

# RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 17/02/2022.

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA**

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DO ÁCIDO HIALURÔNICO  
RETICULADO, PURO E OZONIZADO, NA  
OSTEOARTRITE DA ARTICULAÇÃO COXOFEMORAL  
DE CÃES**

**JOSÉ IVALDO DE SIQUEIRA SILVA JÚNIOR**

**Botucatu – SP  
Fevereiro/2020**

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA**

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DO ÁCIDO HIALURÔNICO  
RETICULADO, PURO E OZONIZADO, NA  
OSTEOARTRITE DA ARTICULAÇÃO COXOFEMORAL  
DE CÃES**

**JOSÉ IVALDO DE SIQUEIRA SILVA JÚNIOR**

Dissertação apresentada junto ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia Animal para a obtenção do título de Mestre.

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup>. Titular Sheila Canevese Rahal

**Co-orientador:** Prof. Dr. Ivan Felismino Charas dos Santos

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Silva Júnior, José Ivaldo de Siqueira.

Avaliação dos efeitos do ácido hialurônico reticulado, puro e ozonizado, na osteoartrite da articulação coxofemoral de cães / José Ivaldo de Siqueira Silva Júnior. - Botucatu, 2020

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

Orientador: Sheila Canevese Rahal

Coorientador: Ivan Felismino Charas dos Santos

Capes: 50501003

1. Cão - Doenças. 2. Osteoartrite - Tratamento. 3. Ácido hialurônico. 4. Articulações - Doenças. 5. Doenças crônicas. 6. Viscosuplementação.

Palavras-chave: Doença articular degenerativa; Dor; Tratamento; Viscosuplementação.

Nome do autor: José Ivaldo de Siqueira Silva Júnior

TÍTULO: **AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DO ÁCIDO HIALURÔNICO RETICULADO, PURO E OZONIZADO, NA OSTEOARTRITE DA ARTICULAÇÃO COXOFEMORAL DE CÃES**

COMISSÃO EXAMINADORA

---

Prof<sup>a</sup>. Titular Sheila Canevese Rahal  
Presidente e Orientadora  
Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária  
FMVZ – UNESP – BOTUCATU

---

Prof. Dr. Jean Guilherme Fernandes Joaquim  
Membro Titular  
Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária  
FMVZ – UNESP - BOTUCATU

---

Prof<sup>a</sup>. Dra. Neuza de Barros Marques  
Membro Titular  
Departamento de Medicina Veterinária – Cirurgia de Pequenos Animais  
DMV – UFRPE – RECIFE

# Agradecimentos

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, pelo apoio financeiro.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001, ao qual agradeço.

O ato de agradecer é generoso, traz consigo um carinho e sentimento de união que me faz refletir muitas vezes e inclusive me leva ao pensamento de que sem esse sentimento não haveria harmonia, paz, trabalho e reciprocidade. Sou grato a muitas pessoas, de muitas formas e imensamente grato ao universo e suas habilidades em me guiar por caminhos que sempre me levaram onde precisei chegar. Primeiramente a Deus, que em sua infinita representatividade me concede tantas coisas boas, alegrias e enormes satisfações.

A minha família, que sempre me apoia nas decisões, nas idas e vindas, em especial minha Mãe, Maria Almeida, meu espelho, lar e sempre meu cantinho no mundo, ao meu Pai, Ivaldo Siqueira, meu exemplo de firmeza, caráter e generosidade. Meus irmãos, José Pedro e Mariana, pelo convívio, alegrias e momentos de emoção, por me deixar sempre atento ao sentimento de preocupação, pés no chão e necessidade de voltar, vocês são meu futuro. Aos meus lindos e amados sobrinhos, José Emmanuel e José Miguel, meus motivos de continuar e saber para onde quero voltar. Vocês são a luz da nossa família. A minha avó materna, Mãe Judite... QUE MULHER!! Inspiração, doçura, pilar da família e exemplo de todos os sentimentos e atos bons que eu possa citar.

Aos meus grandes e familiares amigos de longa data, Luiz Gustavo, Bruno Veríssimo, Bruno Robson, Gean Carlos, Francielly Melo, Cynthia Medeiros, Keylla Almeida meus sinceros e felizes agradecimentos por tudo, cada impulso, cada gesto; vocês são essenciais.

Aos meus amigos e minha família em Botucatu, Maria Gabriela, Maria Bruna, Maria Barbara, Alice Maciel, pela irmandade, Maria Cotô (Marina Paiva), Thais Sato, Gustavo Manea, David Martins, Jenniffer Coris, Suelen Vieira, Gabriel Barbosa e José Ricardo, Maria Jaqueline, Maria Luciane Lily Abud, Vitor Yunes e Adriana Lopes, uma enorme gratidão pelo acolhimento, simplicidade, reciprocidade e afeto, foi essencial para minha estadia aconchegante nessas terras de Saci! A minha Zeninha e Juvita, minha família Pet, que tanto amo e aperto.

