



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
CURSO MEDICINA VETERINÁRIA

DANIEL LIMA SOUZA

PRINCIPAIS TERAPIAS ARTICULARES EM EQUINOS

AREIA

2024

DANIEL LIMA SOUZA

PRINCIPAIS TERAPIAS ARTICULARES EM EQUINOS

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito parcial à
obtenção do título de Bacharel em
Medicina Veterinária pela Universidade
Federal da Paraíba.

Orientador: Prof.(a) Dr.(a) Natália Matos
Souza Azevedo

AREIA

2024

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

S729p Souza, Daniel Lima.

Principais terapias articulares em equinos / Daniel
Lima Souza. - Areia:UFPB/CCA, 2024.

40 f. : il.

Orientação: Natália Matos Souza Azevedo.

TCC (Graduação) - UFPB/CCA.

1. Medicina Veterinária. 2. Articulação. 3. Cavalos.
4. Tratamento. I. Azevedo, Natália Matos Souza. II.
Título.

UFPB/CCA-AREIA

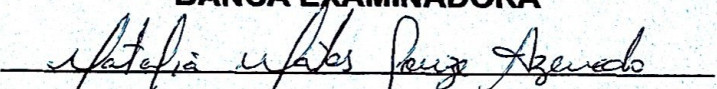
CDU 636.09(02)

PRINCIPAIS TERAPIAS ARTICULARES EM EQUINOS

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito parcial à
obtenção do título de Bacharel em
Medicina Veterinária pela Universidade
Federal da Paraíba.

Aprovado em: 07/05/2024.

BANCA EXAMINADORA

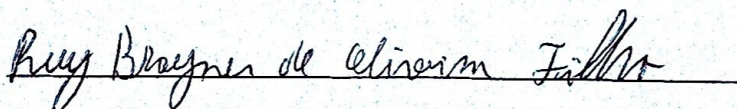

Prof. (a) Dr. (a) Natália Matos Souza Azevedo (Orientadora)

Universidade Federal da Paraíba (UFPB)



Prof. Dr. (a) Isabella de Oliveira Barros

Universidade Federal da Paraíba (UFPB)



Mv. Dr. Ruy Brayner de Oliveira Filho

Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

Aos meus pais, pelo apoio e amor, DEDICO.

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, por toda educação que me foi dada, pelo apoio às minhas decisões e meus sonhos. Pelo incentivo de nunca desistir ou fraquejar. Por ser a maior inspiração da minha vida. Por sempre cuidar e amar, mesmo de longe. E por fazer meu sonho se tornar realidade.

Ao meu pai Burguivol, que nunca deixou de apoiar, ajudar e incentivar. Pelos conselhos e ensinamentos. E pelo carinho e amor de um pai e amigo.

Ao meu irmão Lucas, por cuidar mais de perto de minha mãe sempre. Pela sinceridade, apoio e amor.

À minha família, por ser um porto seguro, que sempre me deu apoio e me inspira a ser melhor. Em especial ao meu avô Jaime, que é uma forte inspiração como ser humano, uma base da família. Ao meu tio Fábio e minha tia Cinara, que sempre foram como pais, inspiração e amor, pelos cuidados e companheirismo comigo, que por vários anos cuidaram de mim, mesmo fazendo muita bagunça na casa deles. Às minhas tias, Lúcia, Edelva e Amparo, que são mulheres fortíssimas e igualmente carinhosas. À minha prima Ester, que me ensinou a viver só, a cozinhar, a ter mais responsabilidade, me ensinou muito sobre a sociedade e me fez crescer imensamente, além dos bons filmes. Ao meu outro primo Rafael, que é como um irmão mais velho, dando conselhos, tomando umas e sendo companheiro. A meu padim Elder, que sempre teve um carinho especial, parecendo quase um pai, uma inspiração de homem que tenho um forte respeito e admiração. Aos meus primos Raquel, Robinho e Juninho, que de longe sempre me apoiaram, deram carinho e compartilharam momentos familiares incríveis. Aos meus tios e tias, por nunca deixar faltar apoio e amor. A meu primo Netim, que é meu amigo e irmão de longa data, sempre um companheiro para se contar.

Aos meus amigos de Bodocó e região, que não me deixam desanimar, que estão sempre prontos pra festejar e apoiar também, especialmente aos meus irmãos José, que tá junto comigo desde moleque, também a Eliton e Taffarel, que já passaram por muita coisa comigo, posso sempre contar com eles. Ao meu irmão Izaias, que é uma das melhores pessoas que já conheci na vida.

Às amigadas que fiz em Areia. Especialmente a Mariana, Gabriel, Eduarda, Ana Livia, Vitor, Augusta, Lucas Tenório, Vanessa, Giovanna, Chiva, Maria Paula, Héryka e muitos outros que conheci na graduação, seja na mesma, estágio, festas, casualmente. Severino, que morou comigo por menos de um ano e mesmo assim fez uma grande diferença na minha vida, saudades dos nossos cafés da tarde. Essas pessoas fizeram a convivência em Areia muito melhor, agradeço profundamente por isso, vou levar a amizade de vocês para sempre.

À minha namorada Edna Coelho, que, desde o início de nossa amizade há muitos anos, sempre demonstrou carinho, apoio e amor. E como namorada isso foi multiplicado e se tornou um pilar para superar todos esses anos de graduação. Amo você, obrigado por ser minha pessoa.

Aos técnicos do Hospital veterinário Ruy e Karla, por todos os ensinamentos e momentos compartilhados nesses anos de estágio, sou eternamente grato. Também aos residentes do HV, especialmente Walter Pequeno, Marcelo, Kalliane, Jéssica e Carlos Alberto, pelos conhecimentos, momentos, amizade e companheirismo compartilhado. Vocês são minha inspiração como pessoa e veterinário.

À professora Isabella, que desde o início do curso me guiou e ajudou, com conselhos e ensinamentos que valem muito. Seja em PIBIC ou no estágio na clínica, foi um pilar fundamental na minha formação. Espero ser um profissional tão bom quanto a senhora e lhe dar muito orgulho.

À minha orientadora Natália, que sempre foi uma inspiração profissional. Foi uma honra ser seu orientado na monitoria e agora também no TCC. Obrigado por tudo que me ensinou, em aula e na clínica. Foi uma honra entrar em cirurgia com a senhora.

RESUMO

O rebanho equino do Brasil gira em torno de 5.834.544 cabeças, movimentando bilhões de reais anualmente e sustentando milhões de empregos. Problemas articulares, como osteoartrite, são comuns e debilitantes, especialmente em cavalos atletas. Tratamentos tradicionais incluem corticoterapia intra-articular, uso de anti-inflamatórios não esteroidais e suplementos como polissulfatados e ácido hialurônico. Novas terapias, como agentes modificadores da osteoartrite, estão emergindo para melhorar os cuidados articulares equinos. O objetivo do trabalho foi realizar um levantamento bibliográfico, trazendo atualizações e especificações dos principais fármacos e métodos terapêuticos utilizados nas doenças articulares inflamatórias que acometem os cavalos. Para tanto, foi realizada uma busca nas bases de dados de artigos, livros e revistas para identificar os estudos relevantes e inovadores sobre as terapias articulares. Com a realização desse estudo, observou-se que há diversos agentes terapêuticos possíveis para serem utilizados nas alterações articulares sendo necessário o diagnóstico preciso para determinar qual melhor terapia para cada situação. Novos conceitos em relação aos agentes terapêuticos modificadores dos sintomas e modificadores da osteoartrite, também foram estudados. Em conclusão, esta revisão traz de forma clara e objetiva a função e a aplicação clínica de cada fármaco possibilitando ao leitor uma fonte atual sobre as terapias articulares.

Palavras-Chave: articulação; cavalos; tratamento.

ABSTRACT

The equine herd in Brazil totals around 5,834,544 heads, generating billions of reais annually and supporting millions of jobs. Joint problems, such as osteoarthritis, are common and debilitating, especially in athletic horses. Traditional treatments include intra-articular corticosteroid therapy, use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, and supplements such as polysulfated and hyaluronic acid. New therapies, such as osteoarthritis-modifying agents, are emerging to improve equine joint care. The aim of this work was to conduct a bibliographic survey, providing updates and specifications of the main drugs and therapeutic methods used in inflammatory joint diseases affecting horses. To this end, a search was conducted in databases of papers, books, and journals to identify relevant and innovative studies on joint therapies. Through this study, it was observed that there are various therapeutic agents available for use in joint alterations, necessitating precise diagnosis to determine the best therapy for each situation. New concepts regarding symptom-modifying and osteoarthritis-modifying therapeutic agents were also studied. In conclusion, this review clearly and objectively presents the function and clinical application of each drug, providing the reader with a current source on joint therapies.

