



UNISUL

UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA

HELAINÉ CLAUDINO DA SILVA

**AVALIAÇÃO CLÍNICA DE CÃES COM OSTEOARTRITE SECUNDÁRIA À
DISPLASIA COXOFEMORAL TRATADOS COM CURCUMINA COMO
ADJUVANTE TERAPÊUTICO**

Tubarão

2017

HELAINÉ CLAUDINO DA SILVA

**AVALIAÇÃO CLÍNICA DE CÃES COM OSTEOARTRITE SECUNDÁRIA À
DISPLASIA COXOFEMORAL TRATADOS COM CURCUMINA COMO
ADJUVANTE TERAPÊUTICO**

Resultados de pesquisa apresentados ao Curso de Medicina Veterinária, da Universidade do Sul de Santa Catarina, como requisito parcial para aprovação na disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II.

Orientadora: Prof. Débora Maria Marques Callado de Oliveira, Ma.

Tubarão

2017

HELAINÉ CLAUDINO DA SILVA

**AVALIAÇÃO CLÍNICA DE CÃES COM OSTEOARTRITE SECUNDÁRIA À
DISPLASIA COXOFEMORAL TRATADOS COM CURCUMINA COMO
ADJUVANTE TERAPÊUTICO**

Resultados de pesquisa apresentados ao Curso de Medicina Veterinária, da Universidade do Sul de Santa Catarina, como requisito parcial para aprovação na disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II.

Tubarão, de novembro de 2017.

Prof.^a. e orientadora Débora Maria Marques Callado de Oliveira, Ma.
Universidade do Sul de Santa Catarina

Prof. Ester Blazius, Ma.
Universidade do Sul de Santa Catarina

Prof. Talita Caterine Eising, Especialista em Diagnóstico por Imagem Veterinária
Universidade do Sul de Santa Catarina

Aos meus pais que não mediram esforços e com muito carinho e apoio me proporcionaram esta etapa de minha vida. A meu esposo Eduardo que me trouxe paz e lucidez, compartilhando vitórias e derrotas durante minha caminhada e à minha família que sempre me fez acreditar na capacidade de estar aqui.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus primeiramente, por ter me dado saúde e força para transpor as dificuldades. Meus pais pelo apoio incondicional e dedicação em minha educação. A meu esposo que esteve ao meu lado durante esta jornada, não me deixando desistir nem desanimar em nenhum momento.

Em especial também à minha orientadora e professora Débora, pelo suporte e empenho na tarefa por ela aceita com muito carinho e a universidade, todo o seu corpo docente, direção e administração, que me oportunizaram uma formação de qualidade dentro dos seus valores éticos e profissionais.

“[...]É sábio reconhecer a necessidade, quando todas as outras soluções já foram ponderadas, embora possa parecer tolice para aqueles que têm falsas esperanças[...]” (J. R. R. Tolkien.)

RESUMO

A população canina no Brasil vem crescendo e sua expectativa de vida está cada vez mais alta em consequência dos cuidados despendidos pelos tutores, que estão mais conscientes e procuram diagnosticar e tratar seus animais. Com o envelhecimento da população canina, a osteoartrite (OA), que é uma enfermidade crônica degenerativa, vem apresentando maior casuística. Esta enfermidade causa dor, desconforto e, conseqüentemente, perda progressiva de mobilidade, o que afeta a qualidade de vida no animal e seu relacionamento com o tutor. Os tratamentos utilizados convencionalmente para o controle da inflamação causam reações adversas prejudiciais à saúde do animal. O uso de nutracêuticos como a curcumina, com suas propriedades analgésicas e anti-inflamatórias já comprovadas por estudos científicos, é sugerida como uma alternativa mais segura para o uso em longo prazo. O conhecimento dos benefícios clínicos do uso da curcumina em cães com OA pode representar novas opções de tratamento, tornando relevante a realização de novas pesquisas que apresentem métodos alternativos para o controle da dor nos animais acometidos por esta enfermidade.

Palavras chave: Curcumina. Displasia Coxofemoral. Osteoartrite.

ABSTRACT

Nowadays, in Brazil, the dog population has been growing and their life expectancy is rising as a result of the care given by their owners, who are more and more conscious, and seek to properly diagnose and medicate their animals. As dog's population gets older, the frequency of osteoarthritis (OA), which is a chronic degenerative disease, will increase. This illness causes pain, discomfort and, therefore, progressive loss of mobility, affecting the dog's quality of life and its relationship with the owner. Ordinary treatments to control inflammation cause adverse reactions, which are harmful to the dog's health. The administration of nutraceuticals such as curcumin, endowed with analgesic and anti-inflammatory properties already proven by scientific research, is suggested as a safer alternative to be used in long-term treatments. The scientific knowledge of the curcumin's clinical benefits may represent new treatment options, which is a very strong argument for conducting further research that presents alternative methods to manage pain in dogs afflicted by OA.

Keywords: Curcumin. Hip Dysplasia. Osteoarthritis.

LISTA DE SIGLAS

AINES: Antiinflamatórios não esteroidais
ASU: Extrato de óleo insaponificável de abacate e soja
AP1: Ativador de proteína 1
COX 1: Enzima Cicloxigenase 1
COX 2: Enzima Cicloxigenase 2
DAD: Doença Articular Degenerativa
DCF: Displasiacoxofemoral
FDA: *Food And Drug Administration*
GAD: Glicosaminoglicanos
MMP1: Metaloproteínas de matriz 1
MMP3: Metaloproteínas de matriz 3
MMP9: Metaloproteínas de matriz 9
MMP13: Metaloproteínas de matriz 13
NF-KB: Fator nuclear kappa b
OA: Osteoartrite
RANKL: Ligante do receptor de fator nuclear do receptor kappa
TGFB 1: Fator de transformação do crescimento beta 1
TNF α : Fator de necrose tumoral α
VC- II: Colágeno tipo 2 não desnaturado
MPD- Membro pélvico direito
MPE- Membro pélvico esquerdo

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Avaliação radiográfica. Projeção ventrodorsal realizada para diagnóstico de displasia coxofemoral..... **Erro! Indicador não definido.**

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1 PANORAMA GERAL DA OSTEOARTRITE	13
2.2 OSTEOARTRITE	13
2.2.1 Fisiopatologia	14
3 DISPLASIA COXOFEMORAL	15
3.1 DIAGNÓSTICO	15
3.1.1 Exame Físico	16
3.1.2 Avaliação radiográfica	16
3.2 TRATAMENTO	18
3.2.1 Tratamento medicamentoso	18
3.2.1.1 Anti-inflamatórios	18
3.2.1.2 Analgésicos	20
3.2.1.3 Suplementos dietéticos	20
3.2.1.4 Sulfato de condroitina e glucosamina	21
3.2.1.5 Colágeno tipo II não desnaturado	21
3.2.1.6 Extrato insaponificável de óleo de abacate e soja	21
3.2.1.7 Acupuntura	22
3.2.1.8 Fisioterapia	22
3.2.2 Tratamento cirúrgico	23
3.2.2.1 Ostectomia de cabeça e colo femoral	23
3.2.2.2 Artroplastia total de articulação coxofemoral	24
3.2.2.3 Denervação acetabular	25
4 CURCUMINA	26
5 MATERIAL E MÉTODOS	28
5.1 PROPOSTO	28
5.2 EXECUTADO	30
6 ARTIGO CIENTÍFICO	33
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	43
REFERÊNCIAS	44
ANEXOS	48
ANEXO A – NORMAS DA REVISTA VETERINARY RECORDS	49

1 INTRODUÇÃO

O presente projeto de pesquisa apresentará como tema a ação da curcumina nas inflamações articulares, e seus sinais clínicos, quando utilizada em cães com osteoartrite (OA) secundária à displasia coxofemoral. Averigua-se a respeito de sua possível ação anti-inflamatória nos tecidos articulares e, por conseguinte, melhora nos sinais clínicos de dor e claudicação, comumente apresentados nos quadros de OA canina, que possa ser atribuída à administração deste nutracêutico como adjuvante no tratamento de cães com displasia coxofemoral.

A OA é uma doença degenerativa que se manifesta de forma crônica e progressiva, ou seja, acompanhará o animal por toda a sua vida e necessitará de tratamentos continuamente. Para isso, a curcumina é um potencial agente nutracêutico que, em tese, causa menos reações adversas que os anti-inflamatórios convencionais e pode ser utilizada por longos períodos de tempo, cuja efetividade tem sido estudada nos casos de OA, sendo por isso de mais fácil adesão dos tutores. Entretanto, é indispensável à realização de novas pesquisas que esclareçam a sua atuação na fisiopatologia das doenças articulares, bem como os seus benefícios clínicos na saúde do paciente. Diante disso, atualmente não é indicada na rotina clínica de doenças articulares, justificando assim, a realização deste projeto de pesquisa.

Para o desenvolvimento deste estudo, abordou-se em tópicos fundamentais as informações mais relevantes para o estudo, a fim de compreender melhor as patologias em questão e a curcumina, cuja ação é enfoque da pesquisa, divididos em: Panorama geral da osteoartrite, Osteoartrite, Fisiopatologia, Displasia Coxofemoral, Diagnóstico, Tratamentos, Curcumina.

Almeja-se que, ao término deste trabalho, as informações, elucidações e dados obtidos possam ser alocados de forma a chegar a uma conclusão coesa e proveitosa, cujo resultado responda ao questionamento primário do projeto de pesquisa.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 PANORAMA GERAL DA OSTEOARTRITE

A população canina mundial com mais de sete anos de idade, considerados geriátricos, vem aumentando nas últimas décadas em consequência da melhor nutrição, do avanço da medicina veterinária e da maior preocupação com a higiene dos animais de estimação. Consequentemente, o crescente aumento de patologias e sinais clínicos associados à senilidade, como a desorientação, redução de atividade física, mudança à interação social, alteração no ciclo sono-vigília, juntamente com doenças articulares, que têm sido cada vez mais relatadas (SVICERO; HECKLER; AMORIM, 2017; MONCADA, 2006).

A OA é uma doença progressiva degenerativa e debilitante que afeta 20% da população canina com mais de um ano. Gatos e cães de todos os tamanhos e raças são afetados por esta doença, no entanto, os animais de raças grandes e gigantes apresentam sinais clínicos mais severos devido à sobrecarga articular. A dor e a diminuição da mobilidade que a OA causa na vida do animal tem um impacto negativo, afetando a sua qualidade de vida, nível de conforto, tolerância à exercícios, atividade, comportamento, hábitos urinários e fecais e a interação com os seus tutores. Alguns proprietários com cães severamente afetados acabam optando pela eutanásia (BHATHAL et al., 2017).

Atualmente, não há cura ou tratamentos efetivos que interrompam ou revertam a progressão da doença, apesar de sua alta prevalência na população canina. Os tratamentos farmacológicos atuais, como analgésicos e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), proporcionam alívio sintomático, porém, não exercem um efeito clínico claro sobre a prevenção, tampouco sobre a modificação da doença. Na maioria dos casos, o uso prolongado destes tratamentos está associado à efeitos colaterais gastrointestinais, renais e cardiovasculares significativos (ZHANG et al., 2016).

2.2 OSTEOARTRITE

A OA pode ser classificada como primária (idiopática), que está normalmente associada ao processo de envelhecimento, ou ainda, quando há um fator predisponente, mas este não é identificado. A secundária ocorre em resultado de um fator causal específico reconhecido que a inicia, como a instabilidade ou carga anormal na cartilagem articular, que ocorre na displasia coxofemoral, por exemplo, ou por traumas, cirurgias articulares e

anormalidades nas articulações ao nascimento, dentre outros (MORISHIN FILHO; RAHAL, 2008).

