

MARINA ISABEL OLIVEIRA CANASTRA

**ANÁLISE CRÍTICA A ADMINISTRAÇÕES
INTRASSINOVIAIS EM CAVALOS**

Orientador: Professor Doutor Manuel Pequito

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias
Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2017

MARINA ISABEL OLIVEIRA CANASTRA

**ANÁLISE CRÍTICA A ADMINISTRAÇÕES
INTRASSINOVIAIS EM CAVALOS**

Dissertação defendida em provas públicas para a obtenção do Grau de Mestre em Medicina Veterinária no Mestrado Integrado em Medicina Veterinária conferido pela Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, no dia 12 de Maio de 2017 perante o Júri nomeado pelo seguinte Despacho Reitoral nº129/2017 com a seguinte composição:

Presidente: Professora Doutora Laurentina Pedroso

Arguente: Professor Doutor David Ferreira

Orientador: Professor Doutor Manuel Pequito

Vogal: Professora Doutora Rute Noiva

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2017

Agradecimentos

Com o *terminus* de uma grande etapa, tendo a possibilidade, quero agradecer por todo o apoio prestado e por todos os ensinamentos que me transmitiram.

Aos os médicos veterinários da Clínica Veterinária Militar de Equinos, Tenente Coronel Ana Teresa Silva, Major Ricardo Matos, Major Francisco Medeiros, Capitão Gonçalo Paixão e Capitão David Couto, por toda a paciência que tiveram ao longo do meu estágio, pelos conhecimentos transmitidos e por terem contribuído para a minha evolução como Médica Veterinária.

A todos os militares e civis da Escola das armas, com principal destaque às enfermeiras, ao grupo de siderotécnicos e ao grupo do desbaste, pelo companheirismo e pela ajuda prestada.

Ao Professor Dr. João Brandão Rodrigues que alargou os meus horizontes profissionais, tendo me permitido embarcar numa semana de campo no México, espetacular e inesquecível, na qual apreendi de tudo um pouco. Também por todos os conhecimentos que passou ao longo do curso.

Ao Professor Dr. Manuel Pequito pela prontidão e pela ajuda que me ofereceu na elaboração deste trabalho, bem como pelos conhecimentos transmitidos nas aulas.

Aos meus amigos por estarem sempre presentes e me terem ajudado a chegar até aqui.

Aos meus familiares, que sempre me apoiaram ao longo da vida, cada um à sua maneira.

Ao meu avô, que me introduziu neste mundo, que são os cavalos e por me ter passado os ensinamentos que adquiriu ao longo da vida.

Aos meus pais que são os grandes responsáveis não só, pela finalização desta etapa, mas por toda a educação e carinho que me deram.

À minha irmã, Cláudia, por me apoiar em todos os momentos e estar sempre presente, tendo ajudado a tornar-me na pessoa que sou.

A todos vós, o meu Muito Obrigado.

Resumo

O presente trabalho centra-se no estudo de administrações intrassinoviais em cavalos.

O objetivo dos tratamentos intrassinoviais são a diminuição da dor e interrupção do processo inflamatório, limitando o processo degenerativo a eles associado.

Neste estudo estão descritos 11 casos clínicos, os quais foram submetidos a tratamento intrassinovial. Foram recolhidos os seguintes dados, em todos os cavalos: população, raça, idade, desporto, indicação para tratamento, local de lesão, grau de claudicação, molécula utilizada, resultados a curto prazo e a médio prazo.

Os cavalos estudados eram Puro-Sangue Lusitano ou Português de Desporto, em atividade desportiva, com uma média de idades de 14anos, com doença degenerativa articular, principalmente na tarsometatársica, navicular e metacarpofalângica, tratados essencialmente com metilprednisolona. A maioria dos cavalos teve uma melhoria superior a 75% do grau de claudicação a curto prazo e uma a melhoria completa a médio prazo.

Como esperado, os corticosteroides foram os fármacos mais utilizados, e o seu uso adequado conduziu a melhoria, sem complicação. Apesar dos resultados positivos obtidos na população estudada, é importante a realizar mais estudos sobre os tratamentos intrassinoviais, nomeadamente sobre a sua real eficácia e potenciais riscos, assim como estudo de alternativas aos corticosteroides.

Palavras-chave: administração intrassinovial, osteoartrite, articulação tarsometatarso, betametasona, metilprednisolona

Abstract

The present paper focuses on joint administration, also known as intra-synovial administration.

The purpose of this procedure is to decrease the pain and intra-synovial inflammation, limiting the associated degenerative process.

In this study 11 clinical cases that have been submitted to treatment were addressed. The following data have been collected: population, breed, age, sport, treatment indication, OA site, degree of lameness, molecule used, results in short and med-term.

The horse study were Puro-Sangue Lusitano and Portugês de Desporto, in sport career, with an avarege of 14 years old, with degenerative joint disease, mostly in tarsometatarsal joint, navicular and metacarpophalangica, treated especially with methylprednisolone. Most of the horses had an improvement of over 75% of the lameness degree in a short-term and a complet response in mid-term

As expected the corticosteroids were the most used drug and the correct use has led to improvement with out complications. Despite the positive results obtained it can be conclude that more studies should be done about intra-synovial treatments, especially about its real effectiveness and potential risks, as well as the study of alternatives to corticosteroids.

Key-words: intra-synovial administration, osteoarthritis, tarsometatarsal joint, bethametasone, methylprednisolone

Abreviaturas, siglas e símbolos

AIFD – Articulação interfalângica distal
AINES – Anti-inflamatórios não esteroides
AITD – Articulação intertársica distal
AITP – Articulação intertársica proximal
AMcF – Articulação metacárpofalângica
ATMt - Articulação tarsometatarsica
ATT – Articulação tibiotársica
BID – Duas vezes ao dia
BTM – Betametasona
CCE – Concurso de Completo Equest
CD44 – Recetor determinante do cluster 44
cm – Centímetros
COX – Cicloxygenase
DMSO – Dimetilsulfóxido
G – Gauge
HA – Ácido Hialurónico
IL – Interleucina
IL – 1ra – Antagonista do Recetor da interleucina -1
MAD – Membro Anterior Direito
MAE – Membro Anterior Esquerdo
mg – Miligrama
ml - Mililitro
MMP – Metaloproteinases
MPA – Metilprednisolona
MPD – Membro Posterior Direito
MPE – Membro Posterior Esquerdo
MPP – Metaloproteinases
NF-kB – Fator nuclear kappa B
OA – Osteoartrite
PGE₂ – Prostaglandina E₂
PRP's – Plasma rico em Plaquetas

PSGAG – Glicosaminoglicanos Polissulfatados

SID – Uma vez ao dia

TA – Triamcinolona

TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa

° - Grau

% - por cento

Índice

1. Casuística observada durante o estágio	12
1.1 Clínica Veterinária Militar de Equinos.....	12
1.1.1 Atividades desenvolvidas	12
1.2 Semana de Campo no México.....	15
1.2.1 Atividades Desenvolvidas	15
2. Introdução	19
2.1 Revisão dos Constituintes das Articulações	19
2.2 Inflamação sinovial e degenerescência da cartilagem	20
2.3 Indicações para administração intrassinovial de fármacos.....	21
2.4 Contraindicações para a administração intrassinovial de fármacos	24
2.5 Precauções necessárias antes e depois da administração intrassinovial de fármacos	25
2.5.1 Precauções antes da administração	25
2.5.2 Precauções depois da administração	25
2.6 Técnicas de Administração Intrassinovial, mais frequentes	26
2.6.1 Articulação Interfalângica Distal	27
2.6.2 Bursa do Navicular.....	27
2.6.3 Articulação Interfalângica Proximal	28
2.6.4 Articulação Metacarpofalângica / Boletto.....	29
2.6.5 Bainha Sinovial Digital	30
2.6.6 Articulação Radiocárpica e Intercárpica	30
2.6.7 Articulação Tarsometatársica.....	31
2.6.8 Articulação Intertársica	31
2.6.9 Articulação Tibiotársica	32
2.7 Fármacos utilizados nas estruturas sinoviais.....	32
2.7.1 Corticosteroides.....	33
A) Betametasona (BTM).....	35
B) Triamcinolona (TA).....	35
C) Metilprednisolona (MPA).....	36
D) Uso de Triamcinolona vs Metilprednisolona.....	36
2.7.2 Ácido Hialurónico (HA).....	37
2.7.3 Glicosaminoglicanos Polissulfatados (PSGAG).....	38
2.7.4 Proteoglicanos	39
2.7.5 Combinações	40
2.7.6 Outras Terapias	41
A) Soro condicionado autólogo (IRAP).....	41
B) Plasma rico em plaquetas (PRP).....	42
C) Células mesenquimatosas	42
D) Stanazolol	42
E) Tiludronato	43
F) Opióides	43
G) Bufexamac	43
H) Ozono.....	43
2.8 Complicações possíveis associadas a administração intrassinovial	44
2.8.1 Laminite	44

2.8.2 Reações agudas (<i>flare reactions</i>)	45
2.8.3 Artrite Séptica	46
2.9 Doping e administrações intrassinoviais	47
2.10 Justificação do trabalho	48
2.11 Objetivo do trabalho	48
3. Material e Métodos	49
Critérios de inclusão	49
Dados da amostra	49
Procedimento de Preparação do local	49
Administração intrassinovial	49
Procedimento após administração	50
Análise dos dados	50
4. Resultados	51
5. Discussão	56
6. Conclusão	61
7. Bibliografia	62

Índice de Gráficos

Gráfico 1: Casos clínicos na Clínica Veterinária Militar.....	13
Gráfico 2: Avaliação de bem-estar, tendo em conta os seguintes parâmetros: comportamento, lesões cutâneas, cascos e outras doenças.	16
Gráfico 3: Avaliação da condição corporal, parâmetro de avaliação de bem-estar.....	17
Gráfico 4: População.....	51
Gráfico 5: Raças.....	51
Gráfico 6: Idades.....	52
Gráfico 7: Desporto.....	52
Gráfico 8: Indicações para administração intrassinovial	53
Gráfico 9: Local da Lesão.....	53
Gráfico 10: Grau de Claudicação.....	54
Gráfico 11: Molécula utilizada	54
Gráfico 12: Resultados a curto prazo.....	55
Gráfico 13: Resultados a médio prazo	55

Índice de Tabelas

Tabela 1: Número de casos e frequência de claudicações em cada membro.....	13
Tabela 2: Dose e tempo de ação dos corticosteroides mais utilizados	37
Tabela 3: Dose dos ácidos hialurónico mais comercializados uso em clínica de equinos e respetiva concentração e peso molecular	38

Índice de Ilustrações

Ilustração 1: Projeção Dorso proximal Palmaro distal do osso navicular do MAD e Projeção Palmaro proximal Palmoro distal do MAE.....	23
Ilustração 2: Projeção lateromedial curvilhão do MPD.....	24
Ilustração 3: Projeção lateromedial do MAD para confirmação a localização da agulha	28

Ilustração 4: Inserção da agulha na articulação metacarpicofalângica com a técnica dorsal	29
Ilustração 5: Inserção da agulha na articulação rádio-carpal e intercárpica	30
Ilustração 6: Inserção da agulha proximal ao bordo proximal da cabeça do quarto metatarso	31
Ilustração 7: Esquema das vias do ácido araquidónico.....	34

1. Casuística observada durante o estágio

A presente secção do trabalho é um resumo das atividades desenvolvidas no decorrer do período de estágio curricular, subdividindo-se na descrição da casuística que surgiu na Clínica Veterinária Militar de Equinos, onde foram realizados cinco meses de estágio e na descrição da casuística de uma semana de campo no México.

1.1 Clínica Veterinária Militar de Equinos

A Clínica Veterinária Militar de Equinos teve origem no antigo Hospital Veterinário Militar de Equinos, o qual foi fundado em 1994 no antigo Centro Militar de Educação Física e Desporto, atual Escola das Armas, Mafra.

As instalações existentes são bastante satisfatórias para a prática clínica, existindo uma sala de tratamentos e uma sala para realização exames radiográficos e ecográficos, a qual também é utilizada para a preparação cirúrgica. A Clínica possui ainda uma sala de cirurgia, ampla e bem equipada, e uma sala de indução. Conta também com o apoio de espaço destinado à ferração, não só dos solípedes internados, mas também de todo o efetivo equino existente na Escola das Armas.

1.1.1 Atividades desenvolvidas

No período de estágio foram acompanhados cerca de 117 casos, na sua maioria claudicações. Nesta contagem não estão contabilizados os casos de vacinação e desparasitação, que totalizaram 63 casos. Os tratamentos passaram na sua maioria por tratamentos médicos, existindo apenas cinco casos cirúrgicos.

Para além das claudicações foram seguidas consultas de dentisteria, diagnósticos de gestação, castrações, cólicas, diagnóstico e tratamento de problemas oftálmicos, mas também de corrimentos nasais unilaterais e bilaterais, problemas dérmicos com a presença de alopecia e problemas de dor no dorso, entre outros, tal como se pode observar no gráfico1, o qual nos permite ter a perceção da percentagem associada a cada tipo de caso.

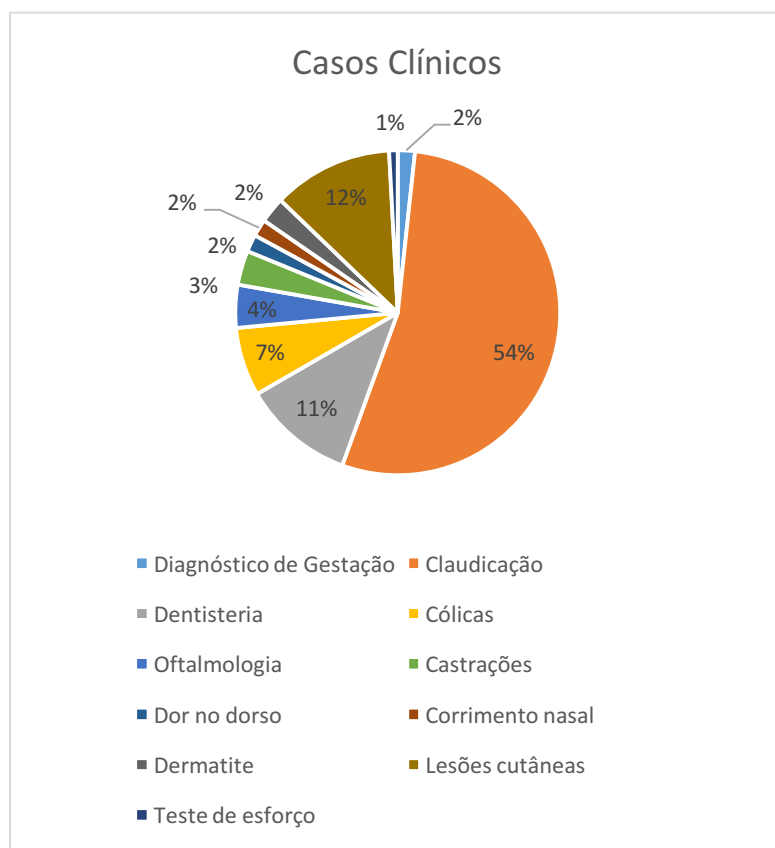


Gráfico 1: Casos clínicos na Clínica Veterinária Militar

No que diz respeito às claudicações observadas, conforme resumido na tabela 1, verificou-se uma maior incidência no membro anterior direito. Não existe, porém, diferença na prevalência de claudicação entre os membros posteriores.

Claudicações	Nº de casos	%
MPD	13	20,6
MPE	13	20,6
MAD	22	34,9
MAE	15	23,8
TOTAL	63	100

Tabela 1: Número de casos e frequência de claudicações em cada membro.

Os diagnósticos das claudicações foram realizados, avaliando os cavalos, em piso duro e piso mole, a passo e a trote. Após esta avaliação dinâmica, as claudicações observadas eram classificadas de um a cinco, de acordo com o sistema de classificação proposto pela *American Association of Equine Practitioners*. Também foram efetuados testes de flexão, bloqueios regionais e/ou articulares, ecografias, radiografias e, em casos específicos, venografia e termografia, para mais facilmente se chegar a uma conclusão e desta forma se poder efetuar o tratamento mais adequado.

Foram diagnosticadas diversas causas de claudicação como, por exemplo, laminites, abscessos, tendinites do tendão flexor digital superficial e profundo, osteoartrites das articulações distais do tarso, desmite do ligamento suspensor do boleto e presença de fragmentos articulares.

Os tratamentos das mesmas passaram por administração intrassinovial de diversos fármacos, administração intralesional de PRP's, vesicação, nevrectomia do Nervo Digital Palmar ou apenas por recomendação de repouso para recuperação em associação com a administração sistémica de anti-inflamatório durante alguns dias.

Para além das claudicações, os casos mais frequentes foram as lesões cutâneas, como indicado no gráfico 1. O seu tratamento incluiu o desbridamento de tecido de granulação, limpezas regulares, antibiótico tópico como Furacin ® e Bacitracina ® e pomada cicatrizante como por exemplo, Plus Healing ®. Num caso particular de uma lesão cutânea com envolvimento articular, foi também necessário proceder a lavagens articulares.

Relativamente aos casos de dentisteria, a alteração mais comum foi a presença de pontas de esmalte. Em alguns casos, foram também observados sobrecrecimentos, rampas, dentes de lobo que foram extraídos, fraturas dentárias, úlceras e erosões da mucosa oral.

Ocorreram também casos de cólicas, os quais foram resolvidos com tratamento médico, à exceção de um em que a resolução não foi possível, optando-se pela eutanásia do animal. O diagnóstico das mesmas foi feito, regra geral, por realização do Exame de Estado Geral e palpação transretal. Num único caso, realizou-se ecografia abdominal para diagnóstico de um encarceramento nefroesplénico, o qual acabou por se resolver sem complicações maiores. Das cólicas acompanhadas, apenas uma apresentou complicações. O cavalo com uma imapactação do ceco, a qual foi diagnosticada e aparentemente

resolvida, voltou a demonstrar sinais de cólica durante vários dias e, mais tarde, foi identificada uma perfuração do reto, tendo sido eutanasiado.

No que diz respeito às castrações realizadas, uma foi com a técnica aberta e as restantes três foram com a técnica fechada, sendo que numa realizou-se transfixação.

1.2 Semana de Campo no México

A semana de campo decorreu de 11 de Outubro a 18 de Outubro de 2015, no México, na zona de Vera Cruz, mais precisamente nas localidades de San Antonio, Moxillon, Morelos, Tenochtitlán e Yecuatla.

Esta atividade estava inserida num projeto que conta com o apoio da Universidade Autónoma do México - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia e com a fundação britânica *The Donkey Sanctuary*. O projeto dura há mais de 30 anos e tem como objetivo dar apoio veterinário aos equídeos de trabalho em zonas rurais e suburbanas do México, permitindo dar apoio a cerca de 24 000 equídeos por ano.

Este programa, para além dos alunos de ciências veterinárias, também tem a participação de alunos de outras áreas, como os de cursos relacionados com a agropecuária, economia, ciências sociais e educativas, facilitando a aproximação com a população e o desenvolvimento da mesma, melhorando assim o bem-estar e saúde das pessoas e dos seus equídeos de trabalho.

1.2.1 Atividades Desenvolvidas

Ao longo da semana foram observados cerca de 258 animais: 172 equinos, 29 asininos e 56 mulas. Todos os animais foram avaliados quanto ao bem-estar, tendo em conta cinco parâmetros: (a) comportamento, (b) lesões cutâneas, (c) cascos, (d) condição corporal e (e) outros problemas. Estes foram classificados de um a cinco, sendo que um é atribuído a um animal que esteja bem e cinco a um animal que apresente muitas alterações. A avaliação da condição corporal é feita numa escala própria, em que um é classificação atribuída a um animal muito magro e cinco é a classificação dada a um equídeo obeso. Neste parâmetro foi também tido em consideração que os depósitos de gordura nos cavalos e burros são diferentes, sendo que nos últimos os depósitos de gordura são sobretudo no pescoço e quartos traseiros.

