bons, mas, discretos apenas.

Uma outra forma de investigar a evolução da dor durante o tratamento em estudo foi usando a Escala de Sinais e Sintomas de Artrose (ESSA- ANEXO 2). Na ESSA, a determinação da pontuação é baseado nos sinais e sintomas típicos da osteoartrite de joelho: dor espontânea, dor em movimento, dor sob pressão, crepitação articular, atrofia da musculatura adjacente à articulação acometida e tumefação articular. O escore final da ESSA é resultante da avaliação simultânea do investigador e do paciente.

A ESSA é um questionário de avaliação clínica que não chega a ter a validação internacional como o Índice de Lequesne e o Questionário de Avaliação de Saúde- HAQ. A sua utilização foi apenas complementar aos outros na aferição da dor, como mais uma alternativa para se mensurar um sintoma tão complexo.

Os pacientes obrigatoriamente apresentavam, no pré- estudo, dor articular espontânea e aos movimentos classificada como moderada ou grave. Na utilização desse instrumento, novamente observamos, a partir da 2ª semana até a 16ª semana de tratamento, uma diminuição significativa dos escores da ESSA quando comparada à linha de base.

Como nos outros instrumentos aplicados, ocorreu uma melhora inicial das queixas algicas, mas que não evolui ao longo do tratamento. Pela ESSA, o pós- estudo foi equivalente ao pré- estudo. Ao contrário das demais avaliações efetuadas, os benefícios da terapêutica foram demonstrados somente na vigência do tratamento, e já a partir dos primeiros dias de uso da Cartilagem de Tubarão, não se correlacionando nem mesmo com a EVA de Dor.

O benefício estava presente apenas quando a medicação estava presente. Este fato pode sugerir um eventual efeito placebo, uma vez que a ESSA não é apenas produto da avaliação física do médico, mas também resultado das queixas álgicas do paciente.

Um quarto questionário aplicado para a investigação da resposta ao tratamento foi o Questionário de Avaliação de Saúde- HAQ (Health Assessment Questionnaire). O HAQ é amplamente utilizado para avaliar e monitorizar pacientes com doença reumática (Wolfe, 1999).

Através dele, muitos dados clinicamente relevantes são documentados adequadamente como a incapacidade funcional e a dor. O HAQ é genericamente rotulado como um questionário “artrite específico” (Fries, 1997), entretanto esse rótulo reflete apenas o fato do HAQ ter sido desenvolvido em centros de reumatologia clínica o que reflete as suas propriedades intrínsecas.

De acordo com o HAQ, todos os pacientes apresentaram, como era esperado, graus variáveis de incapacidade. Assim, a amostra foi dividida em dois grupos: pacientes com incapacidade severa e pacientes sem incapacidade severa.

Todos pacientes permaneceram com incapacidade funcional no período em tratamento. Entretanto, o percentual de pacientes com incapacidade funcional severa (para incapacidade severa, escore HAQ ≥ 2) teve uma significativa redução nas avaliações correspondentes a 8ª e 12ª semana de tratamento.

Já os escores do Índice de Deficiência Padrão (IDP) do HAQ ficaram constantes da linha de base (escore HAQ de $1,56 \pm 0,07$) à 12ª semana de tratamento. Na 16ª semana (escore HAQ de $1,30 \pm 0,15$), foi detectada uma redução do grau de incapacidade que permaneceu após uma semana sem o uso da medicação (escore HAQ de $1,35 \pm 0,10$).

Alguns itens tiveram melhora ao final do tratamento. As atividades vestir-se e cuidar-se, levantar-se, higiene, alcançar e outras foram beneficiadas. O componente deste questionário mais relacionado à OA é caminhar, único que não teve melhora do seu IDP. Torna-se difícil, então, associar melhora da mobilidade articular e da capacidade funcional com este quadro.

Considerando o escore do HAQ para a amostra estudada, do pré- estudo ao pós- estudo, os valores foram próximos daqueles descritos para grupos semelhantes com osteoartrite de grandes articulações em acompanhamento ambulatorial sem intervenção cirúrgica anterior (Walker, 1989).

Similarmente as avaliações pela EVA de Dor e pelo Índice de Lequesne, o HAQ demonstrou discreta, mas significativa, resposta positiva nas últimas semanas de tratamento com Cartilagem de Tubarão e foi mantida até a visita pós- estudo (uma semana após encerrada a terapêutica).

A validade dos resultados coletados através do HAQ é inquestionável quando se observa a abrangência de informações demonstradas à execução deste questionário. O HAQ tem sua validação feita em um grande número de estudos americanos (Fries, 1982) e britânicos (Kirwan, 1986). A entrevista pelo HAQ tem boa aceitação pelos pacientes e é facilmente compreensível e aplicável, sendo necessário de 10 a 15 minutos para coletá-lo (Sullivan, 1987).

A incapacidade do aparelho locomotor em mulheres está associada não só à osteoartrite de joelho e ou quadril. Há descrições de outros fatores envolvidos que contribuem independentemente ou não, como a idade, a dor de grandes articulações e a rigidez articular matinal (Odding, 1998).

Em nossa amostra, deve-se considerar também todos esses fatores, juntos e associados, como determinantes da incapacidade funcional. Sendo ponderado que

a melhora da capacidade de execução de algumas tarefas diárias depende da interação dos mesmos. Assim, o alívio álgico, por exemplo, pode contribuir largamente à melhora funcional articular.

Além dos instrumentos já descritos, foram aplicados a partir da 2ª semana de estudo a avaliação global de resposta ao tratamento. Médico e paciente registraram suas impressões independentemente.

As avaliações de resposta ao tratamento dos pacientes acompanharam as informações coletadas pela EVA de Dor, Índice de Lequesne e HAQ. A partir das primeiras semanas de estudo (2ª semana), a maioria dos pacientes referiu melhora do quadro clínico que se perpetuou até as últimas semanas de tratamento (12ª semana).

Na 16ª semana de tratamento e no pós estudo, não houve diferença significativa entre as opiniões coletadas. No entanto, houve uma tendência à melhora do quadro com estabilização na última visita de acompanhamento.

A impressão subjetiva de resposta ao tratamento realizada pelo investigador se aproxima daquela do paciente. Há uma tendência global à melhora com manutenção de um quadro estável e inalterado ao final do estudo. Esta impressão foi realmente significativa na 4ª e 8ª semana de tratamento e pós estudo. A figura 1 ilustra a tendência das opiniões.

Como descrito por Burkhard e colaboradores (Burkhard, 2000), é consenso entre autores que qualquer publicação selecionada para estudos de metanálise deve ter uma lista mínima de instrumentos para aferição de eficácia. Como proposto pelo EULAR Guideline, os quais são: Índice de Lequesne, EVA de Dor, e avaliação global de resposta ao tratamento do investigador e do paciente.

Ou ainda como enumerado pelo SADOA Guideline, sendo esses instrumentos: EVA de Dor, Índice funcional, Índice de Doyle, perda da mobilidade, consumo de AINE's, escala de qualidade de vida (European drug guidelines, 1995).

As análises formais do Índice de Lequesne e da EVA de Dor foram descritas como sendo apropriadas para avaliações metanalíticas de eficácia. O consumo de analgésicos foi julgado como uma variável facilmente aplicável para avaliação qualitativa (Bailar, 1997).

Sob essa ótica, do ponto de vista metodológica, a abordagem do presente trabalho demonstra ser a mais coerente possível. A associação do HAQ e das avaliações subjetivas realizadas pelo investigador e pelo paciente enriqueceram ainda mais a metodologia proposta.

Uma intervenção terapêutica pode seguir vários caminhos. Os resultados podem ser inerentes ao medicamento utilizado, mas podem representar também a evolução natural da doença, um viés metodológico ou um efeito placebo. O desenho do estudo deve tentar eliminar todas as variáveis que possam mascarar os verdadeiros resultados.

São essas falhas que comprometem a aceitação de muitos artigos que examinam as novas intervenções farmacológicas da OA. As metanálises são unânimes na consideração de se executar estudos multicêntricos, randomizados, controlados e duplo-cegos sob as diretrizes padrões para o estudo de novos fármacos e medicamentos para OA.

Mesmo aplicando escalas convencionadas para o estudo da OA, a coleta e interpretação dos resultados são essenciais na elaboração das conclusões. Medir a incapacidade é tarefa difícil, pois não se trata apenas de uma medida física, mas

também econômica, social e, até, estigmatizante (Kirwan, 1986; McDonald, 1984).

Para o médico, a vantagem desses instrumentos e escalas é a informação atribuída ao escore numérico. O escore instrui para uma incapacidade ou déficit funcional. Se muitos estudos confirmam esses escores como uma medida séria, então, ele pode ser considerado como um meio padrão capaz de avaliar pacientes individualmente ou em grupo (Sullivan, 1987).

Nossos resultados demonstraram redução da dor pela escala visual analógica, mas não controle algíco adequado. O Índice algofuncional de Lequesne também obteve redução significativa, porém não em níveis clinicamente aceitáveis.

O HAQ evoluiu com melhora significativa do IDP, no entanto, a atividade caminhar e o número de pacientes com incapacidade funcional não responderam ao tratamento com a CT. Diante de respostas clinicamente tão tímidas, as impressões subjetivas de resposta ao tratamento se confundiram no decorrer do estudo, apesar da sensação inicial de melhora significativa.

Um fato a ser considerado é a resposta estatisticamente significativa detectada em algumas avaliações, especialmente após 2 meses da intervenção terapêutica. Semelhante às novas drogas antiosteoartríticas modificadoras dos sintomas ou da estrutura em teste, os efeitos foram observados apenas após um período de tratamento e demonstraram ação residual. Mecanismo diferente inclusive daquele dos AINE's.

Muitos trabalhos descrevem a Cartilagem de Tubarão como abundante fonte de compostos com variadas atividades biológicas. Os efeitos antioxidantes, analgésicos, antiinflamatórios, antiangiogênicos, entre outros têm sido demonstrados por diferentes grupos. Os estudos experimentais somam a grande

maioria, ao passo que as demonstrações clínicas dos efeitos da Cartilagem de Tubarão ainda são escassas e controversas, haja visto a incoerência entre resultados.

Os estudos clínicos atuais com a CT descrevem apenas a incipiência do momento associada à incerteza dos seus benefícios nas conhecidas “Doenças Angiogênese Dependentes” (Folkman, 1995) como o câncer e a artrite. Miller e colaboradores, em um estudo de segurança e eficácia da CT em pacientes com câncer em estágio avançado e previamente tratado, demonstraram que a CT como agente único foi incapaz de produzir efeitos benéficos e melhorar a qualidade de vida na dose de 1 g/kg/dia (Miller, 1998).

Horsman investigou o potencial efeito inibitório da CT em tumores sólidos de murinos. A partir de seus experimentos, inferiu que a administração oral de extratos de preparações comerciais de CT na dose de 5 a 100 mg/kg não retardou o crescimento tumoral ou inibiu as metástases (Horsman, 1998).

Paralelo a isso, porém, Gonzalez demonstrou a atividade antiangiogênica dose e tempo dependentes da CT administrada via oral na córnea de coelho. Além disso, sugeriu como mecanismo de ação a inibição do fator de crescimento de fibroblasto básico (FGFB) (Gonzalez, 2000), um potente indutor endógeno da angiogênese envolvido inclusive na fisiopatologia de distúrbios inflamatórios como a artrite reumatóide (Klein, 1997).

Assim como Gonzalez, Davis e colaboradores também demonstraram que princípios com atividade biológica derivados da CT são absorvidos pelo trato gastrointestinal de animais (Davis, 1997). Já Berbari, baseado nos modelos experimentais, publicou o primeiro relato dos efeitos antiangiogênicos da CT em humanos, e confirmou que extratos de CT contém componentes antiangiogênicos

biodisponíveis para administração oral em voluntários humanos sadios (Berbari, 1999).

Recentemente, Fontenele demonstrou que os compostos da CT com atividade analgésica e antiinflamatória, em ratos, são de natureza protéica e ativos quando administrados por via oral (Fontenele, 1997). O uso oral da CT não é empecilho, portanto, à ação de seus derivados metabolicamente ativos. Dessa forma, o uso de preparações de CT com potencial benefício terapêutico, seja analgésico, seja antiinflamatório, pode ser factível quando da administração oral.

Dupont e colaboradores também verificaram os efeitos antiangiogênicos experimentais e antiinflamatórios clínicos de extratos de CT contendo o derivado AE- 941. Dupont sugeriu que agentes antiangiogênicos, como o AE- 941, representam uma classe inteiramente nova de compostos para o tratamento de doenças inflamatórias sistêmicas e cutâneas que envolvem alterações teciduais vasculares (Dupont, 1998).

Um segundo agente descrito como derivado da CT é o U- 995, composto de dois peptídeos com peso molecular de 10 e 14 kDa. Sheu e colaboradores sugeriram que seus efeitos antiangiogênicos derivavam da sua interferência na proliferação e migração de células endoteliais bem como da inibição da colagenólise colagenase induzida. Sua administração oral, porém, não foi efetiva na supressão tumoral, enquanto o uso intraperitoneal suprimiu o crescimento sarcomatoso e as metastases de melanoma em camundongos (Sheu, 1998).

Até o momento, é difícil estabelecer um único agente ou mecanismo de ação para explicar as atividades descritas da CT. Isoladamente ou sinergicamente, compostos protéicos e sulfatados estão certamente envolvidos. A sua aplicação clínica depende fundamentalmente de estudos farmacológicos mais acurados envolvendo a identificação, isolamento e purificação de derivados que possam apresentar eficácia e segurança.

No presente estudo, não foi satisfatório o controle da sintomatologia ou a melhora da função articular. No entanto, fica demonstrado a segurança da administração de doses orais de 3 g/dia de uma preparação comercial de Cartilagem de Tubarão em pacientes com osteoartrite de joelho.

Nessa amostra piloto, os potenciais benefícios terapêuticos da CT na osteoartrite de joelho não foram demonstrados. Torna-se necessário a realização de estudos posteriores, controlados, a longo prazo, com uma maior casuística, para melhor investigação terapêutica da Cartilagem de Tubarão e de seus derivados purificados com propriedades farmacológicas capazes de proporcionar máximo de benefícios e mínimo de malefícios aos pacientes.

CONCLUSÕES

5- CONCLUSÕES

O Estudo fase II de segurança e eficácia da Cartilagem de Tubarão na osteoartrite de joelho nos permitiu inferir:

5.1. O protocolo experimental desenvolvido para a avaliação da segurança e eficácia de medicamentos destinados ao tratamento da osteoartrite foi adequadamente elaborado e estruturado.