Os sinais clínicos que a doença apresenta são dor, rigidez articular, claudicação assimétrica, capacidade diminuída ou incapacidade de realizar atividades físicas, mudanças no padrão comportamental, que muitas vezes podem ser sutis, visto que os quadrúpedes têm a capacidade de proteger um membro injuriado, redistribuindo o peso nos outros membros, na tentativa de minimizar o desconforto articular (BHATHAL et al., 2017; MORISHIN FILHO; RAHAL, 2008).

2.2.1 Fisiopatologia

A fisiopatologia da OA ainda não está completamente elucidada, porém, acredita-se que envolva processos como estresse oxidativo, inflamação, osteoclastogênese e degradação proteolítica da cartilagem. Podem estar envolvidas, ainda, enzimas de degradação de proteases, como metaloproteinases de matriz (MMPs) MMP-3, MMP-9, MMP-13, fosfatase ácida resistente ao tartarato (TRAP), desintegrina e metaloproteinase com motivos de trombospondina. Estes processos induzem o aumento de proteases, que estimulam a destruição anormal da cartilagem (AKURI et al., 2017).

O excesso de citocinas inflamatórias e proteases no líquido sinovial induz a morte dos condrócitos e estimula os sinoviócitos, que segregam citocinas inflamatórias e recrutam fatores mononucleares e polimorfonucleares, cooperando para a destruição da cartilagem. Na OA, ocorre a diminuição de mediadores anti-inflamatórios e o aumento de pró-inflamatórios, produzidos pelos condrócitos, liberados no líquido sinovial (AKURI et al., 2017).

Bioquimicamente, a articulação que apresenta OA é caracterizada pela mudança e perda dos proteoglicanos, alterações no arranjo e composição do colágeno, morte de condrócitos e perda da integridade bioquímica e estrutural. Pode ser observado, ainda, macroscopicamente, através dos exames de imagem, perda ou defeito na cartilagem articular, principalmente nas áreas aonde há maior concentração de carga, além de esclerose do osso subcondral, presença de osteófitos e entesófitos e inflamação sinovial de diferentes níveis (MORISHIN FILHO; RAHAL, 2008).

3 DISPLASIA COXOFEMORAL

A DCF é uma das mais importantes anormalidades ortopédicas potencialmente debilitantes, que possui alta incidência em cães. É uma das principais causas de OA secundária, pois a sua progressão leva à deformações na arquitetura do acetábulo e da cabeça do fêmur. É causada por uma combinação de fatores como hereditariedade, dieta alimentar, rápido crescimento, exercícios intensos, manejo e local onde o animal vive. Trata-se de um desenvolvimento anormal da articulação coxofemoral, sendo um distúrbio degenerativo, progressivo e irreversível, que está associado à OA coxofemoral. Pode possuir diferentes graus de frouxidão articular que, posteriormente, ocasionará subluxação precoce. O desgaste articular expõe as fibras algicas do osso subcondral e, portanto, é um processo doloroso para os cães (RODRIGUES et al., 2012; BICHARD; SHERDING, 2008).

A articulação coxofemoral é composta por várias estruturas, como a cápsula articular, acetábulo (confluência do ílio, ísquio e púbis), um ligamento extrínseco chamado de ligamento transversal do acetábulo e um ligamento intrínseco denominado ligamento da cabeça do osso femoral. Trata-se de uma articulação bastante resistente (RODRIGUES et al., 2012).

A DCF acomete frequentemente cães de raças grandes e gigantes, pois possuem o desenvolvimento e maturação muscular mais tardio em relação aos ossos, gerando instabilidade articular, além de exercerem mais peso e tensão sobre a articulação, excedendo os limites de sustentação dos tecidos moles. Contudo, quase todas as raças estão sujeitas a esta anormalidade, assim como cães de pequeno porte e gatos (BICHARD; SHERDING, 2008). Os animais acometidos pela displasia coxofemoral apresentam mobilidade e amplitude das articulações limitadas, demonstram ainda dor e claudicação, em variados graus (RODRIGUES et al., 2012).

3.1 DIAGNÓSTICO

A OA é uma doença relativamente comum, tornando-a muitas vezes difícil de diagnosticar, particularmente quando ainda é muito precoce. Em contrapartida, quando está bem estabelecida, se torna mais fácil o diagnóstico. A OA e a displasia coxofemoral podem ser diagnosticadas clinicamente, com base nos sinais clínicos apresentados pelo paciente, juntamente com o exame físico e o histórico, podendo ser utilizada a radiografia como auxiliar. Todavia, as mudanças iniciais não são demonstradas de forma ideal no exame, pois

começam a aparecer um pouco mais tardiamente, como resultado da destruição da cartilagem articular e envolvimento ósseo secundário, quando as erosões na cartilagem são mais severas e o espaço começam a ser evidenciadas com, pelo menos, 40 dias do início da instabilidade articular. O diagnóstico da DCF é feito com base no exame físico, no histórico do paciente e na avaliação radiográfica da articulação acometida (MARTEL-PELLETIER et al., 2016; RASERA et al., 2007).

3.1.1 Exame Físico

Após a realização da anamnese deve-se iniciar o exame físico, devendo avaliar o animal em estação e em decúbito, dando atenção a todos os membros, com abordagem, preferencialmente, de distal para proximal, aonde se avalia o grau de claudicação dos membros pélvicos e anormalidades na marcha durante a deambulação. Deve ser observado ainda se o animal possivelmente sente dor, avaliando a mobilidade da articulação coxofemoral e suas limitações, além da presença de crepitação, tumefação e atrofia muscular. Conjuntamente, faz-se o exame de amplitude do movimento da articulação para elucidar se há frouxidão, que ocorre nas displasias leves ou moderadas (MARTEL-PELLETIER et al., 2016; LOBOSCO, 2012).

O sinal de Ortolani indicará se há frouxidão articular. Este exame é realizado pelo posicionamento da mão no joelho do membro afetado, aplicando uma pressão dorsal no fêmur enquanto movimenta-se o osso, de uma posição em adução e abdução, sendo que um sinal de Ortolani positivo é caracterizado quando se ouve ou percebe um estalo no momento em que a cabeça do fêmur retorna ao acetábulo. É considerado sinal de Ortolani negativo quando a articulação coxofemoral é normal ou se as alterações de OA acetabular impedem a movimentação da cabeça do fêmur para dentro e para fora do acetábulo (BICHARD; SHERDING, 2008).

3.1.2 Avaliação radiográfica

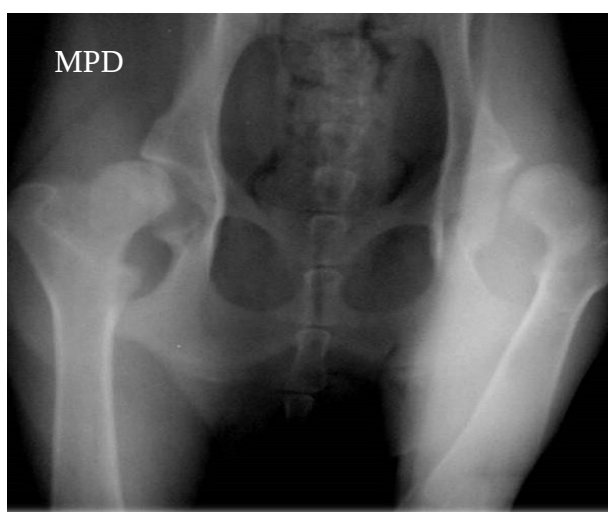
Para o correto diagnóstico de DCF, faz-se necessária a realização de radiografia da articulação acometida. É imprescindível que o posicionamento seja feito de maneira apropriada, com projeção ventrodorsal, contudo, nos casos mais avançados as alterações estarão mais evidenciadas. Tradicionalmente, se utiliza uma visão ventrodorsal estendida do

quadril para identificar cães com OA das articulações coxofemorais (figura 1) (BICHARD; SHERDING, 2008).

Animais diagnosticados com DCF irão apresentar radiograficamente alterações ósseas que variam desde subluxação da cabeça do fêmur até doença articular degenerativa (DAD) secundária grave, com marcantes alterações na arquitetura da cabeça do fêmur e acetábulo, que é possível constatar por meio de vizibilização de osteófilosperiarticulares e esclerose subcondral, redução do espaço articular, bem como a perda de cartilagem e alterações nos meniscos (BARROUIM- MELO et al.,2016; MALFAIT, SCHNITZER, 2013; BICHARD; SHERDING, 2008).

Através da avaliação radiográfica das articulações coxofemorais é possível definir o grau de displasia com base no ângulo de Norberg, grau de subluxação, forma e profundidade do acetábulo e sinais de doenças articulares secundárias, sendo para isto utilizado um sistema de classificação internacional, estabelecido pela Federação Cinológica Internacional, que propõe um sistema de pontuação em 5 níveis, de A a E, em que a categoria A representa articulações normais e E articulações gravemente afetadas, podendo ser adotado para cães mais velhos, porém as possíveis alterações artróticas secundárias devem ser julgadas de acordo com a idade do animal (FLÜCKIGER, Mark, 2007).

Figura 1: Avaliação radiográfica. Projeção ventrodorsal, demonstrando grave arrasamento acetabular, incongruência/subluxação no MPD e luxação no MPE, associado de espessamento do colo femoral bilateralmente e, esclerose do osso subcondral.



Fonte: EISING, 2015.

3.2 TRATAMENTO

Para o tratamento de DCF e da OA advinda dela, podem ser utilizados os métodos conservadores, onde se utilizam medicações anti-inflamatórias e analgésicas, institui-se a restrição de exercício, controle de peso, pois o excesso de peso aumentará o estresse sobre o rolamento das articulações e isso pode contribuir para a degradação da cartilagem articular, além de terapias complementares como a fisioterapia e a acupuntura, e suplementos dietéticos. Nos casos de displasia, pode-se optar pelo tratamento cirúrgico. Todos os tratamentos têm como objetivo diminuir a dor, o desconforto e amenizar os sinais clínicos apresentados pelo paciente, além de tentar reparar os tecidos danificados e retardar a progressão da doença (ANDERSON, 2011; BICHARD; SHERDING, 2008; MORISHIN FILHO; RAHAL, 2008).

3.2.1 Tratamento medicamentoso

O tratamento medicamentoso é paliativo e tem como objetivo reduzir a dor, e melhorar a função da articulação afetada, além de reduzir a inflamação associada à DAD. Uma das principais terapias conservativas é a administração de opióides e AINEs, apesar de estarem associados à efeitos adversos do sistema digestório e renal, principalmente, sendo contraindicados, portanto, em pacientes que apresentem desidratação e insuficiência renal. Recomenda-se o tratamento medicamentoso quando o cão apresenta displasia coxofemoral discreta, ou para os animais que ainda estão em fase inicial de claudicação. Podem ser utilizadas medicações como o carprofeno, meloxicam, deracoxibe ou o firocoxibe. (COMBLAIN et al., 2015; MALFAIT- SCHNITZER, 2013; BICHARD; SHERDING, 2008).

3.2.1.1 Anti-inflamatórios

Os AINEs proporcionam o alívio rápido dos sinais clínicos relacionados à inflamação, além de possuírem efeitos analgésicos, amenizando a dor promovida pela OA. Contudo, não são efetivos para tratar as causas subjacentes. De maneira geral, o conceito de inibição pelos AINEs da enzima ciclo-oxigenase 1 (COX-1) está associado à efeitos adversos, como complicações no trato gastrointestinal e interferência na síntese de prostaglandina; e a inibição da enzima ciclo-oxigenase 2 (COX-2), com os efeitos terapêuticos (MORISHIN FILHO; RAHAL, 2008). Estudos experimentais e clínicos têm correlacionado o uso dos

AINEs preferenciais da enzima COX-2 com maior segurança para o paciente, pois demonstram ter menos efeitos adversos correlacionados ao sistema gastrointestinal, renal e função plaquetária. No entanto, em indivíduos que já tenham transtornos gastrointestinais anteriores ao tratamento com os AINEs, há relatos de reações adversas (MORISHIN FILHO; RAHAL, 2008).