Pela análise do gráfico 2, do qual está excluído o parâmetro de condição corporal, é possível verificar a distribuição dos casos avaliados em função de cada parâmetro relativamente à avaliação do bem-estar animal.

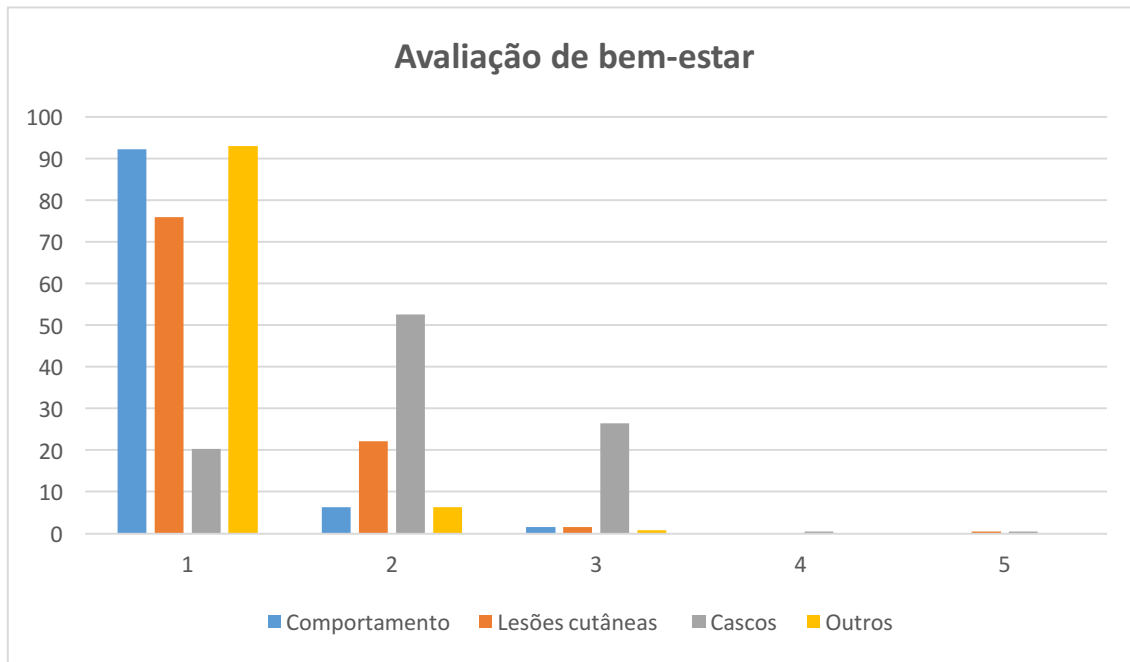


Gráfico 2: Avaliação de bem-estar, tendo em conta os seguintes parâmetros: comportamento, lesões cutâneas, cascos e outras doenças.

Assim, no que diz respeito ao comportamento animal, os equídeos foram qualificados de um a três, ou seja, não existiram animais com graves problemas de comportamento e a maioria foi classificada com grau um, estando todos os asininos nesta categoria. Apenas quatro dos animais, todas mulas, obtiveram a classificação três por se apresentarem relativamente nervosos perto dos donos. Aos restantes animais foi-lhes atribuído uma pontuação de dois.

Em relação às lesões cutâneas, os principais problemas estavam associados com os arreios, e incluíam assentaduras no dorso, feridas na base da cauda na maior parte dos casos provocadas pela utilização de uma rabicheira improvisada. Foram propostas resoluções para os diferentes problemas com a finalidade de melhorar o bem-estar do animal, permitir a cicatrização da lesão e evitar o aparecimento de novas abrasões. Ainda assim, o grosso dos animais foram classificados nesta categoria com um e apenas um animal se apresentava num estado crítico, tendo sido atribuída a classificação de cinco.

O parâmetro com pior classificação geral foi a qualidade dos cascos, uma vez que à pluralidade dos equídeos foi atribuído um dois. Os principais problemas identificados foram o tamanho inadequado das ferraduras e a ocorrência de fraturas dos cascos. Isto é sobretudo consequência da pouca formação existente no que diz respeito à ferração. Registe-se que, porém, este problema já começou a ser resolvido através da formação de ferradores, executado por um projeto semelhante ao aqui apresentado e promovido pelas mesmas organizações. Para além do referido, muitos dos proprietários não levam o equídeo ao ferrador em tempo útil por considerarem caro e também pela falta de perceção da influência que isso tem no trabalho dos seus animais.

Quanto à condição corporal, conforme se pode verificar pelo gráfico 3, a maioria dos equinos estavam no intervalo de classificação de um e meio a três e meio. Já os asininos e muars foram avaliados de dois a três e meio.

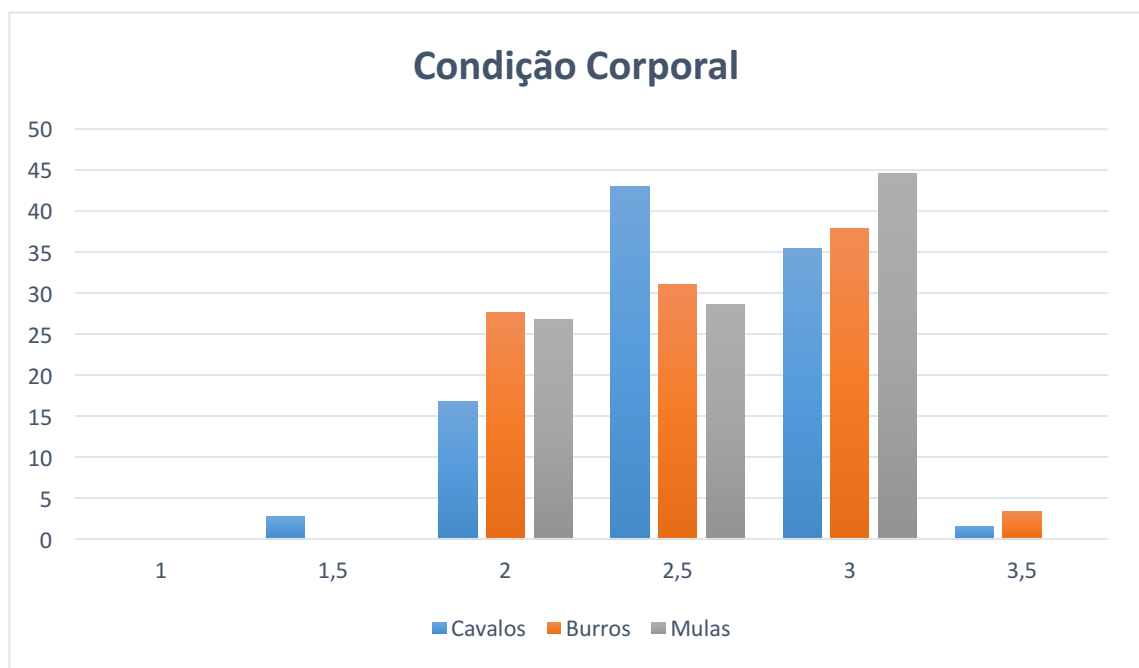


Gráfico 3: Avaliação da condição corporal, parâmetro de avaliação de bem-estar

Este é um parâmetro importante para avaliação do bem-estar e é necessário ter em consideração que os animais passam a maioria dos dias a trabalhar. Aliás, um dos problemas mais observados e que pode influenciar este fator está relacionado com o facto os proprietários prenderem os equídeos com a cabeça numa posição elevada, impedindo-os de pastar nas suas horas de descanso.

Adicionalmente, não foram descurados outros problemas que poderiam existir para além dos abrangidos pelos parâmetros anteriores. Assim, foram diagnosticados,

ainda que em pequeno número, alguns equídeos com alopecia, devido a hipersensibilidade aos culicídeos, e ainda outros com obstrução aérea recorrente. Em muitos dos animais, durante a avaliação geral, foram observados parasitas externos, nomeadamente carraças.

Para além da avaliação referida anteriormente, todos os animais foram desparasitados e foi-lhes feita a administração, via oral, de vitaminas. Foram ainda realizadas oito castrações, com técnica fechada e transfixação e também foram efetuadas cirurgias para remoção de sarcoides considerados grandes. Já aos animais com sarcoides mais pequenos foi-lhes feita auto-hemoterapia. Foram também realizados diagnósticos de gestação por palpação transretal e procedimentos de dentisteria. Nestes últimos casos, a alteração mais comunmente identificada foi a presença de pontas dentárias de esmalte.

2. Introdução

2.1 Revisão dos Constituintes das Articulações

As articulações são constituídas por cartilagem hialina, a qual é suportada por uma camada de osso subcondral, que por sua vez é sustentada por uma rede interligada de osso esponjoso (Pool, 1996).

A cartilagem hialina tem na sua constituição cerca de 75% água, colagénio tipo II, mais ou menos 15%, 10% proteoglicanos e condrócitos, 2% (Poole, 2001). No que diz respeito aos proteoglicanos, estes consistem num grande número de glicosaminoglicanos polissulfatados, responsáveis pela osmolaridade dentro da matriz extra-celular e por conferir rigidez à cartilagem. Já as fibras de colagénio conferem suporte estrutural, rigidez e limitam a entrada de água para a cartilagem (Goodrich & Nixon, 2006).

Relativamente ao osso subcondral, as suas funções estão diretamente relacionadas com a cartilagem à qual serve de suporte (Kawcak *et al.*, 2001). A sua rigidez modifica as forças compressivas às quais a cartilagem está sujeita e o seu fluxo sanguíneo é importante tanto para a nutrição da cartilagem como para a nutrição das células constituintes do próprio osso subcondral. Por sua vez, estas células do osso subcondral secretam péptidos e regulam a função dos condrócitos (Walsh *et al.*, 1997).

A membrana sinovial é um tecido conjuntivo vascular que reveste a superfície interna da cápsula articular (Radin, 2001). A sua microvasculatura é responsável pela produção do líquido sinovial, uma mistura de sangue filtrado rico em proteínas com sinóvia derivado do ácido hialurónico (HA). Os capilares sinoviais contêm fenestrações revestidos por uma fina membrana (Walsh *et al.*, 1997). Esta característica anatómica atua como uma barreira biológica que permite o acesso de inúmeras moléculas de pequeno tamanho ao líquido sinovial. A membrana sinovial é constituída por sinoviócitos, cujas funções são fagocitose, síntese de ácido hialurónico e de moléculas de baixo peso molecular, como interleucina (IL) - 1, prostaglandinas e protéases (Mankin & Brand, 1984).

O líquido sinovial é constituído por plasma filtrado com proteínas, como HA e proteoglicano-4 associado (Trotter & MacIlwraith, 1996). O HA e o proteoglicano-4 conferem ao líquido sinovial a sua propriedade de lubrificação e “steric hidrance” (Cohen,

1967). Esta última particularidade impede a passagem de solutos através do fluido que rodeia as moléculas de HA, reduzindo a interação entre enzimas, citocinas e células alvo (Howard & McIlwraith, 1996).

Por último, a cápsula articular apresenta uma camada fibrosa externa, forte e resistente. Esta camada de fibras é constituída por fibras de colagénio que formam uma camada protetora e inserem-se na extremidade do osso, ao nível das margens articulares. Já o revestimento interno da cápsula serve como suporte à membrana sinovial (Pool, 1996).

2.2 Inflamação sinovial e degenerescência da cartilagem

A inflamação é uma reação dos tecidos vasculares a uma infeção ou lesão. O processo inflamatório providencia proteção e contribui para o processo de regeneração (Ley, 2010).

No processo inflamatório agudo ocorre uma resposta vascular caracterizada por um aumento do fluxo sanguíneo, da permeabilidade vascular e do recrutamento de leucócitos. Este é regulado por vários mediadores, tais como aminas vasoativas, como por exemplo, histamina e serotonina, metabolitos do ácido araquidónico, como prostaglandinas, leucotrienos e lipoxinas, fatores de ativação de plaquetas, espécies reativas de oxigénio, óxido nítrico, quimiocinas e citocinas. (Kumar *et al.*, 2010) Estas últimas atuam como moléculas de sinalização e induzem uma resposta celular, após a sua ligação com os seus recetores (Ley, 2010).

A inflamação crónica é caracterizada morfologicamente por neovascularização, envolvimento de células inflamatórias mononucleares e fibrose, e desenvolve-se na presença de uma extensa destruição tecidular, de tecidos incapazes de se regenerar ou com uma falha na resposta inflamatória inicial (Kumar *et al.*, 2010).

A inflamação a nível molecular pode ocorrer em articulações com osteoartrite (OA). Numa fase inicial de OA ocorre um aumento da atividade metabólica dos condrócitos, que induzem a proliferação de células, aumentam a síntese de fatores de crescimento e de proteínas da matriz e sintetizam citocinas pro-inflamatórias e outros mediadores inflamatórios. Os condrócitos e os mediadores inflamatórios estão envolvidos nos processos metabólicos, ao longo da progressão da doença (Ley, 2010).

As citocinas pró-inflamatórias de maior importância são as interleucinas (IL) -1 β e os fatores de necrose tumoral alfa (TNF- α) (Pelletier *et al.*, 2001). Estes induzem a doença ao levarem à produção de outros mediadores inflamatórios, como a prostaglandina E₂ (PGE₂), óxido nítrico, IL-6, IL-8, IL-17, IL-18, fatores inibitórios de leucemia e enzimas da matriz degenerativa e genes supressores associados com condrócitos diferenciados (Goldring & Goldring, 2007). A IL-1 e TNF- α induzem atividades similares no tecido articular, tal como a infiltração de leucócitos, a inibição da síntese de proteoglicanos, a indução da collagenase e a produção de PGE₂ por células sinoviais (Ley, 2010). Outras citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6 e IL-17, estão envolvidas no processo destrutivo da cartilagem (Malemud, 2004).

As IL-6, IL-1 e o fator de necrose tumoral alfa, libertados pelos monócitos e macrófagos durante a inflamação, levam à síntese de soro amiloide A. Esta substância, quando medida no líquido sinovial, pode indicar a gravidade da lesão articular e a eficácia da resposta ao tratamento que está a ser efetuado (Lindegaard *et al.*, 2010).

A amiloidose A, por sua vez, conduz à libertação de metaloproteinases (MMP), importantes agentes que degradam a matriz articular, contribuindo para destruição da cartilagem na OA (Lindegaard *et al.*, 2010). Estas estão agrupadas e classificadas de acordo com o seu substrato em colagenases, gelatinases e estromelisinases (Poole *et al.*, 2007). Por exemplo, a MMP-2 e MMP-9 estão presentes no líquido sinovial no caso da artrite traumática, quer seja aguda ou crónica, e na osteocondrose (Clegg *et al.*, 1997). No entanto, a MMP-1 e MMP-3 foram detetadas em articulações com osteoartrite. (Ley, 2010)

2.3 Indicações para administração intrassinovial de fármacos

A artrocentese é um procedimento rotineiro, no qual se administram fármacos ou se recolhe líquido sinovial, com o intuito de diminuir a dor e a inflamação na articulação ou com o objetivo de analisar o líquido articular recolhido (Moyer *et al.*, 2007).

Esta técnica é útil no tratamento de doenças articulares e no exame de diagnóstico de claudicações. As suas principais aplicações são as anteriormente referidas, mas também pode ser utilizada na injeção de contraste iodado para as radiografias de contraste (Moyer *et al.*, 2007; Caron, 2005).

Este procedimento é bastante usado para elaboração de bloqueios articulares. Para a realização destes bloqueios anestésicos a mepivacaína é mais aconselhável que a lidocaína, por ser menos irritante para os tecidos e por ter uma ação de longa duração, mais concretamente de 90 minutos. Estes bloqueios são preferíveis aos bloqueios regionais no caso de um cavalo com vários achados radiográficos, porque permitem localizar melhor a origem da claudicação (Moyer *et al.*, 2007).

Quanto às doenças sinoviais, estas são bastante comuns em cavalos e são caracterizadas pela inflamação da sinóvia, tendo tipicamente como sinais clínicos a efusão da articulação, bem como o aumento do calor e da dor na zona afetada (Owens *et al.*, 1996; Kawcak *et al.*, 1997). Estas provocam uma perda da função normal e manifestam-se através da presença de claudicação (Frean & Less, 2000).

As doenças articulares relevantes, tendo em conta o tema deste trabalho, são a osteoartrite, a sinovite, a capsulite, as lesões em ligamentos relacionados com a articulação e a síndrome do navicular, pois têm como possível tratamento administrações intrassinoviais.

Antigamente também se recorria às administrações intrassinoviais de fármacos como forma de manejo médico da dor causada por quistos do osso subcondral, doença ortopédica de desenvolvimento, que afeta principalmente animais jovens. Atualmente, o manejo médico é feito com a administração intralesional de fármacos e, como tal, esta doença não será abordada neste trabalho (Bertone, 2012a).

A síndrome do navicular é uma doença crónica progressiva que afeta o osso navicular, bursa navicular, o tendão flexor digital profundo e tecidos moles que envolvem o osso navicular (Stashak, 1998). Esta doença é responsável por um terço dos casos crónicos de claudicação diagnosticados em cavalos (Colles, 1982). Existem três teorias possíveis para a sua etiologia (Pool, 1989), porém a mais aceite sugere uma origem semelhante à da osteoartrite, na medida em que alterações verificadas ao nível da fibrocartilagem, da superfície flexora do osso navicular, do osso subcondral, da cavidade medular e da bursa sinovial são semelhantes às alterações observadas na osteoartrite (Wright *et al.*, 1998; Pleasant *et al.*, 1993). Geralmente também se verifica um desgaste na superfície do tendão flexor digital profundo e aderência do osso navicular ao tendão (Keegan *et al.*, 1996; Thompson *et al.*, 1991). O tratamento consiste numa ferração ortopédica, na infiltração intra-articular que será abordada ao longo do trabalho ou, em

último caso, na realização de nevrectomia ou neurectomia (Dyson, 2011). *Infra* na ilustração 1 um exemplo de uma imagem radiográfica da síndrome do navicular.



Ilustração 1: Projeção Dorsoproximal - Palmarodistal do osso navicular do MAD e Projeção Palmaroproximal- Palmarodistal do MAE

A sinovite é uma inflamação da membrana sinovial e a capsulite é uma inflamação da cápsula articular fibrosa. Quando tratadas inadequadamente, isto é, na ausência de supressão do processo inflamatório, podem comprometer ainda mais a cartilagem e eventualmente evoluir para uma osteoartrite. Na sinovite, para além de uma atenção especial na supressão da dor, deve-se ainda minimizar a possível instabilidade associada à efusão sinovial excessiva. Em ambas as doenças e numa fase inicial, o tratamento passa principalmente por lavagem articular, para além de hidroterapia, laser de baixa intensidade, *shock waves* e administração sistémica de DMSO (McIlwraith *et al.*, 2001).

