

UNIVERSIDADE DO ESTADO DE SANTA CATARINA - UDESC
CENTRO DE CIÊNCIAS AGROVETERINÁRIAS - CAV
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL

WALTER BILCK FILHO

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA CLÍNICA AO TRATAMENTO COM
COLÁGENO HIDROLISADO EM CÃES COM DOENÇA ARTICULAR
DEGENERATIVA**

LAGES
2020

WALTER BILCK FILHO

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA CLÍNICA AO TRATAMENTO COM
COLÁGENO HIDROLISADO EM CÃES COM DOENÇA ARTICULAR
DEGENERATIVA**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Área de Concentração Saúde Animal, da Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciência Animal.
Orientação: Prof. Dr. Thiago Rinaldi Muller.

**LAGES
2020**

**Ficha catalográfica elaborada pelo programa de geração automática da
Biblioteca Setorial do CAV/UEDESC,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)**

Filho, Walter Bilck
AVALIAÇÃO DA RESPOSTA CLÍNICA AO
TRATAMENTO COM COLÁGENO HIDROLISADO EM CÃES
COM DOENÇA ARTICULAR DEGENERATIVA / Walter Bilck
Filho. -- 2020.
63 p.

Orientador: Thiago Rinaldi Muller
Dissertação (mestrado) -- Universidade do Estado de Santa
Catarina, Centro de Ciências Agroveterinárias, Programa de
Pós-Graduação em Ciência Animal, Lages, 2020.

1. Osteoartrose. 2. Radiografia. 3. Colágeno Hidrolisado. 4.
Cães. I. Rinaldi Muller, Thiago . II. Universidade do Estado de
Santa Catarina, Centro de Ciências Agroveterinárias, Programa de
Pós-Graduação em Ciência Animal. III. Título.

WALTER BILCK FILHO

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA CLÍNICA AO TRATAMENTO COM
COLÁGENO HIDROLISADO EM CÃES COM DOENÇA ARTICULAR
DEGENERATIVA**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Área de Concentração Saúde Animal, da Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciência Animal.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Thiago Rinaldi Muller
Orientador
Universidade do Estado de Santa Catarina – UDESC

Prof. Dr. Fabiano Z. Salbego
Avaliador Interno
Universidade do Estado de Santa Catarina - UDESC

Profa. Dra. Helena Mondardo Cardoso Pissetti
Avaliador Externo
Centro Universitário Barriga Verde - UNIBAVE

Lages/SC, 22 de julho de 2020.

Dedico este trabalho aos meus queridos pais,
pelo esforço e empenho dedicados a todo o
processo de minha formação.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus pela vida e caminho que ele destinou para mim. Aos meus queridos pais e irmão que sempre me apoiaram e nunca pouparam esforços durante todo meu processo de formação profissional.

À minha família, esposa e filhos, pelo amor, paciência, entendimento e ajuda em minhas ausências constantes. Vocês são minha inspiração e motivação para todos os desafios da vida.

Agradeço também, a toda equipe Vetmax, pela dedicação e empenho desempenhados durante todo o período desse projeto.

Ao prestativo Prof. Dr. Thiago Muller, por toda amizade, paciência, dedicação e ensinamentos compartilhados nesses últimos dois anos.

Aos tutores, obrigado pela disponibilidade e confiança no tratamento proposto, auxiliando e contribuindo de alguma forma no resultado desse estudo.

A todos que de alguma forma contribuíram para realização desse projeto profissional, pessoal e acadêmico.

Aos meus estimados pacientes, estendo aqui todo meu respeito e gratidão.

Muito obrigado!

“(…) E conhecereis a verdade e ela vos
libertará(…)” (João 8:32).

RESUMO

BILCK FILHO, WALTER. **Avaliação da resposta clínica ao tratamento com colágeno hidrolisado em cães com doença articular degenerativa.** 2020. 64p. Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado de Santa Catarina, Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Lages, 2020.

A doença articular degenerativa, também chamada de osteoartrose (OA), é uma enfermidade complexa, progressiva, crônica, não infecciosa, de evolução lenta, que acomete caninos de todas as idades e raças, existindo as raças predispostas a ela. Objetivou-se avaliar a resposta e o efeito clínico do colágeno hidrolisado nos pacientes diagnosticados com doença articular degenerativa. Utilizaram-se 20 cães, machos e fêmeas, das mais variadas raças, portes e pesos, oriundos dos atendimentos clínicos da Clínica Veterinária VETMAX®, que apresentaram dor e claudicação de membros torácicos ou pélvicos, achados radiográficos que demonstraram sinais de doença articular degenerativa e apresentaram diagnóstico definitivo de osteoartrose. Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo de tratamento (GT) e grupo controle (GC). Ambos os grupos receberam o tratamento conservativo e de suporte para OA, composto por antiinflamatório (carprofeno, 4,4mg/kg, SID, VO, por 14 dias), analgésico (tramadol, 3mg/kg, TID, VO, por 7 dias), repouso e diminuição do peso. O grupo de estudo (GT) foi acrescido a suplementação de colágeno hidrolisado, na dosagem de 40mg/dia por 60 dias. O controle do tratamento foi realizado em quatro momentos: M0 (dia 0), M1(dia 30), M2(dia 60) e M3(dia 90). Utilizou-se a avaliação clínica e a escala de pontuação para avaliação ortopédica. A redução do peso foi um dado importante encontrado no GT. As variáveis de claudicação e mobilidade foram as que mais apresentaram resultados positivos, seguidas da dor à palpação e distribuição de peso. Conclui-se que a suplementação de colágeno hidrolisado acarreta em uma melhora na condição geral do paciente, podendo ser utilizada diariamente, associado a outros fármacos nutracêuticos.

Palavras-chave: Osteoartrose, Radiografia, Colágeno Hidrolisado, Cães.

ABSTRACT

BILCK FILHO, WALTER. **Evaluation of clinical rehabilitation to hydrolyzed collagen treatment in dogs with degenerative joint disease.** 2020. 64p. Dissertation (Master's Degree) - State University of Santa Catarina, Post graduate Program in Animal Science, Lages, 2020.

Degenerative joint disease, also called osteoarthritis (OA), is a complex, progressive, chronic, non-infectious, slowly evolving disease that affects canines of all ages and races, with breeds predisposed to it. The objective was to evaluate the response and clinical effect of hydrolyzed collagen type - II in patients diagnosed with degenerative joint disease. Twenty dogs, male and female, of the most varied breeds, sizes and weights, from the clinical services of the Veterinary Clinic VETMAX® were used. Patients who had pain and claudication of the thoracic or pelvic limbs, radiographic findings that showed signs of degenerative joint disease and who had a definitive diagnosis of osteoarthritis of the appendicular skeleton. The patients were divided into two groups: treatment group (TG) and control group (CG). Both groups received conservative and supportive treatment for OA, composed of anti-inflammatory (carprofen, 4.4mg / kg, SID, VO, for 14 days), analgesic (tramadol, 3mg / kg, TID, VO, for 7 days) days), rest and weight reduction. The study group (GT) was supplemented with hydrolyzed collagen supplementation, at a dosage of 40mg / day for 60 days. The treatment control was performed in four moments: M0 (day 0), M1 (day 30), M2 (day 60) and M3 (day 90). Clinical evaluation and the scoring scale for orthopedic evaluation were used. Weight reduction was an important data found in the GT. The variables of claudication and mobility were the ones with the most positive results, followed by pain on palpation and weight distribution. It is concluded that the supplementation of UC-II leads to an improvement in the general condition of the patient and can be used daily, associated with other nutraceutical drugs.

Keywords: Osteoarthritis, Radiography, Hydrolyzed Collagen, Dogs.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Anatomia da articulação sinovial do joelho	18
Figura 2–Principais causas e mecanismo de inflamação na OA.	20
Figura 3 - A) Fotomicrografia da cartilagem de um cão, mostrando aumento da celularidade das camadas médias e profunda, com fibrilação da camada superficial (seta). B) Tecido de granulação sobre a superfície articular (asterisco) com degeneração da cartilagem	23
Figura 4 - Diagrama demonstrando a absorção do colágeno tipo II no lúmen intestinal e seus mecanismos de ação.	28
Figura 5 - Escala de avaliação de condição corporal, desenvolvida pela empresa Premier®, variando de 1 (emaciado) a 9 (obesidade grave).	30
Figura 6 - Imagem de um paciente canino, fêmea, da raça Buldogue Francês, sendo submetido à palpação e avaliação de patelas durante o atendimento na Clínica Veterinária VETMAX, na cidade de Palhoça/SC.....	31
Figura 7 - Sala de exame radiográfico da Clínica Veterinária VETMAX, na cidade de Palhoça/SC.	33
Figura 8 - Imagem radiográfica de pelve, na projeção ventrodorsal, de um paciente canino, fêmea, da raça Akita. O exame foi realizado na primeira consulta (M0) que obteve o diagnóstico de displasia coxofemoral. Os principais achados foram: espessamento e encurtamento de colo femoral bilateral; subluxação da articulação coxofemoral bilateral; arrasamento acetabular bilateral e importante atrofia de musculatura pélvica.	34
Figura 9 - Imagem radiográfica de pelve, na projeção lateral direita, de um paciente canino, fêmea, da raça Akita. O exame foi realizado na primeira consulta (M0) que obteve o diagnóstico de displasia coxofemoral.	35
Figura 10 - Esquema das etapas para critério de inclusão no estudo com suplementação do colágeno hidrolisado tipo II em cães com DAD.	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Tabela para pontuação dos pacientes acometidos com OA.....	32
Tabela 3 - Dados de 20 pacientes caninos diagnosticados com OA, que foram divididos em dois grupos: 10 pacientes submetidos ao tratamento convencional, denominado grupo controle (GC) e 10 pacientes submetidos ao tratamento convencional acrescidos da suplementação de colágeno hidrolisado, denominado grupo de tratamento (GT).Inclui-se raça, idade, escore de condição corporal, sexo e a causa da OA.....	38
Tabela 4 – Resultados de peso e desvio padrão do grupo controle (GC) e grupo de tratamento (GT) nos diferentes momentos: M0, M1, M2 e M3.....	39
Tabela 5 - Resultados da avaliação de claudicação do grupo controle (GC) e grupo de tratamento (GT) nos diferentes momentos: M0, M1, M2 e M3.....	40
Tabela 6 - Resultados da avaliação de mobilidade do grupo controle (GC) e grupo de tratamento (GT) nos diferentes momentos: M0, M1, M2 e M3.....	40
Tabela 7 - Resultados da avaliação de dor à palpação do grupo controle (GC) e grupo de tratamento (GT) nos diferentes momentos: M0, M1, M2 e M3.....	40
Tabela 8 - Resultados da distribuição geral de peso do grupo controle (GC) e grupo de tratamento (GT) nos diferentes momentos: M0, M1, M2 e M3.....	41
Tabela 9 - Resultados da pontuação geral do quadro clínico do grupo controle (GC) e grupo de tratamento (GT), nos diferentes momentos: M0, M1, M2 e M3.....	41
Tabela 10 - Resultados da comparação de peso do grupo GT entre M0 x M1, M0 x M2 e M0 x M3.....	42
Tabela 11 - Resultados da comparação de claudicação dos grupos GT e GC, entre M0 x M1, M0 x M2 e M0 x M3.	42
Tabela 12 - Resultados da comparação de dor à palpação dos grupos GT e GC, entre M0 x M1, M0 x M2 e M0 x M3.....	43
Tabela 13 - Resultados da comparação de distribuição do peso dos grupos GT e GC, entre M0 x M1, M0 x M2 e M0 x M3.....	43
Tabela 14 - Resultados da pontuação geral do quadro clínico nos grupos GT e GC, entre M0 x M1, M0 x M2 e M0 x M3.	44
Tabela 15 - Resultados da comparação dos tratamentos entre grupos distintos (GT e GC), em cada momento (M0, M1, M2 e M3).	44

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AINES	Antiinflamatório não esteroideal
BID	A cada 12 horas
CAV	Centro de Ciências Agropecuárias
DAD	Doença articular degenerativa
GC	Grupo controle
GT	Grupo de tratamento
IL-1	Interleucina-1
IL-4	Interleucina-4
IL-6	Interleucina-6
IL-10	Interleucina-10
LCCr	Ligamento cruzado cranial
MPD	Membro pélvico direito
MPE	Membro pélvico esquerdo
OA	Osteoartrose
SID	A cada 24 horas
TID	A cada 8 horas
RM	Ressonância magnética
SRD	Sem raça definida
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
Treg	Células T reguladoras
UC-II	Colágeno hidrolisado tipo II
UDESC	Universidade do Estado de Santa Catarina

SUMÁRIO

2 OBJETIVOS	15
2.1 OBJETIVO GERAL	15
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
3 HIPÓTESES	16
4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
4.1 A ARTICULAÇÃO SINOVIAL	17
4.2 OSTEOARTROSE	19
4.2.1 Fisiopatologia	20
4.2.2 Sinais clínicos	24
4.2.3 Diagnóstico	25
4.2.4 Tratamento	25
5.1 ANIMAIS E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	29
5.2 AVALIAÇÃO CLÍNICA	29
5.3 AVALIAÇÃO ORTOPÉDICA	30
5.5 TRATAMENTO	35
5.5.1 Controle do tratamento	37
5.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	37
6 RESULTADOS	38
6.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA	38
6.3 VÁRIÁVEIS DE AVALIAÇÃO	39
6.3.1 Teste de verificação da normalidade	39
6.3.3 Teste t pareado	41
6.3.4 Comparação ao momento basal	41
6.3.5 Comparação entre grupos	44
7 DISCUSSÃO	46
8 CONCLUSÃO	49
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50
APÊNDICES	58

1 INTRODUÇÃO

A doença articular degenerativa (DAD), também denominada de artrose, osteoartrose (OA) ou osteoartrite, é uma enfermidade progressiva, complexa, não infecciosa, que acomete a cartilagem de articulações sinoviais (CALDEIRA et al., 2002). A OA é uma doença crônica, dolorosa, que afeta as articulações dos joelhos, pés, quadris, coluna vertebral, osso subcondral, membranas sinoviais e tecidos periarticulares, e leva à imobilidade e morbidade em humanos, cães, cavalos, e gatos e animais de companhia em todo o mundo (BARBOSA et al., 2014).