Estudos recentes indicam a utilização de AINEs em dosagens efetivas, porém mais baixas, em cães idosos, para melhorar a mobilidade e controlar a dor. Ademais, cães alimentados com dieta suplementada com ácidos graxos ômega-3, foram capazes de tolerar rápidas reduções na dosagem de AINEs sem afetar de maneira negativa a qualidade de vida destes animais em comparação com cães artríticos que não receberam a suplementação (LOMAS & GRAUER, 2015)

Os inibidores preferenciais da COX-2 aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o uso em cães osteoartríticos incluem o deracoxibe e o firocoxibe. O deracoxibe é utilizado em cães para o controle da dor e processos inflamatórios associados à OA. Está disponível na forma de tabletes mastigáveis, com dosagem ajustada de e acordo com a tolerância de cada indivíduo e sua resposta à doença. Pode ainda ser indicado no controle de dor e inflamação após cirurgias ortopédicas, antes e após o procedimento, por 7 dias no máximo. O firocoxibe foi desenvolvido para o uso médico veterinário, para o controle de dor e inflamação, em doses terapêuticas, pode inibir a COX-2 com pouco impacto sobre a COX-1. Apresenta-se em forma de tablete mastigável, sendo considerado palatável e de fácil administração. (MORISHIN FILHO; RAHAL, 2008).

Estudos realizados no Reino Unido demonstraram que a reação adversa mais frequentemente encontrada durante o período de administração dos AINEs, relatada pelos tutores, é a emese, e em menor frequência a insuficiência renal e hepática. É importante que haja mais publicações e divulgação de dados precisos que relatem a incidência de eventos adversos associados a medicações veterinárias, possibilitando aos profissionais recomendações mais seguras. Associado a isso, há carência de informações fornecidas pelos médicos veterinários aos tutores, quanto a possíveis efeitos adversos, segundo a avaliação dos tutores, e uma conduta cautelosa em relação às dosagens de administração, de ambas as partes (BELSHAW et al., 2016).

Dentre as medicações COX-2 preferenciais, o meloxicam têm apresentado bons resultados quando utilizado em animais com OA, tendo efeito condroprotetor tanto quando administrado em dosagem alta, quanto em doses mais baixas. Além disso, em estudos realizados mostrou-se eficiente na proteção contra lesões do osso subcondral e medula óssea,

cujas alterações sustentam e perpetuam a deterioração da cartilagem, atenuando, portanto, a progressão da doença (NAGY et al., 2017).

3.2.1.2 Analgésicos

O analgésico recomendado mundialmente nos casos de OA e outras doenças musculoesqueléticas é o tramadol, sendo indicado no tratamento de dor moderada a moderadamente grave, em casos de dor aguda ou crônica, podendo ser prescrito ainda para dor pós-operatória e dor causada por câncer. Ainda há poucas evidências que comprovem a sua eficácia na OA canina e felina, apesar de ter-se obtido bons resultados nas pesquisas realizadas, sendo considerado seguro e de boa eficácia no controle da dor causada por esta enfermidade. Em seres humanos, relata-se melhora na função física e boa tolerabilidade. Contudo, seu exato mecanismo de ação ainda não foi bem elucidado (MONTEIRO et al., 2017; DEAN, 2015).

É um analgésico de ação central com efeito opioide, mediado pela interação do receptor μ -opióide e inibição da recaptação de noradrenalina e serotonina nas terminações nervosas. O tramadol tem menor capacidade de depressão respiratória quando comparado a outros opióides, explicando, em parte, a sua popularidade no meio veterinário, para o tratamento de dores crônicas e agudas (SCHÜTTER, TÜNSMEYER, & KÄSTNER, 2017).

A terapia com o tramadol tem como possíveis efeitos adversos tonturas, náuseas e constipação, similar aos outros opióides fracos. Além disso, pode ocorrer euforia, midríase, atitude deprimida ou sedada (DEAN, 2015; MONTEIRO et al., 2017).

3.2.1.3 Suplementos dietéticos

Estudos envolvendo os suplementos dietéticos, que são alimentos ou ingredientes alimentares com ação farmacológica, e seus benefícios na manutenção de doenças musculoesqueléticas, como a OA em cães, são cada vez mais frequentes, visto que os anti-inflamatórios comumente usados causam efeitos adversos à saúde dos cães. Os suplementos apresentam-se, portanto, como alternativa no tratamento da OA, já que muitos demonstram efeitos anti-inflamatórios e condroprotetor. Além disso, sua administração está associada a escassos efeitos adversos, e menor toxicidade, sugerindo a administração por maiores períodos de tempo. Porém, há necessidade de mais pesquisas que comprovem, já que os

mecanismos de ação de alguns produtos são muitas vezes especulativos e sua eficácia nem sempre está ancorada em estudos científicos (COMBLAIN et al., 2016; BARROUIM-MELO et al., 2016; CODEVILLA et al., 2015).

3.2.1.4 Sulfato de condroitina e glucosamina

O sulfato de condroitina e sulfato de glucosamina são aminossacarídeos que atuam como substrato para a biossíntese de glicosaminoglicanos (GAG) e, posteriormente, para a produção de agregano, que é uma proteína, sendo um dos mais importantes proteoglicanos nas articulações. Exercem efeitos anti-inflamatórios e anticatabólicos, porém, a otimização da gestão da OA dependerá de fatores como a sua biodisponibilidade oral e a farmacocinética (COMBLAIN et al., 2016; HENRONTIN, LEMBERT, 2013; BEALE, 2004).

Estudos mostraram que cães em que foram administrados sulfato de condroitina e glucosamina, apresentaram significativas melhorias nos escores de dor, em comparação aos cães tratados apenas com carprofeno (COMBLAIN et al., 2016).

3.2.1.5 Colágeno tipo II não desnaturado

A composição de aminoácidos é a principal característica do colágeno tipo II não desnaturado (UC-II), que proporciona níveis altos de glicina e prolina, dois aminoácidos essenciais que ajudam na estabilidade e regeneração da cartilagem. Estudos realizados em cães com OA demonstraram que o UC-II como suplemento dietético reduziu a dor, a rigidez do membro à manipulação e à claudicação. O uso do UC-II em estudos comparados com placebo foi relatado como seguro e bem tolerado em cães artríticos. (COMBLAIN et al., 2016).

3.2.1.6 Extrato insaponificável de óleo de abacate e soja

Os principais componentes deste extrato são os fitoesteróis β -sitosterol, campesterol e estigmasterol. Em estudos realizados com o extrato insaponificável de óleo de abacate e soja, os cães apresentaram aumento de fator de transformação do crescimento beta (TGFB1) e dos níveis de fator TGF- β 2 no líquido sinovial, em comparação aos cães que se alimentaram de uma dieta normal. Porém, não são conhecidos os benefícios desse aumento na

cartilagem articular. In vitro, a ASU mostrou anticorpo, anticatabólico e anti-inflamatório, além de aumentar o agrecano (COMBLAIN et al., 2016; BOILEAU et al., 2009; LPPIELO et al., 2008).

Em outros estudos elaborados, constatou-se que o volume ósseo subcondral diminuiu quando os cães utilizaram a ASU, e ainda, em outro, se investigou os seus efeitos em um modelo de OA induzida pelo ligamento cruzado anterior, aonde o tamanho e a gravidade das lesões macroscópicas da cartilagem, bem como os escores dos parâmetros histológicos, se apresentaram menores em cães tratados com 10 mg / kg por dia de ASU (COMBLAIN et al., 2016).

Contudo, ainda são necessárias pesquisas adicionais para avaliar a eficácia da ASU em OA em cães, pois, poucos estudos avaliaram a sua eficácia *in vivo* (COMBLAIN et al., 2016; ALTINEL et al., 2007; BOILEAU et al., 2009).

3.2.1.7 Acupuntura

A demanda por técnicas auxiliares para o tratamento de doenças musculoesqueléticas nos cães, tem crescido dentre os tutores, bem como a necessidade dos profissionais se qualificarem para tal exigência. A medicina esportiva e reabilitação foram recentemente designadas como especialidade e empregam as técnicas de acupuntura rotineiramente para lidar com as diferentes disfunções musculoesqueléticas que acometem os animais (LANE; HILL, 2016).

A acupuntura da Medicina Tradicional Chinesa trabalha com a estimulação de pontos anatômicos específicos, ou ainda em regiões palpáveis do músculo esquelético (técnica miofascial, ponto de gatilho seco ou estimulação intramuscular), com a utilização de agulhas finas. Os profissionais médicos veterinários acupunturistas empregam, ainda, técnicas de aquapuntura, injeção de fluído e eletroacupuntura, todas com intuito de amenizar os sinais clínicos de dor e melhorar a função. A acupuntura pode ser utilizada como técnica exclusiva ou em conjunto com outras técnicas manuais. Entretanto, ainda são necessários mais estudos que comprovem a sua eficácia no tratamento das doenças que afetam as articulações dos cães (LANE; HILL, 2016).

3.2.1.8 Fisioterapia

A fisioterapia envolve técnicas manuais, como massagem localizada, amplitude de movimento, alongamentos, dentre outros, e pode ser recomendada como terapia auxiliar em cães com disfunções musculoesqueléticas, visando a manutenção da fisiologia e ajudando na prevenção, e ainda, em pós-operatórios de cirurgias ortopédicas, no intuito de obter rapidez na recuperação funcional do membro afetado, diminuir as chances de consequências de desuso e promover melhor qualidade de vida ao paciente. Atualmente, não há estudos suficientes que comprovem a eficácia de tal terapia, no entanto, não existem relatos de alterações prejudiciais aos indivíduos submetidos à fisioterapia (ROBERTSON, 2013; BERTÉ et al., 2012; LEVINE, 2008).

3.2.2 Tratamento cirúrgico

São descritas inúmeras técnicas cirúrgicas com intuito de tratar a displasia coxofemoral nos pequenos animais. A escolha da técnica está ligada a fatores individuais e próprios do paciente, do tutor e do cirurgião que irá realizar o procedimento (RODRIGUES et al., 2012).

3.2.2.1 Ostectomia de cabeça e colo femoral

A ostectomia se resume em excisar a cabeça e o colo do fêmur, resultando em uma pseudoartrose com remodelação do acetábulo e fêmur proximal, que permanece anos após a cirurgia, e que restringi a amplitude de movimento. Porém, o peso corporal do animal influencia no resultado final, sendo que cães de menor porte possuem melhor resultado do que cães maiores, segundo consenso literário. Além disso, alguns fatores como temperamento individual, conformação, gravidade da atrofia muscular no momento da cirurgia e atividade física pós-operatória, também determinarão o sucesso ou insucesso após a realização do procedimento. A fisioterapia e a hidroterapia demonstram ser recursos importantes no pós-cirúrgico, contudo, a sua eficácia ainda não foi comprovada através de estudos adequados (ANDERSON, 2011. HULSE, JONHSON, 2002.).

Em longo prazo, os cães submetidos a esta técnica apresentam complicações como claudicação persistente, desconforto após exercício excessivo, rigidez em tempo frio e dificuldade em saltar e subir escadas. Ao passarem por exame de reavaliação, comumente encontram-se achados que inclui extensão restrita, dor na extensão do quadril, além de

encurtamento de membros e atrofia muscular (ANDERSON, 2011; BARROS, 2009; HOLSWORT, DECAMP 2003).