5.2. A administração oral de 3 gramas ao dia Cartilagem de Tubarão, durante 16 semanas, em pacientes com osteoartrite de joelho foi bem tolerada e segura. Não foram demonstrados eventos adversos sérios ou reações adversas clínicas e laboratoriais ao medicamento em estudo.

5.3. O uso de Cartilagem de Tubarão na dose de 3 gramas ao dia, durante 16 semanas, em pacientes com osteoartrite de joelho não apresentou eficácia no controle desejável dos sinais e sintomas.

5.4. Os resultados não autorizam o uso clínico da Cartilagem de Tubarão na osteoartrite. Estudos adicionais de segurança e eficácia são recomendados na investigação dos potenciais efeitos analgésicos e antiinflamatórios da administração oral de Cartilagem de Tubarão em desordens inflamatórias como a osteoartrite.

ANEXOS

ANEXO 1

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE PARA ARTROSE DE JOELHO

1. Limitações na mobilidade devido à dor no joelho e/ou dor no joelho em posições extremas de flexão e extensão.
2. Estreitamento do espaço tíbio– femural medial na posição em pé.
3. Osteófitos e/ou osteocondrite subcondrial e/ou cistos subcondrais.

Para um diagnóstico correto de OAJ, TODOS os critérios acima DEVERÃO estar presentes.

ANEXO 2

ESCALA DE SINAIS E SINTOMAS DE ARTROSE (ESSA)

Dor espontânea

Dor em movimento

Dor sob pressão

Crepitação (som de estalos)

Atrofia muscular

Tumefação

GRAVIDADE:

0= nenhum

1= leve

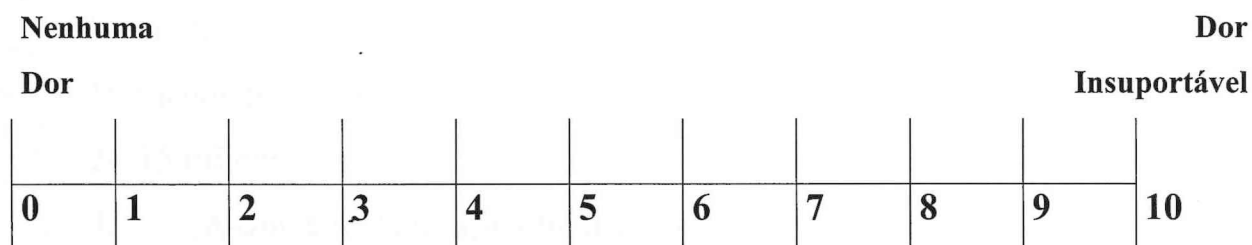
2= moderado

3= intenso

ANEXO 3

DETERMINAÇÃO GLOBAL DA INTENSIDADE DA DOR ESCALA VISUAL ANALÓGICA (EVA) DE DOR

Esta linha horizontal é uma tentativa de avaliar a dor que você sente. O extremo esquerdo indica que você não sente nenhuma dor e o extremo direito o máximo de dor suportável, ou insuportável, de acordo com a sua impressão pessoal. Por favor marque um “ / ” (traço) no ponto de linha que, na sua opinião, indica mais precisamente a intensidade da sua dor.



ANEXO 4

ÍNDICE DE GRAVIDADE PARA OAJ (IGG)

Índice de Lequesne

A. DOR

1. Noturna:

0= ausente

1= apenas com movimentos ou em certas posições

2= em repouso

2. Duração da rigidez matinal ou dor ao levantar:

0= ausente

1= menos de 15 minutos

2= 15 minutos ou mais

3. A dor aumenta após ficar em pé por 30 minutos?

0= não

1= sim

4. Andando?

0= ausente

1= aparece apenas após ter andado uma certa distância

2= aparece no início e aumenta

5. Dor ou desconforto ao se levantar da posição sentada?

0= não

1= sim

ANEXO 4**ÍNDICE DE GRAVIDADE PARA OAJ (IGG)****Índice de Lequesne****C. ATIVIDADES DIÁRIAS**

1. Você é capaz de subir escadas?
2. Você é capaz de descer escadas?
3. Você é capaz de inclinar-se ou ajoelhar-se para colocar um objeto em uma prateleira baixa?
4. Você é capaz de andar em piso quebrado ou irregular?

Nota

0= facilmente

1= com dificuldade

2= impossível

Os graus de Pontuação incluem: 0; 0,5; 1; 1,5 e 2.

5. Você já sentiu uma dor aguda e/ou perda repentina de controle do joelho afetado?

0= nunca

1= algumas vezes

2= frequentemente

ANEXO 5

CLASSIFICAÇÃO RADIOLÓGICA DA ARTROSE DE JOELHO

Grau 0: Normal

Grau I: Redução do espaço articular.

Grau II: I mais esclerose subcondral.

Grau III: II mais osteofitose.

Grau IV: III mais cistos subcondrais.

Em raio X de ambos os joelhos de perfil e ântero-posterior em pé e neutro.

ANEXO 6

PROTOCOLO HAQ- Health Assesment Questionnaire

Você é capaz de:	Sem dificuldade	Com pouca dificuldade	Com muita dificuldade	Incapaz de fazer
1. Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos sapatos e abotoar roupas?	0	1	2	3
2. Lavar sua cabeça e seus cabelos?	0	1	2	3
3. Levantar-se de maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e sem braços?	0	1	2	3
4. Deitar-se e levantar-se da cama?	0	1	2	3
5. Cortar um pedaço de carne?	0	1	2	3
6. Levar a boca um copo ou uma xícara cheia de café, leite ou água?	0	1	2	3
7. Abrir um saco de leite?	0	1	2	3
8. Caminhar em lugares planos?	0	1	2	3
9. Subir 5 degraus?	0	1	2	3
10. Lavar seu corpo inteiro e secá-lo após o banho?	0	1	2	3
11. Tomar um banho de chuveiro?	0	1	2	3
12. Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?	0	1	2	3
13. Levantar os braços e pegar um objeto de aproximadamente 2,5 Kg que está posicionado pouco acima da cabeça?	0	1	2	3
14. Curvar-se para pegar suas roupas no chão?	0	1	2	3
15. Segurar-se em pé no ônibus ou metrô?	0	1	2	3
16. Abrir potes ou vidros de conservar que tenham sido previamente abertos?	0	1	2	3
17. Abrir e fechar torneiras?	0	1	2	3
18. Fazer compras nas redondezas onde mora?	0	1	2	3
19. Entrar e sair de ônibus?	0	1	2	3
20. Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer e o rodo para puxar água?	0	1	2	3

Data**SCORE**

ANEXO 7

FICHA CLÍNICA

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**

Clinical Pharmacology Unit - UFC

FOLHA DE IDENTIFICAÇÃO

PACIENTE N.º 15

PRONTUÁRIO N.º 172.168-HUWC

Nome do Paciente: MIBC

Data nascimento: 15.04.41

Sexo: (X) FEM () MASC

Ocupação: Doméstica

Data: 30.06.99

Assinou TERMO DE CONSENTIMENTO? (X) SIM () NÃO

História Clínica (X) SIM () NÃO

Raios X de Joelho (X) SIM () NÃO

SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE DE JOELHO: ESTUDO FASE II

Critérios de Participação no Estudo

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

Critérios de Admissão

Os critérios abaixo devem ser satisfeitos para que o paciente possa participar do estudo.

1. Pacientes de ambos os sexos, com idade entre 40 e 80 anos, com diagnóstico de osteoartrite de joelho (OAJ), afetando um ou ambos os joelhos.
2. O diagnóstico de OAJ deve satisfazer todos os critérios da OMS (ANEXO 1).
3. Devem também apresentar dor moderada ou grave de articulação (espontânea ou em movimento) de acordo com a escala de classificação descrita no ANEXO 2 e uma pontuação de 5-17, quando avaliados sob o índice de Lequesne (ANEXO 4).
4. Deverão possuir índice radiológico ≥ 2 de acordo com os critérios descritos no ANEXO 5.
5. A pontuação na escala visual analógica de dor deverá ser ≥ 4 para o(s) joelho(s) afetado(s) ANEXO 3.
6. Todas as mulheres em idade fértil deverão apresentar exame de gravidez negativo, sangüíneo ou de urina, realizado dentro de dois dias antes do início do tratamento.

Critérios de Exclusão

Qualquer um dos seguintes critérios excluirá o paciente da participação do estudo:

1. Mulheres grávidas ou lactantes.
2. História de "ataque cardíaco" ou AVC nos últimos 4 meses.
3. Dificuldades de movimentar qualquer articulação de "sobrecarga" por qualquer razão que não seja OAJ.
4. Presença de qualquer doença que implique em expectativa de vida menos que 2 anos.
5. Pacientes que sofram de coxartrose associada, gota clínica, condrocalcinose, ocronose, hemocromatose, artropatia hemofílica, sinovite vilonodular, condromatose sinovial, artrite inflamatória, artrite reumatóide e/ou artrite bacteriana de qualquer etiologia, necrose avascular de articulações de "sobrecarga", artropatia associada com Doença de Paget, artropatia de Charcot.
6. Hipersensibilidade prévia ao medicamento em estudo.
7. Pacientes que receberam corticóides intraarticular nos últimos dois meses.
8. Pacientes com doenças inflamatórias gerais do tecido conjuntivo.
9. Patologias concomitantes graves que possam interferir com o seu acompanhamento durante o estudo.
10. Uso de corticosteróides em doses $> 7,5\text{mg}/\text{dia}$, durante o último mês (referência à prednisona).
11. Uso de corticosteróides em doses $< 7,5\text{mg}/\text{dia}$, durante os últimos 2 meses (referência à prednisona).
12. Pacientes tomando tiomalato de ouro sódico por menos de seis meses.
13. Uso de metotrexato, cloroquina, D-penicilamina ou salazoprina menos de dois meses.
14. Pacientes incluídos em outros estudos clínicos atualmente ou nos últimos três meses.
15. Qualquer outra indicação ou terapia que na opinião do pesquisador, possa oferecer risco ao paciente ou interferir com os objetivos do estudo.
16. Qualquer outra condição que o investigador julga relevante para a não participação do estudo.

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**

Clinical Pharmacology Unit - UFC

História médica – Pré- Estudo

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

Data:30.06.99.

Sistema revisto	Normal	Anormal	Se Anormal, descreva os achados
Alergia	(X)	()	_____
Olhos-Ouvido	(X)	()	_____
Nariz-Garganta	(X)	()	_____
Respiratório	(X)	()	_____
Cardiovascular	(X)	()	_____
Gastrointestinal	(X)	()	_____
Genitourinário	()	(X)	<u>Nictúria</u>
S. Nervoso Central	()	(X)	<u>Insônia</u>
Hematopoiético/linfático	(X)	()	_____
Endócrino	(X)	()	_____
Dermatológico	(X)	()	_____
Musculoesquelético	()	(X)	<u>Artralgia</u>
Estabilidade emocional	(X)	()	_____
História familiar	(X)	()	_____
História cirúrgica	(X)	()	_____
Outros	(X)	()	_____

Comentários:

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

Exame Físico Geral – Pré- Estudo

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

Data do exame: 30.06.99.

Pressão arterial	Pulso	Altura	Peso	Temperatura
120/90 (mmHg)	64 (bat/min)	152 (cm)	74,4 (Kg)	35,7 (°C)

Sistema revisto	Normal	Anormal	Se Anormal, descreva os achados
Aspecto geral	(X)	()	_____
Pele	(X)	()	_____
Cabeça-pescoço	(X)	()	_____
Olhos	(X)	()	_____
Ouvidos	(X)	()	_____
Nariz	(X)	()	_____
Boca	(X)	()	_____
Garganta	(X)	()	_____
Tórax	(X)	()	_____
Coração	(X)	()	_____
Abdômen	(X)	()	_____
Linfonodos	(X)	()	_____
Neurológico	(X)	()	_____
Extremidades	(X)	()	_____

Articulações: Aumento do volume joelho direito, crepitação e tumefação.

Dra Inácia G S Lordêllo

7219

Médico

CREMEC

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

ECG- Determinações

ECG – Pré- Estudo

Data do ECG: 30.06.99

Ritmo cardíaco: sinusal

SAP: 15

SAQRS: 30

SAT: 30

PR intervalo: 0.16 sec

QRS duração: 0.08 sec

Qt: 0.42 sec

HR: 65 bpm

Conclusão:

 Normal Anormal, sem significado clínico Anormal, clinicamente importante

Especificar Anormalidades:

Dr Fernando Frota Bezerra

Médico

CREMEC

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA
OSTEOARTRITE DE JOELHO: ESTUDO FASE II**

Clinical Pharmacology Unit - UFC

Exame Físico Geral – Pré- Estudo

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

ESCALA DE SINAIS E SINTOMAS DE ARTROSE

- Dor espontânea (0)
- Dor em movimento (1)
- Dor sob pressão (0)
- Crepitação (som de estalos) (1)
- Atrofia muscular (1)
- Tumefação (1)

GRAUS DE GRAVIDADE

- 0 = nenhum
- 1 = leve
- 2 = moderado
- 3 = intenso

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**

Clinical Pharmacology Unit - UFC

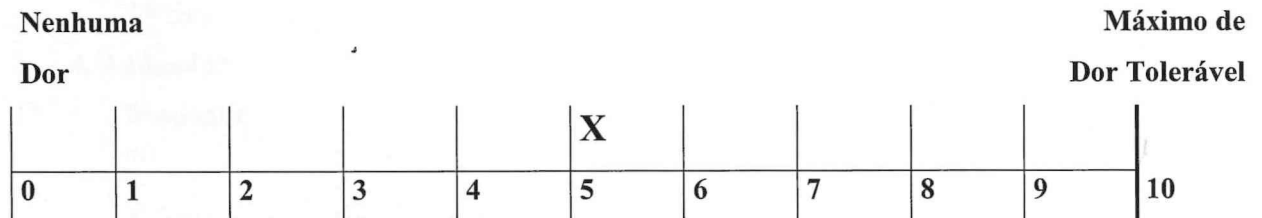
Exame Físico Geral – Pré- Estudo

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

**DETERMINAÇÃO GLOBAL DA INTENSIDADE DA DOR-ESCALA VISUAL ANALÓGICA
DE DOR (EVA)**

Esta linha horizontal é uma tentativa de avaliar a dor que você sente. O extremo esquerdo indica que você não sente nenhuma dor e o extremo direito o máximo de dor suportável, ou insuportável, de acordo com a sua impressão pessoal. Por favor marque no ponto de linha que, na sua opinião, indica mais precisamente a intensidade da sua dor.



