



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

OSTEOARTRITES EM EQUINOS

Francisco José Martins Rocha

Constituição do júri

Doutor António José de Almeida Ferreira
Professor Catedrático da Faculdade de
Medicina Veterinária de Lisboa

Professor Doutor José Sales Luís
Professor Catedrático da Faculdade de
Medicina Veterinária de Lisboa

Doutor Armando Panhanha Sequeira Serrão
Prof. Auxiliar da Faculdade de Medicina
Veterinária de Lisboa

Doutor José Prazeres
Médico Veterinário

Orientador

Doutor José Prazeres
Médico Veterinário

Co-Orientador

Professor Doutor José Sales Luís
Professor Catedrático da Faculdade de
Medicina Veterinária de Lisboa

2008
Lisboa



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

OSTEOARTRITES EM EQUINOS

Dissertação de Mestrado em Medicina Veterinária

Francisco José Martins Rocha

Constituição do júri

Doutor António José de Almeida Ferreira
Professor Catedrático da Faculdade de
Medicina Veterinária de Lisboa

Professor Doutor José Sales Luís
Professor Catedrático da Faculdade de
Medicina Veterinária de Lisboa

Doutor Armando Panhanha Sequeira Serrão
Prof. Auxiliar da Faculdade de Medicina
Veterinária de Lisboa

Doutor José Prazeres
Médico Veterinário

Orientador

Doutor José Prazeres
Médico Veterinário

Co-Orientador

Professor Doutor José Sales Luís
Professor Catedrático da Faculdade de
Medicina Veterinária de Lisboa

2008
Lisboa

Agradecimentos

Agradeço em especial à minha mulher e filha, a razão de tudo na minha vida.

À minha família, por me ter proporcionado as condições para a realização deste curso, factor essencial para a minha realização pessoal e profissional.

Ao Professor Sales Luís, por todo o apoio dado tanto como professor como enquanto co-orientador desta tese.

Ao Professor Faísca, pelos conhecimentos transmitidos mas também pela amizade.

Ao Dr. José Prazeres, pela forma como me acolheu na Clínica, pela disponibilidade demonstrada, pelo que me ensinou e, também, pela orientação dada na presente tese.

À Dra. Maria Antónia, pelo apoio dado durante o meu estágio e pela forma pronta e clara com que me ajudou nesta tese.

À Dra. Susana, pela partilha de conhecimentos durante o período de estágio.

Ao meu amigo Joca, pela amizade e pelo apoio que me deu nestes últimos anos de faculdade.

Ao José Veiga, ao Nuno Bernardes, à Ana Sousa e Costa e ao Salvador Falcão, pois a sua presença e amizade foram muito importantes tanto durante a minha vida académica como para a conclusão desta tese.

Por fim, aos colegas e amigos, Pedro, Ricardo, Lino Neto, José Diogo e Marcelo, pelo convívio que me proporcionaram nestes últimos anos.

Resumo

A Osteoartrite (OA) é a principal causa de claudicação no cavalo de desporto e lazer, sendo uma afecção que tem grandes repercussões económicas.

Este trabalho descreve algumas das características importantes da estrutura articular, bem como da sua fisiologia. Define a OA e todas as estruturas envolvidas no seu processo. Os mecanismos fisiopatológicos põem em evidência os factores de risco em causa e que determinam todo o processo de degradação articular.

São descritos os vários meios de diagnóstico utilizados, quer os convencionais, quer as recentes técnicas imagiológicas (ressonância magnética, tomografia computadorizada e cintigrafia nuclear) quer ainda os biomarcadores do metabolismo da cartilagem articular e osso.

A abordagem terapêutica é diversa incluindo os anti-inflamatórios não esteróides, os corticosteróides, os glicosaminoglicanos polisulfatados, o hialuronato de sódio, o pentosan polisulfato e o ácido tiludrónico, com o objectivo de travar a progressão da doença articular.

Também são abordadas novas formas alternativas de tratamento da OA, como a terapia por meio de ondas de choque, a utilização de células estaminais mesenquimatosas e a terapia genética.

Este trabalho é complementado pela descrição de dois casos clínicos, onde são abordados o diagnóstico e respectivo tratamento.

Palavras-chave: cavalo, articulação, Osteoartrite

Abstract

The Osteoarthritis (OA) is the main cause of lameness in the sport and leisure horse, being an affection with great economic involvement.

This work describes the main characteristics of the joint structure, as well as its physiology.

It defines the OA and all the involved structures in its process. It's physiopathology puts in evidence all the risk factors and all the process of joint degradation associated.

Diagnosis methods are mentioned, not only the conventional ones, but also the recent imaging techniques (magnetic resonance imaging, computed tomography and nuclear scintigraphy) and the use of the bone and cartilage biomarkers.

Diverse types of treatment are used, as it is the case of non-steroidal anti-inflammatory, corticosteroids, polysulfated glycosaminoglycan, hyaluronan, pentosan polysulfate and acid tiludronic, drugs, achieving to decrease the progression of the joint disease.

Also new forms of treatment of the OA are referred as the therapy using shock waves, mesenchymal stem cells and the gene therapy.

Two clinical cases are described, where the diagnosis and treatment are boarded.

Key-words: horse, joint, osteoarthritis

Índice

1. Estágio curricular	1
2. Introdução	3
3. Estrutura e Fisiologia da Articulação	5
3.1 Membrana sinovial	5
3.2 Tecidos moles periarticulares.....	7
3.3 Osso subcondral.....	7
3.4 Cartilagem articular	8
3.5 Colagénio	9
3.6 Proteoglicanos.....	9
3.7 Condrócitos	10
3.8 Nutrição	11
3.9 Inervação.....	11
3.10 Lubrificação articular	11
3.11 Pressão intra-articular	12
4. Fisiopatologia.....	13
4.1 Definição da OA	13
4.2 Classificação da OA	13
4.3 Factores de risco	13
4.3.1 Idade	13
4.3.2 Peso	14
4.3.3 Sexo	14
4.3.4 Raça	14
4.3.5 Trauma directo	14
4.3.6 Stress mecânico repetitivo	14
4.4 Mecanismo fisiopatológico	15
4.4.1 O papel da membrana sinovial na fisiopatologia da OA.....	16
4.4.2 O papel dos condrocitos na fisiopatologia da OA.....	16
4.4.3 Enzimas responsáveis pela degradação da matriz	17
4.4.4 Mediadores inflamatórios	18
5. Exame clínico.....	21
5.1 História clínica	21
5.2 Observação clínica com o cavalo estático	21
5.3 Exame dinâmico do cavalo.....	21
5.4 Manipulação do casco.....	22
5.5 Testes de flexão	22
5.6 Diagnóstico de claudicação por meio de anestésias loco-regionais.....	23
6. Meios de diagnóstico	24
6.1 Raio X.....	24

6.2 Ecografia	25
6.3 Artroscopia	26
6.4 Ressonância Magnética	27
6.5 Tomografia computadorizada	28
6.6 Cintigrafia nuclear	29
6.7 Análise do líquido sinovial.....	30
6.8 Diagnóstico laboratorial da OA por meio de biomarcadores	31
6.8.1 Biomarcadores directos e individuais do metabolismo da cartilagem	31
6.8.2 Biomarcadores directos e individuais do metabolismo ósseo	32
7. Tratamento médico da doença articular	33
7.1 Anti-inflamatórios não esteróides.....	33
7.2 Corticosteróides	34
7.3 Hialuronato de sódio	35
7.4 Glicosaminoglicanos polisulfatados	36
7.5 Pentosan polifosfato.....	36
7.6 Ácido tiludrónico (Tildren ®).....	36
7.7 Novas terapias para a OA.....	37
7.7.1 Terapia por meio de ondas de choque	37
7.7.2 Células estaminais mesenquimatosas	37
7.7.3 Terapia genética	38
8. Casos clínicos.....	40
8.1 Caso clínico 1.....	40
8.1.1 Exame clínico.....	40
8.1.2 Exame radiológico	41
8.1.3 Tratamento.....	42
8.1.4 Evolução	42
8.2 Caso clínico 2.....	42
8.2.1 Exame clínico.....	42
8.2.2 Exame radiológico	43
8.2.3 Tratamento.....	44
8.2.4 Evolução	44
9. Discussão	45
10. Conclusão.....	47
11. Referências Bibliográficas	48

Lista de gráficos

Gráfico 1. Casuística geral observada durante o estágio.	2
--	---

Lista de Tabelas

Tabela 1. Graus de avaliação da claudicação segundo a AAEP (Ann. Méd. Vét., 2006) – adaptada.	22
Tabela 2. Citologia do fluido sinovial (Diagnosis and Management of lameness in the horse, 2003) – adaptada.	31
Tabela 3. Anti-inflamatórios não esteróides utilizados no tratamento da dor músculo-esquelética (Diagnosis and Management of lameness in the horse, 2003) – adaptada.	34

Lista de Figuras

Figura 1. Estrutura anatómica da articulação do cavalo (revista The Horse, Vol.XXIV, Nº11, Novembro 2007) – adaptada.	5
Figura 2. Factores envolvidos na degradação enzimática da matriz da cartilagem articular (AAEP Proceedings, Vol.51, 2005) – adaptada.	20
Figura 3. Imagem radiográfica. Vista latero-medial da extremidade distal. Remodelação óssea do bordo dorsal da falange intermédia (P2) da falange distal (P3) (Ann.Méd.Vét., 2006)	25
Figura 4. Imagem ecográfica obtida da face dorsal do boleto (1=pele, 2=cápsula articular, 3=plica sinovial dorsal, 4=côndilo metacarpiano) (Ann.Méd.Vét., 2006).	25
Figura 5. Imagem artroscópica da articulação do boleto (condilo medial), com sinovite crónica (Ann.Méd.Vét., 2006).	26
Figura 6. Ressonância magnética do boleto (AAEP Proceedings, 2005).	28
Figura 7. Tomografia computadorizada dos condilos do 3º osso metacarpiano (AAEP Proceedings, 2005).	29
Figura 8. Cintigrafia nuclear da articulação metacarpofalângica (AAEP Proceedings, 2005).	30
Figura 9. Cascata do ácido araquidónico (Diagnosis and Management of lameness in the horse, 2003) – adaptada.	33
Figura 10 A e B. Osteófito	41
Figura 11 (A) Capsulite e (B) Enteseófito	43

1. Estágio curricular

Após terminar o percurso académico e a licenciatura, de forma a concluir o mestrado integrado em Medicina Veterinária, foi realizado um estágio curricular.

Foi escolhida a área clínica de grandes animais e, mais concretamente, de equinos. O estágio foi realizado sob a orientação do Dr. Prazeres, da Clínica Veterinária de Sto. Estêvão, uma clínica de referência a nível nacional, em medicina e cirurgia de cavalos.

Durante o período de estágio, houve oportunidade de assistir às consultas de Medicina Interna, em que a participação incluiu:

Contenção de cavalos;

Acompanhamento nas consultas de controlo do aparelho locomotor, realizadas regularmente a cavalos provenientes das mais diversas modalidades desportivas;

Tratamento de animais internados na Clínica, onde se efectuavam administrações enterais e parenterais, entubações nasogástricas e mudança de pensos;

Monitorização de equinos que se encontravam internados em regime de cuidados intensivos, onde se incluía a realização regular de exames físicos para a avaliação do seu estado clínico;

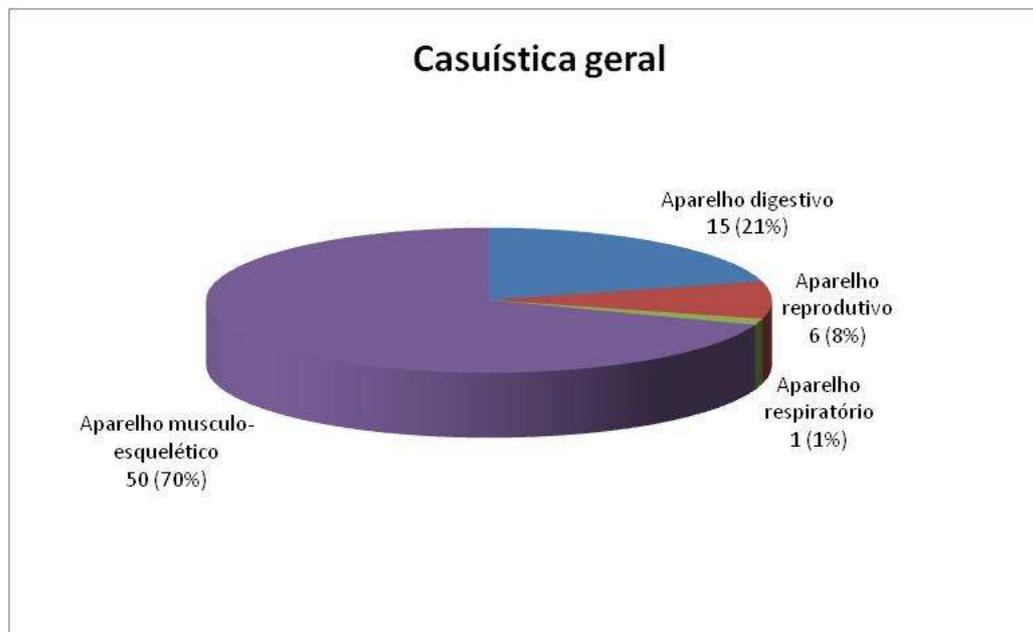
Realização e interpretação de dados fornecidos pelos meios complementares de diagnóstico, tais como: o Raio X dos membros; ecografia dos membros, abdómen e tórax; endoscopia das vias respiratórias; lavagem bronco alveolar; análises químicas e determinação de outros parâmetros tais como o hematócrito, o fibrinogénio, proteínas séricas totais e análise do líquido peritoneal;

Colaboração nas cirurgias, como ajudante de cirurgião e como circulante, na preparação pré-cirúrgica e acompanhamento pós-cirúrgico incluindo a recuperação anestésica e administração terapêutica;

Acompanhamento clínico de eventos desportivos (CCE).

O gráfico que se segue ilustra a distribuição (em valor e percentual) da casuística observada (gráfico 1):

Gráfico 1. Casuística geral observada durante o estágio.



O aparelho músculo-esquelético é o que apresenta maior número de casos clínicos devido ao facto de o cavalo ter uma utilização desportiva, estar sujeito a grandes esforços físicos e também pela cada vez maior consciencialização por parte dos donos em relação ao seu bem-estar. As patologias do aparelho músculo-esquelético mais frequentemente encontradas foram a articular e a de ligamentos e tendões, seguida das patologias do casco.

Também surgiram com algum significado casos clínicos de origem digestiva, isto porque, durante a época do ano em que decorreu o período de estágio, havia uma certa escassez de alimentos levando os animais a fazer uma apreensão mais rasteira destes e ingerindo-os simultaneamente com areia, dando origem muitas vezes a cólicas por impactação. Dentro da patologia das cólicas também surgiram cólicas por impactação do cólon e por timpanismo do ceco.

Ao nível do aparelho respiratório surgiu um caso clínico em que o cavalo apresentava intolerância ao exercício e foi feito um exame às vias respiratórias superiores por meio de palpação do reflexo laríngeo, por endoscopia e lavagem bronco-alveolar com análise do aspirado.

Os casos clínicos relacionados com o tracto reprodutivo caracterizaram-se pela avaliação da função reprodutiva do garanhão e diagnósticos de gestação por palpação e por meio de ecografia transrectal.

2. Introdução

Segundo Toddhunter (1992) a inutilização funcional do cavalo deve-se, na maioria dos casos, à Osteoartrite (OA), sendo esta a principal causa de claudicação.

Isto explica o porquê da OA ser considerada uma das doenças mais importantes no condicionalismo que tem na exploração do cavalo atleta e de lazer (Pool, RR, 1996).

Em 1938, a OA nos equinos foi documentada, por Kelser e Callender, como uma afecção baseada na avaliação comparativa das alterações patológicas observadas entre humanos e cavalos. Em 1962, foi revista por Mackay – Smith, recebendo a sua primeira atenção clínica por parte da American Association of Equine Practitioners (AAEP) em 1966, com a apresentação da fisiopatologia da doença degenerativa articular e claudicação em equinos pelos seus pioneiros clínicos (Raker *et al*, 1966).

Em 1975, as lesões na cartilagem articular eram consideradas como um critério indispensável para classificar a OA, mas era também reconhecido que não eram a causa fulcral de doença clínica.

Hoje, a OA em equinos é considerada como um grupo de alterações caracterizadas por etapas que se traduzem numa consequência comum, a deterioração progressiva da cartilagem articular, acompanhada por alterações do osso e tecidos moles da articulação.

A OA humana foi convencionalmente classificada nas variedades de primária e secundária (Freeman MAR, 1972). O termo “primário” foi usado quando as causas não eram identificadas e eram tipificadas pelo desenvolvimento insidioso da doença em idosos. O termo “secundário” era usado quando um factor etiológico podia ser demonstrado. Embora os factores etiológicos pudessem ser identificados, tornou-se difícil fazer a distinção entre lesões primárias e secundárias.

A OA e a doença degenerativa articular são neste momento usadas como sinónimos para todas as formas de OA (Jaffe HL, 1973).

Durante a década de 70, apesar dos meios de diagnóstico das articulações com OA serem geralmente limitados às observações morfológicas, o conceito de trauma repetido tornou-se a principal etiologia (Mackay – Smith MP, 1962; Rooney JR, 1969).

O recurso à terapia com corticosteróides foi preconizado em 1955, por Wheat, quando foi publicado o uso de hidrocortisona para tratar situações musculares clínicas em 94 cavalos e gado. O primeiro artigo que indicava que os corticosteróides eram prejudiciais para os cavalos foi escrito por O’Conner, em 1968.

Em 1975, os corticosteróides continuavam a ser a principal terapia para resolver a OA, mas, já em 1970, tinha havido uma publicação que referia que a artrite degenerativa traumática era tratada com acetato de metilprednisolona ou com a combinação de ácido hialurónico e acetato de metilprednisolona (Rydell NV *et al*, 1970).

O primeiro curso de artroscopia ao joelho humano foi realizado nos Estados Unidos da América em 1973 e, em 1975, a artroscopia começou a ter um importante uso clínico na ortopedia humana. A primeira artroscopia em grandes animais foi referida na literatura alemã em 1973 e o diagnóstico à articulação do carpo do equino por meio de artroscopia foi referido em 1975 (Hall ME *et al*, 1975).