Outros estudos relatam que, em curto prazo, os animais submetidos ao procedimento apresentaram, durante os exames clínicos, limitações graves nas funções, claudicação severa, dor, atrofia muscular, limitação de amplitude de movimento, constatados também pelo tutor. Todas as manifestações persistiram a despeito de manutenção adequada, sem demonstrar melhora até 3 a 5 meses após a realização da cirurgia (DUNIV et al., 2012).

Resultados mais satisfatórios no pós-operatório dependerão da competência do músculo periarticular, que realizará a manutenção de pseudoartrose funcional e duradoura. Em estudos realizados, sugeriu-se que um limite de peso máximo de 17 kg é o ideal para se atingir bons resultados após a excisão da cabeça e pescoço do fêmur, já que animais com peso superior a este, em tese, teriam o equilíbrio mecânico prejudicado. Todavia, estudos adjacentes, utilizando animais com peso abaixo de 15 kg, obtiveram resultados funcionais considerados bons em apenas 38% dos casos, ou seja, o resultado cirúrgico é imprevisível independente do peso do animal, sendo, por isso, imprescindível enfatizar este fato ao tutor do animal quando recomendado o procedimento (DUNIV et al., 2012).

3.2.2.2 Artroplastia total de articulação coxofemoral

A artroplastia total de articulação coxofemoral revela-se a técnica cirúrgica mais competente no tratamento de OA avançada em cães de raças grandes, causada por displasia da articulação e outras condições incapacitantes. Esta técnica apresenta bons resultados no alívio da dor e restauração da função articular (WU et al., 2013).

Pode ser considerado um procedimento de cura para a displasia coxofemoral. É a técnica que se mostra mais eficaz no alívio da dor, com boa ou excelente função em longo prazo, considerada quando há ausência ou moderada claudicação intermitente, demonstrando melhor desempenho em cães com displasia coxofemoral e OA. A cirurgia não impede que o paciente desenvolva a OA, porém, quando selecionados de maneira adequada e o procedimento feito precocemente, há menor gravidade no quadro, se comparados aos animais que não foram submetidos à cirurgia (ANDERSON, 2011).

Esta técnica cirúrgica pode ser efetuada bilateralmente, contudo, a substituição total de quadril unilateral apresenta melhores resultados. Há necessidade de se elucidar quais as melhores recomendações desta intervenção para pacientes de diferentes idades com distintas necessidades de atividade, embora os pacientes mais jovens, que possuam um estilo

de vida mais ativo, demonstrem fixação biológica mais facilitada. As complicações pós-operatórias incluem luxação, infecção, afrouxamento asséptico, fratura femoral, granuloma de cimento e subsidência. O sucesso no tratamento destas complicações pode variar de forma significativa e dependerá da natureza da complicação (ANDERSON, 2011).

3.2.2.3 Denervação acetabular

A denervação acetabular é relatada como tratamento paliativo e é uma válida opção de tratamento para a dor causada pela displasia coxofemoral. O procedimento se resume em fazer uma curetagem do rebordo craniodorsal da articulação coxofemoral com transecção de nervos microscópicos. A denervaçãoacetabular possui poucas complicações, apesar de os relatos de sucesso serem muito variáveis e de que a articulação do animal permanece susceptível à OA (ANDERSON, 2011).

Mesmo que a articulação se mantenha predisposta a desenvolver OA, esta técnica revelou ser bastante eficaz no alívio da dor e, por conseguinte, promovendo melhora na função articular, quando utilizada em animais displásicos com OA. A reabilitação muscular demonstra reduzir a instabilidade, posteriormente à melhora na capacidade de exercitar-se (ROCHA et al., 2013).

4 CURCUMINA

Estudos científicos e clínicos estão sendo realizados nas últimas décadas com o uso da curcumina, a fim de elucidar o seu potencial para utilização em tratamento de diversas patologias, tais como doenças cardiovasculares, oftalmológicas, diabetes, doença de Alzheimer, osteoporose, anorexia, doenças hepáticas, dentre outras, dando enfoque na sua potência anti-inflamatória e antioxidante. Destaca-se ainda por suas propriedades digestivas, antimicrobianas, anticancerígenas, cicatrizante e antialérgica. Em pacientes com OA já se demonstrou que além da melhora na sintomatologia, pode haver progressão mais lenta da doença através da redução da inflamação na cartilagem e destruição óssea (MARMITT et al., 2016; FRANCO CODEVILLA et al., 2015; PERES, VARGAS, SOUZA, 2015; HENROTIN et. al., 2013).

A curcumina é um pigmento amarelo isolado, extraído do rizoma de *Curcuma longa*, estrutura que contém o principal composto ativo da planta, o qual possui ação múltipla, com excelente nível de segurança. Utilizada comumente na culinária como um tempero e na medicina tradicional asiática como nutracêutico, conhecida popularmente como açafrão da terra. É um composto polifenólico natural que possui baixa toxicidade e é o principal composto do rizoma de cúrcuma longa. Além da curcumina, a demetoxicurcumina e a bisdemetoxicurcumina, que são curcuminóides, também estão incluídas como principais componentes da cúrcuma longa e são conhecidas por produzir diversas propriedades medicinais. Fazem parte ainda da composição da cúrcuma os extratos 50-metoxicurcumina e dihidrocurcumina, que são antioxidantes naturais (PERES,VARGAS, SOUZA, 2015; FRANCO CODEVILLA et al., 2015, COLLINO, 2014; HENROTIN et. al., 2013).

Estudos mostraram que a curcumina pode diminuir a degradação óssea, pois inibe a osteoclastogênese precocemente, inibindo a ação do ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa(RANKL), o que suprimiria a destruição óssea. Além disso, demonstrou possuir efeitos condroprotetores, pois é capaz de inibir a produção de MMP-1, MMP-3, MMP-9, MMP-13 pela inibição da via Ativador de proteína 1 (AP-1), Fator Nuclear Kappa B (NF-Kb) e Jun N-terminal quinase, reduzindo a síntese de metaloproteinases. Outro ponto importante é que a curcumina reinicia a produção de colágeno tipo II e glicosaminoglicano e tem efeito antiapoptótico em condrócitos (inibe a ativação da caspase-3). Age ainda como indutor de apoptose em sinoviócitos, o que diminui o processo da inflamação, pois sua ação regula a fosfolipase A2, a COX-2, as lipoxigenases, as prostaglandinas, reduzindo o fator de necrose tumoral alfa (TNF α) e as interleucinas(ZHANG et al., 2016).

Outros estudos ainda indicam que a curcumina pode agir na obesidade e nas diabetes, pois pode reverter a resistência à insulina, hiperlipidemia, hiperglicemia, dentre outros sintomas, através da interação com alguns mediadores-chave, atuando, portanto, direta e fortemente nos mecanismos de sustentação da obesidade e da inflamação, também muito envolvidos no processo fisiopatológico da OA. Quanto a sua eficácia clínica, ainda há poucos estudos publicados, alguns utilizando complexos patenteados com fosfatidilcolina, no intuito de melhorar a sua biodisponibilidade, avaliando dor e função articular, além da sua segurança em longo prazo. Estes relatam haver efeito positivo na dor e na mobilidade, redução na rigidez articular, melhora da função física em pacientes tratados com curcumina para OA (HENROTIN et al., 2013).

A curcumina exerce proteção às membranas celulares contra os danos peroxidativos causados pelas espécies reativas de oxigênio, que são produzidas durante a respiração. A peroxidação é uma reação em cadeia, mediada por radicais livres, que geram estresse oxidativo e danificação da membrana celular, levando portanto, à diversas disfunções metabólicas, inclusive à inflamação (SGORLON et. al., 2016).

Os fatores possivelmente complicantes para a sua utilização são que a curcumina e a bisdemetoxicurcumina são altamente hidrofóbicas, e por isso, têm baixa estabilidade em meio aquoso. Possui baixa biodisponibilidade sistêmica quando administradas de forma oral, além disso, há baixa solubilidade, baixa absorção gastrointestinal, distribuição tecidual limitada e baixa concentração sérica, impedindo, portanto, resultados terapêuticos satisfatórios. Faz-se necessário, então, se propor diferentes tecnologias farmacêuticas e mais estudos farmacológicos para definir a melhor dosagem, bem como o veículo de distribuição, a formulação farmacêutica, além da mais adequada via de administração, para que a sua indicação como adjuvante no tratamento das OAs seja uma realidade na prática clínica (SUETH-SANTIAGO et al., 2015; COLLINO, 2014; HENROTIN et al., 2013).

5 MATERIAL E MÉTODOS

5.1 PROPOSTO

Este estudo será realizado no Hospital Veterinário Unisul, na Universidade do Sul de Santa Catarina, na unidade de Tubarão, Santa Catarina, sob consentimento por escrito dos tutores dos cães e autorização da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) e Comissão de Ética em Pesquisa (CEP).

Para isto, serão estudados cães com diagnóstico de osteoartrite na articulação coxofemoral, acima de 18 meses de idade, sem restrições quanto à raça, sexo ou porte do paciente. Os cães com diagnóstico de osteoartrite na articulação coxofemoral deverão apresentar dor crônica (sinais clínicos de dor por pelo menos 3 meses), além de o tutor relatar ao menos 2 dos seguintes sinais clínicos associados à displasia coxofemoral: dificuldade em levantar-se ou deitar-se, dificuldade em saltar, dificuldade em subir ou descer escadas ou claudicação.

Nenhum dos animais poderá estar em tratamento com qualquer tipo de analgésico (AINE ou corticosteroides), tampouco com terapias alternativas como fisioterapia e acupuntura por um período de 8 semanas que antecedem o estudo. Não serão incluídos os cães que possuírem grave incapacidade de locomoção, transtorno musculoesquelético coexistente, os que tiverem alterações gastrointestinais, hepática, trato biliar, renal, doença neurológica ou terminal. Não participarão do estudo ainda, cadelas prenhes ou amamentando, que tenham sensibilidade conhecida a qualquer medicamento do estudo.

Dados clínicos, incluindo peso, idade, sexo, raça e tempo de apresentação dos sinais clínicos serão registrados. Os sinais clínicos serão avaliados por um único médico veterinário especializado em ortopedia (cego para a atribuição do tratamento), usando um sistema de pontuação ordinal adaptado, incluindo dor à palpação, claudicação, capacidade de saltar e capacidade de subir rampas, conforme descrito por Hielm-Björkman et al. (2003).

Hielm-Björkman et al. (2003) é um sistema de pontuação clínica para avaliação de cães com displasia coxofemoral, aonde a dor à palpação: grau 0 ausência de sinais de dor à palpação da articulação afetada, 1 sinais de dor leves à palpação da articulação afetada, o cão gira a cabeça no reconhecimento, 2 sinais moderados de dor à palpação da articulação afetada, o cão puxa o membro como reação de defesa, grau 3 sinais graves de dor à palpação, o cão vocaliza ou se torna agressivo, 4 o cão não permite a palpação; claudicação grau: 0 normal, sem claudicação, grau 1: claudicação leve, pouca dificuldade de movimento, grau

2:claudicação clara, sem se mover livremente, grau 3: claudicação óbvia ao deambular, grau 4: claudicação grave, o cão previne o suporte do peso no membro afetado; Capacidade de saltar: grau 0: salta normalmente, grau 1: salta com cuidado, grau 2: salta com alguma dificuldade, grau 3: salta ou sobe com grande dificuldade, grau 4: não tenta saltar devido à dificuldade ou dor; Capacidade de subir rampas : grau 0: Sobe e desce as rampas normalmente, grau 1: ligeiramente cuidadosa, usa sucessivamente ambos os membros, grau 2:as vezes usa ambos os membros na subida, evidentemente não se move livremente, grau 3: sobe as rampas como um coelho em todos os momentos, sobe com grande dificuldade e grau 4: não tenta subir devido à dificuldade ou dor.