A todos do grande e afetuoso time de Anestesiologistas, em nome do Prof. Stélio Pacca L. Luna, Rúbia Mitali e Mayara Travalini, pelas parcerias, amizade e horas em procedimentos, minha gratidão.

A equipe de Imaginologia, em nome da Prof. Maria Jaqueline Mamprim, Fernanda Michelin e Carmel Rezende, pela parceria e participação no projeto.

A equipe do Laboratório Clínico, em nome da Profa. Regina Takahira, Adriana Lopes e Isadora Moreira, pela parceria e participação nos projetos.

Aos meus mestres orientadores:

Profa. Sheila Canevese Rahal, pelo aceite em me orientar e me guiar no universo acadêmico da pós-graduação, pela paciência, mansidão, pelo exemplo de profissional altruísta e visionário, pela dedicação a Pesquisa Científica e a nossa vida em Medicina Veterinária. Por ser essa pessoa acessível, que me compreende e ajuda na rotina dos projetos. Para mim és INCRÍVEL!

Prof. Ivan Felismino C. Santos, pelo aceite em me orientar, me acolher juntos aos demais projetos e grupo, me inserir no mundo da pesquisa científica e da pós-graduação, pelo exemplo profissional e a avidez nas descobertas e dedicação a vida acadêmica.

Prof. Jean Guilherme F. Joaquim, pela parceria e colaboração nos projetos, nas ideias e também na expansão dos meus horizontes dentro da Medicina Integrativa e Regenerativa em Medicina Veterinária.

A Profa. Neuza de Barros Marques e Profa. Tânia Alen Coutinho, Profa. Silvia Lorena e Prof. Almir Chalegre, pelo incentivo e apoio incondicional para minha vinda a Botucatu, pelas recomendações, conversas e indicações, além do exemplo de profissionalismo, e dedicação à Nossa Unidade Acadêmica de Garanhuns, UAG da Universidade Federal Rural de Pernambuco – UFRPE, minha eterna casa.

A todos os profissionais médicos veterinários, em nome de Luciane dos Reis Mesquita, pelas incontáveis ajudas e momentos no CEVAM, Centro Veterinário de Análise de Movimento, e fora dele, ao time de residentes da Cirurgia de Pequenos Animais, Professores e alunos da pós-graduação dos diversos setores, minha gratidão. Ao Departamento de Cirurgia e Anestesiologia de Pequenos Animais – DCAV – Unesp Botucatu.

Gratidão aos animais, pacientes do meu projeto de mestrado e aos tutores, motivos pelo qual me dedico com amor, carinho e afeição a Profissão Médica.

A Minha avó paterna, Raimunda Siqueira, *in memoriam*, por significar tanto para mim, por tudo que sou personalidade, amor e respeito aos animais e natureza. **Sempre e para sempre!!**

Sou grato a TUDO! Todos aqueles que passaram aos que ficaram e também aqueles que se foram. Sempre gosto de exemplificar minha vida e as situações através de metáforas simples e claras, geralmente utilizando comida; posso dizer hoje que minha experiência no mestrado, por mais laboriosa, e de intensa dedicação, tornou-se um fruto doce, saudável e que me brilha os olhos durante o desfrute.

**GRATIDÃO!**

# Sumário

LISTA DE TABELAS.....	i
LISTA DE FIGURAS.....	iii
<b>Resumo</b> .....	iv
<b>Abstract</b> .....	v
<b>CAPÍTULO 1</b> .....	1
<b>1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA</b> .....	2
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	4
2.1 Displasia coxofemoral em cães.....	4
2.2 Tratamentos padrões da displasia coxofemoral em cães.....	5
2.2.1 Viscosuplementação.....	6
2.2.2 Ozonioterapia.....	10
<b>3 REFERÊNCIAS</b> .....	14
<b>CAPÍTULO 2</b> .....	19
<b>Trabalho científico:</b> Emprego do ácido hialurônico reticulado, isolado ou associado ao gás ozônio, no tratamento da osteoartrite decorrente da displasia coxofemoral em cães.....	20