A osteoartrite (OA), ou doença articular degenerativa, caracteriza-se pela degeneração e perda de cartilagem articular e pelo desenvolvimento anormal de osso na superfície e margens da articulação, bem como esclerose subcondral e disfunção da membrana sinovial (Kidd *et al.*, 2001). Existem três hipóteses possíveis para o mecanismo patogénico (Hough, 1997), sendo que a mais aceite se baseia no facto de forças mecânicas causarem danos na cartilagem. Estas forças levam a alterações metabólicas nos condrócitos, resultando na libertação de enzimas proteolíticas que provocam uma fibrilação da cartilagem e desagregação da rede de proteoglicanos. A cartilagem é sensível a traumas repetitivos, daí a correlação entre o local específico das lesões e a modalidade do cavalo (Mankin & Brandt, 2001; Poole, 1997; Mow *et al.*, 1992).

A OA afeta sobretudo a articulação metacarpofalângica e as articulações do carpo (Boom *et al.*, 2005). Em cavalos mais velhos com artrite, as articulações comumente afetadas são as articulações interfalângica distal e proximal e a metacarpofalângica dos

membros anteriores. Já nos membros posteriores, as articulações mais afetadas são as articulações metatarso-falângica, tarsometatársicas, intertársicas e tibiotársica (Bertone, 2012b). Na ilustração 2 são visíveis algumas alterações que podem ocorrer no membro posterior a nível das articulações do curvilhão.



Ilustração 2: Projeção Latero-Medial curvilhão do MPD

De forma a estabelecer um diagnóstico final para qualquer uma das doenças referidas é sempre necessária uma anamnese completa, um exame clínico geral e locomotor rigorosos que permitam localizar a origem da dor. Devem ser utilizados exames imagiológicos complementarmente, sendo importante ter a noção das limitações destes, bem como ter cuidado especial na interpretação de imagens. No final, toda a informação obtida deve ser cuidadosamente correlacionada (Green *et al.*, 2007).

2.4 Contraindicações para a administração intrassinovial de fármacos

É importante referir que as administrações intrassinoviais não devem ser realizadas em tecidos inflamados, lesões cutâneas recentes, infeções subcutâneas ou em casos de dermatite. Na presença de inflamação, deve ser utilizado um acesso alternativo à articulação. Evitar o acesso através de um local inflamado é essencial para evitar uma infeção iatrogénica (Moyer *et al.*, 2007).

Para além do que foi mencionado, a administração intrassinovial, principalmente de corticosteroides, não deve ser efetuada em cavalos com doenças metabólicas, como

síndrome metabólico e síndrome de Cushing e em cavalos com valores persistentemente elevados de catecolaminas e/ou toxinas (Divers, 2011).

2.5 Precauções necessárias antes e depois da administração intrassinovial de fármacos

2.5.1 Precauções antes da administração

A preparação do local passa pela passagem de um antisséptico, de forma a reduzir a contaminação bacteriana na pele. Os antissépticos usados podem ser clorexidina e iodopovidona, devendo ter um contato com a pele durante sete minutos ou mais (Moyer *et al.*, 2007). Porém, existem outras técnicas de assepsia que indicam outros tempos de contato, como por exemplo cinco minutos. (Hague *et al.*, 1994). Após este procedimento é aplicado álcool a 70% até não existir vestígios de espuma (Moyer *et al.*, 2007).

Estudos recentes indicam que a clorexidina removida com uma solução salina estéril pode ser mais eficaz que a iodopovidona quando é feita apenas uma fase de limpeza. Adams (2012) recomenda a preparação por duas fases usando clorexidina e cada fase com dois a três minutos (Adams, 2012).

No que diz respeito há presença de pelo, esta não afeta a assepsia do local, sendo que existem estudos que referem que em casos de tricotomia, quando feita cultura, existe uma maior quantidade de unidades formadoras de colônia na zona (Hague *et al.*, 1997).

É importante salientar que, apesar dos microrganismos da pele e do pelo serem facilmente eliminados após a preparação da zona, em camadas mais profundas, como folículos, ductos, glândulas e raízes do pelo, o mesmo não é suficiente (Hoffman, 2001). Assim sendo, os microrganismos presentes nestas zonas poderão ser arrastados para tecidos subcutâneos aquando da inserção da agulha (Adams *et al.*, 2010).

2.5.2 Precauções depois da administração

Após a administração de corticosteroides, segundo alguns autores, a administração de antibióticos não é necessária, exceto em situações em que a articulação tenha sido recentemente bloqueada, geralmente uma semana antes. Nesses casos, procede-se à administração intrassinovial de 100mg de amicacina (Bathe, 2012).

A recomendação de repouso após administrações intra-articulares é bastante comum, sendo possivelmente uma adaptação das práticas realizadas na área de

reumatologia de medicina humana (Neustadt, 1985). Julga-se que o repouso poderá levar a uma melhor absorção do fármaco por parte dos tecidos articulares (Caron, 2005). Todavia, o tempo de repouso a que o animal deve ser sujeito não é claro. Alguns clínicos recomendam uma abordagem conservativa, pois o fármaco administrado afeta o metabolismo da articulação durante quatro a oito semanas (Frisbie *et al.*, 1998), sendo como tal necessário um período de repouso e um regresso ao trabalho progressivo durante aproximadamente 14 dias (Clegg, 2012). Outros um regresso ao trabalho mais rápido, o que não tem qualquer efeito prejudicial na articulação (Clegg, 2012). Outros estudos indicam que 24 horas de repouso após tratamento são indispensáveis (Chakravarty *et al.*, 1994). É de salientar que o exercício *per se* não promove efeitos negativos (McIlwraith, 2010).

2.6 Técnicas de Administração Intrassinovial, mais frequentes

A técnica de administração intrassinovial consiste na inserção de uma agulha na articulação afetada, sendo que o tamanho da agulha e a quantidade de fármaco que pode ser administrado varia consoante a articulação em causa (Moyer *et al.*, 2007).

Por norma, considera-se que o procedimento está a ser devidamente efetuado quando se verifica a presença de líquido sinovial na agulha. Contudo, a ausência do mesmo ou a incapacidade de aspiração do líquido nem sempre significa que não se esteja no interior da articulação, pois existem articulações com pouco líquido. Nesses casos, é possível confirmar se a agulha se encontra realmente no local correto através da ausência de resistência à entrada do fármaco, exceto na articulação escapulo-umeral, na qual constitui um mau indicador da correta localização da agulha (Moyer *et al.*, 2007).

No que diz respeito à facilidade de administração do fármaco, esta depende de vários fatores anatómicos, entre eles as estruturas próximas à articulação, o tamanho do espaço articular e a presença de alterações patológicas, como por exemplo, exostoses. Depende ainda do operador, não apenas da posição em que se encontra em relação ao paciente, mas também da experiência do mesmo na realização da infiltração (Gandini, 2007).

De seguida, serão referidos os possíveis acessos para cada articulação, a agulha mais apropriada e a quantidade de fármaco que pode ser administrada.

2.6.1 Articulação Interfalângica Distal

Está indicado o uso de agulhas de 20G ou 22G de calibre/diâmetro e 2,4cm a 3,81cm de comprimento. O volume administrado nos bloqueios pode variar de 4 a 6 mililitros (Moyer *et al.*, 2007). Em caso de bloqueio articular, deve ser feita uma reavaliação passados cinco minutos pois o nervo digital palmar pode bloquear secundariamente por difusão (Bassage II & Ross, 2011).

Estão descritas três técnicas possíveis para acesso à articulação, a dorsal perpendicular, a dorsal paralela e a lateral.

A técnica dorsal perpendicular consiste na inserção da agulha perpendicularmente ao solo, aproximadamente um centímetro acima do bordo coronário (Rose & Frauenfelder, 1982). Já a técnica dorsal paralela, passa pela colocação da agulha paralelamente à superfície de apoio do membro ou perpendicularmente à inclinação da quartela na linha dorsal média (Moyer *et al.*, 2007). As duas técnicas referidas anteriormente são realizadas com o membro em estação (Moyer *et al.*, 2007). Por fim, a técnica lateral baseia-se na entrada da agulha na face lateral da articulação, por cima da cartilagem acessória, com sentido descendente em direção à superfície de apoio do membro (Vasquez *et al.*, 1998; Gandini, 2007)). Esta técnica é menos usada que as técnicas dorsais (Bassage II & Ross, 2011).

A introdução da agulha através do tendão extensor em vez de lateral ou medialmente ao mesmo não tem registo de contraindicações na prática clínica, todavia existem casos descritos de calcificação do mesmo após a elaboração da técnica dorsal-perpendicular (McIlwraith & Goodman, 1989). Gandini (2007) constatou que o meio de contraste administrado na articulação interfalângica distal pode sair pelo local onde estava inserida a agulha e, como tal, deve-se ter especial cuidado aquando da administração dos corticosteroides, pois a saída dos mesmos pode levar à calcificação das fibras dos tendões. Isto pode ser evitado através de um *flushing* de uma solução salina depois dos corticosteroides (Gandini, 2007).

2.6.2 Bursa do Navicular

São utilizadas agulhas espinhais com 18G ou 20G de calibre e 8,89cm de comprimento, podendo ser administrados 2 a 4 mililitros (Moyer *et al.*, 2007).

O acesso à articulação é feito entre os bulbos dos talões, proximalmente à banda coronária. A agulha é inserida até a ponta entrar em contacto com osso (Schumacher *et*

al., 2003). Para confirmar se a agulha está no local certo, para além de não existir a resistência à entrada do fármaco, pode ser realizada uma radiografia antes de se administrar o fármaco (Moyer *et al.*, 2007) – tal como exemplificado na imagem da radiográfica da ilustração 3.



Ilustração 3: Projeção Latero-Medial do MAD para confirmação a localização da agulha

O bloqueio desta região pode ajudar na exclusão de claudicações provocadas por dor na articulação interfalângica distal. Para tal, administra-se mepivacaína como anestésico e, decorridos dez minutos, caso a claudicação não se acentue, pode-se excluir que a origem da dor provenha da articulação interfalângica distal. Por outro lado, a observação de claudicação após 20 minutos já não constitui fator de exclusão para dor na articulação interfalângica distal (Schumacher *et al.*, 2003).

2.6.3 Articulação Interfalângica Proximal

Para a articulação interfalângica proximal, é utilizada uma agulha de 20G e 2,54cm a 3,81cm de comprimento e pode-se aplicar um volume de 8 a 10 mililitros para o bloqueio articular (Moyer *et al.*, 2007).

A efusão nesta articulação raramente está presente, mesmo em casos de claudicação severa (Bassage II & Ross, 2011).

Existem duas técnicas, a dorsal e a palmaro-proximal. Na primeira usa-se a eminência do aspeto disto-lateral da falange proximal como ponto de referência e dirige-se a agulha medial e paralelamente ao chão (Moyer *et al.*, 2007). A segunda técnica é realizada com o membro em flexão e é usada como ponto de orientação uma depressão em forma de “V”, formada pelo aspeto palmar da 1ª falange, que se encontra dorsalmente

a uma eminência associada à inserção do ligamento colateral com a 1ª falange, distalmente à falange medial e palmaro-distal à inserção do ramo lateral do tendão flexor digital superficial (Miller; *et al.*, 1996). A agulha é direcionada distomedialmente com um ângulo de 30° a partir do plano transversal (Bassage II & Ross, 2011).

Normalmente, a artrocentese para diagnóstico ou tratamento desta articulação é feita quando esta tem problemas de origem degenerativa, inflamatória ou traumática, os quais são bastante frequentes. (Miller *et al.*, 1996)

2.6.4 Articulação Metacarpofalângica / Boletto

As agulhas a usar nesta articulação variam entre os 20G e os 22G, devem ter 2,54cm de comprimento, e a quantidade de fármacos para realização de bloqueio varia entre os 8 e 12 mililitros (Moyer *et al.*, 2007).

Esta articulação é comumente afetada por doenças articulares e, consequentemente, a necessidade de proceder às infiltrações é frequente (Misheff & Stover, 1991). Existem três abordagens possíveis para esta articulação, dorsal, medial ou colateral ao sesamoide e lateral ou na depressão palmar/plantar. No que diz respeito à técnica dorsal, a colocação da agulha é realizada dorsalmente à capsula da articulação do boletto ou ligeiramente acima do espaço articular palpável. A agulha é colocada por baixo do bordo lateral do tendão extensor digital comum, em direção

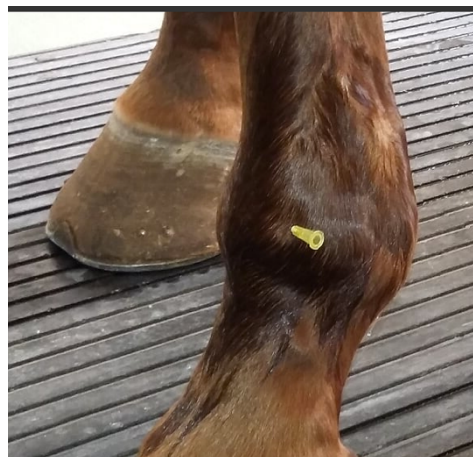


Ilustração 4: Inserção da agulha na articulação metacarpofalângica com a técnica dorsal (Foto original, 15/10/2016)

medial e paralela ao plano frontal da articulação (Moyer, *et al.*, 2007) – tal como se pode observar na ilustração 4, *supra*. A segunda técnica consiste na inserção da agulha palmaro-distal ao osso sesamoide proximal, entre a superfície medial e distal do ligamento sesamoide, usando a margem lateral do tendão flexor digital superficial como guia (VanPelt, 1962). Por último, a técnica lateral é a mais utilizada e é efetuada de forma percutânea através de uma depressão existente palmaro-proximal, quando o membro se encontra em extensão, porém também pode ser realizada com o membro em flexão (Bassage II & Ross, 2011).

2.6.5 Bainha Sinovial Digital

O acesso à bainha sinovial digital pode ser realizado por uma abordagem proximal ao ligamento anular da articulação do boleto, junto à face proximal dos sesamoides, ou entre o tendão digital flexor profundo e o ramo medial ou lateral do ramo do ligamento suspensor do boleto (Moyer *et al.*, 2007).

As agulhas apropriadas a este procedimento são as de 20G a 22G de calibre com 2,4cm de comprimento, sendo que o volume de fármaco injetado no bloqueio pode variar entre 8 e 12 mililitros (Moyer *et al.*, 2007).

2.6.6 Articulação Radiocárpica e Intercárpica

O carpo é composto por três articulações: radiocárpica, intercárpica e carpometacárpica, sendo que a mais distal apresenta uma menor probabilidade de ser a causa primária de claudicação (Rose & Frauenfelder, 1982).

Para aceder a esta articulação podem ser realizadas duas abordagens, uma dorsal e uma lateral. A técnica dorsal é realizada com o membro em flexão, localiza-se a articulação radio-carpal através da palpação da face medial do bordo distal do rádio e palpação do bordo proximal do osso radial do carpo. No caso da articulação intercárpica, localiza-se o bordo distal do osso radial do carpo e o aspeto medial do bordo proximal do terceiro osso do carpo (Moyer *et al.*, 2007) – como observado na ilustração 5.

Para executar a abordagem lateral à articulação rádio-carpal, deve-se palpar os tendões dos músculos *ulnaris lateralis* e extensor digital lateral na face palmar-lateral do membro, acima do carpo. Seguindo essas estruturas distalmente, há uma convergência na qual se forma um “V”. Distalmente ao “V” encontra-se uma pequena depressão, na qual a agulha deve ser inserida para realizar a infiltração. A infiltração da articulação intercárpica é realizada numa depressão distal, aproximadamente 2,5cm à depressão anteriormente referida (Moyer *et al.*, 2007).

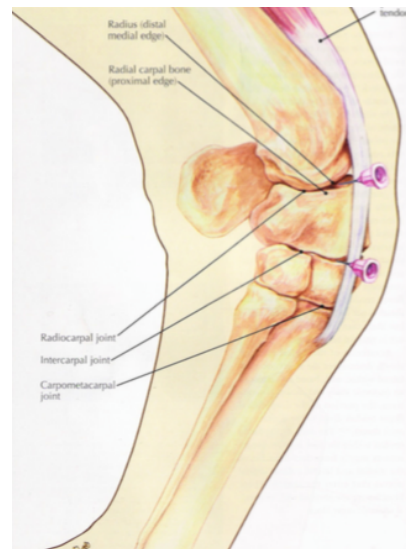


Ilustração 5: Inserção da agulha na articulação rádio-carpal e intercárpica (Moyer, *et al.*, 2007)

Quanto às agulhas utilizadas nestas articulações, são as de 20G e 22G de calibre e 2,54cm a 3,81cm de comprimento e podem ser administrado 7 a 10 mililitros em cada articulação do fármaco pretendido (Moyer *et al.*, 2007).

2.6.7 Articulação Tarsometatársica

As agulhas mais apropriadas para artrocentese desta articulação são as de 19G e as 20G de calibre e 3,81cm de comprimento, podendo ser administrados entre 3 a 5 mililitros para a realização do bloqueio (Moyer *et al.*, 2007).

O acesso a esta articulação é mais fácil através da face caudo-lateral do curvilhão. As referências anatómicas são a cabeça do quarto metacarpo e o bordo lateral do tendão flexor digital superficial. A agulha deve ser colocada com o bisel orientado para baixo e em direção à face dorso-medial do curvilhão, como é visível na ilustração 6 (Moyer *et al.*, 2007).



Ilustração 5: Inserção da agulha proximal ao bordo proximal da cabeça do quarto metatarso (Moyer *et al.*, 2007)

2.6.8 Articulação Intertársica

É uma técnica complicada em relação à anteriormente descrita, uma vez que coloca o operador em maior risco devido à sua abordagem medial. A agulha deve ser inserida na articulação entre a face plantar e face dorsal da porção distal do tarso e abaixo do bordo distal do tendão cuneano, na depressão em “T” formada pela junção da fusão do primeiro com o segundo osso do tarso e o terceiro osso do tarso com o osso central do tarso (Moyer *et al.*, 2007).

Existe outra técnica, a dorso-lateral, segundo Just *et al.* (2007), mais segura para o operador que a abordagem medial. Para além disso, nunca foi descrita a incapacidade de realizar esta abordagem devido à presença remodelação óssea na face dorso-lateral do tarso. São usados como pontos de referência, a tróclea lateral do talus e a extremidade proximal do quarto metatarso. Na aplicação desta técnica é bastante útil o uso de radiografia e ecografia (Just *et al.*, 2007).

Na primeira técnica relatada, as agulhas aconselhadas são de 23G a 25G de calibre e 1,58cm a 2,54cm de comprimento e o volume de fármaco que pode ser administrado no bloqueio varia entre 3 a 5 mililitros (Moyer *et al.*, 2007). No caso da segunda abordagem, a agulha utilizada foi de 20G de calibre e a quantidade de fármaco administrada é de 5 mililitros. (Just *et al.*, 2007)

A infiltração desta articulação é comum, de forma a diagnosticar e tratar a osteoartrite, na medida em que é uma das articulações mais afetadas por esta doença articular. (Just *et al.*, 2007)

2.6.9 Articulação Tibiotársica

A abordagem a esta articulação pode ser feita pela face medial ou lateral da veia safena, uma vez que esta atravessa verticalmente a articulação, e passa aproximadamente entre 2,5cm a 4cm distalmente ao maléolo medial da tíbia (Moyer *et al.*, 2007).

Nesta técnica são usadas agulhas de 20G de calibre e 1,5cm de comprimento. A quantidade administrada no bloqueio pode variar de 10 a 20 mililitros (Moyer *et al.*, 2007).

2.7 Fármacos utilizados nas estruturas sinoviais

Estudos recentes sugerem que 60% das claudicações estão relacionadas com osteoartrite (McIlwraith, 2011), sendo desta forma necessário avanços nos tratamentos médicos e cirúrgicos.