O exame radiográfico será realizado para confirmar a osteoartrite associada à displasia coxofemoral nas projeções ventrodorsal e laterolateral. Para adequado posicionamento radiográfico, os cães serão sedados com 0,004 mg/kg de nilperidol intramuscular. Em casos de sedação insuficiente será administrado propofol intravenoso.

O grau de displasia coxofemoral será medido de acordo com o padrão estabelecido pela avaliação das radiografias das articulações coxofemorais, classificado em 5 níveis, de A a E, de acordo com a Federação Cinológica Internacional (Flückiger 1993), em que a categoria A representa articulações normais e E, articulações gravemente afetadas. Apenas participarão deste estudo os cães classificados nas categorias C, D e E. Ao final do estudo, aos 15 e 30 dias, os cães serão novamente radiografados para comparação das alterações articulares das imagens.

Será realizado um estudo duplo-cego, controlado, onde os cães serão distribuídos aleatoriamente com o auxílio de um software (<https://www.randomizer.org/>). Para a atribuição do tratamento, os cães receberão números consecutivos com base na ordem de inclusão no estudo. Após a inclusão, os números atribuídos serão entregues para um assistente de pesquisa que entregará o tratamento para o tutor de cada paciente de acordo com os números recebidos.

Irão se formar dois grupos: grupo 1 (n=10; controle) com tratamento com meloxicam 0,1 mg/kg, a cada 24 horas, durante 5 dias e os condroprotetores sulfato de condroitina e glucosamina durante 60 dias (cães de 5 a 19,9kg: 950mg de glucosamina e 700 mg de condroitina; de 20 a 40 kg: 1.425mg de glucosamina e 1.050mg de condroitina e cães maiores de 40 kg: 1.900mg de glucosamina e 1.400 mg de condroitina) e grupo 2 (n=10) com o mesmo tratamento acima citado, associado ao adjuvante curcumina 25mg/kg, uma vez ao dia, por 30 dias, pela via oral. Todos os medicamentos e nutracêuticos usados neste estudo foram fornecidos pela empresa Drogavet.

Os cães manterão o protocolo de tratamento por 30 dias, de conformidade com os grupos descritos, devendo retornar para reavaliação aos 15, e 30 dias. Qualquer evento adverso será registrado e corrigido durante o estudo.

Ao final do estudo, os tutores serão convidados a avaliar a resposta final do tratamento de seus cães, em “muito pior”, “pior”, “nenhuma mudança”, “melhor” ou “muito melhor”.

5.2 EXECUTADO

Este estudo foi realizado no Hospital Veterinário Unisul, na Universidade do Sul de Santa Catarina, na unidade de Tubarão, Santa Catarina, sob consentimento por escrito dos tutores dos cães e autorização da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA).

Para isto, foram estudados quatro cães com diagnóstico de osteoartrite na articulação coxofemoral, de diferentes raças, sendo um Labrador Retriever macho, dois Pastores Alemães fêmeas, e um ChowChow fêmea, com idades superiores a 9 anos. Os cães foram diagnosticados com osteoartrite na articulação coxofemoral e apresentavam dor crônica (sinais clínicos de dor por pelo menos 3 meses), além de o tutor haver relatado ao menos 2 dos seguintes sinais clínicos associados à displasia coxofemoral: dificuldade em levantar-se ou deitar-se, dificuldade em saltar, dificuldade em subir ou descer escadas ou claudicação.

O exame radiográfico foi realizado após exame clínico, no pré tratamento, para confirmar a osteoartrite associada à displasia coxofemoral nas projeções ventrodorsal e laterolateral. Para adequado posicionamento radiográfico, os cães foram sedados com 0,004 mg/kg de nilperidol intramuscular. Em casos de sedação insuficiente foi administrado propofol intravenoso.

O grau de displasia coxofemoral foi medido de acordo com o padrão estabelecido pela avaliação das radiografias das articulações coxofemorais, classificado em 5 níveis, de A a E, de acordo com a Federação Cinológica Internacional (Flückiger 1993), em que a categoria A representa articulações normais e E, articulações gravemente afetadas. Apenas participaram deste estudo os cães classificados nas categorias C, D e E.

Os quatro cães fizeram tratamento com condroprotetores sulfato de condroitina e glucosamina (cães de 20 a 40 kg: 1.425mg de glucosamina e 1.050mg de condroitina e cães maiores de 40 kg: 1.900mg de glucosamina e 1.400 mg de condroitina), associado ao adjuvante curcumina (25mg/kg), uma vez ao dia, por 10 dias, pela via oral. Todos os

medicamentos e nutracêuticos usados neste estudo foram fornecidos pela empresa Drogavet e administrados por seus tutores em suas residências, sempre após a alimentação.

Os cães mantiveram o protocolo de tratamento por 10 dias, devendo retornar para reavaliação 10 dias após iniciar a administração das medicações. Qualquer evento adverso foi registrado e corrigido durante o estudo.

6 RESULTADOS

Os resultados serão apresentados e discutidos na forma de artigo científico formatado de acordo com as normas da revista “VeterinaryRecord”. (ANEXO 1)

6 ARTIGO CIENTÍFICO

AVALIAÇÃO CLÍNICA DE CÃES COM OSTEOARTRITE SECUNDÁRIA À DISPLASIA COXOFEMORAL TRATADOS COM CURCUMINA COMO ADJUVANTE TERAPÊUTICO

Helaine Claudino da Silva¹, Débora Maria Marques Callado de Oliveira, MA²

1. Estudante de veterinária da Universidade do Sul de Santa Catarina, Tubarão, Santa Catarina. Brasil
2. Professora de medicina veterinária, Universidade do Sul de Santa Catarina, Tubarão, Santa Catarina. Brasil

E-mail para correspondência helaine.claudino7@gmail.com

Resumo

A osteoartrite (OA) é uma doença articular progressiva, degenerativa e debilitante que afeta cães e gatos de todos os tamanhos e raças, gerando dor e alterações na capacidade de realizar atividades físicas. O diagnóstico baseia-se na avaliação clínica e exame radiográfico. O tratamento de tal enfermidade é realizado com o uso de medicações, que objetivam reduzir a dor, melhorar a função da articulação afetada e reduzir a inflamação associada à doença articular degenerativa, sendo utilizadas terapias com opióides e anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs). A curcumina vem sendo estudada como uma alternativa no tratamento da OA, pois possui ação multimodal, com potencial para utilização em tratamento de diversas patologias. Neste estudo foram avaliados quatro cães de grande porte, com idade acima de 9 anos, de diferentes raças, diagnosticados com osteoartrite secundária à displasia coxofemoral, ao qual instituiu-se o tratamento com sulfato de condroitina, glucosamina e o adjuvante curcumina, por um período de 10 dias consecutivos, objetivando avaliar clinicamente o efeito da curcumina como adjuvante terapêutico no tratamento desta enfermidade. Obteve-se então um resultado de 75% dos animais com menor escore de dor à palpação da articulação coxofemoral e 50 % de redução do escore nos casos de claudicação. No quesito capacidade de saltar, não surgiram mudanças significativas em 75 % dos animais, e por último, na avaliação da capacidade de subir rampa, em 75 % dos casos houve redução de escore.

Palavras chave: Curcumina. Displasia Coxofemoral. Osteoartrite.

Abstract

Osteoarthritis (OA) is a progressive, degenerative and debilitating articular disease that affects dogs and cats of all sizes and breeds, generating pain and changes in the ability to perform physical activities. Diagnosis is based on clinical evaluation and radiographic examination. The treatment of such a disease is carried out with the use of drugs, which aim to reduce pain, improve the affected joint function and reduce the inflammation associated with degenerative

joint disease, using opioid and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Curcumin has been studied as an alternative in the treatment of OA, since it has multiple action, with potential for usage in the treatment of several pathologies. In this study, four large dogs, aged over 9 years, from different breeds, diagnosed with osteoarthritis secondary to hip dysplasia, were evaluated, to which was instituted treatment with chondroitin sulfate, glucosamine and adjuvant curcumin for a period of 10 consecutive days, aiming to evaluate clinically the effect of curcumin as a therapeutic adjuvant in the treatment of this disease. It was obtained a result of 75% of the animals with lower pain scores on palpation and reduction of 50% in the score in cases of claudication. In the ability to jump did not appear significant changes in 75% of the animals, and finally, in the assessment of the ability to climb ramp, in 75% of the cases there was reduction of score.

Keywords: Curcumin. Hip Dysplasia. Osteoarthritis.

Introdução

O presente projeto de pesquisa apresentará como tema as ações da curcumina nas inflamações articulares, e seus sinais clínicos, quando utilizada em cães com osteoartrite (OA) secundária à displasia coxofemoral. Averigua-se a respeito da sua possível ação anti-inflamatória nos tecidos articulares e, por conseguinte, melhora nos sinais clínicos de dor e claudicação, comumente apresentados nos quadros de OA canina, que possa ser atribuída à administração deste nutracêutico como adjuvante no tratamento de cães com displasia coxofemoral.

A OA é uma doença degenerativa que se manifesta de forma crônica e progressiva, ou seja, acompanhará o animal por toda a sua vida e necessitará de tratamentos continuamente. Para isso, a curcumina é um potencial agente nutracêutico que, em tese, causa menos reações adversas que os anti-inflamatórios convencionais e pode ser utilizada por longos períodos de tempo, cuja efetividade tem sido estudada nos casos de OA canina, sendo por isso de mais fácil adesão dos tutores. Entretanto, é indispensável à realização de novas pesquisas que esclareçam a sua atuação na fisiopatologia das doenças articulares, bem como os seus benefícios clínicos na saúde do paciente. Diante disso, atualmente não é indicada na rotina clínica de doenças articulares, justificando assim, a realização deste projeto de pesquisa.

Para o desenvolvimento deste estudo, abordou-se em tópicos fundamentais as informações mais relevantes para o estudo, a fim de compreender melhor as patologias em questão e a curcumina, cuja ação é enfoque da pesquisa.

Almeja-se que, ao término deste trabalho, as informações, elucidações e dados obtidos possam ser alocados de forma a chegar a uma conclusão coesa e proveitosa, cujo resultado responda ao questionamento primário do projeto de pesquisa.

Material e Métodos

Este estudo foi realizado no Hospital Veterinário Unisul, na Universidade do Sul de Santa Catarina, na unidade de Tubarão, Santa Catarina, sob consentimento por escrito dos tutores dos cães e autorização da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA).

Para isto, foram estudados quatro cães com diagnóstico de osteoartrite na articulação coxofemoral, de diferentes raças, sendo um Labrador Retriever macho, dois Pastores Alemães, fêmeas, e um ChowChow fêmea, com idades superiores a 9 anos. Os cães foram diagnosticados com osteoartrite na articulação coxofemoral e apresentavam dor crônica (sinais clínicos de dor por pelo menos 3 meses), além de o tutor haver relatado ao menos 2 dos seguintes sinais clínicos associados à displasia coxofemoral: dificuldade em levantar-se ou deitar-se, dificuldade em saltar, dificuldade em subir ou descer escadas ou claudicação.

Nenhum dos animais pôde estar em tratamento com qualquer tipo de analgésico (AINE ou corticosteroides), tampouco com terapias alternativas como fisioterapia e acupuntura por um período de 8 semanas que antecederam o estudo. Não foram inclusos os cães que possuíam grave incapacidade de locomoção, transtorno musculoesquelético coexistente, os que tinham alterações gastrointestinais, hepática, trato biliar, renal, doença neurológica ou terminal. Não participaram do estudo ainda, cadelas prenhes ou amamentando, que tinham sensibilidade conhecida a qualquer medicamento do estudo.