## Lista de Tabelas

- Tabela 1.** Massa corpórea (kg) de 14 cães com osteoartrite tratados por aplicação intra-articular de ácido hialurônico (G1, n=7) ou ácido hialurônico associado com gás ozônio (G2, n=7), antes (M0) e aos 30 (M1), 60 (M2) e 90 (M3) dias após o início dos tratamentos..... 28
- Tabela 2.** Escore radiográfico das articulações coxofemorais e escore do exame ortopédico dos membros pélvicos de sete cães portadores de displasia coxofemoral, antes (M0) e aos 90 dias (M3) após o início do tratamento com ácido hialurônico intra-articular..... 29
- Tabela 3.** Escore radiográfico das articulações coxofemorais e escore do exame ortopédico dos membros pélvicos de sete cães portadores de displasia coxofemoral, antes (M0) e aos 90 dias (M3) após o início do tratamento intra-articular de ácido hialurônico associado com gás ozônio..... 30
- Tabela 4.** Valores de ângulo de Norberg de 14 cães com osteoartrite tratados por aplicação intra-articular de ácido hialurônico (G1, n=7) ou ácido hialurônico associado com gás ozônio (G2, n=7), antes (M0) e aos 90 (M3) dias após o início dos tratamentos..... 30
- Tabela 5.** Escores de claudicação em 14 cães com osteoartrite tratados com ácido hialurônico intra-articular (G1, n=7) ou ácido hialurônico intra-articular associado com gás ozônio (G2, n=7), antes (M0) e aos 30 (M1), 60 (M2) e 90 (M3) dias após o início dos tratamentos..... 31
- Tabela 6.** Valores goniométricos (°) em máxima extensão (ME) e máxima flexão (MF) das articulações coxofemorais, direita e esquerda, de 14 cães com osteoartrite tratados por aplicação intra-articular de ácido hialurônico (G1, n=7) ou ácido hialurônico associado com gás ozônio (G2, n=7), antes (M0) e aos 90 (M3) dias após o início dos tratamentos..... 34

**Tabela 7.** Valores da porcentagem de distribuição de peso corpóreo de 14 cães com osteoartrite tratados por aplicação intra-articular de ácido hialurônico (G1, n=7) ou ácido hialurônico associado com gás ozônio (G2, n=7), antes (M0) e aos 30 (M1), 60 (M2) e 90 (M3) dias após o início dos tratamentos..... 35

# Lista de Figuras

- Figura 1.** Imagens fotográficas da aquisição do gás ozônio. (a) Equipamento gerador de ozônio modelo O&L3.0 RM. (b) Incorporação do gás ozônio ao ácido hialurônico..... 24
- Figura 2.** Imagem fotográfica da aplicação de ácido hialurônico guiada por imagem ultrassonográfica na articulação coxofemoral de cão com osteoartrite, decorrente da displasia coxofemoral, por meio de agulha 30X08 acoplada a seringa de 1 mL..... 25
- Figura 3.** Comparação dos escores de claudicação em sete cães com osteoartrite tratados com ácido hialurônico intra-articular, antes (M0) e aos 30 (M1), 60 (M2) e 90 (M3) dias após o início do tratamento..... 32
- Figura 4.** Comparação dos escores de claudicação em sete cães com osteoartrite tratados com ácido hialurônico intra-articular associado com gás ozônio, antes (M0) e aos 30 (M1), 60 (M2) e 90 (M3) dias após o início do tratamento..... 32
- Figura 5.** Comparação dos escores de claudicação em 14 cães com osteoartrite tratados com ácido hialurônico intra-articular (Grupo 1, n=7) ou ácido hialurônico intra-articular associado com gás ozônio (Grupo 2, n=7), antes (M0) e aos 30 (M1), 60 (M2) e 90 (M3) dias após o início dos tratamentos..... 33

**SILVA JÚNIOR, J.I.S. Avaliação dos efeitos do ácido hialurônico reticulado, puro e ozonizado, na osteoartrite da articulação coxofemoral de cães.** Botucatu, 2020. 54p. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia Animal – Cirurgia de Pequenos Animais) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – (FMVZ), Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP).