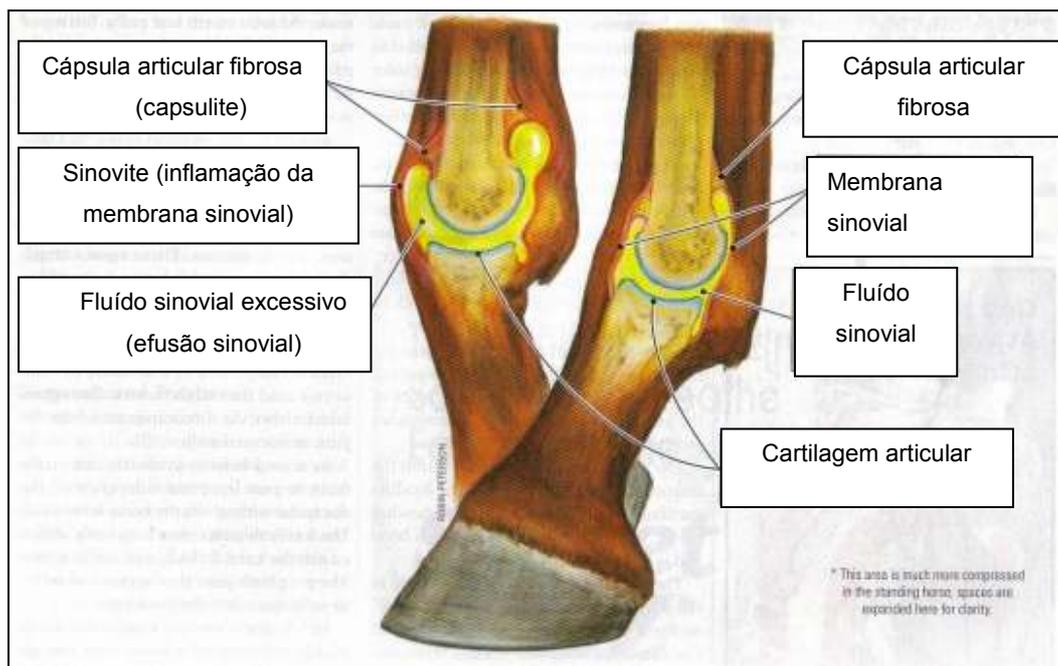
3. Estrutura e Fisiologia da Articulação

A articulação é uma estrutura composta por uma cápsula articular na qual está contido o líquido sinovial, cartilagem articular e osso subcondral, com uma circulação sanguínea local, inervação que, em conjunto, contribuem para manter a homeostasia e produzir mobilidade (Palmer J, Bertone AL, 1994).

As articulações são concebidas para produzir movimentos de rotação e angulares num plano que permitem aos membros e corpo movimentarem-se.

O tecido articular permite a adaptação à magnitude e frequência de determinada carga que ocorre naturalmente durante o exercício. O treino (regime de exercício forçado) é desenhado para permitir a adaptação nas estruturas articulares e respostas fisiológicas que permitem altas performances, sem compromisso patológico articular (Bertone AL, 2004) (Figura 1).

Figura 1. Estrutura anatómica da articulação do cavalo (revista The Horse, Vol.XXIV, Nº11, Novembro 2007) – adaptada.



3.1 Membrana sinovial

A membrana sinovial é um tecido vascularizado que reveste a superfície interna da cápsula articular e é constituída por células da íntima sinovial e do estroma sub-sinovial. Este último é constituído por tecido conjuntivo fibroso, e adiposo. A membrana sinovial reveste todas as superfícies articulares, excepto a cartilagem articular, e zonas específicas de osso. No entanto, a membrana sinovial não se apresenta de forma inteiramente uniforme

por toda a articulação, pois existe um tecido mais denso de conexão que pode ser encontrado no seu lugar, em zonas predispostas ao trauma.

Uma vez que as camadas de revestimento sinovial não são constituídas por um verdadeiro epitélio, nem são uma membrana convencional a separar a cavidade articular da vascularização sinovial, não existe realmente uma verdadeira membrana sinovial. No entanto, tanto a íntima como os tecidos sub-sinoviais compreendem uma estrutura e função, que actua nomeadamente como um filtro de macro moléculas.

A íntima sinovial é revestida por uma população de sinovócitos, os quais foram classificados em três tipos de acordo com a sua ultra-estrutura e com o uso de um anti-soro específico (Bassleer R, Lhost – Ganthier MP, Renard AMP, *et al*, 1982; Stevens CR, Mapp PI, Revell PA, 1990).

Os três tipos de células são de origem mesenquimal, em que as células do tipo A (sinovócitos tipo A) apresentam uma forma arredondada com um extenso complexo de Golgi e numerosos lisossomas, características semelhantes às dos macrófagos.

As células do tipo B (sinovócitos tipo B) possuem um profuso retículo endoplasmático granular e representam fibroblastos (Burkitt *et al*, 1994, p.188).

As células do tipo C (sinovócitos tipo C) parecem ser intermediárias entre as formas celulares A e B (Ghadially FN, Roy S, 1969; Krey PR *et al*, 1971; Wilkinson LS *et al*, 1992).

As mais abundantes são as células do tipo B, que sintetizam uma variedade importante de macro moléculas, incluindo colagéneo e ácido hialurónico (Gadher SJ, Woolley DE, 1987; Handersen B, Pettipher ER, 1985).

A viscosidade do fluido sinovial deve-se em grande parte à concentração e ao grau de polimerização do ácido hialurónico, que desempenha uma função vital na lubrificação dos tecidos articulares. As células do tipo A compreendem apenas 10% a 20% das células de revestimento e são predominantemente células fagocitárias. No entanto, existe alguma sobreposição de função entre os dois principais tipos de células (Roy S *et al*, 1966; Norton WL *et al*, 1968).

Os sinovócitos também sintetizam uma variedade de mediadores inflamatórios solúveis implicados nos eventos patogénicos da OA. Aí se incluem as citocinas (interleucina-1) eicasanóides (prostaglandinas E2) e proteinases (Martel-Pelletier J *et al*, 1986). A capacidade que o revestimento sinovial tem em sintetizar estas substâncias confere um importante papel à membrana sinovial na patogenia da OA. A região sub-sinovial possui um fornecimento sanguíneo muito rico, que é essencial para a produção de líquido sinovial, facilitando as trocas de nutrientes e a eliminação dos resíduos metabólicos da membrana sinovial e que constitui a única fonte de nutrição da cartilagem articular adulta.

Devido à estrutura e função especializada do revestimento sinovial e do estroma sub-sinovial, a circulação sanguínea sinovial está sujeita a um complexo sistema regulador, através de um controle extrínseco e de um controle intrínseco representado pela angiotensina II, endotelina 1 e óxido nítrico (Sledge CB *et al*, 2001).

3.2 Tecidos moles periarticulares

Nos tecidos moles periarticulares estão incluídos os músculos, os tendões, os ligamentos e a cápsula articular. Os músculos determinam movimentos por meio de vias reflexas complexas, sendo ainda fundamentais para a estabilidade articular, protegendo a articulação de movimentos potencialmente prejudiciais. A massa muscular é mais abundante junto das articulações com uma grande amplitude de movimentos, tais como o ombro e a anca e menos abundantes em redor de articulações que se movimentam preponderantemente num plano. Os tendões servem de ponte entre músculos e o osso e os ligamentos fornecem a estabilidade entre os ossos e as articulações a eles adjacentes. Apesar da estrutura dos tendões e dos ligamentos serem similares, não apresentam composição exactamente idêntica. São principalmente constituídos por água, por feixes de colagénio tipo I e por uma população dispersa de fibroblastos. Os ligamentos contêm uma maior quantidade de fibras de elastina e têm maior elasticidade que os tendões (Canoso J, 1981).

A composição da estrutura capsular é semelhante à dos ligamentos. Na verdade, alguns ligamentos só podem ser identificados quando ocorre hipertrofia de certas estruturas da cápsula articular. O papel fundamental da cápsula articular é fornecer estabilidade. Este papel varia consoante a postura articular. Por exemplo, a cápsula caudal do joelho humano apresenta-se flácida durante a flexão mas exerce uma importante força de estabilização quando a articulação se encontra em extensão (Grana WA, Larson RL, 1993).

3.3 Osso subcondral

Embora o osso subcondral seja histológica e bioquimicamente semelhante ao osso existente noutras zonas, a organização da lâmina subcondral é específica. A lâmina é mais fina que o osso da cortical encontrado noutras zonas e os seus sistemas de *havers* são orientados paralelamente à superfície articular em vez de estarem paralelos ao longo do eixo do osso (Hvid I, 1988).

De forma semelhante, a organização do osso subcondral e esponjoso varia entre articulações, reflectindo as forças biomecânicas e a adaptação ao exercício (Simkin PA, *et al*, 1991; Oettmeier R, *et al*, 1992).

A capacidade de deformação da cortical subcondral e do osso trabecular epifisiário ultrapassa muitas vezes a capacidade de deformação da cortical da diáfise, tendo uma

importante função de atenuar a força aplicada (Radin EL *et al*, 1986; Dequeker J *et al*, 1995).

3.4 Cartilagem articular

A cartilagem tem como principal função permitir efectuar trabalho mecânico e permitir simultaneamente mobilizar a articulação e fazer suporte de peso com insignificante fricção. A cartilagem reveste a lâmina subcondral do osso que compõe a articulação, ao qual adere firmemente numa região denominada placa óssea terminal. A sua espessura varia entre articulações e também varia dentro da própria articulação.

A cartilagem é composta por água (65% a 80%), colagéneo (10% a 30%) e proteoglicanos (5% a 10%). A quantidade de condrócitos representa menos de 2% do seu volume total, na maioria das espécies.

Nos adultos, a cartilagem é avascular, não possui vasos linfáticos e não é inervada, sendo nutrida principalmente pelo fluido sinovial. As lesões restritas à cartilagem não são dolorosas, uma vez que esta não é inervada. A inervação subjacente ao osso e adjacente aos tecidos moles periarticulares contribui para obtenção de informação sobre a posição articular.

A cartilagem é constituída por várias camadas ou zonas, seguidamente caracterizadas:

a) Zona superficial ou tangencial: na qual as células são alongadas e orientadas paralelamente à superfície articular;

b) Zona intermédia ou de transição: nesta zona as células são arredondadas e estão distribuídas ao acaso;

c) Zona profunda ou radial: contém células dispostas em colunas, orientadas perpendicularmente à superfície articular;

d) Zona calcificada: é composta por cartilagem mineralizada e condrócitos em várias fases de degeneração.

As últimas zonas estão separadas do osso subcondral por uma linha irregular, visível em preparações histológicas, chamada de "tide mark" (linha de demarcação). A sua função específica não é conhecida (Redler I *et al*, 1975).

As propriedades únicas da cartilagem articular são reflectidas pela sua composição química. A cartilagem articular é composta por uma matriz extracelular abundante e especializada sustentada por uma já antes mencionada dispersa população de condrócitos. O seu conteúdo em água varia com a idade mas pode ser superior a 80% (Mankin HJ *et al*, 1975). Esta água é livremente trocada com fluido sinovial e é mantida na matriz na forma de gel. Acredita-se que o fluxo de água é fundamental para que a cartilagem tenha a capacidade de lubrificação mas também de absorver e distribuir a carga compressiva.

3.5 Colagéneo

O colagéneo da cartilagem articular difere do colagéneo encontrado noutras zonas do corpo. Os tipos de colagéneo, fibrilar e não fibrilar, estão presentes na cartilagem articular e pensa-se que fornecem suporte estrutural à cartilagem. Estas proteínas também interagem com os componentes da matriz e contribuem para a arquitectura e função da cartilagem (Mayne R *et al*, 1986; Bruckner P *et al*, 1994).

As fibrilhas de colagéneo estão orientadas paralelamente à superfície articular, na zona superficial e actuam como uma camada protectora. As fibrilhas situadas nas camadas mais profundas, têm como função ancorar a cartilagem à placa óssea terminal.

O colagéneo tipo II é:

O mais abundante na cartilagem (cerca de 90% da rede fibrilar) e representa cerca de metade do peso seco da cartilagem (Sledge CB *et al*, 2001; Vachon AM *et al*, 1990).

Constituído por três cadeias idênticas de aminoácidos, em forma de tripla hélice, é menos solúvel, possui uma maior pressão de resíduos de hidroxilisina e é mais glicosado que o colagéneo do tipo I (Mankin HJ *et al*, 2001; Todhunter RJ *et al*, 1994).

Produzido pelos condrócitos. Em período de crescimento há intensa degradação e nova síntese de fibrilhas enquanto que no adulto essa reposição é menos expressiva (Repo RU *et al*, 1971; Eyre DR *et al*, 1980).

O colagéneo tipo XI é fibrilar e é encontrado no interior das fibrilhas do tipo II. A sua função não é clara mas parece ter um papel na junção das fibrilhas do tipo II e sua organização (Li Y *et al*, 1995).

O colagéneo tipo VI é microfibrilar, podendo ter como função fazer de ponte entre o colagéneo fibrilar e os outros componentes da matriz (Stallcup WB *et al*, 1990; Kielty CM *et al*, 1992).

O chamado pequeno colagéneo associado a fibrilhas, inclui o colagéneo tipo IX, XI e XIV. As moléculas do colagéneo tipo IX ligam-se covalentemente à superfície das fibrilhas do tipo II e podem servir para estabilizar estas últimas (Wu JJ *et al*, 1992). Os colagéneos tipo XII e XIV estão também associados ao colagéneo fibrilar mas as suas funções específicas ainda não foram identificadas.

3.6 Proteoglicanos

Os proteoglicanos (anteriormente chamados de mucopolissacarídeos) são outro importante constituinte sólido da matriz da cartilagem articular, que ocupam os espaços existentes entre as fibras de colagéneo. Apresentam várias formas e são constituídos por um núcleo proteico e por cadeias de glicosaminoglicanos que se aderem lateralmente a esse núcleo proteico.

Os proteoglicanos apresentam-se em agregados e são agora chamados de “aggrecan”. Os principais glicosaminoglicanos na cartilagem adulta são o sulfato de condroitina e o sulfato de queratina. As moléculas de “aggrecan” são unicamente mantidas no seu lugar pela rede de colagéneo. Aqui, os proteoglicanos conferem à cartilagem uma rigidez à compressão (McIlwraith CW, 2005).

As glicoproteínas não colagêneas e não proteoglicanas, constituem uma pequena mas notável porção da cartilagem articular, incluindo-se nelas as proteínas de ligação, condronectina, fibronectina, proteínas oligoméricas da matriz cartilaginosa (COMP), trombospondin e ancorina CII (Todhunter RJ, 1996).

A ancorina CII é encontrada na superfície dos condrócitos e no interior da membrana celular e tem uma grande afinidade para as fibrilhas de colagéneo tipo II. Estas propriedades levam a crer que a ancorina C-II pode actuar como um mecanoreceptor, fornecendo aos condrócitos a informação proveniente de alterações de stress sentidas na matriz.

A fibronectina é um constituinte minoritário da cartilagem. Pensa-se que contribui para a junção da matriz, através de interações com os condrócitos e com elementos da matriz extracelular. Fragmentos de fibronectina estão presentes em elevada quantidade na OA e podem colaborar nos eventos catabólicos da cartilagem afectada (Burton-Wurster *et al*, 1985; Homandberg GA *et al*, 1992).

As proteínas oligoméricas da matriz cartilaginosa são abundantes na cartilagem articular e são formadas pela junção de cinco subunidades idênticas. Estas proteínas são muito abundantes na camada proliferativa das células da cartilagem em crescimento, onde se pensa terem como função a regulação do crescimento celular.

3.7 Condrócitos

Os condrócitos sintetizam todos os componentes da matriz cartilaginosa. Em cada fase do crescimento, desenvolvimento e maturação, a taxa relativa da síntese e degradação da matriz é ajustada para otimizar o crescimento, a remodelação ou o equilíbrio. Existe uma interacção única entre os condrócitos e a matriz circundante. Isto pode ser facilitado por um cílio existente em cada condrócito, que se estende para a matriz e age como uma “sonda”, registando as alterações na composição da matriz, tais como a perda de proteoglicanos ou colagéneo, ou a diminuição de ácido hialurónico (Poole CA *et al*, 1995). A interacção entre o espaço pericelular e o território da matriz na membrana celular do condrócito, também pode incluir a transmissão de sinais mecânicos através da alteração da tensão ou compressão na matriz. Outros investigadores têm defendido a ideia de que os condrócitos, ao captarem forças, alteram a sua forma e estimulam alterações ao nível da bioquímica celular e do metabolismo da matriz (Szafranski JD *et al*, 2004).

3.8 Nutrição

Ao contrário da cartilagem de animais em crescimento, em que há algum fornecimento sanguíneo a nível do osso subcondral, a cartilagem articular do adulto é avascularizada. Como resultado, os condrócitos subsistem em condições de relativa hipoxia e acidez, com um PH extracelular típico de 7,1 a 7,2 (Pita J *et al*, 1978). Os nutrientes migram dos vasos sinoviais para o fluido sinovial, penetrando de seguida no denso tecido conectivo da matriz da cartilagem, enquanto os produtos do metabolismo são simultaneamente eliminados na direcção oposta. A nutrição da cartilagem articular é feita por difusão a partir do fluido sinovial (McIlwraith CW, 2005).

3.9 Inervação

A cartilagem articular não é inervada. A superfície articular depende do suporte das terminações nervosas da cápsula articular, dos ligamentos, dos músculos e do osso subcondral para a percepção da dor e da propriocepção (McIlwraith, 2005).

3.10 Lubrificação articular

São aceites dois sistemas para o mecanismo de lubrificação da cartilagem (Swanson SAV, 1979):

Sistema hidrostático, que funciona durante as situações de elevada carga;

Sistema de extremidades, que funciona durante as situações de baixa carga.

A lubrificação hidrostática da superfície cartilaginosa oposta é efectuada por uma fina película de água, libertada da matriz durante a compressão da cartilagem. Devido à ocorrência de pouco movimento de água da cartilagem para o osso subcondral, a maior parte da água é espremida das cartilagens opostas para a superfície imediatamente periférica à zona de eminente contacto (Mow VC *et al*, 1977). Com o atenuar da força compressiva, a cartilagem expande-se e a água é de novo canalizada para a matriz. Embora o mecanismo hidrostático funcione bem debaixo de cargas relativamente pesadas, a lubrificação da extremidade ocorre durante as condições de baixa carga. A lubrificação da extremidade é conseguida por materiais especializados, incluindo a lubricin (glicoproteína de origem sinovial) e ácido hialurónico (Swann DA *et al*, 1972). Estas moléculas ligam-se à superfície articular oposta e evitam o contacto directo destas superfícies em situações de baixa carga.

Segundo estudos recentes, o ácido hialurónico funciona como um lubrificante das extremidades (Roberts BJ *et al*, 1982; Mabuchi K *et al*, 1994). Os tecidos moles articulares requerem lubrificação, uma vez que contribuem na maior parte para a resistência à fricção durante o movimento articular. A membrana sinovial é lubrificada por uma fina película de

fluido sinovial, rico em ácido hialurônico, principal lubrificante da extremidade (Swann DA *et al*, 1974).

3.11 Pressão intra-articular

A pressão intra-articular é normalmente mais baixa que a pressão atmosférica. Durante o movimento articular, o fluido sinovial flui do compartimento com maior pressão para o de menor pressão, produzindo um fluxo de líquido sinovial sobre a cartilagem articular. Este processo promove o fornecimento de nutrientes à cartilagem avascular, lubrifica a cartilagem e mantém a pressão dentro dos parâmetros normais, impedindo assim que esta suba durante o movimento articular. O movimento de fluido da membrana sinovial para o interstício e vasos linfáticos (por condutância) é aumentado com o exercício. O efeito directo do aumento da pressão intra-articular e da acção de bombeamento no interstício e vasos linfáticos leva a reabsorção de fluido. O exercício aumenta a condutância hidráulica do fluido e aumenta a depuração e a renovação do fluido articular (Bertone AL, 2004).

4. Fisiopatologia

4.1 Definição da OA

A OA é uma afecção das articulações sinoviais que engloba a destruição da cartilagem articular. Esta afecção é caracterizada por uma esclerose do osso subcondral e formação de osteófitos marginais (McIlwraith CW, 1982).

A cartilagem em vias de degenerescência apresenta fibrilhações e fissuras. Dentro das formas mais severas, o osso subcondral é posto a nu, numa superfície extensa. É comum encontrar lesões na cartilagem, mesmo exuberantes, sem se encontrarem lesões ósseas visíveis. Por outro lado, podem-se observar osteófitos na articulação sem que ocorram lesões ao nível da cartilagem (McIlwraith CW, 2001).