Um dos principais objetivos do tratamento das lesões articulares de origem traumática é tratar a articulação o mais rapidamente possível para esta voltar ao normal, de forma a prevenir e reduzir a osteoartrite (McIlwraith, 2008). Em suma, é necessário reduzir a dor, diminuir a inflamação e a degeneração articular, a fim de minimizar a claudicação (McIlwraith, 2015).

No tratamento médico podem ser adotadas várias abordagens como a administração sistêmica de AINES, administração intra-articular de corticosteroides, ácido hialorónico, glicosaminoglicanos polissulfatados, e proteoglicanos. Podem ainda ser feitos tratamentos, como tiludronato, suplementos orais com sulfato de condroitina, glicosaminoglicanos e terapias biológicas para inibição de metaloproteinases, ou inibição da interleucina-1, administração de células mesenquimatosas, terapia com calcitonina e sinovectomia por radiação (McIlwraith, 2015; McIlwraith, 2011; McIlwraith, 2008).

O tratamento mais indicado para cada caso deve ter em consideração os dados obtidos através da história clínica, exame locomotor e eventuais exames complementares, a duração, progressão e gravidade da doença e a resposta a tratamentos previamente implementados (Carter & Dabareiner, 2006; Carter, 2009)). Deve-se ainda ter em conta a disciplina equestre praticada pelo cavalo e a experiência do próprio médico veterinário (Ferris, *et. al*, 2011).

De seguida serão referidos alguns destes tratamentos, dando-se mais ênfase aos que apresentam uma maior relevância tendo em conta o tema desta dissertação.

2.7.1 Corticosteroides

Os glucocorticoides são um potente anti-inflamatório que suprime a resposta imunitária (Mccarty, 1989). Ligam-se a recetores celulares e entram no núcleo da célula, modulando a expressão do gene alvo. Os recetores estão presentes nos neutrófilos, linfócitos, monócitos e eosinófilos, e também podem interferir no efeito dos glucocorticoides (Axelrod, 1993). Os glucocorticoides inibem uma proteína designada NF-kB, ao provocarem um aumento da proteína específica que a bloqueia. Uma vez que a proteína NF-kB está relacionada com a produção de citocinas inflamatórias, ao inibir esta proteína, consequentemente há uma diminuição da inflamação (Boumpas & Wilder, 2001).

A inibição da produção da prostaglandina é a principal ação dos corticosteroides na cascata inflamatória (Axelrod, 1993). Esta inibição ocorre no início da inflamação, através da inibição da fosfolipase A2, por via de uma proteína denominada lipocortina (Di Rosa, 1985). A lipocortina inibe a fosfolipase A2, impedindo a hidrólise fosfolipídica. Sem esta hidrólise, não há mobilização de ácido araquidónico da membrana fosfolipídica. No processo inflamatório, o ácido araquidónico é oxidado pela cicloxigenase – 2 (COX – 2) e lipoxigenase, originando eicosanóides, mediadores pró-inflamatórios, como

esquematizado na ilustração 7. Sem haver ácido araquidónico disponível, não há libertação destes mediadores inflamatórios. Os corticosteroides inibem ainda a IL -1, que é um dos mediadores inflamatórios mais importantes na degradação da cartilagem, e diminuem a concentração do fator de necrose tumoral (Laufer *et al.*, 2002).

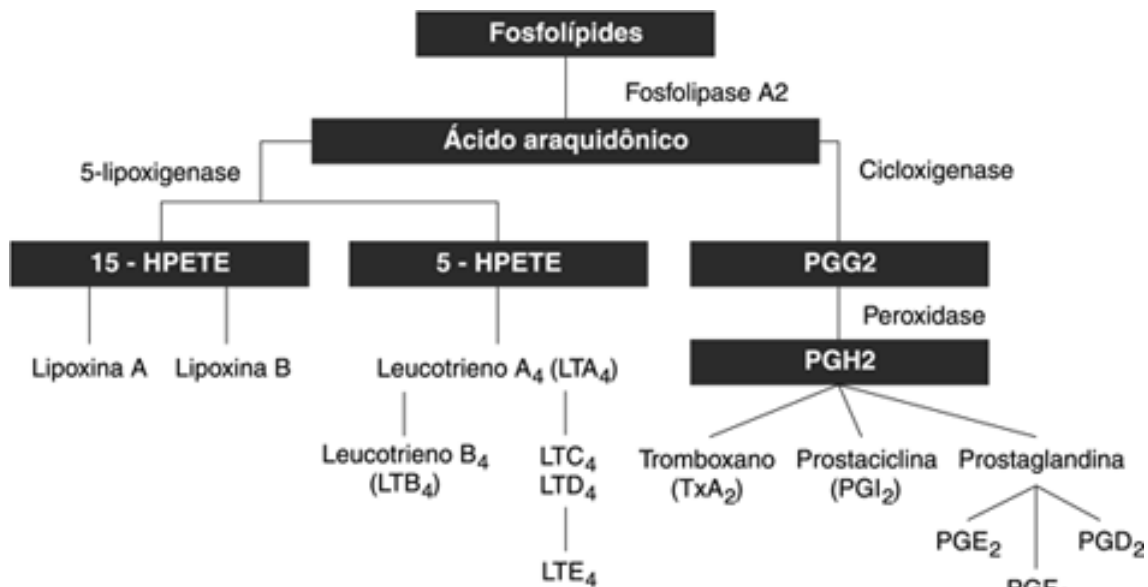


Ilustração 6: Esquema das vias do ácido araquidónico induzido pela fosfolipase A2 e locais onde os glucocorticoides e AINES atuam. Na via da cicloxigenase, onde mais frequentemente a COX-2 transforma o ácido araquidónico em PGG₂. O que permite a enzima PGP₂ converter-se em PGH₂, resultando em radicais tóxicos de oxigénio instáveis e em moléculas inflamatórias. Por outro lado, o ácido araquidónico também pode ser convertido por via lipoxigenase (Giorgi, n.d)

A indicação mais comum para o uso de corticosteroides, segundo Clegg (2012) são as sinovites, principalmente em cavalos de competição, pois é fundamental uma resolução rápida afim de regressarem aos treinos (Clegg, 2012).

Contudo, o uso de corticosteroides apresenta alguns riscos, nomeadamente no que diz respeito ao metabolismo da cartilagem. Alguns estudos demonstraram que os corticosteroides promovem a diminuição e/ou supressão de proteoglicanos (Caron *et al.*, 2012). Para além disto, a utilização exagerada ou uso de doses altas de corticosteroides pode levar a uma degradação acelerada da cartilagem. Desta forma existe uma preocupação quanto à sua utilização (Caron, 2005).

A dose administrada em determinada estrutura sinovial depende do número de estruturas afetadas que requerem tratamento, da efusão e gravidade de inflamação existente e de outras variáveis clínicas (Frisbie, 2000).

O tempo de semi-vida dos corticosteroides na articulação é relativamente curto, contudo pode variar (Derendorf *et al.*, 1986). Por exemplo, o tempo de semi-vida da

metilprednisolona é superior a um mês (Autefage *et al.*, 1986). Essa variação para além de depender do corticosteroide utilizado também varia com a taxa de hidrólise que o fármaco sofre na articulação (Caron, 2005).

Os três corticosteroides mais usados em administrações intrassinoviais são a triamcinolona, metilprednisolona e betametasona (McIlwraith 2011; McIlwraith, 2008). Serão estes os fármacos abordados daqui em diante no presente trabalho.

Contudo existem outros corticosteroides, como o acetato de isoflupredona, flumetasona e dexametasona (Capolongo *et al.*, 2013; Harkins *et al.*, 1993).

A) Betametasona (BTM)

A betametasona é um corticosteroide de ação intermédia a longa (Goodrich & Nixon, 2006).

Num estudo, avaliou-se a administração de uma dose de 15mg de betametasona na articulação intercárpica e a prática de exercício físico. Conclui-se que nenhum dos dois apresentava efeitos secundários (Foland, 1994)).

Apesar do estudo referido anteriormente mostrar efeitos benéficos para a articulação, estudos *in vitro* sugerem que a betametasona tem efeitos prejudiciais, uma vez que suprime a síntese de proteoglicanos, quando administrada em doses baixas a médias (Frean *et al.*, 2002).

B) Triamcinolona (TA)

A triamcinolona é um corticosteroide de duração média. Uma dose de 6mg a 12mg (tabela 2) é suficiente para ter ação anti-inflamatória (Goodrich & Nixon, 2006), porém pode ser dada uma dose de até 40mg (Bathe, 2007). O uso deste fármaco reduz o grau de claudicação pois diminui a sinovite e parte da lesão na cartilagem (Frisbie *et al.*, 1997). A triamcinolona tem ainda efeitos benéficos no líquido sinovial, membrana sinovial e nos parâmetros morfológicos da cartilagem articular (Kawcak, 2012).

Outros estudos *in vivo* menos recentes, indicam que a triamcinolona inibe muitas das moléculas prejudiciais que resultam da inflamação, não existindo efeitos negativos na transcrição dos genes da matriz extracelular (Richardson & Dodge, 2003), com duas administrações de 12mg com um intervalo de duas semanas (Goodrich & Nixon, 2006).

Estas características anteriormente referidas levam a que a triamcinolona seja o corticosteroide com mais efeitos benéficos quanto ao metabolismo da cartilagem, quando comparado com os outros glucocorticoides (Grauw et al., 2016).

Contudo, estudos *in vitro* mostram que a triamcinolona também tem efeitos prejudiciais na articulação (Ferris et al., 2011; McIlwraith, 2010).

C) Metilprednisolona (MPA)

O uso de metilprednisolona tem sido controverso na prática clínica. Apesar de os estudos *in vitro* e *in vivo* terem demonstrado sinais de diminuição de inflamação articular (Yates et al., 2006; Frisbie et al., 1998), como a diminuição da concentração de prostaglandina e do líquido sinovial (McIlwraith, 2011), também já foi demonstrado em vários estudos que esta também tem efeitos negativos na articulação (Kawcak, 2012; Ferris et al., 2011;).

Os efeitos prejudiciais provocados na cartilagem articular incluem necrose dos condrócitos, diminuição da síntese de proteoglicanos, diminuição da síntese de colagénio pelos condrócitos, diminuição do colagénio e aumento da quantidade de água na matriz extracelular da cartilagem (Hackett, 1982; Chunekamrai et al., 1989; Trotter et al., 1991). No que diz respeito às alterações histológicas e biomecânicas existe uma redução significativa dos níveis de proteoglicanos e colagénio na matriz da cartilagem articular (Murray et al., 1998; Trotter et al., 1991; Chunekamrai et al., 1989).

Estudos comprovaram que a degradação da cartilagem articular, de facto, ocorre. Efeitos negativos foram reportados com o uso de doses elevadas, 100mg, (Chunekamrai et al., 1989) em articulações normais ou em articulações com osteoartrite induzida experimentalmente. Adicionalmente, alguns clínicos relatam que os efeitos negativos também ocorrem quando são usadas doses mais baixas (Dechant et al., 2003).

Em alguns casos, o tratamento tem que ser repetido quatro a oito semanas depois da primeira administração intrassinovial se apenas existir uma resposta parcial. Posteriormente, o tratamento pode ser repetido alguns meses depois com o regresso da claudicação (Clegg, 2012).

D) Uso de Triamcinolona vs. Metilprednisolona

Estudos referem que na clínica de equinos, a maioria dos casos de osteoartrite em articulações de alta mobilidade - carpo, boleto e articulação interfalângica distal,

aproximadamente 77%, responde ao uso de TA (Ferris *et al.*, 2011). Os mesmos estudos referem ainda que a MPA é o segundo corticosteroide mais utilizado, tendo sido utilizada em 25,7% dos casos estudados (McIlwraith, 2015). Já nas articulações de baixa mobilidade, como as articulações intertársicas proximal e distal, articulação tarsometatarsica e articulação interfalângica proximal existe uma resposta favorável ao tratamento com MPA em aproximadamente 73% dos casos (McIlwraith, 2015 ; McIlwraith, 2013; Clegg, 2012).

Corticosteroide	Dose (mg)	Dose máxima recomendada (mg)	Tempo de ação
Betametasona	3 - 18	30	Médio a Longo
Metilprednisolona	40 - 120	200	Longo
Triamcinolona	6 - 18	18	Médio

Tabela 2: Dose e tempo de ação dos corticosteroides mais utilizados, segundo Caron (2005)

2.7.2 Ácido Hialurónico (HA)

O ácido hialurónico é um glicosaminoglicano não sulfatado, composto por ácido D-glurónico e N-acetil de glucosamina (Goodrich & Nixon, 2006; Caron, 2005).

O ácido hialurónico interage com os recetores de CD44 que regulam a proliferação celular, a migração e a expressão genética (Kawcak, 2011).

O HA tem um efeito analgésico moderado e anti-inflamatório (Howard & McIlwraith, 1996) protegendo a cartilagem contra as interleucinas-1 que sintetizam prostaglandina e inibindo os radicais livres (Lynch *et al.*, 1998; Clegg *et al.*, 1998). O seu uso atempado em articulações com sinais iniciais de osteoartrite promove uma resposta protetora da sinóvia ao processo inflamatório que se está a desenvolver na articulação (McIlwraith, 2008).

Estudos recentes realizados no modelo equino mostram que a realização de três tratamentos com uma dose de 20mg de HA (tabela 3), com intervalos de sete dias, levam a uma diminuição da neovascularização e fibrose da membrana sinovial e a uma menor fibrilação da cartilagem articular (McIlwraith, 2015; Frisbie *et al.*, 2009).

Alguns estudos referem que o peso molecular do HA influencia a forma como este atua (Richardson & Loinaz, 2007). Contudo, há outros estudos que se demonstram não

existir diferença na resposta à administração de moléculas de baixo ou alto peso molecular (Kawcak, 2011); .

O HA foi testado para administração endovenosa. No estudo realizado, uma dose de 40mg foi administrada três vezes. No dia 72, existia uma redução de prostaglandina E no líquido sinovial, uma diminuição da neovascularização da membrana sinovial, bem como uma diminuição do grau de claudicação. O HA administrado por via endovenosa tem uma ação de curta duração no tratamento de osteoartrite (Kawcak *et al.*, 1997).

Nome Comercial	Concentração (mg/ml)	Peso Molecular	Dose (mg)
Hylartin – V	10	$3,5 \times 10^6$	20
Hyvisc	11	$2,1 \times 10^6$	20
HY – 50	17	$7,5 \times 10^5$	51
Equoron	5	$1,5 - 2 \times 10^6$	10
Equiflex	5	1×10^6	10
Synacid	10	$4 - 7 \times 10^5$	50
Hylovet (Hylovet 20)	10	3×10^5	20

Tabela 3: Dose dos ácidos hialurônico mais comercializados uso em clínica de equinos e respectiva concentração e peso molecular, segundo Goodrich & Nixon (2006)

2.7.3 Glicosaminoglicanos Polissulfatados (PSGAG)

Os glicosaminoglicanos polissulfatados são polissacarídeos polissulfatados (McIlwraith, 2011). São agentes condroprotetores, usados para prevenir ou regredir lesões na cartilagem, porém, o seu mecanismo de ação ainda não é bem conhecido. (Goodrich & Nixon, 2006)

Enquanto nos estudos *in vitro*, os PSGAG demonstram estimular a síntese de proteoglicanos, aumentar a produção de colagénio e glicosaminoglicanos, diminuir a libertação de PGE_2 (Frean & Less, 2002; Frean *et al.*, 2002; Glade, 1990), nos estudos *in vivo* têm sido obtidos resultados variáveis (Barr *et al.*, 1994).

Estudos realizados com uma população controlo e uma população submetida a três tratamentos intra-articulares com uma dose de 250mg de PSGAG (Frisbie *et al.*, 2009), demonstraram existir uma diminuição significativa da efusão sinovial, neovascularização da membrana sinovial e fibrose, e uma tendência para haver menor

fibrilação da cartilagem articular nos animais tratados com os PSGAG, quando comparados com a população tratada com o placebo. Relativamente à comparação dos tratamentos com PSGAG ou HA, verificou-se que o HA é mais eficaz na redução da fibrilação articular, redução mais evidente quando é feito tratamento composto por três administrações de 20mg de HA. Pelo contrário, o tratamento com PSGAG é mais eficaz na redução da efusão sinovial (McIlwraith, 2015).

Para além da administração intra-articular, os PSGAG também podem ser administrados por via intramuscular. Apesar de demonstrarem ser eficazes na inibição de enzimas que degradam a cartilagem quando administrados no músculo (Burba, *et al.*, 1993), ainda não se conseguiu determinar o seu tempo de ação (McIlwraith, 2011).

Apesar dos efeitos benéficos acima descritos, o uso de PSGAG também pode ter alguns problemas associados. Os PSGAG podem potenciar a infeção, como tal devem ser usados em associação com antibióticos, nomeadamente antibióticos aminoglicosídeos, como ampicacina (125mg) e a gentamicina (100mg) (Kawcak, 2012). Segundo, Ferris *et al.*, (2011) 29,7% dos casos em que são usados PSGAG é feito tratamento intra-articular com antibiótico após a infiltração. (Ferris *et al.*, 2011). Para além da possibilidade de infeções secundárias/iatrogénicas, o uso de PSGAG pode causar complicações em animais com história de hemorragias, choque e hipersensibilidade, devido à sua interação com a heparina. (Richardson & Loinaz, 2007)

2.7.4 Proteoglicanos

Os proteoglicanos são combinações de hialuronato de sódio (12,5mg), condroitina sulfato de sódio (250mg) e n-acetil-D-glucosamina (250mg)(Kawcak, 2012) . Em outros estudos é descrito o uso de combinações diferentes com estes compostos (Frisbie *et al.*, 2013).

O uso de proteoglicanos já foram testados em modelos com fragmentos osteocondrais. Observou-se uma diminuição do grau de claudicação, com uma melhoria de 30% (Frisbie *et al.*, 2013) e diminuição dos sinais radiográficos de proliferação óssea (Kawcak, 2012). Verifica-se ainda uma diminuição de grande parte da lesão articular (Frisbie *et al.*, 2009). Para além disto, também não se observaram efeitos negativos nos parâmetros fisiológicos do líquido sinovial (Kawcak & McIlwraith, 2011). Alguns autores sugerem que o uso destas combinações quando administradas

intrassinovialmente, pode ser mais vantajosa que o uso isolado de HA (Frisbie *et al.*, 2013).

2.7.5 Combinações

O uso de ácido hialurônico associado a corticosteroides é bastante comum. Existe a percepção que esta combinação é vantajosa porque o HA protege a cartilagem das alterações que os corticosteroides possam provocar, nomeadamente a metilprednisolona (McIlwraith, 2011). Alguns estudos *in vitro* sugerem que isto possa ser verdade (Doyle, *et al.*, 2006), outros demonstram que o uso de HA não diminui os efeitos prejudiciais do uso de MPA mas que pode ser benéfico quando usado em associação com a TA ou a BTM. Contudo ainda não há provas científicas conclusivas (McIlwraith, 2010a). Está descrito o uso da combinação de HA e TA na articulação intertársica distal com 20mg de HA e 6 a 9 mg de TA e no osso navicular 10 mg de HA e 6 mg de TA. O uso desta combinação foi feito em associação com a administração intra-articular de amicacina (Carter, 2009).

Estudos demonstraram que a combinação de TA e HA seria eficaz no alívio de sinais de artrite não infecciosa e sinovite. Contudo, num estudo mais recente o uso da associação de TA e HA não teve benefícios na população testada e poucos cavalos responderam favoravelmente num curto espaço de tempo ao uso desta associação. Os autores deste trabalho sugeriram que uma possível causa para estes resultados inesperados estaria relacionada com os próprios animais. Segundo os autores, a idade avançada da população estudada seria um fator negativo para se obter uma resposta positiva ao tratamento (Grauw *et al.*, 2016).