**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

Índice de Lequesne – Pré- Estudo

A. DOR

1. Noturna

0= ausente

= apenas com movimento ou em certas posições

2= em repouso

2. Duração de rigidez matinal ou dor ao levantar

= ausente

1= menos de 15 minutos

2= 15 minutos ou mais

3. A dor aumenta após ficar em pé por 30 minutos?

= não

1= sim

4. Andando?

0=ausente

= aparece apenas após ter andado uma certa distância

2= aparece no início e aumenta

5. Dor ou desconforto ao se levantar de posição sentada.

0= não

= sim

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

Índice de Lequesne – Pré- Estudo

B. DISTÂNCIA

0= mais de 1 Km sem limitações

1= mais de 1 Km com limitações

2= 1Km (aproximadamente 15min.)

3= 500 a 900m (8-15min.)

4= 300 a 500m

5= 100 a 300m

6= menos de 100m

Com bengala ou muleta + 1

Com duas bengalas ou muletas + 2

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

Índice de Lequesne – Pré- Estudo

C. ATIVIDADES DIÁRIAS

1. Você é capaz de subir escadas? (0 a 2)= 0,5
2. Você é capaz de descer escadas? (0 a 2)= 0,5
3. Você é capaz de inclinar-se ou ajoelhar-se para colocar um objeto em uma prateleira baixa? (0 a 2)= 1
4. Você é capaz de andar em piso quebrado ou irregular? (0 a 2)= 1

Nota: (0 a 2) 0= facilmente
 1= com dificuldade
 2= impossível

Os graus de Pontuação incluem: 0; 0,5; 1; 1,5 e 2

5. Você já sentiu uma dor aguda e/ou perda repentina de controle do joelho afetado?

0= nunca

1= algumas vezes

2= freqüentemente

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

Pré- Estudo**PROTOCOLO HAQ - Health Assessment Questionnaire**

Você é capaz de:	Sem dificultad e	Com alguma dificultad e	Com muita dificultad e	Incapaz de fazer
1. Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos sapatos e abotoar roupas?	0	1	2	3
2. Lavar sua cabeça e seus cabelos?	0	1	2	3
3. Levantar-se de maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e sem braços?	0	1	2	3
4. Deitar-se e levantar-se da cama?	0	1	2	3
5. Cortar um pedaço de carne?	0	1	2	3
6. Levar a boca um copo ou uma xícara cheia de café, leite ou água?	0	1	2	3
7. Abrir um saco de leite?	0	1	2	3
8. Caminhar em lugares planos?	0	1	2	3
9. Subir 5 degraus?	0	1	2	3
10. Lavar seu corpo inteiro e secá-lo após o banho?	0	1	2	3
11. Tomar um banho de chuveiro?	0	1	2	3
12. Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?	0	0	2	3
13. Levantar os braços e pegar um objeto de aproximadamente 2,5 Kg que está posicionado pouco acima da cabeça?	0	1	2	3
14. Curvar-se para pegar suas roupas no chão?	0	0	2	3
15. Segurar-se em pé no ônibus ou metrô?	0	1	2	3
16. Abrir potes ou vidros de conservar que tenham sido previamente abertos?	0	1	2	3
17. Abrir e fechar torneiras?	0	1	2	3
18. Fazer compras nas redondezas onde mora?	0	1	2	3
19. Entrar e sair de ônibus?	0	1	2	3
20. Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer e o rodo para puxar água?	0	1	2	3

Data 30.06.99

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA
OSTEOARTRITE DE JOELHO: ESTUDO FASE II**

Clinical Pharmacology Unit - UFC

História médica – 2ª Semana de Estudo

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

Data: 13.07.99.

Sistema revisto	Normal	Anormal	Se Anormal, descreva os achados
Alergia	(X)	()	_____
Olhos-Ouvido	(X)	()	_____
Nariz-Garganta	(X)	()	_____
Respiratório	(X)	()	_____
Cardiovascular	(X)	()	_____
Gastrointestinal	()	(X)	<u>Náuseas após CT</u>
Genitourinário	(X)	()	_____
S. Nervoso Central	(X)	()	_____
Hematopoiético/linfático	(X)	()	_____
Endócrino	(X)	()	_____
Dermatológico	(X)	()	_____
Musculoesquelético	()	(X)	<u>Melhora da Artralgia</u>
Estabilidade emocional	(X)	()	_____
História familiar	(X)	()	_____
História cirúrgica	(X)	()	_____
Outros	(X)	()	_____

Comentários:

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

Exame Físico Geral – 2ª Semana de Estudo

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

Data do exame: 13.07.99.

Pressão arterial	Pulso	Altura	Peso	Temperatura
115/85 (mmHg)	68 (bat/min)	152 (cm)	75 (Kg)	35,8 (°C)

Sistema revisto	Normal	Anormal	Se Anormal, descreva os achados
Aspecto geral	(X)	()	_____
Pele	(X)	()	_____
Cabeça-pescoço	(X)	()	_____
Olhos	(X)	()	_____
Ouvidos	(X)	()	_____
Nariz	(X)	()	_____
Boca	(X)	()	_____
Garganta	(X)	()	_____
Tórax	(X)	()	_____
Coração	(X)	()	_____
Abdômen	(X)	()	_____
Linfonodos	(X)	()	_____
Neurológico	(X)	()	_____
Extremidades	(X)	()	_____

Articulações: Aumento do volume joelho direito, crepitação e tumefação. Joelho esquerdo crepitação.

Dra Inácia G S Lordêllo

7219

Médico

CREMEC

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

ECG- Determinações

ECG – 2ª Semana de Estudo

Data do ECG: 13.07.99

Ritmo cardíaco: sinusal

SAP: 15

SAQRS: 30

SAT: 30

PR intervalo: 0.16 sec

QRS duração: 0.08 sec

Qt: 0.40 sec

HR: 70 bpm

Conclusão:

 Normal Anormal, sem significado clínico Anormal, clinicamente importante

Especificar Anormalidades:

Dr Fernando Frota Bezerra

Médico

CREMEC

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**

Clinical Pharmacology Unit - UFC

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

2ª Semana de Estudo

IMPRESSÃO SUBJETIVA DE SAÚDE

1. IMPRESSÃO SUBJETIVA DE SAÚDE DO MÉDICO

Quanto os sintomas mudaram desde o início do estudo? (Circule)

1. Muito melhor
2. Um pouco melhor
3. Nenhuma mudança
4. Um pouco pior
5. Muito pior

2. IMPRESSÃO SUBJETIVA DE SAÚDE DO PACIENTE

Quanto os sintomas mudaram desde o início do estudo? (Circule)

1. Muito melhor
2. Um pouco melhor
3. Nenhuma mudança
4. Um pouco pior
5. Muito pior

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**

Clinical Pharmacology Unit - UFC

Exame Físico Geral – 2ª Semana de Estudo

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

ESCALA DE SINAIS E SINTOMAS DE ARTROSE

- Dor espontânea (0)
- Dor em movimento (1)
- Dor sob pressão (0)
- Crepitação (som de estalos) (1)
- Atrofia muscular (1)
- Tumefação (1)

GRAUS DE GRAVIDADE

0 = nenhum

1 = leve

2 = moderado

3 = intenso

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

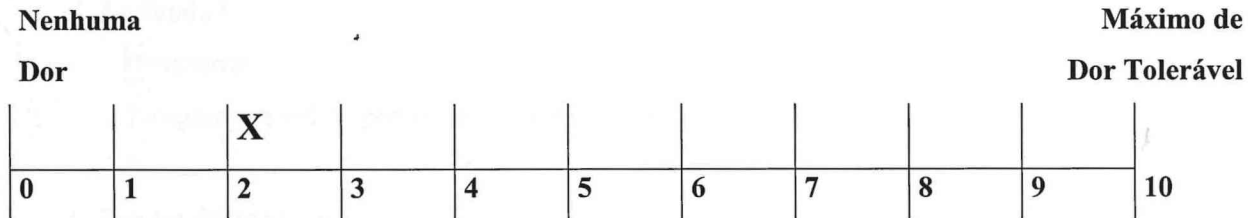
Exame Físico Geral – 2ª Semana de Estudo

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

**DETERMINAÇÃO GLOBAL DA INTENSIDADE DA DOR-ESCALA VISUAL ANALÓGICA
DE DOR (EVA)**

Esta linha horizontal é uma tentativa de avaliar a dor que você sente. O extremo esquerdo indica que você não sente nenhuma dor e o extremo direito o máximo de dor suportável, ou insuportável, de acordo com a sua impressão pessoal. Por favor marque no ponto de linha que, na sua opinião, indica mais precisamente a intensidade da sua dor.



**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

Índice de Lequesne – 2ª Semana de Estudo

A. DOR

1. Noturna

= ausente

1= apenas com movimento ou em certas posições

2= em repouso

2. Duração de rigidez matinal ou dor ao levantar

= ausente

1= menos de 15 minutos

2= 15 minutos ou mais

3. A dor aumenta após ficar em pé por 30 minutos?

= não

1= sim

4. Andando?

=ausente

1= aparece apenas após ter andado uma certa distância

2= aparece no início e aumenta

5. Dor ou desconforto ao se levantar de posição sentada.

0= não

= sim

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

Índice de Lequesne - 2ª Semana de Estudo

B. DISTÂNCIA

0= mais de 1 Km sem limitações

1= mais de 1 Km com limitações

2= 1Km (aproximadamente 15min.)

3= 500 a 900m (8-15min.)

4= 300 a 500m

5= 100 a 300m

6= menos de 100m

Com bengala ou muleta + 1

Com duas bengalas ou muletas + 2

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

Índice de Lequesne – 2ª Semana de Estudo

C. ATIVIDADES DIÁRIAS

1. Você é capaz de subir escadas? (0 a 2)= 0
2. Você é capaz de descer escadas? (0 a 2)= 0
3. Você é capaz de inclinar-se ou ajoelhar-se para colocar um objeto em uma prateleira baixa? (0 a 2)= 0
4. Você é capaz de andar em piso quebrado ou irregular? (0 a 2)= 0

Nota: (0 a 2) 0= facilmente
 1= com dificuldade
 2= impossível

Os graus de Pontuação incluem: 0; 0,5; 1; 1,5 e 2

5. Você já sentiu uma dor aguda e/ou perda repentina de controle do joelho afetado?

0= nunca 1= algumas vezes 2- frequentemente

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

2ª Semana de Estudo

PROTOCOLO HAQ - Health Assessment Questionnaire

Você é capaz de:	Sem dificultad e	Com alguma dificultad e	Com muita dificultad e	Incapaz de fazer
1. Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos sapatos e abotoar roupas?	0	1	2	3
2. Lavar sua cabeça e seus cabelos?	0	1	2	3
3. Levantar-se de maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e sem braços?	0	1	2	3
4. Deitar-se e levantar-se da cama?	0	1	2	3
5. Cortar um pedaço de carne?	0	1	2	3
6. Levar a boca um copo ou uma xícara cheia de café, leite ou água?	0	1	2	3
7. Abrir um saco de leite?	0	1	2	3
8. Caminhar em lugares planos?	0	1	2	3
9. Subir 5 degraus?	0	1	2	3
10. Lavar seu corpo inteiro e secá-lo após o banho?	0	1	2	3
11. Tomar um banho de chuveiro?	0	1	2	3
12. Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?	0	1	2	3
13. Levantar os braços e pegar um objeto de aproximadamente 2,5 Kg que está posicionado pouco acima da cabeça?	0	1	2	3
14. Curvar-se para pegar suas roupas no chão?	0	1	2	3
15. Segurar-se em pé no ônibus ou metrô?	0	1	2	3
16. Abrir potes ou vidros de conservar que tenham sido previamente abertos?	0	1	2	3
17. Abrir e fechar torneiras?	0	1	2	3
18. Fazer compras nas redondezas onde mora?	0	1	2	3
19. Entrar e sair de ônibus?	0	1	2	3
20. Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer e o rodo para puxar água?	0	1	2	3

Data 13.07.99

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

História médica – 4ª Semana de Estudo

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

Data:03.08.99.

Sistema revisto	Normal	Anormal	Se Anormal, descreva os achados
Alergia	(X)	()	_____
Olhos-Ouvido	(X)	()	_____
Nariz-Garganta	(X)	()	_____
Respiratório	(X)	()	_____
Cardiovascular	(X)	()	_____
Gastrointestinal	(X)	()	_____
Genitourinário	(X)	()	_____
S. Nervoso Central	(X)	()	_____
Hematopoiético/linfático	(X)	()	_____
Endócrino	(X)	()	_____
Dermatológico	(X)	()	_____
Musculoesquelético	()	(X)	<u>Melhora da Artralgia</u>
Estabilidade emocional	(X)	()	_____
História familiar	(X)	()	_____
História cirúrgica	(X)	()	_____
Outros	(X)	()	_____

Comentários:

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

Exame Físico Geral – 4ª Semana de Estudo

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

Data do exame: 03.08.99.

Pressão arterial	Pulso	Altura	Peso	Temperatura
120/80 (mmHg)	64 (bat/min)	152 (cm)	75,5 (Kg)	36 (°C)

Sistema revisto	Normal	Anormal	Se Anormal, descreva os achados
Aspecto geral	(X)	()	_____
Pele	(X)	()	_____
Cabeça-pescoço	(X)	()	_____
Olhos	(X)	()	_____
Ouvidos	(X)	()	_____
Nariz	(X)	()	_____
Boca	(X)	()	_____
Garganta	(X)	()	_____
Tórax	(X)	()	_____
Coração	(X)	()	_____
Abdômen	(X)	()	_____
Linfonodos	(X)	()	_____
Neurológico	(X)	()	_____
Extremidades	(X)	()	_____

Articulações: Joelho direito: crepitação, dor e tumefação.