4.2 Classificação da OA

Existem, ao nível da literatura, múltiplas classificações da OA, baseadas principalmente na etiologia, patogenia e localização. A classificação usualmente aceite da OA caracteriza-se por primária e secundária. A primária define-se como uma OA de origem desconhecida, ao contrário da secundária, que se define por ter origem em factores predisponentes tais como: osteocondrose (OCD), defeitos de conformação articular ou infecção da articulação (McIlwraith CW, 1982).

Em 1996, McIlwraith CW propôs um modelo que divide a OA em três tipos distintos.

O tipo I está associado à sinovite e capsulite, sendo este tipo de afecção encontrado ao nível da articulação do carpo, da articulação metacarpofalângica, da articulação metatarsicofalângica e das articulações interfalângicas. Neste tipo também está englobada a OA provocada por stress mecânico repetitivo.

O tipo II caracteriza-se por estar associado a fracturas intra-articulares, traumas, OCD, afecções do osso subcondral, lesões quísticas do osso subcondral, artrite séptica e fragmentação da cartilagem articular da rótula.

O tipo III caracteriza-se por uma erosão progressiva accidental ou não da cartilagem (McIlwraith CW, 1996).

4.3 Factores de risco

4.3.1 Idade

A gravidade das lesões aumenta com a idade. O envelhecimento provoca modificações nos tecidos articulares e periarticulares, o que leva a alterações estruturais ao nível da

articulação e subsequente alteração das propriedades biomecânicas (Lejeune JP *et al*, 2006).

4.3.2 Peso

O excesso de peso no Homem está claramente identificado como um facto de risco de OA. Na espécie equina, o peso, como factor de risco de OA, é hipotético (Lejeune JP *et al*, 2006).

4.3.3 Sexo

Um estudo feito ao nível dos trotadores franceses (Geffroy *et al*, 1997) e também outro estudo realizado (Denoix *et al*, 1997), mostram uma propensão para as fêmeas apresentarem lesões de OA na articulação interfalângica distal e ao nível dos sesamóides distais. No entanto, estes estudos não são definitivamente conclusivos.

4.3.4 Raça

A raça é um factor determinante na prevalência e localização das lesões osteo-articulares em geral. Num estudo comparativo entre cavalos de raça “trotadores franceses”, “sela francesa” e “anglo-árabe”, demonstrou-se que havia maior prevalência de OA nos “trotadores franceses” (Geffroy *et al*, 1997).

4.3.5 Trauma directo

A OA pode ser associada a um traumatismo ao nível da articulação, que pode ser associado a fracturas ou por choque directo (McIlwraith CW, 2001). As fracturas osteocondrais são causadas por um stress excessivo e repentino (Tomatsu *et al*, 1992; Radin, 1999). A linha de demarcação entre a cartilagem articular não mineralizada e a cartilagem calcificada, e a junção entre a cartilagem calcificada e o osso subcondral, têm ambas uma estrutura sinuosa que confere ao osso resistência às forças aplicadas paralelamente à superfície da cartilagem (Radin, 1999). As fibras de colagénio que se encontram ancoradas ao osso subcondral e dispostas perpendicularmente à linha de demarcação, conferem um aumento de resistência desta zona às forças de stress. Em consequência, a lesão vai ocorrer ao nível do osso trabecular, situado perto do osso subcondral.

4.3.6 Stress mecânico repetitivo

O stress mecânico repetitivo é responsável por uma elevada incidência de OA, como acontece na recepção num obstáculo, em trabalho de duas pistas, na transição entre piso

duro e piso mole e ainda em situações de trabalho tais como paragens repentinas (Caron, 2003).

4.3.7 Alimentação

Foi estudada a influência da alimentação nas lesões ortopédicas, principalmente durante o crescimento. São evidenciados muitos pontos, no entanto, a taxa de proteína e o equilíbrio mineral podem ser associados a afecções ortopédicas que não estão directamente associadas à OA.

Com efeito, o excesso de fósforo, desequilíbrio de cálcio/fósforo e uma deficiência em cobre, são factores suspeitos de favorecerem OCD. A OCD é uma das patologias de desenvolvimento mais representativas (Jeffcott, Savage, 1996). O excesso de carboidratos provoca hiperglicémia e hiperinsulinémia posprandial, sendo o aumento de peso um dos factores mais importantes na origem da OCD. O excesso proteico não é normalmente associado a patologias ortopédicas de desenvolvimento.

4.4 Mecanismo fisiopatológico

São admitidos três mecanismos patogénicos para a OA (Hough AJ, 1997).

O primeiro envolve, fundamentalmente, cartilagem defeituosa, com propriedades biomecânicas anormais. Nesta via, a matriz com defeito cede debaixo de carga normal. Nos Humanos, um defeito recentemente identificado no colagénico tipo II exemplifica a forma primária de OA (Katzenstein PL *et al*, 1990; Knowlton RG *et al*, 1990).

A segunda suposta via patogénica da OA implica alterações físicas no osso subcondral (Radin EL *et al*, 1986; Dequeker J *et al*, 1995). A cartilagem articular, ao ser muito fina, não apresenta uma efectiva absorção do choque. O impacto da carga tem de ser atenuado pelos tecidos moles periarticulares, músculos e osso subcondral. Embora o osso esponjoso subcondral seja mais rígido que a cartilagem, ou a cápsula articular, é considerado como sendo um importante atenuador do choque. Assim, nesta hipótese de patogenia da OA, os esforços mecânicos normais resultam em microfracturas do osso subcondral e do osso trabecular epifisial. Quando estas fracturas ocorrem com excessiva frequência e ultrapassada a capacidade de cicatrização e remodelação do osso subcondral e trabecular, ocorre um aumento da densidade da placa subcondral e do trabeculado adjacente com redução da capacidade de absorver repetidas cargas fisiológicas. O resultante aumento da rigidez óssea faz com que a cartilagem articular seja incapaz de se deformar durante a carga, sofrendo esforços excessivos que, conseqüentemente, originam lesões mecânicas (Caron JP, 2003).

A terceira hipótese de patologia da OA é a mais popular e baseia-se no conceito de que as forças mecânicas podem causar lesão na cartilagem saudável (Mankin HJ, *et al*, 2001; Poole AR, 1997; Hough AJ, 1997; Mow VC, *et al*, 1992). As lesões da matriz provocam uma alteração no metabolismo dos condrócitos, conduzindo à libertação de enzimas proteolíticas, que causam fibrilhação da cartilagem e colapso da rede de proteoglicanos. A cartilagem é surpreendentemente resistente à força mas relativamente susceptível ao impacto de repetidos traumas. De entre muitas potenciais causas, o microtrauma repetido é, provavelmente, o factor patogénico mais comum na OA equina. A correlação de lesões em zonas específicas no cavalo atleta suporta esta hipótese (Caron JP, 2003) (Figura 3).

4.4.1 O papel da membrana sinovial na fisiopatologia da OA

É cada vez mais reconhecido que a membrana sinovial contribui de forma importante para o processo fisiológico, que se traduz numa redução da matriz cartilaginosa. Investigações recentes, em várias espécies, mostraram que os sinovócitos são uma fonte rica em mediadores inflamatórios e enzimas de degradação implicadas na degenerescência da cartilagem, onde se incluem:

Prostaglandinas (Bathon JM *et al*, 1996 ; Landoni MF *et al*, 1996 ; May SA *et al*, 1992) ;

Citoquinas (Farahat MN *et al*, 1993);

Metalloproteinases da matriz (MMP) (Pelletier JP *et al*, 1991; Clegg PD *et al*, 1997).

Esta informação laboratorial é complementada com a identificação dos níveis aumentados destes e outros mediadores inflamatórios no fluido sinovial de cavalos, em que a OA surgiu de forma natural ou que foi induzida experimentalmente (Gibson KT *et al*, 1996; Hawkins DL *et al*, 1995).

4.4.2 O papel dos condrócitos na fisiopatologia da OA

A alteração do metabolismo dos condrócitos é de extrema importância no processo fisiopatológico que leva à perda de cartilagem articular. Nas articulações normais, os condrócitos são responsáveis pelo equilíbrio entre a degradação da matriz e a sua reparação. Este equilíbrio é mantido devido às complexas interacções entre os condrócitos, citoquinas e o estímulo mecânico (Mankin HJ, Radin EL, 1997; Sledge CB *et al* 2001; Mankin HJ, Brandt KD, 2001; Poole AR, 1997; Platt D, 1996).

Na OA ocorre uma ruptura do estado de homeostasia, passando a predominar o processo catabólico. Embora a síntese de proteoglicanos seja maior que o normal durante o início da doença, a taxa de digestão da matriz é suficiente para que resulte na perda da sua rede. Devido a esta diminuição da matriz, ocorre também uma perda progressiva de massa da cartilagem e as propriedades de viscosidade e elasticidade do restante tecido são

insuficientes para suportar cargas normais. O resultado final é a perda generalizada de cartilagem e remodelação secundária do osso e dos tecidos moles articulares (Caron JP, 2003).

Alguns estudos indicam que ocorre alteração bioquímica inicial na OA, levando à perda de agregados de proteoglicanos. O aumento da síntese de proteoglicanos por parte dos condrócitos é insuficiente para compensar a degradação. Como consequência ocorre uma diminuição progressiva da matriz (Rizkalla G *et al*, 1992; Mankin HJ, 1971). A degradação do colagénio acompanha a perda de proteoglicanos e manifesta-se por fibrilhação da superfície. A perda de colagénio e a alteração do tamanho das fibrilas de colagénio contribuem para o enfraquecimento da matriz e podem ser responsáveis pelo aumento do volume de água nas lesões iniciais da cartilagem (Curtin WA *et al*, 1995; Maroudas A *et al*, 1985). As enzimas proteolíticas sintetizadas pelos condrócitos são os principais mediadores responsáveis pela diminuição da matriz. Existem outros mediadores que também são responsáveis pela diminuição da matriz, incluindo os radicais livres de oxigénio (Shingu M *et al*, 1994; Roberts CR *et al*, 1989). As proteinases sintetizadas pelos condrócitos ou sinovócitos podem contribuir para a degradação da cartilagem. No entanto, as MMP e enzimas relacionadas são mais activas na OA (Nagase J *et al*, 1993; Little CB *et al*, 1999).

4.4.3 Enzimas responsáveis pela degradação da matriz

As MMP são um grupo de enzimas que estão envolvidas na degradação patológica da cartilagem articular e a sua presença na cartilagem adulta normal sugere que também têm um papel na manutenção da homeostasia (Chubinskaya *et al*, 1999; Bluteau *et al*, 2001).

As MMP podem ser divididas em quatro grupos (Murphy *et al*, 1990):

- Stromelisinases (MMP-3, MMP-10 e MMP-11): que degradam uma grande série de substratos;
- Colagenases (MMP-1, MMP-8 e MMP-13): que dividem o colagénio intersticial de tripla hélice;
- Gelatinases (MMP-2 e MMP-9): digerem o colagénio do tipo II, IX, X, XI.
- MMP do tipo membranário (MMP-14, MMP-15, MMP-16 e MMP-17).

As MMP são secretadas na forma de zimogénios inactivos (pró-MMP) que são activados por meio de divisão enzimática. O seu efeito depende do rácio entre os níveis activos das enzimas (que provavelmente constitui menos de 5% do total da concentração das MMP) e os níveis dos inibidores teciduais das metaloproteinases (TIMP). É considerável o papel que as MMP têm no desenvolvimento da OA (Lohmander *et al*, 1994; Manicourt *et al*, 1994; Hembry *et al*, 1995).

Recentemente, foi mostrado que vários membros de enzimas, tais como a desintegrina, eram expressas pelos condrócitos (Mckie N *et al*, 1997; Flannery *et al*, 1999). Certos membros deste grupo vão dividir o “aggrecan”, resultando no aparecimento de fragmentos que são semelhantes aos encontrados nos tecidos e fluido sinovial de animais com OA. Estas proteinases foram designadas com o nome de “aggrecanases” e apresentam-se, de uma maneira geral, muito similares à MMP, uma vez que são inactivadas pelos inibidores da MMP, sendo também inibidas pelos inibidores teciduais da metalo-proteinase-1 (TIMP-1) (Arner EC *et al*, 1999).

O TIMP é um importante inibidor de enzimas proteolíticas e sintetizado pelos condrócitos, sinovócitos e células endoteliais (Poole AR, 1997; Nagase J *et al*, 1993; Okada Y, 2001; Yamada H *et al*, 1987).

4.4.4 Mediadores inflamatórios

4.4.4.1 Citoquinas

Estudos de citoquinas em tecidos articulares são sugestivos de que a interleucina-1 (IL-1) e o factor de necrose tumoral- α (TNF- α) modelam a síntese de MMP por parte dos condrócitos e células sinoviais (Dayer JM *et al*, 1986; Wood DD *et al*, 1985), sendo por isso importantes mediadores na doença articular.

O resultado de pesquisas recentes sugere que a IL-1 é a mais importante citoquina pró-inflamatória na OA. A IL-1 é responsável pela destruição da matriz extracelular e a formação de tecido cicatricial. A IL-1 diminui a síntese de proteoglicanos e de colagénio tipo II e promove a síntese e secreção de enzimas proteolíticas, que provocam a degradação destas macromoléculas da matriz (May SA *et al*, 1992; Goldring MB *et al*, 1988). Por outro lado, a IL-1 estimula a produção de prostaglandinas E2 (PGE2) e óxido nítrico (NO) (Bathon JM *et al*, 1996; Freaan SP *et al*, 1997).

O TNF- α é uma citoquina pró-inflamatória chave na artrite, que provoca o aumento da síntese de MMP (Haapula *et al*, 2001; Richardson e Dodge, 2000). Os níveis de TNF- α no fluido sinovial estão aumentados em cavalos com artrite, incluindo a doença articular aguda e OCD (Trumble *et al*, 2001). A sua presença permite prever a doença articular (Bertone *et al*, 2001).

O TNF- α estimula a produção de enzimas responsáveis pela degradação da matriz, inibindo também a síntese de proteoglicanos nos condrócitos e de colagénio (Richardson DW *et al*, 1997 e 2000). É menos potente que a IL-1 mas, quando combinados, o seu efeito conjunto é potenciado (Goldring MB *et al*, 1990). O TNF- α parece estimular a síntese de IL-1 (Brennan FM *et al*, 1989).

As propriedades de degradação de certas citocinas, incluindo a IL-1 e TNF- α , são atenuadas pelas citocinas inibitórias (IL-4, IL-10 e IL-13). Outras citocinas conhecidas como tendo um efeito totalmente oposto ao anteriormente referido, são também conhecidas como factores de crescimento insulínico-1 (IGF-1) e factor de crescimento fibroblástico básico (bFGF) (Caron JP, 2003).

4.4.4.2 Derivados dos radicais livres de Oxigénio

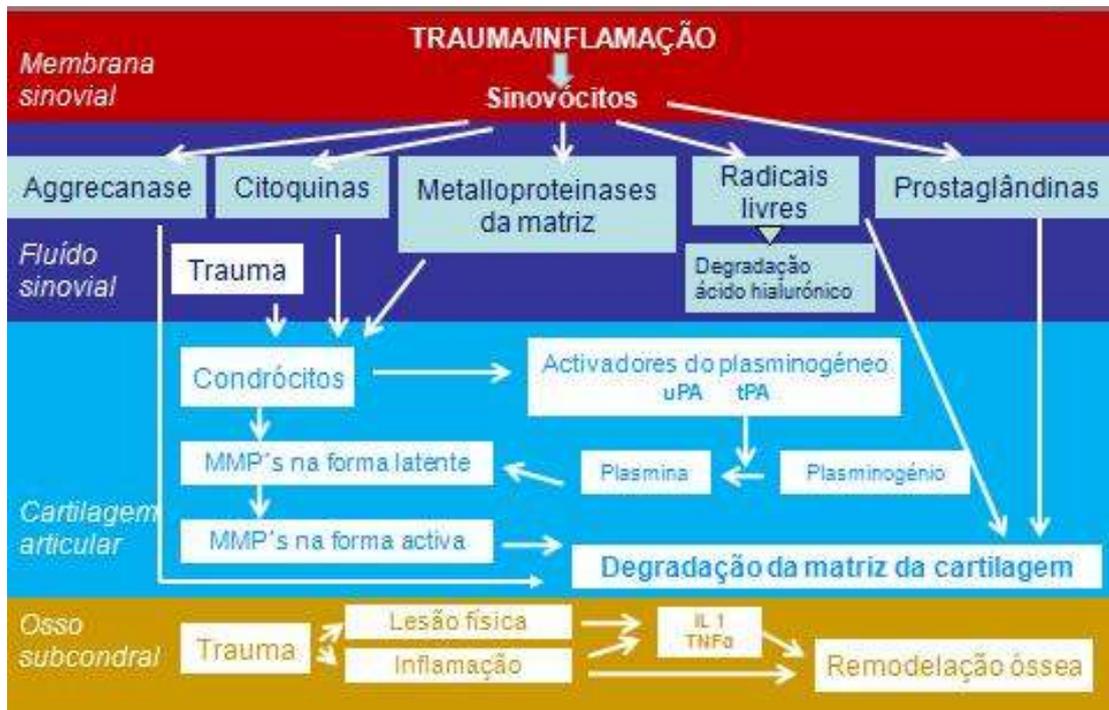
Estão incluídos nos derivados dos radicais livres de oxigénio o anião superóxido, radicais de hidroxilo e peróxido de hidrogénio, que podem ser libertados de tecidos lesionados. Foi demonstrado, num estudo, que o ácido hialurónico é dividido por radicais livres (Greenwald R, Roy W, 1980; Wong S *et al*, 1981). Os proteoglicanos também podem ser divididos por radicais livres (Greenwald R, Moy W, 1979).

Foi reconhecido que o óxido nítrico é um importante mediador fisiológico, combinando-se avidamente com o anião superóxido, dando origem à formação de outros radicais com acção ainda mais destrutiva tais como: o anião peroxinitrito e os radicais de hidroxil (Price JS *et al*, 1992).

4.4.4.3 Prostaglandinas

As prostaglandinas são encontradas em concentrações elevadas na articulação inflamada (Hawkins DL *et al*, 1993; May SA *et al*, 1989). É largamente defendido que a PGE2 participa nas lesões da OA, causando inflamação sinovial, contribuindo para a diminuição da matriz da cartilagem e erosão da cartilagem e osso (Tietz CC *et al*, 1975; Lippiello L *et al*, 1978; Robinson DR *et al*, 1975). Estas ainda modelam a libertação de metaloproteinases, tais como colagenases e stromelisinases (Steinberg JJ *et al*, 1993; Mehindate K *et al*, 1996).

Figura 2. Factores envolvidos na degradação enzimática da matriz da cartilagem articular (AAEP Proceedings, Vol.51, 2005) – adaptada.



5. Exame clínico

Segundo Kaneps AJ (2004), o exame clínico permite fazer uma avaliação da claudicação, sendo definido pelos pontos a seguir descritos.

5.1 História clínica

A anamnese é muito importante para o médico veterinário pois permite obter informações da idade, sexo, raça e o tipo de utilidade que é dada ao cavalo bem como a sintomatologia, o tipo de terapêuticas, caso tenha havido administração prévia, e protocolos de ferração. Esta informação é muito importante pois permite ao clínico aproximar-se do diagnóstico final.

5.2 Observação clínica com o cavalo estático

Este exame implica a visualização do cavalo á distância para detectar possíveis alterações na postura, avaliar a conformação corporal, identificar zonas assimétricas (atrofiadas/hipertrofiadas), avaliar a conformação do casco e ângulo de ferração. A visualização ao perto do membro implica a palpação de todas as estruturas que o compõe no sentido distal/próximo. Caso existam alterações como aumento da espessura de uma zona do membro o exame deverá compreender nessa zona uma palpação profunda para avaliar a temperatura dos tecidos circundantes bem como a sua sensibilidade ao toque.

