REVISÃO DE LITERATURA | CIRURGIA DE PEQUENOS ANIMAIS

Investigação

COLÉGIO
BRASILEIRO
DE CIRURGIA E
ANESTESIOLOGIA
VETERINÁRIAREVISTA OFICIAL
CBCAV

TRATAMENTO CLÍNICO DA OSTEOARTRITE DO JOELHO EM CÃES

*Non surgical treatment of knee osteoarthritis in dogs*M.V. MSC. Tiago C. Prada¹, M.V. Dr Bruno W. Minto^{1*}, M.V. Nicole W. Pereira¹, MV. M.V. Débora E. Karcher¹, Dr. MSc. Luis Gustavo G.G. Dias¹¹Departamento de Clínicas Veterinárias, Universidade Estadual de Londrina, Paraná, Brasil. *E-mail: imartins@uel.br

RESUMO

A osteoartrite (OA) é uma afecção crônica e potencialmente debilitante, caracterizada por alterações degenerativas das articulações, apresentando alta relevância clínica tanto em humanos quanto em animais domésticos. A OA da articulação do joelho está intimamente relacionada à doença do ligamento cruzado cranial em cães e gatos, afecção prevalente especialmente em cães de porte grande. O manejo terapêutico da OA é marcadamente desafiador, uma vez que a cura completa não pode ser alcançada. Da mesma forma, os procedimentos cirúrgicos são limitados e, muitas vezes, o manejo clínico torna-se a única forma de controlar os sinais clínicos ou minimizar a progressão das alterações patológicas. A abordagem multimodal parecer ser a forma mais efetiva de tratamento, envolvendo diversas modalidades de controle dos sinais clínicos e de estabilização indireta da articulação.

PALAVRAS-CHAVE: cão, osteoartrose, fêmoro-tíbio-patellar, conservativo, ortopedia

ABSTRACT

Osteoarthritis (OA) is a chronic and potentially debilitating condition characterized by degenerative joint changes. It has high clinical relevance in humans and domestic animals. OA of the knee is closely related to cranial cruciate ligament disease in dogs and cats, a prevalent orthopaedic condition, especially in large dogs. The therapeutic management of OA is markedly challenging, since complete cure cannot be achieved. Similarly, surgical procedures are limited, and clinical management is often the only way to control symptomatology or minimize the progression of pathological changes. The multimodal approach seems to be the most effective form of treatment, involving several modalities of control of clinical signs and indirect stabilization of the joint.

KEY WORDS: dog, osteoarthrosis, femoro-tibio-patellar, conservative, orthopedics

INTRODUÇÃO

A osteoartrite (OA), também denominada no meio médico de osteoartrose, é definida como um processo degenerativo articular que acomete articulações diartrodiais. Ela é caracterizada, na maioria dos casos, por evolução lenta (crônica) e grande importância clínica (GOLDRING; GOLDRING, 2007), afetando 15% da população humana mundial e menos de 20% da população canina de idade acima de um ano, mostrando grande relevância à área de saúde, visto o potencial impacto na qualidade de vida do paciente (VAQUERIZO et al., 2013).

É caracterizada por dor crônica acompanhada de claudicação em diferentes graus, crepitação e edema da articulação. Eventualmente, esses sinais podem causar impotência funcional do membro. Embora a idade seja o maior fator de risco para desenvolvimento da OA, traumas na cartilagem articular podem desencadear o aparecimento precoce da OA (GILLETTE; ANGLE, 2008).

Sabe-se que o processo inflamatório tem um papel importante na patogenia da lesão da cartilagem (LEISTAD et al., 2011). A fosfolipase A2, mediador químico inflamatório, produz ácido araquidônico que é convertido em prostaglandinas, potentes mediadores inflamatórios. Estudos demonstram que animais com OA e algumas doenças reumáticas imunomediadas apresentam altas concentrações sinoviais de fosfolipase A2 (PANULA et al., 1998; LEISTAD et al., 2011).

A doença do ligamento cruzado cranial (DLCCr) é uma das principais causas da OA do joelho em cães e,

geralmente é secundária a mudanças progressivas, adaptativas e degenerativas articulares (VASSEUR; BERRY, 1992; HAYASHI et al., 2003). Outras afecções como traumas articulares, luxação de patela, desvios angulares e osteocondrite dissecante podem ocasionar também esta afecção (SCHULZ, 2013). Numerosos marcadores, como IL-1, IL-6, IL-10, $\text{tnf-}\alpha$, de OA foram avaliados em joelhos com DLCCr (MUIR et al., 2002; INNES et al., 2005).

A presente revisão de literatura objetiva compilar informações sobre o tratamento conservador da osteoartrite do joelho no cão. Buscou-se correlacionar os mecanismos fisiopatológicos do desenvolvimento da afecção com as modalidades disponíveis de tratamento conservativo, de modo que a tomada de decisão seja mais precisa e efetiva.