Existem estudos realizados *in vitro* nos quais ficou demonstrada a existência de sinergia entre o HA e os corticosteroides quando usados em associação. Tal resulta na possibilidade de usar menores doses de corticosteroides em cada tratamento. A associação de corticosteroides e HA ou o uso combinado de vários corticosteroides têm ainda a vantagem de promover um maior tempo de ação na articulação, principalmente em articulações de alta mobilidade, do que quando se usa um corticosteroide isolado (Goodrich, 2011).

Quanto ao uso de PSGAG em associação com corticosteroides, segundo estudos não publicados, não é vantajoso. O uso de TA em associação com PSGAG, tem piores resultados do que o uso individual de TA ou PSGAG (McIlwraith, 2015a).

A combinação de HA com PSGAG também é feita em casos de doenças articulares crônicas, o que tem demonstrado ser benéfico quando administrado uma vez por semana, durante três semanas (Ferris *et al.*, 2011).

Outra combinação possível é a associação de mepivacaína com TA, HA ou amicacina. Esta associação pode ser usada para diagnóstico e tratamento em simultâneo, diminuindo assim o número de injeções e o risco que lhes está associado (Bolt *et al.*, 2008), bem como diminui os efeitos negativos que a mepivacaína tem quando utilizada sozinha, esta tem efeito tóxico sobre os condrócitos, principalmente na presença de lipopolissacarídeos (Bassage II & Ross, 2011).

A administração intra-muscular de polissulfato de pentosano, um polissacarídeo polissulfatado, em associação com a administração intra-articular de HA e um corticosteroide pode otimizar o tratamento de todos os graus de osteoartrite. Porém é necessário fazer novos estudos, de forma a perceber melhor a dose mais indicada e os efeitos que o polissulfato de pentosano, possa ter. (Kramer *et al.*, 2014)

2.7.6 Outras Terapias

Têm havido um interesse crescente nas terapias com produtos biológicos, o que é comprovado pelo número crescente de estudos feitos com estas “novas” terapias.

A) Soro condicionado autólogo (IRAP)

O soro condicionado autólogo (IRAP) contém o antagonista do recetor da interleucina-1 (IL-1ra) (McIlwraith, 2015b). Recentemente foi desenvolvido um novo produto, o IRAP II, cujos princípios de ação se baseiam-se nos do IRAP original mas apresenta uma menor quantidade de fator de necrose tumoral-alfa e tem quatro vezes mais IL-1ra (McIlwraith, 2013). Este pode ser útil no tratamento condições articulares e lesões nos tecidos moles associados às articulações, como lesões no ligamento colateral da articulação interfalângica distal (Bathe, 2012). Estudos mostram que um total de três tratamentos com uma semana de intervalo entre cada, resulta numa melhoria do grau de claudicação e diminuição da inflamação da membrana sinovial (McIlwraith, 2015b). Por exemplo, nas articulações do carpo ou na interfalângica distal está recomendado o uso de seis mililitros de IRAP (MacIlwraith, 2013).

Enquanto alguns autores defendem que o IRAP não é tão eficaz como os corticosteroides (Bathe, 2012) na redução da reação inflamatória intra-articular, outros

referem que o seu uso é benéfico em articulações não responsivas ao tratamento com TA e HA (McIlwraith, 2013). Independentemente da eficácia no controlo da cascata inflamatória, uma das grandes vantagens do uso do IRAP é que este não é considerado doping (MacIlwraith, 2013).

B) Plasma rico em plaquetas (PRP)

O plasma rico em plaquetas (PRP) também pode ser usado por via intra-articular. Alguns estudos sugerem que os efeitos catabólicos provocados na articulação são mínimos e o efeito anabólico incerto que contribuem para o fator de crescimento (Textor *et al.*, 2013). Por exemplo, Bathe (2012) refere usar frequentemente PRP em articulações mais afetadas por pretender que ocorra este efeito anabólico. Contudo, é necessário realizar mais estudos para se concluir se existe efeito terapêutico benéfico no uso de PRP's em doenças articulares (Bathe, 2012).

C) Células mesenquimatosas

As células mesenquimatosas são utilizadas pela sua capacidade de diferenciação e afinidade para com os tecidos lesionados, localizando estruturas lesionadas e auxiliando no seu processo de regeneração, nomeadamente cartilagem, meniscos e ligamentos. Porém, o seu uso é apenas vantajoso no caso de processos regenerativos prolongados, crónicos e não em casos agudos como sinovites ou capsulites traumáticas (McIlwraith, 2013).

D) Stanozolol

O stanozolol é um derivado sintético da testosterona com propriedades anabólicas e/ou atividades androgénicas. O stanozolol demonstrou ter efeitos *in vitro* na regulação da proliferação de osteoblastos e síntese de colagénio. Para além do aumento da produção de colagénio e de outros elementos fundamentais para a matriz da cartilagem, também estimula o crescimento tecido da cartilagem. Segundo Spadari *et al.* (2015) o stanozolol, quando administrado semanalmente numa dose de cinco miligramas por articulação, pode ser usado sem efeitos adversos graves. No estudo realizado foi demonstrado que o fármaco reduz significativamente a gravidade da claudicação, da dor articular e melhora a resposta aos testes de flexão. A melhoria do grau de claudicação foi visível em casos

agudos e crónicos, podendo o stanozolol ser uma opção para cavalos atléticos com uma longa carreira a percorrer que sofram de osteoartrite (Spadari *et al.*, 2015).

E) Tiludronato

O tiludronato atua na apoptose dos osteoclastos, o que é vantajoso no tratamento da doença do navicular e osteoartrite. Tendo já demonstrado efeitos quando administrado por via sistémica, causa uma diminuição dos sinais de dor. Quando administrado por via intra-articular em altas doses (50mg) parece não afetar negativamente a cartilagem ou a membrana sinovial, contudo são necessários mais estudos e com uma maior amostra de cavalos para o confirmar. No que diz respeito à administração em baixas doses (0,017mg), não parece ter influência nos parâmetros fisiológicos da saúde articular (Duesterdieck-zellmer *et al.*, 2014).

F) Opióides

Alguns estudos indicam que o uso de opióides em doenças ortopédicas em equinos, sobretudo no tratamento da dor articular, é promissor. A morfina tem um efeito analgésico de longa duração, quando comparado com a ropivacaína. O seu uso mostrou ter efeitos na diminuição da claudicação, da efusão da articulação, da dor e dos mediadores inflamatórios no líquido sinovial, em modelos de artrite usados nos estudos. Contudo não foram detetados efeitos ao nível dos biomarcadores do metabolismo da cartilagem articular, pelo que é necessária a realização de mais estudos (Weeren, 2012).

G) Bufexamac

O Bufexamac é um anti-inflamatório não esteroide que pode ser administrado por via intra-articular quando numa concentração de 2%. Um estudo recente sugere que uma dose de 20mg a 100mg é segura e pode ser benéfica no tratamento de sinovites e capsulites associadas a artrites traumáticas (Sankari *et al.*, 2001).

H) Ozono

O ozono possui um efeito analgésico e anti-inflamatório (Hidalgo y Torres, 2013). A quantidade necessária para tratamento varia consoante o paciente e o tamanho da articulação, mas pode variar de 1ml a 10ml. O número de tratamentos é influenciado pela evolução ao longo do mesmo, contudo podem ser realizados dois tratamentos por semana

(Schwartz y Martínez, 2012). Todavia, são necessários novos estudos, a fim de se entender mais os efeitos do ozono.

2.8 Complicações possíveis associadas a administração intrassinovial

São algumas as complicações que podem surgir depois da administração intrassinoviais de fármacos, tais como a laminite, reação aguda (flare reactions), artrite séptica, metaplasia óssea e artropatia por esteroides (Harkins *et al.*, 1993). Algumas destas complicações são de seguida especificadas.

2.8.1 Laminite

A laminite é uma doença complexa que ainda não está totalmente compreendida. Afeta principalmente a epiderme sensitiva e as lâminas dérmicas da parede interna do casco. Geralmente, resulta de uma falha biomecânica, com eventual rotação e afundamento da falange distal (Engiles, 2014).

Os corticosteroides podem levar ao desenvolvimento de laminites por diversos mecanismos, nomeadamente pela diminuição da perfusão das lâminas dérmicas ou por provocarem alterações no metabolismo da insulina.

Estas duas alterações causam uma diminuição do oxigénio e glucose fornecidos às células das lâminas e provavelmente influenciam o normal decorrer da apoptose no epitélio basal das mesmas (Divers, 2011).

Existem estudos nos quais foram administrados corticosteroides que referem a ocorrência apenas três casos de laminite em dois mil casos (0,15%), tendo estes ocorrido em pôneis. Este estudo demonstra que a probabilidade de ocorrer é bastante diminuta (Bathe, 2012).

Contudo o risco de ocorrência de laminite é maior quando se usam doses elevadas de corticosteroides em cavalos que estão a fazer tratamentos em várias articulações, mas também quando se excede determinadas doses, por exemplo 80mg a 100mg de MPA (Clegg, 2012).

No passado, existia a preocupação de que o uso de doses combinadas de 18mg de TA poderia aumentar a hipótese de ocorrência de laminites (Genovese, 1983), porém estudos recentes sugerem que administrando até 40 mg não existe risco de desenvolvimento de laminite (Bathe, 2007). Não obstante, deve-se ter cuidados na

utilização de TA em cavalos mais velhos e que possam ter Síndrome de Cushing subclínico (Kawcak, 2012). Também é necessário ter o mesmo cuidado na utilização dos outros corticosteroides, principalmente em cavalos gordos ou obesos, com tendência para desenvolver Síndrome Metabólico (Clegg, 2012).

O exame radiográfico deve ser utilizado como auxílio ao diagnóstico, que normalmente é feito com base nos sinais clínicos, mas também para saber qual a terapia mais adequada e o prognóstico (Dyson, 2011).

O tratamento desta doença passa por colocar gelo no casco, implementar uma dieta apropriada e promover exercício regular, mas de baixa intensidade, como andar a passo. Atualmente, a terapia com genes já é uma opção apesar de ainda não ser comumente realizada no dia-a-dia. Nos casos em que nenhuma das abordagens terapêuticas é possível, é necessário proceder-se à eutanásia (Engiles, 2014).

2.8.2 Reações agudas (*flare reactions*)

Após administração intrassinovial pode ocorrer um processo inflamatório, caracterizado por dor, inchaço, calor no local de injeção e claudicação inexistente ou ligeira, que pode aparecer horas depois do tratamento e durar entre dias a semanas (Moyer *et al.*, 2007; Harkins *et al.*, 1993).

As reações agudas de hipersensibilidade à administração intrassinovial podem ser causada por uma sinovite química como resposta ao tratamento, hemorragia excessiva na articulação derivada punção da agulha, contaminação por pelos ou detritos de tecidos, ou por mediadores inflamatórios dos leucócitos, no caso de terapias biológicas, como por exemplo os PRP's (Adams, 2012).

Estas são reações agudas não são comuns e podem ser diferenciadas da artrite séptica pelo tempo que ocorre após o tratamento, pelo grau de claudicação e pelas alterações do líquido sinovial (Adams, 2012).

Normalmente resolvem-se rapidamente e geralmente de forma espontânea, ao contrário da artrite séptica. (Adams, 2012)

Afim de evitar esta reação pode-se, eventualmente, num cavalo com historial de reação aguda, optar pela administração sistémica, de por exemplo, fenilbutazona (2,2 mg/Kg, SID), após administração intrassinovial de corticosteroides, durante uma semana (Dyson & Ross, 2011).

Porém pode ser realizada a administração de anestésico por via intra-articular, a fim de aliviar a dor severa. Se a dor persistir pode ser sinal de que se está a desenvolver uma artrite séptica (Harkins *et al.*, 1993).

2.8.3 Artrite Séptica

Esta é umas das complicações que pode desenvolver-se alguns dias após a realização da artrocentese (Caron, 2005). Consiste numa infeção ativa da articulação que pode causar uma rápida destruição da cartilagem articular e perda irreversível da função da articulação (Adams *et al.*, 2010). Como tal, deve-se ter em atenção o aparecimento de sinais clínicos como efusão sinovial e claudicação marcada (Caron, 2005).

Quando tal acontece está recomendado realizar uma cultura e citologia do líquido sinovial, para identificar o agente infeccioso, sendo o *Staphylococcus aureus* o agente mais comum em artrites sépticas iatrogénicas (Caron, 2005). As alterações citológicas presentes numa artrite séptica são o aumento do número de leucócitos, que na sua maioria são neutrófilos, mais de 80%, perda de viscosidade, presença de bactérias intracelulares e aumento da turvação do líquido sinovial (Bubenik, 2015). É importante referir que a cultura do líquido sinovial é confirmatória, porém por vezes o resultado pode ser negativo (Caron, n.d.).

O tratamento inicial passa por lavagem articular com agulhas, porém a lavagem por artroscopia é o mais recomendado, principalmente em casos mais complicados que não respondam à primeira técnica ou em casos de recontaminação. Pode ser necessário realizar mais que uma lavagem, tomando como base para a decisão os parâmetros da citologia e a sintomatologia clínica – caso não exista uma melhoria no grau de claudicação ou os leucócitos continuem aumentados, deve ser feita uma nova lavagem, e reavaliar após 48 a 72 horas (Caron, n.d.).

Após a lavagem articular deve ser colocado antibiótico na articulação, podendo ser usada amicacina (250mg), a mais utilizada, gentamicina (500mg), cefazolina (500mg), ou ceftiofur (500mg) (Bertone & Cohen, 2011).

Também deverá ser implementada uma antibioterapia sistémica com antibióticos de largo espectro administrados por via endovenosa, com uma duração mínima de cinco a sete dias, seguida de administração oral por mais duas semanas (Murray, 2013).

Para além do referido, deve ainda ser feita maneio da dor com anti-inflamatórios não esteroides, de forma a providenciar maior conforto e evitar uma sobrecarga dos outros

membros, prevenindo assim a ocorrência de outras consequências como as laminites (Caron, n.d.).

O exercício físico deve ser restrito, sendo que os equinos devem permanecer estabulados até à eliminação da infeção. Devem ser feitos passeios a passo, quando o cavalo estiver confortável, aumentando-se gradualmente a duração, e a progressão do exercício dependendo da gravidade da situação (Murray, 2013).

Uma das formas de diminuir a probabilidade de artrite séptica é diminuir o número de artrocenteses, como tal alguns autores por norma bloqueiam e tratam uma articulação ao mesmo tempo (Bertone, 2011).

2.9 Doping e administrações intrassinoviais

Dos corticosteroides estudados, a BTM é a que tem semi-vida mais curta. Pode ser identificada no plasma sanguíneo até às 96 horas e na urina até às 120 horas após administração. No entanto, para provas é dada uma janela de sete dias, pois é importante ter em consideração que a fórmula do fármaco, a dose, a articulação e a frequência dos tratamentos influenciam o tempo de deteção. Para além do referido anteriormente, também se deve ter em conta a condição física do cavalo, porque a taxa de absorção sistémica e o volume de distribuição e eliminação deste e de outros glucocorticoides difere entre cavalos atletas e cavalos mais sedentários (Menendez *et al.*, 2015).

No que diz respeito à semi-vida da TA, no plasma é de sete dias e na urina oito dias quando administrada uma dose de 9mg. Já no líquido sinovial, a triamcinolona pode ser detetada até mais tarde, podendo ser até aos 21 dias após a administração (Knych *et al.*, 2013).

Quanto à MPA, de acordo com vários estudos, a concentração encontrada no plasma é baixa, dependendo da dose administrada, mas também da articulação em que foi administrada e o número de articulações tratadas. A MPA encontra-se fora dos valores aceites em prova, em média até aos sete dias, porém deve-se ter em consideração o que foi anteriormente referido, pois já houve casos em que foi detetada aos 13 dias. A análise de urina é o teste de eleição para deteção de doping de todos os corticosteroides, sendo que podem ser encontrados vestígios de MPA até aos 21 dias. Já no que diz respeito à concentração de MPA no líquido sinovial, esta pode ser detetada em média dos 4,8 – 39 dias pós-administração, porém existem casos em que foi identificada aos 70 dias. Esta

diferença entre os dias de detecção na urina e plasma para o líquido sinovial sugere que as duas primeiras nada têm a ver com o efeito do fármaco na articulação (Knych & Mckemie, 2009).

É importante salientar que a dexametasona tem um tempo de eliminação inferior em comparação com os três corticosteroides mais utilizados, sendo detetada na urina entre as 12 e as 48 horas e no plasma das 48 horas às 96 horas pós-administração. Todavia, esta diferença pode dever-se às diferentes doses usadas na colheita de uma e de outra (Capolongo *et al.*, 2013).

No que diz respeito ao HA este não é considerado doping, podendo ser administrado antes das provas, bem como o IRAP, os PRP's, as células mesenquimatosas e o ozono.

2.10 Justificação do trabalho

Uma das principais causas de claudicação são as doenças sinoviais e as administrações intrassinoviais são um procedimento frequente, tanto em cavalos de competição, como de lazer. Torna-se assim importante estudar este tipo de administração.

2.11 Objetivo do trabalho

O objetivo deste trabalho é o estudo de uma série de 11 infiltrações, aferindo as indicações para realizar o tratamento, os procedimentos utilizados e a evolução após o tratamento.

3. Material e Métodos

Critérios de inclusão

Neste estudo foram incluídos os cavalos em que foram executadas administrações intrassinoviais, com fins terapêuticos, durante o período de estágio na Clínica Veterinária Militar de Equinos, localizada em Mafra. Como tal foram excluídos os bloqueios anestésicos das articulações para diagnóstico e as lavagens articulares. Assim, a amostra final de infiltrações fica reduzida a 11 casos.

Dados da amostra

Em todos os casos foram recolhidos as seguintes informações idade e história clínica de claudicação. O tratamento de cada articulação foi feito com base na análise da história, mas também do exame locomotor e exames complementares.

O método de diagnóstico utilizado para deteção de doença articular começou com um exame de claudicação, realizado em diferentes pisos, em linha reta e em círculo, tendo sido usado a classificação da *American Association of Equine Practitioners*. Sempre que necessário foram realizados bloqueios loco-regionais ou articulares com mepivacaína a 2%. Em todos os casos foram feitas todas as projeções radiográficas necessárias. Sempre que imprescindível foram também realizadas ecografias articulares.

Procedimento de Preparação do local

Todos os procedimentos de administração intra-articular de fármacos eram realizados após assepsia do local a punccionar. O protocolo de assepsia incluía, sempre que necessário, a tricotomia da região, a aplicação local de clorexidina a 1%, com compressas, durante sete minutos e aplicação final de álcool a 70%.

Administração intrassinovial

As técnicas de acesso à articulação realizadas foram as descritas anteriormente neste trabalho.

Procedimento após administração

Após tratamento eram realizados pensos no local do mesmo e os cavalos submetidos a repouso e, posteriormente, eram reavaliados.

Para além do anteriormente referido, em todos os casos foi realizado um repouso de três dias após administração intrassinovial.

Análise dos dados

Dados no Microsoft Excel, estatística descritiva, seguintes parâmetros: população, raça, idade, desporto, indicação para infiltração, local de lesão, grau de claudicação, molécula utilizada, resultados a curto prazo, resultados a médio prazo.

4. Resultados

Dos parâmetros avaliados em cada cavalo pode-se verificar em relação à população que 73% da população afetada são machos e 27% fêmeas, tal como é possível observar no gráfico 4.