É uma doença crônica, de evolução lenta, que pode vir acompanhada por formações ósseas nas margens sinoviais, artrólitos (SCHULZ, 2014) e fibrose de tecidos moles periarticulares (FROST-CHRISTENSEN et al., 2008).

O termo OA é mais utilizado por aqueles que desejam ressaltar a natureza não-inflamatória dessa doença. O termo DAD é utilizado para englobar todas as alterações vistas na osteoartrite. Por motivos práticos, os termos podem ser utilizados como sinônimos (BIRCHARD e SHERDING, 2008).

A DAD é uma condição potencialmente debilitante que atinge uma porcentagem significativa de cães, acompanhada por alterações ósseas e dos tecidos moles da articulação, incluindo esclerose do osso subcondral, formação de osteófitos marginais e sinovite (McLLWRAITH, 1996). Clinicamente, pode resultar em disfunção da articulação afetada, com o comprometimento da função articular (PELLETIER et al., 2001).

O diagnóstico geralmente é baseado no histórico, exame físico e achados radiográficos. O exame físico pode revelar dor na articulação ou articulações afetadas, diminuição da amplitude de movimento, crepitação na flexão e extensão das articulações, e talvez, edema articular apreciável (NELSON et al., 2006).

No exame radiográfico, as características da DAD são esclerose do osso subcondral, formação de cistos subcondrais, estreitamento do espaço articular e formação de osteófitos intra-articulares ou periarticulares, que se apresentam como saliências ósseas originadas nas margens da superfície articular; contudo, a realização de uma radiografia simples é capaz de estabelecer a gravidade e extensão da doença (LIPOWITZ, 1998), além de ser um meio de diagnóstico barato e não invasivo (COUTINHO, 2009).

A radiografia ainda é o exame inicial dos sistemas músculo esquelético (GRAYSOM, 2005; SHAHABPOUR et al., 2008; COSTA et al., 2008; POTTER;

SCHACHAR; JAWETZ, 2009). Porém existe limitações quanto à visualização das cartilagens articulares, líquido sinovial, cápsula articular, avaliação da musculatura, tendão e ligamentos (KEALY et al., 2011), sendo incapaz de diferenciar os componentes dos tecidos moles (VIANNA et al., 2006).

O tratamento tem como objetivo o alívio da dor e do desconforto do animal, a prevenção ou o retardo de novas alterações degenerativas e a restauração das articulações afetadas, visando um funcionamento regular e indolor da articulação. Redução de peso e repouso são indicados, já que reduzem o esforço sobre a articulação; e exercícios como caminhadas leves ajudam a manter a mobilidade e força do animal (NELSON et al., 2006). Atualmente não existe cura e o tratamento farmacológico é limitado ao alívio dos sinais clínicos. Alguns efeitos benéficos positivos foram destacados com suplementos alimentares em cães com OA (COMBLAIN, et al., 2015).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Compreender melhor a resposta e o efeito clínico da terapêutica com o colágeno hidrolisado nos pacientes com OA.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Avaliar comparativamente os achados de claudicação, mobilidade, dor à palpação, distribuição de peso e pontuação geral do quadro clínico entre o grupo que recebeu o tratamento convencional, composto por anti-inflamatório (carprofeno, 4,4mg/kg, SID, VO, por 14 dias), analgésico (tramadol, 3mg/kg, TID, VO, por 7 dias), repouso e diminuição do peso, frente ao grupo de estudo (GT) que também recebeu o tratamento convencional, acrescido a suplementação de colágeno hidrolisado, na dosagem de 40mg/dia por 60 dias.
- b) Observar os possíveis efeitos colaterais nos pacientes do grupo de estudo que possam desenvolver diante o uso do medicamento nutracêutico.
- c) Demonstrar a importância do colágeno hidrolisado como coadjuvante no controle da dor nos pacientes, impactando na redução do peso.

3 HIPÓTESES

A administração de colágeno hidrolisado, por via oral, durante 60 dias é capaz de promover importante melhora clínica, em relação aos achados nas avaliações de claudicação, mobilidade, dor à palpação, distribuição de peso nos pacientes que apresentam doença articular degenerativa. Além disso, avaliar se o colágeno hidrolisado é capaz de influenciar na redução de peso dos pacientes com OA.

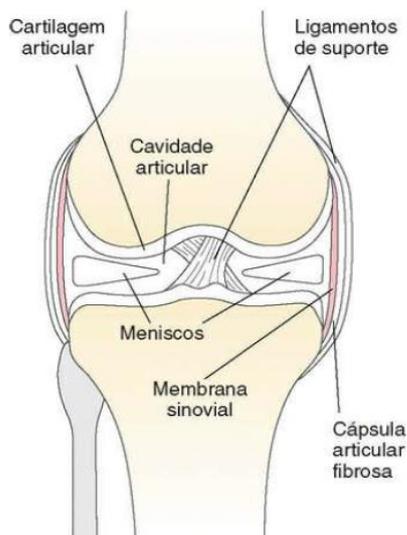
4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 A ARTICULAÇÃO SINOVIAL

A mais importante função da articulação sinovial corresponde à facilitação na execução de movimentos previsíveis, eficientes e indolores. Tal movimento fica limitado por algumas estruturas, como cápsula articular, ligamentos, contorno osteocartilaginoso e tendões/músculos periarticulares. A segunda função consiste na sustentação do sistema musculoesquelético e na transmissão da carga. Quando ocorrem os movimentos de sustentação do peso, as articulações conduzem cargas relativamente altas. As articulações sinoviais devem distribuir e transferir essas cargas, ao mesmo tempo em que os estresses de contato através das superfícies articulares em níveis aceitáveis baixos, e ainda durante ampla variação de cargas e velocidades oscilantes (TODHUNTER et al., 2007).

Todas as articulações sinoviais possuem uma cavidade, uma cápsula, o líquido sinovial e cartilagens articulares, e osso subcondral (PIERMATTEI et al., 2009). As cavidades articulares sinoviais são circundadas por cápsulas articulares, formadas por uma camada externa de tecido conjuntivo fibroso, revestido por uma membrana sinovial. Os nervos, vasos sanguíneos e vasos linfáticos estão localizados entre as membranas sinoviais e as cápsulas fibrosas. O líquido sinovial é formado por um dialisado plasmático, a partir de um rico suprimento vascular de membranas sinoviais. Este fluido é filtrado pelo endotélio vascular e pelo interstício sinovial, lubrificando a articulação e nutrindo a cartilagem articular. Algumas articulações sinoviais (ex.: o joelho) possuem ligamentos intra-articulares, meniscos e coxins de gordura (figura-1), que também auxiliam na função articular, reduzindo o estresse durante a sobrecarga. O suporte articular externo é propiciado pelos tendões e ligamentos circundantes (SCHULZ, 2014).

Figura 1 - Anatomia da articulação sinovial do joelho



Fonte: SCHULZ, 2014.

A cápsula articular é composta pela porção fibrosa espessa, revestida por subsinóvia ou lâmina própria delgada e sinóvia (membrana sinovial), situada em contato com o líquido sinovial. Em articulações sadias, há um pequeno volume de líquido sinovial, líquido viscoso incolor ou amarelo-claro, que ocupa o espaço intra-articular. Os meniscos colaboram com a estabilidade rotacional e a postura varo-valgo. Essas estruturas fibrocartilaginosas contêm aproximadamente 65% de água no cão e 70 a 80% de colágeno, com base no peso seco (TODHUNTER et al., 2007).

A cartilagem articular permite a ação deslizante das articulações. É o receptor da maior parte dos choques e solavancos do esqueleto (PIERMATTEI et al., 2009). Histologicamente é composta por condrócitos, fibras e substância fundamental, sendo que 80% da cartilagem são compostas por água, 10% de colágeno e 10% de proteoglicanos (MANKIN et al., 1974).

Piermattei et al. (2009) define que a cartilagem articular é composta por quatro camadas e, organizadas de acordo com o formato dos condrócitos e a orientação das fibras. São elas: a) tangencial também conhecida como camada superficial; b) a camada transicional, descrita em algumas literaturas como a camada intermediária; c) a camada radial, relatada também como camada profunda; e d) a camada calcificada. Além disso, o autor descreve que o líquido sinovial é o principal responsável em nutrir a cartilagem e que os vasos sanguíneos são responsáveis por apenas 10%.

4.2 OSTEOARTROSE

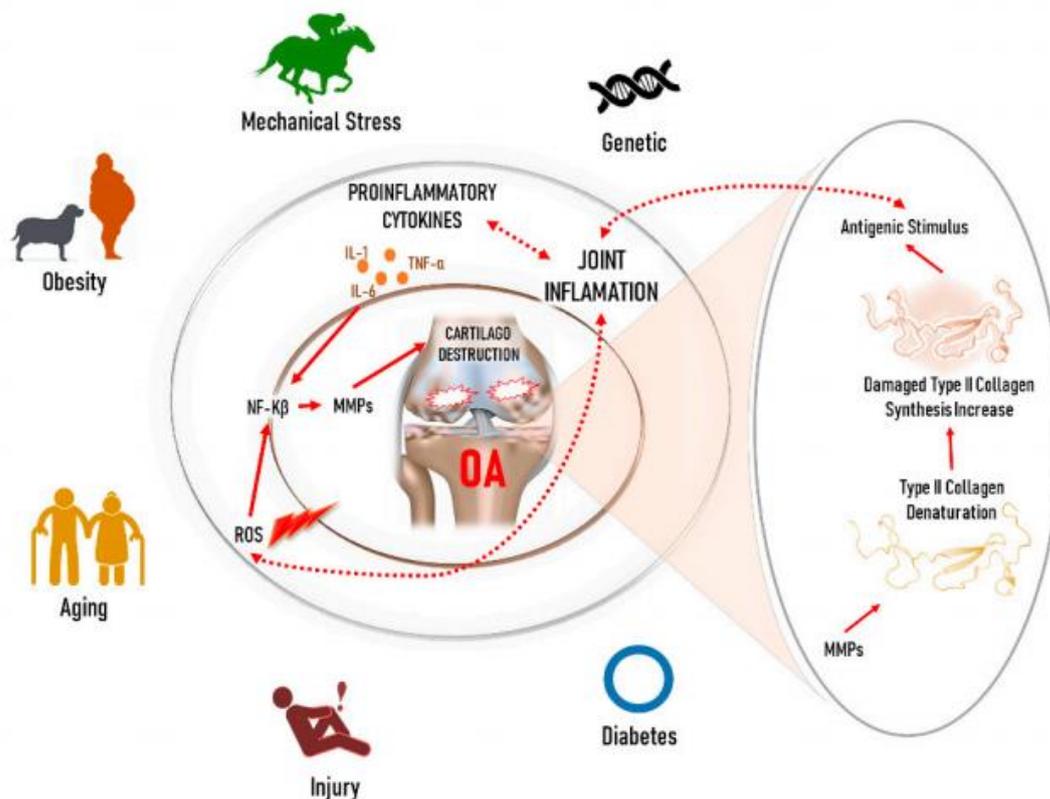
A osteoartrose é uma afecção de a cartilagem hialina articular (SILVA et al., 2001), degenerativa ou, segundo Pelletier et al. (2001), degradativa, mais comumente observada em cães do que em gatos. As raças caninas apresentam diferentes susceptibilidades em desenvolver DAD, devido a graus semelhantes de frouxidão articular (POPOVITCH et al., 1995).

A doença articular degenerativa é uma condição potencialmente debilitante que atinge porcentagem significativa de cães, acompanhada por alterações do osso e dos tecidos moles da articulação, incluindo esclerose óssea subcondral, formação de osteófitos marginais e sinovite (McLLWRAITH, 1996). A degeneração da cartilagem articular resulta em alterações tanto no metabolismo dos condrócitos quanto sinoviócitos, de modo que as citocinas inflamatórias formadas danificam a capacidade dos condrócitos de renovar a matriz da cartilagem (GENCOGLU et al., 2020). Clinicamente pode resultar em disfunção da articulação afetada com o comprometimento da função articular (PELLETIER et al., 2001).