Keywords: joint; horses; treatment.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACS	Soro Autólogo Condicionado
AINE	Anti Inflamatórios Não Esteroidais
BA	Acetato de Betametasona
BP	Bifosfonato
CA	Cartilagem Articular
COX	Ciclooxigenase
DMOAD	Drogas Modificadoras da Doença Osteoartrite
GOLDIC	Citocinas Induzidas por Ouro
HA	Ácido Hialurônico
IA	Intra-articular
IBGE	Instituto Brasileiro Geografia e Estatística
KDa	Kilodalton
IL	Interleucina
IM	Intra-muscular
IRAP	Proteína Antagonista do Receptor de Interleucina
MEC	Matriz extracelular
MMP	Metaloproteinases de Matriz
MPA	Acetato de Metilprednisolona
OA	Osteoartrite
PH	Policriamida de Hidrogel
PGE	Prostaglandina E
PSGAG	Glicosaminoglicano Polissulfatado
PPS	Polisulfato de Pentosano
PRP	Plasma Rico em Plaquetas
SMOAD	Drogas Modificadoras dos Sintomas da Osteoartrite
TA	Acetonido de Triancinolona
TNF	Fator de Necrose Tumoral

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	METODOLOGIA.....	12
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	13
3.1	Fisiologia articular.....	13
3.2	Processo inflamatório articular.....	15
3.3	Drogas DMOAD e SMOAD.....	18
3.3.1	Anti inflamatórios não esteroidais.....	20
3.3.2	Corticoides.....	21
3.3.3	Ácido hialurônico.....	23
3.3.4	Glicosaminoglicanos polissulfatados.....	25
3.3.5	Polisulfato de pentosano.....	26
3.3.6	Bifosfonatos.....	27
3.3.7	Estanozolol.....	28
3.3.8	Hidrogel de policriamida.....	29
3.3.9	Ortobiológicos.....	29
4	CONCLUSÃO.....	33
	REFERÊNCIAS	34

1 INTRODUÇÃO

Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2022), o rebanho equino do Brasil gira em torno de 5.834.544 cabeças. A atividade equestre movimenta anualmente cerca de R\$ 16,15 bilhões e gera 610 mil empregos diretos e 2.430 mil empregos indiretos, sendo responsável, assim, por 3 milhões de postos de trabalho (MAPA, 2016). Assim, torna-se evidente que problemas relacionados a saúde desses animais são bastante relevantes e devem ser conhecidos e relatados para manter o bem-estar e as atividades dos cavalos e criadores.

As afecções no sistema locomotor estão entre as principais responsáveis por este comprometimento, sobretudo as inflamações em ligamentos (desmites), tendões (tendinites), e articulações (artrites), que podem evoluir para um quadro mais grave, levando a um processo degenerativo crônico de uma ou várias estruturas (Aguiar, 2022; Carmona, 2006). A osteoartrite (OA) é a forma mais comum de doença articular, sendo inflamatória degenerativa que afeta humanos, animais de companhia e de cativeiro (Mobasher; Trumble; Byron, 2021). A OA é uma doença irreversível e complexa, envolvendo todos os tecidos da articulação em um ciclo de inflamação e degradação tecidual (Lane *et al.*, 2011), sendo para equinos atletas uma das afecções mais prevalentes e debilitantes (Baccarin *et al.*, 2012).

As articulações mais afetadas estão associadas às modalidades esportivas praticadas pelos equinos. Por exemplo, em cavalos de corrida, as articulações metacarpofalangeana e intercárpica são frequentemente comprometidas. Já em animais que competem em provas de três tambores, a articulação femorotibial é comumente afetada. Enquanto isso, em equinos envolvidos em competições de salto, as articulações intertársica distal e tarsometatársica são mais susceptíveis a problemas. (Oliveira M. C. de *et al.*, 2023; Cabete, 2018).

O tratamento nessas populações tem sido tradicionalmente corticoterapia intra-articular, suplementada com polissulfatados, glicosaminoglicanos, glucosamina e sulfato de condroitina, ou ácido hialurônico (Bogers, 2018). Novas terapias também estão começando a ser utilizadas intrassinovialmente como potenciais agentes modificadores da doença osteoartrite (Smanik & Goodrich, 2020).

Neste contexto, objetivou-se realizar um levantamento bibliográfico trazendo atualizações e especificações dos principais fármacos e métodos terapêuticos utilizados nas doenças articulares inflamatórias que acometem os equinos, abordando sua eficácia, aplicação clínica e tendências recentes.

2 METODOLOGIA

Para a realização deste trabalho, foi realizada uma busca nas bases de dados acadêmicas e nos repositórios de teses e dissertações, além de artigos, livros e revistas pesquisados para identificar os estudos relevantes sobre as terapias. Para isso, foram usadas palavras-chaves de pesquisa como forma de filtragem do tema, como: “equinos”, “articulação”, “tratamento”, “osteoartrite”, “inflamação” e nomes específicos de fármacos que foram abordados no trabalho. Com essa abordagem, foi possível uma filtragem eficaz dos estudos, garantindo assim, a inclusão de trabalhos relevantes para a análise proposta.

Os estudos selecionados foram submetidos a uma análise detalhada para avaliar sua adequação com o objetivo da revisão. Essa análise crítica permitiu a formulação de conclusões sólidas, sugestões de recomendações práticas terapêuticas e áreas de investigações futuras possíveis.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 FISIOLOGIA ARTICULAR

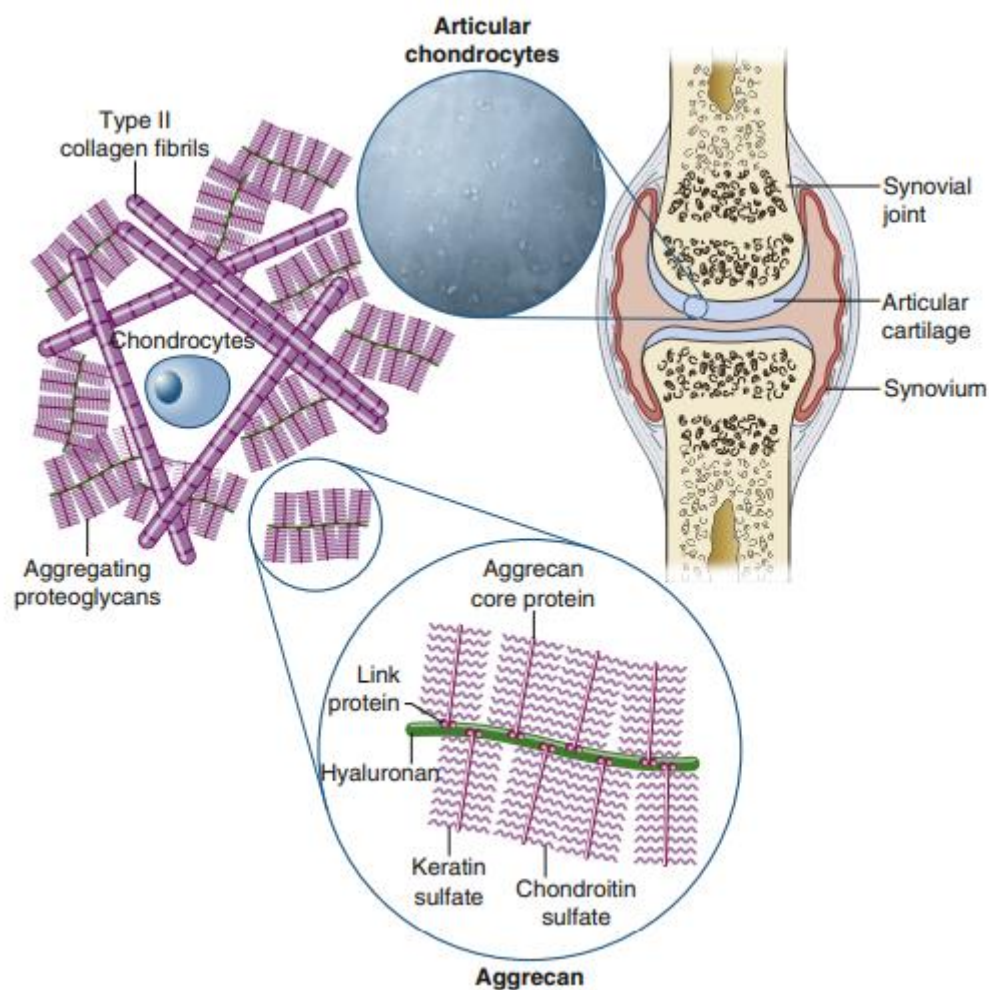
A cápsulas articular, têm duas camadas, uma externa, composta por tecido fibroso rígido, conectada a ligamentos colaterais, que oferece estabilidade mecânica e abriga terminações nervosas proprioceptivas; e uma camada interna, chamada de membrana sinovial, que reveste a cavidade articular (Cabete, 2018). Esta membrana possui duas camadas: a subíntima, bem vascularizada e innervada, e a íntima, uma fina camada celular que não possui membrana basal, permitindo a passagem de componentes do sangue para o líquido sinovial (um ultrafiltrado do plasma sanguíneo). Os sinoviócitos, células que compõem a camada íntima, são divididos em duas categorias, os sinoviócitos do tipo A, semelhantes a macrófagos e estão principalmente envolvidos em ações fagocíticas e os sinoviócitos do tipo B que são semelhantes a fibroblastos e são responsáveis principalmente pela produção e excreção no líquido sinovial de proteínas e outras moléculas, como o hialuronato (Van Weeren, 2016).

A cartilagem articular é fundamental para o funcionamento normal de uma articulação, pois permite o movimento e o suporte de peso com a mínima fricção e com o amortecimento de choques mecânicos. É um tecido avascular, sem vasos linfáticos ou inervação, sendo nutrido pelo líquido sinovial (Cabete, 2018). A cartilagem articular das articulações equinas é geralmente do tipo hialino, normalmente apresenta uma aparência leitosa e opaca nas regiões mais espessas e translúcida com uma leve tonalidade azulada nas regiões mais finas. Sua superfície não é lisa, pois estudos, utilizando microscópio eletrônico de varredura demonstraram ondulações e depressões irregulares (McIlwraith, 2020).

