TERAPÊUTICA DA OSTEOARTRITE EM PEQUENOS ANIMAIS: MÉTODOS FARMACOLÓGICOS, NÃO-FARMACOLÓGICOS E NOVAS MEDIDAS TERAPEUTICAS

Melissa Caroline Ferrari¹, Daniele Leandro², Juliano Bortolo De Conti³, Peri Mesquita Carneiro, Suelen Chaiane Sontag

1, 2, 4, 5 Médicos Veterinários Mestrandos no Programa de Pós-Graduação em Produção Sustentável e Saúde Animal pela Universidade Estadual de Maringá, *campus* de Umuarama/PR, Brasil (melissabailo@hotmail.com) Umuarama, Paraná, Brasil

3 Médico Veterinário Docente do curso de Medicina Veterinária da Universidade Estadual de Maringá, *campus* de Umuarama/PR, Brasil.

Recebido em: 06/04/2018 – Aprovado em: 10/06/2018 – Publicado em: 20/06/2018
DOI: 10.18677/EnciBio_2018A77

RESUMO

A osteoartrite é a forma mais comum de artrite observada no mundo. É definida principalmente como um processo de reparação da articulação, desenvolvido contra a degeneração e a destruição das mesmas, que causam várias alterações bioquímicas e morfológicas na cápsula articular e na membrana sinovial. É uma doença multifatorial e com vários fatores que podem predispor, acometendo assim qualquer articulação. É a afecção articular mais comum nos animais domésticos. Os sintomas são causados por alterações no osso subcondral e perda da cartilagem. Animais de médio e grande porte são os mais acometidos, desenvolvendo sinais clínicos mais graves ou iniciando o processo degenerativo precocemente, embora animais de todos os tamanhos, sexos e raças de cães e gatos possam ser acometidos pela doença. Os animais afetados apresentam claudicação, relutância em se movimentar após repouso e dificuldade em realizar certas atividades, sendo estes os sinais comuns mais precoces. Embora seja uma doença que é caracterizada como não inflamatória, apresenta um grau de inflamação que é muito importante em sua patogênese. Considerando que as lesões articulares degenerativas da OA são irreversíveis, o objetivo do tratamento é aliviar o desconforto, prevenir ou retardar alterações degenerativas futuras e tentar restaurar a função do membro afetado. O tratamento deve ser feito com métodos farmacológicos e não farmacológicos. As novas abordagens têm como objetivo prevenir e retardar a evolução da doença, revertendo o processo de alteração da cartilagem articular.

PALAVRAS-CHAVE: doença articular, ortopedia, osteoartrite, tratamento.

THERAPEUTICS OF OSTEOARTHRITIS IN SMALL ANIMALS: PHARMACOLOGICAL, NON-PHARMACOLOGICAL METHODS AND NEW THERAPEUTIC MEASURES

ABSTRACT

Osteoarthritis is the most common form of arthritis observed in the world. It is mainly defined as a process of repairing the joint, developed against the degeneration and destruction thereof, which cause various biochemical and morphological changes in the joint capsule and the synovial membrane. It is a multifactorial disease with several factors that can predispose, thus affecting any joint. It is the most common articular affection in domestic animals. The symptoms are caused by changes in the subchondral bone and loss of cartilage. Medium and large animals are the most affected, developing more severe clinical signs or initiating the degenerative process early, although animals of all sizes, sexes and breeds of dogs and cats can be affected by the disease. The affected animals present lameness, reluctance to move after rest and difficulty performing certain activities, these being the most common early signs. Although it is a disease that is characterized as noninflammatory, it exhibits a degree of inflammation that is very important in its pathogenesis. Considering that degenerative joint injuries of OA are irreversible, the goal of treatment is to alleviate discomfort, prevent or delay future degenerative changes, and try to restore function to the affected limb. The treatment should be done with pharmacological and non-pharmacological methods. The new approaches aim to prevent and delay the evolution of the disease, reversing the process of alteration of articular cartilage.

KEYWORDS: joint disease, orthopedics, osteoarthritis, treatment.

INTRODUÇÃO

As doenças ortopédicas, principalmente as articulares, fazem parte de uma grande quantidade dos casos da rotina dos hospitais veterinários e acometem animais de qualquer sexo ou idade. Essas afecções que decorrem especialmente de lesões traumáticas significativas podem comprometer os ossos e ligamentos, levando ao comprometimento da estabilidade da articulação e da integridade articular. O acometimento das articulações é o que mais afeta a deambulação do animal (CARMONA; REZENDE 2014).

São empregados inúmeros termos nesse âmbito, o que justifica a necessidade de clarificar conceitos. Assim, os termos osteoartrite, osteoartrose e artrose são perfeitamente equivalentes e referem-se a doença crônica degenerativa da articulação, sendo a forma mais comum das doenças músculo-esqueléticas (FERREIRA et al., 2012).

O tipo mais prevalente de artrite observada no mundo é a osteoartrite (OA). É definida principalmente como um processo de reparação da articulação, que é desenvolvido contra a degeneração e a destruição das mesmas, que causam várias alterações bioquímicas e morfológicas na cápsula articular e na membrana sinovial, contra a erosão da cartilagem articular, a hipertrofia osteofitária dos ossos em extremidades articulares e a esclerose subcondral (ERBAS et al., 2015). É uma doença multifatorial e acomete qualquer articulação. É a afecção articular mais comum nos animais domésticos. Os sinais são causados por alterações no osso subcondral e perda da cartilagem (CARMONA; REZENDE 2014).

A osteoartrose quando não tem uma causa definida ou estabelecida é classificada como primária, ou pode ser secundária quando decorre de forças

anômalas aplicadas em articulações saudáveis ou forças normais aplicadas em articulações primariamente comprometidas (PENHA et al., 2014).

Injúria, instabilidade e incongruência articular são fatores que podem predispor à OA por conta do estresse atípico na cartilagem articular e à inflamação crônica (RAY; RAY, 2008). Pode-se citar como os fatores predisponentes mais comuns a displasia úmero-rádio-ulnar e coxofemoral, cirurgias ortopédicas, ruptura do ligamento cruzado cranial, fraturas articulares e incongruências resultantes de traumas ou de deformidades angulares dos membros (RYCHEL, 2010).

Os animais de porte médio e grande são os que mais apresentam OA, podendo desenvolver uma situação clínica mais grave ou iniciar o processo degenerativo mais cedo, ainda que animais de todos os portes, sexos e raças de cães e gatos possam ser afetados pela doença (RYCHEL, 2010).