O pulso digital de cada membro deve ser sempre avaliado ao nível dos ossos sesamóides proximais, se estiver aumentado pode ser indicativo de lesão ou inflamação.

Os tendões e ligamentos deverão ser palpados com o membro na sua posição normal para examinar possíveis efusões nas bainhas tendinosas e com o membro flectido por serem mais facilmente separados e definidos ao nível da região palmar/plantar.

5.3 Exame dinâmico do cavalo

Neste exame o cavalo deverá ser visto de preferência sobre uma superfície inicialmente a passo, a trote em linha recta e a trote em círculo com um diâmetro de 10 a 20 metros. Este tipo de exame é muito importante pois permite caracterizar a natureza e intensidade do andamento que pode ser anormal e classificá-lo de acordo com uma escala que traduz os graus de claudicação.

Tabela 1. Graus de avaliação da claudicação segundo a AAEP (Ann. Méd. Vét., 2006) – adaptada.

Grau	Descrição da claudicação
0	Normal: claudicação difícil de observar em quaisquer circunstâncias
1	Claudicação ligeira: difícil de observar durante o passo e trote em linha recta
2	Claudicação moderada: visível no trote, em todas as circunstâncias
3	Claudicação severa: com marcada assimetria no trote
4	Supressão do apoio: apoio mínimo em movimento e/ou em repouso

5.4 Manipulação do casco

Este exame é efectuado por meio de uma pinça de cascos para verificar se existem zonas de sensibilidade durante os testes de pressão que lhe são aplicados. Normalmente não existe grande resposta de sensibilidade a este teste por parte dos cavalos, mas quando o há, deverá ser exercida uma pressão com a duração de 30 segundos sobre a região do casco que se mostrou sensível e o cavalo deverá sair de imediato a trote para verificar se a pressão aumentou a claudicação.

5.5 Testes de flexão

Os testes de flexão servem para colocar sobre pressão ou stress uma determinada região anatómica do membro durante um certo período de tempo, devendo logo após, o cavalo sair de imediato a trote. Cada teste de flexão deverá ser feito inicialmente no membro que se apresenta são e passando de seguida para o membro afectado pela claudicação. As articulações deverão ser flectidas aos pares, isto é, quando flectida uma articulação num membro a flexão no membro contra-lateral deverá corresponder á mesma articulação. Os testes de flexão deverão progredir no sentido distal/proximal para que os resultados sejam consistentes.

Os resultados destes testes podem ser interpretados como:

- Negativos: não foram verificadas alterações na claudicação.
- Ligeiramente positiva: é notado um ligeiro aumento da claudicação logo após a flexão e na saída a trote.
- Moderadamente positivo: é verificado um aumento da claudicação no percurso de afastamento em relação ao clínico, mas no percurso de volta não existe qualquer exibição de sintomas de claudicação.
- Severamente positivo: exhibe um marcado aumento da claudicação tanto no percurso de ida como de volta.

5.6 Diagnóstico de claudicação por meio de anestésias loco-regionais

A anestesia local de nervos (bloqueio nervoso) é efectuada com o objectivo de localizar a estrutura ou estruturas envolvidas na claudicação. São utilizados anestésicos locais (Mepivacaina ou Lidócaína) que provocam o bloqueio dos canais de cálcio resultando na inibição da condução nervosa. O protocolo inicia-se, após restritas medidas de assépsia, com a administração do anestésico nos nervos a nível do membro distal e progredindo no sentido proximal até que se verifique uma melhoria na claudicação e sejam localizadas a estrutura ou estruturas envolvidas na claudicação. Caso a melhoria da claudicação seja pouco conclusiva deverá se proceder á anestesia intra-articular da articulação suspeita.

Após feito o exame clínico e identificados os vários sinais clínicos que podem estar presentes em várias combinações, ou isoladamente e que se caracterizam por:

- Alteração da temperatura ou da cor da pele no local da articulação;
- Aumento da articulação devido à efusão do fluido sinovial, espessamento da membrana sinovial e da cápsula fibrosa, aumento dos tecidos periarticulares ou alargamento ósseo;
- Presença de dor durante a flexão articular;
- Crepitação associada à mobilidade;
- Diminuição da mobilidade articular.

(McIlwraith CW, 2002).

Feito o exame clínico o médico veterinário pode dispor de uma variedade de meios de diagnóstico para auxiliar o seu diagnóstico clínico e que são descritos a seguir.

6. Meios de diagnóstico

6.1 Raio X

O Raio X (Rx) é o primeiro exame complementar usado para identificar e diagnosticar lesões radiologicamente visíveis. As anomalias radiológicas normalmente observáveis num quadro de OA são:

- Osteófitos;
- Esclerose do osso subcondral;
- Perda da trama trabecular do osso;
- Diminuição do espaço articular;
- Distensão da cápsula articular;
- Edema dos tecidos periarticulares.

(Butler *et al*, 1993; May, 1996; McIlwraith CW, 1996; Dyson, 2003).

Os enteseófitos são neoformações ósseas ao nível das inserções tendinosas, ligamentares ou capsulares, que normalmente são originadas por um stress mecânico aplicado nessas estruturas. Quando presentes, não implica forçosamente que exista OA. No entanto, traduz uma instabilidade articular que predispõe futuramente ao surgimento de OA (Dyson, 2003).

Além da informação anatomopatológica, o Rx permite uma avaliação das várias estruturas da articulação devido ao uso de planos de angulação articular e congruência. Podem ser efectuadas radiografias de stress de forma a avaliar a estabilidade articular e para identificar reduções localizadas na espessura da cartilagem articular. O Rx de contraste tem vindo a ser utilizado com menor frequência desde a adopção do uso da ultra-sonografia (Denoix JM, 1996).

Contrariamente a outras técnicas tais como a ressonância magnética e a tomografia computadorizada, a maioria das articulações podem ser examinadas por meio de Rx, incluindo as articulações proximais e articulações intervertebrais (Denoix JM, Audigié F, 2004).

Com o Rx computadorizado e digital existe uma melhoria na diferenciação dos tecidos moles (Roberts GD *et al*, 2001). A manipulação dos parâmetros da densidade e contraste permite fazer uma melhor avaliação das diferentes estruturas anatómicas da área examinada. Pequenas estruturas, tais como o espaço articular, podem ser aumentadas e directamente medidas, de forma relativamente fácil (Denoix JM, Audigié F, 2004).

Apesar do desenvolvimento de novos métodos de imagiologia, o Rx continua a ser essencial na gestão do cavalo de desporto. Grande parte da avaliação dos quatro membros,

dorso e pescoço pode ser feita de uma forma fácil, permitindo a detecção clínica ou sub-clínica da OA ou lesões ósseas (figura 3).

Figura 3. Imagem radiográfica. Vista latero-medial da extremidade distal. Remodelação óssea do bordo dorsal da falange intermédia (P2) da falange distal (P3) (Ann.Méd.Vét., 2006)



6.2 Ecografia

A ecografia é um procedimento imagiológico não invasivo, eficaz na exploração dos tecidos intra e periarticulares. Fornece informações preciosas sobre as alterações patológicas da membrana sinovial, da cápsula articular, dos ligamentos articulares e periarticulares e da cartilagem mais próxima do osso subcondral (Caron, 2003; Denoix, 1996; McIlwraith CW, 1996; Redding, 2001; Desmaizieres e Cauvin, 2005) (Figura 4).

Através da ecografia podem ser observadas as modificações de detalhe, de ecogeneidade e arquitectura das estruturas. A ecografia permite colocar em evidência uma degenerescência inicial da cartilagem articular superficial, bem como a medição da espessura da cartilagem (Toyra *et al*, 2002).

A ecografia apresenta várias limitações em relação ao Rx, uma vez que nem todas as regiões anatómicas são de fácil acesso, sendo difícil obter uma leitura por meio desta. Estas limitações podem ser, de certa forma, ultrapassadas através da manipulação das articulações (Denoix, 1996). No entanto, a ecografia permite detectar mais precocemente as remodelações periarticulares e os osteófitos que o Rx.

Figura 4. Imagem ecográfica obtida da face dorsal do boleto (1=pele, 2=cápsula articular, 3=plica sinovial dorsal, 4=côndilo metacarpiano) (Ann.Méd.Vét., 2006).



Sinais de OA observados por meio do exame ecográfico:

- Diagnóstico da sinovite;
- A membrana sinovial aparece hiperecogénica;
- Visualizar as vilosidades sinoviais;
- Visualizar osteófitos marginais;
- Diagnóstico de OCD na articulação femoropatelar.

6.3 Artroscopia

Desde a década de 80 que a artroscopia se tornou uma ferramenta importante no diagnóstico e tratamento da patologia ortopédica de muitos espaços sinoviais do cavalo (Walmsley JP, 2004). A artroscopia é um meio de diagnóstico que permite detectar objectivamente uma lesão numa fase inicial, tanto a nível da cartilagem articular como a nível da membrana sinovial (Brommer *et al*, 2004) (Figura 5).

É uma técnica que apresenta inúmeras vantagens, tais como (McIlwraith CW, 2005):

- Uma articulação individual pode ser examinada com precisão, através de uma pequena incisão, fazer a avaliação de numerosas lesões bem como o reconhecimento de novas situações, que não são detectadas por meio do Rx;
- Podem fazer-se todos os tipos de manipulações cirúrgicas através da incisão e debaixo da visualização artroscópica. O uso desta técnica cirúrgica é menos traumático e doloroso e fornece imensas vantagens estéticas e funcionais;
- Permite uma diminuição do tempo de convalescença, com um rápido retorno ao trabalho e aumento das performances. Apresenta uma notável vantagem na gestão dos problemas articulares dos equinos. Provocou um decréscimo ao nível das terapias paliativas bem como o número de articulações que se encontravam permanentemente comprometidas.

A artroscopia tem como principal desvantagem o facto de exigir uma anestesia geral.

Figura 5. Imagem artroscópica da articulação do boleto (condilo medial), com sinovite crónica (Ann.Méd.Vét., 2006).



Sinais de OA observados por meio da artroscopia:

- Observação directa da capsulite/sinovite;
- Fibrilhação da cartilagem articular;
- Linhas de desgaste na cartilagem articular;
- Lesões a nível dos ligamentos responsáveis por estabilizar a articulação;
- Em algumas situações, visualizar o osso subcondral.

6.4 Ressonância Magnética

Esta técnica é baseada na análise das propriedades magnéticas dos tecidos (Denoix JM e Audigiet, 2004). As máquinas com elevado campo magnético fornecem imagens mais rapidamente e com melhor definição do que as máquinas com baixo campo magnético (Denoix JM e Audigiet, 2004).

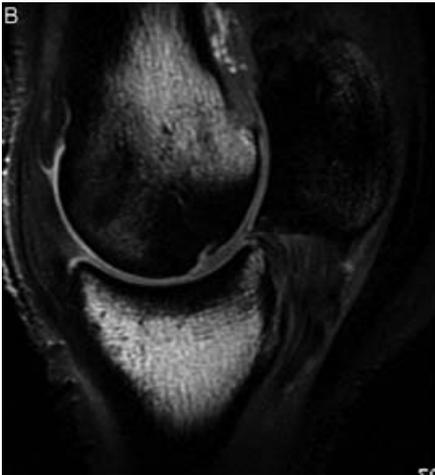
A Ressonância Magnética fornece, de maneira não invasiva, imagens de alta resolução e tridimensionais, de todas as estruturas articulares (Caron, 2003). A interpretação das imagens obtidas necessita de um perfeito conhecimento anatómico das estruturas (Whitton *et al*, 2003) (Figura 6).

A Ressonância Magnética é o melhor meio de avaliação da geometria articular. Foi demonstrada a sua capacidade para quantificar as propriedades da matriz da cartilagem articular, usando a optimização do contraste (Bashir A *et al*, 1997). Kawcak *et al*, (2001) também usou a Ressonância Magnética para avaliar o efeito do exercício no osso subcondral do cavalo e descobriu que podia visualizar-se a lesão osteocondral, incluindo pequenos fragmentos. Recentemente, surgiram relatórios do uso clínico da Ressonância Magnética (campo de alta força) em cavalos anestesiados para diagnosticar alterações específicas nas extremidades distais do membro (Dyson S *et al*, 2005; Scheneider R, 2004).

Também foi dado a conhecer um documento sobre a utilização da Ressonância Magnética com um campo de baixa intensidade para obter imagens do membro distal (Mair TS *et al*, 2005).

As limitações da Ressonância Magnética são inerentes às regiões do corpo, que podem ser colocadas dentro do campo magnético. As regiões axiais situadas caudalmente à 4ª e 5ª vértebras cervicais e as regiões proximais do membro do cavalo adulto não podem ser examinadas (Whitton *et al*, 2003).

Figura 6. Ressonância magnética do joelho (AAEP Proceedings, 2005).



Sinais de OA observados por meio da ressonância magnética:

- Visualização de alterações na cápsula articular;
- Lesões nos ligamentos que estabilizam a articulação;
- Degenerescência da cartilagem articular;
- Diagnóstico de quistos no osso subcondral.

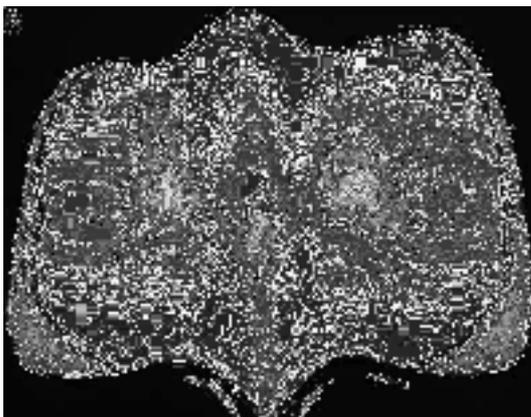
6.5 Tomografia computadorizada

Na tomografia computadorizada, a imagem é obtida por meio de um feixe de Rx que atravessa a área anatômica a ser examinada e pela quantificação desses Rx por uma série de detectores (André M *et al*, 1996; Tucker *et al*, 2001).

Permite a visualização da área de interesse em três dimensões (3D) e determinar os padrões de densidade. Os padrões de densidade óssea podem ser determinados pela modelação tridimensional das imagens da Tomografia computadorizada, o que permite fazer a avaliação tridimensional da articulação em qualquer plano (McIlwraith CW, 2005) (Figura 7).

A tomografia computadorizada tem as mesmas limitações anatômicas que a ressonância magnética, exigindo também uma anestesia geral.

Figura 7. Tomografia computadorizada dos condilos do 3º osso metacarpiano (AAEP Proceedings, 2005).



Sinais de OA observados por meio da tomografia computadorizada:

- Diagnóstico de fracturas intra-articulares não diagnosticadas por meio do Rx;
- Esclerose do osso subcondral induzida pelo stress;
- Alteração nos contornos ósseos;
- Diagnóstico de quistos no osso subcondral.

6.6 Cintigrafia nuclear

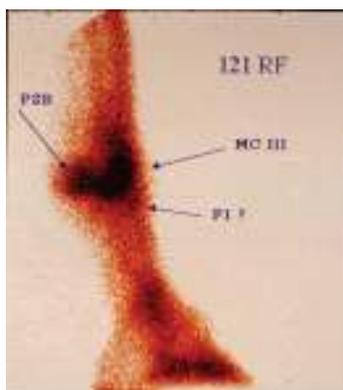
A cintigrafia nuclear caracteriza-se pela detecção de moléculas de polifosfonato, marcadas com tecnécio em zonas com elevada remodelação óssea (Ueltschi G, 1997). O rádio – isótopo liga-se aos cristais de hidroxapatite do osso recém-formado. A detecção da actividade radioactiva no osso é feita por meio de uma câmara de raios gama. A cintigrafia nuclear pode ser utilizada em muitas situações clínicas mas é, normalmente, utilizada em situações de:

- Exame corporal completo (“check-up locomotor”) em cavalos que não apresentam quaisquer sintomas de claudicação mas têm desempenhos desportivos baixos;
- No diagnóstico de claudicações específicas, que não apresentam sinais de alteração radiológica através da deposição de rádio-isótopos em locais onde existe um aumento do metabolismo ósseo.

A cintigrafia nuclear é indicada no diagnóstico de múltiplos locais de dor e identificação de lesões osteoarticulares no dorso e pélvis (Denoix JM e Audigie F, 2004).

Trata-se de um meio de diagnóstico com elevada sensibilidade mas com pouca especificidade.

Figura 8. Cintigrafia nuclear da articulação metacarpofalângica (AAEP Proceedings, 2005).



6.7 Análise do líquido sinovial

A cor, transparência, volume e viscosidade são parâmetros que devem ser logo avaliados após a artrocentese. O fluido sinovial obtido de uma articulação normal apresenta-se transparente, com uma coloração amarela transparente e isento de partículas. A presença de uma ligeira coloração vermelha no líquido sinovial é indicativo de trauma ou sangramento causado pela agulha durante a artrocentese. A presença de líquido sinovial tingido com uma cor âmbar pode ser devido à existência de uma lesão articular crônica. A presença de líquido sinovial pouco claro, turvo ou amarelo escuro é devido à inflamação articular e a presença de matérias purulentas indica a existência de inflamação serofibrinosa que normalmente está associada à artrite séptica.

A viscosidade está directamente relacionada com a quantidade e qualidade do ácido hialurônico secretado pela membrana sinovial (Orsini JA, Divers TJ, 2003). A diminuição da viscosidade tem sido atribuída a uma concentração reduzida ou despolimerização do ácido hialurônico sinovial (Caron JP, 2003).

A avaliação da quantidade, do tipo e do estado de degradação dos glóbulos brancos é muito importante para caracterizar a inflamação.

O valor das proteínas totais é importante para avaliar o grau de inflamação.

Por outro lado, a concentração de glicose no fluido sinovial é comparada com a concentração que existe no soro. Se estiver comparativamente mais baixa presume-se que seja devido à presença de células inflamatórias e bactérias no fluido sinovial (Orsini JA, Divers TJ, 2003).

Tabela 2. Citologia do fluido sinovial (Diagnosis and Management of lameness in the horse, 2003) – adaptada.

Citologia do fluido sinovial para várias condições clínicas e diagnóstico ou manipulações terapêuticas									
Parâmetros	Normal	Sinovite moderada (OCD)	Osteoartrite	Artrite infecciosa	Artrocentese	Solução de eletrólitos	Anestésicos locais	Gentamicina	DMSO 10%
Leucócitos totais (por μ l)	50-500	20-250	$\leq 1 \times 10^3$	$20-200 \times 10^3$	$1-4 \times 10^3$	$6-45 \times 10^3$	$2-10 \times 10^3$		$8-40 \times 10^3$
Neutrófilos (%)	< 10	< 10	< 15	> 90	50	80	60	50	> 50
PMN (%)	> 90	> 90	> 85	< 10	50	20	40	50	< 50
Proteínas totais (g/dl)	0,8 - 2,5	0,8 - 3,0	0,8 - 3,5	4,0 - 8,0+	1,5 - 2,5	3,0 - 4,0	2,5 - 40	4,5 - 6,0	2,5 - 4,0

6.8 Diagnóstico laboratorial da OA por meio de biomarcadores

Os termos biomarcador, marcador bioquímico e marcador molecular têm vindo a ser usados para descrever os indicadores directos ou indirectos da renovação músculo-esquelética (Billinghurst RC, 2003). Estes marcadores são, normalmente, moléculas que são produtos ou produtos secundários do metabolismo do sistema músculo-esquelético. Na doença articular, estas moléculas podem ser libertadas no fluido sinovial, provenientes da cartilagem articular, dos meniscos, dos ligamentos ou da membrana sinovial. Se existe participação do osso subcondral adjacente, as moléculas do tecido ósseo são lançadas na corrente sanguínea. Os biomarcadores podem ser usados para clarificar o processo fisiopatológico da articulação, fazer o diagnóstico diferencial entre articulações afectadas e não afectadas, distinguir o grau de degradação da cartilagem articular e monitorizar a resposta à terapêutica (McIlwraith CW, 2005).