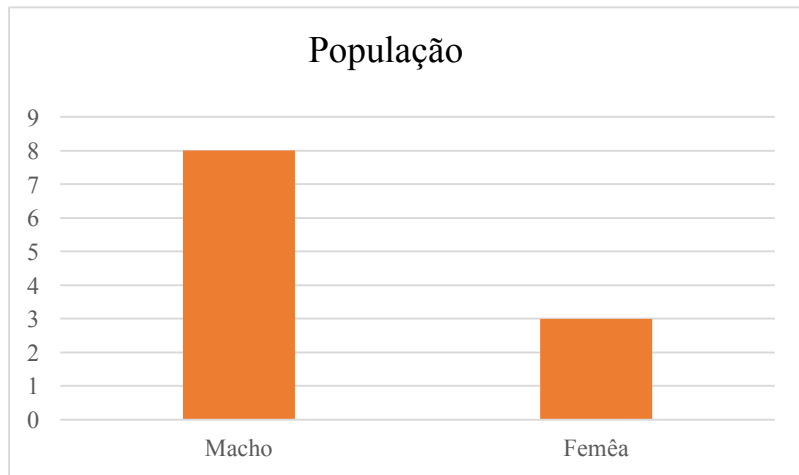


Gráfico 4: População em estudo (Macho, Fêmea)

A raça também foi um dos parâmetros analisados, tendo-se verificado que a mais afetada é a raça Português de Desporto, sendo os restantes cavalos Puro-Sangue Lusitanos. A primeira com uma percentagem de 55%, ou seja, com 6 casos clínicos e a segunda com uma de 45%, com 5 casos clínicos. Estes valores são visíveis no gráfico 5, apresentado *infra*.

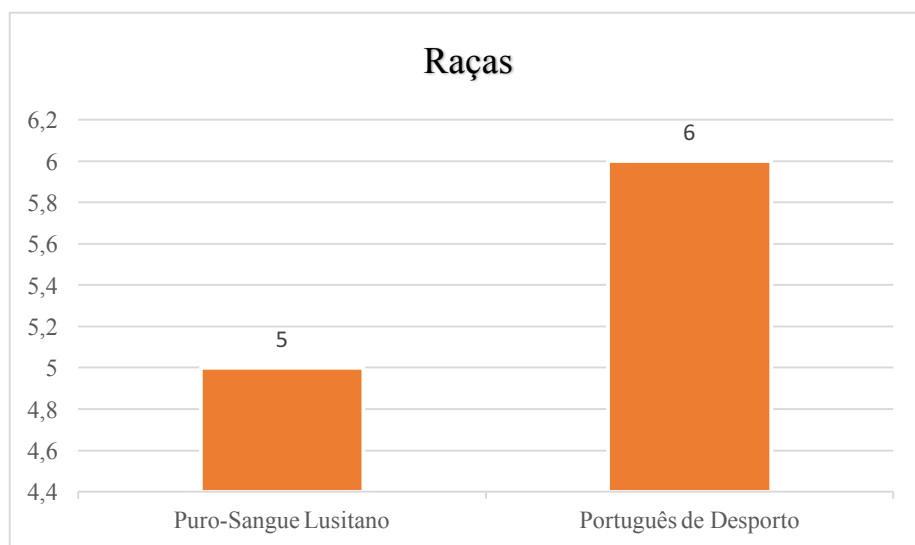


Gráfico 5: Raças, existentes na Escola da Armas presentes no estudo

No que diz respeito às idades dos cavalos em estudo, a sua média é de 14 anos, sendo que a maioria dos cavalos se encontra entre o intervalo dos 11 anos e os 20 anos, tal como pode ser observado no gráfico 6.

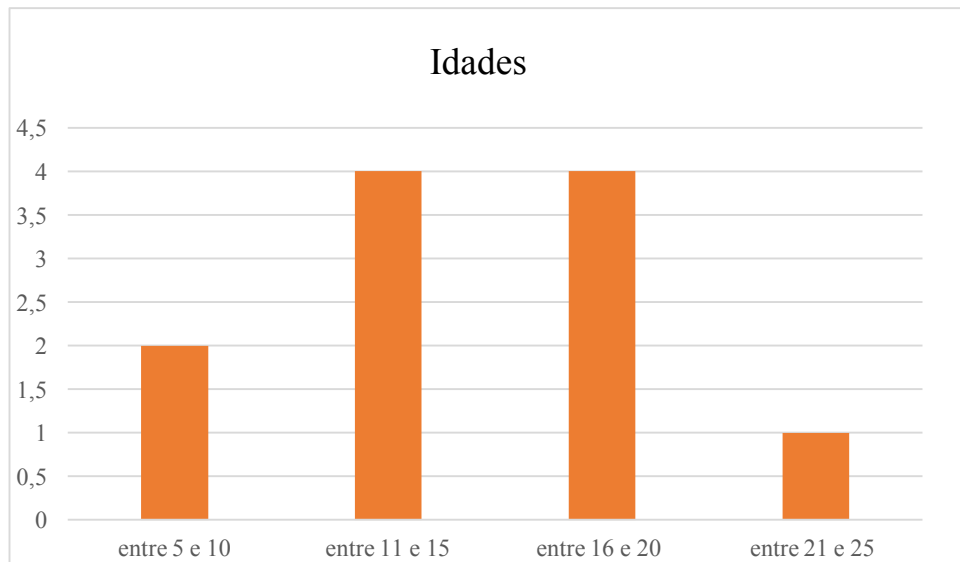


Gráfico 6: Idades. Intervalo de idades dos animais em estudo.

Em relação aos desportos realizados na Escola das Armas, o mais praticado é a modalidade de salto de obstáculos, com 45%, seguida pela modalidade de ensino, com 37%. As modalidades de concurso completo de equitação e aulas de equitação estão igualmente representadas, tendo uma percentagem de 9%, tal como se pode constatar no gráfico 7.

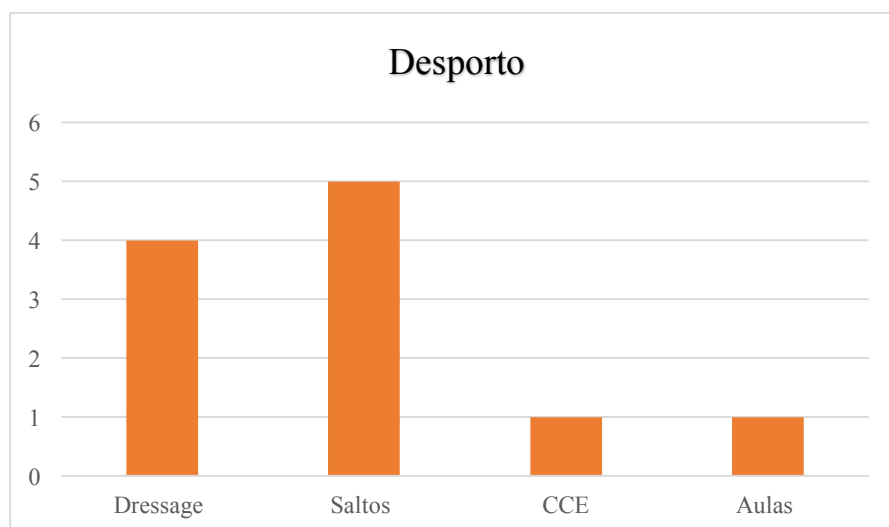


Gráfico 7: Desporto praticado pelos cavalos que participam no estudo

As indicações para administração intrassinovial de fármacos também foi um dos parâmetros recolhidos e analisados. Verificou-se que todos os cavalos apresentavam doença degenerativa articular, sendo a osteoartrite a que predomina, com 73% dos casos. A doença do navicular representa 27% dos casos apresentados (gráfico 8).



Gráfico 8: Indicações para administração intrassinovial. Doenças articulares degenerativas - osteoartrite e doença do navicular.

Quanto ao local da lesão, como se pode observar no gráfico 9, a articulação mais afetada em 44% dos casos foi a articulação tarsometatársica, seguida da bursa do navicular com 28% dos casos e da articulação metacarpofalângica com 11%. As articulações interfalângica distal, intertársica distal e tibiotársica foram igualmente afetadas, com 6% dos casos em estudo.

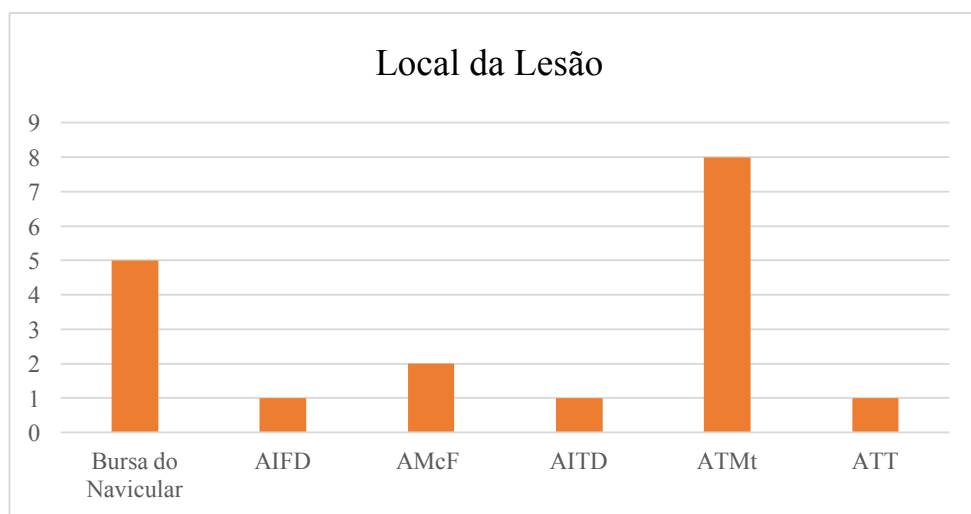


Gráfico 9: Local da Lesão que foi tratado. Bursa do Navicular, AIFD – Articulação Interfalângica Distal, AMcF – Articulação Metacarpicofalângica, AITD – Articulação Intertársica Distal, ATMt – Articulação Tarometatársica, ATT - Articulação Tibiotársica

Um dos dados também analisados foi o grau de claudicação, em 91% dos casos o grau de claudicação de 2/5, sendo que os restantes 9% apresentou um grau de claudicação de 3/5, como se pode observar no gráfico 10.

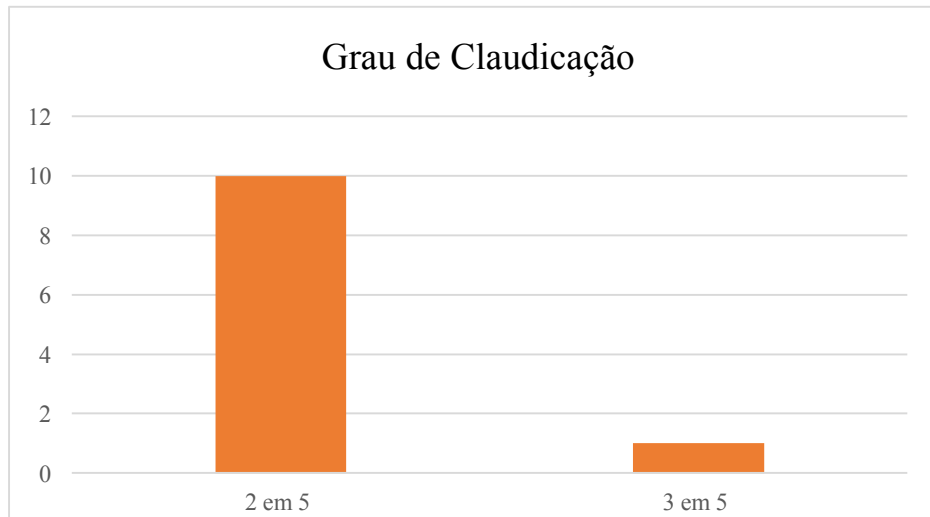


Gráfico 10: Grau de Claudicação atribuído no exame de claudicação de acordo com a classificação American Association of Equine Practitioners

As moléculas utilizadas em cada articulação também foram alvo de análise. A metilprednisolona foi a mais usada, com 39% dos casos, seguida da betametazona com 28%. O acetato de triamcinolona foi utilizado em 17% dos casos apresentados, bem como a combinação de betametazona com HA (gráfico 11).

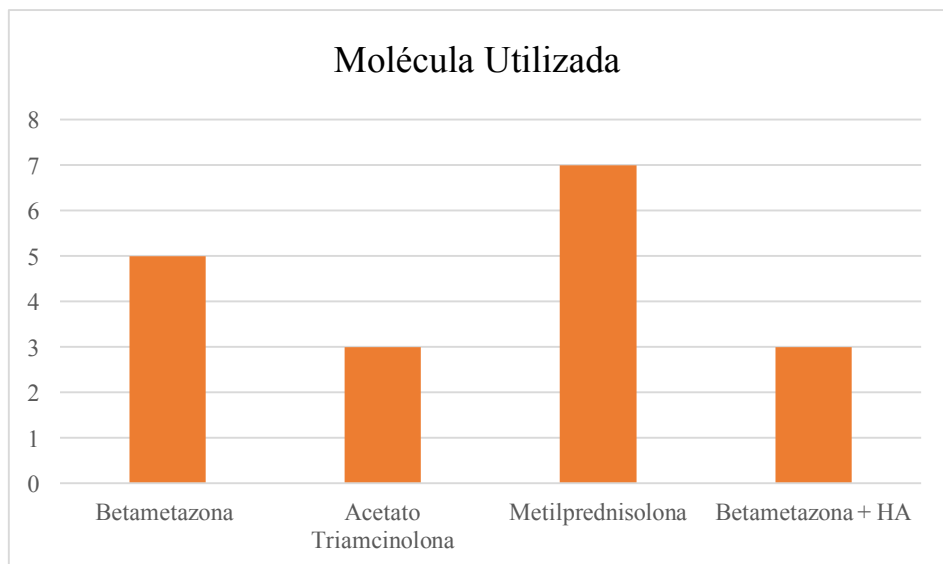


Gráfico 11: Molécula utilizada, no local afetado nos cavalos em estudo, durante o estágio curricular.

No que diz respeito aos resultados a curto prazo, 55% dos cavalos tiveram uma melhoria superior a 75% no grau de claudicação inicialmente apresentado. Quanto à percentagem de cavalos com uma melhoria entre 50% e 75% foi de 27%. A minoria dos casos, apenas com 18% apresentou uma melhoria igual ou inferior a 50%. Estes resultados podem ser observados no gráfico 12.

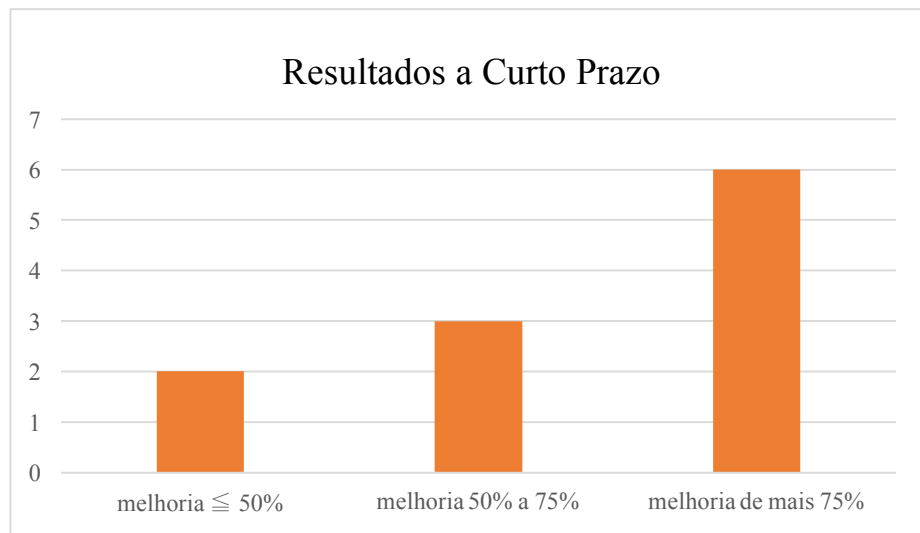


Gráfico 12: Resultados a curto prazo. Resultados obtidos a curto prazo, como resposta ao tratamento efetuado

Já nos resultados a médio prazo, 63% dos cavalos tiveram uma melhoria completa e 37% dos cavalos apenas melhoraram de forma parcial, tal como observado no gráfico *infra* (gráfico 13).

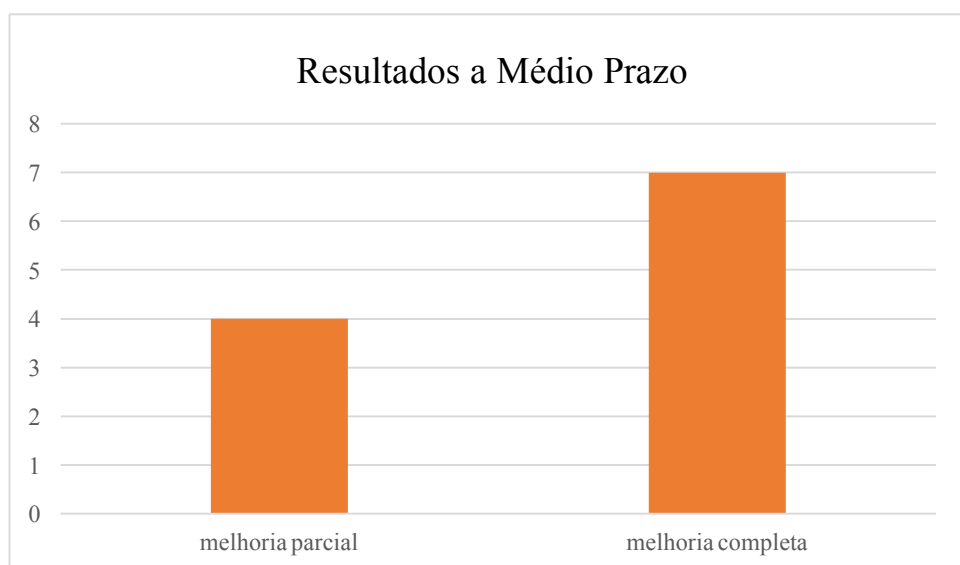


Gráfico 13: Resultados a médio prazo, como resposta ao tratamento realizado.

5. Discussão

A maioria dos casos registados verifica-se em machos, uma vez que, parte das éguas está destinada à reprodução. A raça predominante neste estudo foi o Português de Desporto, seguida pela raça Puro-Sangue Lusitano, esta diferença pode ser justificada devido ao facto, da maioria da população da Escola das Armas ser Português de Desporto. A média de idades da população em estudo é de 14 anos, sendo que os cavalos se encontram entre os cinco anos e os 25 anos. Os cavalos com idades compreendidas entre os 11 e os 20 anos são os com maior incidência de tratamento. O intervalo de idades apresentado está relacionado com os cavalos iniciarem a sua vida desportiva aos cinco anos e alguns continuarem no ativo até aos 25 anos, apesar de entre os 21 e 25 anos, darem aulas e serem apenas uma pequena percentagem. Contudo são cavalos que anteriormente tiveram uma carreira desportiva, no caso em questão iniciou-se no concurso de completo de equitação (CCE), passando posteriormente para salto de obstáculos. Quanto à questão dos intervalos com maior incidência serem o de 11 e 15 anos e o de 16 e 20 anos é devido aos atletas estarem no topo do seu percurso desportivo, no caso do primeiro intervalo e no caso do segundo intervalo é por terem alcançado o fim da sua carreira desportiva, para além do desgaste que vão adquirindo ao longo dos anos com a sua modalidade. As modalidades dos cavalos em estudo são de saltos, dressage, CCE e aulas, sendo que os cavalos de saltos apresentam maior tendência para problemas articulares, porém a diferença não é significativa em comparação com a dressage. Podendo ser justificada pela maioria da população existente ter como finalidade a modalidade de obstáculos.