Os principais componentes da matriz extracelular (MEC) da cartilagem articular são o colágeno, os proteoglicanos (PGs) e a água, sendo que o componente celular da cartilagem articular é relativamente pequeno e representa aproximadamente de 1% a 12% do volume (Van Weeren, 2016). Os proteoglicanos são um dos componentes principais da matriz da cartilagem articular, que ocupam os espaços entre as fibrilas

de colágeno. A molécula do proteoglicano é um monômero formado por um núcleo de proteína e cadeias laterais de glicosaminoglicano. A maioria dos proteoglicanos forma grandes agregados pela ligação não covalente do núcleo proteico do proteoglicano ao HA sob a estabilização de uma proteína de ligação (Figura 2). Esse agregado é chamado de proteoglicano agregcano (McIlwraith, 2020). Os condrócitos sintetizam todos os componentes da matriz cartilaginosa. Em cada estágio de crescimento, desenvolvimento e maturação, as taxas relativas de síntese e degradação da matriz são ajustadas para alcançar crescimento líquido, remodelação ou equilíbrio (McIlwraith, 2020).

Figura 2: ilustração mostrando os componentes da cartilagem articular, como fibras de colágeno tipo II, condrócitos, agregado de proteoglicanos, hialuronato, proteínas de ligação, sulfato de condroitina e de queratina.



Fonte: McIlwraith, 2016.

O osso subcondral sustenta a cartilagem sobrejacente e está conectado a ela através de uma camada de cartilagem calcificada. O osso subcondral consiste em uma camada compacta diretamente ligado a uma camada de cartilagem calcificada e osso trabecular, a uma maior distância da cavidade articular (Van Weeren, 2016). Junto ao osso epifisário abaixo, formam uma parte integral da estrutura da articulação, fornecendo suporte estrutural (Mcllwraith, 2020). O osso é, em contraste com a cartilagem articular avascular, um tecido ricamente vascularizado com intensa atividade metabólica e uma alta taxa de renovação tecidual (Van Weeren, 2016).

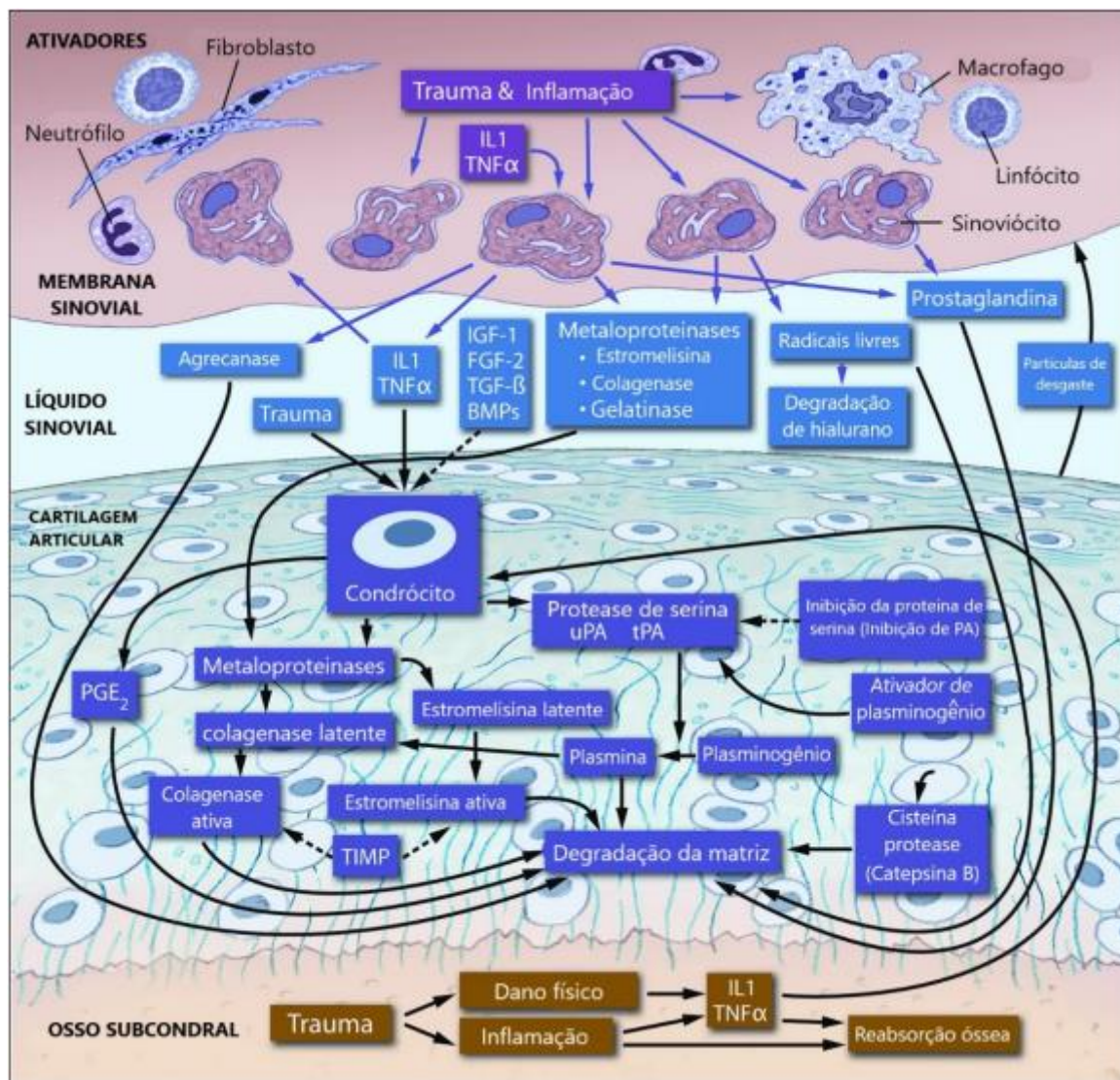
3.2 PROCESSO INFLAMATÓRIO ARTICULAR

O processo inflamatório se inicia por fatores predisponentes, como infecção, idade, estresse, sobrecarga, genética ou impacto na articulação, que estimula a vascularização na membrana sinovial, gerando uma hipersensibilidade dos sinoviócitos, causando síntese de citocinas inflamatórias (figura-1). Os mediadores atualmente considerados significativos na doença articular equina incluem metaloproteinases da matriz (MMPs), um membro da família da disintegrina (ADAMTS), especificamente ADAMTS-4 e -5, também chamadas de aggrecanase-1 e -2, prostaglandinas E2 e radicais livres, bem como interleucina-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral-alfa (TNF α) (Mcllwraith *et al.*, 2012). Segundo Mcllwraith (2020), há evidências de estudos humanos e equinos, que demonstram que a principal collagenase envolvida na degradação do colágeno tipo II da cartilagem articular é a collagenase 3 (codificada pelo gene MMP-13), que é produzida por condrócitos equinos. Devido à alta concentração de receptores de IL-1 β e TNF- α no tecido sinovial, essas citocinas possuem a capacidade de regular sua própria produção, estimulando ainda mais a liberação de citocinas, e como consequência a liberação ainda maior de prostaglandinas e proteinases (Mcllwraith, 2020).

Segundo Mcllwraith *et al.*, (2012) no equino atleta, o trauma cíclico à membrana sinovial e à cápsula fibrosa da articulação resulta em sinovite e capsulite, sendo uma ocorrência comum nesses animais, levando a um comprometimento clínico significativo, causando dor, aumento da efusão sinovial, eliminando a pressão

negativa normal dentro da articulação (promovendo a microinstabilidade) e contribuindo para o processo degenerativo pós-traumático, liberando enzimas, mediadores inflamatórios e citocinas (figura-1). Impactos articulares podem causar danos à cartilagem, incluindo diminuição dos proteoglicanos, aumento de enzimas degradativas e apoptose de condrócitos. Essa resposta, conhecida como condropenia, pode resultar na perda de volume e rigidez da cartilagem, aumento da pressão de contato e desenvolvimento de defeitos na cartilagem articular (McIlwraith *et al.*, 2012).

Figura 1: Imagem esquemática que demonstra a ação enzimática nas estruturas articulares. As linhas pontilhadas indicam processos com potencial de inibição da degradação.



Fonte: adaptado de McILWRAITH *et al.* (2012)

A condroptose, ou seja, a morte dos condrócitos e consequente degeneração da cartilagem, pode ocorrer devido ao aumento de PGE2, além do aumento do estresse oxidativo, que demonstra ser também um gatilho para tal processo. A condroptose também é caracterizada por aumentos em MMPs e ADAMTS, diminuição de aggrecan e colágeno tipo II (Gupta, 2019). Segundo Hwang (2015), a elevada atividade enzimática (colagenases, agrecanases e MMPs) resulta na perda da matriz extracelular (MEC) e consequentemente a morte de condrócitos, gerando um ciclo vicioso, em que o avanço de um fator agrava o outro. Parece existir uma correlação entre a extensão do dano da cartilagem e a ocorrência de condroptose (Hwang, 2015).

O papel do osso subcondral na manutenção adequada da matriz da cartilagem também foi sugerido, e propõe-se que tanto a cartilagem articular quanto o osso subcondral interajam entre si na manutenção da integridade articular e sua fisiologia (HWANG, 2015). Quando as capacidades adaptativas do osso são excedidas (especialmente em casos de degradação correspondente da camada de cartilagem articular), esclerose, osteófitos e tecidos de reparo fibrocartilaginoso são visíveis dentro da unidade osteocondral. O osso subcondral segue as propriedades inatas de todos os tecidos, havendo um limiar de deformação além do qual os processos adaptativos normais são incapazes de compensar e eventos patológicos progridem resultando em danos ao osso subcondral (Stewart e Kawcak, 2018).

Os processos da doença osteoartrítica não afetam apenas a cartilagem articular, mas também envolvem toda a articulação, incluindo o osso subcondral, ligamentos, cápsula, membrana sinovial e tecidos periarticulares. Agora se reconhece que o processo da doença de osteoartrite (OA) equina pode começar com doenças na membrana sinovial, cápsula articular fibrosa, osso subcondral e ligamentos, assim como na cartilagem articular ou em uma combinação dos itens acima. (McIlwraith *et al*, 2012).