Os biomarcadores directos são originados, principalmente, a partir de estruturas cartilaginosas e fornecem informações específicas acerca da alteração na matriz da cartilagem e no anabolismo ou catabolismo (Thonar EJ – MA *et al*, 1999).

6.8.1 Biomarcadores directos e individuais do metabolismo da cartilagem

- Biomarcadores do processo anabólico: O propeptido carboxi-terminal do colagénio tipo II (CP II) é útil na avaliação da síntese de colagénio do tipo II. Embora as concentrações do CP II não sejam altas nas amostras do fluido sinovial de articulações com fragmentação osteocondral, as suas concentrações são notavelmente altas no soro de cavalos com fragmentação osteocondral (Frisbie DD *et al*, 1999). Este tipo de biomarcadores contribui para identificar cavalos com lesão osteocondral.
- Biomarcadores do processo catabólico: A avaliação da degradação do colagénio tipo II com biomarcadores, provou ser benéfica na monitorização da OA e OCD no

cavalo. Foram desenvolvidos anticorpos para identificar fragmentos de colagénio que foram divididos e/ou desnaturados, expondo regiões da molécula antes inacessíveis (neo epitopos). Usando estes anticorpos, foram demonstrados aumentos consideráveis de degradação do colagénio tipo II nas concentrações do fluido sinovial e nas amostras de soro do cavalo, cão e coelho, onde foi induzida experimentalmente a OA (Billinghamurst *et al*, 1997).

Outros biomarcadores têm sido avaliados no cavalo, tais como sulfato de queratina (KS) e a proteína oligomérica da cartilagem (COMP). A COMP é uma proteína não colageneia que faz parte da estrutura da cartilagem articular. É produzida pelos sinovócitos na OA e pode ser útil como marcador da sinovite.

6.8.2 Biomarcadores directos e individuais do metabolismo ósseo

- Biomarcadores do processo anabólico: A osteocalcina é uma proteína não colagénica associada à renovação óssea. Pode ser feito o seu doseamento no fluido sinovial ou no soro. Porém a osteocalcina que está dentro da articulação poderá derivar da circulação sistémica (Salisbury e Sharif, 1997; McIlwraith CW *et al*, 2005). A osteocalcina diminui com a idade (Carstanjen *et al*, 2003).

A fosfatase alcalina específica do osso (BAP) tem igualmente um papel importante na formação óssea. É expressa ao nível da superfície celular dos osteoblastos, podendo ser doseada no soro e líquido sinovial. Estudos efectuados sugerem que o metabolismo do osso subondral tem influência na patogenia da OA (McIlwraith CW, 2005).

- Biomarcadores do processo catabólico: Fragmentos de telopeptidos de colagénio tipo I não helicoidal (ICTP) foram avaliados como marcadores da reabsorção óssea no Homem (Cortet B *et al*, 1997; Garnero P *et al*, 1999). Também os telopeptidos C do colagénio tipo I (CTX) podem vir a ser úteis como marcadores de reabsorção óssea (Frisbie DD, 2003).

A sialoproteína óssea (BSP) é uma proteína específica do tecido ósseo adulto do Homem, encontrando-se em maiores concentrações ao nível a interface osso-cartilagem (McIlwraith CW, 2005). No cavalo, a BSP é igualmente encontrada ao nível da mesma interface, nos que apresentam lesões ósseas cartilaginosas (Ekman *et al*, 2005).

A deoxipiridinolina (DPYR) é também um marcador da reabsorção óssea, que pode ser medida na urina e é associado à OA no Homem (Pundzi *et al*, 2005).

Um dos principais objectivos do estudo dos biomarcadores é poder ser feito o diagnóstico antecipado da doença do osso subcondral, evitando assim a ocorrência de fracturas.

7. Tratamento médico da doença articular

Os principais objectivos da terapêutica são:

- O tratamento da sinovite aguda, associado ou não, à capsulite;
- Fazer voltar a articulação ao seu estado normal, o mais rapidamente possível;
- Aliviar o paciente da dor, para que este volte tão depressa quanto possível ao trabalho.

O impedimento da ocorrência de sinovite e capsulite é importante, uma vez que evita que os produtos da inflamação comprometam a cartilagem articular, levando ao aparecimento de OA (McIlwraith CW, 2005).

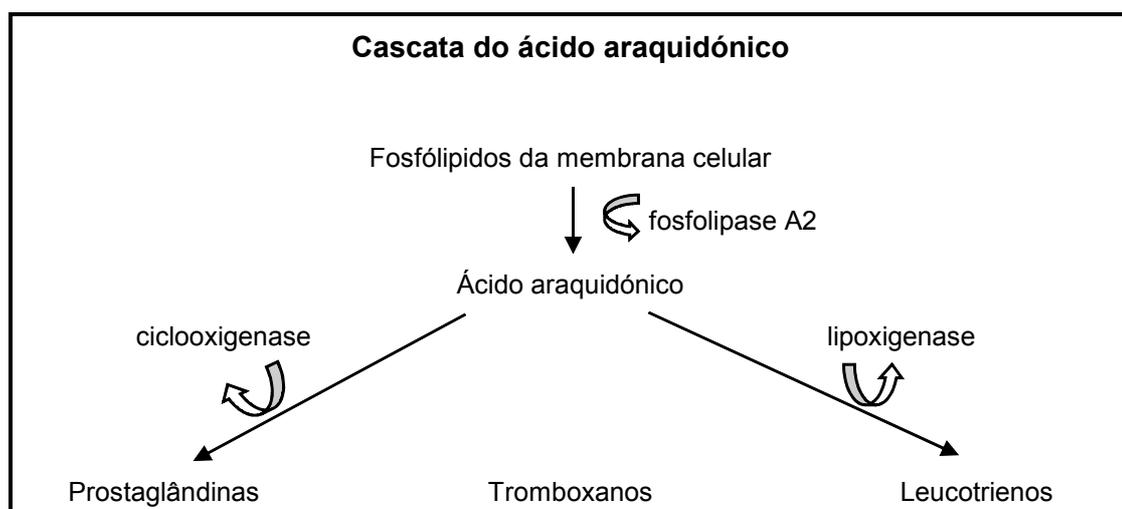
7.1 Anti-inflamatórios não esteróides

A principal acção dos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) é a inibição da ciclooxigenase (COX), a primeira de uma série de enzimas responsáveis pela conversão do ácido araquidónico em prostanglandinas (Figura 9).

Existem duas formas importantes de COX:

- A COX1 é responsável pela manutenção da homeostasia atribuída à PGE2 (a nível gastro-intestinal e renal), sendo o seu papel de menor importância na cascata da inflamação;
- A COX2 é responsável pela elevação dos níveis de PG em situações inflamatórias, especialmente as levadas a cabo por macrófagos e sinoviócitos (Caron JP e Genovese, 2003; McIlwraith CW, 2005).

Figura 9. Cascata do ácido araquidónico (Diagnosis and Management of lameness in the horse, 2003) – adaptada.



O alívio da dor por parte dos AINEs é principalmente mas não exclusivamente devido à inibição da COX. As PG só produzem dor quando presentes em grandes quantidades (Clark JO e Clark TP, 1999). A PGE2 sensibiliza as terminações dos nervos periféricos aos estímulos mecânicos e amplifica a sensibilidade dos receptores da dor por meio de outros mediadores inflamatórios (bradicinina e histamina), os quais actuam como substâncias algésicas. (Wyke B, 1978; Bonica JJ *et al*, 1990).

A fenilbutazona é o AINEs mais popular e mais usado em cavalos, uma vez que apresenta uma eficácia clínica mais favorável comparativamente com os outros AINEs (Owen JG *et al*, 1996). Existem outros AINEs, tais como: flunixinina meglumina, naproxeno, cetoprofeno e carprofeno, para os quais a farmacologia básica no cavalo foi revista (Lees P *et al*, 1990; May SA *et al*, 1996) (Tabela 3).

Tabela 3. Anti-inflamatórios não esteróides utilizados no tratamento da dor músculo-esquelética (Diagnosis and Management of lameness in the horse, 2003) – adaptada.

Anti-inflamatórios não esteróides usados no tratamento da dor músculo-esquelética	
Nome genérico	Dose recomendada (mg/kg)
Fenilbutazona	4,4 bid (IV.PO)
Carprofeno	0,7 SID (IV)
Flunixinina meglumina	1,1 por dia, durante 5 dias (IV, IM, PO)
Naproxeno	10 sid até 14 dias (PO)
Cetoprofeno	2,2 sid (IV)

7.2 Corticosteróides

Os corticosteróides são os agentes anti-inflamatórios mais potentes usados no tratamento da OA. Normalmente, são injectados directamente na articulação afectada, deprimindo numerosos processos inflamatórios, tais como a dilatação capilar e a marginação, migração e acumulação de células inflamatórias, impedindo assim a libertação de enzimas, citocinas e outros mediadores inflamatórios (Trotter GW, 1996; Gray RG *et al*, 1981).

Os corticosteróides inibem a produção de PGE2, através da inibição da fosfolipase A2 e COX2 (mas não a COX1) (Masferrer JC, 1994). A consequência da inibição do metabolismo do ácido araquidónico é uma rápida e pronunciada redução da dor.

Existem várias formulações de corticosteróides para administração intra-articular (IA), nomeadamente a metilprednisolona, a betametasona e a triamcinolona, que são as mais utilizadas em medicina veterinária (McIlwraith CW, 2005) (Tabela 4). Apesar dos efeitos

benéficos na redução da inflamação e da sua acção na degradação dos mediadores inflamatórios libertados pelas células, é preciso também avaliar os seus efeitos secundários ao nível da cartilagem, quando é considerado o seu uso numa articulação inflamada (Moore *et al*, 2004). A administração de altas concentrações repetidamente de corticosteróides promove a inibição da síntese de proteoglicanos e tem uma acção negativa ao nível da estrutura do colagénio da cartilagem articular (Chunekamrai *et al*, 1989; Oegema TRJ *et al*, 1981).

Um estudo de 1998 mostrou que a administração de betametasona e triamcinolona nas articulações com lesões induzidas na cartilagem, seguida de exercício, não causou qualquer aumento nos danos da cartilagem, comparativamente com o grupo de controle (Foland JW *et al*, 1994; Kawcak *et al*, 1998). O agravamento das lesões da cartilagem articular em cavalos sujeitos a exercício intenso não é verificado quando são utilizadas baixas doses de corticosteróides, como a betametasona e a triamcinolona.

O uso repetido de corticosteróides pode levar ao aparecimento de uma artropatia por esteróides, que se caracteriza num aumento da taxa de lesão articular, numa evidência radiográfica de severa doença degenerativa articular, num aumento da articulação devido à distensão da cápsula e à formação de novo osso osteofítico e na diminuição da mobilidade articular (Moore *et al*, 2004). Após a administração de corticosteróides em articulações lesionadas, é necessário que exista um período de descanso para que o ácido hialurónico retome os seus níveis normais (Moore *et al*, 2004).

Tabela 4: Suspensões de corticosteróides IA (Diagnosis and Management of lameness in the horse, 2003) – adaptada.

Suspensões de corticoesteróides usados intra-articularmente			
Costicosteróide	Concentração (mg/ml)	Dose (mg)	Potência relativa à hidrocortisona
Betametasona	6	3-18	30
Triamcinolona	6	6-18	5
Metilprednisolona	40	40-120	5

7.3 Hialuronato de sódio

O uso de hialuronato de sódio (HA) no tratamento da doença articular no cavalo foi descrito pela primeira vez em 1970 (Rydell NV *et al*, 1970). Um estudo utilizando um modelo com fractura osteocondral bilateral mostrou que a administração IA de HA tinha um efeito protector na cartilagem articular e reduzia o grau de claudicação (Moore *et al*, 2004). Vários

estudos *in vivo* e *in vitro* mostraram que o HA tinha um efeito protector contra a IL-1 e as PG e inibia os radicais livres de oxigénio. No entanto, a capacidade para inibir as MMP é questionável (Lynch TM *et al*, 1998; Clegg PD *et al*, 1998).

Mcllwraith CW (2005) tem a opinião clínica de que a utilização de HA isoladamente é inútil no tratamento da sinovite ligeira e moderada, sendo necessário adicionar corticosteróides para que a terapia com HA seja efectiva no tratamento da doença articular.

Um estudo em que o HA foi administrado por via intravenosa (IV) mostrou que havia uma acentuada melhoria na claudicação, uma diminuição na concentração de PGE2 e proteínas totais no líquido sinovial, bem como uma diminuição da hiperémia ao nível da membrana sinovial e infiltração celular (Kawcak CE, *et al*, 1997).

7.4 Glicosaminoglicanos polisulfatados

O uso de glicosaminoglicanos polisulfatados (PSGAGs) tem como principal objectivo prevenir, retardar ou reverter lesões morfológicas da cartilagem bem como a sua degeneração na OA. O principal glicosaminoglicano identificado nos PSGAGs é o sulfato de condroitina (Mcllwraith CW, 2005). Os PSGAGs apresentam propriedades condro-protectoras, o que torna o seu uso preferível quando se está perante uma situação de sinovite aguda, associada à lesão da cartilagem (Moore *et al*, 2004).

7.5 Pentosan polifosfato

Um trabalho recente mostrou que o uso de pentosan polifosfato (PPS) provocava uma diminuição da fibrilhação da cartilagem articular e têm uma tendência para manter a normal aparência histológica da cartilagem articular. Também mostrou uma melhoria noutros parâmetros, como o grau de claudicação, a dor à flexão articular, a concentração das proteínas totais no fluido sinovial e a degradação do colagénico (Moore *et al*, 2004).

7.6 Ácido tiludrónico (Tildren ®)

O ácido tiludrónico é uma substância activa pertencente à classe dos bisfosfonatos que são fármacos inibidores da reabsorção óssea (Russel, 2007). Os bisfosfonatos inibem a reabsorção óssea através da sua acção sobre os osteoclastos (Boonekamp *et al*, 1986). O ácido tiludrónico ajuda a regular a remodelação óssea nas situações em que ocorre excessiva reabsorção óssea.

É indicado no tratamento da síndrome navicular e de osteoartrose ao nível das articulações inter-társica distal e tarso-metatarsica (Gray *et al* 2002).

7.7 Novas terapias para a OA

7.7.1 Terapia por meio de ondas de choque

Foi efectuado um estudo onde foram utilizados 24 cavalos, sendo a OA induzida, e utilizados vários tipos de tratamentos médicos tais como corticosteróides IA e hialuronan por via intra-vascular, o PPS por via intra-muscular e ondas de choque. Esse estudo mostrou que no grupo onde foi utilizada a terapia com ondas de choque ocorria uma melhoria da claudicação, bem como uma diminuição significativa da sinovite e da concentração de proteínas totais. A diminuição destes parâmetros permitiu verificar alguma eficácia das ondas de choque no tratamento da OA, principalmente ao nível dos tecidos moles que compõem a articulação.

Este estudo também permitiu verificar a eficácia do tratamento da OA com ondas de choque, através da redução clínica da claudicação e sinovite. No entanto, não foram verificadas quaisquer melhorias ao nível da progressão histológica da artrite, sendo portanto considerada necessária a combinação desta terapia com agentes condro-protectores (Frisbie DD *et al*, 2004).

7.7.2 Células estaminais mesenquimatosas

As células estaminais mesenquimatosas apresentam uma grande capacidade para regenerar tecidos sem a formação de tecido de cicatrização, que normalmente está associado ao processo de recuperação. Os protocolos mais usados na medicina equina utilizam células adultas versus células embrionárias. As células estaminais adultas são obtidas a partir de uma fonte pós-natal.

Recentemente, foram demonstradas várias fontes de células estaminais, tais como: músculo, cartilagem e tecido adiposo. No entanto, a medula óssea continua a ser o “gold standard” como fonte de células estaminais.

Segundo um trabalho laboratorial desenvolvido por Frisbie (2007), verificou-se que havia um menor potencial condrogénico das células estaminais, derivadas do tecido adiposo em relação às células estaminais provenientes da medula óssea.

Contrariamente, um estudo realizado por Murphy num modelo de estudo equino, que se caracterizou por promover uma instabilidade articular, com o conseqüente surgimento de OA, foi feito um estudo em que a OA era unicamente mediada por enzimas e partículas. Tanto os cavalos que receberam o tratamento articular com células estaminais provenientes da medula óssea como os que receberam o tratamento com células estaminais proveniente do tecido adiposo, não mostraram melhorias significativas. No entanto, foi verificado que os

cavalos tratados com células provenientes da medula óssea apresentavam uma redução significativa nos níveis de PGE2 no líquido sinovial.

Segundo este estudo, as células estaminais mesenquimatosas por si só têm pouca capacidade para contrariar a progressão da OA, mediada pela degradação enzimática durante a fase aguda, não sendo portanto indicado para o tratamento dos casos clínicos de OA aguda (Frisbie DD *et al*, 2006).

7.7.3 Terapia genética

A terapia genética consiste na produção de uma proteína antagonista dos receptores da IL-1 (IRAP) que tem como função ligar-se aos receptores da IL -1, impedindo assim a interacção da IL-1 com o seu receptor. Como a IL-1 tem um papel importante na cascata inflamatória, causando sinovite e dor articular, ao bloquear esta interacção o IRAP pode diminuir a dor e a inflamação articular criando-se condições para uma recuperação da funcionalidade articular de uma forma mais rápida e eficaz.

O potencial valor da terapia genética no tratamento da doença articular é, em parte, baseado nas limitações da terapia tradicional, a qual tem sido parcialmente ineficaz no que se refere em fazer penetrar directamente na articulação os agentes terapêuticos, quando estes não são administrados por via IV (Levick JR, 1984). Na terapia tradicional, o tempo de semi-vida da maioria dos agentes administrados por via IA é curta, sendo necessárias frequentes administrações IAs para sustentar a actividade biológica do fármaco por longos períodos de tratamento.

Todas estas condicionantes da terapia tradicional podem vir a ser contornadas com o uso da terapia genética. A terapia genética fornece uma excelente alternativa em relação à terapia tradicional, uma vez que com uma única administração de uma proteína antagonista dos receptores da IL-1(IRAP) IA na articulação afectada, pode resultar na produção de uma proteína terapêutica específica, por um longo período de tempo (Otani K *et al*, 1996).

Já foi mostrado que as citocinas tais como a IL-1 e o TNF- α regulam a produção de MMP por parte dos sinoviócitos e condrócitos, sendo em grande parte responsáveis pela progressão da doença articular (Arend WP *et al*, 1990; Wood DD *et al*, 1996). Este tipo de informação realça a importância do uso terapêutico dos inibidores das citocinas bem como dos agentes modeladores. Ensaio clínicos onde foram usados agentes modeladores com formas proteicas de citocinas, tais como formas solúveis de receptores e anticorpos monoclonais contra as citocinas, mostraram vantagens terapêuticas significativas (Campion GV, 1994; Goodwin RG *et al*, 1991; Lewthwaite J *et al*, 1994; Schall TJ *et al*, 1990; Wood DD *et al*, 1996).