A OA é caracterizada, na maior parte dos casos, por apresentar uma evolução lenta (crônica) e ter grande importância clínica, pois afeta 15% da população humana mundial e cerca de 20% da população canina de idade acima de um ano, mostrando grande relevância à área de saúde, devido ao potencial impacto na qualidade de vida do paciente (VAQUERIZO et al., 2013).

As articulações que passam por esse processo degenerativo, são caracterizadas por uma ruptura e perda da cartilagem articular, que levam a uma diminuição no espaço articular e atrito entre os ossos, causando inchaço, dor crônica, prejuízo funcional, deformidade e incapacidade (TORRES, 2017).

Os animais afetados pela OA podem apresentar claudicação, relutância em se movimentar principalmente após o repouso e dificuldade em realizar algumas atividades específicas, sendo estes os sinais comuns mais precoces. Os proprietários podem relatar que o animal apresenta irritabilidade, insônia, agressividade, depressão, inapetência, assim como lambedura ou mordedura do membro onde a articulação foi acometida devido ao desconforto constante. O diagnóstico geralmente baseia-se na anamnese e exame físico, incluindo os exames radiográficos e ocasionalmente é confirmado por análise do fluido articular. Também são utilizadas outras técnicas, porém com menor frequência, como a artrografia e a ressonância magnética (PENHA et al., 2014).

Embora seja uma doença que é caracterizada como não inflamatória, a AO apresenta um grau de inflamação que é muito importante em sua patogênese (JOHNSON; HULSE, 2002). Dentre as opções de tratamento, estão incluídas o controle da dor com drogas antiinflamatórias não esteroidais (AINEs) e cirurgia da(s) articulação(ões) afetada(s) (LAMBERT, 2018).

Considerando que a OA causa alterações degenerativas irreversíveis na articulação, o objetivo do tratamento é aliviar o desconforto, prevenir ou retardar alterações degenerativas futuras e tentar restaurar a função do membro afetado (PRADA et al., 2018). Os tecidos articulares, exceto a cartilagem, tem uma rica rede de nociceptores, sendo a dor o sinal mais observado e o mais importante na AO. O tratamento da OA deve ser baseado em terapia medicamentosa e não medicamentosa, como fisioterapia e acupuntura. (ERBAS et al., 2015).

DESENVOLVIMENTO

A cartilagem articular é um tecido extremamente especializado das articulações e a sua função principal é proporcionar uma superfície lisa e lubrificada para a articulação. Permitindo a transmissão de cargas com um baixo coeficiente de atrito. A lesão da cartilagem articular é reconhecidamente uma causa significativa de morbidade musculoesquelética. A estrutura única e complexa da cartilagem articular

torna o tratamento e o reparo ou restauração de seus defeitos um desafio. A preservação da cartilagem articular depende demasiadamente da manutenção da sua arquitetura organizada (TORRES, 2017).

Fisiopatologia

As características da fisiopatologia da OA são as modificações das moléculas da matriz cartilaginosa, diminuição do número de condrócitos e redução da retenção de água, o que vai acarretar em fissuras na matriz, alterando a distribuição de forças nas zonas receptoras de peso, transmitindo esta sobrecarga para o osso subcondral (CUNHA et al., 2017).

O tecido alvo no processo degenerativo é a cartilagem articular; existem características muito particulares que a tornam diferente dos outros tecidos, especialmente a sua ausência de rede capilar. A cartilagem articular é formada por matriz extracelular (MEC), proteoglicanos, condrócitos, colágeno e água; recebe seus nutrientes e suprimento de oxigênio por difusão a partir do fluxo dinâmico do líquido sinovial e osso subcondral. A regulação do metabolismo da cartilagem articular envolve uma vasta rede de vias de sinalização; no caso da osteoartrite, o delicado equilíbrio entre a síntese e degradação de MEC é fortemente afetado. Assim, o processo osteoartítico tem início com uma resistência diminuída ao estresse extrínseco dos condrócitos, associado à alterações na atividade de proliferação, no metabolismo energético e na resposta aos fatores de crescimento (MARIANI et al., 2014).

A degradação da cartilagem durante a patogênese da OA não está relacionada apenas com a perda de MEC, mas também com a morte de condrócitos. A morte de condrócitos por apoptose, necrose, condroptose ou uma combinação desses processos tem sido implicada na patogênese da AO (ZHANG et al., 2015).

Independente da causa que deu origem ao processo degenerativo, a cartilagem afetada se torna geralmente mais hidratada e fina do que uma cartilagem saudável. Os níveis das macromoléculas que constituem a MEC aumentam nas cartilagens acometidas pela OA, indicando que os condrócitos presentes nessas cartilagens realizam a síntese de agreganos imaturos e maiores, o que confirma a formação de cartilagem imatura (CARMONA; REZENDE, 2015).

O líquido sinovial é composto, entre outros elementos, de polissacarídeos que contêm glicosamina e ácido glicurônico e de ácido hialurônico, que é considerado uma molécula chave na biomecânica da articulação. O ácido hialurônico é um biopolímero formado pelo ácido glucurônico e a N- -acetilglicosamina. De textura viscosa, existe no líquido sinovial, no humor vítreo e no tecido conjuntivo colágeno de numerosos organismos e é uma importante glicosaminoglicana (GAG) na constituição da articulação. Essa molécula é a única GAG não sulfatada. É capaz de se associar a proteínas para formar agregados moleculares, mas não forma proteoglicanos. Quando a articulação é acometida por osteoartrose, ocorre redução da concentração e do peso molecular do ácido hialurônico no líquido sinovial, o que altera suas propriedades, diminui a viscosidade, reduz a capacidade de absorção de choque e lubrificação e leva ao dano da cartilagem e conseqüentemente, ao aumento dos sintomas (AMMAR et al., 2015).

Cerca de metade dos cães que são acometidos pela AO, cursam com um quadro de sinovite de moderada a exacerbada em biopsias sinoviais. A sinovite caracteriza-se por hipertrofia e hiperplasia das células, proliferação das vilosidades e infiltrado moderado de linfócitos, monócitos e células plasmáticas (CARMONA; REZENDE, 2014).