3.3 FÁRMACOS DMOAD E SMOAD

Segundo McIlwraith *et al.* (2012), o agente terapêutico ideal para osteoartrite equina seria aquele que proporcionasse alívio dos sinais clínicos de claudicação (um medicamento modificador de sinais clínicos para OA, SMOAD), além de apresentar efeitos modificadores da doença (DMOAD).

As drogas SMOAD (*Symptomatic Modifying Osteoarthritis Drugs*) são aquelas destinadas a aliviar os sinais clínicos da OA, como dor e claudicação, sem necessariamente modificar a progressão da doença. Exemplos de drogas SMOAD incluem anti-inflamatórios não esteroidais (AINE's) (quadro 1).

Já as drogas DMOAD (*Disease Modifying Osteoarthritis Drugs*) são desenvolvidos para modificar a progressão da OA. As propriedades de fármacos DMOAD reconhecidas são a prevenção, retardamento ou reversão de lesões morfológicas cartilaginosas da OA. Embora existam alegações dessas propriedades, estudos clínicos baseados em evidências sobre suas verdadeiras capacidades de reverter a OA ainda estão em seus estágios iniciais (Smanik e Goodrich, 2020). Como exemplo de drogas DMOAD temos o ácido hialurônico, os glicosaminoglicanos polissulfatados, polisulfato de pentosano, bifosfonatos, estanazolol, policrilamida de hidrogel e os ortobiológicos, como o PRP, IRAP e o sistema GOLDIC. Algumas dessas terapias podem ter inclusive efeitos dos dois tipos (quadro 1).

Quadro 1: Drogas abordadas no trabalho relacionadas com suas ações gerais de forma resumida.

SMOAD		DMOAD	
Droga	Ação	Droga	Ação
Fenilbutazona	Bloqueia a síntese das COX (1 e 2) evitando a produção de prostaglandinas.	HA	Lubrifica a CA, antioxidante e antinitrosativo, condroprotetor, previni degradação da MEC e repara articulação.
Flunixin meglumine	Bloqueia a síntese das COX (1 e 2) evitando a produção de prostaglandinas.	PSGAG	Condroprotetor, anti inflamatório, estimula síntese da matriz da CA, reduz sua degradação, reduz a remodelação óssea, promove

			síntese de HA endógeno e inibe produção de PGE2.
Meloxicam	Bloqueia COX-2; reduz a claudicação e efusão, diminui citocinas inflamatórias na sinóvia, diminui atividade de MMP.	PP	Promove síntese de proteoglicanos, inibe sua degradação e do colágeno, inibe MMP, modula ligação de citocinas inflamatórias e reduz a fibrilação da CA.
Firocoxib	Bloqueia COX-2; reduz a claudicação e efusão, diminui citocinas inflamatórias na sinóvia, diminui atividade de MMP. Com menos efeitos deletério.	BP	Inibe a reabsorção óssea pelos osteoclastos e trata condições de remodelamento ósseo.
TA	Reduz acúmulo de células inflamatórias, reduz atividade de MMP, efeito anti inflamatório protetor, efeitos favoráveis na membrana e fluido sinovial, e na morfologia da CA.	Estanazolo I	Neutraliza efeitos catabólicos e reduz expressão de MMP-13, IL-6 e COX-2.
MPA	Reduz acúmulo de células inflamatórias, reduz transcrição de IL-1 β , TNF e MMP e outros.	PH	Alivia/remove a claudicação e a distensão articular, lubrifica a CA e reduz o atrito articular.
BA	Reduz acúmulo de células inflamatórias, inibe síntese de prostaglandinas, fosfolipase A2 e a expressão de COX-2.	PRP	Induz proliferação celular e produção de proteoglicanos, estimula a proliferação de células mesenquimais e condrócitos.
		IRAP	Inibe ação da IL-1, reduzindo inflamação e alterações estruturais na CA.
		GOLDIC	Inibe processamento de antígenos, reduz a produção de citocinas inflamatórias.

3.3.1 ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIS

Os medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são agentes anti-inflamatórios que inibem alguns componentes do sistema enzimático que converte o ácido araquidônico em prostaglandinas e tromboxano (McIlwraith, 2011). A ciclo-oxigenase (COX), é uma enzima chave envolvida na síntese de prostaglandinas (PG), que são mediadores importantes da inflamação, dor e febre, que possui duas isoenzimas principais. A isoenzima 1 (COX-1) leva à produção de PG implicadas na normal função do trato gastrointestinal, sistema renal e homeostase vascular; a COX-2 está maioritariamente ligada ao processo inflamatório mediado pelos macrófagos e sinoviócitos (Cabete, 2018).

Os AINEs permanecem a base do tratamento para cavalos com dor e inflamação musculoesquelética, sendo a fenilbutazona o AINE mais comumente prescrito para esses casos, e para tratamentos de cólica e endotoxemia associada, o mais usado é o Flunixin meglumine (Knych, 2017). As dosagens recomendadas estão entre 2,2 mg/kg a cada 12 horas ou 4,4 mg/kg a cada 24 horas para a fenilbutazona e 1,1 mg/kg a cada 12-24 horas no caso do flunixin meglumina (Koch e Goodrich, 2020). Contudo, trabalhos como o de Pedersen *et al.*, (2017), demonstraram que o uso em doses altas ou por tempo prolongado da fenilbutazona, pode induzir a doença gástrica glandular. Ambos AINEs compõem o grupo dos não seletivos para COX-2, acarretando efeitos negativos da inibição da COX-1 (Pedersen *et al.*, 2017).

A eficácia do meloxicam em cavalos foi estabelecida para o tratamento da dor e inflamação pós-operatórias ortopédicas. Experimentalmente, o meloxicam (0,6 mg/kg por via oral a cada 24 horas por 7 dias) é eficaz no tratamento de sinovite aguda, produzindo uma redução significativa na claudicação e na efusão, além de diminuir os biomarcadores de inflamação do fluido sinovial, a atividade da metaloproteinase da matriz e a renovação da cartilagem (Flood, 2022).

Em comparação com outros AINEs não seletivos, o firocoxibe demonstra relativa segurança, uma vez que não foram observados sinais clínicos nem bioquímicos de toxicidade quando administrada a dose recomendada de 0,1 mg/kg (Ernst e Trumble, 2020). Porém, embora seja eficaz no controle da claudicação e da dor pós-operatória gastrointestinal em cavalos, sua principal vantagem como AINE

seletivo para COX-2 é a atividade poupadora de COX-1, teoricamente reduzindo os riscos de efeitos adversos gastrointestinais (Ziegler *et al*, 2017).

3.3.2 CORTICOIDES

Os corticosteroides são potentes agentes anti-inflamatórios que exercem seus efeitos por receptores citoplasmáticos, reduzindo a dilatação capilar, marginação, migração e acúmulo de células inflamatórias. Também inibem a síntese de prostaglandinas, causando alívio da dor, por meio da inibição da enzima fosfolipase A2 e da expressão da COX-2 na cascata do ácido araquidônico (McIlwraith e Lattermann, 2019). Enzimas degenerativas como as metaloproteinases da matriz (MMPs) e outras proteinases relacionadas também são reduzidas pelas ações dos corticosteroides, alterando assim a progressão de uma articulação inflamada (Smanik e Goodrich, 2020).

O tratamento imediato com um medicamento anti-inflamatório potente, como um corticosteroide, em casos de OA graves não só fará com que o animal se sinta mais confortável, mas também vai limitar a progressão do dano existente. Vários desses fármacos estão disponíveis para uso clínico. Destes, o uso de acetato de metilprednisolona é atualmente desencorajado devido a efeitos colaterais deletérios, enquanto nenhum efeito semelhante foi relatado para o acetato de betametasona ou acetonido de triancinolona, que até mesmo mostraram ser condroprotetores (Van Weeren e Back, 2016).

Acetonido de triancinolona (TA), é considerado um corticosteroide de duração de ação média, sendo o mais comumente utilizado na prática equina e amplamente utilizado na medicina humana (Kearney *et al.*, 2020). Alguns estudos sugerem que uma dose de 6-12 mg/articulação deve ser adequada para efeitos anti-inflamatórios, administrados duas vezes, com duas semanas de intervalo, minimizaram o desenvolvimento de OA, sendo que doses baixas de TA podem inibir metaloproteinases degradativas com mínimos efeitos negativos na matriz extracelular da cartilagem (Smanik e Goodrich, 2020). A dose de 18mg não pode ser ultrapassada

na somatória das aplicações do animal, já que o uso excessivo tem potencial para causar laminite.

Kearney *et al.*, (2020) em estudo investigando os efeitos de um tratamento único com acetonido de triancinolona (TA) intra-articular em um modelo de inflamação repetida em articulações equinas, verificaram que o tratamento reduziu a atividade geral de MMP durante a primeira e segunda indução inflamatória. A persistência dessas reduções na segunda indução sugere um potencial efeito anti-inflamatório sustentado da TA. Os resultados deste estudo sugeririam, portanto, que a TA intra-articular deveria ter algum efeito anti-inflamatório protetor por pelo menos 2 semanas após o tratamento. Cavalos injetados com TA nas articulações com OA teve efeitos SMOAD e DMOAD significativos, apoiando, de forma geral, efeitos favoráveis no grau de claudicação clinicamente detectável, fluido sinovial, membrana sinovial e morfologia da cartilagem articular (McIlwraith *et al.*, 2012).