## **RESUMO**

O estudo teve por objetivo avaliar o ácido hialurônico reticulado, puro e ozonizado, no tratamento da osteoartrite secundária à displasia coxofemoral em cães. Foram empregados 14 cães distribuídos aleatoriamente em dois grupos: Grupo 1 – infiltração única intra-articular de ácido hialurônico; Grupo 2 – infiltração única intra-articular de ácido hialurônico associado ao gás ozônio. Os cães foram avaliados quanto a condição de escore corporal, escores de exame ortopédico e radiográfico das articulações coxofemorais, escores de claudicação, goniometria manual das articulações coxofemorais e análise cinética. As análises foram realizadas antes (M0) e aos 30 (M1), 60 (M2) e 90 (M3) dias após o início dos tratamentos. Não foram observadas diferenças estatísticas dos cães dentro de cada grupo, tanto para a massa corpórea como escore de condição corpórea. O escore do exame ortopédico mostrou melhora após os tratamentos, mas não ocorreram mudanças nos escores radiográficos. Também não foram detectadas diferenças estatísticas com relação à avaliação goniométrica entre momentos e entre grupos. Não foram detectadas diferenças significativas nos escores de claudicação entre os grupos. Entretanto, diferenças estatísticas foram observadas para o escore de claudicação entre momentos, sendo  $M0 > M2$  e  $M0 > M3$  para o Grupo 1, e  $M0 > M1$ ,  $M0 > M2$  e  $M0 > M3$  para o Grupo 2. A porcentagem de mudança do pico de força vertical comparando M0 e M1 foi positiva em oito e negativa em seis membros pélvicos do Grupo 1, e positiva em 12 e negativa em dois membros pélvicos do Grupo 2. Foi possível concluir que o emprego do ácido hialurônico reticulado intra-articular, isolado e associado ao gás ozônio, em cães com osteoartrite secundária à displasia coxofemoral permitiu uma melhora estatística nos escores de claudicação, e uma mudança de porcentagem positiva do pico de força vertical em 71,43% dos membros pélvicos.

**Palavras-chave:** Doença articular degenerativa; Dor; Viscosuplementação; Tratamento.

**SILVA JÚNIOR, J.I.S. Evaluation of the effects of pure or ozonized reticulated hyaluronic acid on hip osteoarthritis in dogs.** Botucatu, 2019. 56p. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia Animal – Cirurgia de Pequenos Animais) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – (FMVZ), Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP).

## **ABSTRACT**

This study aimed to evaluate pure or ozonized reticulated hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis due to hip dysplasia in dogs. Fourteen client-owned dogs were randomly assigned into two groups: Group 1 - single intra-articular injection of hyaluronic acid; Group 2 - single intra-articular infiltration injection of hyaluronic acid associated with ozone gas. Dogs were evaluated for body condition scoring, orthopedic examination and radiographic scores of the hip joints, lameness scores, goniometric measurements of the hip joints, and kinetic analysis. The evaluations were conducted immediately before treatments (M0), and at days 30 (M1), 60 (M2) and 90 (M3) after treatments. There were no significant differences in body mass and body condition scoring (5-point scale) in each group in all evaluation moments. Orthopedic examination scores showed improvement after treatments, but no change was detected in radiographic scores. No significant differences were found between groups and in each group between moments for goniometric measurements of the hip joints. No statistical differences between groups were found concerning the lameness score. There were significant differences for lameness score among moments in Group 1, being  $M0 > M2$  and  $M0 > M3$ , and Group 2 in which  $M0 > M1$ ,  $M0 > M2$  and  $M0 > M3$ . The percent change of the PFV (%BW) comparing M0 and M1 was positive in eight and negative in six hind limbs in Group 1, and positive in 12 and negative in two hind limbs in Group 2. In conclusion, the intra-articular viscosupplementation alone or associated with ozone gas showed similar effects and allowed statistical improvement of lameness scores, and positive percentage change of PFV (%BW) in 71.43% of the hind limbs.

**Key words:** Articular degenerative disease; Pain; Treatment Viscosupplementation

# **CAPÍTULO 1**

# 1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A displasia coxofemoral é uma afecção articular biomecânica, que tem uma base hereditária poligênica, sendo a lassitude articular um dos maiores fatores de risco, com contribuição, também, dos fatores ambientais e sobrepeso (VEZZONI, 2007; HEDHAMMAR, 2007; GINJA et al. 2010; SCHACHNER e LOPEZ, 2015). O tratamento a ser instituído depende da gravidade e do período da identificação da lesão (SCHACHNER e LOPEZ, 2015; DeCAMP et al., 2016). Existem procedimentos cirúrgicos empregados para melhorar a congruência articular, ou os paliativos, quando a doença osteoartrítica já estiver instalada (VEZZONI, 2007; GINJA et al. 2010; SCHACHNER e LOPEZ, 2015; DeCAMP et al., 2016). Há também os tratamentos conservativos que incluem o controle de massa corpórea, fisioterapia, restrição de atividade física, administração de suplementos condroprotetores, acupuntura e medicina regenerativa (ARNBJERG, 1999; VEZZONI, 2007; KIRKBY e LEWIS, 2011; SCHACHNER e LOPEZ, 2015; DeCAMP et al., 2016), entre outros