Dra Inácia G S Lordêllo

7219

Médico

CREMEC



**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

ECG- Determinações

ECG – 4ª Semana de Estudo

Data do ECG: 03.08.99

Ritmo cardíaco: sinusal

SAP: 15

SAQRS: 30

SAT: 30

PR intervalo: 0.14 sec

QRS duração: 0.08 sec

Qt: 0.38 sec

HR: 68 bpm

Conclusão:

 Normal Anormal, sem significado clínico Anormal, clinicamente importante

Especificar Anormalidades:

Dr Fernando Frota Bezerra

Médico

CREMEC

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

4ª Semana de Estudo
IMPRESSÃO SUBJETIVA DE SAÚDE

1. IMPRESSÃO SUBJETIVA DE SAÚDE DO MÉDICO

Quanto os sintomas mudaram desde o início do estudo? (Circule)

1. Muito melhor
2. Um pouco melhor
3. Nenhuma mudança
4. Um pouco pior
5. Muito pior

2. IMPRESSÃO SUBJETIVA DE SAÚDE DO PACIENTE

Quanto os sintomas mudaram desde o início do estudo? (Circule)

1. Muito melhor
2. Um pouco melhor
3. Nenhuma mudança
4. Um pouco pior
5. Muito pior

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

Exame Físico Geral – 4ª Semana de Estudo

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

ESCALA DE SINAIS E SINTOMAS DE ARTROSE

- Dor espontânea (0)
- Dor em movimento (1)
- Dor sob pressão (1)
- Crepitação (som de estalos) (2)
- Atrofia muscular (0)
- Tumefação (1)

GRAUS DE GRAVIDADE

- 0 = nenhum
- 1 = leve
- 2 = moderado
- 3 = intenso

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

Exame Físico Geral – 4ª Semana de Estudo

Paciente n.º: 15

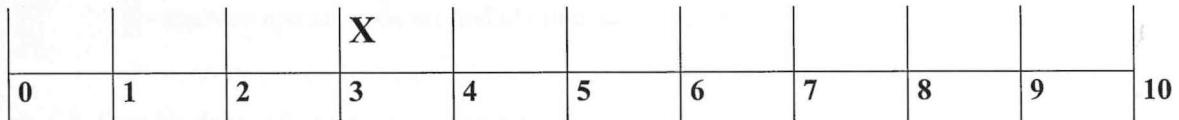
Iniciais: MIBC

**DETERMINAÇÃO GLOBAL DA INTENSIDADE DA DOR-ESCALA VISUAL ANALÓGICA
DE DOR (EVA)**

Esta linha horizontal é uma tentativa de avaliar a dor que você sente. O extremo esquerdo indica que você não sente nenhuma dor e o extremo direito o máximo de dor suportável, ou insuportável, de acordo com a sua impressão pessoal. Por favor marque no ponto de linha que, na sua opinião, indica mais precisamente a intensidade da sua dor.

**Nenhuma
Dor**

**Máximo de
Dor Tolerável**



**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

Índice de Lequesne – 4ª Semana de Estudo

A. DOR

1. Noturna

= ausente

1= apenas com movimento ou em certas posições

2= em repouso

2. Duração de rigidez matinal ou dor ao levantar

= ausente

1= menos de 15 minutos

2= 15 minutos ou mais

3. A dor aumenta após ficar em pé por 30 minutos?

= não

1= sim

4. Andando?

0=ausente

= aparece apenas após ter andado uma certa distância

2= aparece no início e aumenta

5. Dor ou desconforto ao se levantar de posição sentada.

= não

1= sim

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

Índice de Lequesne - 4ª Semana de Estudo

B. DISTÂNCIA

0= mais de 1 Km sem limitações

1= mais de 1 Km com limitações

2= 1Km (aproximadamente 15min.)

3= 500 a 900m (8-15min.)

4= 300 a 500m

5= 100 a 300m

6= menos de 100m

Com bengala ou muleta + 1

Com duas bengalas ou muletas + 2

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**

Clinical Pharmacology Unit - UFC

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

Índice de Lequesne – 4ª Semana de Estudo

C. ATIVIDADES DIÁRIAS

1. Você é capaz de subir escadas? (0 a 2)= 1
2. Você é capaz de descer escadas? (0 a 2)= 1
3. Você é capaz de inclinar-se ou ajoelhar-se para colocar um objeto em uma prateleira baixa? (0 a 2)= 0,5
4. Você é capaz de andar em piso quebrado ou irregular? (0 a 2)= 0,5

Nota: (0 a 2) 0= facilmente
 1= com dificuldade
 2= impossível

Os graus de Pontuação incluem: 0; 0,5; 1; 1,5 e 2

5. Você já sentiu uma dor aguda e/ou perda repentina de controle do joelho afetado?

0= nunca 1= algumas vezes 2- freqüentemente

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

4ª Semana de Estudo

PROTOCOLO HAQ - Health Assessment Questionnaire

Você é capaz de:	Sem dificultad e	Com alguma dificultad e	Com muita dificultad e	Incapaz de fazer
1. Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos sapatos e abotoar roupas?	0	1	2	3
2. Lavar sua cabeça e seus cabelos?	0	1	2	3
3. Levantar-se de maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e sem braços?	0	1	2	3
4. Deitar-se e levantar-se da cama?	0	1	2	3
5. Cortar um pedaço de carne?	0	1	2	3
6. Levar a boca um copo ou uma xícara cheia de café, leite ou água?	0	1	2	3
7. Abrir um saco de leite?	0	1	2	3
8. Caminhar em lugares planos?	0	1	2	3
9. Subir 5 degraus?	0	1	2	3
10. Lavar seu corpo inteiro e secá-lo após o banho?	0	1	2	3
11. Tomar um banho de chuveiro?	0	1	2	3
12. Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?	0	1	2	3
13. Levantar os braços e pegar um objeto de aproximadamente 2,5 Kg que está posicionado pouco acima da cabeça?	0	1	2	3
14. Curvar-se para pegar suas roupas no chão?	0	1	2	3
15. Segurar-se em pé no ônibus ou metrô?	0	1	2	3
16. Abrir potes ou vidros de conservar que tenham sido previamente abertos?	0	1	2	3
17. Abrir e fechar torneiras?	0	1	2	3
18. Fazer compras nas redondezas onde mora?	0	1	2	3
19. Entrar e sair de ônibus?	0	1	2	3
20. Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer e o rodo para puxar água?	0	1	2	3

Data 03.08.99

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

História médica – 8ª Semana de Estudo

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

Data:01.09.99.

Sistema revisto	Normal	Anormal	Se Anormal, descreva os achados
Alergia	(X)	()	_____
Olhos-Ouvido	(X)	()	_____
Nariz-Garganta	(X)	()	_____
Respiratório	(X)	()	_____
Cardiovascular	(X)	()	_____
Gastrointestinal	(X)	()	_____
Genitourinário	(X)	()	_____
S. Nervoso Central	(X)	()	_____
Hematopoiético/linfático	(X)	()	_____
Endócrino	(X)	()	_____
Dermatológico	(X)	()	_____
Musculoesquelético	()	(X)	<u>Artralgia</u>
Estabilidade emocional	(X)	()	_____
História familiar	(X)	()	_____
História cirúrgica	(X)	()	_____
Outros	(X)	()	_____

Comentários:

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II
Clinical Pharmacology Unit - UFC**

Exame Físico Geral – 8ª Semana de Estudo

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

Data do exame: 01.09.99.

Pressão arterial	Pulso	Altura	Peso	Temperatura
110/80 (mmHg)	76 (bat/min)	152 (cm)	75,5 (Kg)	36 (°C)

Sistema revisto	Normal	Anormal	Se Anormal, descreva os achados
Aspecto geral	(X)	()	_____
Pele	(X)	()	_____
Cabeça-pescoço	(X)	()	_____
Olhos	(X)	()	_____
Ouvidos	(X)	()	_____
Nariz	(X)	()	_____
Boca	(X)	()	_____
Garganta	(X)	()	_____
Tórax	(X)	()	_____
Coração	(X)	()	_____
Abdômen	(X)	()	_____
Linfonodos	(X)	()	_____
Neurológico	(X)	()	_____
Extremidades	(X)	()	_____

Articulações: Joelho direito: dor, crepitação.

Dra Inácia G S Lordêllo

7219

Médico

CREMEC

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

ECG- Determinações

ECG – 8ª Semana de Estudo

Data do ECG: 01.09.99

Ritmo cardíaco: sinusal

SAP: 30

SAQRS: 30

SAT: 30

PR intervalo: 0.16 sec

QRS duração: 0.08 sec

Qt: 0.38 sec

HR: 70 bpm

Conclusão:

 Normal Anormal, sem significado clínico Anormal, clinicamente importanteEspecificar Anormalidades:

Dr Fernando Frota Bezerra

Médico

CREMEC

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

8ª Semana de Estudo
IMPRESSÃO SUBJETIVA DE SAÚDE

1. IMPRESSÃO SUBJETIVA DE SAÚDE DO MÉDICO

Quanto os sintomas mudaram desde o início do estudo? (Circule)

1. Muito melhor
2. Um pouco melhor
3. Nenhuma mudança
4. Um pouco pior
5. Muito pior

2. IMPRESSÃO SUBJETIVA DE SAÚDE DO PACIENTE

Quanto os sintomas mudaram desde o início do estudo? (Circule)

1. Muito melhor
2. Um pouco melhor
3. Nenhuma mudança
4. Um pouco pior
5. Muito pior

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**

Clinical Pharmacology Unit - UFC

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

8ª Semana de Estudo

IMPRESSÃO SUBJETIVA DE SAÚDE

1. IMPRESSÃO SUBJETIVA DE SAÚDE DO MÉDICO

Quanto os sintomas mudaram desde o início do estudo? (Circule)

1. Muito melhor
2. Um pouco melhor
3. Nenhuma mudança
4. Um pouco pior
5. Muito pior

2. IMPRESSÃO SUBJETIVA DE SAÚDE DO PACIENTE

Quanto os sintomas mudaram desde o início do estudo? (Circule)

1. Muito melhor
2. Um pouco melhor
3. Nenhuma mudança
4. Um pouco pior
5. Muito pior

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

Exame Físico Geral – 8ª Semana de Estudo

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

ESCALA DE SINAIS E SINTOMAS DE ARTROSE

- Dor espontânea (0)
- Dor em movimento (1)
- Dor sob pressão (1)
- Crepitação (som de estalos) (2)
- Atrofia muscular (1)
- Tumefação (0)

GRAUS DE GRAVIDADE

- 0 = nenhum
- 1 = leve
- 2 = moderado
- 3 = intenso

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

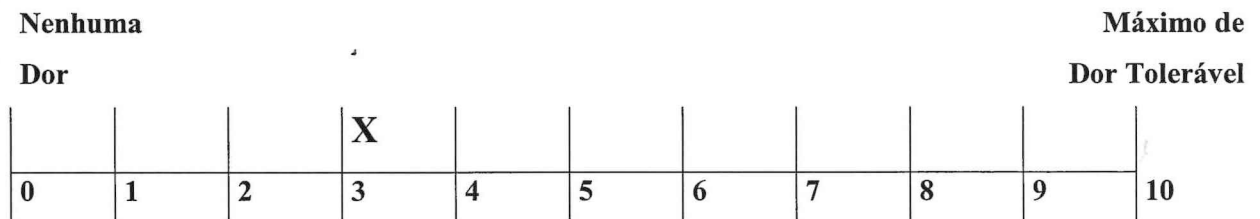
Exame Físico Geral – 8ª Semana de Estudo

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

**DETERMINAÇÃO GLOBAL DA INTENSIDADE DA DOR-ESCALA VISUAL ANALÓGICA
DE DOR (EVA)**

Esta linha horizontal é uma tentativa de avaliar a dor que você sente. O extremo esquerdo indica que você não sente nenhuma dor e o extremo direito o máximo de dor suportável, ou insuportável, de acordo com a sua impressão pessoal. Por favor marque no ponto de linha que, na sua opinião, indica mais precisamente a intensidade da sua dor.



**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

Índice de Lequesne – 8ª Semana de Estudo

A. DOR

1. Noturna

= ausente

1= apenas com movimento ou em certas posições

2= em repouso

2. Duração de rigidez matinal ou dor ao levantar

= ausente

1= menos de 15 minutos

2= 15 minutos ou mais

3. A dor aumenta após ficar em pé por 30 minutos?

= não

1= sim

4. Andando?

0=ausente

1= aparece apenas após ter andado uma certa distância

= aparece no início e aumenta

5. Dor ou desconforto ao se levantar de posição sentada.

0= não

= sim

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

Índice de Lequesne - 8ª Semana de Estudo

B. DISTÂNCIA

0= mais de 1 Km sem limitações

1= mais de 1 Km com limitações

2= 1Km (aproximadamente 15min.)

3= 500 a 900m (8-15min.)

4= 300 a 500m

5= 100 a 300m

6= menos de 100m

Com bengala ou muleta + 1

Com duas bengalas ou muletas + 2

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

Índice de Lequesne – 8ª Semana de Estudo

C. ATIVIDADES DIÁRIAS

1. Você é capaz de subir escadas? (0 a 2)= 1
2. Você é capaz de descer escadas? (0 a 2)= 1
3. Você é capaz de inclinar-se ou ajoelhar-se para colocar um objeto em uma prateleira baixa? (0 a 2)= 1
4. Você é capaz de andar em piso quebrado ou irregular? (0 a 2)= 1

Nota: (0 a 2) 0= facilmente
 1= com dificuldade
 2= impossível

Os graus de Pontuação incluem: 0; 0,5; 1; 1,5 e 2

5. Você já sentiu uma dor aguda e/ou perda repentina de controle do joelho afetado?

0= nunca 1= algumas vezes 2- freqüentemente

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

8ª Semana de Estudo

PROTOCOLO HAQ - Health Assessment Questionnaire

Você é capaz de:	Sem dificultad e	Com alguma dificultad e	Com muita dificultad e	Incapaz de fazer
1. Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos sapatos e abotoar roupas?	0	1	2	3
2. Lavar sua cabeça e seus cabelos?	0	1	2	3
3. Levantar-se de maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e sem braços?	0	1	2	3
4. Deitar-se e levantar-se da cama?	0	1	2	3
5. Cortar um pedaço de carne?	0	1	2	3
6. Levar a boca um copo ou uma xícara cheia de café, leite ou água?	0	1	2	3
7. Abrir um saco de leite?	0	1	2	3
8. Caminhar em lugares planos?	0	1	2	3
9. Subir 5 degraus?	0	1	2	3
10. Lavar seu corpo inteiro e secá-lo após o banho?	0	1	2	3
11. Tomar um banho de chuveiro?	0	1	2	3
12. Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?	0	1	2	3
13. Levantar os braços e pegar um objeto de aproximadamente 2,5 Kg que está posicionado pouco acima da cabeça?	0	1	2	3
14. Curvar-se para pegar suas roupas no chão?	0	1	2	3
15. Segurar-se em pé no ônibus ou metrô?	0	1	2	3
16. Abrir potes ou vidros de conservar que tenham sido previamente abertos?	0	1	2	3
17. Abrir e fechar torneiras?	0	1	2	3
18. Fazer compras nas redondezas onde mora?	0	1	2	3
19. Entrar e sair de ônibus?	0	1	2	3
20. Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer e o rodo para puxar água?	0	1	2	3

Data 01.09.99

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

História médica – 12ª Semana de Estudo

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

Data:29.09.99.