Dados clínicos, incluindo peso, idade, sexo, raça e tempo de apresentação dos sinais clínicos foram registrados. Os sinais clínicos foram avaliados por um único médico veterinário especializado em ortopedia (cego para a atribuição do tratamento), usando um sistema de pontuação ordinal adaptado, incluindo dor à palpação, claudicação, capacidade de saltar e capacidade de subir rampas, modificado de Hielm-Björkman et al. (2003)

Hielm-Björkman et al. (2003) é um sistema de pontuação clínica para avaliação de cães com displasia coxofemoral, aonde a dor à palpação: grau 0 ausência de sinais de dor à palpação da articulação afetada, 1 sinais de dor leves à palpação da articulação afetada, o cão gira a cabeça no reconhecimento, 2 sinais moderados de dor à palpação da articulação afetada, o cão puxa o membro como reação de defesa, grau 3 sinais graves de dor à palpação, o cão vocaliza o ou se torna agressivo, 4 o cão não permite a palpação; claudicação: grau 0 normal,

sem claudicação, 1 claudicação leve, pouca dificuldade de movimento, grau 2 claudicação clara, sem se mover livremente, 3 claudicação óbvia ao deambular, grau 4 claudicação grave, o cão previne o suporte do peso no membro afetado; Capacidade de saltar: grau 0 salta normalmente, grau 1 salta com cuidado, 2 salta com alguma dificuldade, grau 3 salta ou sobe com grande dificuldade, 4 não tenta saltar devido à dificuldade ou dor; Capacidade de subir rampas : grau 0 sobe e desce as rampas normalmente, grau 1 ligeiramente cuidadosa, usa sucessivamente ambos os membros, 2 as vezes usa ambos os membros na subida, evidentemente não se move livremente, grau 3 sobe as rampas como um coelho em todos os momentos, sobe com grande dificuldade, 4 não tenta subir devido à dificuldade ou dor.

O exame radiográfico foi realizado para confirmar a osteoartrite associada à displasia coxofemoral nas projeções ventrodorsal e laterolateral. Para adequado posicionamento radiográfico, os cães foram sedados com 0,004 mg/kg de nilperidol intramuscular. Em casos de sedação insuficiente foi administrado propofol intravenoso.

O grau de displasia coxofemoral foi medido de acordo com o padrão estabelecido pela avaliação das radiografias das articulações coxofemorais, classificado em 5 níveis, de A a E, de acordo com a Federação Cinológica Internacional (Flückiger 1993), em que a categoria A representa articulações normais e E, articulações gravemente afetadas. Apenas participaram deste estudo os cães classificados nas categorias C, D e E.

Os quatro cães fizeram tratamento com os condroprotetores sulfato de condroitina e glucosamina (cães de 20 a 40 kg: 1.425mg de glucosamina e 1.050 mg de condroitina e cães maiores de 40 kg: 1.900mg de glucosamina e 1.400 mg de condroitina), associado ao adjuvante curcumina (25mg/kg), uma vez ao dia, por 10 dias, pela via oral. Todos os medicamentos e nutracêuticos usados neste estudo foram fornecidos pela empresa Drogavet e administrados por seus tutores em suas residências, sempre após a alimentação.

Os cães mantiveram o protocolo de tratamento por 10 dias, devendo retornar para reavaliação 10 dias após iniciar a administração das medicações. Qualquer evento adverso foi registrado e corrigido durante o estudo.

Resultados

Os quatro cães receberam prescrição para administração de condroprotetores sulfato de condroitina e glucosamina, associado ao adjuvante curcumina, uma vez ao dia, por 10 dias, pela via oral. Manteve-se o protocolo de tratamento durante 10 dias consecutivos e retornaram para reavaliação clínica ao décimo dia. Não foi relatado qualquer evento adverso.

Na reavaliação dos animais deste estudo, obteve-se como resultado a diminuição na incidência de dor à palpação da articulação coxofemoral após a administração de curcumina. Setenta e cinco por cento da população avaliada apresentava escore máximo de 2 neste quesito durante a avaliação pré-tratamento, já na avaliação pós-tratamento, os cães obtiveram escore máximo de 1, de dor à palpação (Gráfico 1).

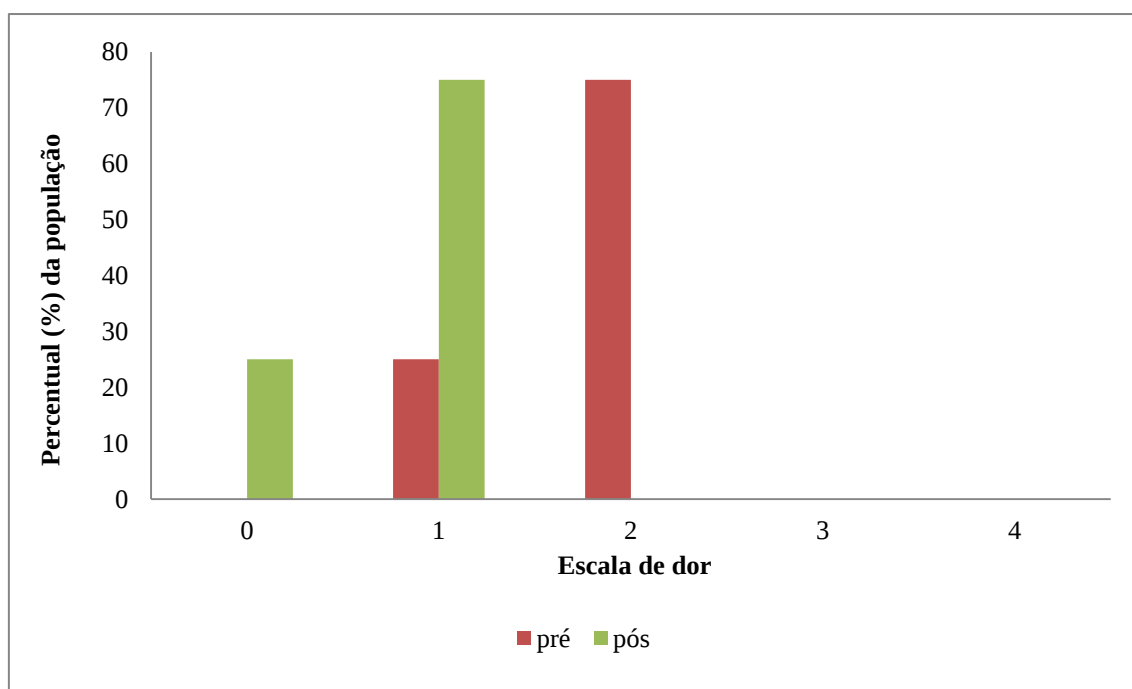
Com relação à claudicação, houve 75% de incidência de escore 2 entre os cães na avaliação prévia, sendo que na reavaliação somente uma parcela de 25% destes animais obteve o mesmo escore 2, o restante passou a apresentar escore 1 ou menos (Gráfico 2).

No critério de avaliação capacidade de saltar, não houve alteração em nenhum dos cães estudados, ou seja, 75% dos animais se mantiveram no grau 4 neste quesito, antes e após o tratamento de 10 dias com curcumina, sendo que somente 25%, que representa um animal, teve redução de escore 2 para 1 (Gráfico 3).

No quesito capacidade de subir rampa, 50% dos cães obtiveram escore 2 antes do início do tratamento, já na avaliação pós-tratamento, 75% apresentaram escore 1 ou menos (Gráfico 4).

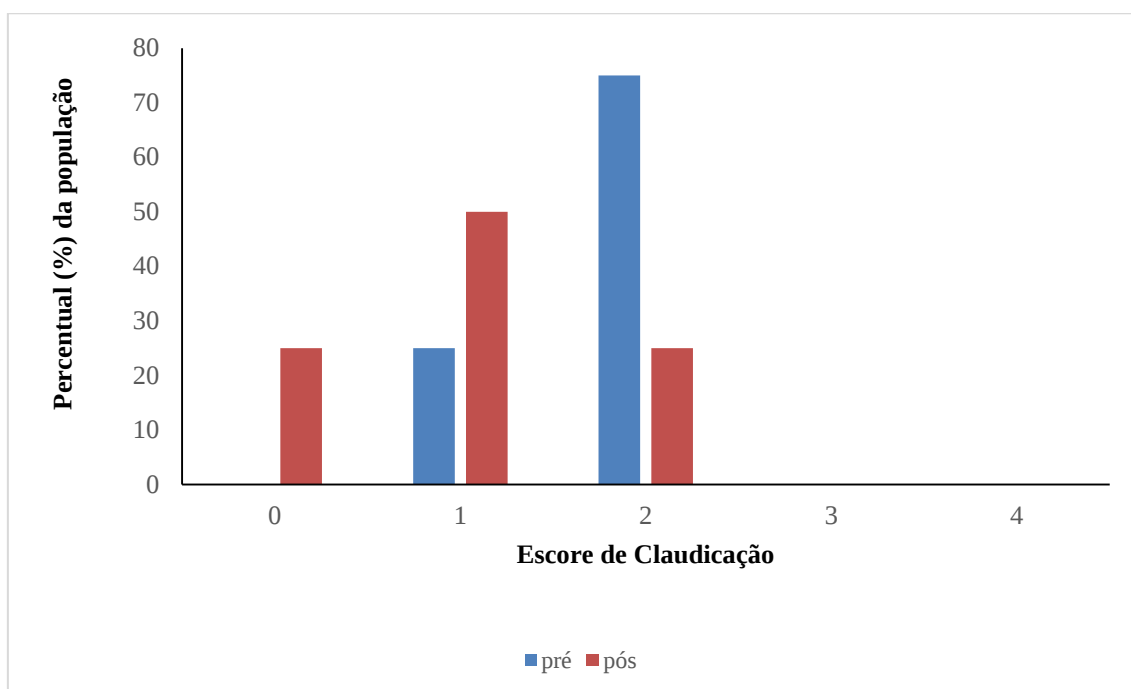
Para melhor representar estes dados obtidos após o tratamento dos cães, utilizou-se os gráficos apresentados abaixo:

Gráfico 1 - Dados obtidos referentes ao critério de dor à palpação da articulação coxofemoral antes e após o tratamento com o adjuvante curcumina.



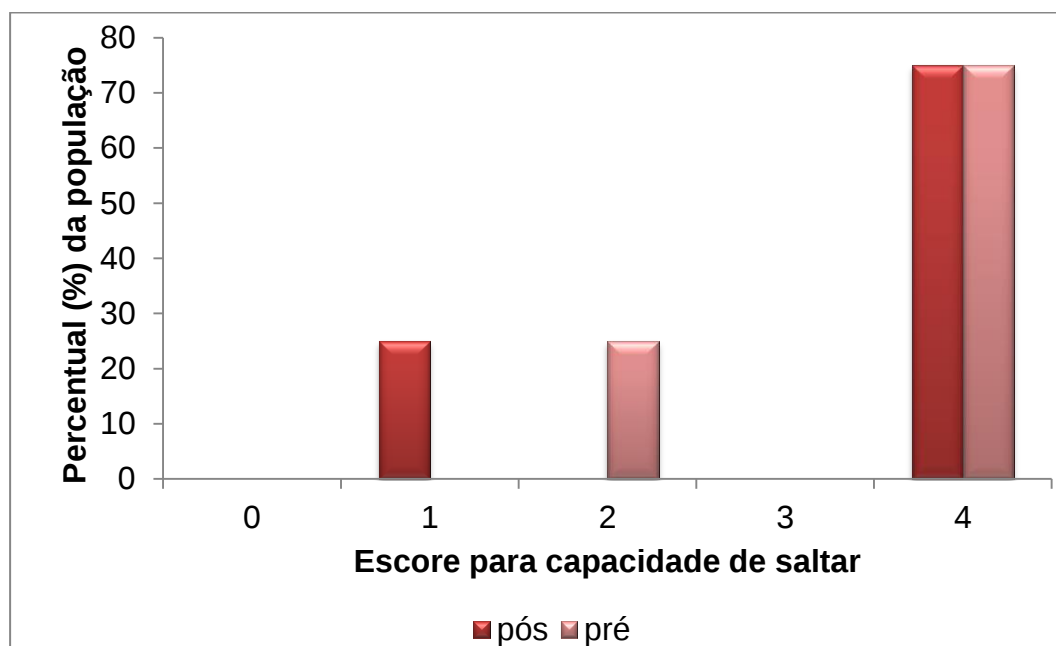
Fonte: Autora, 2017.