DESENVOLVIMENTO

Fisiopatogenia da OA

Os mecanismos fisiopatológicos exatos da OA do joelho ainda não foram definidos, mas acredita-se que a instabilidade decorrente de traumas ou microtraumas, incongruência e fatores causadores de inflamação articular sejam os mais prováveis. Há liberação de citocinas pró-inflamatórias pelos condrócitos e células presentes na membrana sinovial (sinóvia). Dentre essas citocinas destacam-se: IL-1 (interleucina 1), $\text{TNF-}\alpha$ (fator de necrose tumoral alfa), IL-6 (interleucina 6), IL-10 (interleucina 10) e quimiocina MCP-1/CCL2 (BRUIN et al., 2005; FUJITA et al., 2005; GOLDRING e GOLDRING, 2007).

Estudos recentes ainda mostram que outra linhagem celular, os condroblastos, podem produzir fatores como a IGF-1

(fator de crescimento insulina-like), uPA (ativador da uroquinase plasminogênica) e PGE2 (prostaglandina E2), que poderiam retardar ainda mais a formação de nova matriz extracelular (TRUMBLE et al., 2004; MOGHADDAMI et al., 2013). Acredita-se que essas citocinas e quimiocinas levam à formação ou ativação de metaloproteases, que são enzimas líticas zinco-dependentes, que por sua vez conduzem à lesão celular. Além disso, ainda diminuem a produção de fator de inibição das metaloproteases (*TIMP*) e dos inibidores de plasminogênio. Essas substâncias causam degeneração articular, diminuindo a quantidade de agregans e remodelação do colágeno (FULLER e HIROSE-PASTOR, 2000).

Os debris osteocartilaginosos são fagocitados pelas células da sinóvia, induzindo a liberação de citocinas e outros mediadores inflamatórios. A sinóvia inflamada, por sua vez, acelera a degradação cartilaginosa, via liberação de enzimas líticas (metaloproteases), no líquido sinovial. Os condrócitos tornam-se metabolicamente mais ativos, com núcleos hipertróficos e multiplicação celular, principalmente junto às fibrilações, formando clones de duas ou mais células. Com a evolução do processo, sobrevém falência dos mecanismos de regeneração e morte dos condrócitos, acarretando extensas regiões acelulares na cartilagem; paralelamente, ocorre morte dos condrócitos (FULLER e HIROSE-PASTOR, 2000).

Os danos oxidativos dos componentes celulares essenciais em decorrência dos radicais livres de oxigênio também é considerado mecanismo importante (HASKIN et al., 1995). Estudos epidemiológicos e observacionais sugerem que dietas deficientes em antioxidantes podem aumentar a incidência da OA ou levar a rápida progressão da lesão (MCALINDON et al., 1998; KUTZ et al., 2002; EL-WARRAK et al., 2012). Outro componente importante encontrado na OA é o óxido nítrico (NO). Ele é encontrado em

animais com OA e é considerado mediador biomolecular catabólico. O NO tem ação catabólica sobre os condrócitos, exerce papel na inibição da síntese de colágeno e proteoglicanos, e modula a ação das metaloproteases (MURRELL et al., 1995; PELLETIER et al., 1996).

Terapia Medicamentosa

Considerando que as lesões articulares degenerativas da OA são irreversíveis, o objetivo do tratamento é aliviar o desconforto, prevenir ou retardar alterações degenerativas futuras e tentar restaurar a função do membro afetado (ECHIGO et al., 2006). As principais modalidades são descritas a seguir.

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINES)

Os AINES representam a classe mais utilizada no tratamento e controle da OA (PAUL et al., 2000; HUNGIN e KEAN, 2001). Sua ação está diretamente relacionada à inibição da ciclooxigenase-2 (COX-2), no entanto eles têm um potencial tóxico, principalmente para o sistema gastrointestinal e renal, devido à inibição da ciclooxigenase-1 (COX-1), importante para a produção de muco no sistema gastrointestinal e vasodilatação renal (LAZZARONI e BIANCHI, 2004).

Um estudo realizado por Mastbergen et al. (2006) utilizando o celecoxib, em cães submetidos à ressecção experimental do ligamento cruzado cranial (LCCr) para desenvolvimento da OA, demonstrou que os cães do grupo submetidos ao tratamento apresentaram menos lesão na cartilagem articular e apresentaram concentração de PGE2 diminuída de acordo com a dose

utilizada, concluindo que a cartilagem articular é sensível a essa medicação.

Pertencente à classe dos AINES, o medicamento mais utilizado ao decorrer dos anos é o meloxicam. Esse fármaco é indicado para tratamento da inflamação associada à dor e doença musculoesquelética, aguda ou crônica. Em um estudo realizado por Paul et al. (2000) a eficiência desta medicação foi testada em cães que possuíam OA diagnosticada radiograficamente. O resultado foi favorável, pois todos os animais testados tiveram redução significativa dos sinais clínicos, da concentração de prostaglandina E2 e metaloproteases (BUDSBERG et al., 2013).