Sistema revisto	Normal	Anormal	Se Anormal, descreva os achados
Alergia	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Olhos-Ouvido	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Nariz-Garganta	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Respiratório	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Cardiovascular	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Gastrointestinal	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Genitourinário	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
S. Nervoso Central	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Hematopoiético/linfático	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Endócrino	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Dermatológico	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Musculoesquelético	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<u>Melhora da Artralgia</u>
Estabilidade emocional	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
História familiar	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
História cirúrgica	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Outros	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____

Comentários:

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

Exame Físico Geral – 12ª Semana de Estudo

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

Data do exame: 29.09..99.

Pressão arterial	Pulso	Altura	Peso	Temperatura
110/80 (mmHg)	72 (bat/min)	152 (cm)	76,5 (Kg)	36 (°C)

Sistema revisto	Normal	Anormal	Se Anormal, descreva os achados
Aspecto geral	(X)	()	_____
Pele	(X)	()	_____
Cabeça-pescoço	(X)	()	_____
Olhos	(X)	()	_____
Ouvidos	(X)	()	_____
Nariz	(X)	()	_____
Boca	(X)	()	_____
Garganta	(X)	()	_____
Tórax	(X)	()	_____
Coração	(X)	()	_____
Abdômen	(X)	()	_____
Linfonodos	(X)	()	_____
Neurológico	(X)	()	_____
Extremidades	(X)	()	_____

Articulações: Sem alterações.

Dra Inácia G S Lordêllo

7219

Médico

CREMEC

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

ECG- Determinações

ECG – 12ª Semana de Estudo

Data do ECG: 29.09.99

Ritmo cardíaco: sinusal

SAP: 30

SAQRS: 30

SAT: 30

PR intervalo: 0.16 sec

QRS duração: 0.08 sec

Qt: 0.40 sec

HR: 68 bpm

Conclusão:

 Normal Anormal, sem significado clínico Anormal, clinicamente importante

Especificar Anormalidades:

Dr Fernando Frota Bezerra

Médico

CREMEC

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

12ª Semana de Estudo
IMPRESSÃO SUBJETIVA DE SAÚDE

1. IMPRESSÃO SUBJETIVA DE SAÚDE DO MÉDICO

Quanto os sintomas mudaram desde o início do estudo? (Circule)

1. Muito melhor
2. Um pouco melhor
3. Nenhuma mudança
4. Um pouco pior
5. Muito pior

2. IMPRESSÃO SUBJETIVA DE SAÚDE DO PACIENTE

Quanto os sintomas mudaram desde o início do estudo? (Circule)

1. Muito melhor
2. Um pouco melhor
3. Nenhuma mudança
4. Um pouco pior
5. Muito pior

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

Exame Físico Geral – 12ª Semana de Estudo

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

ESCALA DE SINAIS E SINTOMAS DE ARTROSE

- Dor espontânea (0)
- Dor em movimento (1)
- Dor sob pressão (0)
- Crepitação (som de estalos) (0)
- Atrofia muscular (1)
- Tumefação (1)

GRAUS DE GRAVIDADE

- 0 = nenhum
- 1 = leve
- 2 = moderado
- 3 = intenso

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

Exame Físico Geral – 12ª Semana de Estudo

Paciente n.º: 15

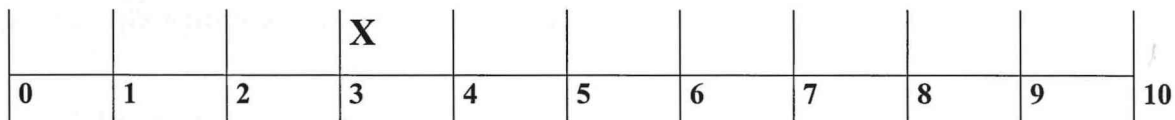
Iniciais: MIBC

**DETERMINAÇÃO GLOBAL DA INTENSIDADE DA DOR-ESCALA VISUAL ANALÓGICA
DE DOR (EVA)**

Esta linha horizontal é uma tentativa de avaliar a dor que você sente. O extremo esquerdo indica que você não sente nenhuma dor e o extremo direito o máximo de dor suportável, ou insuportável, de acordo com a sua impressão pessoal. Por favor marque no ponto de linha que, na sua opinião, indica mais precisamente a intensidade da sua dor.

**Nenhuma
Dor**

**Máximo de
Dor Tolerável**



**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

Índice de Lequesne – 12ª Semana de Estudo

A. DOR

1. Noturna

0= ausente

1= apenas com movimento ou em certas posições

2= em repouso

2. Duração de rigidez matinal ou dor ao levantar

0= ausente

1= menos de 15 minutos

2= 15 minutos ou mais

3. A dor aumenta após ficar em pé por 30 minutos?

0= não

1= sim

4. Andando?

0=ausente

1= aparece apenas após ter andado uma certa distância

2= aparece no início e aumenta

5. Dor ou desconforto ao se levantar de posição sentada.

0= não

1= sim

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

Índice de Lequesne - 12ª Semana de Estudo

B. DISTÂNCIA

0= mais de 1 Km sem limitações

1= mais de 1 Km com limitações

2= 1Km (aproximadamente 15min.)

3= 500 a 900m (8-15min.)

4= 300 a 500m

5= 100 a 300m

6= menos de 100m

Com bengala ou muleta + 1

Com duas bengalas ou muletas + 2

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

Índice de Lequesne – 12ª Semana de Estudo

C. ATIVIDADES DIÁRIAS

1. Você é capaz de subir escadas? (0 a 2)= 1
2. Você é capaz de descer escadas? (0 a 2)= 1
3. Você é capaz de inclinar-se ou ajoelhar-se para colocar um objeto em uma prateleira baixa? (0 a 2)= 0,5
4. Você é capaz de andar em piso quebrado ou irregular? (0 a 2)= 0

Nota: (0 a 2) 0= facilmente
 1= com dificuldade
 2= impossível

Os graus de Pontuação incluem: 0; 0,5; 1; 1,5 e 2

5. Você já sentiu uma dor aguda e/ou perda repentina de controle do joelho afetado?

0= nunca 1= algumas vezes 2- freqüentemente

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

12ª Semana de Estudo

PROTOCOLO HAQ - Health Assessment Questionnaire

Você é capaz de:	Sem dificultad e	Com alguma dificultad e	Com muita dificultad e	Incapaz de fazer
1. Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos sapatos e abotoar roupas?	0	1	2	3
2. Lavar sua cabeça e seus cabelos?	0	1	2	3
3. Levantar-se de maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e sem braços?	0	1	2	3
4. Deitar-se e levantar-se da cama?	0	1	2	3
5. Cortar um pedaço de carne?	0	1	2	3
6. Levar a boca um copo ou uma xícara cheia de café, leite ou água?	0	1	2	3
7. Abrir um saco de leite?	0	1	2	3
8. Caminhar em lugares planos?	0	1	2	3
9. Subir 5 degraus?	0	1	2	3
10. Lavar seu corpo inteiro e secá-lo após o banho?	0	1	2	3
11. Tomar um banho de chuveiro?	0	1	2	3
12. Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?	0	1	2	3
13. Levantar os braços e pegar um objeto de aproximadamente 2,5 Kg que está posicionado pouco acima da cabeça?	0	1	2	3
14. Curvar-se para pegar suas roupas no chão?	0	1	2	3
15. Segurar-se em pé no ônibus ou metrô?	0	1	2	3
16. Abrir potes ou vidros de conservar que tenham sido previamente abertos?	0	1	2	3
17. Abrir e fechar torneiras?	0	1	2	3
18. Fazer compras nas redondezas onde mora?	0	1	2	3
19. Entrar e sair de ônibus?	0	1	2	3
20. Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer e o rodo para puxar água?	0	1	2	3

Data 29.09.99

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

História médica – 16ª Semana de Estudo

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

Data:30.10.99.

Sistema revisto	Normal	Anormal	Se Anormal, descreva os achados
Alergia	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Olhos-Ouvido	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Nariz-Garganta	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Respiratório	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Cardiovascular	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Gastrointestinal	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Genitourinário	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
S. Nervoso Central	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Hematopoiético/linfático	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Endócrino	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Dermatológico	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Musculoesquelético	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Melhora da Artralgia
Estabilidade emocional	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
História familiar	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
História cirúrgica	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Outros	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____

Comentários:

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

Exame Físico Geral – 16ª Semana de Estudo

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

Data do exame: 30.10.99.

Pressão arterial	Pulso	Altura	Peso	Temperatura
115/80 (mmHg)	68 (bat/min)	152 (cm)	76 (Kg)	36 (°C)

Sistema revisto	Normal	Anormal	Se Anormal, descreva os achados
Aspecto geral	(X)	()	_____
Pele	(X)	()	_____
Cabeça-pescoço	(X)	()	_____
Olhos	(X)	()	_____
Ouvidos	(X)	()	_____
Nariz	(X)	()	_____
Boca	(X)	()	_____
Garganta	(X)	()	_____
Tórax	(X)	()	_____
Coração	(X)	()	_____
Abdômen	(X)	()	_____
Linfonodos	(X)	()	_____
Neurológico	(X)	()	_____
Extremidades	(X)	()	_____

Articulações: Sem alterações.

Dra Inácia G S Lordêllo

7219

Médico

CREMEC

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

ECG- Determinações

ECG – 16ª Semana de Estudo

Data do ECG: 30.10.99

Ritmo cardíaco: sinusal

SAP: 15

SAQRS: 30

SAT: 30

PR intervalo: 0.16 sec

QRS duração: 0.08 sec

Qt: 0.40 sec

HR: 70 bpm

Conclusão:

 Normal Anormal, sem significado clínico Anormal, clinicamente importante

Especificar Anormalidades:

Dr Fernando Frota Bezerra

Médico

CREMEC

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

16ª Semana de Estudo
IMPRESSÃO SUBJETIVA DE SAÚDE

1. IMPRESSÃO SUBJETIVA DE SAÚDE DO MÉDICO

Quanto os sintomas mudaram desde o início do estudo? (Circule)

1. Muito melhor
2. Um pouco melhor
3. Nenhuma mudança
4. Um pouco pior
5. Muito pior

2. IMPRESSÃO SUBJETIVA DE SAÚDE DO PACIENTE

Quanto os sintomas mudaram desde o início do estudo? (Circule)

1. Muito melhor
2. Um pouco melhor
3. Nenhuma mudança
4. Um pouco pior
5. Muito pior

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

Exame Físico Geral – 16ª Semana de Estudo

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

ESCALA DE SINAIS E SINTOMAS DE ARTROSE

• Dor espontânea	(0)
• Dor em movimento	(1)
• Dor sob pressão	(0)
• Crepitação (som de estalos)	(0)
• Atrofia muscular	(1)
• Tumefação	(1)

GRAUS DE GRAVIDADE

0 = nenhum

1 = leve

2 = moderado

3 = intenso

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**

Clinical Pharmacology Unit - UFC

Exame Físico Geral – 16ª Semana de Estudo

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

**DETERMINAÇÃO GLOBAL DA INTENSIDADE DA DOR-ESCALA VISUAL ANALÓGICA
DE DOR (EVA)**

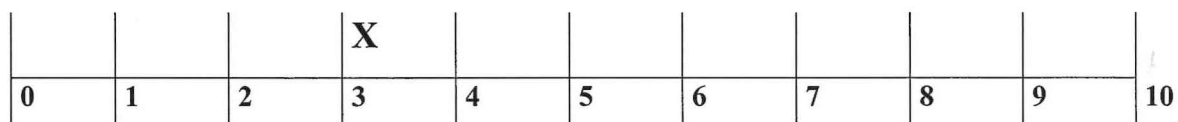
Esta linha horizontal é uma tentativa de avaliar a dor que você sente. O extremo esquerdo indica que você não sente nenhuma dor e o extremo direito o máximo de dor suportável, ou insuportável, de acordo com a sua impressão pessoal. Por favor marque no ponto de linha que, na sua opinião, indica mais precisamente a intensidade da sua dor.

Nenhuma

Dor

Máximo de

Dor Tolerável



**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

Índice de Lequesne – 16ª Semana de Estudo

A. DOR

1. Noturna

0= ausente

1= apenas com movimento ou em certas posições

2= em repouso

2. Duração de rigidez matinal ou dor ao levantar

0= ausente

1= menos de 15 minutos

2= 15 minutos ou mais

3. A dor aumenta após ficar em pé por 30 minutos?

0= não

1= sim

4. Andando?

0=ausente

1= aparece apenas após ter andado uma certa distância

2= aparece no início e aumenta

5. Dor ou desconforto ao se levantar de posição sentada.

0= não

1= sim

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

Índice de Lequesne - 16ª Semana de Estudo

B. DISTÂNCIA

0= mais de 1 Km sem limitações

1= mais de 1 Km com limitações

2= 1Km (aproximadamente 15min.)

3= 500 a 900m (8-15min.)