Todos os casos acompanhados e descritos na presente dissertação, à exceção de três casos, tiveram como indicação para administração da molécula a osteoartrite. Os três cavalos em questão tiveram como indicação a doença do navicular.

No que diz respeito à articulação mais tratada foi a articulação tarsometársica, pois esta é uma das articulações dos membros posteriores mais afetadas pela osteoartrite, principalmente em cavalos mais velhos (Bertone, 2012b). A bursa do navicular foi a segunda mais tratada, pois corresponde a um terço dos casos de claudicações crónicas (Colles, 1982). A articulação metacarpo-falângica é a terceira mais tratada, pois é uma das articulações mais afetadas (Boom, *et al.*, 2005). As restantes articulações tratadas são também características de cavalos mais velhos (Bertone, 2012).

No que diz respeito ao exame locomotor, a maioria dos cavalos apresentavam-se com uma claudicação consistente em determinadas situações, ou seja, um 2/5, segundo a *American Association of Equine Practitioners*. Apenas um dos cavalos apresenta uma claudicação 3/5, em que a claudicação é visível a trote em todas as circunstâncias. Porém esta classificação, tem as suas limitações, uma vez que, por vezes uma claudicação 1/5, que se verifique na maioria das passadas, mas não é considerada consistente em certas circunstâncias, tem a mesma classificação que uma claudicação que é difícil de observar e não consistente. Como tal, o uso da escala de 1/10 seria mais indicado de forma a notar-se melhor as diferenças entre as várias claudicações e também perceber melhor a evolução após bloqueio e tratamento. Porém, segundo Dyson, S. (2011), a escala de 1/10 é raramente usada.

Após diagnóstico e antes da realização da administração intrassinovial foi realizada assepsia e tricotomia. Esta última apesar de não afetar a assepsia do local, foi realizada, uma vez que, alguns animais se apresentavam com o pelo comprido e com alguma sujidade do mesmo. Para perceber se a tricotomia foi vantajosa no sentido de diminuir a unidades formadoras de colónia, seria necessário realizar cultura do local, todavia existem estudos que demonstram que este método tem efeito contrário, ou seja, provoca uma maior presença de unidades formadoras de colónias. (Hague *et al.*, 1997)

O tratamento das articulações afetadas é fundamental, pois evita o excesso de apoio dos outros membros, impedindo assim a ocorrência de outras lesões (Bertone, 2011). Para tal, no que diz respeito aos acessos realizados nas diferentes articulações, foram efetuados os considerados mais simples, segundo Moyer *et al.*, não tendo ocorrido complicações na inserção da agulha, evitando desta forma a contaminação do local e posteriores complicações, como artrite séptica.

No tratamento, tal como esperado, os fármacos corticosteroides foram os mais utilizados nas administrações intra-articulares, o que está conforme com a bibliografia; e destes, MPA, a BTM e TA apresentaram-se por esta ordem em termos de preferência, de acordo com a utilização nas diferentes articulações. (Bertone, 2011; Mcilwraith, 2010)

Também as doses em que os fármacos foram administrados se encontravam dentro dos intervalos referidos nos diferentes estudos. Nos casos em que foi tratada mais que uma articulação, foram administrados fármacos diferentes e apesar das doses máximas não terem sido ultrapassadas é importante referir que existe um maior risco de ocorrência de laminite, pois o uso de corticosteroide em várias articulações pode levar à ocorrência

desta complicação, tal como o uso de altas doses de corticosteroides (McIlwraith, 2015a; Clegg, 2012). Ainda assim, a probabilidade de ocorrer laminite é reduzida, sendo apenas de 0,15% (Bathe, 2012).

O TA é um dos fármacos favoritos para administração intra-articular, segundo estudos realizados, pois terá efeitos benéficos para articulação quando comparado com a MPA (Soma *et al.*, 2011).

Para além do referido anteriormente e do efeito condroprotetor da TA, esta foi utilizada em casos de tratamento de articulações de alta mobilidade, como AIFD, pois estudos demonstram que 77% dos casos tem uma resposta positiva (Ferris *et al.*, 2011).

A BTM foi a segunda mais utilizada ao longo do estágio, sobretudo em cavalos com história de claudicação crónica e com alterações radiográficas, visto que esta é considerada 25 vezes mais potente que a hidro cortisona, assim como a dexametasona. Por outro lado, quanto ao TA e MPA essas são apenas cinco vezes mais potentes que a hidro cortisona. (Yarbrough, 2004)

Em alguns casos, a BTM foi associada com HA. Esta combinação pode ter sido vantajosa na medida em que tem um efeito sinérgico, o que prolonga a duração do efeito na articulação (Goodrich, 2011).

Já a MPA foi utilizada em sete casos, todos eles na articulação tarsometatarsica, uma articulação de baixa mobilidade, sendo que 73% dos casos nesta situação tem resposta favorável. (McIlwraith, 2015; McIlwraith, 2013; Clegg, 2012) No entanto, é importante referir que estão descritos efeitos prejudiciais para articulação, como a degradação da cartilagem articular (Kawcak, 2012; Ferris *et al.*, 2011). Com base no referido tem sido controverso o uso de MPA, apesar de aparentemente existir uma diminuição da inflamação da articulação (Yates, *et al.*, 2006; Fisbie, *et al.*, 1998).

Em relação ao regresso ao exercício após tratamento intra-articular, esse apenas ocorreu após três dias, respeitando-se assim as 24 horas indicadas por alguns estudos (Chakravarty *et al.*, 1994) e permitindo-se desta forma uma melhor absorção do fármaco por parte da articulação. Contudo, existem estudos que afirmam que o repouso não é necessário. (Clegg, 2012; McIlwraith, 2010)

No que diz respeito aos resultados a curto prazo a maioria teve uma melhoria de mais de 75% e a minoria teve uma melhoria menor ou igual a 50%. Isto significa que de uma forma geral os equinos tratados reduziram o grau de claudicação em mais de metade.

E nos casos de melhoria menor ou igual a 50%, existiu uma ligeira melhoria do grau de claudicação, pois podem existir outras alterações, para além das tratadas.

O resultado a médio prazo a maioria dos cavalos, obtiveram uma resposta completa, tendo regressado ao trabalho sem restrições, tal era previsto uma vez que a maioria melhorou a curto prazo mais de 75%. Já o que obtiveram uma resposta parcial, foi realizado um regresso ao trabalho progressivo, sendo que alguns melhoram, caso isto não se verificasse eram novamente avaliados a fim de se obter uma resposta completa.

Apesar da resposta positiva ao tratamento podem ocorrer recidivas, sendo que o tempo de ação do fármaco utilizado vai depender do mesmo, pois tem tempos diferentes, mas também da taxa de hidrólise na articulação.

Em qualquer dos casos apresentados não foi necessário ter em atenção o tempo de eliminação dos diferentes fármacos, uma vez que estes cavalos não se encontram a competir. O único cavalo que competia encontrava-se no intervalo de competições e a sua próxima competição não estaria dentro do período de 21 dias, tempo necessário para a eliminação da MPA. No caso do TA, que foi o corticosteroide usado nesse cavalo, já não era detetado ao fim de sete a oito dias. Na eventualidade de se ter um tempo reduzido entre a administração intrassinoviais e uma prova, a melhor opção seria a dexametasona, pois o intervalo de tempo em que se pode detetar a sua presença no organismo do cavalo é o menor. A dexametasona pode ser detetada na urina entre as 12 e as 48 horas e no plasma pode ser detetada no máximo entre as 48 horas e 96 horas pós-administração. (Capolongo *et al.*, 2013; Knych *et al.*, 2013; Knych & Mckemie, 2009)

Uma vez que, a maioria dos fármacos utilizados nas administrações intrassinoviais foram testados no modelo de osteoartrite e, como tal, consegue fazer-se uma série de comparações, nomeadamente o facto do TA e os recetores antagonistas de interleucina-1 demonstrarem ter uma melhoria em alguns parâmetros, ou seja, provocam uma melhoria da articulação, com um número de tratamentos reduzidos. No caso do IL – 1ra, este não tem efeitos no líquido sinovial, mas existe uma redução da claudicação em 63% dos casos. (Frisbie *et al.*, 2013)

Não obstante o anteriormente referido, verifica-se que o uso de produtos biológicos é menos comum que o uso de corticosteroides, não só por serem necessários mais estudos comparativos para se chegar a conclusões se o uso destes é mais vantajoso e eficaz, mas também devido ao preço da aplicação das mesmas, sendo difícil neste sentido a este tipo de terapias competir com o uso do tratamento médico convencional.

No entanto, o IL- 1ra seria um tratamento vantajoso para um caso de uma animal crónico, pois segundo McIlwraith (2015b), o tratamento com IL-1ra é eficaz em casos em que o uso de TA não tem uma resposta positiva, para além das características semelhantes que tem com TA, já relatadas.

Outra terapia que seria interessante de aplicar, porém ainda necessita de mais estudos, afim de perceber melhor os efeitos que tem, seria o uso de stanozolol, pois este atua em casos agudos e crónicos, diminuindo o grau de claudicação e a dor na articulação e, segundo estudos realizados, não tem efeitos prejudiciais.

No caso das novas terapias, a que seria mais facilmente aplicada na Clínica Veterinária Militar de Equinos seria a administração intra-articulares de PRP's, tendo em conta o equipamento existente e visto que já é um procedimento realizado em alguns dos casos de tendinites. Todavia, os benefícios e desvantagens do uso desta terapia ainda não são bem conhecidos, como tal seria interessante a sua aplicação e avaliação da evolução dos casos e das alterações na cartilagem.

Num caso crónico, com osteoartrite bastante severa e cuja a resposta aos corticosteroides é negativa, uma possível alternativa para tratamento das articulações de baixa mobilidade como a tarsometatársica e intertársica, podia ser anquilose destas com álcool. O álcool é um agente neurolítico que destrói as determinações nervosas do osso subcondral, o que provoca a ausência de dor. Para executar este procedimento em segurança é necessário ter a certeza que não existe comunicação com a articulação tibiotársica. Pois este tratamento só deve ser realizado em articulações de baixa mobilidade, devido à fusão articular que ocorre. (Carmalt et al., 2012)

Durante o estágio não foram usados glicosaminoglicanos polissulfatados em tratamentos intrassinoviais, muito provavelmente por estes potenciarem infeções (Kawcak, 2012). Como tal a sua administração é cada vez mais intramuscular.

6. Conclusão

A administração intrassinovial de corticosteroides, é um tratamento eficaz quando utilizado corretamente. No entanto, há que ter em consideração os efeitos que o uso excessivo de corticosteroides por via intrassinovial pode ter, tal como são exemplo as alterações nas cartilagens, mas também as complicações que podem surgir. Contudo, quando a seleção dos casos é adequada e a aplicação realizada corretamente, não ocorrem complicações, tal como demonstrado nos casos estudados.

Face ao exposto, concluímos que são ainda necessários mais estudos para entender ainda melhor os efeitos benéficos e prejudiciais para a saúde da cartilagem dos tratamentos já conhecidos, bem como também são necessários mais estudos a fim de se chegar a novos tratamentos, eventualmente mais vantajosos e eficazes e com menos complicações possíveis que os já existentes.

7. Bibliografia

Adams. (2012). How to Avoid Complications of Intra-Synovial Injections II : Selection of Drugs , Injection of Drugs , and Recognition and Treatment of Sepsis.

Adams, S. B. (2012). How to Avoid Complications Following Joint Injections I : Site Preparation and Selection of Needles.

Adams, S. B., Moore, G. E., Elrashidy, M., Mohamed, A., & Snyder, P. W. (2010). Effect of Needle Size and Type , Reuse of Needles , Insertion Speed , and Removal of Hair on Contamination of Joints with Tissue Debris and Hair after Arthrocentesis, 39, 667–673. <http://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2010.00649.x>

Axelrod, L. (1993). Glucocorticoids. In: Harris, E. D., Kelley, W. N., Ruddy, S. & Sledge, C. B. (Coord.). Textbook of Rheumatology. (n.d ed, pp. 779-796). Saunders

Autefage, A., Alvinarie, M. & Toutain, P. L. (1986). Synovial fluid and plasma kinetics of methylprednisolone and methylprednisolone acetate in horses following intra – articular administration of methylprednisolone acetate. *Equine Vet J* 18, 193-198

Balkwill, F. (2001). Cytokines and cytokines receptors. In: Roitt, I., *et al.* (Coord.). Immunology. (pp. 119-129). Edinburg: Mosby

Barr, A. R., Duance, V. C., Wotton, S. F. & Waterman, A. E. (1994). Influence of intra – articular sodium hyaluronate and polysulfated glycosaminoglycans on the biochemical composition of equine articular surface repair tissue. *Equine Vet J.* 26, 40-42

Bassage II & Ross (2011). Diagnostic Analgesia. In: Ross, M. W. & Dyson, S. J. (Coord.). Diagnosis and Managemenet of Lameness in the Horse. (2ª ed., Part I, cap. 10, pp. 100-135). Saunders Elsevier

Bathe, A. P. (2007). The corticosteroid laminitis story: 3. The clinician’s viewpoint. *Equine Vet J* 39, 12-13

Bathe, A. P. (2012). How I keep competition horses moving, (September), 14–15.

- Bertone, A. L. (2011). Joint Steroid Use in Horses - Effectiveness and Drug Detection.
- Bertone, A. L., Cohen, J. M. (2011). Infectious Arthritis and Fungal Infectious Arthritis. In: Ross, M. W. & Dyson, S. J. (Coord.). *Diagnosis and Management of Lameness in the Horse*. (2^a ed., Part VII, cap. 65, pp. 677-687). Saunders Elsevier
- Bertone, A. L. (2012a). Subcondral Bone Cysts: Management and Treatment Options, 6–8.
- Bertone, A. L. (2012b). What to do the Osteoarthritic Horses.
- Bolt, D. M., Ishihara, A., Weisbrode, S. E., & Bertone, A. L. (2008). Effects of triamcinolone acetonide, sodium hyaluronate, amikacina sulfate, and mepivacaine hydrochloride, alone and in combination, on morphology and matrix composition of lipopolysaccharide - challenged and unchallenged equine articular cartilage explant, 69(7), 861–867.
- Boom, R., Lest, C. H. A. van de., Bull, S., Brama, P. A. J., Weeren, P. R. van., Barneveld, A. (2005). Influence of repeated arthrocentesis and exercise on synovial fluid concentrations of nitric oxide , prostaglandin E 2 and glycosaminoglycans in healthy equine joints, 37, 250–256.
- Boumpas, D. T. & Wilder, R. L. (2001). Corticosteroids. In: Koopman, W. J. (Coord.). *Arthritis and Allied Conditions*. (n.d ed, pp. 827-847). Williams and Wilkins
- Bubenik, L. J. (2015). Septic Arthritis.
- Burba, D. J., Cullier, M. A., Default, L. E., *et al.* (1993). In vivo kinetic study on uptake and distribution of intramuscular titanium-labeled polysulfated glycosaminoglycan in equine body fluid compartments and articular cartilage in na osteochondral defect model. *J Equine Vet Sci.* 13, 696
- Capolongo, F., Gallina, G., Fidani, M., Baia, F., Montesissa, C. (2013). Endocrine evaluation after an intra-articular therapeutic dosage of dexamethasone in horses, 542–549. <http://doi.org/10.1111/jvp.12046>.Endocrine

Carmalt, J. L., Bell, C. D., Panizzi, L., Wolker, R. R. E., Lanovaz, J. L., & Wilson, D. G. (2012). Alcohol-facilitated ankylosis of the distal intertarsal and tarsometatarsal joints in horses with osteoarthritis, 199–204.

Caron, J. P. (n.d.). Septic Arthritis and Tenosynovitis: Diagnosis and Treatment, 42–45.

Caron, J. P. (2005). Intra-articular injections for joint disease in horses. *The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice*, 21(3), 559–73, v. <http://doi.org/10.1016/j.cveq.2005.07.003>

Caron, J. P. (2011). Osteoarthritis. In: Ross, M. W. & Dyson, S. J. (Coord.). *Diagnosis and Management of Lameness in the Horse*. (2ª ed., Part VII, cap. 61, pp. 655-668). Saunders Elsevier

Caron, J. P., Gandy, J. C., Schmidt, M., Hauptman, J. G., & Sordillo, L. M. (2012). Influence of Corticosteroids on Interleukin-1 β -Stimulated Equine Chondrocyte Gene Expression, 42, 231–237. <http://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2012.01025.x>

Carter, G. (2009). Medical Treatment of Equine Foot Lameness.

Carter, G. K., & Dabareiner, R. (2006). Therapeutic Considerations for Horses Presenting Lameness From Palmar Foot Pain, 52, 203–208

Chakravarty, K., Pharoah, P. D. P., Scott, D. G. I. (1994). A randomised controlled study of post – injection rest following intra – articular steroid therapy for knee synovitis. *Br J Rheumatol*. 33(5), 464-8

Chunekamrai, S., Krook, L. P., Lust, G., Maylin, G. A. (1989). Changes in articular cartilage after intra – articular injection of Methylprednisolone acetate in horses. *Am J Vet Res*. 50, 1733-1741

Clegg, P. (2012). How to Use Intra-Articular Corticosteroids Appropriately.

Clegg, P. D., Coughlan, A. R., Riggs, C. M. & Carter, S. D. (1997). Matrix metalloproteinases 2 and 9 in equine synovial fluids. *Equine Vet J* 29(5), 343-8

- Clegg, P. D., Jones, M. D. & Carter, S. D. (1998). The effects of drugs commonly used in the treatment of equine articular disorders on the activity of equine matrix metalloproteinases – 2 and 9. *J Vet Pharmacol Ther.* 21, 406
- Colles, C. (1982). Navicular disease and its treatment. *In Pract.* 4, 29-36
- Cohen, A. S. (1967). Synovial fluid. In: Cohen, A. S. (Coord.). *Laboratory Diagnostic Procedures in the Rheumatic Disease.* (n.d ed, pp. 2-50). Little, Brown, Boston
- Dechant, J. A., Baxter, G. M., Frisbie, D. D., Trotter, G. W. & McIlwraith, C. W. (2003). Effects of dosage titration of Methylprednisolone acetate and Triamcinolone acetonide on interleukin-1 – conditioned equine articular cartilage explants in vitro. *Equine Vet J.* 35, 444-450
- Derendorf, H., Mollmann, H., Gruner, A., Haack, D. & Gyselby, G. (1986). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glucocorticoids suspensions after intra – articular administration. *Clin Pharmacol. Ther* 39, 313-317
- Di Rosa, M. (1985). Role in inflammation of glucocorticoid - induced phospholipase inhibitory proteins. *Progressin Biochemical Pharmacology.* 20, 55-62
- Divers, T. (2011). How to minimize the risk of steroid induced laminitis in equine practice.
- Doyle, A. J., Stewart, A. A., Constable, P. D., Eurell, J. A. C., Freeman, D. E. & Griffon, D. J. (2006). Effects of sodium hyaluronate and methyprednisolone acetate on proteoglycan synthesis in equine articular cartilage explants. *Am J Vet Res.* 66, 48-53
- Dyson, S. J. (2011). Laminitis. In: Ross, M. W. & Dyson, S. J. (Coord.). *Diagnosis and Managemenet of Lameness in the Horse.* (2ª ed., Part II, cap. 34, pp. 366-386). Saunders Elsevier
- Dyson, S. J. and Ross, M. W. (2011). The Tarsus. In: Ross, M. W. & Dyson, S. J. (Coord.). *Diagnosis and Managemenet of Lameness in the Horse.* (2ª ed., Part IV, cap. 44, pp. 508-526). Saunders Elsevier

Duesterdieck-zellmer, K. F., Moneta, L., Ott, J. F., Larson, M. K., Gorman, E. M., Hunter, B., *et al.* (2014). Effects of low and high dose intraarticular tiludronate on synovial fluid and clinical variables in healthy horses — a preliminary investigation, 1–19. <http://doi.org/10.7717/peerj.534>

Engiles, J. B. (2014). Equine Laminitis - gaining footholds in a complex disease: a review of pathophysiology, current experimental models, and future Therapeutic interventions.