A viscosuplementação é uma modalidade de tratamento pouco estudada no tratamento ou prevenção da osteoartrite naturalmente adquirida em cães (NGANVONGPANIT et al., 2013; CARAPEBA et al., 2016). A mesma consiste em infiltrar o ácido hialurônico exógeno ou derivados do ácido hialurônico intra-articular, com o objetivo de diminuir a dor e melhorar a mobilidade articular (BEKEROM et al., 2006; REZENDE e CAMPOS, 2012; LEGRÉ-BOYER, 2015). Os efeitos terapêuticos do ácido hialurônico incluem a restauração das propriedades elásticas e viscosas do líquido sinovial, ação anti-inflamatória, ação anti-nociceptiva e a manutenção da síntese de ácido hialurônico pelos sinoviócitos (BEKEROM et al., 2006). As divergências em relação ao uso da viscoestimulação em pacientes humanos estão relacionadas ao tipo de fármaco utilizado, número de aplicações, técnica de aplicação, forma

de avaliação e pela heterogeneidade dos casos de osteoartrite (LEGRÉ-BOYER, 2015).

O gás ozônio sob condições controladas pode ser terapêutico, desencadeando uma cascata de compostos químicos que atuam em múltiplos alvos celulares (BOCCI, 2007). Estudos e relatos do seu uso em medicina humana tem sido demonstrado resultados positivos no tratamento de doenças infecciosas e isquêmicas, na cicatrização de feridas e em casos de osteoartrite, entre outros (Di PAOLO et al., 2004; BOCCI, 2007; BOCCI et al., 2011). Na osteoartrite do joelho em pacientes humanos, o ozônio atua diminuindo o processo degenerativo e melhorando a amplitude articular, além de favorecer a permeabilidade celular e diminuir a efusão articular, sendo considerado seguro e barato (FERNANDEZ-CUADROS, 2016).

Desde que estudos com viscosuplementação e/ou ozonioterapia em casos ortopédicos são ainda pouco explorados em cães (NGANVONGPANIT et al., 2013; CARAPEBA et al., 2016), a presente pesquisa avaliou de forma prospectiva cães portadores de displasia coxofemoral, como doença osteoartítica, tratados com estas modalidades terapêuticas. Foram assim estabelecidos dois capítulos, sendo um referente à Introdução e Revisão da Literatura e outro apresentado a pesquisa propriamente dita.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Displasia coxofemoral em cães

A displasia coxofemoral é uma das mais comuns doenças ortopédicas em cães, a despeito de vários programas de controle racial (GINJA et al., 2010). Trata-se de doença biomecânica, relacionada ao desenvolvimento anormal das articulações coxofemorais, que se inicia após o nascimento e progride durante a vida, ou cessa a progressão devido ao estabelecimento de fibrose e osteoartrose (ARNBJERG, 1999). A doença tem uma base hereditária poligênica, sendo a lassitude articular um dos maiores fatores de risco, com contribuição também dos fatores ambientais e alimentares (VEZZONI, 2007; HEDHAMMAR, 2007; GINJA et al. 2010; SCHACHNER e LOPEZ, 2015).

Há uma maior prevalência em cães de grande porte, braquiocefálicos, bem como naqueles com alta proporção de comprimento corpóreo e altura (SCHACHNER e LOPEZ, 2015). O diagnóstico clínico é efetuado pelo histórico, sinais clínicos, palpação articular e forma anormal de locomoção, que varia conforme a idade de apresentação, podendo o cão mostrar dificuldade de subir e descer escadas, andar de coelho quando corre, dificuldade de se levantar, andar rígido, claudicação uni ou bilateral, entre outros (ARNBJERG, 1999; DeCAMP et al., 2016).

A confirmação do diagnóstico requer, no entanto, o uso de métodos de imagens, sendo o exame radiográfico por esquema de escore subjetivo, como o determinado pela OFA (Orthopedic Foundation for Animals), um dos mais utilizados (ADAMS, 2000; FLÜCKIGER, 2007b). Para o laudo oficial da displasia coxofemoral, o cão precisa ser avaliado por exame radiográfico com no mínimo um ano de idade em locais como Austrália, Europa e Reino Unido, ou dois anos idade no caso dos Estados Unidos (FLÜCKIGER, 2007a) e Brasil. Deve-se ainda

considerar que a severidade do sinal radiográfico não corresponde muitas vezes a severidade dos achados clínicos e que aproximadamente 25% dos cães podem também ter lesões da coluna vertebral (ARNBJERG, 1999; SCHACHNER e LOPEZ, 2015).