4= 300 a 500m

5= 100 a 300m

6= menos de 100m

Com bengala ou muleta + 1

Com duas bengalas ou muletas + 2

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

Índice de Lequesne – 16ª Semana de Estudo

C. ATIVIDADES DIÁRIAS

1. Você é capaz de subir escadas? (0 a 2)= 0,5
2. Você é capaz de descer escadas? (0 a 2)= 0,5
3. Você é capaz de inclinar-se ou ajoelhar-se para colocar um objeto em uma prateleira baixa? (0 a 2)= 0,5
4. Você é capaz de andar em piso quebrado ou irregular? (0 a 2)= 0,5

Nota: (0 a 2) 0= facilmente
 1= com dificuldade
 2= impossível

Os graus de Pontuação incluem: 0; 0,5; 1; 1,5 e 2

5. Você já sentiu uma dor aguda e/ou perda repentina de controle do joelho afetado?

0= nunca 1= algumas vezes 2- freqüentemente

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**

Clinical Pharmacology Unit - UFC

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

16ª Semana de Estudo

PROTOCOLO HAQ - Health Assessment Questionnaire

Você é capaz de:	Sem dificultad e	Com alguma dificultad e	Com muita dificultad e	Incapaz de fazer
1. Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos sapatos e abotoar roupas?	0	1	2	3
2. Lavar sua cabeça e seus cabelos?	0	1	2	3
3. Levantar-se de maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e sem braços?	0	1	2	3
4. Deitar-se e levantar-se da cama?	0	1	2	3
5. Cortar um pedaço de carne?	0	1	2	3
6. Levar a boca um copo ou uma xícara cheia de café, leite ou água?	0	1	2	3
7. Abrir um saco de leite?	0	1	2	3
8. Caminhar em lugares planos?	0	1	2	3
9. Subir 5 degraus?	0	1	2	3
10. Lavar seu corpo inteiro e secá-lo após o banho?	0	1	2	3
11. Tomar um banho de chuveiro?	0	1	2	3
12. Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?	0	1	2	3
13. Levantar os braços e pegar um objeto de aproximadamente 2,5 Kg que está posicionado pouco acima da cabeça?	0	1	2	3
14. Curvar-se para pegar suas roupas no chão?	0	1	2	3
15. Segurar-se em pé no ônibus ou metrô?	0	1	2	3
16. Abrir potes ou vidros de conservar que tenham sido previamente abertos?	0	1	2	3
17. Abrir e fechar torneiras?	0	1	2	3
18. Fazer compras nas redondezas onde mora?	0	1	2	3
19. Entrar e sair de ônibus?	0	1	2	3
20. Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer e o rodo para puxar água?	0	1	2	3

Data 30.10.99

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**

Clinical Pharmacology Unit - UFC

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

Determinações Laboratoriais

Resultados Hematológicos	Pré estudo	2ª Semana	4ª Semana	8ª Semana	12ª Semana	16ª Semana	Pós estudo	Normal
Hemoglobina (g/dL)	12,9	13,6	12,7	14,4	13,2	12,9	11,9	11,5-16,4
Hematócrito (%)	42	41	42	42	40	39,2	39	36-47
Leucócitos totais ($10^3/mm^3$)	6,0	6,0	5,2	5,6	5,8	5,9	6,0	5-10
Neutrófilos Segmentados (%)	60	60	60	58	60	57	59	40-75
Neutrófilos Bastões (%)	1	0	1	1	1	0	0	1-3
Eosinófilos (%)	6	7	7	7	6	5	6	1-6
Basófilos (%)	0	0	0	0	0	0	0	0-1
Linfócitos (%)	31	26	26	29	27	28	29	20-45
Monócito (%)	4	6	6	5	5	6	5	2-10
Outros (%)	-	-	-	-	-	-	-	-
Plaquetas ($10^3/mm^3$)	179	163	171	181	198	201	196	150-300
VHS (mm/1h)	10	8	15	17	12	15	17	0-20

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

Determinações Laboratoriais

Resultados bioquímicos	Pré estudo	2ª Seman a	4ª Seman a	8ª Seman a	12ª Seman a	16ª Seman a	Pós estudo	Norma l
Uréia (mg/dL)	34,6	33,6	37,4	36,3	37,4	32,5	35,5	15-43
Creatinina (mg/dL)	0,9	1,0	1,2	1,3	1,1	0,8	0,9	0,7 a 1,4
Bilirrubina total (mg/dL)	0,4	0,3	0,4	0,4	0,5	1,1	1,2	0,2- 1,3
Proteínas totais (mg/dL)	7,1	7,0	7,0	6,9	6,7	7,0	6,8	6,3- 8,2
Albumina (mg/dL)	3,7	3,8	3,8	4	4	4,1	4,2	3,9- 5,0
Glicose (mg/dL)	91	90	89	90	99	89	89	70- 110
Fosfatase alcalina (U/L)	94	82	90	94	96	93	110	38- 126
TGO (U/L)	25	24	27	29	23	20	27	14-36
TGP (U/L)	31	34	46	33	26	25	29	09-52
Colesterol total (mg/dL)	188	180	205	208	189	201	171	<200
Triglicérides (mg/dL)	99	99	75	122	121	132	110	<170
Gama GT (mg/dL)	25	27	33	37	28	26	29	12-43
Ácido Úrico (mg/dL)	5,4	5,3	6,2	6,4	6,2	6,8	6,7	2,5-7
Sódio (mmol/L)	140	142	140	147	145	145	143	135- 145
Potássio (mmol/L) *	3,5	3,8	4,6	4,1	4,0	4,2	4,1	3,5- 5,1
Cálcio (mmol/L)	9,9	9,7	9,8	10,1	9,8	9,6	9,3	8,4-10
Fósforo (mmol/L)	3,9	3,7	3,6	3,8	3,9	3,5	4	2,5- 4,5

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II
Clinical Pharmacology Unit - UFC**

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

Eventos Adversos

Eventos adversos durante o estudo?

(X) Sim

() Não

Descrição	Data de início	Duração	Severidade Lev. Mod. Sev.	Atribuída a ingesta da droga				Ação médica adotada
				Sim	Pos	Não	Des	
1.Náuseas	13.07.99	10 dias	(X) () ()	()	(X)	()	()	Nenhuma
2.			() () ()	()	()	()	()	
3.			() () ()	()	()	()	()	
4.			() () ()	()	()	()	()	
5.			() () ()	()	()	()	()	
6.			() () ()	()	()	()	()	
7.			() () ()	()	()	()	()	
8.			() () ()	()	()	()	()	
9.			() () ()	()	()	()	()	
10.			() () ()	()	()	()	()	

Lev.= Leve/ Mod. = Moderada/ Sev. = Severa/ Pos. = Possível/ Des.= Desconhecida

Comentários

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

Medicação para Tratamento de Eventos Adversos

Se o paciente teve qualquer evento adverso que necessitou o uso de drogas para tratamento, abaixo encontra-se todas as informações relevantes que se referem ao mesmo número usado na página de Reações Adversas.

Nº usado para o efeito adverso	Drogas administradas (genérico ou nome comercial)	Via (oral, I.V., I.M.)	Dosagem (mg/dose, nº doses/dia)	Total dose administrada (mg)
N/A				

Se necessário, veja **Página de Comentários Adicionais**

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**

Clinical Pharmacology Unit - UFC

História médica – Pós- Estudo

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

Data: 06.11.99.

Sistema revisto	Normal	Anormal	Se Anormal, descreva os achados
Alergia	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Olhos-Ouvido	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Nariz-Garganta	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Respiratório	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Cardiovascular	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Gastrointestinal	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Genitourinário	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
S. Nervoso Central	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Hematopoiético/linfático	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Endócrino	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Dermatológico	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Musculoesquelético	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<u>Piora da Artralgia</u>
Estabilidade emocional	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
História familiar	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
História cirúrgica	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Outros	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____

Comentários:

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

Exame Físico Geral – Pós- Estudo

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

Data do exame: 06.11.99.

Pressão arterial	Pulso	Altura	Peso	Temperatura
120/80 (mmHg)	68 (bat/min)	152 (cm)	76,5 (Kg)	36,2 (°C)

Sistema revisto	Normal	Anormal	Se Anormal, descreva os achados
Aspecto geral	(X)	()	_____
Pele	(X)	()	_____
Cabeça-pescoço	(X)	()	_____
Olhos	(X)	()	_____
Ouvidos	(X)	()	_____
Nariz	(X)	()	_____
Boca	(X)	()	_____
Garganta	(X)	()	_____
Tórax	(X)	()	_____
Coração	(X)	()	_____
Abdômen	(X)	()	_____
Linfonodos	(X)	()	_____
Neurológico	(X)	()	_____
Extremidades	(X)	()	_____

Articulações: Joelho direito: dor à compressão e crepitação.

Dra Inácia G S Lordêllo

7219

Médico

CREMEC

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

ECG- Determinações

ECG – Pós- Estudo

Data do ECG: 06.11.99

Ritmo cardíaco: sinusal

SAP: 15

SAQRS: 30

SAT: 30

PR intervalo: 0.16 sec

QRS duração: 0.08 sec

Qt: 0.42 sec

HR: 68 bpm

Conclusão:

 Normal Anormal, sem significado clínico Anormal, clinicamente importanteEspecificar Anormalidades:

Dr Fernando Frota Bezerra

Médico

CREMEC

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

Pós- Estudo
IMPRESSÃO SUBJETIVA DE SAÚDE

1. IMPRESSÃO SUBJETIVA DE SAÚDE DO MÉDICO

Quanto os sintomas mudaram desde o início do estudo? (Circule)

1. Muito melhor
2. Um pouco melhor
3. Nenhuma mudança
4. Um pouco pior
5. Muito pior

2. IMPRESSÃO SUBJETIVA DE SAÚDE DO PACIENTE

Quanto os sintomas mudaram desde o início do estudo? (Circule)

1. Muito melhor
2. Um pouco melhor
3. Nenhuma mudança
4. Um pouco pior
5. Muito pior

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

Exame Físico Geral– Pós- Estudo

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

ESCALA DE SINAIS E SINTOMAS DE ARTROSE

- Dor espontânea (1)
- Dor em movimento (3)
- Dor sob pressão (2)
- Crepitação (som de estalos) (1)
- Atrofia muscular (1)
- Tumefação (0)

GRAUS DE GRAVIDADE

- 0 = nenhum
- 1 = leve
- 2 = moderado
- 3 = intenso

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**

Clinical Pharmacology Unit - UFC

Exame Físico Geral – Pós- Estudo

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

**DETERMINAÇÃO GLOBAL DA INTENSIDADE DA DOR-ESCALA VISUAL ANALÓGICA
DE DOR (EVA)**

Esta linha horizontal é uma tentativa de avaliar a dor que você sente. O extremo esquerdo indica que você não sente nenhuma dor e o extremo direito o máximo de dor suportável, ou insuportável, de acordo com a sua impressão pessoal. Por favor marque no ponto de linha que, na sua opinião, indica mais precisamente a intensidade da sua dor.

Nenhuma								Máximo de			
Dor								Dor Tolerável			
								X			
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

Índice de Lequesne – Pós- Estudo

A. DOR

1. Noturna

0= ausente

1= apenas com movimento ou em certas posições

2= em repouso

2. Duração de rigidez matinal ou dor ao levantar

0= ausente

1= menos de 15 minutos

2= 15 minutos ou mais

3. A dor aumenta após ficar em pé por 30 minutos?

0= não

1= sim

4. Andando?

0=ausente

1= aparece apenas após ter andado uma certa distância

2= aparece no início e aumenta

5. Dor ou desconforto ao se levantar de posição sentada.

0= não

1= sim

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

Índice de Lequesne – Pós- Estudo

B. DISTÂNCIA

0= mais de 1 Km sem limitações

1= mais de 1 Km com limitações

2= 1Km (aproximadamente 15min.)

3= 500 a 900m (8-15min.)

4= 300 a 500m

5= 100 a 300m

6= menos de 100m

Com bengala ou muleta + 1

Com duas bengalas ou muletas + 2

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

Índice de Lequesne – Pós- Estudo

C. ATIVIDADES DIÁRIAS

1. Você é capaz de subir escadas? (0 a 2)= 1
2. Você é capaz de descer escadas? (0 a 2)= 1
3. Você é capaz de inclinar-se ou ajoelhar-se para colocar um objeto em uma prateleira baixa? (0 a 2)= 2
4. Você é capaz de andar em piso quebrado ou irregular? (0 a 2)= 0,5

Nota: (0 a 2) 0= facilmente
 1= com dificuldade
 2= impossível

Os graus de Pontuação incluem: 0; 0,5; 1; 1,5 e 2

5. Você já sentiu uma dor aguda e/ou perda repentina de controle do joelho afetado?

0= nunca 1= algumas vezes 2- freqüentemente

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ESTUDO FASE II**
Clinical Pharmacology Unit - UFC

Paciente n.º: 15

Iniciais: MIBC

Pós- Estudo

PROTOCOLO HAQ - Health Assessment Questionnaire

Você é capaz de:	Sem dificultad e	Com alguma dificultad e	Com muita dificultad e	Incapaz de fazer
1. Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos sapatos e abotoar roupas?	0	1	2	3
2. Lavar sua cabeça e seus cabelos?	0	1	2	3
3. Levantar-se de maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e sem braços?	0	1	2	3
4. Deitar-se e levantar-se da cama?	0	1	2	3
5. Cortar um pedaço de carne?	0	1	2	3
6. Levar a boca um copo ou uma xícara cheia de café, leite ou água?	0	1	2	3
7. Abrir um saco de leite?	0	1	2	3
8. Caminhar em lugares planos?	0	1	2	3
9. Subir 5 degraus?	0	1	2	3
10. Lavar seu corpo inteiro e secá-lo após o banho?	0	1	2	3
11. Tomar um banho de chuveiro?	0	1	2	3
12. Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?	0	1	2	3
13. Levantar os braços e pegar um objeto de aproximadamente 2,5 Kg que está posicionado pouco acima da cabeça?	0	1	2	3
14. Curvar-se para pegar suas roupas no chão?	0	1	2	3
15. Segurar-se em pé no ônibus ou metrô?	0	1	2	3
16. Abrir potes ou vidros de conservar que tenham sido previamente abertos?	0	1	2	3
17. Abrir e fechar torneiras?	0	1	2	3
18. Fazer compras nas redondezas onde mora?	0	1	2	3
19. Entrar e sair de ônibus?	0	1	2	3
20. Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer e o rodo para puxar água?	0	1	2	3

Data 06.11.99

ANEXO 8

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

C

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO SEGURANÇA E EFICÁCIA DA CARTILAGEM DE TUBARÃO NA OSTEOARTRITE DE JOELHO: ESTUDO FASE II

Responsáveis: Drs. Maria Elisabete Amaral de Moraes, Manoel Odorico de Moraes, José Gerardo Ararújo Paiva, Fernando Antônio Frota Bezerra e Inácia Gonçalves Simões Lordêllo.

Você está sendo convidado a participar de um projeto de pesquisa. Sua participação é importante, porém, você não deve participar contra a sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar para que toda os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidas.

O abaixo-assinado _____, _____ anos, Prontuário _____ (HUWC-UFC) declara que é de livre e espontânea vontade que está participando como voluntário do projeto de pesquisa supracitado, de responsabilidade dos médicos Maria Elisabete Amaral de Moraes, Manoel Odorico de Moraes, Fernando A. Frota Bezerra, Inácia Gonçalves Simões Lordêllo da Unidade de Farmacologia Clínica- Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), e José Gerardo Araújo Paiva do Ambulatório de Reumatologia do HUWC- Universidade Federal do Ceará (UFC). O abaixo-assinado está ciente que:

1. A sua participação neste estudo poderá ajudar a esclarecer se a cartilagem de tubarão, produzido pelo Selachii Produtos Marinhos Ind. e Com. de Alimentação Ltda, é realmente eficaz no tratamento da artrose do joelho, um tipo de reumatismo. Esta informação é muito importante porque existem várias pessoas fazendo tratamento com a cartilagem de tubarão para artrose, mas ainda não existe, até o momento, provas científicas concretas sobre o assunto, embora haja relatos de melhoras da doença.
2. Durante o período de 16 semanas, você tomará 3 cápsulas de 500 mg cada de cartilagem de tubarão pela manhã e à noite no seu domicílio.
3. Antes de iniciado o estudo você será submetido a exame médico e exame radiológico do joelho para a confirmação do diagnóstico de artrose. Será realizado também eletrocardiograma e exames de sangue e urina (hemograma completo, VHS, glicemia em jejum, transaminases, gama GT, fosfatase alcalina, bilirrubina total, proteínas totais e frações, creatinina, ácido úrico,

sódio, potássio, cálcio, fósforo e sumário de urina). Estes exames serão repetidos na 2^a, 4^a, 8^a, 12^a, 16^a semana de tratamento e uma semana após o final do estudo.