Ferris, D. J., Frisbie, D. D., McIlwraith, C. W., & Kawcak, C. E. (2011). Current joint therapy usage in equine practice: A survey of veterinarians 2009, 43, 530–535. <http://doi.org/10.1111/j.2042-3306.2010.00324.x>

Frisbie, D. D. (2000). New research and regulatory issue associated with corticosteroids.

Frisbie, D. D., Kawcak, C. E., McIlwraith, C. W., Werpy, N. M. (2009). Assessment of intravenous or intra-articular hyaluronic acid, chondroitin sulfate, and N – acetyl – D – glucosamine in treatment of osteoarthritis using in an equine experimental model, in *Proceedings. Am Assoc Equine Pract.* 55, 61

Frisbie, D. D., Kawcak, C. E., Trotter, G. W., Powers, B. E., Walton, R. M., McIlwraith, C. W. (1997). Effects of triamcinolone acetonide on and *in vivo* equine osteochondral fragment exercise model. *Equine Vet J* 29, 349-59

Frisbie, D. D., Kawcak, C. E., Baxter, G. M., Trotter, G. W., Powers, B. E., Lassen, E. D. *et al.* (1998). Effects of 6alpha – methylprednisolone acetate on an equine osteochondral fragment exercise model. *Am J Vet Res.* 59, 1619-1628

Frisbie, D. D., Kawcak, C. E., McIlwraith, C. W., Werpy, N. M. (2009). Evaluation of polysulfated glycosaminoglycan or sodium hyaluronan administered intra – articularly for treatment of horses with experimentally induced osteoarthritis. *Am J Vet Res.* 70, 203-209

Frisbie, D. D., McIlwraith, C. W., Kawcak, C. E., & Werpy, N. M. (2013). Evaluation of intra-articular hyaluronan, sodium chondroitin sulfate and N-acetyl- D -glucosamine

combination versus saline (0,9 % NaCl) for osteoarthritis using an equine model q. *The Veterinary Journal*, 197(3), 824–829. <http://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.05.033>

Frean, S. P., Cambridge, H., Less, P. (2002). Effects of anti – arthritic drugs on proteoglycan synthesis by equine cartilage. *Journal Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 25, 289-298

Frean, S. P. & Less, P. (2000). Effects of polysulfated glycosaminoglycan and hyaluronan on prostaglandin E2 production by cultured equine synoviocytes. *Am J Vet Res*. 61, 499-505

Foland, J. W., McIlwraith, C. W., Trotter, G. W., Powers, B. E., Lamar, C. H. (1994). Effect of betamethasone and exercise on equine carpal joint with osteochondral fragments. *Vet Surg*. 23, 369

Gandini, M. (2007). Comparison of three dorsal techniques for arthrocentesis of the distal interphalangeal joint in horses, 231(2), 2–6.

Genovese, R. L. (2006). The use of corticosteroids in race track practice, in *Proceedings*. Symposium of Rffective use of Corticosteroids in Veterinary Practices. 56-65

Giorgi, R. D. N. (n.d). Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) – 1ªParte. Acedido a 6 de Fevereiro de 2017 em http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=3043.

Glade, M. J. (1990). Polysulfated glyconaminoglycan acelaresnet sythesis of collagen and glycosaminoglycans arthritic equine cartilage tissues and chondrocytes. *Am J Vet Res*. 51, 779-785

Goldring, M. B. & Goldring, S. R. (2007). Osteoarthritis. *J. Cell Physiol* 213(6), 626-34

Goodrich, L. R., & Nixon, A. J. (2006). Medical treatment of osteoarthritis in the horse – A review, 171, 51–69. <http://doi.org/10.1016/j.tvjl.2004.07.008>

Goodrich, L. R. (2011). Principles of Therapy for Lameness. In: Baxter, G. M. (Coord.). *Adams and Stashak's Lameness in Horses*. (6ª ed, cap. 8). Wiley - Blackwell

Grauw, J. C. D. E., Lashley, F., Meeus, P., & Weeren, P. R. V. A. N. (2016). Intra-articular treatment with triamcinolone compared with triamcinolone with hyaluronate: A randomised open-label multicentre clinical trial in 80 lame horses, 48(Mc), 152–158. <http://doi.org/10.1111/evj.12383>

Green, P. E. M., Dyson, S. J., & Murray, R. (2007). Lameness and Diagnostic Imaging in the Sports Horse: Recent Advances Related to the Digit.

Hackett, R. P. (1982). Intra-articular use of cortocosteroids in the horse. *J Am Vet Med Assoc.* 181, 292-4

Hague, B., Honnas, C., Simpson, R. ., & Peloso, J. (1997). Evaluation of Skin Bacterial Flora Before and After Aseptic, 121–125.

Hidalgo FJ, Torres LM. (2013): Ozonoterapia en medicina del dolor. Revisión. Revista sociedad Española del dolor. 20(6):291-300.

Hoffman, P. (2001). Skin disinfection and acupuncture. *Acupunct Med.* 19, 112-116

Howard, R. D., McIlwraith, C. W. (1996). Hyaluronan and its use in the treatment of equine joint disease. In: McIlwraith, C. W., Trotter, G. T. (Coord.). Joint Disease in the Horse. (n.d ed, pp. 257-269). Saunders

Hough, A. J. (1997). Pathology of osteoarthritis. In: Koopman, W. J. (Coord.). Arthritis and Allied Conditions: textbook of rheumatology. (13^a ed, vol. 1). Williams & Wilkins

Hraha, T. H., Doremus, K. M., Ilwraith, C. W. M. C., & Frisbie, D. D. (2011). Autologous conditioned serum : The comparative cytokine profiles of two commercial methods (IRAP and IRAP II) using equine blood, 43, 516–521. <http://doi.org/10.1111/j.2042-3306.2010.00321.x>

Just, E. M., & Patan, B. (2007). Dorsolateral approach for arthrocentesis of the centrodistal joint in horses, 68(9).

Kawcak, C. E. (2011). Review of Physiology Modifiers : Hyaluronan , Polysulfated Glycosaminoglycan , and Tiludronate.

Kawcak, C. E. (2012). Intra-Articular Medication Update.

Kawcak, C. E., Frisbie, D. D., Trotter, G. W., McIlwraith, C. W., Gillette, S. M., Powers, B. E., *et al.* (1997). Effects of intravenous administration of sodium hyaluronate on carpal joint in exercising horses after arthroscopic surgery and osteochondral fragmentation. *Am Vet Res* 58, 1132-1140

Kawcak, C. E. & McIlwraith, C. W. (2011). Comparision of synovial fluid in middle carpal joints undergoing needle aspiration, infusion with saline and infusion with a combination of n – acetyl – D – glucosamine, hyaluronic acid and sodium chondroitin sulfate. *J Equine Vet Sci.* 31, 155-159

Kawcak, C. E., McIlwraith, C. W., Norrdin, R. W., Park, R. D., & James, S. P. (2001). The role of subchondral bone in joint disease : a review, 33, 120–126.

Keegan, K. G., *et al.* (1996). Scintigraphic evaluation of 99m Tc-methylene diphosphonate of the palmar digital nerves. *Am J Vet Res.* 57, 415-421

Kidd, J. A., Fuller, C., Barr A. R. S. (2001). Osteoarthritis in the horse. *Equine Vet Educ* 13, 160-168

Knych, H. K., & Mckemie, D. S. (2009). Disposition of methylprednisolone acetate in plasma , urine , and synovial fluid following intra-articular administration to exercised thoroughbred horses, 125–132. <http://doi.org/10.1111/jvp.12070>.Disposition

Knych, H. K., Vidal, M. A., Casbeer, H. C., & Mckemie, D. S. (2013). Pharmacokinetics of triamcinolone acetonide following intramuscular and intra-articular administration to exercised, 715–720. <http://doi.org/10.1111/evj.12059>

Kramer, C., Tsang, A., Koenig, T., Jeffcott, L., Dart, C., & Dart, A. (2014). Survey of the therapeutic approach and efficacy of pentosan polysulfate for the prevention and treatment of equine osteoarthritis in veterinary practice in Australia, 92(12), 482–487. <http://doi.org/10.1111/avj.12266>

Kumar, V., Abbas, A. K., Fausto, N. & Aster, J. C. (2010). Acute and chronic inflammation. In: Pathologic basis of disease. (n.d ed, pp. 43-77). Saunders Elsevier

- Laufer, S., Greim, C. & Bertscher, T. (2002). An *in vitro* screening assay for the detection of pro – inflammatory cytokine synthesis: a useful tool for the development of new anti – arthritic and disease modifying drugs. *Osteoarthritis Cartilage*. 10, 961-967
- Ley, C. (2010). Inflammatory Response in Equine Joints.
- Lindegaard, C., *et al.* (2010). Anti-inflammatory effects of intra-articular administration of morphine in horses with experimentally induced synovitis, 71(1), 69–75.
- Lynch, T. M., *et al.* (1998). Influence of exogenous hyaluronan on synthesis of hyaluronan and collagenase by equine synoviocytes. *Am J Vet Res*. 59, 888
- Malemud, C. J. (2004). Cytokines as therapeutic targets for osteoarthritis. *Bio Drugs* 18(1), 23-35
- Mankin, H. J., Brand, D. K. (1984). Biochemistry and metabolism of cartilage in osteoarthritis. In: Moskowitz, R. W., Howell, D. S., Goldberg, V. M. (Coord.). *Osteoarthritis: Diagnosis and Treatment*. (n.d ed, pp. 43-79). Saunders
- Mankin, H. J., Brandt, K. D. (2001). Pathogenesis of osteoarthritis. In: Ruddy, S., Harris, E. D., Sledge, C. B. (Coord.). *Textbook of rheumatology*. (6^a ed, vol. 1). Saunders
- McCarty, O. J. (1989). Glucocorticoids. In: McCarty, O. J. (Coord.). *Arthritis and Allied Conditions*. (n.d ed, pp. 604-621). Lea and Febiger
- McIlwraith, C. W. (2008). What The Equine Practitioner Needs to know about the Biochemical Manipulation of Equine Joint Disease.
- McIlwraith, C. W. (2010a). Review of the Scientific Basis for Use of Intra- Articular Corticosteroids in the Horse, 56, 19–23.
- McIlwraith, C. W. (2010b). The use of intra-articular corticosteroids in the horse : What is known on a scientific basis ?, 42, 563–571. <http://doi.org/10.1111/j.2042-3306.2010.00095.x>

McIlwraith, C. W. (2011). Principles and Practices of Joint Disease Treatment. In: Ross, M. W. & Dyson, S. J. (Coord.). *Diagnosis and Management of Lameness in the Horse*. (2^a ed., Part IX, cap. 84, pp. 840-848). Saunders Elsevier

McIlwraith, C. W. (2013). Managing Joint Disease in the Racehorse in the Face of Stricter Drug Restrictions.

McIlwraith, C. W. (2015a). Current Conventional Treatments for Traumatic Joint Disease.

McIlwraith, C. W. (2015b). New Biologic Therapies for Joint Disease.

McIlwraith, C. W., Frisbie, D. D., & Kawcak, C. E. (2001). Current Treatments for Traumatic Synovitis, Capsulitis, and Osteoarthritis, 47.

McIlwraith, C. W., Goodman, N. L. (1989). Conditions of the interphalangeal joints. *Vet Clin North Am Equine Pract* 5, 173-177

Menendez, M. I. ., Phelps, M. A. ., & Bertone, A. L. (2015). Pharmacokinetics of intra-articular betamethasone sodium phosphate and betamethasone acetate and endogenous hydrocortisone suppression in exercising horses, 22–26. <http://doi.org/10.1111/jvp.12229>. Pharmacokinetics

Miller, S. M., Stover, S. M., Taylor, K. T., & Zarucco, L. (1996). Palmaroproximal approach for arthrocentesis of the proximal interphalangeal joint in horses, 28, 376–380.

Misheff, M. M., & Stover, S. M. (1991). A comparison of two techniques for arthrocentesis of the equine metacarpophalangeal joint, 23, 273–276.

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

Moyer, W., Schumacher, J., Schumacher, J. (2007). A Guide to Equine Joint Injection and Regional Anesthesia. (n.d ed, pp. 4-69)

Murray, S. J. (2013). How to Manage Penetrating Injuries of Synovial Structures in the Field.

Neustadt, D. H. (1985). Intra – articular therapy for rheumatoid synovitis of the knee: effects of the post – injection rest regimen. *Clin Rheumatol Pract.* 3(1), 193-8

Owens, J. G., Kamerling, S. G., Stanton, S. R., Keowen, M. L., Prescott-Mathews, J. S. (1996). Effects of pretreatment with ketoprofen and phenylbutazone on experimentally induced synovitis in horses. *Am J Vet Res* 57, 866-874

Pleasant, R. S., Baker, G. J., Foreman, J. H., Eurell, J. A., Losonsky J. M. (1993). Intraosseous pressure and pathologic changes in horses with navicular disease. *Am J Vet Res* 54, 7-12

Paich, M. G. (2011). Saunders Handbook of Veterinary Drugs Small and Large Animal. (3^a ed). Saunders Elsevier

Pelletier, J. P., Martel – Pelletier, J. & Abrasmson, S. B. (2001). Osteoarthritis and inflammatory disease: potencial implication for the selection of new therapeutic targets. *Arthritis Rheum* 44(6), 1237-47

Pool, R. R. (1996). Pathological manifestations of joint disease in the athletic horse. In: McIlwraith, C. W., Trotter, G. T. (Coord.). Joint Disease in the Horse. (n.d ed, pp. 87-104). Saunders

Pool, R. R., Meagher, D. M., Stover, S. M. (1989). Pathophysiology of navicular syndrome. *Vet Clin Noth Am Equine Pract.* 5, 109-129

Poole, A. R. (1997). Cartilage in health and disease. In: Koopman, W. J. (Coord.). Arthritis and Allied conditions: a textbook of rheumatology. (13^a ed, vol.1). Williams & Wilkins

Poole, A. R. (2001). Cartilage in health and disease. In: Koopman, W. J. (Coord.). Arthritis and Allied Conditions. (n.d ed, pp. 226-284). Lippincott Williams & Wilkins

Poole, A. R., Guilak, F. & Abrasmson, S. B. (2007). Etiopathogenesis of osteoarthritis. In: Moskowitz, R. W., *et al.* (Coord.). Osteoarthritis. (n.d ed, pp. 27-49). Lippincott Williams & Wilkins

Radin, E. (2001). Structure and function of joints. In: Koopman, W. J. (Coord.). Arthritis and Allied Conditions (n.d ed, pp. 157-173). Williams & Wilkins

Richardson, D. W. & Dodge, G. R. (2003). Dose – dependente effects of corticosteroids on the expression of matrix – related genes in normal and cytokine –treate articular chondrocytes. *Inflammation Research* 52, 39-49

Richardson, D. W., & Loinaz, R. (2007). An Evidence-Based Approach to Selected Joint Therapies in Horses, 23, 443–460. <http://doi.org/10.1016/j.cveq.2007.04.007>

Rose, R. J., & Frauenfelder, H. C. (1982). Arthrocentesis in the horse, 14(2), 173–177.

Sankari, S. M., Király, K., Lapveteläinen, T., & Helminen, H. J. (2001). Effects of intra-articular injections of buprenorphine suspension in healthy horses, 62(10).

Schumacher, J., Schumacher, J., Gillette, R., Degraives, F., Schramme, M., Smith, R., *et al.* (2003). The effects of local anaesthetic solution in the navicular bursa of horses with lameness caused by distal interphalangeal joint pain, 35, 502–505.

Schwartz A, Martínez G. (2012): La Ozonoterapia y su fundamentación científica. *Revista Española de Ozonoterapia*, 2(1):163-198

Soma, L. R., Uboh, C. E., You, Y., Guan, F., & Boston, R. C. (2011). Pharmacokinetics of intra-articular, intravenous, and intramuscular administration of triamcinolone acetonide and its effect on endogenous plasma hydrocortisone and cortisone concentrations in horses, 72(9).

Spadari, A., Rinnovati, R., Babbini, S., & Romagnoli, N. (2015). Clinical Evaluation of Intra-articular Administration of Stanazolol to Manage Lameness Associated With Acute and Chronic Osteoarthritis in Horses. *Journal of Equine Veterinary Science*, 35(2), 105–110. <http://doi.org/10.1016/j.jevs.2014.12.003>

Stashak, T. S. (1998). Navicular Syndrome (Navicular Disease or Navicular Region Pain). (5^aed) Lippincott Williams & Wilkins

Teran, A. F. S. (2012). Effects of Repeated Intra-Articular Administration of Amikacin on Serum Amyloid A, Total Protein , and Nucleated Cell Count in Synovial Fluid From Healthy Horses.

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. *The Veterinary Journal*, 198(1), 217–223. <http://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.07.020>

Thompson, K. N., Rooney, J. R., Petrites – Murphy, M. B. (1991). Consideration on the pathogenesis of navicular disease. *J Equine Vet Sci.* 21, 431-433

Trotter, G. T., McIlwraith, C. W. (1996). Clinical features and diagnosis of equine joint disease. In: McIlwraith, C. W., Trotter, G. T. (Coord.). *Joint Disease in thr Horse*. (n.d ed, pp. 120-145). Saunders

Trotter, G. T., McIlwraith, C. W., Yovich, J. V., Norrdin, R. W., Wrigley, R. H., Lamar, C. H. (1991). Effects of intraarticular administration of methyprednisolone acetate on normal equine articular cartilage. *Am J Vet Res.* 52, 83-7

VanPelt, R. W. (1962). Intra-articular injextions of the equine carpus and fetlock. *J. Am Vet Med Assoc.* 165, 91-95

Vasquez, M. R., Stover, S. M., Taylor, K. T., Zarucco, L., Willits, N. H. (1998). Lateral aproach for arthrocentesis of the distal interphalangeal joint in horses. *J Am Vet Med Assoc* 212, 1413-1418

Waguespack, R. W., & Hanson, R. R. (2010). Navicular Syndrome in Equine Patients: Anatomy , Causes , and Diagnosis *, (December), 1–14.

Walsh, D. A., Sledge, C. B., Blake, D. R. (1997). Biology of the normal joint. In: Kelley, W. N., Harris, E. D., Ruddy, S., Sledge, C. B. (Coord.). *Textbook of Rheumatology* (n.d ed, pp. 1-19). Saunders

Weeren, R. V. (2012). Managment of chronic pain in equine osteoarthritis - advances in drugs and delivery routes, (September), 12–14.

Wright, I. M., Kidd, L., Throp, B. H. (1998). Gross, histological and histomorphometric features of the navicular bone and related structures in the horse. *Equine Vet J.* 30, 220-234

Yates, A. C., Stewart, A. A., Byron, C. R., Pondenis, H. C., Kaufman, K. M., Constable, P. D. (2006). Effects of sodium hyaluronate and methylprednisolone aceate on proteoglycan metabolism in equine articular chondrocytes trated with interleukin-1. *Am J Vet Res.* 67, 1980-1986