Moduladores da osteoartrite

Outra classe de medicamentos utilizados no controle da osteoartrite são os moduladores da OA. O fármaco mais conhecido pertencente a essa classe é o sulfato de condroitina. Estudos demonstraram que esse fármaco reduz a dor, edema e efusão articular, com melhora da função (UEBELHART et al., 1998; MAZIERES et al., 2001). Acredita-se que essa melhora decorre de ação anti-inflamatória, por inibição da expressão da fosfolipase A2, COX-2 e concentrações de prostaglandinas. Ela ainda diminui as concentrações de citocinas pró inflamatórias, como a TNF- α e IL-1 β , e concentrações sistêmicas e articulares de óxido nítrico. Pode ainda, atuar no osso subcondral, diminuindo proliferação quando exposto, nos casos onde há perda da superfície articular (MAZIERES et al., 2001; VERBRUGGEN et al., 2002; UEBELHART et al., 2004; CLEGG et al., 2006).

Em um estudo realizado por Silva Junior (2007) em ratos submetidos cirurgicamente à ruptura do ligamento cruzado cranial (RLCCr), verificou-se que a aplicação de sulfato de condroitina, aplicado por via subcutânea, nos primeiros 14 dias

após o procedimento cirúrgico diminuiu significativamente a nocicepção. Neste mesmo estudo ainda verificou-se ação sobre a cartilagem articular, tendendo a restabelecer a normalidade dos glicosaminoglicanos. Esse fármaco agiu diminuindo a lesão do ponto de vista histopatológico, quando comparado ao grupo controle.

Outro modulador utilizado rotineiramente é o sulfato de glicosamina. Seus efeitos são questionáveis (SILVA JUNIOR, 2007), entretanto, foi obtida redução de prostaglandinas e liberação de óxido nítrico em culturas de condrócitos. Quanto aos modelos in vivo, seus benefícios são pouco definidos (TIRALOCHE et al., 2005).

Em um estudo realizado por Lippiello et al. (2000), verificou-se que coelhos submetidos à transecção do LCCr e administração de sulfato de condroitina e de glicosamina separadamente não apresentaram melhora histológica dos parâmetros avaliados, porém, após associação dos dois observou-se redução da degradação articular.

A administração de diacereína, outro agente modulador da OA, reduziu significativamente a concentração de IL-1 β (BRUIN et al., 2005; FUJUTA et al., 2005; GOLDRING e GOLDRING, 2007). Estudos revelaram que sua ação tem início após quatro semanas de uso, e persiste por até dois meses após o término (MARTEL PELLETIER et al., 1998; MOORE et al., 1998). Em um estudo realizado por Smith Jr et al. (1998) demonstrou-se que cães submetidos à transecção do LCCr e medicados com diacereína apresentaram evolução significativamente menor da OA quando comparados ao grupo tratado com placebo. Além disso, foi verificado que nos cães medicados, a formação de osteófitos e a exposição de osso subcondral foram menores. Pelletier et al. (2003) ainda mostram menor fragmentação do DNA dos condrócitos e diminuição da produção de óxido nítrico quando comparado ao grupo controle.

Outra medicação que vem sendo utilizada no tratamento da OA é a doxiciclina, uma potente tetraciclina, utilizada para o tratamento de algumas infecções bacterianas (NGANVONGPANIT et al., 2009). Estudos demonstraram que essa medicação, quando administrada em baixa dosagem, tem ação inibitória da degradação da cartilagem articular, diminuindo a evolução da progressão da OA em modelos experimentais (in vitro), tanto animais como humanos (RYAN et al., 1995; SMITH Jr et al., 1996; NGANVONGPANIT et al., 2009).

A administração de colágeno tipo II, fitoterápico conhecido comercialmente como UC-II, (DEPARLE et al., 2005) pode promover flexibilidade, mobilidade e suporte para as articulações, demonstrando grande eficiência na diminuição da degradação da superfície articular (DEPARLE et al., 2005; D'ALTILIO et al., 2007; GUPTA et al., 2011). A redução da lesão articular é decorrente de diminuição da resposta imune secundária ao processo inflamatório que a cartilagem com OA está sendo submetida (DEPARLE et al., 2005). Segundo estudo de Gupta et al. (2011), verificou-se que o colágeno tipo II fornece redução significativa da dor em cães com OA. Quando combinado com a glucosamina e condroitina não foi verificada melhora tão significativa. O tratamento com UC-II na dosagem diária de 10 mg demonstrou melhora significativa nos sinais clínicos da OA, mas foi verificada recidiva em cães 30 dias pós-tratamento, o que indica a necessidade diária e contínua do tratamento (DEPARLE et al., 2005).

TERAPIA COM CÉLULAS-TRONCO

A terapia com o uso de células-tronco mesenquimais (CTM) é baseada no isolamento e cultura dessas células a partir de tecidos como gordura e medula óssea (TAKEMITSU et al., 2012), que após sofrerem multiplicação são administradas no próprio paciente (GUERCIO et al., 2012), especialmente considerando a afinidade que as CTM apresentam em tecidos articulares danificados, tais como ligamentos cruzado, menisco e cartilagem (AGUNG et al., 2006).