De acordo com Birchard et al. (2008), animais jovens tendem a apresentar problemas de desenvolvimento e cães adolescentes e mais velhos tendem a apresentar afecções adquiridas. Assim, a osteoartrite acomete principalmente animais geriátricos de raças grandes e gigantes, apresentando baixa prevalência nos galgos, devido à capacidade de trabalho apresentada por essas raças (JOHNSTON et al., 2008). É eventualmente verificada nas raças de médio porte e raramente encontrada em cães de pequeno porte (COSTA, 2008).

Não há causa conhecida para OA primária, enquanto há uma ampla variedade de causas para OA secundária, como traumas, alterações e desgastes nas articulações e cartilagens, displasia do quadril ou cotovelo, luxação de patela ou ombro, e ainda, a osteocondrite dissecante. Por fim, os cães obesos, devido aos altos níveis de estresse nas articulações, e cães com distúrbios como diabetes, tratamento prolongado com esteroides e também com frouxidão articular podem estar em maior risco no desenvolvimento de OA (SANDERSON, 2012). Diversos fatores de risco para o desenvolvimento de OA incluem envelhecimento, carga excessiva, obesidade, traumas, doenças hormonais ou ainda, diversos fatores associados (MOBASCHERI et al., 2016). Esses fatores são ilustrados na figura 2.

Figura 2–Principais causas e mecanismo de inflamação na OA.



Fonte: GENCOGLU et al., 2020

A OA é uma doença dolorosa, degenerativa e inflamatória que afeta as articulações sinoviais e, finalmente, levam a perda de mobilidade. Abordagens preventivas não farmacológicas e alguns medicamentos podem reduzir a progressão da OA em animais (GENCOGLU et al., 2020).

4.2.1 Fisiopatologia

As articulações sinoviais consistem em uma cartilagem articular lubrificada pelo fluido sinovial secretado pela membrana sinovial de revestimento. A membrana sinovial secreta fluido sinovial, que atua como uma linha divisória para as articulações e contém receptores de dor (BIRCHARD et al., 2008). A cartilagem hialina articular é um gel em que estão incluídos os condrócitos, fibras colágenas e uma sólida matriz que é formada por ácido hialurônico, proteoglicanos, água (80%) e eletrólitos (ODA, 2008).

A matriz extracelular da cartilagem articular é constituída por um gel de 6 proteoglicanos altamente carregados negativamente que conferem resistência à compressão e uma rede de fibras de colágeno que conferem resistência à tensão (KIM et al., 2015). Os proteoglicanos consistem em várias cadeias repetidas de glicosaminoglicanos (principalmente sulfato de condroitina e sulfato de ceratina). Estes glicosaminoglicanos são ligados ao núcleo da proteína que, por sua vez, se liga ao hialuronato por uma ligação proteica, para formar uma estrutura macromolecular denominada agregano (BIRCHARD et al., 2008). Considerado como o principal proteoglicano da cartilagem articular, o agregano é formado por uma proteína nuclear ou axial com duas regiões globulares próximas da região amino-terminal (SAAMANEN, 1989). Os glicosaminoglicanos apresentam cargas negativas, fazendo com que entrem em atrito entre si e mantenham o agregano em um estado expandido. As cargas negativas ligam a água aos cátions, enquanto o estado expandido propicia rigidez à matriz cartilaginosa. Dessa maneira, a cartilagem é viscoelástica e capaz de se deformar e se refazer com cargas ou pesos repetitivos normais. (BIRCHARD et al., 2008).

Os condrócitos são responsáveis pela síntese e manutenção desse material. Essas células sintetizam e degradam continuamente os proteoglicanos. O colágeno de tipo II é degradado apenas quando há doença e, então, o colágeno de tipo I é sintetizado. Piermattei et al. (2009) descreve que a quebra da cartilagem inicia quando forças de compressão ou de cisalhamento causam lesão celular, liberando catepsina, que são uma família de proteases de cisteína que podem ser encontradas em muitos tipos de células. Sintetizadas a partir de pré-pró-catepsinas, são ativadas sob o pH ácido dos lisossomos e representam a maioria das proteases presentes nesta organela. São distribuídas de maneira desigual entre os diversos tecidos, caracterizando-os. A liberação das catepsinas resultam na perda de água e proteoglicanos. Esse evento reduz a resiliência da cartilagem e deixa o colágeno exposto, advindo à ocorrência de fissuras. Como consequência, uma lesão adicional se desenvolve no condrócitos, havendo nova liberação de catepsina e o ciclo segue se desenvolvendo, conforme é ilustrado na figura.

Segundo Garstang et al. (2006) há fatores de risco sistêmicos e locais que predispoem ao desenvolvimento da osteoartrite. Dentre os fatores locais que estão associados com o desenvolvimento da osteoartrite, podemos citar alterações articulares ou periarticulares prévias como fraturas de superfície articular, lesão de ligamentos e de meniscos (LAJEUNESSE et al., 2003).

À medida que o índice de massa corporal do animal aumenta, aumenta-se também o risco para o desenvolvimento da osteoartrite (MOBASHERI, et al., 2016). A obesidade provoca, em seus portadores, variadas disfunções fisiológicas e, diante disto, é evidente o prejuízo à qualidade de vida do animal (BURKHOLDER et al., 2000). A obesidade está duplamente associada à osteoartrite de joelhos, levando a uma dificuldade de locomoção dos animais. Segundo Mentzelet al.(2006), um animal obeso tem cinco vezes maior, o risco de apresentar transtornos articulares. É um fator tanto predisponente quanto uma constatação de que pacientes que apresentam osteoartrite de joelhos ganham peso posteriormente e pioram clínica e radiologicamente (LAJEUNESSE et al., 2003). A obesidade eleva a carga sobre a articulação e ativa a produção de adipocinas pró-inflamatórias em receptores presentes na superfície dos condrócitos, osteoblastos, membrana sinovial e subcondral (GENCOGLU et al., 2020).

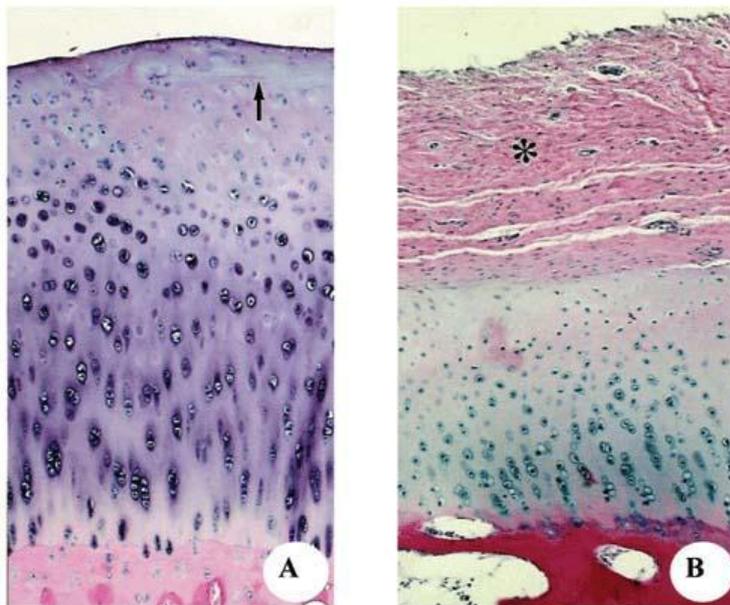
Assim, a osteoartrite resulta de um processo bioquímico mais reparador do que degenerativo, ocorrendo quando há o rompimento da estrutura da cartilagem normal e da homeostasia. Os eventos patológicos da OA ocorrem como resultado de diversas interações entre a cartilagem articular e tecidos adjacentes, em resposta à lesão dos condrócitos ou da matriz (JOHNSTON et al., 2008).

Uma vez ocorrida à lesão, inicia-se a degradação da matriz por enzimas mediadoras da inflamação (produção aumentada, porém de qualidade anormal de proteoglicanos e diminuição na produção de colágeno tipo II). Ao mesmo tempo, os componentes da cartilagem tentam impedir a progressão ou reparar o processo da degeneração (LIPOWITZ, 1993).

Segundo Vignon et al. (1983), na fase inicial da osteoartrite, as alterações mais marcantes foram observadas na cartilagem articular, promovendo uma hipertrofia da cartilagem. As alterações da membrana variam de inflamação média à moderada e incluem hipertrofia e hiperplasia das células sinoviais, infiltração linfoplasmocitária, aumento da vascularização nos tecidos sinoviais e fibrose subsinovial (LIPOWITZ, 1993). A membrana libera enzimas proteolíticas no espaço articular que virão a agir na degradação da cartilagem (VAUGHAN-SCOTT et al., 1997).

Essa hipertrofia está também associada ao aumento da síntese e da secreção dos componentes da matriz pelos condrócitos (VIGNON et al., 1983) (figura 03-A). A degeneração de a cartilagem articular causa alterações secundárias na membrana sinovial, ligamentos e músculos, tendo a hipertrofia como principal consequência (figura 03-B).

Figura 3 - A) Fotomicrografia da cartilagem de um cão, mostrando aumento da celularidade das camadas médias e profunda, com fibrilação da camada superficial (seta). B) Tecido de granulação sobre a superfície articular (asterisco) com degeneração da cartilagem



Fonte: ALTMAN et al., 1989.

A membrana sinovial, em resposta aos fragmentos de cartilagem no líquido sinovial, produz metaloproteinases (MMP-2 e MMP-9) e citocinas, como interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). A IL-1, mais do que as demais citocinas, está associada com estímulo aos sinoviócitos que irão produzir prostaglandina E-2, resultando em dor e inflamação (CARON, 2003).

Com a instabilidade articular, há desequilíbrio na distribuição das forças sobre a superfície articular, ocorrendo os sinais de fibrilação (exposição das fibras de colágeno), edema (aumento da hidratação da cartilagem) e degradação da matriz em todas as secções de cartilagem, devido à ruptura dos arranjos de proteoglicanos, promovendo alterações nas propriedades mecânicas da cartilagem (SCHAVINATO et al., 1989). Isso demonstra a capacidade de remodelação do tecido em resposta ao estresse mecânico anormal.

Há diminuição do conteúdo de proteoglicanos, diretamente proporcional à gravidade da doença (LIPOWITZ, 1993), assim a concentração de proteoglicanos se

torna inferior a 50% do normal em estágios mais avançados. Condrócitos apresentam-se com pouca responsividade para a síntese, seja pela sua senescência, ou por dano mecânico associado com morte celular (MYERS; et al., 1990).

Assim, ocorre uma maior destruição e perda de proteoglicanos provenientes da matriz, ocasionando perda estrutural e funcional (BIRCHARD et al., 2008). A inflamação e as próprias lesões geram mais incongruência, instabilidade articular e inflamação, perpetuando assim o ciclo vicioso que é a progressão da DAD (MADRY et al., 2012).

Devem-se conhecer mecanismos básicos que estão relacionados no desenvolvimento e progressão da doença para se estabelecer uma razoável expectativa para o paciente e um plano adequado de procedimentos médicos e cirúrgicos para o tratamento (CALDEIRA et al., 2002).

4.2.2 Sinais clínicos

Os sinais clínicos associados à osteoartrite são variáveis, porém os mais frequentemente observados pelos proprietários incluem claudicação e rigidez assimétricas, diminuição da capacidade ou impossibilidade da prática de atividades físicas e mudanças nos padrões normais de comportamento (TODHUNTER et al., 2007).

O sinal clínico mais comum da OA é a claudicação, que pode ser aguda ou crônica, persistente ou intermitente. A maioria dos pacientes possui histórico de intolerância a exercícios, particularmente quando diversas articulações são afetadas (SCHULZ, 2014).

Com maior frequência, a alteração na marcha do paciente é um dos sinais clínicos mais observados. A tumefação articular, crepitação à palpação e restrição do movimento também são achados de exame físico (TODHUNTER et al., 2007). Piermattei et al., (2009) descrevem que os animais podem apresentara rigidez, crepitação, obesidade e a correlação da idade com o desenvolvimento dos sinais clínicos.

4.2.3 Diagnóstico

A OA é diagnosticada com base nos sinais clínicos, exame físico e radiografia das articulações acometidas. As atuais modalidades de imagem, artroscopia, ressonância magnética (RM) apresentam alto custo e exigem anestesia geral. A análise do líquido sinovial é ainda uma opção para avaliação da articulação (OLIVEIRA et al., 2018).

As anormalidades laboratoriais associadas à doença sistêmica raramente estão presentes na OA (SCHULZ, 2014).

A osteoartrose é mais frequentemente diagnosticada pelas técnicas convencionais de obtenção de imagem radiográfica. A disponibilidade disseminada e o custo-benefício da radiografia simples, bem como a sensibilidade no fornecimento das principais alterações morfológicas dentro e em torno da articulação para o clínico, tronam esse exame parte essencial do diagnóstico. São achados típicos o aumento da massa sinovial, formação de osteófitos periarticulares, entesófitos, esclerose do osso subcondral e remodelagem óssea (TODHUNTER et al., 2007). Em um estudo na América do Norte, a prevalência de OA, variou de 20 por cento em cães com mais de 1 ano a 80 por cento em cães com mais de 8 anos, com base nos dados clínicos, somados aos achados radiográficos (JOHNSTON et al., 2008).