As alterações bioquímicas que ocorrem na cartilagem afetada por OA comprometem os dois principais constituintes da MEC: o colágeno e os proteoglicanos, onde os proteoglicanos são as primeiras macromoléculas da matriz a serem acometidas. Um indicativo da gravidade do quadro é a diminuição dos proteoglicanos da cartilagem articular durante a patogênese da OA. Em estágios avançados, os condrócitos não são capazes de compensar a redução dos proteoglicanos, o que resulta na perda da MEC (CARMONA; REZENDE, 2014).

Também são considerados mecanismos importantes os danos oxidativos dos componentes celulares essenciais em decorrência dos radicais livres de oxigênio. Estudos epidemiológicos e observacionais sugerem que dietas deficientes em antioxidantes podem aumentar a incidência da OA ou levar a rápida progressão da lesão. Outro componente importante encontrado na OA é o óxido nítrico (NO). Ele é encontrado em animais com OA e é considerado mediador biomolecular catabólico. O NO tem ação catabólica sobre os condrócitos, exerce papel na inibição da síntese de colágeno e proteoglicanos, e modula a ação das metaloproteases (PRADA et al., 2018).

Tratamento

Considerando a grande ocorrência e as implicações da OA, compreende-se atualmente a importância do diagnóstico e tratamento em suas fases iniciais, visando minimizar suas consequências (OLIVEIRA et al., 2014).

Visto que não há cura para osteoartrose, seu tratamento pode ser cirúrgico ou conservador. Através da cirurgia, é possível corrigir a causa primária que leva a doença, por exemplo, a ruptura do ligamento. Essa forma de tratamento é indicada nos casos mais leves da doença. Já para os estágios mais avançados em que os pacientes apresentam sinais clínicos graves e não respondem a outros tipos de tratamentos, sugere-se a artrodese ou substituição total da articulação (TAYLOR, 2006).

O exercício físico deve ser um ponto importante na abordagem não farmacológica da dor osteoarticular, dependendo da idade, da existência de fatores de comorbidade, de dor severa e incapacidade funcional diagnosticadas. Os programas de exercícios devem incluir fortalecimento dos músculos que participam da estabilidade da articulação. O desenvolvimento de fraqueza muscular provém de vários fatores, como o declínio da força muscular com o envelhecimento. Sendo que a deambulação limitada também leva a atrofia muscular. O grau de fraqueza muscular está fortemente relacionado com a severidade da dor osteoarticular e na limitação física da mesma (FERREIRA et al., 2012).

A perda de peso deve ser igualmente considerada em doentes com obesidade ou sobrepeso. O excesso de peso leva ao aumento de carga nas articulações, sendo um fator que agrava a dor osteoarticular, além de ser um fator preditivo de eventual substituição da articulação. A perda de peso, apesar de apresentar resultados variáveis, está muito ligada à redução dos sinais clínicos. Porém, a condição clínica é melhorada, se a perda de peso for associada a exercício físico. Este último promove movimentação da articulação, estimulando a produção de líquido sinovial e retardando a contratura muscular. Também podem ser utilizados métodos que recorrem a técnicas que atuam localmente, como por exemplo a acupuntura, fricção, massagem, vibração, etc. (FERREIRA et al., 2012).

A acupuntura, o laser, o ultrassom e a crioterapia também têm capacidades de aliviar a dor (DEWEY; COSTA, 2016). A utilização da fisioterapia é um método importantíssimo para tratamentos a longo prazo, como no caso de OA (EPSTEIN et

al., 2015). Exercícios leves são benéficos, pois além de contribuírem para a mobilidade da articulação, ajudam a evitar a atrofia da musculatura (TAYLOR; MANCRIEFF, 2015). Em cães são indicados exercícios na água e passeios com coleira, porém na maioria das vezes essas atividades são difíceis de serem executadas com felinos. Contudo, os animais acostumados desde novos tendem a aceitar tal atividade. Além disso, realizar exercícios não é uma tarefa fácil porque gatos são menos tolerantes à manipulação. Logo, é preconizado exercitar o animal com uso de brinquedos como varetas, bolinhas, ratinhos e uso de lasers para manter o felino ativo e mentalmente estimulado, além de promover interação com o tutor. Massagens também podem ser ensinadas ao tutor para aliviar dores musculares e melhorar a mobilidade articular pelo aumento de fluxo sanguíneo local (EPSTEIN et al., 2015).

O tratamento farmacológico da OA tem evoluído, e além dos medicamentos convencionais para tratamento sintomático (analgésicos ou anti-inflamatórios não esteróides), novas drogas foram elaboradas, tais como a associação de condroitina e glicosamina, que são capazes de modificar a evolução da degeneração articular, o que retarda a progressão da doença (SANTOS et al., 2015).

Os condroprotetores são produtos compostos por agentes semelhantes aos que compõem a matriz cartilaginosa e esses têm sido amplamente utilizados no tratamento da doença articular degenerativa (DAD) em medicina veterinária. Acredita-se que tenham ação antiinflamatória e sejam capazes de reduzir a perda de proteoglicanos e de colágeno através da inibição de enzimas degradadoras de cartilagem, além de terem ação estimulatória na síntese dessas mesmas substâncias, promovendo o aumento dos condrócitos e proliferação de matriz (ELEOTÉRIO et al., 2015).

A utilização de glucosamina e condroitina não é recomendada para o tratamento da dor osteoarticular, por não possuírem efeito analgésico. Mais recentemente, o metilsulfonilmetano (MSM) foi promovido como possível suplemento, devido a possíveis efeitos anti-inflamatórios e analgésicos. O papel exato da glucosamina, condroitina e MSM ainda está pouco clarificado. Existe evidência razoável que suporta o uso de glucosamina, condroitina, substâncias insaponificáveis do abacate e soja na osteoartrite. No entanto, a inexistência de evidência não significa que não exista efetividade. Os diversos suplementos nutricionais apresentam um início de ação lento, de seis a oito semanas, embora o seu efeito possa atingir os dois meses após retirada das substâncias. A glucosamina é bem tolerada por três anos (FERREIRA et al., 2012).

A administração de colágeno tipo II, conhecido comercialmente como UC-II, pode promover flexibilidade, mobilidade e suporte para as articulações, o que demonstra grande eficiência na redução da degradação da superfície articular. A diminuição da lesão articular é decorrente de redução da resposta imune secundária ao processo inflamatório que a cartilagem com OA está sendo submetida. O tratamento com UC-II na dosagem diária de 10 mg demonstrou melhora significativa nos sinais clínicos da OA, mas foi verificada recidiva em cães 30 dias pós-tratamento, indicando a necessidade diária e contínua do tratamento (PRADA et al., 2018).