Um trabalho de cooperação entre vários departamentos médicos Americanos foi bem sucedido no tratamento da doença articular no cavalo através da terapia genética. O primeiro passo consistiu na identificação e sequenciação do gene codificado para os antagonistas dos receptores da IL-1 equina (Howard RD *et al*, 1998). A demonstração da experimentação principal começou com a expressão *in vitro* de uma proteína antagonista dos receptores da IL-1 equina, seguindo-se a transferência de genes cujas sequências contêm o antagonista dos receptores da IL-1 equina para uma cultura de sinoviócitos, usando um adenovírus como vector (Frisbie DD *et al*, 2000). Após ter sido feita a confirmação de que o vector conseguia infectar os sinoviócitos equinos e produzir antagonistas dos receptores da IL-1, com actividade biológica, foi feita uma inoculação da dose *in vivo*. Foi usado o mesmo adenovírus como vector para transportar o gene com o antagonista dos receptores da IL-1 equina (Ad-EqIL-1Ra) e também foi determinada a concentração óptima do vector para que ocorresse um pico na concentração e duração da expressão da proteína antagonista dos receptores da IL-1 (IL-1 Ra). Esta dose também não apresentava qualquer tipo de efeitos secundários.

Foi também usado um modelo experimental de OA equina de forma a avaliar o potencial desta terapia (Frisbie DD *et al*, 1997 e 1998). Os resultados da terapia genética usando a Ad-EqIL-1Ra mostraram que os cavalos que foram sujeitos a esta terapia apresentavam um grau de claudicação significativamente menor, uma menor efusão sinovial e uma diminuição da gravidade das lesões. A avaliação microscópica e bioquímica da cartilagem articular mostrou também uma melhoria significativa quando comparadas com as que receberam tratamento com placebo. Por fim, não foram detectados quaisquer efeitos secundários com o tratamento de transferência de genes na articulação.

Apesar da terapia genética ainda necessitar de mais trabalho para melhorar a sua eficácia, esta técnica pode vir a revolucionar o tratamento da artrite equina num futuro próximo.

8. Casos clínicos

A abordagem clínica dos casos começou com um exame físico, seguindo-se uma visualização dos animais em posição estática ao longe e ao perto, de forma a verificar possíveis alterações na conformação, de postura e assimetrias. Foram palpadas todas as estruturas dos membros no sentido distal/proximal bem como as estruturas ao nível da cabeça, pescoço, dorso e garupa. Seguiu-se o exame dinâmico, com a observação dos pacientes a passo e trote em linha recta e a trote em círculo. Também foram feitos testes de flexão, anestésias locais (ao nível dos nervos e articulações) e exames complementares de diagnóstico (Rx).

8.1 Caso clínico 1

8.1.1 Exame clínico

8.1.1.1 História progressa

Cavalo com 6 anos, de lazer, apresentou-se na clínica de Sto. Estêvão para ser examinado. Segundo o proprietário, o cavalo apresentava uma grande claudicação, uma vez que apoiava muito pouco o membro posterior direito no chão.

8.1.1.2 Observação clínica com o cavalo estático

O exame visual revelou a ausência de assimetrias, uma boa conformação corporal mas com a alteração da postura do membro posterior direito, que se encontrava com pinça apoiada no chão e com supressão do peso no talão.

A palpação das estruturas dos membros distais apresentou-se normal.

8.1.1.3 Exame dinâmico do cavalo

Neste exame o cavalo só foi visto no andamento de passo e em linha recta, uma vez que apresentava algumas dificuldades de locomoção o exame em círculo para a esquerda e direita seria muito doloroso e a observação por si só era esclarecedora.

Segundo a tabela da AAEP (Tabela 1), esta claudicação seria de grau 4.

8.1.1.4 Manipulação do casco

Foi feita a compressão do casco por meio de uma pinça de cascos, não revelando qualquer reacção de sensibilidade por parte do cavalo.

8.1.1.5 Testes de flexão

Foram feitos testes de flexão nas articulações metatarso-falângicas com saída a passo em linha recta, não revelando aumento do grau de claudicação. A flexão da articulação tíbio-társica revelou-se severamente positiva, tanto no percurso de ida como no de volta.

8.1.1.6 Diagnóstico de claudicação por meio de anestésias loco-regionais

Foi feita a anestesia progressiva com lidocaína dos nervos plantar digital, lateral e medial, e dos nervos plantar metatársico, lateral e medial, insensibilizando a zona da articulação metatarso-falângica, das articulações interfalângicas proximais e distais, e estruturas do casco.

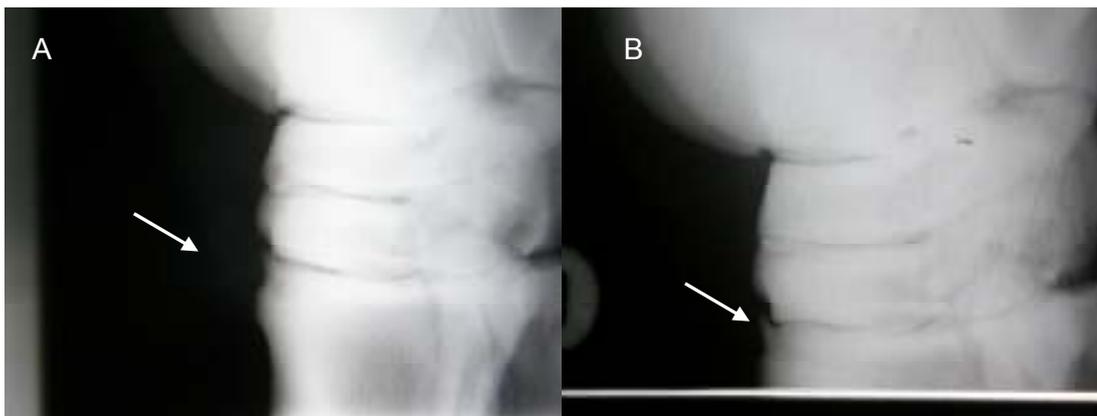
O resultado da anestesia revelou-se negativo, excluindo a hipótese de a dor ter origem nas estruturas distais ao local do bloqueio.

Foi também feita a anestesia do nervo tibial e dos nervos fibulares superficial e profundo, insensibilizando a todas a estruturas que se situam distalmente em relação aos pontos de infiltração. O resultado da anestesia revelou-se positivo, com uma acentuada melhoria na claudicação, indicando que a dor tinha origem no tarso.

8.1.2 Exame radiológico

Na projecção lateromedial foi observada a presença de um osteófito na articulação tarsometatársica (curvilhão) ao nível da zona dorso-proximal do 3º osso metatársico do membro posterior direito (figura 10).

Figura 10 A e B. Osteófito



8.1.3 Tratamento

Foi feito um tratamento, aplicando 10ml de uma solução contendo 5mg/ml de ácido tiludrónico (Tildren ®) IV, durante dez dias, com o objectivo de evitar a ocorrência de remodelação óssea.

Foi recomendado que o cavalo ficasse confinado na boxe durante uma semana. Posteriormente, deveria ser passeado a passo, à mão, durante cerca de quinze dias.

8.1.4 Evolução

Após os vinte e um dias, o cavalo foi reexaminado e apresentava uma redução significativa da dor que se traduziu numa claudicação praticamente imperceptível.

8.2 Caso clínico 2

8.2.1 Exame clínico

8.2.1.1 História pregressa

Um cavalo de 12 anos, com aptidão de toureio, foi examinado na clínica veterinária de Sto. Estêvão, tendo o dono relatado que o cavalo apresentava dificuldade em se encurvar, com diminuição do desempenho durante o trabalho de preparação para a prática do toureio.

8.2.1.2 Observação clínica com o cavalo estático

O exame visual revelou ausência de assimetrias, uma boa conformação corporal e sem alterações de postura. A palpação das estruturas dos membros distais mostrou-se normal, excepto a palpação da articulação do boleto do membro anterior direito, que apresentava distensão, diminuição da consistência e aumento da temperatura.

8.2.1.3 Exame dinâmico do cavalo

Inicialmente o cavalo começou por ser visto no andamento de passo em linha recta, seguindo-se o andamento de trote também em linha recta e, posteriormente, em círculo a trote para a direita e para a esquerda.

De acordo com a tabela da AAEP (Tabela 1), esta claudicação foi classificada de grau 3.

8.2.1.4 Manipulação do casco

Foi utilizada a pinça de cascos para efectuar pressão a nível do casco, não revelando qualquer reacção de sensibilidade.

8.2.1.5 Testes de flexão

Foi feita a flexão do boleto do membro anterior esquerdo, que evidenciou um resultado negativo, ao contrário da flexão do membro anterior direito, que se revelou severamente positiva.

8.2.1.6 Diagnóstico de claudicação por meio de anestésias loco-regionais

Foi realizada a anestesia com lidocaína dos nervos palmar digital lateral e medial, com o objectivo de insensibilizar o aspecto palmar das articulações falângicas, osso navicular, bursa do osso navicular, ligamentos sesamoideus distais e toda a sola do casco.

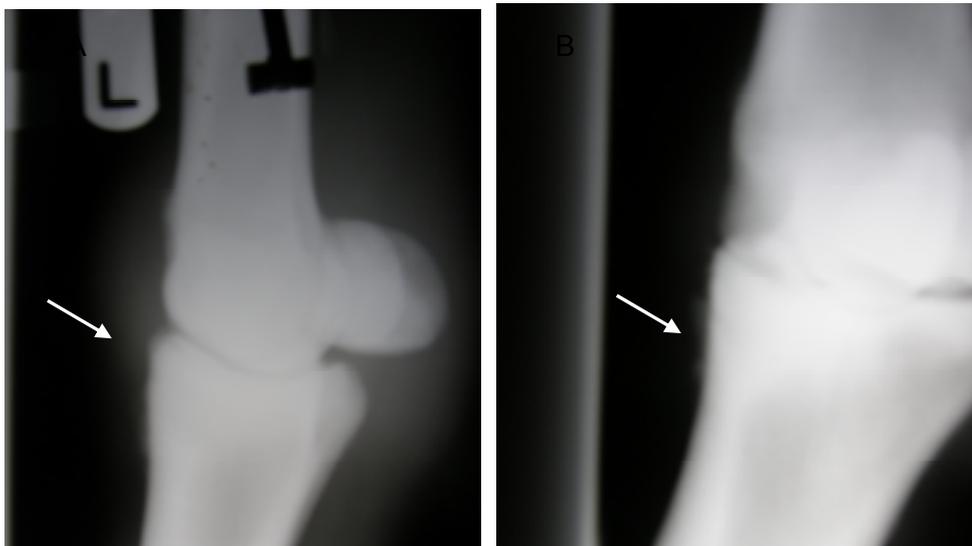
O resultado da anestesia foi negativo, excluindo a hipótese da dor ter origem numa ou mais estruturas insensibilizadas.

Também foi feita a anestesia dos nervos palmar digital lateral e medial, dos nervos palmar metacárpico lateral e medial, insensibilizando a articulação metacarpo-falângica e todas as estruturas situadas distalmente. Verificou-se uma melhoria na claudicação mas que, na opinião do médico veterinário, era pouco conclusiva, tendo-se procedido à infiltração intra-articular, com cerca de 4ml de lidocaína, com resultado positivo.

8.2.2 Exame radiológico

Na projecção latero-medial do membro anterior direito observou-se a presença de uma osteoproliferação na face dorso-medial proximal da falange proximal (P1) e diminuição do espaço articular. Também foi observada uma efusão articular (capsulite/sinovite) e a presença de um enteseófito no bordo dorso-proximal da P1 (Figura 11).

Figura 11 (A) Capsulite e (B) Enteseófito



8.2.3 Tratamento

Foi feita uma infiltração da articulação metacarpofalângica com triamcinolona, na concentração de 6mg/ml, tendo sido administrados 2ml. Foi recomendado que o cavalo ficasse confinado na boxe durante 3 dias, mantendo o penso, seguindo-se mais quatro dias a andar a passo, aumentando o trabalho de forma progressiva.

Prescreveu-se uma terapia anti-inflamatória não esteróide de fenilbutazona em granulado, na dose oral de 2,2mg/kg, a cada 12 horas, durante três dias.

8.2.4 Evolução

Após duas semanas, o cavalo foi reexaminado e apresentava-se completamente recuperado, sendo esta melhoria confirmada pelo cavaleiro.

9. Discussão

Com base na sintomatologia e no exame clínico efectuado, presumiu-se que as estruturas envolvidas nas claudicações de ambos os casos clínicos seriam de origem osteoarticular. Optou-se pelo exame radiológico por este ser o exame de primeira abordagem em afecções osteoarticulares.

No caso clínico 1, para além do Rx, não se recorreu ao diagnóstico ecográfico, pois trata-se de uma articulação de baixa mobilidade, o que limitaria a obtenção de uma imagem passível de fazer um diagnóstico conclusivo.

Relativamente ao caso clínico 2, o Rx permitiu chegar a um diagnóstico conclusivo. Como complemento, poderia também ser efectuado um exame ecográfico, que permitiria visualizar as margens articulares, a cartilagem articular, lesões do osso subcondral (esclerose do osso subcondral), remodelação óssea periarticular e osteófitos.

Para ambos os casos, em situações cujos sinais de claudicação fossem pouco evidentes, ou até mesmo ausentes, com diminuição das performances e ausência de sinais radiológicos relacionados com a OA, poderíamos optar por outros meios de diagnóstico, tais como:

- Ressonância magnética: permite diagnosticar alterações patológicas a nível da cápsula articular, tendões e ligamentos, responsáveis por criar instabilidade articular; permite diagnosticar a degenerescência da cartilagem articular.
- Tomografia computadorizada: permite o diagnóstico de fracturas intra-articulares complexas, o diagnóstico de quistos no osso subcondral, a esclerose do osso subcondral e alteração dos contornos ósseos.
- Cintigrafia nuclear: é utilizada em cavalos com múltiplas causas de claudicação. Permite a avaliação de cavalos que apresentam dor e cujas articulações (exemplo: tarso) se apresentam normais no exame radiológico e também a deposição do rádio isótopo em locais onde ocorre elevado metabolismo ósseo.
- Artroscopia: permite a visualização directa da capsulite/sinovite, de linhas de desgaste na cartilagem articular, da fibrilhação da cartilagem articular, de lesões a nível dos ligamentos que estabilizam a articulação e, por fim, em algumas situações, visualizar o osso subcondral.

Todas estas avaliações implicam recorrer a anestesia geral, são demasiado dispendiosas e nem sempre disponíveis, pelo que nestes dois casos em concreto seria questionável a sua utilização.

O tratamento efectuado no caso clínico 1, tinha como finalidade evitar a remodelação óssea e interromper o processo inflamatório a nível do tarso. Foi utilizado o ácido tiludrónico IV, uma vez que o seu uso está descrito nestas afecções do tarso.

A resposta ao tratamento foi muito positiva, tendo o cavalo mostrado uma quase ausência de dor, aquando da sua reavaliação. A presença do osteófito justifica vigilância e algum condicionamento na utilização posterior do cavalo.

Outra opção de tratamento neste caso, seria a administração de ácido tiludrónico IV juntamente com a administração de corticosteróide IA (metilprednisolona), uma vez que o seu uso é aconselhado em articulações de baixa mobilidade. Este corticosteróide teria de ser associado ao hialuronato de sódio IA, de forma a minimizar os efeitos deletérios dos corticosteróides sobre as estruturas articulares. Como se tratava de um cavalo de 6 anos e de lazer, o dono optou por esperar algum tempo, mesmo sabendo que com este tratamento a recuperação seria mais rápida, por não querer submeter o cavalo aos efeitos adversos dos corticosteróides.

Como alternativa, poderia ainda administrar ácido tiludrónico IV, juntamente com glicosaminoglicanos polisulfatados ou promover a artrodese da articulação tarso-metatarsica por meio de métodos cirúrgicos ou químicos, o que se poderia reavaliar em função do desenvolvimento clínico do caso.

No caso clínico 2, o tratamento foi feito com a administração de triamcinolona IA (devido a articulação ser de elevada mobilidade), com o objectivo de reduzir a inflamação articular, a dor e melhorar a mobilidade da articulação.

A resposta ao tratamento revelou-se positiva, o que se revelou pelo aumento do desempenho do cavalo durante o trabalho.

Este tratamento tem a opção de poder ser associado ao hialuronato de sódio IA para minimizar os efeitos adversos dos corticosteróides sobre as estruturas articulares, em conjunto ainda com glicosaminoglicanos polisulfatados IM, que têm propriedades condroprotectoras.

Ambos os casos poderiam ser sujeitos à terapia genética. No entanto, apesar das potencialidades terapêuticas apresentadas em vários estudos, a terapia genética ainda necessita de trabalho para melhorar a sua eficácia.

10. Conclusão

Esta revisão bibliográfica justifica o seu interesse no facto da OA ser das afecções com maior significado no cavalo de desporto e lazer. Têm sido dados importantes passos para que o diagnóstico seja o mais precoce e exacto possível, com vista a evitar a progressão da doença articular.

A tese apresenta uma breve descrição da anatomia e fisiologia articular do cavalo, bem como da fisiopatologia da OA, para ajudar a perceber todo o processo que desencadeia a doença articular.

A OA é uma afecção multi-factorial complexa, sendo os principais factores de risco o trauma directo e o stress mecânico repetitivo.

É muito importante conhecer os sinais clínicos que lhe estão associados, tais como o aumento do volume articular devido à sinovite, o aumento da temperatura local e a diminuição da consistência articular ao toque, de modo a que os meios de diagnóstico sejam conduzidos de forma eficaz e para que a terapêutica seja o mais eficiente possível.

Além da terapia clássica, onde se destacam os AINEs, os corticosteróides, o hialuronato de sódio, os glicosaminoglicanos polisulfatados, o pentosan polifosfato e o ácido tiludrónico, são também abordadas novas terapias tais como as ondas de choque, a terapia por meio de células estaminais mesenquimatosas e a terapia genética, com o objectivo de encontrar formas de tratamento com uma prolongada actividade biológica e, portanto, mais eficazes que as terapias clássicas.

Com o conhecimento que a revisão bibliográfica proporcionou, bem como a experiência obtida nos casos clínicos, conclui-se que é muito importante a identificação precoce e eficaz da sintomatologia. É, também, importante o uso adequado dos meios complementares de diagnóstico, de forma a identificar o local da lesão, para que seja aplicada a terapêutica correcta.

Actualmente, encontra-se disponível uma vasta gama de meios de diagnóstico complementares bem como uma variada panóplia de fármacos que apresentam uma grande eficácia no tratamento da OA.

11. Referências Bibliográficas

André, M., Resnick, D. (1996). *Computed tomography*. In: Resnick, D., ed. Bone and joint imaging, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 70-83.

Arend, W.P., Dayer, J.M. (1990). *Cytokines and cytokine inhibitors or antagonists in rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum.* 28: 853-862.

Arner, E.C., Pratta, M.A., Trzascos, J.M., et al (1999). *Generation and characterization of aggrecanase: a soluble cartilage-derived aggrecan-degrading activity*, *J. Biol. Chem.* 274: 6594.

Bashir, A., Gray, M.L., Boutin, R.D., et al (1997). *Glycosaminoglycan in articular cartilage: in vivo assessment with delayed Gd – (DTPA) (2) – enhanced MR imaging*. *Radiology*, 205: 551-558.

Bassleer, R., Lhoest-Gauthier, M.P., Renard, A.M., et al (1982). *Histological structure and junctions of synovium*. In Franchimont P., editor: *Articular synovium*, Basel, Switzerland, Karger.

Bathon, J.M., Chilton, F.H., Hubbard, W.C., et al (1996). *Mechanisms of prostanoid synthesis in human synovial cells: cytoquine-peptide synergism*, *Inflammation*. 20:537.

Bertone, A.L., Palmer, J.L., Jones, L. (2001). *Synovial fluid cytokines and eicosanoids as markers of joint disease in horses*. *Vet. Surg.*, 30, 528-538.