Gráfico 2 - Dados obtidos referentes ao critério claudicação antes e após o tratamento com o adjuvante curcumina.



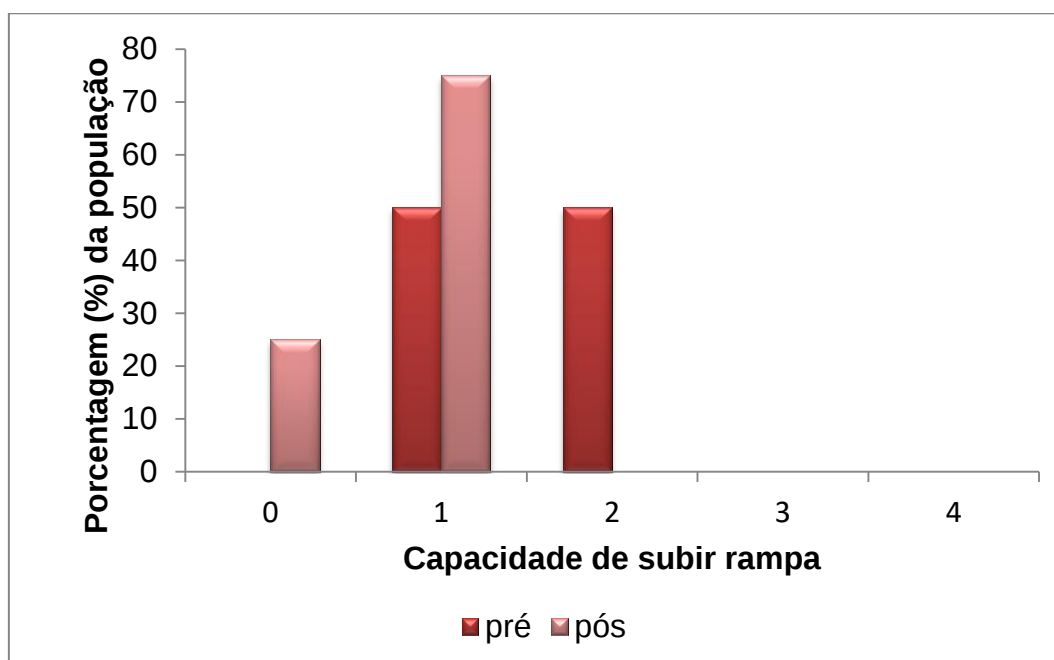
Fonte: Autora, 2017.

Gráfico 3 - Dados obtidos referentes ao critério de capacidade de saltar antes e após o tratamento com o adjuvante curcumina.



Fonte: Autora, 2017.

Gráfico 4 - Dados obtidos referentes ao critério capacidade de subir rampa antes e após o tratamento com o adjuvante curcumina.



Fonte: Autora, 2017.

Discussão

Durante a reavaliação dos animais deste estudo, houve indicativo de redução na incidência de dor à palpação, já que 75 % dos cães apresentaram escore 2 antes do início do tratamento e 25% escore 1, e ao retornar 10 dias após o tratamento, nenhum animal apresentou escore 2, reduzindo a escala de avaliação para escore 1 (em 75 % dos casos) ou escore 0 (25% dos casos). Ou seja, a maior parte dos animais passou a apresentar menos dor quando palpados na articulação acometida. A ciclooxigenase2 (COX-2) é a enzima estimulada no organismo em decorrência de alguma lesão celular e em resposta às citocinas pró-inflamatórias liberadas pós injúrias. Esta enzima é responsável pela formação de prostaglandinas (PGs), em destaque a prostaglandina E2 (PGE2), que desencadeará a dor e a inflamação, presentes tanto em processos agudos quanto em processos crônicos, como nos casos abordados neste estudo. A curcumina promove a inibição desta enzima COX-2 e como consequência da redução do processo inflamatório, diminui o processo da dor pela redução da sensibilização de nociceptores, explicando em parte a menor incidência de dor à palpação dos animais avaliados. Além disso, age reduzindo a apoptose em sinoviócitos, o que também diminui o processo de inflamação pois sua ação regula a fosfolipase A2, as lipoxigenases e as PGs, reduzindo o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e as interleucinas, importantes

citocinas do processo inflamatório. Estudos demonstram ainda, que este nutracêutico pode suprimir a destruição óssea, desacelerando o processo de degradação óssea, pois inibe a osteoclastogênese precocemente, inibindo portanto, a ação do ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa (RANKL). A ação da curcumina exerce também proteção às membranas celulares contra os danos peroxidativos causados pelas espécies reativas de oxigênio, que levam à inflamação (SGORLON et. al., 2016; SILVA et al., 2016; ZHANG et. al., 2016).

Nos escores de avaliação da claudicação houveram indicativos de redução de 50% neste quesito, já que 75 % dos animais pré-avaliados apresentaram grau 2, e após o tratamento, somente 25% destes se mantiveram no grau 2, enquanto 50 % diminuíram a claudicação para o grau 1 e 25 % passaram para o grau 0, representando melhora, porém menos representativa que a resposta de dor à palpação. A displasia coxofemoral é causada por uma combinação de fatores como hereditariedade, dieta alimentar, rápido crescimento, exercícios intensos, manejo e local onde o animal vive. Os cães acometidos por esta enfermidade apresentam mobilidade e amplitude das articulações limitadas, demonstrando claudicação em variados graus, gerada não somente em consequência da dor causada pela deformidade, como também pela fragmentação trabecular e colapso com destruição tecidual da cabeça do fêmur, que leva à atrofia muscular devido ao desuso do membro, pois há um apoio e distribuição do peso nos membros de forma equivocada. Desta forma, acredita-se que sejam possíveis fatores contribuidores para que os cães deste estudo não apresentassem resposta tão representativa na diminuição do grau de claudicação, quanto os resultados apreciados em relação à dor (HENROTIN; PRIEM; MOBASHERI, 2013; RODRIGUES et al., 2012; BICHARD, SHERDING, 2008; FOSSUM, 2005; STURION & STURION, 2000).

Com relação à capacidade de saltar, não houveram mudanças significativas durante a avaliação dos pacientes. Três pacientes (75%) se mantiveram com o mesmo escore após o tratamento de 10 dias consecutivos com o adjuvante curcumina, demonstrando não afetar positivamente o hábito de saltar dos animais, deduzindo-se que o ato de saltar causa maior desconforto e dor ao animal, ou ainda, se mantém a memória de dor ao realizar esta ação, não sendo por isso perceptível a melhora. Deve-se ressaltar, no entanto, que nestes casos todos os indivíduos foram classificados com displasia do quadril grave, ou seja, grau E, onde há mudanças displásicas marcadas das articulações do quadril, como luxação ou subluxação distinta presente, segundo o sistema de classificação internacional estabelecido pela Federação Cinológica Internacional (FLÜCKIGER, Mark, 2007). Ainda, apresentavam sobrepeso, gerando sobrecarga articular, que é um dos fatores agravantes nos casos de OA secundária à displasia coxofemoral (RODRIGUES et al., 2012). No entanto, em 25 % dos

casos houve redução de escore 2 para 1, este fato ocorreu no animal classificado com grau C de displasia coxofemoral, ou seja, grau leve, obtendo-se este resultado mais expressivo possivelmente devido ao menor dano à cartilagem articular e consequente inflamação articular menos importante que os demais animais classificados como grau E.

Por último, ocorreu a avaliação e classificação dos escores de capacidade de subir rampa, onde antes do início do tratamento 50 % dos animais obtiveram escore 2 neste quesito e 50 % escore 1, já na avaliação pós-tratamento, 75 % passaram para o escore 1 e 25 % passaram para o escore 0, demonstrando melhora de todos os pacientes. A rampa utilizada para a realização do estudo possuía inclinação bastante sutil e superfície antiderrapante, o que teoricamente facilitou a locomoção dos animais sem esforço excessivo da articulação coxofemoral, no entanto ainda obteve-se resposta positiva dos animais.

Conclusão

Apesar do curto período de tempo em que os animais receberam sulfato de condroitina e glucosamina associado ao adjuvante curcumina, de 10 dias consecutivos, obteve-se um resultado expressivamente positivo, com diminuição em quase todos os escores em todos os quesitos avaliados, de dor à palpação, claudicação, capacidade de subir rampa e capacidade de saltar, demonstrando ser uma dosagem efetiva do adjuvante curcumina, sendo este fato encorajador para a realização de novas pesquisas, com maior disponibilidade de tempo e um maior número de cães a serem avaliados.

Referências

- BHATHAL, A. et al. Glucosamine and chondroitin use in canines for osteoarthritis: A review, **Open Veterinary Journal**, Canada, v. 7, p. 36–49, 2017.
- CODEVILLA, C.F. Incorporation of curcumin into nanostructured systems: A Review. **Ciência e Natura**, Santa Maria, v. 37, p 152- 163, 2015.
- FOSSUM, T. W. **Cirurgia de pequenos animais**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2005, 1390 p.
- FLÜCKIGER, M. Scoring radiographs for canine hip dysplasia-The big three organisations in the world. **European Journal of Companion Animal Practice**, v. 17, n. 2, p. 135-140, 2007
- HENRONTIN, Y.; PRIEM, F.n; MOBASHERI, A. Curcumin: a new paradigm and therapeutic opportunity for the treatment of osteoarthritis: curcumin for

osteoarthritis management. **Springer Plus a Springer Open Journal**, Belgium, v. 2, p. 1- 56, 2013.

MARMITT, D. J. et al. Análise da produção científica da Curcuma Longa (açafrão) em três bases de dados após criação da RESINUS. **Revista Pan- amazônica de Saúde, lajeado**, v.7, n.1, p.71-77, 2016.

MONCADA, L. I. Opiniones, Debates y Controversias. **Revista de la Facultad de Medicina**, Bogotá, v. 54, n. 1, p. 313–329, 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.org.co/pdf/rfmun/v54n3/v54n3a08.pdf%5Cnhttp://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:OPINIONES,+DEBATES+Y+CONTROVERSIAS#0>>. Acesso em: 1 mai. 2017.

PERES, A. S.; VARGAS, E.G.A.; SOUZA, V.R.S. Propriedades funcionais da cúrcuma na suplementação nutricional. **Revista Interdisciplinar Pensamento Científico- REINPEC**, Rio de Janeiro, v. 1, n.2, p. 218- 229, 2015.

SGORLON, S. et al. Nutrigenomic activity of plant derived compounds in health and disease: Results of a dietary intervention study in dog. *Research in Veterinary Science*, Udine, Italy, v. 109, p. 142–148, dez. 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2016.10.005>>. Acesso em: 27 mai. 2017.