## **2.2 Tratamentos padrões da displasia coxofemoral em cães**

A meta do tratamento da displasia coxofemoral é a redução da dor, com o estabelecimento de uma locomoção o mais próximo possível do normal e com capacidade de suporte de peso (ARNBJERG, 1999). Na dependência da época da identificação da lesão, algumas técnicas cirúrgicas podem ser utilizadas para melhorar a congruência articular, tais como a sinfisiodese, a osteotomia tripla ou dupla da bacia, e a artroplastia, em cães ainda jovens (VEZZONI, 2007; GINJA et al. 2010; SCHACHNER e LOPEZ, 2015; DeCAMP et al., 2016).

No animal adulto uma vez que a doença osteoartrítica já estiver instalada são necessários outros tipos de tratamentos cirúrgicos (denervação, prótese total da cabeça do fêmur, excisão da cabeça e colo femoral), ou o uso de tratamentos conservativos (emagrecimento, tratamentos fisioterápicos, mudanças de ambiente, restrição de atividade, medicamentos, suplementos, acupuntura, medicina regenerativa), sendo a opção determinada pelas condições ambientais e de saúde geral, temperamento do animal, condições financeiras do proprietário e presença de demais comorbidades (ARNBJERG, 1999; VEZZONI, 2007; SCHACHNER e LOPEZ, 2015).

Entre os medicamentos e suplementos, podem ser citados o emprego de anti-inflamatórios não esteroidais, analgésicos, antioxidantes e condroprotetores (ARNBJERG, 1999; KIRKBY e LEWIS, 2011). O exato mecanismo das drogas anti-inflamatórias no alívio dos sinais da osteoartrite não está completamente compreendido, mas acredita-se que o mais significativo seja a inibição das prostaglandinas (ARNBJERG, 1999). O uso prolongado de anti-inflamatórios não esteroidais não é recomendado pelo potencial de lesões gastrointestinais, mesmo com os inibidores de COX-2 (DeCAMP et al., 2016).

Entre os indicados para o tratamento da osteoartrite em cães podem ser citados: firoxibe, deracoxibe, carprofeno, meloxicam, e aspirina tamponada (MORISHIN FILHO e RAHAL, 2008; DeCAMP et al., 2016). Contudo, a efetividade do fármaco pode mostrar variação individual (DeCAMP et al., 2016).

### **2.2.1 Viscosuplementação**

Outra modalidade de tratamento ainda pouca explorada no tratamento ou prevenção da osteoartrite naturalmente adquirida em cães é a viscosuplementação (NGANVONGPANIT et al., 2013; CARAPEBA et al., 2016). A viscosuplementação consiste em aplicar ácido hialurônico exógeno, ou derivados do ácido hialurônico, por via intra-articular, com o objetivo de diminuir a dor e melhorar a mobilidade articular (BEKEROM et al., 2006; REZENDE e CAMPOS, 2012; LEGRÉ-BOYER, 2015). O ácido hialurônico é classificado como glicosaminoglicano, cujas moléculas de alto peso molecular se entrelaçam e formam uma solução de alta viscosidade (REZENDE e CAMPOS, 2012). Na articulação normal o ácido hialurônico é responsável por proporcionar a função viscosa e elástica do líquido sinovial, porém na articulação com osteoartrite a concentração e o peso molecular estão diminuídos (BEKEROM et al., 2006). Com a viscoelasticidade diminuída do líquido sinovial há uma maior susceptibilidade do desenvolvimento de lesões por sobrecarga na cartilagem (REZENDE et al., 2000).

Há pelo menos quatro mecanismos relacionados aos efeitos terapêuticos do ácido hialurônico: restauração das propriedades elásticas e viscosa do líquido sinovial; efeitos anti-inflamatórios; efeito anti-nociceptivos; e normalização da síntese de ácido hialurônico pelos sinoviócitos (BEKEROM et al., 2006). Em pacientes humanos, a injeção, especialmente no joelho, geralmente é bem tolerada e segura, sendo realizada ambulatoriamente; contudo, efeitos adversos como derrame, artralgia e calor têm sido citados em alguns pacientes (BEKEROM et al., 2006; REZENDE e CAMPOS, 2012; LEGRÉ-BOYER, 2015; BOWMAN et al., 2018). Há citações que o tratamento

não proporciona alívio imediato para muitos pacientes humanos, sendo as vezes necessário em torno de 5 semanas para a total ação (BOWMAN et al., 2018).

De acordo com Rezende e Campos (2012), existem vários produtos no mercado com características diferentes. Há aqueles de origem aviária e os de origem não aviária ou fermentados por bactérias. Com relação à síntese, existem os hialuronanos com cadeias de moléculas longas extraídas da crista do galo, ou por biofermentação, e os hialanos com molécula de hialuronano quimicamente modificada por meio de ligações cruzadas. Há também preparações com adjuvantes (manitol, sorbitol, sulfato de condroitina), reticulados ou não, com o intuito de prolongar a ação, embora isso não esteja claramente demonstrado (LEGRÉ-BOYER, 2015).