A gravidade da alteração radiográfica depende da cronicidade da doença. Como a maioria das alterações radiográficas está associada a alterações articulares crônicas, a OA e o dano significativo da cartilagem podem existir muito antes de as alterações radiográficas serem aparentes. Geralmente, a artroscopia permite a detecção precoce da OA. Os achados artroscópicos na osteoartrite incluem graus variáveis de lesão cartilaginosa e proliferação sinovial (SCHULZ, 2014).

4.2.4 Tratamento

Os tratamentos visam prevenir, retardar a progressão e controlar os sinais clínicos da doença. O manejo da OA normalmente envolve uma abordagem multimodal, incluindo um ou mais dos seguintes fatores: nutrição adequada, controle de peso corporal, exercícios controlados, fisioterapia, medicamentos antiinflamatórios, analgésicos e nutracêuticos (OLIVEIRA et al., 2018). O principal objetivo no manejo da osteoartrite em animais é controlar os achados clínicos, protegendo as articulações da

OA, reduzindo a dor, aumentando a mobilidade e, portanto, a qualidade de vida (ARAGON et al., 2007).

As duas maiores anormalidades associadas à osteoartrite são a perda de função e a dor. O alívio da dor consiste no principal objetivo, colocando o restabelecimento da função em segundo lugar. Muitas vezes, a amenização da dor resulta na restauração parcial da função, já que a dor representa freqüentemente a restrição ao movimento ou à sustentação do peso. O plano terapêutico mais eficiente envolve fisioterapia e atividade física limitada e regular para o desenvolvimento de massa muscular; essa massa ajuda a poupar a articulação degenerada de forças excessivas e facilita a conservação da integridade da articulação durante a atividade. Do mesmo modo que a redução de peso permite que a cartilagem anormal seja poupada de força excessiva (TODHUNTER et al., 2007).

Algumas causas de OA, como as de origens traumáticas (fraturas intra-articulares, luxações), doenças de crescimento endocondral (osteocondrite dissecante, não união do processo ancôneo) quase são tratadas cirurgicamente, diferente das doenças de origem congênitas (luxação de patela, displasia coxofemoral), conforme o grau e a severidade do caso, o tratamento conservativo pode ser indicado (BRIAN, 2004). O tratamento cirúrgico geralmente envolve tratar as causas primárias e o objetivo é direcionado para reduzir a dor, estabilizar a articulação e diminuir a progressão da OA (RENBERG, 2005).

O uso de antiinflamatórios não esteroidais (AINES) reduzem a dor, porém, desenvolvem efeitos colaterais quando utilizados a longo prazo. O uso crônico de AINES está ligado a um número maior de efeitos colaterais, incluindo sangramento gastrointestinal e disfunção hepática e renal (MUHLFELD et al., 2005). Souza (2013) descreve inúmeros estudos que foram realizados com o uso do carprofeno, que apresentaram bons resultados, sendo bem tolerado, seguro e eficaz na terapêutica da OA.

Diversos suplementos alimentares, como o sulfato de condroitina, glucosamina, colágeno tipo II, grãos de abacate e soja insaponificáveis, curcumina e ácidos graxos poli-insaturados foram utilizados como opções terapêuticas em cães com OA (COMBLAIN et al., 2015), sendo que a maioria deles apresentou efeitos anticatabólicos e anti-inflamatórios. O colágeno, a proteína mais abundante dos mamíferos, possui tipos específicos de tecido conjuntivo para pele, ossos, lâmina reticulada, basal,

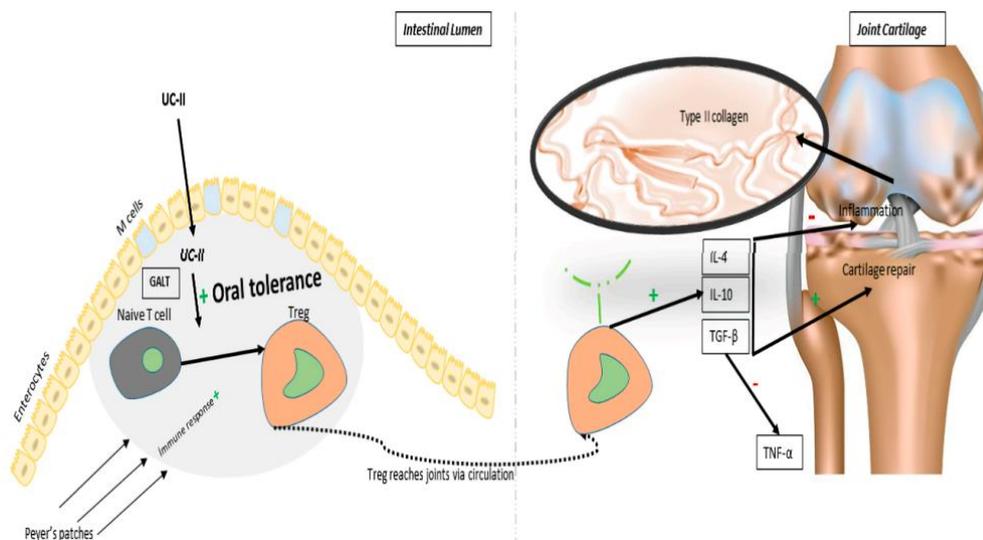
ossos, superfícies celulares, enquanto o colágeno tipo II forma a estrutura principal do tecido cartilaginoso (GENCOGLU et al., 2020).

Além disso, alguns medicamentos nutracêuticos, como o colágeno tipo II são utilizados para pacientes com osteoartrose, proporcionando melhora na dor do membro acometido (CROWLEY, 2009). Foi demonstrado que o colágeno tipo II, como suplemento dietético reduziu a dor (geral e após manipulação dos membros), claudicação e rigidez em cães que sofrem de OA. O colágeno hidrolisado tipo II também ajudou a melhorar atividade dos cães em um estudo desenvolvido por BEYNEN et al., 2010.

. Mesmo em doses menores, também foi relatado que o colágeno hidrolisado tipo II é mais eficaz do que suplementos de glucosamina e sulfato de condroitina, que são os suplementos mais frequentemente utilizado no mercado (GENCOGLU et al., 2020), demonstrando a eficácia terapêutica do medicamento nutracêutico para o tratamento da OA, sendo uma terapia promissora.

As placas de Peyer absorvem e filtram os compostos do lúmen intestinal. Acredita-se que o colágeno tipo II seja absorvido por essas placas, onde ativa células imunes, transformando as células T simples em células T reguladoras (Treg) que visam especificamente o colágeno tipo II. As células “Treg” migram através da circulação. Quando elas reconhecem o colágeno tipo II na cartilagem articular, as células Treg secretam mediadores antiinflamatórios (citocinas), incluindo o fator de crescimento transformador beta (TGF-beta), interleucina 4 (IL-4) e interleucina 10(IL-10). Essa ação ajuda a reduzir a inflamação das articulações e promove o reparo da cartilagem (TONG et al., 2010). Todo esse mecanismo é ilustrado na figura 4.

Figura 4 - Diagrama demonstrando a absorção do colágeno tipo II no lúmen intestinal e seus mecanismos de ação.



Fonte: GENCOGLU et al., 2020

Ainda como opções de tratamento para a DAD, Molano (2012) descreve em sua tese, o uso do concentrado de plaquetas, como uma alternativa biológica para o tratamento da AO de cães e gatos. Essa mesma modalidade é descrita com êxito por Carmona et al., (2018) em ratos.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal, CAV-UDESC, protocolo nº 6854200520.

5.1 ANIMAIS E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos no estudo 20 cães, machos e fêmeas, sem padronização de raça, peso, idade, oriundos dos atendimentos clínicos da Clínica Veterinária VETMAX, localizada na rua Tenente Francisco Lehmkhul, 112, centro, Palhoça/SC.

Os critérios de inclusão foram:

- a) Pacientes que apresentaram dor e claudicação de membros torácicos ou pélvicos;
- b) Consentimento por partes dos tutores, por meio de dois termos assinados em duas vias;
- c) Achados radiográficos que demonstraram sinais de doença articular degenerativa;
- d) Cães que apresentaram diagnóstico definitivo de osteoartrose do esqueleto apendicular.

Dessa maneira, o histórico de claudicação e sinais de dor há mais de dez dias permite a inclusão de pacientes onde traumas recentes ou entorses cursam com sinais agudos, que cessam em até 7 dias.

Ainda, os pacientes eram excluídos do estudo, caso apresentassem um dos seguintes critérios:

- a) Doença endócrina;
- b) Poliartrite
- c) Ausência de achados radiográficos que demonstrassem sinais de doença articular degenerativa.

5.2 AVALIAÇÃO CLÍNICA

A avaliação clínica foi realizada por meio da coleta de dados de anamnese, seguida de exame físico geral e específico do sistema locomotor.

O exame físico consistiu na observação da postura, nível de consciência, escore corporal numa escala de 1 a 9 (WSAVA, 2013), conforme é demonstrado na figura 5, avaliação das mucosas, turgor cutâneo, tempo de preenchimento capilar, palpação abdominal, linfonodos, auscultação cardiopulmonar, palpação de pulso femoral, frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR) e temperatura retal.

Figura 5 - Escala de avaliação de condição corporal, desenvolvida pela empresa Premier®, variando de 1 (emaciado) a 9 (obesidade grave).

ESCORE DE CONDIÇÃO CORPORAL CANINO		Premier® NUTRIÇÃO CLÍNICA
	CÃO	ECC
	Ausência de gordura corporal perceptível. Costelas e proeminências ósseas facilmente visíveis e palpáveis. Cintura ou reentrância abdominal acentuadas.	1 EMACIADO
	Ausência de gordura corporal palpável. Costelas e proeminências ósseas visíveis e facilmente palpáveis. Cintura ou reentrância abdominal acentuadas.	2 MUITO MAGRO
	Ausência de gordura corporal palpável. Costelas e proeminências ósseas podem estar visíveis, facilmente palpáveis. Cintura ou reentrância abdominal acentuadas.	3 MAGRO
	Gordura corporal mínima. Costelas não visíveis, mas palpáveis. Cintura e reentrância abdominal aparentes.	4 IDEAL
	Gordura corporal presente, mas não excessiva. Costelas não visíveis, mas palpáveis. Cintura e reentrância abdominal presentes.	5 IDEAL
	Gordura corporal moderada. Costelas palpáveis com alguma pressão. Cintura visível, mas não acentuada. Reentrância abdominal aparente.	6 SOBREPESO Até 15% acima do peso ideal
	Gordura corporal importante. Depósitos de gordura evidente sobre costelas, região lombar e base da cauda. Costelas palpáveis com dificuldade. Cintura e reentrância abdominal pouco perceptíveis ou ausentes.	7 SOBREPESO +16% - 30% acima do peso ideal
	Gordura corporal acentuada. Densos depósitos de gordura sobre costelas, região lombar e base da cauda. Costelas palpáveis somente com pressão acentuada. Cintura e reentrância abdominal ausentes, podendo existir distensão abdominal.	8 OBESIDADE +31% - 40% acima do peso ideal
	Gordura corporal extremamente acentuada. Depósitos de gordura maciços sobre costelas, proeminências ósseas (não palpáveis), pescoço e membros. Cintura e reentrância abdominal ausentes. Distensão abdominal acentuada.	9 OBESIDADE GRAVE A partir de 40% acima do peso ideal

Fonte: Premier®, 2019.

5.3 AVALIAÇÃO ORTOPÉDICA

O exame ortopédico incluiu várias etapas, tanto no membro afetado como no contralateral. O paciente pode ser examinado de pé e em decúbito lateral para facilitar o exame das anormalidades previamente observadas. A maior parte das manobras que foram realizadas não provocou dor em pacientes hígdos. Com tudo, quando a dor aparece, fornece uma excelente fonte da pista de diagnóstico e localização do problema.

Manobras que conhecidamente geram dor, foram deixadas por último para garantir a cooperação do paciente. Toda via, quando indicativas de dor, devem ser refeitas de forma cuidadosa e delicada sempre imobilizando o tecido circunjacentes para reduzir a possibilidade de interpretação errônea da origem da dor. O exame foi iniciado pela extremidade do membro, todos os ossos foram palpados (figura 6) e todas as articulações estendidas e flexionadas, abduzidas e aduzidas e passar por movimento de lateralidade, cisalhamento, pronação e supinação quando possível. (SILVA, 2018).

Figura 6 - Imagem de um paciente canino, fêmea, da raça Buldogue Francês, sendo submetido à palpação e avaliação de patelas durante o atendimento na Clínica Veterinária VETMAX, na cidade de Palhoça/SC.



Fonte: arquivo pessoal, 2020.

Os pacientes foram submetidos a um sistema de pontuação para avaliação clínica, com o desenvolvimento de uma tabela (tabela 1) adaptada de MUZZI et al., (2003).

Tabela 1 - Tabela para pontuação dos pacientes acometidos com OA.