O acetato de metilprednisolona (MPA) é um corticosteroide popular para injeções na articulação de cavalos devido às suas potentes propriedades anti-inflamatórias; no entanto, há pouco entendimento sobre os efeitos dos corticosteroides nos tecidos naviculares. No contexto do manejo da osteoartrite, há controvérsias quanto aos efeitos degradativos do MPA na matriz extracelular (MEC) da cartilagem articular (Belacic *et al.*, 2023). Alguns efeitos benéficos do MPA incluem redução na transcrição de moléculas prejudiciais como IL-1 β , TNF- α , MMPs e outros que causam a degeneração da matriz. Efeitos prejudiciais podem incluir necrose de condrócitos, inibição de proteoglicanos e síntese de pró-colágeno (Smanik e Goodrich, 2020).

Há opiniões sobre a administração de doses "baixas" aliviando os efeitos negativos do MPA. No entanto, com base em estudos de titulação *in vitro*, segundo McIlwraith e Lattermann (2019), parece que as doses mais baixas, que são comumente usadas, são improváveis de ter os mesmos efeitos anti-inflamatórios e é necessária uma maior concentração de MPA para inibir os efeitos catabólicos em comparação com os efeitos anabólicos na cartilagem articular. Alguns clínicos consideram que a dose baixa é clinicamente eficaz, mas isso não foi corroborado pelo trabalho *in vitro* do autor (McIlwraith e Lattermann, 2019). O MPA é um corticosteroide com duração de ação longa, usado geralmente nas doses de 40-100 mg/articulação,

sendo que a faixa de dosagem mais baixa é recomendada para um efeito ótimo, evitando danos a longo prazo. Doses mais fisiológicas entre 10 e 40 mg/articulação inibem a inflamação e preservam o ambiente normal da articulação (Van Weeren e Back, 2016).

A acetato de betametasona (BA) é considerada um glicocorticoide de ação intermediária a longa, com dose intra-articular de 3-18 mg (Smanik e Goodrich, 2020). Na literatura científica os efeitos deletérios da BA são tempo-dose dependentes na cartilagem articular e nos condrócitos, sendo observada também condrototoxicidade e perda de proteínas da cartilagem e danos progressivos (Wernecke *et al.*, 2015). Em articulações tratadas de 14 cavalos com 2,5 ml de BA (Betavet Soluspan®) 14 dias após cirurgia de artroscopia, e com repetição aos 35 dias (com as articulações de controle sendo infiltradas com solução salina), não foram demonstrados efeitos adversos ou prejudiciais na cartilagem articular (McIlwraith *et al.*, 2012).

Veterinários atualmente buscam utilizar doses mais baixas de corticosteroides do que no passado, resultando em inibição similar da inflamação com menos efeitos prejudiciais a cartilagem. As doses dependem do volume da articulação, da gravidade da inflamação e do número de outras articulações que também necessitam de tratamento (Smanik e Goodrich, 2020). A probabilidade de desenvolvimento de laminite, que normalmente foi vinculada ao uso de corticosteroides intra-articulares que certamente é uma preocupação, por exemplo em cavalos idosos, revelou-se bastante limitada (Van Weeren e Back, 2016).

3.2.3 ÁCIDO HIALURÔNICO

O ácido hialurônico (HA) é um glicosaminoglicano polianiónico não sulfatado, componente da cartilagem articular e fluido sinovial, sendo sintetizado endogenamente pelos sinoviócitos e condrócitos (Oliveira, 2016).

O HA tem sido considerado uma molécula furtiva para a saúde das articulações, desempenhando funções, como: lubrificação da cartilagem articular, antioxidante/antinitrosativo, analgésico, anti-inflamatório, condroprotetor, prevenção

da degradação da matriz extracelular e efeitos de reparo da cartilagem (Gupta *et al.*, 2019).

Em uma comparação do líquido sinovial equino normal, com líquido sinovial sob efeitos da lesão articular, constatou-se que havia uma diminuição na concentração e no peso molecular do HA em articulações com lesões agudas, diferença que não ocorre em casos mais crônicos (Antonacci, 2012). O HA pode ser caro para os proprietários e, portanto, o uso em articulações com doença avançada pode resultar em resultados menos satisfatórios em comparação com articulações com doença incipiente (Smanik e Goodrich, 2020).

A administração intra-articular (IA) é considerada mais eficaz do que a oral ou intravenosa porque evita a exposição sistêmica e potenciais efeitos colaterais adversos (Gupta *et al.*, 2019). Ao contrário do tratamento oral, a molécula completa de HA é introduzida no fluido sinovial da articulação afetada, proporcionando uma variedade de mecanismos diferentes para o alívio dos sintomas (Bowman, 2018). Em hipótese de trabalhos, a injeção IA de HA nas articulações com OA poderia restaurar as características viscoelástica do líquido sinovial e promover a síntese endógena de um peso molecular mais alto de HA e possivelmente mais funcional, melhorando assim a mobilidade e a função articular e diminuindo a dor (Gupta *et al.*, 2019).

A controvérsia em relação à eficácia do ácido hialurônico de alto versus baixo peso molecular, com parte que acreditam que produtos de alto peso molecular são mais eficazes, enquanto outros minimizam essa importância e sugerem que a atividade do HA é proposta farmacologicamente e não fisicamente (Smanik e Goodrich, 2020). Segundo Gupta *et al.* (2019), preparações de HA de peso molecular mais baixo (500-1.500 KDa) podem atingir a concentração máxima na articulação, reduzindo consideravelmente a inflamação, no entanto, apresentam menor viscoelasticidade do que o HA nativo. As preparações de peso molecular mais alto (6.000-7.000 KDa) resultam em um aumento na retenção de fluidos na articulação e possivelmente um efeito anti-inflamatório mais forte. Demonstrando que a eficácia pode estar relacionada às propriedades reológicas, incluindo peso molecular e viscoelasticidade da preparação (Gupta *et al.*, 2019).

Atualmente, há diversas formulações de ácido hialurônico (HA) disponíveis no mercado, diferindo principalmente em seu peso molecular. A escolha entre formulações de alto ou baixo peso molecular é determinada pelo clínico. É importante ponderar bem quando usar ou não HA, uma vez que é um produto caro e com melhores resultados quando utilizado em articulações em que a degeneração não é ainda avançada (Goodrich, 2011). Em equinos com OA de ocorrência natural e induzida, a injeção intra-articular de 40mg de HA reduziu significativamente a claudicação e aumentou o apoio de peso no membro tratado. O HA é especialmente indicado para níveis leves a moderados de sinovite associada à OA equina. No entanto, possui limitações no tratamento de sinovite ou OA graves (Gupta *et al.*, 2019).

A combinação de HA e esteroides para tratar a inflamação intrassinovial é comum, buscando efeitos sinérgicos. A combinação permite uma dose menor de corticosteroides a ser administrada com o HA; também parece fornecer um efeito clínico mais duradouro do que a injeção isolada de qualquer um dos medicamentos, especialmente em articulações de alta mobilidade (Smanik e Goodrich, 2020). O uso combinado de HA e corticoide intra-articular, geralmente a triancinolona, pode oferecer benefícios clínicos para cavalos, sugerindo uma possível redução da fibrilação da cartilagem e efeitos anti-inflamatórios e condroprotetores (McIlwraith e Lattermann, 2019).

3.3.4 GLICOSAMINOGLICANOS POLISSULFATADOS

Os glicosaminoglicanos polissulfatados (PSGAG), como o Adequan®, são produzidos a partir da traqueia e do pulmão bovinos e pertence a uma classe de medicamentos que exhibe propriedades condroprotetoras na cartilagem (Smanik & Goodrich, 2020). É um medicamento com propriedades DMOAD, composto por uma preparação de glicosaminoglicanos de baixo peso molecular que se assemelham à estrutura do sulfato de condroitina, encontrado na cartilagem articular. O Adequan® foi originalmente destinado para o uso intra-articular (IA); porém, alterações na via do sistema complemento que potencializaram doses sub-infecciosas de *Staphylococcus aureus* resultaram na mudança para administração intramuscular (Smanik & Goodrich,

2020), utilizado na dose de 500 mg de Adequan IM, que os veterinários utilizam como uma alternativa mais segura (McIlwraith, 2016).

O PSGAG é descrito como tendo propriedades condroprotetoras e anti-inflamatórias, além de estimular a síntese da matriz da cartilagem articular e reduzir a degradação da matriz. Ainda com mecanismo obscuro, porém estudos revelaram uma capacidade significativa do medicamento em diminuir a claudicação, modificar a OA através da redução da remodelação óssea, promover a síntese de HA endógeno e inibir mediadores da inflamação, especificamente a produção de prostaglandina E2 (BAXTER, 2022).

A sua administração intra-articular diminui o grau de claudicação, de efusão e de vascularização e fibrose da cápsula articular. Reduz ainda a fibrilação da cartilagem e a síntese de mediadores inflamatórios e MMP's (Simão, 2022). Devido à redução na atividade do sistema complemento na articulação, a administração intra-articular agora é mais comumente combinada com 125-250mg de amicacina para evitar qualquer infecção, e essa prática parece ser eficaz para evitar esse risco (Smanik e Goodrich, 2020). O PSGAG intra-articular pode ser mais eficaz em articulações com patologia conhecida ou suspeita da cartilagem articular (BAXTER, 2022). Atualmente, a frequência aprovada de administração IA é de três a cinco injeções (cada uma com 250 mg) em intervalos semanais.