Apresentam potencial imunomodulatório e regulatório do processo inflamatório, bem como supressivo do sistema imune (GRIFFIN et al., 2010), devido à ausência da expressão do complexo principal de histocompatibilidade de classe II (*MHC-II*) (DIMARINO et al., 2013). Ainda, regulam proliferação e função de uma variedade de células do sistema imunológico, incluindo linfócitos B e T, células exterminadoras naturais (NK), neutrófilos e células dendríticas (GRIFFIN et al., 2010). Também secretam uma série de fatores pró-angiogênicos, anti-fibróticos, anti-apoptóticos e bactericidas (DI MARINO et al., 2013).

A imunogenicidade em adição com as propriedades anti-inflamatórias e de imunomodulação, tornaram as CTM como escolhas ideais para transplantes alogênicos e terapias de células-tronco com características inflamatórias ou imunomediadas, incluindo a OA. Entretanto, sua biodisponibilidade é limitada no organismo, uma vez que representam uma fração muito pequena de células que são isoladas da medula óssea e tecido adiposo (KERN et al., 2006; BIEBACK et al., 2008). Além disso, a qualidade e quantidade da coleta das CTM diminuem na proporção em que a idade do doador aumenta (STOLZING et al., 2008; ZHOU et al., 2008; KISIEL et al., 2012; GUERCIO et al., 2013; ZHANG et al., 2013).

Diversos estudos mostram inabilidade de implantação na cartilagem com lesões osteoartriticas, mas benefícios

condroprotetores foram observados, retardando a progressão de destruição da cartilagem através da diminuição do processo inflamatório (MURPHY et al., 2003; MCLLWRAITH et al., 2011; SATO et al., 2012; HATSUSHIKA et al., 2013). Adicionalmente, notou-se fixação em meniscos, o que contribuiu para o desenvolvimento de um novo tecido (HORIE et al., 2012). Além dessas também se combinaram com moléculas pró-condrogênicas, como o ácido hialurônico (HA), auxiliando no reparo da cartilagem.

Em medicina veterinária, estudos prévios com o uso de autólogos das CTM's de tecido adiposo (CTMta) demonstraram melhora no quadro clínico em cavalos e cães com acometimento ortopédico (HARMAN et al., 2006; NIXON et al., 2008; BLACK et al., 2008). Atualmente, pesquisas mostram que fatores de crescimento derivados de plasma rico em plaquetas (PDGF), atuam como veículos que agem como potencializadores ou até amplificadores dos efeitos das CTM's (BALL et al., 2012; RODRÍGUEZ et al., 2012; MALDONADO et al., 2013; VILAR et al., 2013).

Os resultados obtidos mostraram que as CTMta, quando isoladas, apresentam eficácia significativa com melhora no grau de claudicação, mas com curto período de ação (até 30 dias), porém retornando ao estágio anterior ao tratamento entre os dias 30 a 90. O que contrasta com o encontrado por Vilar et al. (2013), que quando associado ao PDGF, obtiveram melhora no quadro clínico da doença ainda presente seis meses após tratamento, reafirmando o papel potencializador exercido pelo PDGF na terapia (RODRÍGUEZ et al., 2012).

Nguyen et al. (2011) encapsularam CTM's de ratos com diversos biomateriais em uma matriz composta por hidrogel de polietilenoglicol, no intuito de criar três camadas de diferentes composições. Após seis meses de cultura, foi produzida uma cartilagem que possuía propriedades mecânicas de uma

cartilagem endógena. Este fato permite acreditar na criação de cartilagem com potencial de se ancorar no osso subcondral, via zona de calcificação, promovendo uma superfície articular regular, e resistente às compressões normais e forças de cisalhamento.

As CTM representam perspectiva atraente para o reparo da cartilagem, visto que possuem propriedades anti-inflamatórias e habilidade condrogênica. Entretanto, apesar de ocorrer retardo na progressão da osteoartrite, elas atuam à curto prazo. Novos estudos devem ser realizados para que se possa esclarecer melhor os benefícios desta modalidade de terapia.

FISIOTERAPIA

Observa-se, na atualidade, maior interesse e uso de técnicas de fisioterapia no manejo de cães com OA (MILLIS e CIUPERCA, 2015). Os benefícios resultam do aumento do fluxo sanguíneo e linfático da área acometida (TANGER, 1984), redução de dor, controle da inflamação, melhora da força e equilíbrio, aumento da amplitude de movimento, além de evitar espasmos musculares e ajudar na restauração funcional de uma articulação normal (CLARK e MCLAUGHLIN, 2001; BOCKSTAHLER et al., 2004; SAUNDERS et al., 2005; CROOK et al., 2007; MILLIS e CIUPERCA, 2015). Em muitos casos, também auxilia na redução da dose de analgésicos. Geralmente para o tratamento da OA faz-se necessária a combinação de várias de suas modalidades (BOCKSTAHLER et al., 2004; CLARK e MCLAUGHLIN, 2011; MILLIS e CIUPERCA, 2015).