Bertone, A.L. (2004). *Joint Physiology. Responses to exercise and training*. In: Hinchcliff KW, Kaneps AJ, Geor RJ. *Equine sports medicine and surgery. Basic and clinical sciences of the equine athlete*. Saunders: United Kingdom, 152-160.

Billinghurst, R.C., Dahlberg, L., Ionescu, M., et al (1997). *Enhanced cleavage of type II collagene by collagenase in osteoarthritic articular cartilage*. *J. Clin. Invest.*, 99: 1534-1545.

Billinghurst, R.C. (2003). *Biomarkers of joint disease*. In: N.E., Robinson, ed. *Current therapy in equine medicine 5*. Philadelphia: W.B. Saunders, 513-520.

Bluteau, G., Conrozier, T., Mathieu P., Vignon E, Herbage D, and Mallein-Gerin, F. (2001). *Matrix metalloproteinase-1, -3, -13 and aggrecanase-1 and -2 are differentially expressed in experimental osteoarthritis*. *Biochim. Biophys. Acta.* 1526, 147-158.

Bonica, J.J., Yaksh, Liesbeskind, J.C., et al (1990). *Biochemistry and modulation of nociception and pain*. In Bonica, J.J., editor: *The management of pain*. Philadelphia, Lea and Febiger.

Boonekamp, P.M., van der Wee-Pals LJ, van Wijk-Van Lennep MM, Thesing CW, Bijvoet OL (1986). *Two modes of action of bisphosphonates on osteoclastic resorption of mineralized matrix*. *Bone Miner*, 1, 27-39.

Brennan, F.M., Chantry, D., Jackson, A., et al (1989). *Inhibitory effect of TNF-alpha antibodies on synovial cell interleukin-1 production in rheumatoid arthritis*, *Lancet* 2 (8657): 244.

Brommer, H., Rijkenhuizen, A.B., Brama, P.A., Barneverld, A., van Weeren, P.R. (2004). *Accuracy of diagnostic arthroscopy for the assessment of cartilage damage in the equine metacarpophalangeal joint*. *Equine Vet. J.* 36,331-335.

Bruckner, P., van der Rest, M. (1994). *Structure and function of cartilage collagens*. *Microsc Res. Tech.* 28:378.

Burkitt, H.G., Young, B., Heath, J.W. (1994). *In: Wheater histologia funcional*. Rio de Janeiro, RJ. Guanabara Koogan SA: 188.

Burton-Wurster, N., Lust, G. (1985). *Deposition of fibronectin in articular cartilage of canine osteoarthritic joints*, *Am J Vet Res* 46:2542.

Butler, J.A., Colles, C.M., Dyson, S.J., Hold, S.E., Poulos, P.W. (1993). *General principles*. In: Butler J.A., Colles C.M., Dyson S.J., Hold S.E., Poulos P.W. (Eds.), *Clinical radiology of the horse*. Blackwell: Oxford, 1-27.

Callender, G.R., Kelsner, R.A. (1938). *Degenerative arthritis: a comparison of the pathological changes in man and equines*. *Am. J. Pathol.*; 38: 253.

Campion, G.V. (1994). *The prospect for cytokine based therapeutic strategies in rheumatoid arthritis*. Ann. Rheum. Dis. 53: 485-487.

Canoso, J. (1981). *Bursae, tendons and ligaments*, Clin. Rheum. Dis. 7:189.

Caron, J.P. (2003). *Osteoarthritis*. In: Ross MW, Dyson SJ, Diagnosis and management of lameness in the horse. Saunders: Philadelphia, 572-591.

Caron, J.P., Genovese, R.L. (2003). *Principles and Practices of joint disease treatment*. In: Ross MW, Dyson SJ, Diagnosis and management of lameness in the horse. Saunders: Philadelphia, 746-763.

Carstansen, B., Sulon, J., Bauga-Mboko, H., Beckers, J.F., Remy, B. (2003). *Development and validation of a specific radioimmunoassay for equine osteocalcin*. Domest. Anim. Endocrinol, 24: 31-41.

Caterson, B., Flannery, C.R., Hughes, C.E., *et al* (2000). *Mechanisms involved in cartilage proteoglycan catabolism*. Matrix biol., 19: 333-344.

Chubinskaya S, Kuettner KE and Cole A.A (1999). *Expression of matrix metalloproteinases in normal and damaged articular cartilage from human knee and ankle joints*. Lab. Invest. 79, 1669-1677.

Chunekamrai, S., Krook, L.P., Lust, G., *et al* (1989). *Changes in articular cartilage after intra-articular infections of methylprednisolone acetate in horses*. Am. J. Vet. Res. 50: 1733.

Clark, J.O., Clark, T.P. (1999). *Analgesia*. Vet. Clin. North Am., 15: 705.

Clegg, P.D., Burke, R.M., Coughlan, A.R., *et al* (1997). *Characterization of equine matrix metalloproteinase 2 and 9; and identification of the cellular sources of these enzymes in joint*. Equine Vet. J. 29:335.

Clegg, P.D., Jones, M.D., Carter, S.D. (1998). *The effects of drugs commonly used in the treatment of equine articular disorders on the activity of equine matrix metalloproteinases-2 and 9*. J. Vet. Pharmacol. Ther. 21: 406-413.

Cortet, B., Flipo, R.M., Pigny, P., *et al* (1997). *How useful are bone turnover markers in rheumatoid arthritis? Influence of disease activity in corticosteroid therapy.* Rev. Rhum. Engl. Ed., 64: 153-159.

Curtin, W.A., Reville WJ (1995). *Ultrastructural observations on fibril profiles in normal and degenerative human articular cartilage,* Clin. Orthop. 313: 224.

Dayer, J.M., Rochemonteix, B., Burrus, B., *et al* (1986). *Human recombinant interleukin-1 stimulates collagenase and prostaglandin E2, production by human synovial cells.* J. Clin. Invest.; 77: 645-648.

Dequeker, J., Mokassa, L., Aerssens, J. (1995). *Bone density and osteoarthritis,* J Rheumatol 43(suppl): 98.

Denoix, J.M. (1996). *Ultrasonographic examination in the diagnosis of joint disease.* In: McIlwraith C.W., Trotter G.W. (Eds), Joint disease in the horse. Saunders: Philadelphia, 165-202.

Denoix, J.M., Valette, J.P., Robert, C., Bousseau, B., Perrot, P., Keiles, P., Houliez, D., Audigie, F., Moureau, H., Blanchard, L., Neiman, L., Touzout, G., Busoni, V., Gutton, E., Tavernier, L. (1997). *Etude radiographique des affections ostéo-articulaires juvéniles(AOAJ) chez des chevaux de races françaises âges de 3 ans: présentation globale des résultats sur 761 sujets.* Bull. Soc. Vet. Prat. France, 81, 53-70.

Denoix, J.M., Audigié, F. (2004). *Imaging of the musculoskeletal system in horse.* In: Hinchcliff KW, Kaneps AJ, Geor RJ. Equine sports medicine and surgery. Basic and clinical sciences of the equine athlete. Saunders: United Kingdom, 161-187.

Desmaizieres, L.M., Cauvin, E.R. (2005). *Carpal collateral ligament desmopathy in three horses.* Vet. Rec., 157, 197-201.

Dyson, S.J. (2003). *Radiography and radiology.* In: Ross M.W., Dyson S.J. (Eds.), Diagnosis and management of lameness in the horse. Saunders: Philadelphia, 153-166.

Dyson, S., Murray, R., Schramme, M., *et al* (2005). *Lameness associated with magnetic resonance imaging in 199 horses (January 2001 – December 2005)*. Equine Vet. J. 37: 113-121.

Ekman, S., Skioldebrand, E., Heinegard, D., Hultenby, K. (2005). *Ultrastructural immunolocalisation of bone sialoprotein in the osteocartilagenous interface of the equine third carpal bone*. Equine Vet. J., 37: 26-30.

Eyre, D.R., MC Devitt, C.A., Billingham, M.E.J., *et al* (1980). *Biosynthesis of collagen and other matrix proteins by articular cartilage in experimental osteoarthritis*, Biochem. J. 188:823.

Farahat, M.N., Yanni, G., Poston, R., *et al* (1993). *Cytoquine expression in synovial membranes of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis*, Ann. Rheum. Dis. 52:870.

Flannery, C.R., Litle, C.B., Caterson, B., *et al* (1999). *Effects of culture conditions and exposure to catabolic stimulators (IL-1 and retinoic acid) on the expression of matrix metalloproteinases (MMPs) and desintegrin metalloproteinases (ADAMs) by articular cartilage chondrocytes*, Matrix Biol. 18: 225.

Foland, J.W., McIlwraith, C.W., Trotter, G.W., *et al* (1994). *Effect of betamethasone and exercise on equine carpal joints with osteochondral fragments*. Vet. Surg. 23: 369.

Frean, S.P., Bryant, C.E., Froling, I.L., *et al* (1997). *Nitric oxide production by equine articular cells in vitro*, Equine Vet. J. 29: 98.

Freeman, M.A.R. (1972). *Adult articular cartilage*. New York: Grune and Stratton.

Frisbie, D.D., Kawcak, C.E., Trotter, G.W., *et al* (1997). *The effects of triamcinolone acetate on an in vivo equine osteochondral fragment exercise model*. Am. J. Vet. Research. 29: 349-359.

Frisbie, D.D., Kawcak, C.E., Trotter, G.W., *et al* (1998). *The effects of 6-alpha methylprednisolone acetate on an in vivo equine osteochondral fragment exercise model*. Am. J. Vet. Research. 12: 1619-1628.

Frisbie, D.D., Ray, C.S., Ionescu, M. *et al* (1999). *Measurement of the 846 epitope of chondroitine sulfate and carboxi propeptides of type II procollagen for diagnosis of osteochondral fragmentation in horses*. Am. J. Vet. Res., 60: 306-309.

Frisbie, D.D., Kawcak, C.E., Trotter, G.W., *et al* (2000). *Evaluation of gene therapy as a treatment for equine traumatic arthritis and osteoarthritis*. Clin. Orthop. 3795: 5273-5287.

Frisbie, D.D. (2003). *Markers of Osteoarthritis: Implications for early diagnosis and monitoring of pathological course and effects of therapy*. In: Ross MW, Dyson SJ, Diagnosis and management of lameness in the horse. Saunders: Philadelphia, 591-598.

Frisbie, D.D., Al-Sobayil, Billingham, C., McIlwraith, C.W. (2003). *Synovial fluid biomarkers distinguish exercise from osteoarthritic pathology*. 49th annual convention of the AAEP.

Frisbie, D.D., Kawcak, C.E., McIlwraith, C.W. (2004). *Evaluation of extracorporeal shock wave therapy for osteoarthritis*. 50th annual convention of the AAEP.

Frisbie, D.D., Kawcak, C.E., McIlwraith, C.W. (2006). *Evaluation of bone marrow derived stem cells and adipose derived stromal vascular fraction for treatment of osteoarthritis using an equine experimental model*. AAEP, Vol.52, 420-421.

Frisbie, D.D. (2007). *Novel therapy of acute joint injuries*. AAEP, Focus on lameness and imaging.

Gadher, S.J., Woolley, D.E. (1987). *Comparative studies of adherent rheumatoid synovial cells in primary culture characterization of dendritic (stellate) cell*, Rheumatol. Int. 7:13.

Garnero, P., Jouvenne, P., Buchs, N., *et al* (1999). *Uncoupling of bone metabolism in rheumatoid arthritis patients with or without joint destruction: assessment of serum type I collagen breakdown products*. Bone, 24: 381-385.

Geffroy, O., Courouge, A., Valette, J.P., Kraft, E. (1997). *Pathologie ostéo-articulaire juvénile chez le cheval trotteur française: étude préliminaire*. Pract. Vet. Equine, 29, 191-199.

Ghadially, F.N., Roy, S. (1969). *Ultrastructure of synovial joints in health and disease*, London, Butterworth.

Gibson, K.T., Hodge, H., Whitem, T. (1996). *Inflammatory mediators in equine synovial fluid*, Aust Vet J 73:148.

Goldring, M.B., Birkhead, J., Sandell, L.J., et al (1988). *Interleukin-1 suppresses expression of cartilage specific types II and IX collagens and increases types I and III collagens in human chondrocytes*, J. Clin. Invest. 82: 2026.

Goldring, M.B., Birkhead, J., Sandell, L.J., et al (1990). *Synergistic regulation of collagen gene expression in human chondrocytes by tumor necrosis factor alfa and interleukin-1 beta*, Ann. N.Y. Acad. Sci. 580: 536.

Goodwin, R.G., Anderson, D., Jerzy, R., et al (1991). *Molecular cloning and expression of the type 1 and 2 murine receptors for tumor necrosis factor*. Mol. Cell Biol. 11:320-3026.

Grana, W.A., Larson, R.L. (1993). *Functional and surgical anatomy*. In Larson RL, Grana WA, editors: *The knee: form, function, pathology, treatment*, Philadelphia, WB Saunders.

Gray, A.W., Davies, M.E., Jeffcott, L.B. (2002). *Generation and activity of equine osteoclasts in vitro: effects of the bisphosphonate pamidronate (APD)*. Res. Vet. Sci., 72, 105-113.

Gray, R.G., Tenenbaum, J., Gottlieb, N.L. (1981). *Local corticosteroid treatment in rheumatic disorders*. Semim. Arthritis Rheum. 10:231.

Greenwald, R., Moy, W. (1979). *Inhibition of collagen gelatine by actions of the superoxide radical*. Arthritis Rheum.; 22:251-259.

Greenwald, R., Moy, W. (1980). *Effect of oxygen-derived free radicals on hyaluronic acid*. Arthritis Rheum.; 23: 455-463.

Haapala, J., Arokoki, J.P., Ronkko, S., Agren, U., Kosma, V.,M., Lohmander, L.S., Tammi, M., Helminem, H.J., Kiviranta, I. (2001). *Decline after immobilization and recovery after*

remobilization of synovial fluid IL1, TIMP and chondroitin sulphate levels in young beagle dogs. Ann. Rheum. Dis. 60, 55-60.

Hall, M.E., Keeran, R.J. (1975). *Use of the arthroscope in the horse.* Vet. Med. small animal clin., 10: 705-706.

Hawkins, D.L., Mackay, R.J., Gum, G.G., *et al* (1993). *Effects of intra-articularly administered endotoxin on clinical signs of disease and synovial fluid tumor necrosis factor, interleukin 6, and prostaglandin E2 values in horses,* Am. J. Vet. 54:379.

Hawkins, D.L., Cargile, J.L., Mackay, R.J., *et al* (1995). *Effect of tumor necrosis factor antibody on synovial fluid cytokine activities in equine antebrachio-carpal joints injected with endotoxin,* Am. J. Vet. Res. 56:1292.

Hembry, R.M., Bagga, M.R., Reynolds, J.J., Hamble, D.L. (1995). *Immunolocalisation studies on six matrix metalloproteinase and their inhibitors, TIMP-1 and TIMP-2, in synovia from patients with osteo- and rheumatoid arthritis.* Ann. Rheum. Dis. 54, 25-32.

Henderson, B., Pettipher, E.R. (1985). *The synovial lining cell: biology and pathobiology,* Semin Arthritis Rheum. 15:1

Homandberg, G.A., Meyers, R., Xie, D. (1992). *Fibronectin fragments cause chondrolysis of bovine articular cartilage slices in culture,* J. Biol. Chem. 267:359.

Hough, A.J. (1997). *Pathology of osteoarthritis.* Koopman WJ, editor. *Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology,* ed. 13, vol. 2, Baltimore, Williams and Wilkins.

Howard, R.D., McIlwraith, C.W., Trotter, G.W., Nyborg, J.K. (1998). *Cloning of equine interleukine-1 receptor antagonist and determination of its full-length DNA sequence.* Am. J. Vet. Research. 59: 712: 716.

Hvid, I. (1988). *Mechanical strength of trabecular bone at the knee,* Dan Med Bull 35:345.

Jaffe, H.L. (1973). *Metabolic, degenerative and inflammatory diseases of bones and joints.* Philadelphia: Lea and Febiger.

Jeffcott, L.B., Savage, C.J. (1996). *Nutrition and the development of osteochondrosis (dyschondroplasia)*. Pherdheilkunde, 12, 338-342.

Kaneps, A.J. (2004). *Diagnosis of lameness*. In: Hinchcliff KW, Kaneps AJ, Geor RJ. Equine sports medicine and surgery. Basic and clinical sciences of the equine athlete. Saunders: United Kingdom, 247-259.

Katzenstein, P.L., Malesud, C.J., Pathria, M.N., et al (1990). *Early onset primary osteoarthritis and mild chondrodysplasia: radiographic and pathologic studies with an analysis of cartilage proteoglycans*, Arthritis Rheum. 33:674.

Kawcak, C.E., Frisbie, D.D., McIlwraith, C.W., et al (1997). *Effects of intravenous administration of sodium hyaluronate on carpal joints in exercising horses after arthroscopic surgery and osteochondral fragmentation*. Am. J.Vet.Res. 59:1132-1140.

Kawcak, C.E., Norrdin, R.W., Frisbie, D.D., et al (1998). *Effects of osteochondral fragmentation and intra-articular triamcinolone acetonide treatment on subchondral bone the equine carpus*. Equine vet. J. 30:66.

Kawcak, C.E., McIlwraith, C.W., Norrdin, R.W., et al (2001). *The role of subchondral bone in joint disease: a review*. Equine Vet. J.; 33: 120-126.

Kiely, C.M., Whittaker, S.P., Grant, M.E., et al (1992). *Type VI collagen micro fibrils: evidence for a structural association with hyalurona*, J. Cell. Biol. 118:979.

Knowlton, R.G., Katzenstein, P.L., Moskowitz, R.W., et al (1990). *Genetic linkage of a polymorphism in the type II procollagen gene (COL2A1) to primary osteoarthritis associated with mild chondrodysplasia*, N. Engl. J. Med. 322:526, 1990.

Krey, P.R., Cohen, A.S., Smith, C.B., et al (1971). *The human fetal synovium: histology, fine structure and changes in organ culture*, Arthritis Rheum. 14:319.

Landoni, M.F., Foot, R., Freen, S., et al (1996). *Effects of flunixin, tolfenamic acid, R(-) and S(+)* ketoprofen on the response of equine synoviocytes to lipopolysaccharide stimulation, Equine Vet. J. 28:468.

Lees, P., May, S.A., White, D. (1990). *Pharmacokinetics and dosage regimens of anti-inflammatory drugs*. Ann. Rech. Vet 21 (suppl1): 735.

Lejeune, J.P., Schneider, N., Henrotin, Y., Serteyn, D. (2006). *L'osteo-arthropathie dégénérative du cheval: pathogénie et moyens diagnostiques*. Ann. Méd. Vêt., 173-192.

Levick, J.R. (1984). *Blood flow and mass transport in synovial joints*. In: Renkin, E.M., Michel, C.C., eds. Handbook of physiology, the cardiovascular system 1. Baltimore: American Physiology Society. 917-947.

Lewthwaite, J., Blake, S.M., Hardingham, T.E., et al (1994). The effect of recombinant human interleukin receptor antagonist on the induction phase of antigen induced arthritis in the rabbit. J. Rheumatol. 21: 467-472.

Li, Y., Lacerda, D.A., Warman, M.L., et al (1995). A fibrillar collagen gene, Col 11 a 1, is essential for skeletal morphogenesis, cell 80:423.

Lippiello, L., Yamamoto, K., Robinson, D., et al (1978). Involvement of prostaglandin from rheumatoid synovium and inhibition of articular cartilage metabolism, Arthritis Rheum. 21:909.