3.2.5 POLISULFATO DE PENTOSANO

É um produto semissintético de origem vegetal que promove a síntese de proteoglicanos, inibindo a degradação destes e do colágeno, aumenta a síntese do inibidor tecidual de metaloproteinase-3 e modula a ligação das citocinas inflamatórias (Simão, 2022). Além disso, o polisulfato de pentosano sódico (PPS), Cartrophen Vet®, também tem atividade anticoagulante, um potente agente fibrinolítico e um inibidor da agregação plaquetária induzida pela tromboxana, melhorando o fluxo sanguíneo, que resulta em melhor nutrição dos osteócitos, bem como na redução da dor (McIlwraith, 2016). Suas recomendações atuais são de administrar 3 mg/kg IM uma vez por

semana durante 4 semanas nessa via o PPS tem consistentemente mostrado maior benefício do que o Adequan® (Koch e Goodrich, 2020).

Os efeitos benéficos parecem estar mais relacionados a redução da fibrilação da cartilagem e nas concentrações de sulfato de condroitina no fluido sinovial. Os autores propuseram que a maioria dos efeitos primários de modificação da doença do PPS ocorreu no nível osteocondral, em vez de ter um efeito direto na redução da claudicação (Koenig *et al*, 2014).

3.3.6 BIFOSFONATOS

Os bisfosfonatos (BP's) são compostos sintéticos semelhantes ao pirofosfato, com afinidade pelo mineral ósseo. Sua capacidade de se ligar aos cristais de hidroxiapatita e retardar sua formação e dissolução levou à investigação de seus efeitos em processos fisiológicos, como a reabsorção óssea (Suva *et al.*, 2020).

Os BP's podem ser amplamente classificados em dois grupos (contendo nitrogênio e não contendo nitrogênio), com base na presença ou ausência de um grupo amina e em seus distintos modos de ação molecular (Mitchell *et al*, 2019). Os sem nitrogênio são incorporados intracelularmente em análogos citotóxicos e não hidrolisáveis de adenosina trifosfato. Essa ligação impede processos metabólicos celulares dependentes de energia e leva à apoptose dos osteoclastos, reduzindo assim a reabsorção óssea (Düsterdieck-Zellmer, 2018). Os BP's inibem a reabsorção óssea mediada por osteoclastos, uma propriedade que pode desempenhar importante ação em condições como OA e edema/esclerose óssea navicular (Koch & Goodrich, 2020).

Tiludronato (Tildren®) e clodronato (Osphos®) são os bisfosfonatos não nitrogenados mais utilizados em equinos, sendo o tiludronato usado para tratar condições de remodelação óssea, como doença navicular e osteoartrite tarsal, e o Clodronato, com ação semelhante ao tiludronato, possuindo propriedades analgésicas, agindo nas vias de transmissão da dor relacionadas ao glutamato e adenosina trifosfato (Richbourg *et al*, 2018).

O mecanismo pelo qual o tiludronato leva a uma melhoria clínica em casos de OA é desconhecido, mas pensa-se que altere o *turnover* do osso subcondral e metabolismo da cartilagem articular (Cabete, 2018). As recomendações atuais para administração do Osphos® são de 1,8 mg/kg por injeção intramuscular, com uma dose máxima de 900 mg por cavalo, e recomenda-se também dividir a dose entre três locais (Koch & Goodrich, 2020). A indicação do uso do tiludronato é pela via intra venosa, na dose de 0,1mg/kg SID por 10 dias, ou em dose única de 1mg/kg, diluído em soro fisiológico ou glicosado a 5% (Redding, 2020).

A maior parte da dose administrada sistemicamente é excretada pelos rins, o que pode explicar a nefrotoxicidade dos bifosfonatos. Além disso, os bisfosfonatos simples (não nitrogenados) também interferem na formação e diferenciação dos osteoclastos, o que pode ser significativo ao considerar o tratamento de animais jovens em crescimento (Düsterdieck-Zellmer, 2018).

3.3.7 ESTANOZOLOL

O estanozolol é um esteroide sintético derivado da testosterona que modula a síntese proteica, sendo atualmente o derivado com menor efeito androgênico e com máximo efeito anabólico (Spadari *et al.*, 2015). Em trabalho realizado por Martins *et al.* (2018), demonstrou-se que a adição de estanozolol em condroblastos estimulados por IL-1 β , neutralizou seus efeitos catabólicos e reduziu a expressão de MMP-13, MMP-1, IL-6 e COX-2, que estão relacionados à degeneração da cartilagem.

Na realização de avaliação clínica de cavalos com OA tratados com 5 mg de injeção intra-articular de estanozolol, Spadari *et al.* (2015) demonstraram que os animais apresentaram uma redução significativa na gravidade da claudicação e uma melhoria na qualidade do líquido sinovial, em comparação com os dados de cavalos injetados com o placebo. Após o término do tratamento, os animais continuaram a mostrar melhoria clínica, confirmada por exames de imagem que revelaram a redução da esclerose óssea subcondral e dos entesófitos. O efeito clínico da administração IA nos cavalos tem apresentado resultados promissores na gestão da claudicação

associada à OA e sugere que o estanozolol tem o potencial de estimular a reparação da cartilagem (Macedo, 2022).

3.3.8 HIDROGEL DE POLICRIAMIDA

O hidrogel de policriamida é um gel polimérico não tóxico, não imunogênico, não degradável e biocompatível, composto por 2,5% de poliácridamida reticulada, com um efeito viscoso de longa duração, que foi recentemente aprovado para uso por veterinários nos Estados Unidos o hidrogel de policriamida tem sido uma nova opção terapêutica investigada para tratar OA em cavalos (Smanik e Goodrich, 2020). Em estudo, Tnibar *et al.* (2015), demonstrou que o hidrogel de policriamida aliviou ou removeu completamente os sintomas de claudicação e a distensão articular em articulações com OA e pode ser considerado um agente terapêutico modificador da doença (DMOAD).

Na avaliação do uso de hidrogel de policriamida a 4% para lubrificar a cartilagem após degradação, Vishwanath *et al.* (2022) mostraram como resultados que o hidrogel reduziu efetivamente o atrito em todas as faixas de velocidades de deslizamento articular testadas, tanto nas cartilagens saudáveis quanto para as cartilagens degradadas bioquimicamente e de forma mecânica. Os explantes de cartilagem tratados com hidrogel de policriamida apresentaram um atrito significativamente menor em comparação com aqueles tratados apenas com solução salina (grupo controle).

3.3.9 ORTOBIOLÓGICOS

O plasma rico em plaquetas (PRP) é uma terapia biológica autóloga usada para promover a cicatrização tecidual em lesões ortopédicas, inicialmente utilizado para tratar lesões tendíneas e ligamentares, mas agora também usado intra-articularmente (Textor *et al.*, 2013).

O PRP age principalmente na produção de fatores de crescimento, como por exemplo, o fator de crescimento derivado de plaquetas (FCDP) que é um fator

mitogênico importante que induz a proliferação celular e a produção de proteoglicanos; o fator de crescimento semelhante à insulina-1, que induz a proliferação de células-tronco mesenquimais e modula a condrogênese, além de influenciar na homeostase controlando a síntese e a quebra de proteoglicanos; e também o fator de crescimento fibroblástico-2 (FCF-2), que estimula a proliferação de células mesenquimais e condrócitos (Garbin e Olver, 2020). Os principais fatores de crescimento são provenientes da degranulação dos α -grânulos das plaquetas (Cabete, 2018). *In vitro*, o PRP demonstrou induzir condrogênese estimulando a proliferação de condrócitos e a síntese da matriz extracelular de proteoglicanos e colágeno tipo II, e induzir condroproteção aumentando a produção e secreção de ácido hialurônico por sinoviócitos, e inibir processos inflamatórios em condrócitos (Smanik e Goodrich, 2020).

Em estudo, Pichereau *et al.* (2014) conseguiram tratar com sucesso casos de OA crônica do boleto, que era não responsiva a corticoides com uso do PRP. No estudo foram administradas 3 doses de 3mL de PRP com 15 dias de intervalo, sem qualquer reação adversa ao produto. Foi observado que os níveis IL-1 β no fluido sinovial reduziram gradualmente ao longo do tratamento, com os animais apresentando uma diminuição do grau de claudicação, e 80% voltaram a competir ao mesmo nível e sem recidivas durante 1 ano. Concluíram assim que, a utilização do PRP pode ser uma alternativa eficaz e segura para o tratamento da OA, além de ser um método de fácil processamento e barato (Pichereau *et al.* 2014)

A duração dos tratamentos com plaquetas autólogas é variável, com relatos indicando que o tratamento reduz efetivamente a claudicação por até 8 meses, e outros sugerem uma diminuição entre 12 e 52 semanas após a terapia, com melhora mais significativa entre 7 e 14 dias. A duração da resposta pode estar diretamente relacionada à condição da articulação, incluindo mudanças nos tecidos articulares e periarticulares (Mirza *et al.*, 2016).

O soro autólogo condicionado (*Autologous conditioned serum*- ACS), também conhecido como proteína antagonista do receptor de interleucina (*interleukin receptor antagonist protein*- IRAP®), tem sido amplamente utilizado na prática para tratar a inflamação intrassinovial, especialmente em casos refratários à injeção intra-articular

de corticosteroides (Smanik e Goodrich, 2020). O IRAP® contém a proteína antagonista do recetor da interleucina 1 (que inibe a ação da IL-1), IL-4, IL-10 e outros fatores de crescimento. Obtém-se pela incubação do soro do próprio cavalo com esferas de sulfato de crómio que estimulam a produção de citocinas (Simão, 2022).

O sistema IRAP®/ORTHOKIN® usa grânulos de vidro expostos ao sulfato de cromo como método para estimular os glóbulos brancos periféricos a produzir um coquetel anti-inflamatório. Em articulações afetadas, para reduzir os efeitos inflamatórios e as alterações estruturais da cartilagem articular é necessária uma elevada concentração do antagonista da IL-1 para impedir sua ligação e consequentemente, o desencadeamento de alterações ao nível da articulação (Garbin e Morris, 2021).