Programas de reabilitação são personalizados para cada paciente e devem ser projetados em associação

com a redução da gordura corporal, frequentemente encontrada em pacientes acometidos pela OA (MILLIS e LEVINE, 1997; CLARK e MCLAUGHLIN, 2001). As principais modalidades utilizadas na medicina veterinária são crioterapia (hipotermia local), hipertermia (terapia por calor superficial) (HAYES, 1993), exercícios de alongamento (SAUNDERS, 2008), massagem terapêutica, ultrassom terapêutico (MANNING, 1997), laserterapia e a estimulação elétrica transcutânea do nervo (TENS) (CLARK e MCLAUGHLIN, 2001).

As ferramentas englobadas como “atividade física” trazem, potencialmente, melhoria da força muscular, resistência, função cardiovascular, e coordenação, enquanto reduzem rigidez e atrofia muscular (CLARCK e MCLAUGHLIN, 2001; BOCKSTAHLER et al., 2004). Auxiliam também no controle do peso corporal. E podem aumentar o metabolismo cartilaginoso e auxiliar na síntese de proteoglicanos. Há preferência por exercícios de baixo impacto, como caminhadas, uso de esteiras, natação ou até subida e descida de escadas (BOCKSTAHLER et al., 2004).

Terapias aquáticas ganham destaque dentre as demais atividades físicas e foi desenvolvida para ajudar na redução do impacto causado pelo peso do paciente durante o exercício. A natação promove a movimentação dos quatro membros e permite padrões de movimento da massa muscular com baixas vias de resistência sinápticas no sistema nervoso central. O uso de esteiras aquáticas melhora a resistência cardiovascular, a força muscular, o equilíbrio e a amplitude de movimento, e também diminui a sensação dolorosa (BOCKSTAHLER et al., 2004).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A insuficiência da função do ligamento cruzado cranial é a principal causa de osteoartrite do joelho, com prevalência preocupante em cães, especialmente os de grande porte. Apesar

das modalidades cirúrgicas de estabilização articular, o manejo clínico é primordial para o sucesso terapêutico.

A OA, em cães, é uma enfermidade multifatorial. O tratamento clínico pode auxiliar, potencialmente, na estabilização indireta da articulação, no retardo da progressão das alterações degenerativas e principalmente dos sinais clínicos.

Por ser de origem multifatorial, a OA deve ser tratada por meio da associação de diversas modalidades terapêuticas.

REFERÊNCIAS

Agung M, Ochi M, Yanada S. et al. 2006. Mobilization of bone marrow-derived mesenchymal stem cells into the injure tissues after intraarticular injection and their distribution to tissue regeneretion. *Knee Surgery. Sports Traumatology Arthroscopy*. 14:1307-1314.

Ball SG, Shuttleworth A, Kielty CM. 2012. Inhibition of platelet-derived growth fator receptor signaling regulates Oct4 and Nanog expression., cell shape, and mesenchymal stem cell potency. *Stem Cells*. 20:548-560.

Bieback K, Kern S, Kocaomer A. et al. 2014. Comparing mesenchymal stromal cells from diferente human tissues. Bone marrow, adipose tissue and umbilical cord blood. *Bio-Medical Materials and Engineering*. 18:71-76.

Black LL, Gaynor J, Adams C. et al. 2008. Effect of intraarticular injection of autologous adipose-derived mesenchymal stem and regenerative cells on clinical signs of chronic osteoarthritis of the elbow joint in dogs. *Veterinary Therapeutics*. 9:192-200.

Bockstahler B, Levine D, Millis DL. 2004. Essencial facts of physiotherapy in dogs and cats – rehabilitation and pain management. *VetVerlag* 6-33.

Bruin T, Rooster H, Bree VE. 2005. Interleukin-8 mRNA expression in synovial fluid of canine stifles joints with OA. *Veterinary Immunology and Immunophatology*. 108:387-397.

Budsberg SC, Stoker AM, Johnston SA. et al. 2013. In vitro effects of meloxicam on metabolism in articular chondrocytes from dogs with naturally occurring osteoarthritis. *American Journal of Veterinary Research*. 74(9):1198-1205.

Chen YS, Pelekanos RA, Ellis RL. et al. 2012. Small molecule mesengenic induction of human induced pluripotent stem cells to generate mesenchymal stem/stromal cells. *Stem Cells Translational Medicine*. 1:83-95.

Clark B, McLaughlin RM. 2001. Physical rehabilitation for the small animal orthopedic patient. *Veterinary Medicine*. 96:234-246.

Clegg DO, Reda DJ, Harris CL. et al. 2006. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *The New England Journal of Medicine*. 354:795-808.

Crook T, McGowan C, Pead M. 2007. Effect of passive stretching on the range of motion of osteoarthritic joints in 10 Labrador retrievers. *Veterinary Record*. 160: 545-547.

D'altilio M, Peal A, Alvery M. et al. 2007. Therapeutic efficacy and safety of undenatured type II collagen singly or in combination with glucosamine and chondroitin in arthritic dogs. *Toxicology Mechanisms and Methods*. 17:189-196.

Deparle LA, Gupta RC, Canerdy TD. et al. 2005. Efficacy and safety of glycosylated undenatured type-II collagen (UC-II) in therapy of arthritic dogs. *Journal Veterinary Pharmacology Therapy*. 28(4):385-90.