São propostas novas medidas terapêuticas que tem como base a aplicação intra-articular de diferentes tipos de células autógenas, oriundas de diferentes fontes, para beneficiar a recuperação dos tecidos afetados. Estas células têm características intrínsecas, como fatores de crescimento e pluri-potencialidade para

proliferar e se diferenciar em diferentes tipos celulares que podem modular a regeneração tecidual (CARMONA; REZENDE 2014).

O plasma rico em plaquetas (PRP), também chamado de plasma autógeno de plaquetas, gel de plaquetas, plasma rico em fatores de crescimento (PRGFs) ou concentrado de plaquetas (CP), é uma concentração autógena de plaquetas em um pequeno volume de plasma obtido a partir da centrifugação do sangue total. O PRP é constituído de plasma, formado pelo soro sanguíneo e proteínas envolvidas na coagulação, leucócitos responsáveis pela imunidade e plaquetas. A vantagem do uso do PRP, em relação ao soro autólogo é a presença das altas concentrações de plaquetas, que contribuem para a prolongada liberação dos fatores de crescimento celular. As plaquetas concentradas no PRP sofrem degranulação no local da lesão e liberam diversos fatores de crescimento (FC) e citocinas. Os FC são nanopartículas de polipeptídeos, mediadores naturais de proliferação celular, que exercem vários efeitos nos processos de regeneração. Esses elementos têm um papel importante na regulação de eventos de reparo tecidual como a síntese de DNA, quimiotaxia, diferenciação e síntese de matriz. Dessa forma, irão contribuir para a reparação óssea porque aceleram a sua formação, aumentam a vascularização local e melhoram a qualidade do trabeculado (PENHA et al., 2014).

A terapia com o uso de células-tronco mesenquimais (CTM) é baseada no isolamento e cultura dessas células a partir de tecidos como gordura e medula óssea, que após sofrerem multiplicação são administradas no próprio paciente, especialmente considerando a afinidade que as CTM apresentam em tecidos articulares danificados, tais como ligamentos cruzados, menisco e cartilagem. Diversos estudos mostram incapacidade de implantação na cartilagem com lesões osteoartríticas, mas benefícios condroprotetores foram observados, retardando a progressão de destruição da cartilagem através da diminuição do processo inflamatório. Adicionalmente, notou-se fixação em meniscos, o que contribuiu para o desenvolvimento de um novo tecido. Além dessas também se combinaram com moléculas pró-condrogênicas, como o ácido hialurônico (HA), auxiliando no reparo da cartilagem (PRADA et al., 2018).

O processo inflamatório tem um importante papel na patogenia da lesão da cartilagem. A fosfolipase A2, mediador químico inflamatório, produz ácido araquidônico que é convertido em prostaglandinas, potentes mediadores inflamatórios. Estudos demonstram que animais com OA e algumas doenças reumáticas imunomediadas apresentam altas concentrações sinoviais de fosfolipase A2 (PRADA et al., 2018).

A resposta inflamatória da articulação acometida por OA também é desencadeada a partir do estresse mecânico ao qual são submetidos às articulações (KAWAKITA et al., 2012). Esse estresse é reconhecido e interpretado pelos mecanorreceptores, ativando as cascatas inflamatórias assim como ocorre na ativação pelas citocinas (PISCOYA et al., 2005).

A terapêutica farmacológica da OA consiste principalmente no debelar da dor e da inflamação, caso exista. A recuperação do movimento e o retardar da progressão da doença são outros dos objetivos do tratamento. Este é feito a longo prazo (FERREIRA et al., 2012).

Dentre os vários tipos de modalidades de tratamento disponíveis, a terapia com aplicações intra-articulares de ácido hialurônico (AH) vem demonstrando efeito benéfico no controle dos sintomas da OA do joelho. O AH, um polissacarídeo da família dos glicosaminoglicanos, ajuda na homeostase da articulação saudável e se apresenta numa menor concentração e com peso molecular diminuído no líquido

sinovial, nas articulações afetadas. A aplicação do AH em forma de injeções intra-articulares pode potencializar os efeitos regenerativos do AH endógeno sobre a cartilagem articular, restabelecer a viscoelasticidade do líquido sinovial, colaborar para a síntese de AH pelos sinoviócitos e prevenir a degradação de proteoglicanos e fibras de colágeno da MEC. Além de estimular o metabolismo, previne a apoptose dos condrócitos e impede a degradação condral e as respostas inflamatórias articulares. Esses efeitos da terapia com uso de AH são atribuídos não só a sua capacidade de amenizar os sintomas relacionados à osteoartrose, mas também a sua interferência na progressão da degeneração articular (OLIVEIRA et al., 2014).

As novas abordagens terapêuticas têm como objetivo prevenir e retardar a evolução da doença, revertendo o processo de alteração da cartilagem articular. São exemplos destes estudos a doxiciclina e tetraciclina, agentes farmacológicos que mimetizam os efeitos dos inibidores das metaloproteases, reduzindo a destruição de cartilagem. Outro exemplo é a diacereína (inibidor da interleucina 1- β) no retardar da evolução da OA (FERREIRA et al., 2012).

Em um estudo realizado por Rezende et al., (2015), foi realizada a indução de osteoartrite através da meniscectomia medial em ratos, para avaliar os efeitos da administração de diacereína e da injeção de ácido hialurônico. Nesse estudo, comprovou-se que a diacereína oral foi eficaz na redução das alterações degenerativas em ambos os joelhos, e que houve alguma proteção para a cartilagem articular através de injeção intra-articular intermitente de ácido hialurônico (REZENDE et al., 2015).

Segundo Prada et al., (2018), a administração de diacereína, reduziu significativamente a concentração de IL-1 β . Estudos revelaram que a ação tem início após quatro semanas de uso, e continua por até dois meses após o término do tratamento (PRADA et al., 2018). Contudo, a diacereína também pode ter efeito laxante e causar alterações hepáticas. Já foram constatadas elevações das enzimas hepáticas e relatadas situações graves de dano hepático agudo (SÁNCHEZ et al., 2015).

A doxiciclina é uma potente tetraciclina, utilizada para o tratamento de algumas infecções bacterianas. Estudos demonstraram que essa medicação, quando administrada em baixa dosagem, tem ação inibitória na degradação da cartilagem articular, diminuindo a evolução da progressão da OA em modelos experimentais (*in vitro*), tanto animais como humanos (PRADA et al., 2018).