CRITÉRIO	ESCORE	AValiação CLÍNICA
CLAUDICAÇÃO	1	Anda normalmente;
	2	Ligeiramente manco ao andar;
	3	Moderadamente manco ao andar;
	4	Severamente manco ao andar;
	5	Relutante ao subir degraus e não andar mais que cinco passos;
MOBILIDADE ARTICULAR	1	Boa amplitude de movimento, sem limitações;
	2	Limitação leve (10-20%) na amplitude do movimento, sem crepitação;
	3	Limitação leve (10-20%) na amplitude do movimento, com crepitação;
	4	Limitação moderada (20-50%) na amplitude do movimento, com crepitação;
	5	Limitação severa (maior que 50%) na amplitude do movimento, com crepitação;
DOR Á PALPAÇÃO	1	Nenhuma;
	2	Sinais suaves, cão vira a cabeça em reconhecimento;
	3	Sinais moderados, cão puxa o membro para longe do avaliador;
	4	Sinais graves, cão vocaliza ou torna-se agressivo;
	5	Cão não permite a palpação;
DISTRIBUIÇÃO DE PESO	1	Igual em todos os membros em estão e andando;
	2	Em estação normal, favorece o membro afetado quando anda;
	3	Favorece o membro afetado em estação e quando anda;
	4	Sustentação parcial em estação, quando anda não distribui o peso no membro afetado;

	5	Em estação e andando não sustenta o peso;
PONTUAÇÃO GERAL DO QUADRO CLÍNICO	1	Não afetado;
	2	Suavemente afetado;
	3	Moderadamente afetado;
	4	Gravemente afetado;
	5	Muito severamente afetado;

Fonte: adaptada de MUZZI et al., (2003)

5.4 AVALIAÇÃO RADIOGRÁFICA

Foram realizadas radiografias abrangendo a articulação suspeita de OA, em projeções ortogonais (mediolateral direita e/ou esquerda e ventrodorsal). Todas as imagens foram obtidas (figura 7) por sistema digital (AGFA® CR). A avaliação radiográfica foi realizada sempre pelo mesmo avaliador.

Figura 7 - Sala de exame radiográfico da Clínica Veterinária VETMAX, na cidade de Palhoça/SC.



Fonte: arquivo pessoal, 2020.

A presença de pelo menos um achado radiográfico sugestivo de doença articular degenerativa, descritos por (LIPOWITZ, 1998) foram considerados como critério de inclusão no estudo. As imagens radiográficas a seguir (figura 8 e 9) são da paciente descrita como nº8 (tabela 3), que fez parte do grupo de tratamento.

Figura 8 - Imagem radiográfica de pelve, na projeção ventrodorsal, de um paciente canino, fêmea, da raça Akita. O exame foi realizado na primeira consulta (M0) que obteve o diagnóstico de displasia coxofemoral. Os principais achados foram: espessamento e encurtamento de colo femoral bilateral; subluxação da articulação coxofemoral bilateral; arrasamento acetabular bilateral e importante atrofia de musculatura pélvica.



Fonte: arquivo da Clínica VETMAX, 2020.

Figura 9 - Imagem radiográfica de pelve, na projeção lateral direita, de um paciente canino, fêmea, da raça Akita. O exame foi realizado na primeira consulta (M0) que obteve o diagnóstico de displasia coxofemoral.



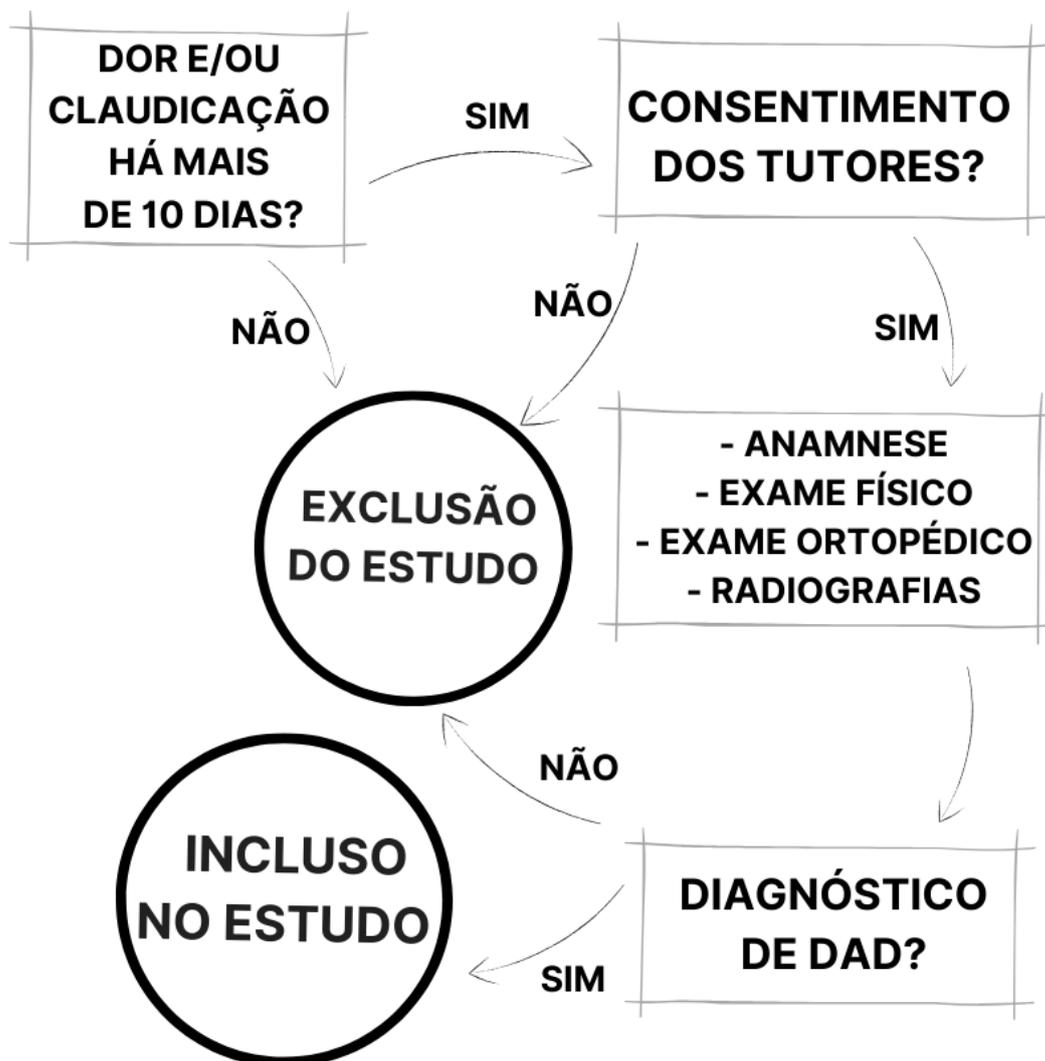
Fonte: arquivo da Clínica VETMAX, 2020

5.5 TRATAMENTO

Consolidado o diagnóstico definitivo de OA, a partir da avaliação clínica somada ao exame ortopédico, avaliação clínica com sistema de pontuação e exame radiográfico, os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo de tratamento (GT); grupo controle (GC). Os pacientes foram distribuídos em cada grupo por ordem de atendimento.

A figura 7 demonstra as etapas realizadas para inclusão do paciente no estudo, até a instituição do tratamento.

Figura 10 - Esquema das etapas para critério de inclusão no estudo com suplementação do colágeno hidrolisado tipo II em cães com DAD.



Fonte: adaptado de LUCIANI (2019).

Ambos os grupos receberam o tratamento conservativo e de suporte para OA, composto por antiinflamatório (carprofeno, 4,4mg/kg, SID, VO, por 14 dias), analgésico (tramadol, 3mg/kg, TID, VO, por 7 dias), repouso e diminuição do peso. O grupo de estudo (GT) foi acrescido a suplementação de colágeno hidrolisado tipo II, na dosagem de 40mg/dia por 60 dias.

5.5.1 Controle do tratamento

Avaliações periódicas foram feitas a cada 30 dias ou conforme a necessidade do paciente em função do quadro clínico, sendo também mantido o contato telefônico com os tutores para sanar qualquer dúvida ou informação relevante sobre os pacientes.

Os primeiros retornos para acompanhamento dos pacientes foram realizados no 30º dia de tratamento. Nesse momento, realizavam-se nova avaliação clínica, exame físico geral e avaliação com base no sistema de pontuação (tabela 1), adaptado de MUZZI et al., (2003) para avaliação ortopédica.

Caso os tutores relatassem sinais de piora no quadro clínico, crises de dor ou outra alteração digna de nota eram feitas novas avaliações clínicas e exame ortopédico para avaliação do grau de dor do paciente. Caso confirmasse a piora nos quadros de dor, a terapia com analgésicos (tramadol) era intensificada para a administração TID e associação de dipirona (25mg/kg, TID, VO, por 5 dias).

5.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise estatística foi empregado o software Graphpad Prism 7.0, onde foi realizado para todos os dados o teste de normalidade de D'Agostino e Pearson. Os dados que obtiveram distribuição normal foram submetidos a Análise de Variância com Repetições Múltiplas de Uma Via (One Way ANOVA RM), seguido de Dunnett's para comparação em relação ao momento basal. Os dados que não obtiveram distribuição normal foram submetidos a Análise de Variância com Repetições Múltiplas de Uma Via (One Way ANOVA RM), seguido de Friedman e Dunn's para comparação em relação ao momento basal e Análise de Variância de duas vias (Two Way ANOVA), seguido por MannWhitney para comparação entre os tratamentos. O grau de significância foi $p \leq 0,05$.

6 RESULTADOS

6.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA

Participaram do estudo 20 pacientes diagnosticados com OA (Tabela 3), sendo cinco sem raça definida (SRD) (25%), dois Rottweiler (10%), dois Lhasa Apso (10%), dois Yorkshireterrier (10%), dois Golden Retriever (10%), dois Buldogue francês (10%), um Poodle (5%), um Akita (5%), um Pastor Alemão (5%), um Fox terrier (5%) e um Labrador Retriever (5%).

Tabela 2 - Dados de 20 pacientes caninos diagnosticados com OA, que foram divididos em dois grupos: 10 pacientes submetidos ao tratamento convencional, denominado grupo controle (GC) e 10 pacientes submetidos ao tratamento convencional acrescidos da suplementação de colágeno hidrolisado, denominado grupo de tratamento (GT). Inclui-se raça, idade, escore de condição corporal, sexo e a causa da OA.

GRUPO	PACIENTE	RAÇA	IDADE (ANOS)	ESCORE CORPORAL	SEXO	DIAGNÓSTICO
GT	01	Fox terrier	15	8	Fêmea	Insuficiência do LCCr MPD
	02	SRD	7	6	Macho	Insuficiência do LCCr
	03	Lhasa Apso	8	7	Macho	Displasia coxofemoral bilateral
	04	SRD	7	8	Macho	Luxação de patela bilateral
	05	Rottweiler	11	7	Macho	Displasia coxofemoral bilateral
	06	Yorkshireterrier	11	9	Macho	Luxação de patela bilateral
	07	Poodle	11	8	Macho	Displasia coxofemoral bilateral + luxação de patela bilateral
	08	Akita	8	7	Fêmea	Displasia coxofemoral MPD
	09	Golden Retriever	4	8	Macho	Insuficiência do LCCr MPE
	10	Buldogue francês	8	7	Fêmea	Displasia coxofemoral bilateral
GC	11	Pastor Alemão	12	5	Macho	Displasia coxofemoral bilateral
	12	Labrador	11	8	Macho	Displasia

	Retriever					coxofemoral bilateral
13	Golden Retriever	6	7	Macho		Insuficiência do LCCr MPE
14	Buldogue francês	5	6	Fêmea		Displasia coxofemoral bilateral
15	Rottweiler	11	8	Fêmea		Displasia coxofemoral MPE
16	SRD	2	8	Macho		OA em joelho de MPD secundário a fratura antiga em fêmur
17	SRD	13	6	Macho		Displasia coxofemoral bilateral
18	SRD	14	7	Macho		Displasia coxofemoral bilateral
19	Yorkshire terrier	13	8	Fêmea		Luxação de patela bilateral
20	Lhasa Apso	3	8	Macho		OA em articulação coxofemoral direita secundária a fratura acetabular antiga

Fonte: arquivo pessoal, 2020.

6.3 VÁRIÁVEIS DE AVALIAÇÃO

6.3.1 Teste de verificação da normalidade

Os valores da variável de peso obtidos nas avaliações (M0, M1, M2 e M3) foram submetidos ao teste de D'Agostino e Pearson para verificação da normalidade. Essa apresentou distribuição paramétrica e os resultados encontrados são apresentados na tabela 4.

Tabela 3 – Resultados de peso e desvio padrão do grupo controle (GC) e grupo de tratamento (GT) nos diferentes momentos: M0, M1, M2 e M3.

	GC - M0	GC - M1	GC - M2	GC - M3	GT - M0	GT - M1	GT - M2	GT - M3
MÉDIA	22,6	22,02	21,06	21,21	24,53	23,15	22,54	21,69
DP	14,46	13,88	13,57	13,36	21,5	20,52	20,13	19,51

Fonte: arquivo pessoal, 2020.