Dimarino AM, Caplan AI, Bonfield TL. 2013. Mesenchymal stem cells in tissue repair. *Frontiers in Immunology*. 4:201.

Echigo R, Mochizuki M, Nishimura R. et al. 2006. Supressive effect of hyaluron on chondrocyte apoptosis in experimental induce acute osteoarthritis in dogs. *Journal of Veterinary Medicine Science*. 68 (8):899-902.

El-Warrak AO, Rouma M, Amoroso A. et al. 2012. Measurement of vitamin A, vitamin E, selenium, and L-lactate in dogs with and without osteoarthritis secondary to rupture cranial cruciate ligament. *Canadian Veterinay Journal*. 53:1285-1288.

Fujuta Y, Hara Y, Yamaguchi S. et al. 2005. Direct and indirect markers of cartilage metabolism in synovial fluid obtained from dogs with hip dysplasia and correlation with clinical and radiographic variables. *American Journal of Veterinary Research*. 66:2028-2033.

Fuller R, Hirose-Pastor EM. 2000. *Osteoartrose*. In: Yoshinari NH, Bonfá ESD. Reumatologia para o clínico. 1 ed. São Paulo: Roca. pp.139-148.

Gillette RL, Angle TC. 2008. Recent developments in canine locomotor analysis: a review. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*. 178:165-76.

Goldring MB, Goldring SR. 2007. Osteoarthritis. *Journal of Cell Physiology*. 213:626-634.

Griffin MD, Ritter T, Mahon BP. 2010. Immunological aspects of allogeneic mesenchymal stem cell therapies. *Human Gene Therapy*. 21:1642-1655.

Guercio A, Di Marco P, Casella S. et al. 2012. Production of canine mesenchymal stem cells from adipose tissue and their application in dogs with chronic osteoarthritis of the humeroradial joints. *Cell Biology International*. 36:189-194.

Gupta RC, Canerdy TD, Skaggs P. et al. 2009. Therapeutic efficacy of undenatured type-II collagen (UC-II) in comparison to glucosamine and chondroitin in arthritic horses. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 32: 577-584.

Harman R., Cowles B, Orava CA. 2006. Retrospective review of 62 cases of suspensory ligament injury insport horses treated with adipose-derived stem and regenerative cells therapy. In: *Proceedings of the Veterinary Orthopedic Society: Keystone*, p.212-214.

Haskin CL, Milam SB, Cameron IL. 1995. Pathogenesis of degenerative joint disease in the human temporomandibular joint. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*. 6:248-277.

Hatsushika D, Muneta T, Horie M. et al. 2013. Intraarticular injection of synovial stem cells promotes meniscal regeneration in a rabbit massive meniscal defect. Model. *Journal of Orthopaedic Reseach* 31:1354-1359.

Hawkey CJ. 1999. COX-2 inhibitors. *Lancet*. 353:307-314.

Hayashi K, Frank JD, Dubinsky C. et al. 2003. Histological changes in rupture canine cranial cruciate ligament. *Veterinary Surgery*. 32:269-277.

Hayes KW. 1993. Conductive heat. *Manual for physical agents*. 9-15 .

Horie M, Choi H, Lee RH. et al. 2012. Intra-articular injection of human mesenchymal stem cells (MSCs) promote rat meniscal regeneration by being activated to express Indian hedgehog that enhances expression. Of type II collagen. *Osteoarthritis and Cartilage*. 20:1197-1207.

Hungin AP, Kean WF. 2001. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: overused or underused in osteoarthritis. *American Journal of Medicine*. 110:8-11.

Innes JF, Little CB, Hughes CE. et al. 2005. Products resulting from cleavage of the interglobular domain of aggrecan in samples of synovial fluid collected from dogs with early – and late stage osteoarthritis. *American Journal od Veterinary Research*. 66:1679-1685.

Kang BJ, Ryu HH, Park SS. et al. 2012. Comparing the osteogenic potencial of canine mesenchymal cells derived from adipose tissues, bone marrow, umbilical cord blood, and wharton's jelly for treating bone defects. *Journal of Veterinary Science*. 13:299-310.

Kern S, Eichler H, Stoeve J. et al. 2006. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue. *Stem Cells*. 24:1294-1301.

Kisiel AH, McDuffee LA, Masaoud E. et al. 2012. Isolation, characterization, and in vitro proliferation of canine mesenchymal stem cells derived from bone marrow, adipose tissue, muscle. And periosteum. *American Journal of Veterinary Research*. 73: 1305-1317.

Kutz B, Jost B, Scünke M. 2002. Dietary vitamins and selenium diminish the development of mechanically induced osteoarthritis and increase the expression of antioxidative enzymes in the knee joint of STR/1N MICE. *Osteoarthritis and Cartilage*. 10:119-126.

Lazzaroni M, Bianchi G. 2004. Gastrointestinal side-effects of traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and new formulations. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 20:48-58.

Leistad L, Feuerherm AJ, Faxvaag A. et al. 2011. Multiple phospholipase A2 enzymes participate in the inflammatory process in osteoarthritic cartilage. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 40(4):308-16.