Os anti-inflamatórios não-esteróides (AINE) fazem parte de uma das classes de fármacos mais disseminadas no mundo todo, podendo ser utilizados no tratamento da dor aguda e crônica oriunda do processo inflamatório. Além de terem propriedades anti-inflamatórias, também podem ser analgésicos e antipiréticos, e sua ação é consequente da inibição da síntese de prostaglandinas (PG), mediante inibição das enzimas ciclooxigenase1 (COX-1) e ciclooxigenase2 (COX-2), criando subgrupos de anti-inflamatórios seletivos e não-seletivos para COX-2 (SILVA et al., 2014).

A ampla variedade de características farmacocinéticas dos AINE é devido sua alta diversidade química. Porém, de uma forma geral, possuem propriedades básicas em comum. A maior parte dos fármacos é bem absorvida por via oral, e não sofre modificação considerável pela presença de alimentos. A ação principal dos AINE decorre da inibição da biossíntese de PG, efetuada mediante a inativação das COX. No entanto, alguns AINE possuem mecanismos de ação adicionais como, inibição da quimiotaxia, infra-regulação da produção de interleucina1, diminuição na

produção de radicais livres e superóxido e interferência nos eventos intravasculares mediados pelo cálcio (SILVA et al., 2014).

Os AINE são usados no tratamento da dor e inflamação osteoarticular. O início da terapêutica é feito na menor dose eficaz e pelo mais curto espaço de tempo, apenas quando necessário, visto que os efeitos secundários são menos frequentes com doses baixas e intermitentes. Os efeitos secundários mais relevantes e frequentes ocorrem a nível gastrointestinal (GI), hemorragia digestiva, mas também podem causar problemas renais, cardíacos, hepáticos ou reações de hipersensibilidade. Devem ser evitados em pacientes com antecedentes de hipersensibilidade ou com risco de hemorragia digestiva (FERREIRA et al., 2012).

Apresentam eficácia em casos de dor leve a moderada, especialmente em dores que tem origem em processos inflamatórios ou lesões teciduais. Há dois sítios de ação no qual os fármacos podem agir. Primeiro, periféricamente, onde ocorre a diminuição da produção de PG sensibilizando os mediadores químicos da inflamação e seus eventos vasculares. A segunda ação é central, menos caracterizada possivelmente na medula espinhal. As lesões inflamatórias aumentam a liberação de PG na medula, o que facilita a transmissão de dor através de neurônios (SILVA et al., 2014).

Embora os AINEs sejam normalmente utilizados por seus efeitos analgésicos e anti-inflamatórios em casos de dor leve a moderada em pacientes com OA, os mesmos causam efeitos colaterais sistêmicos que restringem o seu uso em longo prazo. Como consequência, nos últimos anos, os procedimentos intra-articulares se tornaram uma tendência e, para esse fim, aplicações intra-articulares de AINEs, corticosteroides, anestésicos locais ou preparações de ácido hialurônico foram usadas (ERBAS et al., 2015).

A isoforma COX-1 encontrada em vários tecidos é uma enzima constitutiva, exercendo função ao gerar a homeostasia. A COX-2 é uma enzima induzida na inflamação, que influencia os eventos vasculares. Essas enzimas estão ligadas diretamente na produção de PGs, que realizam um papel importante na manutenção dos órgãos e tecidos. Ao inibir as isoenzimas e os eicosanóides, a regulação normal destes órgãos é afetada, acarretando alterações funcionais. Devido ao alto uso dos AINE, são evidenciadas disfunções cerebrovasculares, renais, hepáticas, cardiovasculares e trombóticas, gastrintestinais, gestacionais e fetais, elevando o índice de morbimortalidade (SILVA et al., 2014).

Os inibidores seletivos da Cicloxigenase-2 (COX-2) possuem propriedades analgésicas semelhantes aos AINE não seletivos. Os efeitos GI, como a hemorragia digestiva, estão reduzidos, mas as complicações cardiovasculares são acrescidas. São contraindicados em patologias como a doença isquêmica cardíaca, a doença cerebrovascular e a doença arterial periférica. Possuem, como os outros AINE, efeitos nefastos sobre a função renal e hepática. Devem ser usados com precaução em hipertensos e diabéticos. Deve utilizar-se a menor dose eficaz pelo período de tempo estritamente necessário (FERREIRA et al., 2012).

Depois de repetida administração, todos os AINE podem estar presentes no líquido sinovial. Os fármacos que possuem meias-vidas curtas ficam nas articulações por maior período de tempo comparado com o previsto, enquanto os fármacos com meias-vidas mais longas saem do líquido sinovial em uma taxa proporcional às suas meias-vidas (SILVA et al., 2014).

Geralmente não se recomenda o uso de corticosteróides para tratamento de OA. Estes devem ser limitados para casos em que nenhum outro tratamento for eficaz e deve-se avaliar criteriosamente o risco/benefício de sua utilização. Apesar

de serem potentes agentes antiinflamatórios e trazerem efeitos positivos a curto prazo, seus efeitos a longo prazo podem ser extremamente nocivos, pois podem inibir a síntese de proteoglicanos e do colágeno nas articulações, resultando assim na progressão da doença (TAYLOR, 2006).

Quando utilizados, os corticosteróides são administrados intra-articular. São utilizadas em caso de inflamação local ou derrame articular. A aplicação intra-articular de corticosteroides não deve ser feita mais de uma vez, cada quatro meses, devido a possível progressão da AO (FERREIRA et al., 2012).

AINES utilizados na osteoartrite

A prevalência de osteoartrite generalizada nos cães fez criar uma grande demanda por drogas seguras e efetivas, que podem ser administradas por um longo período de tratamento, para o controle dos sinais crônicos de inflamação e dor. O uso crônico de AINES é um ponto fundamental e eficaz do tratamento de OA. O manejo adequado da dor crônica é tão importante quanto qualquer outra forma de tratamento médico (EPSTEIN et al., 2015).

Dos anti-inflamatórios não esteróides que são mais usados em cães e gatos, tem destaque os ácidos propiônicos (ex. Carprofeno e cetoprofeno), ácidos aminonicotínicos (ex. Flunixinina meglumina), pirazolônicos (ex. Dipirona e fenilbutazona), oxicams (ex. Meloxicam), sulfonalídeos (ex. Nimesulida), coxibes (ex. Firocoxibe) e outros que possuem ação mista (ex. Paracetamol, glicosaminoglicanos e sulfato de condroitina) (ANDRADE, 2008). O ácido acetilsalicílico e as tetraciclinas também apresentam propriedades antiinflamatórias e analgésicas, quando utilizadas para transtornos inflamatórios degenerativos das articulações (DECAMP et al., 2016) e modernos anti-inflamatórios como o tepoxalin, o etodolac e o robenacoxib (DEWEY; COSTA, 2016).