Petrella et al. (2010) ao compararem a eficácia e a segurança do ácido hialurônico de origem aviária (Synvisc) com o de origem não aviária (Suplasyn) em pacientes humanos com osteoartrite do joelho, aplicados 1 vez por semana em três semanas consecutivas, observaram maior número de efeitos adversos com ácido hialurônico de origem aviária. Os efeitos adversos incluíram dor, efusão e eritema.

Embora controverso, parece que o peso molecular, a concentração e a presença de ligações cruzadas podem influenciar de forma positiva nos resultados da viscosuplementação (REZENDE e CAMPOS, 2012). A dose depende da forma do ácido hialurônico (reticulado ou não) e a capacidade da articulação (LEGRÉ-BOYER, 2015). O Hylan G-F 20 permite aplicação única (três ampolas de Synvisc Classic® ou uma ampola de Synvisc One®), ao passo que os hialuronanos requerem aplicação semanal, por três a cinco semanas (REZENDE e CAMPOS, 2012).

Os estudos de meta-análise com relação à efetividade da viscoestimulação, principalmente no tratamento da osteoartrite do joelho em pacientes humanos são muito variáveis, com alguns recomendando (BELLAMY et al., 2006; LEGRÉ-BOYER, 2015) e outros questionando a validade (RICHETTE et al., 2009; AMMAR et al., 2015). Naqueles que indicam a utilização é citado que a viscoestimulação tem demonstrado eficácia significativa (20%) em relação ao placebo em termos de dor e função, permitindo a redução da administração de opióides analgésico e anti-inflamatórios não esteroidais

(LEGRÉ-BOYER, 2015). Além disso, foi observado que o emprego do ácido hialurônico em pacientes humanos com osteoartrite do joelho tem permitido um retardo na cirurgia de prótese articular, em uma relação dose-resposta (ALTMAN et al., 2015). As divergências nas recomendações provavelmente têm relação com o tipo de medicamento utilizado, número de aplicações, técnica de aplicação, forma de avaliação e pela heterogeneidade dos casos de osteoartrite (AMMAR et al., 2015; LEGRÉ-BOYER, 2015). Foi também referido que uma das potenciais razões da variabilidade dos efeitos dos tratamentos seria os níveis de hialuronidases (enzimas que degradam o ácido hialurônico) no fluído sinovial dos pacientes (BOWMAN et al., 2018).

Henrotin et al. (2015) conduziram um consenso relativo ao emprego da viscosuplementação com ácido hialurônico no manejo da osteoartrite em pacientes humanos, a partir do qual foram determinadas algumas diretrizes, tais como: a viscosuplementação foi considerada efetiva nas osteoartrites de classificação média a moderada do joelho; não deve ser indicada nos casos avançados de osteoartrite da articulação do coxal; não deve ser indicada apenas em pacientes que não mais respondem aos analgésicos e anti-inflamatórios; a reticulação é uma forma comprovada para prolongar o tempo de permanência intra-articular do produto, entre outras.

Henrotin et al. (2017) avaliaram o efeito de um composto do ácido hialurônico reticulado, em pacientes humanos sintomáticos com osteoartrite do joelho. Foi aplicada uma única injeção de ácido hialurônico reticulado com manitol, que foi comparada a um grupo que recebeu solução salina. Não ocorreram diferenças significativas entre grupos relativos à função e à dor, mas foi possível demonstrar que o uso do ácido hialurônico diminuiu significativamente o marcador de catabolismo de cartilagem (Coll2-1).

Em estudo de revisão relativo à viscosuplementação com ácido hialurônico na osteoartrite do coxal em pacientes humanos, Abate et al. (2008) citaram a importância de a infiltração ser efetuada de forma guiada por ultrassom ou por fluoroscopia, que além de permitirem a correta inserção da agulha também possibilitam a realização da lavagem articular. Segundo os autores, a viscosuplementação é recomendada nos casos em que anti-inflamatórios não esteroidais são contraindicados ou pouco tolerados, ou mesmo quando são

ineficientes, além dos casos de pacientes jovens. A dor parece ser reduzida dentro de três meses e o efeito pode ser mantido por mais tempo (12-18 meses).

Com relação aos cães os resultados das pesquisas são também contraditórios, especialmente nos com lesões experimentais, como apresentados abaixo.