4. A administração oral de cartilagem de tubarão pode causar enjôos, reações alérgicas ou qualquer outro tipo de efeito colateral ainda não descrito.
5. Será permitido apenas o uso de acetaminofeno até 2 vezes ao dia em caso de dor.
6. Deve obter todas as informações necessárias para poder decidir consciente e livremente sobre a participação do referido estudo.
7. Está livre para interromper a participação neste estudo a qualquer momento, se assim for o seu desejo. A interrupção não causará prejuízo ao seu atendimento, cuidado e tratamento pela equipe da Unidade de Farmacologia Clínica da UFC e ambulatório de Reumatologia do HUWC.
8. Os resultados obtidos durante este estudo serão mantidos em sigilo, e a Unidade de Farmacologia Clínica ou o Ambulatório de Reumatologia não identificará o voluntário por ocasião da exposição e/ou publicação dos resultados.
9. A Unidade de Farmacologia Clínica o manterá informado e prestará qualquer tipo de esclarecimento em relação ao progresso da pesquisa caso o voluntário assim o desejar.
10. Caso surja alguma intercorrência, deverá procurar o Hospital das Clínicas da UFC e solicitar que o mesmo contacte os médicos responsáveis pelo estudo (abaixo relacionados).
11. Os voluntários serão ressarcidos de suas despesas de transporte e alimentação decorrentes da sua participação no estudo.
12. Poderá contactar a Secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (fone 243 9250) do Complexo Hospitalar da UFC para apresentar recursos ou reclamações.

Data: _____

Assinatura do voluntário

Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes
Dr. Manoel Odorico de Moraes
Dr. Fernando Antônio Frota Bezerra
Dr José Gerardo A. Paiva
Dra. Inácia Gonçalves Simões Lordêllo

Fones: 243 9346; 243 9250
Fones: 243 9201
Fones: 243 9105
Fone: 263 4153
Fone: 243 9250

ANEXO 9

CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



Universidade Federal Ceará
Comitê de Ética em Pesquisa Clínica do Centro
de Ciências da Saúde e do Complexo Hospitalar

Fortaleza, 27 de junho de 1997.

Of. nº 056/97

Processo nº 025/97

Deptº/Serviço: Departamento de Farmacologia do CCS/UFC

Projeto: "Avaliação Terapêutica da Cartilagem do Tubarão na Osteoartrite"

Levamos ao conhecimento de V.Sa., que o **COMEPE** - Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde e Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará, dentro das normas que regulamenta a pesquisa em seres humanos do Conselho Nacional de Saúde - Ministério da Saúde, Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996 publicada no Diário Oficial da União, em 16 de outubro de 1996, **aprovou** o projeto em apreço, na reunião do dia **26 de junho de 1997**.

Atenciosamente,

Dr. Sérgio Ferreira Juçaba
Prof. Adjunto IV/Médico

Dra. Mirian Parente Monteiro
Profa. Assistente III/Farmacêutica

Dra. Tanara Távora Sobreira
Profa. Adjunto IV/Enfermeira

Dr. Luiz Gonzaga P. Pinheiro
Prof. Adjunto IV/Médico

Dra. Aline Alice C. Albuquerque
Profa. Adjunto IV/Farmacêutica

Dra. Raimunda M. da Silva
Profa. Adjunto IV/Enfermeira

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adams, M E, Atkinson, M H, Lusier, A J, Shultz, J I, Siminovitch, K A, Wade, J P, Zummer, M. The role of viscosupplementation with hylan G-F 20 (Synvisc) in the treatment of osteoarthritis of the knee: a Canadian multicenter trial comparing hylan G-F 20 alone, hylan G-F 20 with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and NSAIDs alone. *Osteoarthritis Research Society*, 1995; 3: 213-226.

Adkinsson H. D., Frederick S., Riener Jr. Patrick P. Zarrinkar, Michael D. Dalla, William W. Christie and Roy E. Wuthier. Unique fatty acid composition of normal cartilage: discovery of high levels of n-9 elcosatrienoic acid and low of n-6 polyunsaturated acids. *The Faseb Journal*, 1991; 5: 344-353.

Anne Lee and Robert Langer. Sharks contain inhibitors of tumor angiogenesis *Science*, 1983; 221: 1185 - 1987 .

Alencar J.W., Pessoa J.C., Craveiro A.A. et al. Estudo químico preliminar da cartilagem de tubarões do Brasil. *Ver Bras Farm* 1995; 76: 7-8.

American College of Rheumatology- ACR. GUIDELINES FOR THE MEDICAL MANAGEMENT OF OSTEOARTHRITIS. *Arthritis & Rheumatism* Vol. 38, No. 11, November 1995, pp 1541-1546, 1995.

Arthritis prevalence and activity limitations- United States, 1990. *MMWR*, 1994; 43:433.

Bagge E, Bjelle A, Eden S et al. Factors associated with radiographic osteoarthritis: Results from the population study 70-year-old people in Goteborg. *J Rheumatol* 18:1218, 1991.

Bailar JC III. The promise and problems of meta-analysis. *N Engl J Med* 1997; 337: 559-61.

Bailey A, Mansell J. Do subchondral bone changes exacerbate or precede articular cartilage destruction in osteoarthritis of the elderly? *Gerontology* 43:296, 1997.

Bassleer C, Henrotin Y, Franchimont P. In vitro evaluation of drugs as chondroprotective agents. *Int J Tiss React* 1992; 14: 231- 41.

Belamy N. Osteoarthritis clinical trials: candidate variables and clinimetric properties. *J Rheumatol* 1997; 24: 768- 78.

Berbari P, Thibodeau A, Germain L, Saint-Cyr M, Gaudreau P, El-Khoury S, Dupont E Garrel DR. Antiangiogenic effects of the oral administration of liquid cartilage liquid in humans. *J Sur Res* 1999 Nov; 87 (1): 108-13.

Blanco F, Guitian R, Vazquez-Martul E et al. Osteoarthritis chondrocytes die by apoptosis: A possible pathway for osteoarthritis pathology. *Arthritis Rheum* 41:284, 1998.

Bombarieri S., cattani P., Ciabatto G. et al. The synovial prostaglandin system in chronic inflammatory arthritis- differential effects of steroidal and non steroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Pharmacol* 1991; 73: 893-901.

Brian Blackadar C. Skeptics of oral administration of shark cartilage, *Journal of National Cancer Institute*, 85 (23), 1961-62 (1993).

Brand K. Management of osteoarthritis. In Kelley WM, Ruddy S, Harris Jr ED and Sledge CB. In *Textbook of Rheumatology* .WB Saunders Philadelphia, 1997, 1394-14.

Bucsi L., Poor G. Efficacy and tolerability of a oral chondroitin sulfate as a symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis (SYSADOA) in the treatment of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6 (suppl A): 31-36.

Buckwalter J, Mankin H. Articular Cartilage- Part II: Degeneration and osteoarthrosis, repair, regeneration, and transplantation. *J Bone Joint Surg* 79A: 612, 1997.

Burkhardt D, Ghosh P. Laboratory evaluation of antiarthritic drugs as potential chondroprotective agents. *Semin Arthritis Rheum* 1987; 17 (suppl 1): 3S-34S.

Burkhardt F, Leeb, Harald Schweitzer, Karin Montag. A meta-analysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis [abstracts]. *Arthritis Rheum* 1998; 41 (suppl): S198.

Burkhardt F, Leeb, Harald Schweitzer, Karin Montag, Josef S Smolen. A metaanalysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol* 2000; 27 (1): 205-11.

Carlson C, Loeser R, Purser C et al. Osteoarthritis in cynomolgus macaques III: Effects of age, gender, and subchondral bone thickness on the severity of the disease. *J Bone Min Res* 11:1209, 1996.

Ciência Hoje, 16 (92), 6 (1993).

Conte A, de Bernardi M, Palmieri L, Lualdi P, Matoune G, Ronca G. Metabolic fate of exogenous chondroitin sulfate in man. *Arzneim Forsch/ Drug Res* 1991; 41: 768- 72.

Conte A, Volpi N, Palmieri L, Bahous I, Ronca G. Biochemical and pharmacological aspects of oral treatment of chondroitin sulfate. *Arzneim Forsch/ Drug Res* 1995; 45: 918- 25.

Davis PF, HE Y, Furneaux RH, Johnston PS, Ruger BM, Slim GC. Inhibition of angiogenesis by oral powdered shark cartilage in a rat model. *Microvas Res*, 1997; 54: 178-182.

Dawes J, Hodson BA, Pepper DS. The absorption, clearance and metabolic fate of dermatan sulphate administered to man- studies using a radioiodinated derivative. *Thromb Haemost* 1989; 62: 945- 94.

Delafuente J.C. Glucosamine in the treatment of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26(1): 1-11.

Dieppe P, Cushnaghan J, Young P et al. Prediction of the progression of joint space narrowing in osteoarthritis of the knee by bone scintigraphy. *Ann Rheum Dis* 52:557, 1993.

Dieppe P, Buckwalter JA. Management of limb joint osteoarthritis In Klippel JH and Dieppe PA. *Rheumatology*, Mosby Co London, 1998, S8: 9.1-9.10.

Dore S, Pelletier J-P, DiBattista J et al. Human osteoarthritic chondrocytes possess an increased number of insulin-like growth factor 1 binding sites but are unresponsive to its stimulation. *Arthritis Rheum* 37:253, 1993.

Conte A, de Bernardi M, Palmieri L, Lualdi P, Matoune G, Ronca G. Metabolic fate of exogenous chondroitin sulfate in man. *Arzneim Forsch/ Drug Res* 1991; 41: 768- 72.

Conte A, Volpi N, Palmieri L, Bahous I, Ronca G. Biochemical and pharmacological aspects of oral treatment of chondroitin sulfate. *Arzneim Forsch/ Drug Res* 1995; 45: 918- 25.

Davis PF, HE Y, Furneaux RH, Johnston PS, Ruger BM, Slim GC. Inhibition of angiogenesis by oral powdered shark cartilage in a rat model. *Microvas Res*, 1997; 54: 178-182.

Dawes J, Hodson BA, Pepper DS. The absorption, clearance and metabolic fate of dermatan sulphate administered to man- studies using a radioiodinated derivative. *Thromb Haemost* 1989; 62: 945- 94.

Delafuente J.C. Glucosamine in the treatment of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26(1): 1-11.

Dieppe P, Cushnaghan J, Young P et al. Prediction of the progression of joint space narrowing in osteoarthritis of the knee by bone scintigraphy. *Ann Rheum Dis* 52:557, 1993.

Dieppe P, Buckwalter JA. Management of limb joint osteoarthritis In Klippel JH and Dieppe PA. *Rheumatology*, Mosby Co London, 1998, S8: 9.1-9.10.

Dore S, Pelletier J-P, DiBattista J et al. Human osteoarthritic chondrocytes possess an increased number of insulin-like growth factor 1 binding sites but are unresponsive to its stimulation. *Arthritis Rheum* 37:253, 1993.

Dupont E, Savard PE, Jourdain C, Juneau C, Thibodeau A, Ross N, Marenus, Maes DH, Pelletier G, Sauder DN. Antiangiogenic properties of a novel shark cartilage extract: potential role in the treatment of psoriasis. *J Cutan Med surg*; 2 (3): 146-52, 1998.

European drug guidelines. Guidelines for the clinical investigation of drugs used in the rheumatic diseases. Series 5. World Health Organization, Regional Office for Europe. Copenhagen: European League Against Rheumatism; March 1995; 7-24.

Felson D, Anderson J, Naimark A et al. Obesity and knee osteoarthritis: The Framingham study. *Ann Int Med* 109:18, 1988.

Felson D. The epidemiology of knee osteoarthritis: Results from the Framingham osteoarthritis study. *Semin Arthritis Rheum* 20:42, 1990.

Felson D, Zhang Y, Hannan M. et al. Risk factors for incident radiographic knee osteoarthritis in the elderly. *Arthritis Rheum* 40:728, 1997.

Felson D, Zhang Y. An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention. *Arthritis Rheum* 41:1343, 1998.

Ferraz M, et al. Reliability of pain scale in the assessment of the literate and illiterate patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 17: 1022-1024, 1990.

Ferraz M, et al. Crosscultural reliability of the physical ability dimension of the Health Assessment Questionnaire. *J Rheumatol* 17: 813-17, 1990.

Flaherty S.A. Pain measurement tools for clinical practice and research. *J Am Assoc Nurse Anesth* 1996; 64:133-139.

Flandry F., Hunt J.P., Terry G.C. et al. Analysis of subjective knee complaints using visual analog scales. *Am J Sports Med* 1991; 19: 112-118.

Folkman J. Toward an understanding of angiogenesis: Search and discovery. *Perspective in Biology and Medicine*, v29, p 10-36, 1985.

Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nature Med* 1995; vol 1: 27-31.

Fontenele, J.B., Viana, G.S.B., Xavier Filho, J. and Alencar, J.W. Antiinflammatory and Analgesis Activity of a Water-soluble Fraction from Shark Cartilage, *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 1996; 29 (5):643-646.

Fontenele, J.B., Araújo, G.B., Alencar, J.W., Viana G.S. The Analgesis and Antiinflammatory effects of Shark Cartilage are due to a peptide molecule and are nitric oxide (NO) system dependent. *Bio Pharm Bull* 1997; 20 (11):1151-4.

Fontenele, J.B. Estudo pré clínico e farmacológico da cartilagem de tubarão, *Dissertação de Mestrado, Depto de Fisiologia e Farmacologia, UFC, 1997.*

Fries JF, Ramey DR. "Arthritis specific" global health analog scales assess "generic" health related quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24: 1697-702.

Fries JF, Sptz PW, Young DY. The dimensions of health outcomes: the HAQ, disability and pain scales. *J Rheumatol* 1982; 94: 789-93.