Lian Q, Zhang Y, Zhang J. et al. 2010. Functional mesenchymal stem cells derived from human induced pluripotent stem cells attenuate limb ischemia in mice. *Circulation*. 121:1113-1123.

Lippiello L, Woodward J, Karpman R. et al. 2000. In vivo chondroprotection and metabolic synergy of glucosamine and chondroitin sulfate. *Clinical Orthopedics and Related Research*. 381:229-240.

Maldonado M, Nam J. 2013. The role of changes in extracellular matrix of cartilage in the presence of inflammation on the pathology of osteoarthritis. *Biomedical Research Internacional*. 2013:284873.

Manning AM. 1997. Physical therapy for critically ill veterinary patients. Part II: the musculoskeletal system. *Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian*. 803-809.

Martel Pelletier J, Mineau F, Jolicoeur FC. 1998. In vitro effects of diacerhein and rhein on IL-1 β e TNF- α systems in human osteoarthritic synovium & chondrocytes. *Journal of Rheumatology*. 25:753-762.

Mastbergen SC, Marijnissen AC, Vianen ME. et al. 2006. Inhibition of COX-2 by celecoxib in the canine groove model of osteoarthritis. *Rheumatology*. 45:405-413.

Mazieres B, Combe B, Phan Van A. et al. 2011. Chondroitin sulfate in osteoarthritis of the knee: a prospective, double blind, placebo controlled multicenter clinical study. *Journal of Rheumatology*. 28:173-181.

Mcalindon TE, Jaques P, Zhang Y. et al. 1998. Do antioxidant micronutrients protect against the development and progression of knee osteoarthritis. *Arthritis Rheumatology*. 39:648-656.

McIlwraith CW, Frisbie DD, Rodkey WG. et al. 2011. Evaluation of intra-articular mesenchymal stem cells to augment healing of microfractured chondral defects. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic and Related Surgery*. 27:1552-1561.

Millis DL, Ciuperca IA. 2015. Evidence for Canine Rehabilitation and Physical Therapy. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 45:1-27.

Millis DL, Levine D. 1997. The role of exercise and physical modalities in the treatment of osteoarthritis. *Veterinary Clinics North America Small Animal Practice*. 27: 913-930.

Moghaddami M, Ranieri E, James M. et al. 2013. Prostaglandin D₂ Inflammatory Arthritis and Its Relation with Synovial Fluid Dendritic Cells. *Mediators of Inflammation*. 2013:329494.

Moore AR, Greenslade KT, Alan CA. 1998. Effects of diacerhein on granuloma induced cartilage breakdown in the mouse. *Osteoarthritis Cartilage*. 6: 19-23.

Muir P, Hayashi K, Manley PA. et al. 2002. Evaluation of tartrate resistant acid phosphatase and cathepsin K in rupture cranial cruciate ligaments in dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 63:1279-1284.

Murphy JM, Fink DJ, Hunziker EB. et al. 2003. Stem cell therapy in caprine model of osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 48:3464-3474.

Murrell GA, Jang D, Williams RJ. 1995. Nitric oxide activates metalloprotease enzymes in articular cartilage. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 21:15-21.

Nganvongpanit K, Pothacharoen P, Suwankong N. et al. 2009. The effect of doxycycline on canine hyposteoarthritis: design of a 6-months clinical trial. *Journal of Veterinary Science*. 10(3):239-247.

Nguyen LH, Kudva AK, Saxena NS. et al. 2011. Engineering articular cartilage with spatially-varying matrix composition and mechanical properties from a single stem cell population using a multi-layered hydrogel. *Biomaterials*. 32: 6946-6952.

Nixon A, Dahlgren L, Haupt J. et al. 2008. Effect of adipose-derived nucleated cell fractions on tendo repair in horses with collagenase-induced tendinitis. *American Journal of Veterinary Research*. 69: 928-937.

Panula H, Lohmander S, Ronkko S. et al. 1998. Evaluate levels of synovial fluid PLA₂, stromelysin, MMP-3 and TIMP in early osteoarthritis after tibial valgus osteotomy in young beagle dogs. *Acta Orthopædica Scandinavica*. 69:152-158.

Paul AD, Kimberly AP, Jonathan EH. et al. 2000. Clinical efficacy and tolerancy of meloxicam in dogs with chronic osteoarthritis. *Canadian Veterinary Journal*. 41:296-300.

Peal A, D'Altilio M, Simms C. et al. 2007. Therapeutic efficacy and safety of undenatured type-II collagen (UC-II) alone or in combination with (-)-hydroxycitric acid and chromemate in arthritic dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 30: 275-278.

Pelletier JP, Mineau F, Boileau C. et al. 2003. Diacerein reduces the level of cartilage chondrocyte DNA fragmentation and death in experimental dog osteoarthritic cartilage at the same time that it inhibits caspase-3 and inducible nitric oxide synthase. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 21(2):171-177.

Pelletier JP, Mineau F, Ranger R. et al. 1996. The increased synthesis of inducible nitric oxide inhibits IL-1 α synthesis by human articular chondrocytes: possible role in osteoarthritic cartilage degradation. *Osteoarthritis Cartilage*. 4:77-84.