Little, C.B., Flannery, C.R., Hughes, C.E., et al (1999). Aggrecanase versus matrix metalloproteinases in the catabolism of the interglobular domain of aggrecan in vitro, Biochem. J. 344 (Pt1): 161.

Lohmander, L.S., Roos, H., Dahelberg, L., Hoerner, L.A. and Lark, M.W. (1994). Temporal patterns of stromelysin-1, tissue inhibitor and proteoglycan fragments in human knee joint fluid after injury to the cruciate ligament or meniscus. J. Orthop. Res. 12, 21-28.

Lynch, T.M., Caron, J.P., Annoczky, S.P., et al (1998). Influence of exogenous hyaluronan on synthesis of hyaluronan and collagenase by equine synoviocytes. Am. J. Vet. Res. 59: 888-892.

Mabuchi, K., Tsukamoto, Y., Obara, T. (1994). The effect of additive hyaluronic acid on animal joints with experimentally reduced lubricating ability, J. Biomed Mater Res 28:865.

Mair, T.S., Kinnes, Jones, R.D., *et al* (2005). Magnetic resonance imaging of the distal limb of the standing horse. *Equine Vet. Educ.* 17: 74-78.

Manicourt, D.H., Fujimoto, N., Obata, K. and Thonar, E.J. (1994). Serum levels of collagenase, stromelysin-1 and TIMP-1. Age- and sex- related differences in normal subjects and relationships to the extent of joint involvement and serum levels of antigenetic keratin sulfate in patients with osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 37, 1774-1783.

Mankin, H.J., Lippiello, L. (1971). *The glycosaminoglycans of normal and arthritic cartilage*, *J. Clin. Invest.* 50:1712.

Mankin, H.J., Trasher AZ (1975). Water content and binding in normal and osteoarthritic human cartilage, *J Bone Joint Surg. Am.* 57:76.

Mankin, H.J., Radin, E.L. (1997). *Structure and function of joints*. In: Koopman WJ, editor: *Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology*, ed. 13, vol. 1, Baltimore, Williams and Wilkins.

Mankin, H.J., Brandt, K.D. (2001). *Pathogenesis of osteoarthritis*. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, editors: *textbook of rheumatology*, ed. 6, vol. 1, Philadelphia, WB Saunders.

Maroudas, A., Ziv, I., Weisman, N., *et al* (1985). Studies of hydration and swelling pressure in normal and osteoarthritic cartilage, *Biorheology* 22:159.

Martel-Pelletier, J., Cloutier, J.M., Pelletier, J.P. (1986). *Neutral proteases in human osteoarthritic synovium*, *Arthritis Rheum.* 29:1112.

Masferrer, J.L., Seibert, K. (1994). Regulation of prostaglandin synthesis by glucocorticoids. *Receptor* 4:25.

May, S.A., Hooke, R.E., Lees, P. (1992). *Interleukin-1 stimulation of equine articular cells*, *Res. Vet. Sci.* 52:342.

May, S.A., Lees, P. (1996). *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. In McIlwraith, C.W., Trotter, G.W., editors: *joint disease in the horse*. Philadelphia, W.B., Saunders.

Mayne, R., Irwin, M.H. (1986). *Collagen types in cartilage*. In Kuettner KE, Schleyerbach R, Hascall VC, editors: *Articular Cartilage Biochemistry*, New York, Ravens Press.

McIlwraith, C.W. (1982). *Current concepts in equine degenerative joint disease*. J. Am. Vet. Med. Assoc., 180, 239-250.

McIlwraith, C.W. (1996). *General pathobiology of the joint and response to injury*. In: McIlwraith CW, Trotter GW (Eds.), *Joint Disease in the Horse*. Saunders: Philadelphia, 40-70.

McIlwraith, C.W. (2001). Disease processes of synovial membrane, fibroses capsule, ligaments and articular cartilage. Am. Ass. Equine. Pract. Proc., 47, 142-156.

McIlwraith, C.W. (2002). *Diseases of joints, tendons, ligaments and related structures*. In: Stashak TS, Adams' lameness in horses. Lippincott Williams & Wilkins, 5th edition. Philadelphia, 459-644.

McIlwraith, C.W. (2005). *From arthroscopy to gene therapy – 30 years of looking in joint*. AAEP Proceedings/Vol.51, 65-113.

Mckay-Smith, M.P. (1962). *Pathogenesis and pathology of equine osteoarthritis*. J. Am. Vet. Ass., 141: 1246.

Mckie, N., Edwards, T., Dallas, D.J., et al (1997). Expression of members of a novel membrane linked metalloproteinase family (ADAM) in human articular chondrocytes, Biochem. Biophys Res. Commun. 230:335.

Mehindate, K., al-Daccak, R., Aoucljit, F., et al (1996). Interleukin-4, transforming growth factor beta-1, and dexamethasone inhibit superantigen – induced prostaglandin E2 – dependent collagenase gene expression through their action on cyclooxygenase-2 and cytosolic phospholipase A2, Lab. Invest. 75:529.

Moore, R.M., Walesby, H.A. (2004). *Pharmacotherapy of the joint and tendon disease*. In: Hinchcliff KW, Kaneps AJ, Geor RJ. *Equine sports medicine and surgery. Basic and clinical sciences of the equine athlete*. Saunders: United Kingdom, 486-514.

Mow, V.C., Mansour, J.M. (1977). The non linear interaction between cartilage deformation and interstitial fluid flow, *J. Biomech.* 10:1.

Mow, V.C., Ratcliffe, A., Poole, A.R. (1992). *Cartilage and diarthrodial joints as paradigms for hierarchical materials and structures*, *Biomaterials*, 13: 67.

Murphy, G., Hembry, R.M., Huges, C.E., Fosang, A.J. and Hardingham, T.E. (1990). *Role and regulation of metalloproteinases in connective tissue turnover*. *Biochem. Soc. Trans.* 18, 812-815.

Nagase, J., Woessner, J.F. Jr. (1993). *Role of endogenous proteinases in degradation of cartilage matrix*. In: Woessner JF Jr, Howell DS, editor: joint cartilage degradation: basic and clinical aspects, New York, Marcel Dekker.

Norton, W.L., Lewis, D.C., Ziff, M. (1968). Electron-dense deposits following injection of gold sodium thiomalate and thiomalic acid, *Arthritis Rheum.* 11:436.

O'Conner, J.T. (1968). *The untoward effects of the corticosteroids in equine practice*. *J. Am. Vet. Assoc.*, 153: 1614-1617.

Oegema, T.R. Jr., Behrens, F. (1981). Proteoglycan synthesis in normal and cronicly hydrocortisone-suppressed rabbit articular cartilage. *Arch. Biochem. Biophys.* 206:277.

Oettmeier, R., Arokoski, J., Roth, A.J., *et al* (1992). *Quantitative study of articular cartilage and subchondral bone remodelling in the knee joint of dogs after strenuous running training*. *J. Bone. Miner. Res.* 7 (Suppl.2): S419.

Okada, Y. (2001). *Proteinases and matrix degradation*. In Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, editors: *textbook of rheumatology*, ed. 6, vol. 1, Philadelphia, WB Saunders.

Orsini, J.A., Divers, T.J. (2003). *Manual of equine emergencies. Treatment and procedures*. Saunders: Philadelphia, 104-107.

Otani, K., Nita, I., Macaulay, W., *et al* (1996). Suppression of antigen-induced arthritis in rabbits by ex vivo gene therapy. *J. Immunol.* 156: 3558-3562.

Owens, J.G., Kärmerling, S.G., Santon, S.R., et al (1996). Effects of pretreatment with ketoprofen and phenylbutazone on experimentally induced synovitis in horses. *Am. J. Vet. Res.* 57: 866.

Palmer, J., Bertone, A.L. (1994). *Joint structure, biochemistry and biochemical disequilibrium in synovitis and equine joint disease*. *Equine Vet. J.*, 26: 263-277.

Pelletier, J.P., McCollum, R., Cloutier, J.M., et al (1991). Synthesis of metalloproteases and interleukin-6 (IL-6) in human osteoarthritic synovial membrane is an IL-1 mediated process, *J. Rheumatol.* 43 (suppl.): 109.

Platt, T. (1996). *Articular cartilage homeostasis and the role of growth factors and cytokines in regulating matrix composition*. In McIlwraith, C.W., Trotter GW, editors: *joints disease in the horse*, Philadelphia, WB Saunders.

Pool, R.R. (1996). *Pathologic manifestations of joint disease in the athletic horse*. In: McIlwraith CW, Trotter GW, eds. *Joint disease in the horse*. Philadelphia: Saunders, 87-104.

Poole, A.R. (1997). *Cartilage in health and disease*: In koopman WJ, editor: *Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology*, ed. 13, vol. 1, Baltimore, Williams and Wilkins.

Poole, C.A., Flint, M.H., Beaumont, B.W. (1995). Analysis of the morphology and function of primary ciliarin connective tissues: a cellular cybernetic probe? *Cell Motil*; 5:175-193.

Price, J.S., Symons, J.A., Russel, R.G.G. (1992). *Cytokines: inflammatory mediators of joint disease*. *Equine Vet. J.*; 24:78-80.

Punzi, L., Oliveira, F., Plebani, M. (2005). New biochemical insights into the pathogenesis of osteoarthritis and the role of laboratory investigations in clinical assessment. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, 42: 279-309.

Radin, E.L., Rose, R.M. (1986). Role of subchondral bone in the initiation and progression of cartilage damage, *Clin. Orthop.* 213:34.

Radin, E.L. (1999). *Subchondral bone changes and cartilage damage*. *Equine Vet. J.*, 31, 94-95.

Raker, C.W., Baker, R.H., Wheat, J.D. (1966). *Pathophysiology of equine degenerative joint disease and lameness*. Proc 12th Annu. Meet AAEP; 229-241.

Redding, W.R. (2001). *Use of ultrasonography in the evaluation of joint disease in horses*. Part. 1: Indications, technique and examination of the soft tissues. Equine Vet. Educ., 13, 198-204.

Redler, I., Mow, V.C., Zimny, M.L., et al (1975). The ultra structure, and biomechanical significance of the tidemark of articular cartilage, Clin. Orthop., 112:357.

Reginster, J.Y., Henrotin, Y. (2001). Pharma clinics. Comment je trait. L'arthrose. 1re partie: rappel physiopathologique et symptomatique. Rev. Med. Liège, 56, 63-67.

Repo, R.V., Mitchell, N. (1971). *Collagen synthesis in mature articular cartilage of the rabbit*, J. Bone Joint Surg. Br. 53:541.

Richardson, D.W., Dodge, G.R. (1997). Cloning of equine type II procollagen and the modulation of its expression in cultured equine articular chondrocytes, Matrix Biol. 16:59.

Richardson, D.W., Dodge, G.R. (2000). Effects of interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha on expression of matrix-related genes by cultured equine articular chondrocytes. Ann. J. Vet. Res. 61, 624-630.

Rizkalla, G., Bogoch, E.R., Poole, A.R. (1992). Studies of the articular cartilage proteoglycan aggrecan in health and osteoarthritis: evidence for molecular heterogeneity and extensive molecular changes in disease, J. Clin. Invest. 90: 2268.

Roberts, B.J., Unsworth, A., Main, N. (1982). *Modes of lubrication in human hip joints*, Ann. Rheum. Dis. 41:217.

Roberts, C.R., Roughley, P.J., Mort, J.S. (1989). Degradation of human proteoglycan aggregate induced by hydrogen peroxide: protein fragmentation, aminoacid modification and hyaluronic acid cleavage, Biochem. J. 259:805.

Roberts, G.D., Graham, J.P. (2001). *Computed radiography*. Vet. Clin. North. Am.: Equine Pract. 17: 47-62.

Robinson, D.R., Tashjian, H.J., Levine, L. (1975). Prostaglandin – stimulated bone resorption by rheumatoid synovial: a possible mechanism for bone destruction in rheumatoid arthritis, *J. Clin. Invest.* 56:1181.

Rooney, J.R. (1969). *Biomechanics of lameness in horses*. Baltimore: Williams and Wilkins.

Roy, S., Ghadially, F.N., Crane, W.A.J. (1966). Synovial membrane in traumatic effusion: ultra structure and autoradiography with tritiated leucine, *Ann. Rheum. Dis.* 25:259.

Russel, R.G. (2007). *Bisphosphonates: mode of action and pharmacology*. *Pediatrics*, 119 suppl. 2, S. 150-162.

Rydell, N.V., Butler, J., Blazes, E.A. (1970). Hyaluronic acid in synovial fluid VI. Effect of intra-articular injection of hyaluronic acid on the clinical symptoms of arthritis in track horses. *Acta Vet. Scand.*; 11: 139-155.

Salisbury, C., Sharif, M. (1997). Relations between synovial fluid and serum concentrations of osteocalcin and other markers of joint tissue turnover in the knee joint compared to peripheral blood. *Ann. Rheum. Dis.*, 56: 558-561.

Schall, T.J., Lewis, M., Koller, K.J., et al (1990). Molecular cloning and expression of a receptor for human tumor necrosis factor. *Cell*, 61: 361-370.

Schneider, R. (2004). *Magnetic resonance imaging (MRI): What have we learned?* *Proc. 12th Annu. Vet. Symp. Am. Coll. Vet. Surg.* 75-76.

Shingu, M., Isayama, T., Yasutake, C., et al (1994). *Role of oxygen radicals and IL-6 dependent matrix degradation*, *Inflammation*, 18: 613.

Simkin, P.A., Heston, T.F., Downey, D.J., et al (1991). *Subchondral architecture in bones of the canine shoulder*, *J. Anat.* 175-213.

Sledge, C.B., Hari Reddi, A., Walsh, D.A., *et al* (2001). *Biology of the normal joint*. In Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, editors: Textbook of rheumatology, ed. 6, vol. 1, Philadelphia, WB Saunders.

Stallcup, W.B., Dahline, K., Keally, P. (1990). Interaction of the NG 2 chondroitin sulfate proteoglycan with type VI collagen, *J. Cell Biol.* 111:3177.

Steinberg, J.J., Hubbard, J.R., Sledge, CB (1993). *Chondrocyte – mediated breakdown of cartilage*, *J. Rheumatol.* 20:325.

Stevens, C.R., Mapp, P.I., Revell, P.A. (1990). *A monoclonal antibody (Mab67) marks type B synoviocytes*, *Rheumatol. Int.* 10:103.

Swann, D.A., Radin, E.L. (1972). The molecular basis of articular lubrication. I. Purification and properties of a lubricating fraction from bovine synovial fluid, *J. Biochem.* 274:8069.

Swann, D.A., Radin, E.L., Nazimiec, M., *et al* (1974). *Role of hyluronic acid in joint lubrication*, *Ann. Rheum. Dis.* 33:318.

Szafranski, J.D., Grodzinsky, A.J., Burger, E. (2004). Chondrocyte mechanotransduction: effects of compression on deformation of intracellular organelles and reference to cellular biosynthesis, *Osteoarthr. Cartil.*, 12:937-946.

Thonar, E.J.-M.A., Lenz, M.E., Masuka, K., *et al* (1999). Body fluid markers of cartilage metabolism. *Dynamics of bone and cartilage metabolism*. New York: Academic Press, 453-464.

Tietz, C.C., Chrisman, O.D. (1975). The effect of salicylate and chloroquine on prostaglandin – induced articular damage in the rabbit knee, *Clin. Orthop.* 108: 264.

Todhunter, R.J. (1992). *Synovial joint anatomy, biology and pathobiology*. In: Equine surgery, Ed.: J.A. Arner, W.B. Saunders. Philadelphia: 844-866.

Todhunter, R.J., Wootton, J.A., Lust, G., *et al* (1994). *Structure of equine type I and type II collagen*, *Am. J. Vet. Res.* 55:425.

Todhunter, R.J. (1996). *Anatomy and physiology of synovial joints*. In: McIlwraith CW, Trotter GW, eds. *Joint disease in the horse*. Philadelphia: WB Saunders: 1-40.

Tomatsu, T., Imai, N., Takenshi, N., Kimera, N. (1992). *Experimentally produced fractures of articular cartilage and bone*. *J Bone Joint Surg. Br.*, 74, 457-462.

Toyras, J., Nieminen, H.J., Laasanen, M.S., Nieminen, M.T., Korkhonen, R.K., Rieppo, J., Hirvonen, J., Helminen, H.J., Jurvelin, J.S. (2002). *Ultrasonic characterization of articular cartilage*. *Biorheology*, 39, 161-169.

Trotter, G.W. (1996). *Intra-articular corticosteroids*. In: McIlwraith, C.W., Trotter, G.W., editors: *joint disease in the horse*. Philadelphia, W.B., Saunders.

Trumble, T.N., Trotter, G.W., Oxford, J.R., McIlwraith, C.W., Cammarata, S., Goodnight, J.L., Billingham, R.C., Frisbie, D.D. (2001). *Synovial fluid gelatinase concentrations and matrix metalloproteinases and cytokine expression in naturally occurring joint disease in horses*. *Am. J. Vet. Res.* 62, 1467-1477.

Tucker, R.L., Sande, R.D. (2001). *Computed tomography and magnetic resonance imaging in equine musculoskeletal conditions*. *Vet. Clin. North Am.: Equine Pract.* 17: 145-157.

Ueltshi, G. (1997). *Bone and joint imaging with 99m Tc labeled phosphates as a new diagnostic aid in veterinary orthopedics*. *J. Am. Vet. Radiol. Soc.* 18: 80-84.

Vachon, A.M., Keeley, F.W., McIlwraith, C.W., *et al* (1990). *Biochemical analysis of normal articular cartilage in horses*, *Am. J. Vet. Res.*; 51:1905.

Walmsley, J.P. (2004). *Arthroscopic examination and surgery*. In: Hinchcliff KW, Kaneps, A.J., Geor, R.J., *Equine sports medicine and surgery*. Basic and clinical sciences of the equine athlete. Saunders: United Kingdom, 188-209.

Wheat, J.D. (1955). *The use of hydrocortisone in the treatment of joint and tendon disorders in large animals*. *J. Am. Vet. Med. Ass.*; 127: 64-67.

Whitton, C., Murray, R.C., Dyson, S.J. (2003). *Magnetic resonance imaging*. In: Ross MW, Dyson SJ (Eds.), *Diagnosis and management of lameness in the horse*. Saunders: Philadelphia, 216-222.

Wilkinson, L.S., Pitsillides, A.A., Worrall, J.G., *et al* (1992). Light microscopic characterization of the fibroblast-like synovial intimal cell (synoviocyte), *Arthritis Rheum.*; 35:119.

Wood, D.D., Ihrie, E.J., Hamerman, D. (1985). *Release of interleukin-1 from human synovial tissue in vitro*. *Arthritis Rheum.*; 28: 853-862.

Wood, D.D., Ihrie, E.J., Hamerman, D. (1996). *Release of interleukin-1 from human synovial tissue*. *Arthritis Rheum.*; 28: 853-862.

Wong, S., Halliwell, B., Richmond, R., *et al* (1981). The role of superoxide and hydroxyl radicals in the degradation of hyaluronic acid induced by metal ions and ascorbic acid. *J. Inorg. Biochem.*; 14: 12

Wu, J.J., Woods, P.E., Eyre, D.R. (1992). Identification of cross-linking sites in bovine cartilage type IX collagen reveals anti-parallel type II-type IX molecular relationship and type IX to type IX bonding, *J. Biol. Chem.*; 267:23007.

Wyke, B. (1978). *The neurology of joints*. In: Sokoloff L., editor: *the joints and synovial fluid*, New York, Academic Press.

Yamada, H., Nakagawa, T., Stephens, R.W., *et al* (1987). Proteinases and their inhibitors in normal and osteoarthritic articular cartilage, *Biomed. Res.*; 8:289.