Gardner M.L. Gastrointestinal absorption of intact proteins, *Ann, Rev Nutr* 1988; 8: 329-350. In *Journal of National Cancer Institute*, 85 (23, 162 1993)

Gomes E.M., Souto P.R.F., Felzenszwalb I. Shark cartilage containing preparation protects cells against hydrogen peroxide induced damage and mutagenesis. *Mutation Res* 1996; 367: 203-208.

Gonzalez, R.P. Avaliação da atividade antiangiogênica da cartilagem de tubarão e do sulfato de condroitina, Dissertação de Mestrado, Depto de Fisiologia e Farmacologia, UFC, 2000.

Grace D, Rogers J, Skeith K, Anderson K. Topical diclofenac versus placebo: a double blind, randomized, clinical trial in patient with osteoarthritis of the neck. *J Rheumtol*, 1999; 26 (12): 2659-63.

GREES: Group for the respect of ethics and excellence in science: osteoarthritis section. Recommendations for the registration of drugs used in the treatment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 552-7.

Guerne P, Blanco F, Kaelin A et al. Growth factor responsiveness of human articular chondrocytes in aging and development. *Arthritis Rheum* 38:960, 1995.

Herrmann G., Steeger D., Klasser M., Wirbitzky J., Fürst M et al. Oxaceprol is a well-tolerated therapy for osteoarthritis with efficacy equivalent to diclofenac. *Clin Rheumatol* 2000; 19:99-104.

Hochberg M.C., Altman R.D., Brandt K.D. et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis II. Osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1995; 38:1541-6.

Holderbaum D, Haqqi T, Moskowitz R. Genetics and osteoarthritis: Exposing the iceberg. *Arthritis Rheum* 42:397, 1999.

Horsman MR, Alsner J, Overgaard J. The effect of shark cartilage extracts on the growth and metastatic spread of the SCCVII carcinoma. *Acta Oncol*; 1998; 37(5): 441-5.

Howell DS, Pelletier JP. Etiopathogenesis of osteoarthritis. *Arthritis & Allied Conditions*. 12th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, pp 1723- 1734, 1993.

Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet* 1974; 2: 1127-31.

Jones A.C., Pattriack M., Doherty S., Doherty M. Intraarticular hyaluronic acid compared to intra-articular triancinolone hexacetonide in inflammatory knee osteoarthritis. *Osteoarthr Cart* 1995; 3: 269-73.

Kellgren JH, Lawrence JS. Radiologic assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1957; 16: 494-502.

Klein S, Roghain M, Riflin DB. Fibroblast growth factors as angiogenic factors: new insights into their mechanism of action. In Goldberg ID, Rosen EM. Regulation of angiogenesis. Berlin, Germany: Birkhauser Verlag, 1997; 3: 159-182.

Kirwan JR, Reeback JS. Stanfor health assessment questionnaire modified to assess disability in British patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1986; 25: 206-9.

Kirwan JR, O'Brien B. Measuring the medical cost of arthritis. *Br J Rheumatol* 1986; 25: 112-3.

Koopman: Arthritis and Allied conditions, 13th ed. Williams & Wilkins, 1997.

Lane W and Comac. Sharks Don't Get cancer. Avery publishing Group Inc. Garden City Park, New York (1993), pp. 132-133.

Lane, I.W. and Comac, L. "Sharks Don't Get Cancer, how shark cartilage could save your life". Avery Publishing Group Inc. New York. 192pp. 1993.

Lawrence R, Helmick C, Arnett F et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 41:778, 1998.

Leffler C.T., Philippi A.F., Lefler S.G. et al. Glucosamine, chondroitin and manganese ascorbate for a degenerative joint disease of the knee or low back: a randomized, double blind, placebo-controlled pilot study. *Mil Med* 1999; 164: 85-91.

Lequesne M.G., Mery L., Samson M., Gerard P. Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. Validation- value in comparison with other assessment tests. *Scand J Rheumatol* 1987; suppl 65: 85-9.

Lequesne M., Brandt K., Bellamy N., Moskowitz R., Menkes C.J., Pelletier J.P. Guideline for testing slow acting drugs in osteoarthritis. *J Rheumatol* 1994; 21 Suppl 31: 65-73.

Makawski W, Weaver A, Ayrat X et al. The efficacy, tolerability, and safety of 1200 mg/d of oxaprozin and 1500 mg/d of nabumetone in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee. *Clin Ther* 1996; 18: 114-124.

March LM, Brooks PM. Clinical trials in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 491-3.

Marques Neto, J F, Donadio, P R, Ribeiro, A C M, Carvalho, M A, Baaklini, C E, Schincariol, N B. Multicenter evaluation of efficacy and toleration of aceclofenac in knee osteoarthritis: study of 97 patients. *Rev. Bras. Med.* Vol 54: n° 3, 1997.

Marsha A. Moses, Judith Sudhalter and Robert Langer. Identification of an inhibitor of neovascularization in cartilage, *Science*, 248, 1408-1410, 1990.

Mathews J. Sharks still intrigue cancer researchers. *J Nat Cancer Inst*, 84, 1000- 1002, 1992.

Matsushima Toshio, Yasuhide Nanarium, Amasio Sugando, Hiromi Sugano, Hiromi Tasaki, Akio Kuroiwa and Osamo Koide. Suppression of atherogenesis in Hypercholesterolemic rabbits by chondroitin 6-sulfate. *Artery* 14 (6), 316-337 (1987); *Biol Abstr* 85 (3); AB - 818.

McAlindon T, Felson D, Zhang Y et al. Relation of dietary intake and serum levels of vitamin D to progression of osteoarthritis of the knee among participants in the Framingham study. *Ann Intern Med* 125:353, 1996.

McAlindon T E, S Snow, C Cooper, P A Dieppe. Radiographic patterns of osteoarthritis of the knee joint in the community: the importance of the patellofemoral joint. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 844-849.

McAlindon T, Jacques P, Zhang Y et al. Do antioxidant micronutrients protect against the development and progression of knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum* 39:648, 1996.

McAlindon T, Felson D. Nutrition. Risk factors for osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 56:397, 1997.

McDonald L R, Anderson H R. Stigma in patients with rectal carcinoma. *J Epidemiol Community Health* 1984; 38: 284-90.

McGuire TR, Kazacoff PW, Hoie EB, Fienhold MA. Antiproliferative activity of shark cartilage with and without tumor necrosis factor alpha in human umbilical vein endothelium. *Pharmacotherapy* 1996; 16 (2): 237-44.

Middleton J, Tyler J. Upregulation of insulin-like growth factor 1 gene expression in the lesions of osteoarthritic human articular cartilage. *Ann Rheum Dis* 51:440, 1992.

Miller DR, Anderson GT, Stark JJ, Granick JL, Richardson D. Phase I/II trial of the safety and efficacy of shark cartilage in the treatment of advanced cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16 (11): 3649-55.

Moskowitz RW. Clinical and laboratory findings in osteoarthritis. *Arthritis & Allied Conditions*. 12th ed Philadelphia, Lea & Febiger, pp 1735-1760, 1993.

Muller-Fabbender H, Bach GL, Haase W et al. Glucosamine sulfate compared to ibuprofen in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 1994; 2: 61-69.

Myers, A R. *National Medical Series*, 3rd ed. 1997,542-544.

Noack W, Fischer M, Forster KK, et al. Glucosamine sulphate in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 1994; 2: 51-59.

Odding E, Valkenburg HÁ, Algra D, vandenouweland FA, Grobbee DE, Hofman A. Associations of radiological osteoarthritis of the hip and knee with locomotor disability in the Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis* 1998; 57 (4): 203-8.

Oneschuk D, Fennell L, Hanson J, Bruera E. The use of complementary medications by cancer patients attending na outpatient pain and symptom clinic. *J Palliat Care*; 14 (4): 21-6, 1998.

Pai Y, Rymer W, Chang R, et al. Effect of age and osteoarthritis on knee proprioception. *Arthritis Rheum* 40:2260, 1997.

Pelletier J-P, Martel-Pelletier J, Howell D. Etiopathogenesis of osteoarthritis. *In* Koopman W (ed): *Arthritis and Allied Conditions*, ed 13. Baltimore, Williams and Wilkins, 1997, pp 1969-1984.

Peter C. Brooks, Anthony M. P. Montgomery, Maurício Rosenfeld, Ralph A. Rosenfeld, Tianhua Hu, George Klier and David A. Cheresh. Íntegrin 3 Antagonists Promote Tumor Regression by Inducing Apoptosis of Angiogenic Blood Vesselsî *Cell* 79, 1157-1164 (1994).

Peter C. Brooks, Anthony M. P. Montgomery, Maurício Rosenfeld, Ralph A. Rosenfeld, Tianhua Hu, George Klier and David A. Cheresh. Íntegrin 3 Antagonists Promote Tumor Regression by Inducing Apoptosis of Angiogenic Blood Vesselsî *Cell* 79, 1157-1164 (1994). Ver Ref. 8 pp. 145 - 152

Pincus T, Callahan LF, Brooks RH, Fuchs HÁ, Olsen NJ, Kaye JJ. Self-report questinnaire scores in rheumatoid arthritis compared with tradicional physical, radiographic and laboratory measures. *Ann Inter Med* 1989; 110: 259-66.



Pincus T, Swearingen C, Wolfe F. Toward a multidimensional Health Assessment Questionnaire: assessment of advanced activities of daily living and psychological status in the patient- friendly health assessment questionnaire format. *Arthritis Rheum* 1999; 42 (10): 2220-30.

Prado, F C, Ramos, J A, Valle, J R. Atualização terapêutica: Manual prático de diagnóstico e tratamento, ed. São Paulo: Artes Médica, 1999; 644.

Radin E, Paul I, Rose R. Role of mechanical factors in pathogenesis of primary osteoarthritis. *Lancet* 2:519, 1972.

Ravaud P., Auleley G.R., Ayral X., et al. Piroxican therapy: a double blind, randomized multicenter study comparing 2 versus 4 week treatment in patients with painful knee osteoarthritis with effusion. *J Rheumatol* 1998; 25: 2425-2431.

Rindone JP, Hiller D, Collacort E, Nordhaugen N, Arriola G. Randomized, controlled trial of glucosamine for treating osteoarthritis of the knee. *West J Med* 2000; 172: 91-94.

Roos H, Adalberth T, Dahlberg L, et al. Osteoarthritis of the knee after injury to the anterior cruciate ligament or meniscus: The influence of time and age. *Osteoarthritis Cart* 3:267, 1995.

Roos H, Lauren M, Adalberth T, et al. Knee osteoarthritis after meniscectomy: Prevalence of radiographic changes after twenty-one years, compared with matched controls. *Arthritis Rheum* 41:687-693, 1998.

Rovetta G. Galactosaminoglycuronoglycan sulfate (Matrix) in therapy of tibiofibular osteoarthritis of the knee. *Drugs Exp Clin Res* 1991; 17:53-7.

Schnitzer TJ: Cecil Textbook of Medicine. 20th ed Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 1517- 1521.

Schreiner G.F., Flye W., Brunt E. et al. Essential fatty acid depletion of renal allografts and prevention of rejection. Science. 1988; v. 240: 1032-1033.

Sheu JR, Fu CC, Tsai ML, Chung WP. Effect of U-995, a potent shark cartilage-derived angiogenesis inhibitor, on anti-angiogenesis and anti-tumor activities. Anticancer Res; 18 (6A): 4435-41,1998.

Setnikar I, Pacini MA, Revel, L. Antiarthritic effects of glucosamine in man. Arzn Forsc 1998; 43: 1109-1113.

Sharma L, Lou C, Felson D, et al. Laxity in healthy and osteoarthritic knees. Arthritis Rheum 42:861, 1999.

Simões, I.G., Melo, G.S., Gomes, P.R.P., Moraes, G.A., Moraes, R.A.,¹Moraes, M.O, Frota Bezerra, F.A , Moraes, M.E.A. Estudo de toxicologia clínica e laboratorial da cartilagem de tubarão. XII Reunião Anual da FESBE, 1997.

Slemenda C, Brandt K, Heilman D, et al. Quadriceps weakness and osteoarthritis of the knee. Ann Intern Med 127:97, 1997.

Slemenda C, Heilman D, Brandt K, et al. Reduced quadriceps strength relative to body weight: A risk factor for knee osteoarthritis in women? Arthritis Rheum 41:1951, 1998.

Skare TL. *Reumatologia: princípios e prática*. Ed. Guanabara Koogan,1999,269-78.

Sullivan FM, Eagers RC, Lynch K, Barber JH. Assessment of disability caused by rheumatic diseases in general practice. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 598-600.

Tortorella M, Burn T, Pratta M et al. Purification and cloning of aggrecanase -1: A member of the ADAMTS family of proteins. *Science* 284:1664, 1999.

Uebelhart D, Thomas E.J., Delmas P.D. et al. Effects of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study. *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6 (suppl A): 39-46.

U.S. Food and Drug Administration (FDA), Center for Evaluation and Research, New Arthritis Drugs for Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis, World Wide Web Address: <http://www.fda.gov/cder/>, 2001.

U.S. Food and Drug Administration (FDA). Guideline for clinical evaluation of analgesic drugs. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Food and Drug Administration, Docket n° 91D- 0425, Rockville, Md.; Dec 1992.

U.S. Food and Drug Administration (FDA). Guideline for industry clinical development programs for drugs, devices, and biological products for the treatment of the Osteoarthritis, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Food and Drug Administration, Clin 7, Rockville, Md.; Feb 1999.

Vajjaradul Y. Double blind evaluation of intra-articular glucosamine in outpatients with gonartrosis. *Clin Ther* 1980; 3: 260-272.

Walker W.A., Isselbacher K.J., Bloch K.J. Intestinal uptake of macromolecules: effect of oral immunization. *Science* 1972; 177: 608-610.

Walker DJ, Usher K, O'Morchoe M, Sandles L, Griffiths ID, Pinder IM. Outcome from multiple joint replacement surgery to the lower limbs. *Br J Rheumatol* 1989; 28 (2): 139-42.

Warshaw A.L., Walker W.A., Isselbacher K.J. Protein uptake of intestine: evidence for absorption of intact macromolecules. *Gastroenterology* 1974; 66: 987-992.

Williams D.G. *Alternatives for the Health Conscious Individual*, 4 (19), 150 (1993).

Williams D.G. *Alternatives for the Health Conscious Individual*, 4 (8) 57 - 59 (1992).

Wolfe F, Pincus T. Listening to the patient: a practical guide to self-report questionnaires in clinical care. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1797-1808.