Os dados obtidos nas avaliações (M0, M1, M2 e M3) das variáveis de claudicação, mobilidade, dor à palpação, distribuição geral do peso e pontuação geral do quadro clínico também foram submetidos ao teste de D'Agostino e Pearson para verificação da normalidade. Porém, apresentaram uma distribuição não paramétrica.

Na tabela 5 são demonstrados os valores resultados obtidos na avaliação de claudicação.

Tabela 4 - Resultados da avaliação de claudicação do grupo controle (GC) e grupo de tratamento (GT) nos diferentes momentos: M0, M1, M2 e M3.

	GC - M0	GC - M1	GC - M2	GC - M3	GT - M0	GT - M1	GT - M2	GT - M3
MEDIANA	4	3	3	3	4	3	2	2
MÍNIMO	2	2	2	2	4	2	1	1
MÁXIMO	5	4	4	4	5	3	2	2

Fonte: arquivo pessoal, 2020.

A mobilidade também foi umas das variáveis analisadas. Os resultados estão expostos na tabela 6.

Tabela 5 - Resultados da avaliação de mobilidade do grupo controle (GC) e grupo de tratamento (GT) nos diferentes momentos: M0, M1, M2 e M3.

	GC - M0	GC - M1	GC - M2	GC - M3	GT - M0	GT - M1	GT - M2	GT - M3
MEDIANA	4	4	4	4	4	3	3	3
MÍNIMO	3	3	3	3	2	2	2	2
MÁXIMO	5	5	5	5	4	4	3	3

Fonte: arquivo pessoal, 2020.

A tabela 7 apresenta os dados obtidos na avaliação de dor à palpação.

Tabela 6 - Resultados da avaliação de dor à palpação do grupo controle (GC) e grupo de tratamento (GT) nos diferentes momentos: M0, M1, M2 e M3.

	GC - M0	GC - M1	GC - M2	GC - M3	GT - M0	GT - M1	GT - M2	GT - M3
MEDIANA	3,5	3	3	2	4	3	1,5	1
MÍNIMO	2	2	2	1	3	2	1	1
MÁXIMO	5	4	3	3	5	3	2	2

Fonte: arquivo pessoal, 2020.

A distribuição geral do peso também foi avaliada. Os resultados são expostos na tabela 8.

Tabela 7 - Resultados da distribuição geral de peso do grupo controle (GC) e grupo de tratamento (GT) nos diferentes momentos: M0, M1, M2 e M3.

	GC - M0	GC - M1	GC - M2	GC - M3	GT - M0	GT - M1	GT - M2	GT - M3
MEDIANA	4	3	3	3	4	3	2	2
MÍNIMO	3	2	2	2	3	2	1	1
MÁXIMO	5	4	4	4	5	4	3	3

Fonte: arquivo pessoal, 2020.

A tabela 9 demonstra os dados da pontuação geral do quadro clínico, sendo esta, a última variável a ser analisada.

Tabela 8 - Resultados da pontuação geral do quadro clínico do grupo controle (GC) e grupo de tratamento (GT), nos diferentes momentos: M0, M1, M2 e M3.

	GC - M0	GC - M1	GC - M2	GC - M3	GT - M0	GT - M1	GT - M2	GT - M3
MEDIANA	4	3	3	3	4	3	2	2
MÍNIMO	2	2	2	2	4	2	1	1
MÁXIMO	5	4	4	3	5	4	3	3

Fonte: arquivo pessoal, 2020.

6.3.3 Teste *t* pareado

Em função da variável de peso apresentar a distribuição paramétrica, os dados obtidos foram submetidos ao teste de *t* não pareado, comparando essa variável entre os grupos GT *versus* GC em todas as etapas do estudo (M0, M1, M2 e M3). O grau de significância foi $p \leq 0,05$ e não houve diferenças estatísticas entre os grupos.

6.3.4 Comparação ao momento basal

Após a verificação da normalidade, os resultados obtidos na avaliação de peso foram submetidos ao teste de ANOVA, seguido por Dunnett's para comparação ao

momento basal (M0). No grupo GC não foram observadas diferenças ($p \leq 0,05$). Já no grupo GT houve diferença estatística, conforme é apresentado na tabela 10.

Tabela 9 - Resultados da comparação de peso do grupo GT entre M0 x M1, M0 x M2 e M0 x M3.

DIFERENÇA MÉDIA	
M0 X M1	1,38
M0 X M2	1,99
M0 X M3	2,84

Fonte: arquivo pessoal, 2020.

Já as variáveis que apresentaram a distribuição não paramétrica (claudicação, mobilidade, dor à palpação, distribuição geral do peso e pontuação geral do quadro clínico) foram submetidas ao teste de Friedman, seguido por teste de Dunn's.

A variável de claudicação demonstrou diferença no grupo GT e também no grupo GC, em comparação ao momento basal (M0), conforme é apresentado na tabela 11. Foram relevantes quando $p \leq 0,05$.

Tabela 10 - Resultados da comparação de claudicação dos grupos GT e GC, entre M0 x M1, M0 x M2 e M0 x M3.

GRUPO	HOUVE DIFERENÇA?	
GT	M0 x M1	Não
	M0 x M2	Sim
	M0 x M3	Sim
GC	M0 x M1	Não
	M0 x M2	Sim
	M0 x M3	Sim

Fonte: arquivo pessoal, 2020.

Os resultados da avaliação de mobilidade não demonstraram diferença no grupo GT e também no grupo GC, em comparação ao momento basal (M0).

Quando comparada estatisticamente a variável de dor à palpação, em relação ao momento basal (M0), obteve-se resultados relevantes, conforme é descrito na tabela 12.

Tabela 11 - Resultados da comparação de dor à palpação dos grupos GT e GC, entre M0 x M1, M0 x M2 e M0 x M3.

GRUPO	HOUVE DIFERENÇA?	
GT	M0 x M1	Não
	M0 x M2	Sim
	M0 x M3	Sim
GC	M0 x M1	Não
	M0 x M2	Não
	M0 x M3	Sim

Fonte: arquivo pessoal, 2020.

A variável de distribuição de peso explicou diferença no grupo GT e também no grupo GC, em comparação ao momento basal (M0), conforme é apresentado na tabela 13.

Tabela 12 - Resultados da comparação de distribuição do peso dos grupos GT e GC, entre M0 x M1, M0 x M2 e M0 x M3.

GRUPO	HOUVE DIFERENÇA?	
GT	M0 x M1	Não
	M0 x M2	Sim
	M0 x M3	Sim
GC	M0 x M1	Não
	M0 x M2	Sim
	M0 x M3	Sim

Fonte: arquivo pessoal, 2020.

Por fim, na pontuação geral do quadro clínico mobilidade foi evidenciada uma diferença no grupo GT e também no grupo GC, em comparação ao momento basal (M0), segundo a tabela 14.

Tabela 13 - Resultados da pontuação geral do quadro clínico nos grupos GT e GC, entre M0 x M1, M0 x M2 e M0 x M3.

GRUPO		HOUVE DIFERENÇA?
GT	M0 x M1	Não
	M0 x M2	Sim
	M0 x M3	Sim
GC	M0 x M1	Não
	M0 x M2	Sim
	M0 x M3	Sim

Fonte: arquivo pessoal, 2020.

6.3.5 Comparação entre grupos

Para a comparação entre grupos distintos (GT e GC), os dados obtidos em cada avaliação (M0, M1, M2 e M3). A tabela 15 aponta os resultados, que foram submetidos ao teste de Mann Whitney para comparação entre os tratamentos.

Tabela 14 - Resultados da comparação dos tratamentos entre grupos distintos (GT e GC), em cada momento (M0, M1, M2 e M3).

GRUPO		HOUVE DIFERENÇA?
CLAUDICAÇÃO	M0	Não
	M1	Sim
	M2	Sim
	M3	Sim
MOBILIDADE	M0	Não
	M1	Sim
	M2	Sim
	M3	Sim
DOR À PALPAÇÃO	M0	Não
	M1	Não
	M2	Sim

	M3	Sim
DISTRIBUIÇÃO DO PESO	M0	Não
	M1	Não
	M2	Sim
	M3	Sim
PONTUAÇÃO GERAL DO QUADRO CLÍNICO	M0	Não
	M1	Não
	M2	Não
	M3	Sim

Fonte: arquivo pessoal, 2020.

7 DISCUSSÃO

A OA é altamente prevalente em cães, principalmente nos pacientes com sobrepeso e de raças grandes. Algumas raças, como o Labrador Retriever e o Pastor Alemão são geneticamente predispostos a desenvolver OA (Anderson et al., 2018). Neste estudo, os cães SRD foram os principais representantes, possivelmente pela maior população na região de estudo.

Nos cães mais velhos, a OA acaba sendo um problema mais importante, pois tem sido observado, que mais de 50% dos cães diagnosticados com DAD têm entre 8 e 13 anos e, portanto, a condição é caracteristicamente diagnosticada, quando a mobilidade é significativamente afetada (MELE, 2007). Tais características foram observadas no presente estudo, sendo que dez, dos 20 casos (50%) possuíam idade igual ou superior a 10 anos.

Considerando a escala de condição corporal de nove pontos (WSAVA, 2013), onde 4 e 5 são considerados o ideal, a média de escore foi de 7,1. Dentre os 20 pacientes do estudo, 19 apresentavam escore acima do ideal (95%), sendo dez em sobrepeso e nove obesos. A literatura é muito clara e sucinta quando cita a ocorrência e as complicações da doença articular degenerativa em cães obesos, o papel da obesidade nas doenças crônicas e na inflamação sistêmica, através da liberação de hormônios, citocinas e outras substâncias sinalizadoras de células secretadas pelos adipócitos (adipocinas) no desenvolvimento da osteoartrite (SANDERSON, 2012).

Juntas, osteoartrite e obesidade causam uma diminuição qualidade de vida dos animais de estimação, pois a dor nas articulações é fortemente associado ao peso corporal (RICHARDSON et al., 1997), o que corrobora com os resultados observados neste trabalho (tabela 10).

Dos 20 pacientes, 17 eram machos (85%) e três eram fêmeas (15%). Apesar da ausência de evidências de predileção sexual da afecção em estudos pregressos (ANDERSON et al., 2018; OLIVEIRA et al., 2018; SANDERSON, 2012), mais de 85% dos pacientes do presente estudo foram machos.

Em cães, a OA é definida principalmente como de origem secundária, por uma doença articular grave, incluindo ruptura do ligamento cruzado ou luxação patelar, o que acelera o desenvolvimento (GENCOGLU et al., 2020). Dos 20 pacientes do estudo, 55% apresentaram o diagnóstico de displasia coxofemoral como causa da OA, 20% foram diagnosticados com insuficiência do ligamento cruzado cranial (LCCr) como

causador da afecção, 20% demonstraram luxação de patela, dos mais variados graus, como motivo da DAD. Ainda, 10% dos pacientes apresentavam histórico de fratura antiga próximo ao local do desenvolvimento da OA. Um dos pacientes, descrito como 07 do (GT) apresentou duas afecções causadoras de DAD: a luxação de patela e a displasia coxofemoral, ambas bilateralmente.

A dor presente na OA pode decorrer da pressão sobre as terminações nervosas nas regiões onde se desenvolvem os osteófitos, de microfraturas no osso subcondral ou da distensão da cápsula articular (Brandt, 1989). Todos esses fatores associados limitam o uso da articulação com conseqüente claudicação e apoio limitado do membro, fato observado neste experimento, conforme é descrito na tabela 12.

Em um estudo piloto, é descrito a primeira vez que a administração diária de colágeno hidrolisado não desnaturado (10mg/dia), durante 90 dias, melhorando significativamente os sinais de OA em cães (DEPARLE, et al., 2005). Tal referência vai de encontro com os resultados obtidos nas variáveis de claudicação e mobilidade (tabela 15), enfatizando a importância de o colágeno hidrolisado como parte do tratamento da doença articular degenerativa. Os resultados obtidos por Deparle et al. (2005) também corroboram o resultado obtidos nesse estudo, onde os pacientes do grupo GT apresentaram melhora na variável de dor já com 60 dias de tratamento (M2). Já o GC apresentou diferença estatística somente no M3.

Os cães diagnosticados com DAD e que foram tratados com colágeno hidrolisado tipo II isoladamente ou em combinação com glucosamina e condroitina, apresentaram alívio acentuado no quesito dor associada à OA. Além disso, esses suplementos foram bem tolerados e não foram observados efeitos colaterais (D'ALTILIO et al., 2007). Tais observações, como vômito, diarreia, reações de hipersensibilidade, não foram descritas pelos tutores no momento das avaliações (M1, M2 e M3).

A OA é uma doença crônica, sendo assim, os medicamentos utilizados no tratamento com menos efeitos adversos são necessários para administração ao longo prazo. Seus efeitos adversos menores permitem sua administração precoce, logo que surgem os primeiros sinais de DAD (COMBLAIN, et al., 2015). O que é observado nos resultados da avaliação de claudicação em ambos os tratamentos (tabela 11), uma melhora na deambulação do paciente. Essa alteração clínica é comumente observada em um paciente com OA (PIERMATTEI, et al., 2009).