Carprofeno

O carprofeno têm sido desenvolvido com o objetivo de aumentar a atividade antiinflamatória reduzindo-se seus efeitos colaterais. É um antiinflamatório não esteroidal (AINE) que atua diminuindo a produção de prostaglandina via inibição da ciclooxigenase (COX), preferencialmente COX2. Os AINES são administrados aos animais por vários motivos, entre eles: promove diminuição da dor em doenças inflamatórias crônicas, reduz o desconforto após trauma e procedimentos cirúrgicos e reduz o ponto de termorregulação nos animais com febre. O carprofeno é aprovado para cães como método alternativo no tratamento da osteoartrite crônica, entretanto, como qualquer outro AINE, possui potencial em causar danos ao trato gastrointestinal, renal e hepático. O carprofeno é um ácido carboxílico e pertence à classe de AINES conhecida como derivados do ácido aril propiônico, na qual também inclui o ibuprofeno, o cetoprofeno, o naproxeno e o fenoprofeno. O carprofeno inibe a ciclooxigenase, bloqueando a produção de prostaglandinas e promove analgesia, ação antiinflamatória e antipirética (CAVALCANTE et al., 2008).

Meloxicam

Meloxicam é um AINE com excelentes propriedades antipirética e analgésica, sendo usado para o tratamento de afecções musculoesqueléticas, bem como pré-cirurgicamente. Na dose recomendada 0,2mg/kg de peso no primeiro dia e 0,1 mg/kg a partir do segundo, apresenta atividade inibidora seletiva da enzima ciclooxigenase-2 (COX-2), mediador químico fundamental para o desenvolvimento do processo inflamatório. Sua baixa ação em COX-1 minimiza o potencial de danos ao

trato gastrointestinal, reveladas por vômito, diarreia, inapetência e em casos severos pela ocorrência de perfuração de úlcera duodenal, com consequente peritonite, hepatotoxicidade e morte. Além disso, é rapidamente eliminado do organismo, mas persiste em locais inflamados ou com danos teciduais (VILLANOVA JUNIOR et al., 2016).

Esse fármaco é indicado para tratamento da inflamação associada à dor e doença musculoesquelética, aguda ou crônica. Em cães que possuem OA diagnosticada radiograficamente, tem resultado favorável ao serem tratados com meloxicam, pois apresentam redução significativa dos sinais clínicos, da concentração de prostaglandina E2 e metaloproteases (PRADA et al., 2018).

Deracoxibe

O deracoxibe, segundo Clark (2006), é aprovado para uso em cães no controle da dor e processos inflamatórios associados à OA. Comercialmente o produto está disponível na forma de tabletes mastigáveis e deve ser administrado na dose de 1 a 2 mg/kg por dia, baseado na tolerância individual e resposta à afecção. Há também indicações de seu emprego para o controle da dor e inflamação resultantes de cirurgia ortopédica. Nesse caso, deve ser administrado na dose de 3 a 4 mg/kg por dia, antes da cirurgia e após o procedimento, não excedendo sete dias no total (CLARK, 2006).

Firocoxibe

O firocoxibe, de acordo com McCann et al. (2004), é o mais novo AINE COX-2 seletivo introduzido nos Estados Unidos da América, desenvolvido especificamente para uso médico veterinário. Em doses terapêuticas, o fármaco é capaz de inibir a COX-2 com um mínimo impacto sobre COX-1. Além disso, foi observado por meio de testes sanguíneos em cães, que este apresenta seletividade de 350 a 430 vezes para a COX-2. O produto é comercializado na forma de tablete mastigável e deve ser administrado na dose de 5mg/kg uma vez ao dia, para o controle da dor e inflamação associada à osteoartrite. Embora bastante seguro, o emprego de doses maiores que a recomendada em filhotes com menos de sete meses foi associada com sérias reações adversas, incluindo morte (MCCANN et al., 2004).

Etodolaco

É um AINE membro do grupo do ácido pirano-indol-1-acéticos. Foi aprovado pela Food and Drug Administration dos EUA em 1991, e é usado para tratar dor leve a moderada e reduzir a inflamação associada com osteoartrite e artrite reumatóide. Em 2011, foi incluído na lista de produtos farmacêuticos de alto volume de produção que não foram detectados no ambiente, mas foram estimados como persistentes e/ou bioacumuláveis. No entanto, no mesmo ano a droga foi detectada em águas fluviais na concentração de 0,3 ng/L. A droga é metabolizada no fígado, e vários metabólitos, como derivados hidroxilados e glicurônicos, foram identificados no plasma e na urina humanos (PASSANANTI et al., 2015).

Analgésicos Opióides

Estão indicados em caso de insucesso de outras opções farmacológicas, como AINE e injeções intra-articulares. São especialmente utilizados em pacientes que não podem tomar AINE por insuficiência renal ou problemas gastrointestinais. Os pacientes de alto risco cirúrgico para a realização de artroplastia também

recorrem a esta terapêutica. A terapêutica inicia-se com opioides fracos, como o tramadol, em doses baixas. Quando estes se tornam ineficazes, recorre-se a formas de libertação prolongada de opioides fortes, como o fentanilo. O seu uso requer ponderação pelo perfil de efeitos adversos que possuem (FERREIRA et al., 2012).

O fentanil e a meperidina são opióides de curta duração (30 minutos até uma hora) tendo maior indicação no caso de procedimentos rápidos (DA COSTA, 2014). O tramadol, que possui algumas propriedades parecidas, é um analgésico que apresenta moderada afinidade pelo receptor μ e ação analgésica que se estende por um período mínimo de quatro horas (MARANGONI et al., 2014).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A terapêutica da osteoartrite é um desafio, pois vários mecanismos estão envolvidos. Seu tratamento baseia-se no controle da inflamação, controle da dor e desaceleração da progressão da doença. Novas medicações estão sendo constantemente estudadas, para que no futuro essa afecção possa ser controlada com menores efeitos colaterais possíveis.