Rodríguez FJ, Valdès T, Carrillo JM. et al. 2012. Platelet-rich plasma favors proliferation of canine adipose-derived mesenchymal stem cells in methacrylate-endcapped caprolactone porous scaffold niches. *Journal of Functional Biomaterials*. 3:556-568.

Ryan ME, Greenwald RA, Golub LM. 1996. Potential of tetracyclines to modify cartilage breakdown in osteoarthritis. *Current Opinion in Rheumatology*. 8:238-247.

Sato M, Uchida K, Nakajima H. et al. 2012. Direct transplantation of mesenchymal stem cells into the knee joints of Hartley strain guinea pigs with spontaneous osteoarthritis. *Arthritis Research and Therapy*. 14:31.

Saunders DG. 2008. Rehabilitation of the osteoarthritic patient. *NAVJ Clinician's Brief*. 6(2):27-30.

Saunders DG, Walker JR, Levine D. 2005. Joint mobilization. *Veterinary Clinics North Small Animal Practice*. 35:1287-1316.

Schulz, KS. 2013. *Degenerative joint disease*. In: Fossum TW. Small Animal Surgery. St Louis: Mosby. pp.1226-1239.

Silva Junior FS. 2007. Osteoartrite experimental em ratos: efeito de sulfato de glicosamina e sulfato de condroitina sobre a incapacitação articular e a lesão da cartilagem articular. f. São Paulo, SP. Tese (Doutorado em Medicina) - Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo.

Smith Jr GN, Brandt KD, Hasty KA. 1996. Activation of recombinant human neutrophil procollagenase in the presence of doxycycline results in fragmentation of enzyme and loss of enzyme activity. *Arthritis Rheumatology*. 39:235-244.

Smith Jr GN, Yu Jr LP, Brandt KD. et al. 1998. Oral administration of doxycycline reduces collagenase and gelatinase activities in extracts of human osteoarthritic cartilage. *Journal of Rheumatology*. 25:532-535.

Stolzing A, Jones E, McGonagle D. et al. 2008. Age-related changes in human bone marrow-derived mesenchymal stem cells: Consequences for cell therapies. *Mechanisms of Ageing and Development*. 129:163-173.

Takemitsu H, Zhao D, Yamamoto I. et al. 2012. Comparison of bone marrow and adipose tissue-derived canine mesenchymal stem cells. *BMC Veterinary Research*. 8:150.

Tanger GH. 1984. Physical therapy in small animal patients: basic principles. *Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian*. 6: 988-938.

Tiraloch G, Girad C, Chouinard L. et al. 2005. Effect of oral glucosamine on cartilage degradation in a rabbit model of osteoarthritis. *Arthritis Rheumatology*. 54(4):1118-1128.

Trumble TM, Billingham RC, McIlwraith CW. 2004. Correlation of prostaglandin E₂ concentrations in synovial fluid with ground reaction forces and clinical variables for pain or inflammation in dogs with osteoarthritis induced by transection of cranial cruciate ligament. *American Journal of Veterinary Research*. 65(9):1269-1275.

Uebelhart D, Malaise M, Marcolongo R. et al. 2004. Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, Double-blind, multicenter study versus placebo. *Osteoarthritis Cartilage*. 12: 269-276.

Uebelhart D, Thonar EJ, Delmas PD. et al. 1998. Effects of oral chondroitin sulfate in progression of knee osteoarthritis: a pilot study. *Osteoarthritis Cartilage*. 6:39-46.

Vaquerizo V, Plasencia MA, Arribas I. et al. 2013. Comparison of intra-articular injections of plasma rich in growth factors (prgf-endoret) versus durolane hyaluronic acid in the treatment of patients with symptomatic osteoarthritis: A randomized controlled trial. *Arthroscopy*. 29:1635-1643.

Vasseur PB, Berry CR. 1992. Progression of stifle osteoarthritis following reconstruction of the cranial cruciate ligament in 21 dogs. *Journal of American Animal Hospital Association*. 28:129-136.

Verbruggen G, Goemaere S, Veyes EM. 2002. Systems to assess the progression of finger joint osteoarthritis and the effects of disease modifying osteoarthritis drugs. *Clinical Rheumatology*. 21:231-243.

Vilar JM, Morales M, Santana A. et al. 2013. Contolled, blinded force plataforma analysis of the effect of intraarticular injection of autologous adipose-derived mesenchymal stem cells associated to PRGF-Endoret in osteoarthritic dogs. *BMC Veterinary Research*. 9:131.

Whitworth DJ, Frith JE, Frith TJR. et al. 2013. Canine intra-articular multipotente stromal cells (MSC) from adipose tissue have the highest in vitro expansion rates, multipotentiality, and MSC immunophenotypes. *Veterinary Surgery*. 42:137-146.

Zhou S, Greenberger JS, Epperly MW. et al. 2008. Age-related intrinsic changes in human bone-marrow-derived mesenchymal stem cells and their differentiation to osteoblasts. *Aging cell*. 7: 335-343.