Os cães do presente estudo, que foram suplementados com colágeno hidrolisado tipo II (GT) apresentaram melhora nos sinais de claudicação e mobilidade com apenas 30 dias de tratamento, e também sinais de boa evolução com 60 dias de tratamento em relação da dor à palpação e distribuição de peso, o que ressalta os resultados do estudo de D'ALTILIO et al. (2007), demonstrando a eficácia da administração diária om UC-II isoladamente ou na combinação com glucosamina e condroitina, melhorando significativamente os sinais OA, apresentando maiores benefícios, quando comparada a suplementação isolada de glucosamina e condroitina.

Uma limitação do estudo foram os diversos diagnósticos dos pacientes, conforme é exposto na tabela 3. Com uma padronização das doenças de base (displasia coxofemoral, luxação de patela) seria possível obter resultados mais acurados e específicos diante a proposta de avaliação com o fármaco nutracêutico.

Uma proposta para novos assuntos relacionados a este tema é a realização do programa de reabilitação (acupuntura e fisioterapia) pelos cães. Quando acrescido ao tratamento medicamentoso e nutracêutico, poderiam promover uma melhora clínica ainda mais expressiva nos pacientes.

8 CONCLUSÃO

Sob as condições propostas e nos pacientes selecionados para o presente estudo, é possível concluir:

- a) Em comparação ao grupo controle, os cães que receberam o colágeno tipo II (GT) obtiveram uma redução dos achados da avaliação clínica (claudicação, mobilidade, dor à palpação, distribuição de peso e pontuação geral) com a terapia convencional acrescida do colágeno durante 60 dias, permitindo melhora na qualidade de vida nesses cães.
- b) Nos pacientes do grupo GT foi observado uma redução no peso corporal estatisticamente significativa, justificando a importância do uso do fármaco nutracêutico como coadjuvante no controle de dor, beneficiando a mobilidade do paciente e promovendo uma redução do peso corpóreo. Afinal, os pacientes apresentaram um controle da dor, e conseqüentemente tornaram-se mais ativo.
- c) O colágeno hidrolisado tipo II pode ser utilizado como um tratamento coadjuvante, seguro e eficaz para a saúde das articulações nos cães.
- d) A terapia convencional adicionada ao colágeno por 60 dias ou a terapia convencional isoladamente não são capazes de cessarem todos os sinais de OA, porém, apresentam importante redução.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALTMAN, R. D.; DAVID, D. D.; MUNIZ, O. E. et al. Therapeutic treatment of canine osteoarthritis with glycosaminoglycan polysulfuric acidester. **Arth. Rheum.** v.32. p.759-765. 1989.

ANDERSON, K. L., NEILL, D. G., BRODBELT, D. C., CHURC, D. B., MEESON, R. L., SARGAN, D., SUMMERS, J. F., ZULCH, H., COLLINS, L. M. Prevalence, duration and risk factors for appendicular osteoarthritis in a UK dog population under primary veterinary care. **Scientific Reports.** v.8. p. 5641. 2018.

ARAGON, C. L.; HOFMEISTER, E. H.; BUDSBERG, S. C. Systematic review of clinical trial softreatments for osteoarthritis in dogs. **J. Am. Vet. Med. Assoc.** v. 230, p. 514–521. 2007.

BARBOSA, J.D.; LIMA, D.H.S.; BELOREIS, A.S.; PINHEIRO, C.P.; SOUSA, M.G.S.; SILVA, J.B.; SALVARANI, F.M.; OLIVEIRA, C. M. C. Degenerative joint disease in cattle and buffaloes in the Amazon region: A retrospective study. **Pesquisa Vet. Bras.** v. 34. n. 9. p. 845–850. 2014.

BEYNEN, A.C., VAN GEENE, H.W., GRIM, H.V., JACOBS, P. Oral Administration of Gelatin Hydrolysate Reduces Clinical Signs of Canine Osteoarthritis in a Double-Blind, Placebo Controlled Trial. **American Journal of Animal and Veterinary Sciences.** v.5. p. 102–106. 2010.

BIRCHARD, S. J.; SHERDING, R. G. **Manual Saunders: Clínica de Pequenos Animais.** São Paulo: Roca, 1998.

BRANDT, K.D. Pain, synovitis, and articular cartilage changes in osteoarthritis. **Semin Arthritis Rheum.** v. 18. n. 4. p. 77-80. 1989.

BRIAN, S. B. Use of nutraceuticals and chondroprotectans in dogs and cats. **Veterinary Clinics os North America: Small Animal Praticce.** v.64. n.11. p. 271-289. 2004.

BURK, R.L.; ACKERMAN, N. **Small animal radiology and ultrasonography: a diagnostic atlas andtext.** 2nd. ed. Philadelphia: W.B. Saundres Company, 1996. 644p.

BURKHOLDER, W.J.; TOLL, P.W. Obesity. In: HAND, M.S.; TATCHER, C.D.; REMILLARD, R.I. et al. **Small animal clinical nutrition**. 4 ed. Topeka: Mark Morris Institute. 2000. p.401-430.

CALDEIRA, F.M.C.; MUZZI, L.A.L.; MUZZI, R.A.L. Artrose em cães. **Cadernos Técnicos de Veterinária e Zootecnia**. Editora MVZ-FEP. n. 37. p. 53-79. 2002.

CARON, J. P. Osteoarthritis. In: ROSS, M. W.; DYSON, S. J. **Diagnosis and management of lameness in the horse**. Philadelphia: Saunders Company, 2003. p. 572-594.

CARMONA, E. O., et al. Avaliação clínica, radiográfica e ultrassonográfica precoce da osteoartrose induzida em coelhos e tratados com concentrado autólogo de plaquetas. **Revista Veterinária y Zootecnia**. v. 12. n. 1. p. 35- 61. 2018.

COMBLAIN, F.; SERISIER, S., et al. Review of dietary supplements for the management of osteoarthritis in dogs in studies from 2004 to 2014. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. v. 39. p. 1-15. 2015.

COSTA, T. A. et al. Incongruência do cotovelo: revisão. **Revista Acadêmica: ciências agrárias e ambientais**. Curitiba. v. 6. n. 3. p. 413-423. 2008.

COUTINHO, A.S. Estudo da osteoartrose em joelhos de cães secundários à ruptura do ligamento cruzado cranial. **Dissertação [Mestrado] São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo**. 2009. 84p.

CROWLEY, D. C., et al. Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of the knee: a clinical trial. **International Journal of Medical sciences**. v.6. n.6. p. 312-321. 2009.

DEPARLE, L.A., Gupta, R.C., Canerdy, T.D., Goad, J.T., D'Altilio, M., Bagchi, M., and Bagchi, D. Efficacy and safety of glycosylated undenatured type-II collagen (UC-II) in therapy of arthritic dogs. **J. Vet. Pharmacol. Ther.** v. 28. p. 385–390. 2015.

D'ALTILIO, M.; PEAL, A.; ALVEY, M.; SIMMS, C.; CURTSINGER, A.; GUPTA, R.C.; CANERDY, T.D.; GOAD, J.T.; BAGCHI, M.; BAGCHI, D. Therapeutic efficacy and safety of undenatured type II collagen singly or in combination with glucosamine and chondroitin in arthritic dogs. **Toxicol. Mech. Methods**. v. 17, p. 189–196. 2007.

FROST-CHRISTENSEN, L. N. Degeneration, inflammation, regeneration, and pain/disability in dogs following destabilization or articular cartilage grooving of the stifle joint. Osteoarthritis and Cartilage. **Internacional Cartilage Repair Society**. v. 16. 2008.

GARSTANG, S. V.; STITIK, T. P. Osteoarthritis: epidemiology, risk factors, and pathophysiology. **Am J Phys Med Rehabil**. v.85. n.11. p.2-11. 2006.

GENCOGLU, H.; ORHAN, C.; SAHIN, E.; SAHIM, K. Undenatured Type II Collagen(UC-II) in Joint Health and Disease: A Review on the Current Knowledge of Companion Animals. **Animals**. v. 10. n. 697. p. 1-24. 2020.

GRAYSON, D. E. theelbow: radiographic imaging pearls and pit falls. **Seminars in roentgenology**. Maryland Heights. v.40. p. 1287-1295. 2009.

GUPTA, R. C.; CANERDY, T. D.; et al. Comparative therapeutic efficacy and safety of type-II collagen (UC-II), glucosamine and chondroitin in arthritic dogs: pain evaluation by ground force plate. **Journal of animal physiology and animal nutrition**. v.96. n.5. p.770-777. 2011.

JOHNSTON, S.A.; MCLAUGHLIN, R.M.; BUDSBERG, S.C. Nonsurgical management of osteoarthritis in dogs. **Veterinary Clinics Small Animal**. v. 38. 2008. p. 1449-1470.

KEALY, J. K.; McALLISTER, H.; GRAHAM, J. K. Bones and joints. In: KEALY, J. K.; McALLISTER, H.; GRAHAM, J. P. **Diagnostic radiology and ultrasonography of the dog and cat**. 5th ed. Saint Louis: Saunders Elsevier, 2011. p. 351-445.

KIM, J.H.; LEE, G.; WON, Y.; LEE, M.; KWAK, J.S.; CHUN, C.H.; CHUN, J.S. Matrix cross-linking-mediated mechano transduction promotes post traumatic osteoarthritis. **Proceedings of the National Academy of Sciences USA**. v.112. p.9424-9429. 2015.

LAJEUNESSE, D.; REBOUL, P. Subchondralbone in osteoarthritis: A biologic link with articular cartilage leading to abnormal remodeling. **Currentopinion in Rheumatology**. v. 15. n. 5. p. 628-633. 2003.

LIPOWITZ, A. J. Afecção Articular Degenerativa. In: SLATTER, D. **Manual de Cirurgia de Pequenos Animais**. 2ed. Editora Manole. v. 2. 1998. 2830 p.

LUCIANI, M. G. Impacto da terapia esteroide sobre a citologia do lavado broncoalveolar em cães acometidos por bronquite crônica. 2019. **Dissertação (Mestrado) Lages: Universidade do Estado de Santa Catarina**. 2019. 101p.

MADRY, H.; LUYTEN, F. P.; FACCHINI, A. Biological aspects of early osteoarthritis. **Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy**. v.20. p.407-422. 2012.

MANKIN, H. J. The Reactionof Articular Cartilaget Injury and Osteoarthritis (First of Two Parts). **The New England Journal of medicine**. v. 291. n. 24. p. 1285-1292. 1974.

McLLWRAITH, C.W. General pathobiology of the joint and response to injury. In: McLLWRAITH, C.W.; TROTTER, G.W. **Joint disease in thehorse**. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996. p.40-80.

MELE, E. Epidemiology of osteoarthritis. **Vet. Focus**. v.17. p. 4–10. 2007.

MENTZEL, R.E. et al. **Obesidade no cão e no gato: abordagem comportamental**. Paris: Royal Canin, 2006. 55p.

MYERS, S. L.; BRANT, K. D.; ALBRECHT, M. E. Synovitis and osteoarthritic changes in canine articular cartilage after anterior cruciate ligament transection. **Arth. Rheum**. v.33. p.1406-1415. 1990.

MOBASHERI, A.; BATT, M. An update on the pathophysiology of osteoarthritis. **Ann. Phys. Rehabil. Med**. v. 59. p. 333–339. 2016.

MOLANO, R. F. S. Caracterizações celular e ultra-estrutural do concentrado de plaquetas em cães e gatos e avaliação do seu efeito na osteoartrose em cães. **Tese (Doutorado) - Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais**, Belo Horizonte. 2012. 88f.

MUHFELD, A.; FLOEGE, J. Inhibitor induced anuric renal failure in a previously healthy young woman. **Clin. Nephrol.** v. 63. p. 221–224. 2005.

MUZZI, L. A. L. Fisioterapia e imobilização temporária na substituição artroscópica do ligamento cruzado cranial em cães (Estudo experimental). **Tese (Doutorado) - Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais**, Belo Horizonte. 2003. 79f.

NAZARIAN, L. N. The top 10 reasons musculoskeletal sonography is an important complementary or alternative technique to MRI. **American Journal of Roentgenology** Leesburg. n. 190. p. 1621-1626. 2008.

NELSON, R. N.; COUTO, C. G. Distúrbios articulares. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 2 ed. Editora Guanabara Koogan. 2006. p. 844-846.

ODA, S. G. S. Estudo biomecânico de duas técnicas extra-capsulares para estabilização do joelho com ruptura do ligamento cruzado cranial em cães. **Dissertação [Mestrado]- Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo**. 2008. 113p.

OLIVEIRA, A. L. A.; RIBEIRO, M. In: SILVA, R. L. M. **Ortopedia veterinária básica para clínicos e cirurgiões iniciantes**. Rio de Janeiro: In Rio, 2018.

PELLETIER, J. P.; MARTEL PELLETIER, J.; ABRAMSON, S. B. Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implications for the selection of new therapeutic targets. **Arthritis Rheum.** v. 44. n. 6. p. 1237-47. 2001.

PIERMATTEI, D. L.; FLO, G. L. **Manual de Ortopedia e Tratamento das Fraturas dos Pequenos Animais**. 4ª ed. São Paulo: Manole, 2009.