O IRAP® é tipicamente administrado a cada 7 dias a 10 dias, de 2–10 ml (baseado no volume da articulação) por 3 tratamentos, especialmente em casos agudos de doença articular. Para a manutenção de longo prazo de doenças articulares crônicas, uma única injeção, conforme necessário, parece ser eficaz (Contino, 2018).

Diferentes estudos investigaram a produção de soro autólogo condicionado (ACS) e seus efeitos sobre a liberação de citocinas, como uso de grânulos de acetato de celulose, que mostrou induzir a liberação de IL-1Ra no sangue periférico sem a liberação concomitante de TNF- α ou IL-1 β ; o sangue total de equino incubadas em tubos de vidro sem grânulos, aumentaram as citocinas anti-inflamatórias e a relação IL-1Ra/IL1 β . Com isso alguns trabalhos sugerem que os grânulos de vidro tratados com CrSO₄ são necessários, outros indicam que esse método pode não ser essencial. Além disso, o tipo de grânulo usado pode influenciar o perfil de citocinas do ACS (Garbin e Morris, 2021).

Em estudo, Schneider e Veith (2013) substituíram as esferas de vidro (“*glass beads*”) por partículas de ouro. Este procedimento é chamado GOLDIC (*gold-induced cytokines*), sendo um soro autólogo condicionado induzido por partículas de ouro. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia clínica deste procedimento em trinta e sete cavalos com diferentes doenças associadas à claudicação, sendo dezenove devida a danos na cartilagem articular e dezoito a alterações nos tecidos moles circundantes à articulação. Após a realização das injeções de GOLDIC, os cavalos mostraram uma

redução significativa da claudicação, efusão e edema dentro de 3 semanas após o tratamento. Não foram observados efeitos secundários significativos, com exceção de cinco casos terem apresentado reação dolorosa na primeira aplicação, com algumas horas de duração (Schneider e Veith, 2013).

O ouro, nas diferentes fases de uma reação imunológica, sugere-se que desempenha um papel importante já na fase inicial, na captação e apresentação de antígenos. Assim, o ouro é captado pelos macrófagos e armazenado nos lisossomos, onde inibe o processamento de antígenos. Além disso, foi demonstrado que o ouro suprime a atividade de ligação do NF-kappa B, bem como a ativação da I-kappa-B-kinase. Esse mecanismo resulta em uma produção reduzida subsequentemente de citocinas pró-inflamatórias, principalmente TNF-alfa, IL-1 e IL-6 (Schneider e Veith, 2013). O sistema GOLDIC foi desenvolvido com o objetivo de aumentar os efeitos terapêuticos do ouro ao nível celular em associação com as vantagens de uma terapêutica de soro condicionado autólogo (Oliveira, 2015).

4 CONCLUSÃO

Com a realização deste trabalho conclui-se que há uma variedade de abordagens terapêuticas que podem ser usadas para tratar problemas articulares em equinos. Uma abordagem multimodal, associando drogas DMOAD e SMOAD parece a alternativa mais promissora no tratamento e manejo de condições articulares. Por fim, para determinar a melhor terapia, deve-se buscar um diagnóstico preciso.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR, Ana Luiza Moura de. **Uso do plasma rico em plaquetas associado ao ácido hialurônico no tratamento de osteoartrite em equinos**. Orientador: Luís Fernando de Oliveira Varanda. 2022. 27f. Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos, Faculdade de Medicina Veterinária, 2022.
- ANTONACCI JM, Schmidt TA, Serventi LA, Cai MZ, Shu YL, Schumacher BL, McIlwraith CW, Sah RL. **Effects of equine joint injury on boundary lubrication of articular cartilage by synovial fluid: role of hyaluronan**. *Arthritis Rheum*. 2012 Sep;64(9):2917-26. doi: 10.1002/art.34520. PMID: 22605527; PMCID: PMC3424370.
- BACCARIN, Raquel Yvonne Arantes; Moraes, Ana Paula Lopes de; VEIGA, Ana Carolina Rocha; FERNANDES, Wilson Roberto; AMAKU, Marcos; SILVA, Luís Claudio Lopes Correia da; HAGEN, Stefano Carlo Filippo. Relação entre exame clínico e radiográfico no diagnóstico da osteoartrite equina. **Brazilian Journal Of Veterinary Research And Animal Science**, [S.L.], v. 49, n. 1, p. 73, 3 set. 2012. Universidade de São Paulo, Agência USP de Gestão da Informação Acadêmica (AGUIA). <http://dx.doi.org/10.11606/issn.2318-3659.v49i1p73-81>. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/bjvras/article/view/40262/43128>. Acesso em: 16 fev. 2024.
- BAXTER, Gary M. Therapeutic Options. In: _____. **Manual of Equine Lameness, 2nd Edition**. Chichester: Wiley-Blackwell. 2022. p. 374-398.
- BELACIC ZA, Sullivan SN, Rice HC, Durgam SS. **Interleukin-1 β and methylprednisolone acetate demonstrate differential effects on equine deep digital flexor tendon and navicular bone fibrocartilage cells in vitro**. *Am J Vet Res*. 2023 Mar 19;84(4):ajvr.22.08.0128. doi: 10.2460/ajvr.22.08.0128. PMID: 36921024.

BOGERS SH (2018) **Cell-Based Therapies for Joint Disease in Veterinary Medicine: What We Have Learned and What We Need to Know**. Front. Vet. Sci. 5:70. doi: 10.3389/fvets.2018.00070.

BOWMAN S, Awad ME, Hamrick MW, Hunter M, Fulzele S. **Recent advances in hyaluronic acid based therapy for osteoarthritis**. Clin Transl Med. 2018 Feb 16;7(1):6. doi: 10.1186/s40169-017-0180-3. PMID: 29450666; PMCID: PMC5814393.

CABETE, Ana Catarina Silva. **OSTEOARTRITE EQUINA: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E TERAPIAS ATUAIS**. 2018. 51 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade do Porto, Porto, 2018.

CONTINO, Erin K. Management and Rehabilitation of Joint Disease in Sport Horses. **Veterinary Clinics Of North America: Equine Practice**, [S.L.], v. 34, n. 2, p. 345-358, ago. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cveq.2018.04.007>.

FERRIS DJ, Frisbie DD, McIlwraith CW, Kawcak CE. **Current joint therapy usage in equine practice: a survey of veterinarians** 2009. Equine Vet J (2011) 43(5):530–5. doi:10.1111/j.2042-3306.2010.00324.x

DÜSTERDIECK-ZELLMER, Katja. Einsatz von Bisphosphonaten beim Pferd – eine Literaturübersicht. **Tierärztliche Praxis Ausgabe G: Großtiere / Nutztiere**, [S.L.], v. 46, n. 05, p. 323-333, out. 2018. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.15653/tpg-170804>.

ERNST, Nicolas S.; TRUMBLE, Troy N. Principles of Therapy for Lameness: Oral/Nutritional. In: Baxter, Gary M.; **Adams And Stashak'S Lameness In Horses**, 7ª edição, Ames, Wiley-Blackwell, 2020. p. 900-910.

FLOOD J, Stewart AJ. **Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Associated Toxicities in Horses**. Animals (Basel). 2022 Oct 26;12(21):2939. doi: 10.3390/ani12212939. PMID: 36359062; PMCID: PMC9655344.

GARBIN, Livia Camargo; MORRIS, Michael J.. A Comparative Review of Autologous Conditioned Serum and Autologous Protein Solution for Treatment of Osteoarthritis

in Horses. **Frontiers In Veterinary Science**, [S.L.], v. 8, 19 fev. 2021. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fvets.2021.602978>.

GARBIN LC, OLVER CS. Platelet-Rich Products and Their Application to Osteoarthritis. **J Equine Vet Sci**. 2020 Mar; 86:102820. doi: 10.1016/j.jevs.2019.102820. Epub 2019 Nov 16. PMID: 32067662.

GUPTA RC, Lall R, Srivastava A and Sinha A (2019) **Hyaluronic Acid: Molecular Mechanisms and Therapeutic Trajectory**. Front. Vet. Sci. 6:192. doi: 10.3389/fvets.2019.00192

HWANG HS, Kim HA. **Chondrocyte Apoptosis in the Pathogenesis of Osteoarthritis**. Int J Mol Sci. 2015 Oct 30;16(11):26035-54. doi: 10.3390/ijms161125943. PMID: 26528972; PMCID: PMC4661802.

IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Censo Agropecuário: rebanho de equinos (cavalos). Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/explica/producao-agropecuaria/equinos/br> Acesso em: 14 de Mar de 2024.

TEXTOR, J. A., WILLITS, N. H., & TABLIN, F. (2013). Synovial fluid growth factor and cytokine concentrations after intra-articular injection of a platelet-rich product in horses. **Veterinary Journal**, 198(1), 217–223. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.07.020>

KEARNEY, Clodagh M.; KORTHAGEN, Nicoline M.; PLOMP, Saskia G. M.; LABBERTÉ, Margot C.; GRAUW, Janny C. de; VAN WEEREN, P. R.; BRAMA, Pieter A. J.. Treatment effects of intra-articular triamcinolone acetate in an equine model of recurrent joint inflammation. **Equine Veterinary Journal**, [S.L.], v. 53, n. 6, p. 1277-1286, 30 dez. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/evj.13396>.
KNYCH HK. **Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use in Horses**. **Vet Clin North Am Equine Pract**. 2017 Apr;33(1):1-15. doi: 10.1016/j.cveq.2016.11.001. Epub 2017 Feb 9. PMID: 28190614.