SILVA, C.A.T. **O uso terapêutico de mediadores anti-inflamatórios da via do ácido araquidônico**. 2016. 83. f. Tese (Doutorado) Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2016.

SILVA M.C. et al. Evaluation of the obtaining method of chitosan/ curcumin scaffolds the structure, morphology and thermal properties. **Revista Matéria**, Paraíba, v. 21 n2, p. 560-568, 2016.

STURION, D. J.; STURION, M. A. T. **Radiologia veterinária Edunopar**, 2000, 287p.

SVICERO, D. J.; HECKLER, M. C. T.; AMORIM, R. M. Prevalence of behavioral changes in senile dogs. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 47, n. 2, p. 1–6, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0103-8478cr20151645>>. Acesso em: 1 mai. 2017.

ZHANG, Z. et al. Curcumin slows osteoarthritis progression and relieves osteoarthritis-associated pain symptoms in a post-traumatic osteoarthritis mouse model. **Arthritis Research and Therapy**, Bronx, NY, USA, v. 18, n. 1, p. 128, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s13075-016-1025-y>>. Acesso em: 28 mar. de 2017.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O desenvolvimento do presente estudo possibilitou uma análise de como o adjuvante curcumina pode atuar nos casos de osteoartrite secundária à displasia coxofemoral em cães, demonstrando ser uma boa alternativa para o tratamento medicamentoso de tal enfermidade, não sendo relatado nenhum evento adverso nos animais aqui estudados e ainda, com boa aceitação dos tutores. No entanto, necessita-se de mais estudos que comprovem a sua eficácia e segurança frente aos casos crônicos, com um grupo composto por um maior número de animais, e um tempo mais prolongado.

REFERÊNCIAS

- AKURI, M. C. et al. Reflections about osteoarthritis and Curcuma longa. **Pharmacognosy Reviews**, Mumbai, v. 11, n. 21, p. 8-12, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/phrev.phrev_54_16>. Acesso em: 20 mai. 2017.
- ANDERSON, A. Treatment of hip dysplasia. **Journal of Small Animal Practice**, v. 52, n. 4, p. 182–189, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2011.01049>>. Acesso em: 20 mai. 2017.
- BARROS, L. P. Estudo experimental e comparativo entre as técnicas de pino em cavilha com fio fluorocarbono monofilamentar e colocelelectomia para estabilização coxofemoral em cães. **Faculdade de ciências agrárias e veterinárias câmpus de jaboticabal**, 2009. p. 55.
- BARROUIM-MELO, S, M. et al. Evaluating oxidative stress, serological- and haematological status of dogs suffering from osteoarthritis, after supplementing their diet with fish or corn oil. **Lipids In Health And Disease**, Helsinki, v.15, n.1, p. 1- 16, 2016.
- BEALE, B. S. Use of nutraceuticals and chondroprotectants in osteoarthritic dogs and cats. **Veterinary Clinics Of North America: Small Animal Practice**, Houston, v. 34, n.1, p. 271-289, 2004.
- BELSHAW, Z. et. al. The attitudes of owners and veterinary professionals in the United Kingdom to the risk of adverse events associated with using non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) to treat dogs with osteoarthritis, **Centre for Evidence-based Veterinary Medicine**, School of Veterinary Medicine and Science, University of Nottingham, Sutton Bonington Campus, Loughborough, Leicestershire, LE12 5RD UK, 2016.
- BERTÉ, L. et al. Immediate physical therapy in dogs with rupture of the cranial cruciate ligament submitted to extracapsular surgical stabilization. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 64, n. 1, p. 1–8, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0102-09352012000100001>>. Acesso em: 24 mai. 2017.
- BHATHAL, A. et al. Glucosamine and chondroitin use in canines for osteoarthritis: A review, **Open Veterinary Journal**, Canada, v. 7, p. 36–49, 2017.
- BIRCHARD, S. J.; SHERDING, Robert G. **Manual Saunders clínica de pequenos animais**. 3. ed. São Paulo: Editora ROCA, 2008.
- CODEVILLA, C.F. Incorporation of curcumin into nanostructured systems: A Review. **Ciência e Natura**, Santa Maria, v 37, p 152- 163, 2015.
- COLLINO, L. **Curcumina: de Especiaria à Nutracêutico**. 2014. 88f. Monografia (Graduação em Farmácia - Bioquímica) Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2014.
- DEAN, L; Tramadol Therapy and CYP2D6 Genotype Drug: Tramadol, **Medical Genetics Summaries**, Bloomington, p. 1–9, 2015.

DUNIV, N F et al. Total Hip Replacement after Failed Femoral Head and Neck Excision in Two Dogs and Two Cats. **Veterinary Surgery**, Surrey, UK, v. 41, n. 1, p. 136–142, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2011.00940.x>>. Acesso em: 27 mai. 2017.

FLÜCKIGER, M. The standardized analysis of radiographs for hip dysplasia in dogs. Objectifying a subjective process. **Kleintierpraxis**, 38, 693-702, 1993.

FLÜCKIGER, M. Scoring radiographs for canine hip dysplasia-The big three organisations in the world. **European Journal of Companion Animal Practice**, v. 17, n. 2, p. 135-140, 2007

HENRONTIN, Y.; PRIEM, F.; MOBASHERI, A.; Curcumin: a new paradigm and therapeutic opportunity for the treatment of osteoarthritis: curcumin for osteoarthritis management. **Springer Plus a Springer Open Journal**, Liege, Belgium, v. 2, p. 1- 56, 2013.

HENRONTIN, Y.; LEMBERT, C. Chondroitin and glucosamine in the management of osteoarthritis: an update. **Current Rheumatology Reports**, v. 15, p. 361, 2013.

HIELM-BJORKMAN, A. K. et al. Evaluation of methods for assessment of pain associated with chronic osteoarthritis in dogs. **Clinical Veterinary Sciences, Faculty of Veterinary Medicine**, University of Helsinki, Finland, v. 222, n. 11, 2003.

HOLSWORTH, I.G.; DeCAMP, C.E. Coxofemoral luxation. In: SLATTER, D. **Text book of small animal surgery**. 3 ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2003. v.1., chap. 142, p. 2002-2008.

HULSE, D. A.; JOHNSON, A. L. Diseases of the joint. In: FOSSUM, T.W. **Small animal surgery**. 2 ed. Mosby: St. Louis, 2002. cap. 33, p. 831-900.

LANE, D. M.; HILL, S. A. Effectiveness of combined acupuncture and manual therapy relative to no treatment for canine musculoskeletal pain. **Canadian Veterinary Journal**, Ottawa, v. 57, n. 4, p. 407–414, 2016.

LEVINE, D. et al. **Reabilitação e Fisioterapia na prática de pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2008.

LOBOSCO, A. C. **Tratamento da osteoartrose em cães: revisão de literatura**. 2012. 33 f. Monografia (Especialização em Medicina Veterinária) Universidade Rural do Semi-Árido, Niterói, 2012.

LOMAS, A. L., GRAUER, G. F. The Renal Effects of NSAIDs in Dogs, **Department of Clinical Sciences, College of Veterinary Medicine**, Kansas State University, Manhattan, KS, 2015.

MALFAIT, A.; SCHNITZER, T. J. Towards a mechanism-based approach to pain management in osteoarthritis. **Nature Reviews Rheumatology**, Chicago, v. 9, n. 11, p. 654- 664, 2013.

MARMITT, D. J. et al. Análise da produção científica da Curcuma Longa (açafrão) em três bases de dados após criação da RESINUS. **Revista Pan- amazônica de Saúde, lajeado**, v.7, n.1, p.71-77, 2016

MONCADA, L. I. Opiniones, Debates y Controversias. **Revista de la Facultad de Medicina**, Bogotá, v. 54, n. 1, p. 313–329, 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.org.co/pdf/rfmun/v54n3/v54n3a08.pdf%5Chttp://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:OPINIONES,+DEBATES+Y+CONTROVERSIAS#0>>. Acesso em: 1 mai. 2017.

MONTEIRO, B. P. Analgesic efficacy of tramadol in cats with naturally occurring osteoarthritis. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 12, n. 4, p. 1–13, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175565>>. Acesso em: 20 mai. 2017.

MORISHIN FILHO, M. M.; RAHAL, S. Canevese. O uso de anti-inflamatórios inibidores COX2 seletivos na osteoartrite canina. **Veterinária e zootecnia**, Botucatu, v. 15, n. 3, p. 407–415, 2008.

NAGY, E. et al. Meloxicam ameliorates the cartilage and subchondral bone deterioration in monoiodoacetate-induced rat osteoarthritis. **PeerJ**, San Diego, v. 5, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.7717/peerj.3185>>. Acesso em: 25 mai. 2017.

PERES, A. S.; VARGAS, E.G.A.; SOUZA, V.R.S. Propriedades funcionais da cúrcuma na suplementação nutricional. **Revista Interdisciplinar Pensamento Científico- REINPEC**, Rio de Janeiro, v. 1, n.2, p. 218- 229, 2015.

ROCHA, L. B. et al. Denervação articular coxofemoral em cães com doença articular degenerativa secundária à displasia. **Ciência Animal Brasileira**, Goiânia, v.14, n. 1, p. 120–134, 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.5216/cab.v14i1.3528>>. Acesso em: 25 mai. 2017.

ROBERTSON, J.; MEAD, A. **Physical therapy and massage for the dog**. London, 2013.

SCHÜTTER AF, TÜNSMEYER J, KÄSTNER SB, Influence of tramadol on acute thermal and mechanical cutaneous nociception in dogs, **Veterinary Anesthesia and Analgesia** (2017).

SGORLON, S. et al. Nutrigenomic activity of plant derived compounds in health and disease: Results of a dietary intervention study in dog. **Research in Veterinary Science**, Udine, Italy, v. 109, p. 142–148, dez. 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2016.10.005>>. Acesso em: 27 mai. 2017.

SUETH- SANTIAGO, V. et al. Curcumin, the Golden power from turmeric: insights into chemical and biological activities. **Química Nova**, Rio de Janeiro, v. 38, n. 4, p. 538-552, 2015.

SVICERO, D. J.; HECKLER, M. C. T.; AMORIM, R. M. Prevalence of behavioral changes in senile dogs, **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 47, n. 2, p. 1–6, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0103-8478cr20151645>>. Acesso em: 1 mai. 2017.

WU, C.H.et al. Evaluation of ranges of motion of a new constrained acetabular prosthesis for canine total hip replacement. **BioMedicalEngineeringOnLine**, Taipei, Taiwan, v. 12, n. 1, p. 116, 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/1475-925X-12-116>>. Acesso em: 26 mai. 2017.

ZHANG, Z. et al. Curcumin slows osteoarthritis progression and relieves osteoarthritis-associated pain symptoms in a post-traumatic osteoarthritis mouse model. **Arthritis Research and Therapy**, Bronx, NY, USA, v. 18, n. 1, p. 128, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s13075-016-1025-y>>. Acesso em: 28 mar. 2017.

ANEXOS

ANEXO A – Normas da revista Veterinary Records

Research papers should include a title of not more than 15 words; the names, qualifications and addresses of each author; an e-mail address for the corresponding author; and an abstract of not more than 200 words covering the methods and results of the study. They should be set out in the following sections: abstract, introduction, materials and methods, results, discussion, acknowledgements, references. Clinical papers should follow a similar overall arrangement, modified appropriately. The text should be as concise as possible; the length should not exceed 4000 words. The word count excludes the title, author details, abstract, tables, figure legends, acknowledgements and references. After a manuscript has been revised, authors will be asked to submit both a 'marked copy' with changes tracked in Word and a 'clean' copy with no tracked changes. On acceptance, a one-page summary of the article will be requested and must be provided before the paper is published online (for more information). To submit a paper.