REFERÊNCIAS

AMMAR, T. Y.; PEREIRA, T. A. P.; MISTURA, S. L.L.; KUHN, A.; SAGGIN, J. I.; JÚNIOR, O. V. L. Viscosuplementação no tratamento da osteoartrose do joelho: uma revisão da literatura. **Revista Brasileira de Ortopedia**. 2015;50(5):489–494. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbo.2014.09.011> > doi: 10.1016/j.rbo.2014.09.011

ANDRADE, S. F. Anti-inflamatórios. In: **Manual de terapêutica veterinária**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2008. p.115-140

CARMONA, E. O.; REZENDE, C. M. F. Osteoartrose: aspectos clínicos e novas perspectivas terapêuticas baseadas na terapia regenerativa. **Veterinaria y Zootecnia**, v.8, n.2, p.49-71, 2014. Disponível em: <http://vetzootec.ucaldas.edu.co/index.php?option=com_content&task=view&id=167> doi 10.17151/vetzo.2014.8.2.4

CAVALCANTE, L. F. H.; MARQUES, J. M. V.; GOUVÊA, A. S.; CONTESINI, E. A. Intoxicação por carprofeno em cães - artigo de revisão. **Revista da FZVA** v.15, n.1, p.160-171. 2008. Disponível em: <<http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/fzva/article/view/3712/0>>

CLARK, T. P. The clinical pharmacology of cyclooxygenase-2-selective and dual inhibitors. **Veterinary Clinics Of North America: Small Animal Practice**, v.36, p.1061-1085, 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16984827>> doi: 10.1016/j.cvsm.2006.07.001

CUNHA, A.; SILVA, C. N.; KELLERMANN, M.; MORAES, R.; PAULA, A.; TRENNEPOHL, C.; HANSEN, D. A fisioterapia na saúde do idoso com osteoartrite. **Revista Interdisciplinar de Ensino, Pesquisa e Extensão** v.5, n.1, 2017, p.130-143. Disponível em: <<http://revistaeletronica.unicruz.edu.br/index.php/eletronica/article/view/130-143>>

DA COSTA, P. F.; MORO, J. V.; ORTIZ, E. M. G.; CHUNG, D. G.; CARNEIRO, R. L.; NUNES, N. Parâmetros ventilométricos e hemogasométricos em cadelas submetidas à ovariectomia, pré-medicadas com tramadol ou morfina e anestesiadas com isoflurano. **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**, 21(3): 167-172, 2014. Disponível em: <<http://doi.editoracubo.com.br/10.4322/rbcv.2014.379>> doi: 10.22409/rbcv.v21i3.687

DECAMP, C. E.; JOHNSTON, S. A.; DÉJARDIN, L. M.; SCHAEFER, S. L. **Handbook of small animal orthopedics and fracture repair**, 5.ed. Saint Louis: Elsevier, 2016. p. 868.

DEWEY, C. W.; COSTA, R. C. *Practical guide of canine and feline neurology*. 3. ed. New Delhi: Wiley Blackwell, 2016. p. 672

ELEOTÉRIO, R. B.; PONTES, K. C. S.; MACHADO, J. P.; REIS, E. C. C.; FERREIRA, P. S.; SILVA, M. B.; MARTINS, N. J. S.; FERNANDES, N. A.; BORGES, A. P. B. Chondroitin sulfate and glucosamine in the cartilage and subchondral bone repair of dogs - Histological findings. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.67, n.2, p.325-333, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/1678-7092>> doi: 10.1590/1678-7092

EPSTEIN, M. E.; RODAN, I.; GRIFFENHAGEN, G.; KADRLIK, J.; PETTY, M. C.; ROBERTSON, S. A.; SIMPSON, W. 2015 AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.17, p. 251-272, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25701863>> doi: 10.1177/1098612X15572062.

ERBAS, M.; SIMSEK, T.; ALI KIRAZ, H.; SAHIN, H.; TOMAN, H. Comparação da eficácia de tenoxicam administrado por via oral e intra-articular a pacientes com osteoartrite de joelhos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. 2015;65(5):333-337. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bjan.2013.12.003>> doi: 10.1016/j.bjan.2013.12.003

FERREIRA, P.; REPOLHO, M.; RIBEIRO, M. J.; SEPODES, B. Diagnóstico e Abordagem Terapêutica da Osteoartrite. **Revista Portuguesa de Farmacoterapia** 2012;4:15-28. Disponível em: <http://revista.farmacoterapia.pt/index.php/rpfp/article/view/75>

JOHNSON, A. L.; HULSE, D. A. Diseases of the joints. In: FOSSUM, T.W. *Small animal surgery*. St.Louis: Mosby, 2002. chap.35, p.1023-1157.

KAWAKITA, K.; NISHIYAMA, T.; FUJISHIRO, T.; HAYASHI, S.; KANZAKI, N.; HASHIMOTO, S.; TAKEBE, K.; IWASA, K.; SAKATA, S.; NISHIDA, K.; KURODA, R.; KUROSAKA, M. Akt phosphorylation in human chondrocytes is regulated by p53R2 in response to mechanical stress. **Osteoarthritis Cartilage**, v.20, p.1603-1609, 2012. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22954457>> doi: 10.1016/j.joca.2012.08.022

LAMBERT, D. G., Drugs used to treat joint and muscle disease, **Anaesthesia and intensive care medicine** (2018), Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1472029918300201>> doi
10.1016/j.mpaic.2018.01.008

MARANGONI, J. M.; FRANCA, L. G.; PALAZZO, E. L. Uso do Tramadol em Cães e Gatos-Revisão. **Nucleus**, 11(2; suppl.), 2014. Disponível em: <<http://www.nucleus.feituverava.com.br/index.php/nucleus/article/view/1239/1463>> doi: 10.3738/1982.2278.1239

MARIANI E.; PULSATELLI L.; FACCHINI A. Signaling pathways in cartilage repair. **International Journal of Molecular Sciences** 2014;15:8667–98. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24837833>> doi 10.3390/ijms15058667

MCCANN, M.E.; ANDERSEN D. R.; ZHANG, D.; BRIDEAU, C.; BLACK, W. C.; HANSON, P. D.; HICKEY, G. J. In Vitro effects and in vivo efficacy of a novel cyclooxygenase-2 inhibitor in dogs with experimentally induced synovitis. **American Journal of Veterinary Research**, v.65, n.4, p. 503-512, 2004. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15077695>> doi: 10.2460/ajvr.2004.65.503