KOCH, Drew W.; GOODRICH, Laurie R. Principles of Therapy for Lameness: Systemic/Parenteral. In: Baxter, Gary M.; **Adams And Stashak'S Lameness In Horses**, 7ª edição, Ames, Wiley-Blackwell, 2020. p. 875-880.

KOENIG TJ, Dart AJ, McIlwraith CW, Horadagoda N, Bell RJ, Perkins N, Dart C, Krockenberger M, Jeffcott LB, Little CB. **Treatment of experimentally induced osteoarthritis in horses using an intravenous combination of sodium pentosan polysulfate, N-acetyl glucosamine, and sodium hyaluronan**. Vet Surg. 2014 Jul;43(5):612-22. doi: 10.1111/j.1532-950X.2014.12203. x. Epub 2014 May 13. PMID: 24819506.

LANE, N.e.; BRANDT, K.; HAWKER, G.; PEEVA, E.; SCHREYER, E.; TSUJI, W.; HOCHBERG, M.C. OARSI-FDA initiative: **defining the disease state of osteoarthritis. Osteoarthritis And Cartilage**, [S.L.], v. 19, n. 5, p. 478-482, maio 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2010.09.013>.

MACEDO, Catarina Amélia Afonso de. **CARACTERIZAÇÃO DA CASUÍSTICA DE OSTEOARTRITE DO TARSO EM CAVALOS DE PATRULHA NO PERÍODO DE 3 DE JANEIRO A 31 DE MARÇO DE 2022**. 2022. 86 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2022.

MAPA. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Revisão do Estudo do Complexo do Agronegócio do Cavalo**. 2016. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/camaras-setoriais/tematicas/documentos/camaras-setoriais/equideocultura/anos-anteriores/revisao-do-estudo-do-complexo-do-agronegocio-do-cavalo> Acesso em: 14 de Mar de 2024.

MARTINS MC, Peffers MJ, Lee K, Rubio-Martinez LM. 2018. **Effects of stanozolol on normal and IL-1 β -stimulated equine chondrocytes in vitro**. BMC Vet Res. 14(1). doi:10.1186/s12917-018- 1426-z.

MCILWRAITH C.W. Lattermann C. **Intra-articular Corticosteroids for Knee Pain- What Have We Learned from the Equine Athlete and Current Best Practice**. J Knee Surg. 2019 Jan;32(1):9-25. doi: 10.1055/s-0038-1676449. Epub 2018 Dec 18. PMID: 30562835.

MCLLWRAITH, C. W. Principles of Therapy for Lameness: Systemic/Parenteral. In: Baxter, Gary M.; **Adams And Stashak'S Lameness In Horses**, 7ª edição, Ames, Wiley-Blackwell, 2020. p. 801-819.

MCILWRAITH, C. W., FRISBIE, D. D. & KAWKAK, C. E., (2012a). **The horse as a model of naturally occurring osteoarthritis**. "Bone Joint Research". 1:11. 297-309

MCLLWRAITH, C. W. "Pentosan Polysulfate". In:____. **Joint Disease in the Horse**, 2ª edição, s, Missouri: Elsevier, 2016.p. 224-228.

MCLLWRAITH, C. W. "Polysulfated Glycosaminoglycan". In:____. **Joint Disease in the Horse**, 2ª edição, s, Missouri: Elsevier, 2016.p. 220-223.

MCILWRAITH, C. Wayne. Principles and Practices of Joint Disease Treatment. **Diagnosis And Management Of Lameness In The Horse**, [S.L.], p. 840-852, 2011. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-1-4160-6069-7.00084-5>.

MITCHELL A, Watts AE, Ebetino FH, Suva LJ. **Bisphosphonate use in the horse: what is good and what is not?** BMC Vet Res. 2019 Jun 24;15(1):211. doi: 10.1186/s12917-019-1966-x. PMID: 31234844; PMCID: PMC6591999.

Mirza MH, Bommala P, Richbourg HA, Rademacher N, Kearney MT, Lopez MJ. **Gait Changes Vary among Horses with Naturally Occurring Osteoarthritis Following Intra-articular Administration of Autologous Platelet-Rich Plasma**. Front Vet Sci. 2016 Apr 13;3:29. doi: 10.3389/fvets.2016.00029. PMID: 27148544; PMCID: PMC4829588.

MOBASHERI A, Trumble TN and Byron CR (2021) Editorial: **One Step at a Time: Advances in Osteoarthritis**. Front. Vet. Sci. 8:727477. doi: 10.3389/fvets.2021.727477. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2021.727477/full> Acesso em: 15 de Mar 2024.

OLIVEIRA, Carolina de Carvalho Figueiredo Cruz. **DOENÇA DEGENERATIVA ARTICULAR DA EXTREMIDADE DISTAL DE EQUINOS**. 2016. 114 f. Dissertação (Mestrado medicina veterinária) - Universidade de Évora, [S. l.], 2016.

- OLIVEIRA, Rafaela Andreia Crespo de. **O uso do soro autólogo condicionado (IRAP) no tratamento de lesões articulares em equinos: estudo preliminar**. 2015. 74 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2015.
- PEDERSEN S K, Cribb A E, Read E K, French D, Banse H E. Phenylbutazone induces equine glandular gastric disease without decreasing prostaglandin E2 concentrations. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. 2017; 41(2), 239-245. doi:10.1111/jvp.12464. PMID: 29148168
- PICHEREAU, F, DÉCORY, M, RAMOS, G.C. Autologous platelet concentrate as a treatment for horses with refractory fetlock osteoarthritis. **Journal of Equine Veterinary Science**. 2014, vol. 34, 489-493
- REDDING, W. R. The tarsus. In: Baxter, Gary M.; **Adams And Stashak'S Lameness In Horses**, 7ª edição, Ames, Wiley-Blackwell, 2020. p. 657-700.
- Richbourg, H.A., Mitchell, C.F., Gillett, A.N. *et al.* **Tiludronate and clodronate do not affect bone structure or remodeling kinetics over a 60 day randomized trial**. *BMC Vet Res* **14**, 105 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1423-2>
- SCHNEIDER, Ulrich. (2014). **First Results on the Outcome of Gold-induced, Autologous-conditioned Serum (GOLDIC) in the Treatment of Different Lameness-associated Equine Diseases**. *Journal of Cell Science & Therapy*. 05. 10.4172/2157-7013.1000151.
- SIMÃO, Sofia Morais. **Solução de Proteína Autóloga no Tratamento da Osteoartrite Equina**. 2022. 51 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade do Porto, Porto, 2022.
- SMANIK, Lauren E.; GOODRICH, Laurie R. Principles of Therapy for Lameness: Intrasynovial. In: Baxter, Gary M.; **Adams And Stashak'S Lameness In Horses**, 7ª edição, Ames, Wiley-Blackwell, 2020. p. 886-895.
- SPADARI, A., Rinnovati, R., Babbini, S., Romagnoli, N. (2015) **“Clinical evaluation of intraarticular administration of stanozolol to manage lameness associated**

with acute and chronic osteoarthritis in horses” in Journal of Equine Veterinary Science, vol. 35, 105-110

STEWART HL, Kawcak CE. **The Importance of Subchondral Bone in the Pathophysiology of Osteoarthritis.** Front Vet Sci. 2018 Aug 28;5:178. doi: 10.3389/fvets.2018.00178. PMID: 30211173; PMCID: PMC6122109.

SUVA, Larry J.; Cooper, Alexis; Watts, Ashlee E.; Ebetino, Frank H.; Price, Joanna; Gaddy, Dana (2020). **Bisphosphonates in Veterinary Medicine: The new horizon for use. Bone, ()**, 115711–. doi:10.1016/j.bone.2020.115711

TNIBAR A, Schougaard H, Camitz L, Rasmussen J, Koene M, Jahn W, Markussen B. **An international multi-centre prospective study on the efficacy of an intraarticular polyacrylamide hydrogel in horses with osteoarthritis: a 24 months follow-up.** Acta Vet Scand. 2015 Apr 15;57(1):20. doi: 10.1186/s13028-015-0110-6. PMID: 25887429; PMCID: PMC4403890.

VAN WEEREN, Paul René; BACK, Willem. Musculoskeletal Disease in Aged Horses and Its Management. **Veterinary Clinics Of North America: Equine Practice**, [S.L.], v. 32, n. 2, p. 229-247, ago. 2016. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cveq.2016.04.003>.

VAN WEEREN, Paul René. “General Anatomy and Physiology of Joints”. In: MCLLWRAITH, C. W. **Joint Disease in the Horse, 2ª edição**, s, Missouri: Elsevier, 2016.p. 220-223.

Vishwanath K, McClure SR, Bonassar LJ. **Polyacrylamide hydrogel lubricates cartilage after biochemical degradation and mechanical injury.** J Orthop Res. 2023 Jan;41(1):63-71. doi: 10.1002/jor.25340. Epub 2022 Apr 20. PMID: 35384042.

WERNECKE C, Braun HJ, Dragoo JL. **The Effect of Intra-articular Corticosteroids on Articular Cartilage: A Systematic Review.** Orthop J Sports Med. 2015 Apr 27;3(5):2325967115581163. doi: 10.1177/2325967115581163. PMID: 26674652; PMCID: PMC4622344.

ZIEGLER A, Fogle C, Blikslager A. **Update on the use of cyclooxygenase-2-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs in horses.** J Am Vet Med Assoc.

2017 Jun 1;250(11):1271-1274. doi: 10.2460/javma.250.11.1271. PMID: 28509650;
PMCID: PMC5588883.