POPOVITCH, C. A.; SMITH, G. K.; GREGOR, T. P.; SHOFER, F. S. Evaluation of Risk Factors for Degenerative Joint Disease Associated With Hip Dysplasia in Dogs.

Journal of the American Veterinary Medical Association. v. 206. n. 5. p. 642-647. 1995.

POTTER, H. G.; SCHACHAR, J.; JAWETZ, S. Imaging of the Elbow. **Operative Techniques in Orthopaedics.** Maryland Heights. n. 19. p. 199-208. 2009.

PREMIER nutrição clínica. Escala de avaliação de condição corporal. 2019. Disponível em: <https://www.premierpet.com.br/alimentos-para-caes/#nutricao-clinica-super-premium>. Acesso em 08/08/2020.

RENNBERG, W. C. Pathophysiology and management of arthritis. **VetClin North American: Small Anim Pract.** v. 35. n. 5. p. 1073- 1091. 2005.

RICHARDSON, D. C.; SCHOENHERR, W. D.; ZICKER, S. C. Nutritional management of osteoarthritis. **Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.** v. 27. p. 883–911. 1997.

SAAMANEN, A. M. Articular cartilage proteoglycans and joint loading. A study in Young rabbits and dogs. Thesis. Publications of the University of Kuopio, Medicine, Original Reports. v.7. p.1-67.1989.

SAMII, V. F.; LONG, C. D. Musculoskeletal system. In: MATTOON, J. S.; NYLAND, T. G. **Small animal diagnostic ultrasound**, 2nd ed. Pennsylvania: W.B Saunders Company, 2002. p.267-291.

SANDERSON, S. L. The Epidemic of Canine Obesity and its Role in Osteoarthritis. **Israel Journal of Veterinary Medicine.** n. 67. v. 4. p. 195-202. 2012.

SCHIAVINATO, A.; LINI, E.; GUIDOLIN, D. et al. Intraarticular sodium hyaluronate injections in the POND-NUKI experimental model of osteoarthritis in dogs: II-morphological findings. **Clin. Orthop. Relat. Res.** v.241. p.286-299. 1989.

SCHULZ, K. S. Doença articular degenerativa. In: FOSSUM, T. W. **Cirurgia de pequenos animais.** 4ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. p.1226.

SEELIGMÜLLER, K; HAPPEL, K. H. DemKnorpelauf die Sprüngehelfen. **Therapiewoche**. v.43. p.1810-1813. 1993.

SHAHABPOUR, M. et al. The effectiveness of diagnostic imaging methods for the assessment of soft tissue and articular disorders of the shoulder and elbow. *European Journal of Radiology*. **Shannon**. v. 65. p. 194-200. 2008.

SILVA, N.A.; MARCZYK, L.R. Eficácia e tolerabilidade da nimesulida versus celecoxib na osteoartrite. **Acta OrtopBras**.v. 9. n.1. p. 42-54. 2001.

SILVA, R. L. M. **Ortopedia veterinária básica para clínicos e cirurgiões iniciantes**. Rio de Janeiro: In Rio, 2018.

SOUZA, A. N. A. **Análise cinética da locomoção de cães com osteoartrose coxofemoral submetidos ao tratamento de ondas de choque extracorpóreo**. 2013. Tese (Doutor em ciências). Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo. 2013. 141p.

TETLOW, L. C.; ADLAM, D. J.; WOOLLEY, D. E. Matrix metalloproteinase and proinflammatory cytokine production by chondrocytes of humanos arthritic cartilage: associations with degenerative changes. **Arthritis and Rheumatism**. v. 44. n. 3. p. 585-594. 2001.

TODHUNTER, R. J., JOHNSTON, S. A. Osteoartrite. In: SLATTER, D. **Manual de cirurgia de pequenos animais**. 3ª ed. Ed. Barueri/SP: Manole, 2007. p. 2208.

TONG, T.; ZHAO, W.; WU, Y. Q.; CHANG, Y.; WANG, Q.; ZHANG, L.; WEI, W. Chicken type II collagen induced immune balance of main subtype of helper T cells in mesenteric lymph node lymphocytes in rats with collagen-induced arthritis. **Inflamm. Res. Off. J. Eur. Histamine Res. Soc**. v. 59, p. 369–377. 2010.

VAUGHAN-SCOTT, T.; TAYLOR, J. H. The pathophysiology and medical management of canine osteoarthritis. **J. S. Afr. Vet. Assoc**. v.68. p.21-25. 1997.

VIANNA, R. S.; CARVALHO, C. F. Ultrassonografia ortopédica. In: CARVALHO, C. F. **Ultrassonografia em pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2004. p. 85-93.

VIGNON, E.; ARLOT, M.; HARTMAN, D. et al. Hypertrophic repair of articular cartilage in experimental osteoarthritis. **Ann. Rheum. Dis.** v.42. p.82-88. 1983.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 – Resultados da avaliação, em relação a claudicação dos 20 pacientes caninos diagnosticados com OA e divididos em dois grupos: 10 pacientes submetidos ao tratamento convencional, denominado grupo controle (GC) e 10 pacientes submetidos ao tratamento convencional, acrescidos da suplementação de colágeno hidrolisado, denominado grupo de tratamento (GT). As avaliações foram divididas em quatro momentos: M0 (dia zero), M1 (30 dias), M2 (60 dias) e M3 (90 dias). Os escores de pontuação foram definidos como: 1 – anda normalmente; 2 – ligeiramente manco ao andar; 3 – moderadamente manco ao andar; 4 – severamente manco ao andar; e 5 – relutante ao subir degraus.

GRUPO	PACIENTE	M0	M1	M2	M3
GT	01	5	3	2	2
	02	5	3	2	2
	03	4	2	2	2
	04	4	2	1	1
	05	4	2	2	2
	06	4	2	1	1
	07	4	3	2	2
	08	5	3	2	2
	09	5	3	2	2
	10	4	3	2	2
GC	11	4	3	3	3
	12	2	2	2	2
	13	5	4	3	3
	14	3	3	2	2
	15	5	4	4	4
	16	4	3	4	3
	17	3	3	2	2
	18	3	3	2	2
	19	4	4	3	3
	20	5	4	3	3

APÊNDICE 2 – Resultados da avaliação, em relação a mobilidade dos 20 pacientes caninos diagnosticados com OA e divididos em dois grupos: 10 pacientes submetidos ao tratamento convencional, denominado grupo controle (GC) e 10 pacientes submetidos ao tratamento convencional, acrescidos da suplementação de colágeno hidrolisado, denominado grupo de tratamento (GT). As avaliações foram divididas em quatro momentos: M0 (dia zero), M1 (30 dias), M2 (60 dias) e M3 (90 dias). Os escores de pontuação foram definidos como: 1 – boa amplitude, sem limitações; 2 – limitação leve, sem crepitação; 3 – limitação leve, com crepitação; 4 – limitação moderada com crepitação; e 5 – limitação severa com crepitação.

GRUPO	PACIENTE	M0	M1	M2	M3
GT	01	4	3	3	3
	02	3	3	3	3
	03	4	3	3	3
	04	2	2	2	2
	05	4	3	3	3
	06	2	2	2	2
	07	3	3	3	3
	08	4	4	3	3
	09	4	4	3	3
	10	4	3	3	3
GC	11	4	4	4	4
	12	3	3	3	3
	13	4	5	5	5
	14	3	3	3	3
	15	5	5	5	5
	16	5	5	5	5
	17	3	3	3	3
	18	3	3	3	3
	19	4	4	4	4
	20	5	5	5	5

APÊNDICE 3 – Resultados da avaliação, em resposta da dor à palpação dos 20 pacientes caninos diagnosticados com OA e divididos em dois grupos: 10 pacientes submetidos ao tratamento convencional, denominado grupo controle (GC) e 10 pacientes submetidos ao tratamento convencional, acrescidos da suplementação de colágeno hidrolisado, denominado grupo de tratamento (GT). As avaliações foram divididas em quatro momentos: M0 (dia zero), M1 (30 dias), M2 (60 dias) e M3 (90 dias). Os escores de pontuação foram definidos como: 1 – nenhuma; 2 – sinais leves, o cão virar a cabeça ao estímulo; 3 – sinais moderados, o cão retrai o membro; 4 – sinais graves, o cão vocaliza e torna-se agressivo; e 5 – não permite a palpação.

GRUPO	PACIENTE	M0	M1	M2	M3
GT	01	4	3	1	1
	02	5	3	2	1
	03	4	3	2	1
	04	2	2	1	1
	05	4	3	2	2
	06	3	2	1	2
	07	4	2	1	1
	08	4	3	2	2
	09	3	3	2	2
	10	5	3	1	1
GC	11	4	3	3	3
	12	3	2	2	2
	13	4	3	3	2
	14	3	2	2	1
	15	5	4	3	3
	16	4	3	3	3
	17	2	2	2	2
	18	2	2	2	1
	19	4	3	3	3
	20	3	3	3	2

APÊNDICE 4 – Resultados da avaliação, em relação a distribuição de peso dos 20 pacientes caninos diagnosticados com OA e divididos em dois grupos: 10 pacientes submetidos ao tratamento convencional, denominado grupo controle (GC) e 10 pacientes submetidos ao tratamento convencional, acrescidos da suplementação de colágeno hidrolisado, denominado grupo de tratamento (GT). As avaliações foram divididas em quatro momentos: M0 (dia zero), M1 (30 dias), M2 (60 dias) e M3 (90 dias). Os escores de pontuação foram definidos como: 1 – igual em todos os membros; 2 – em estação, poupa o membro acometido; 3 – em estação e durante a deambulação poupa o membro; 4 – sustentação parcial em estação e quando anda, não distribui o peso; e 5 – em estação e durante a deambulação, não sustenta o peso.

GRUPO	PACIENTE	M0	M1	M2	M3
GT	01	5	3	2	2
	02	4	3	3	3
	03	3	3	2	2
	04	3	2	1	1
	05	4	3	3	3
	06	5	2	1	1
	07	4	3	1	1
	08	5	4	3	2
	09	4	3	2	2
	10	4	2	1	1
GC	11	4	3	3	3
	12	3	3	2	2
	13	5	4	4	3
	14	3	2	2	2
	15	5	4	4	4
	16	4	3	3	3
	17	3	3	3	3
	18	3	3	3	3
	19	4	3	3	3
	20	4	4	3	3

APÊNDICE 5 – Resultados da avaliação da pontuação geral do quadro clínico dos 20 pacientes caninos diagnosticados com OA e divididos em dois grupos: 10 pacientes submetidos ao tratamento convencional, denominado grupo controle (GC) e 10 pacientes submetidos ao tratamento convencional, acrescidos da suplementação de colágeno hidrolisado, denominado grupo de tratamento (GT). As avaliações foram divididas em quatro momentos: M0 (dia zero), M1 (30 dias), M2 (60 dias) e M3 (90 dias). Os escores de pontuação foram definidos como: 1 – não afetado; 2 – suavemente afetado; 3 – moderadamente afetado; 4 – gravemente afetado; e 5 – severamente afetado.

GRUPO	PACIENTE	M0	M1	M2	M3
GT	01	4	3	2	2
	02	5	3	2	2
	03	4	2	2	2
	04	4	2	2	2
	05	4	3	3	3
	06	4	2	1	1
	07	4	3	2	2
	08	5	4	3	2
	09	4	3	2	2
	10	5	3	2	2
GC	11	4	3	3	3
	12	3	3	2	2
	13	5	4	4	3
	14	3	2	2	2
	15	5	4	4	3
	16	4	3	3	3
	17	3	3	2	2
	18	2	2	2	2
	19	4	4	3	3
	20	4	4	4	3

APÊNDICE 6 – Resultados das mensurações de peso dos 20 pacientes caninos diagnosticados com OA e divididos em dois grupos: 10 pacientes submetidos ao tratamento convencional, denominado grupo controle (GC) e 10 pacientes submetidos ao tratamento convencional, acrescidos da suplementação de colágeno hidrolisado, denominado grupo de tratamento (GT). As avaliações foram divididas em quatro momentos: M0 (dia zero), M1 (30 dias), M2 (60 dias) e M3 (90 dias).

GRUPO	PACIENTE	M0	M1	M2	M3
GT	01	7,3	6,8	6,7	6,5
	02	63,0	60,8	58,5	56,0
	03	10,8	9,1	8,7	8,4
	04	9,0	8,6	8,2	7,6
	05	46,4	42,8	43,5	44,0
	06	5,6	5,3	4,8	4,4
	07	7,8	8,1	7,6	7,1
	08	38,4	37,1	36,8	35,3
	09	46,0	43,2	41,8	39,8
	10	11,0	9,9	9,4	9,2
GC	11	35,0	33,9	33,4	32,7
	12	42,5	41,4	39,8	39,1
	13	39,0	37,9	37,2	36,8
	14	11,0	10,8	10,4	9,9
	15	38,5	36,8	36,5	35,8
	16	10,0	11,3	12,0	13,2
	17	19,1	18,8	18,3	18,0
	18	15,9	15,6	15,1	14,3
	19	6,0	5,7	5,3	5,0
	20	9,0	8,3	7,9	7,5