OLIVEIRA, M. Z.; ALBANO, M. B.; NAMBA, M. M.; DA CUNHA, L. A. M.; GONÇALVES, R. R. L.; TRINDADE, E. S.; ANDRADE, L. F.; VIDIGAL, L. Efeito dos ácidos hialurônicos como condroprotetores em modelo experimental de osteoartrose. **Revista Brasileira de Ortopedia**. 2014;49(1):62–68. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbo.2013.04.006>> doi: 10.1016/j.rbo.2013.04.006

PASSANANTI, M.; LAVORGNA, M.; LESCE, M. R.; DELLAGRECA, M.; BRIGANTE, M.; CRISCUOLO, E.; CERMOLA, F.; ISIDORI, M. Photochemical fate and ecogenotoxicity assessment of the drug etodolac. **Science of the Total Environment** 518–519 (2015) 258–265. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.03.009>> doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.03.009

PENHA, E. M.; JULIÃO, L. R.; CAVALCANTE, P. B.; BARRETO, L. C.; LARANGEIRA, D. F.; SOARES, M. P. B.; BARROUIN-MELO, S. M. Uso do plasma rico em plaquetas no tratamento da doença articular degenerativa em cão: relato de caso. **Arquivo de Ciências Veterinárias e Zoologia**. UNIPAR, Umuarama, v. 17, n. 2, p. 139-144, abr./jun. 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.25110/arqvet.v17i2.2014.4932>> doi: 10.25110/arqvet.v17i2.2014.4932

PISCOYA, J. L.; FERMOR, B.; KRAUS, V. B.; STABLER, T. V.; GUILAK, F. The influence of mechanical compression on the induction of osteoarthritis-related biomarkers in articular cartilage explants. **Osteoarthritis and Cartilage**, v.13, p.1092-1099, 2005. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16168680>> doi: 10.1016/j.joca.2005.07.003

PRADA, T. C.; MINTO, B. W.; PEREIRA, N. W.; KARCHER, D. E.; DIAS, L. G. G. Tratamento clínico da osteoartrite do joelho em cães. **Investigação** 17(1): 16-23 2018. Disponível em:

<<http://publicacoes.unifran.br/index.php/investigacao/article/view/2364>>
10.26843/investigacao.v17i1.2364

doi:

RAY, A.; RAY, B.K. An inflammation-responsive transcription factor in the pathophysiology of osteoarthritis. **Biorheology**, v.45, p.399-409, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18836240>> doi: 10.3233/BIR-2008-0500

REZENDE, M. U.; HERNANDEZ, A. J.; OLIVEIRA, C. R. G. C. M.; NETO, R. B. Experimental osteoarthritis model by means of medial meniscectomy in rats and effects of diacerein administration and hyaluronic acid injection. **Sao Paulo Medical Journal**. vol.133 no.1 São Paulo Jan./Feb. 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/1516-3180.2013.6730001>> doi: 10.1590/1516-3180.2013.6730001

RYCHEL, J. K. Diagnosis and Treatment of Osteoarthritis. **Topics in Companion Animal Medicine**, v.25, n.1, p.20-25, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20188335>> doi: 10.1053/j.tcam.2009.10.005

SÁNCHEZ, L. J.; MOYA, M. A. A.; CASTRO, V. A. Evidencias y recomendaciones actuales sobre el tratamiento de la artrosis. **Formación Médica Continuada en Atención Primaria**, 2015; Vol. 22 Núm.8 423-31. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.fmc.2015.03.026>> doi: 10.1016/j.fmc.2015.03.026

SANTOS J. M.; ANDRAUS R. A. C.; PIRES-OLIVEIRA D. A. A.; FERNANDES M. T. P.; FRÂNCICA M. C.; POLI-FREDERICO R. C.; FERNANDES K. B. P. Análise da funcionalidade de idosos com osteoartrite **Fisioterapia e Pesquisa**, São Paulo, v. 22, n. 2, p. 161-168, 2015. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/fp/v22n2/2316-9117-fp-22-02-00161.pdf>> doi: 10.590/1809-2950/13922922022015

SILVA, J. M.; MENDONÇA, P. P.; PARTATA, A. K. Anti-inflamatórios não-esteróides e suas propriedades gerais **Revista Científica do ITPAC** v.7, n.4, Pub.5, Outubro 2014. Disponível em: <<https://assets.itpac.br/arquivos/Revista/74/artigo5.pdf>>

TAYLOR, S. M. Distúrbios articulares. In: Nelson RW, Couto CG, eds. *Medicina interna de pequenos animais*. 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006:1046-58.

TAYLOR, S. M.; MANCRIEFF, C. R. S. Distúrbios das Articulações. In: NELSON, R. W; COUTO, C. G. *Medicina Interna de Pequenos Animais*. 5° ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015: cap. 71, p. 1111-1113

TORRES, J. F.; NAVA, G. A. M.; RUÍZ, M. C. G.; QUIROZ, L. E. G.; GUTIÉRREZ, M. Papel da via de sinalização do HIF-1 alfa na osteoartrite: revisão sistemática. **Revista Brasileira de Reumatologia**. 2017;5 7(2):162–173. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.rbr.2016.04.006>> doi: 10.1016/j.rbr.2016.04.006

VAQUERIZO, V.; PLASENCIA, M. A.; ARRIBAS, I.; SEIJAS, R.; PADILLA, S.; ORIVE, G.; AMNITUA, E. Comparison of intra-articular injections of plasma rich in growth factors (prgf-endoret) versus durolane hyaluronic acid in the treatment of patients with symptomatic osteoarthritis: A randomized controlled trial. **Arthroscopy**.

2013 Oct;29(10):1635-43. Disponível em:
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24075613>> doi: 10.1016/j.arthro.2013.07.264.

VILLANOVA JUNIOR, J. A.; CATAPAN, D. C.; FRAIZ, F. V.; MICHELOTTO JUNIOR, P. V.; DO PRADO, A. M. B.; ANATER, A.; PIMPÃO, C. T. Utilização do meloxicam como anti-inflamatório e analgésico em gatos. **Revista Acadêmica. Ciência Animal.** 2016; 14:109-117. Disponível em:
<<http://www2.pucpr.br/reol/pb/index.php/academica?dd1=16220&dd99=view&dd98=pb>> doi:10.7213/academica.14.2016.12

ZHANG F. J.; LUO W.; LEI G. H. Role of HIF-1 alfa and HIF-2 alfa in osteoarthritis. **Joint Bone Spine.** 2015;82:144-7. Disponível em:
<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1297319X14002292>> doi: 10.1016/j.jbspin.2014.10.003