Por meio de avaliações bioquímicas, Smith Jr. et al. (2001) avaliaram o efeito da aplicação intra-articular de ácido hialurônico ( $1,5 \times 10^6$  Da) adicionado de solução salina (10 mg/0,67 ml) na modificação do líquido sinovial do joelho de cães (n=30) com osteoartrite induzida pela ruptura do ligamento cruzado cranial. Os resultados demonstraram que o uso de ácido hialurônico não alterou o volume do fluído sinovial, ou o peso molecular do ácido hialurônicos no fluído sinovial dos joelhos com osteoartrite. Os autores concluíram que as aplicações da medicação intra-articular utilizada não restauraram as características do ácido hialurônico da articulação natural dos cães.

Smith Jr. et al. (2005) promoveram osteoartrite no joelho de cães (n=30) por meio da transecção do ligamento cruzado cranial e testaram o ácido hialurônico intra-articular ( $0,5-0,73 \times 10^6$  Da; Hyalgan®) como tratamento profilático (cinco aplicações semanais de 1 ml juntamente com salina), que foi iniciado após a ruptura do cruzado, bem como o efeito terapêutico no qual o produto foi aplicado após a presença das mudanças osteoartíticas. Segundo os autores, o produto não alterou a progressão da osteoartrite e não promoveu mudança de carga do membro instável pela avaliação na plataforma de força.

Sagliyan et al. (2009) analisaram o uso do ácido hialurônico com enxerto esponjoso autógeno no tratamento de defeitos osteocondrais (10 mm) induzidos no joelho de cães. Os defeitos foram induzidos em ambos os joelhos, sendo que o direito recebeu enxerto e o esquerdo enxerto e ácido hialurônico. Foi empregado 2 mg/kg de ácido hialurônico intra-articular imediatamente ao procedimento cirúrgico e 1 mês após. Pelas avaliações macroscópicas e histopatológicas, no terceiro e sexto meses pós-operatórios, o grupo que recebeu o ácido hialurônico recuperou rapidamente comparado ao grupo controle.

Hellström et al. (2003) empregaram dois tratamentos na artrite em uma articulação (ombro, cotovelo, carpo, joelho e tarso) de 36 cães: hialuronato

sódio de alto peso molecular (Hylartil - 4,000,000) aplicado por duas injeções articulares (3 a 18 mg) com intervalo de três semanas, ou 2mg/kg de carprofeno por via oral, duas vezes por dia, por quatro semanas. Com três semanas não ocorreu diferença entre os grupos, com um terço dos casos completamente recuperado e o restante com melhora significativa. Com seis semanas, o grupo com o hialuronato sódio foi significativamente melhor (58% totalmente recuperado e 10% sem melhora) que o grupo controle. Conforme os autores, o efeito de uma ou três injeções de hialuronato dura em torno de 6 a 12 meses.

Cães com osteoartrite devido à displasia coxofemoral foram avaliados por Carapeba et al. (2016), sendo que um grupo (n=8) recebeu ácido hialurônico (5-10 mg) e o outro (n=8) injeção de solução salina (0,5-1,0 mL) em combinação com tratamento conservativo convencional (nutracêutico oral e carprofeno). O máximo período de acompanhamento foi de 90 dias. Ambos protocolos reduziram os sinais clínicos da afecção, porém os resultados foram mais evidentes com o ácido hialurônico.

Nganvongpan et al. (2013) utilizaram 31 cães com luxação patelar de graus 2 e 3, que foram operados e receberam os seguintes tratamentos: G1 – articulação operada recebeu hialuronato de sódio intra-articular; G2 – recebeu duas aplicações de ácido hialurônico, uma após a cirurgia e outra com 1 semana após o procedimento; G3 – não recebeu injeção. Houve melhora clínica na avaliação ao final de 4 semanas em G1 e G2 comparado ao G3, mas não ocorreram diferenças entre G1 e G2.

### **2.2.2 Ozonioterapia**

O gás ozônio foi descoberto em meados do século XIX, sendo uma molécula formada de três átomos de oxigênio em uma estrutura dinamicamente instável, incolor e com odor acre (Di PAOLO et al., 2004). É considerado um gás reativo, podendo ser tóxico principalmente ao sistema respiratório quando inalado diretamente (Di PAOLO et al., 2004; BOCCI, 2007). Contudo, sob condições controladas pode ser terapêutico, desencadeando uma cascata de compostos químicos que atuam em múltiplos alvos celulares (BOCCI, 2007). Em

medicina humana tem sido obtido bons resultados para doenças infecciosas e isquêmicas, na cicatrização de feridas, em casos de osteoartrite, entre outros (Di PAOLO et al., 2004; BOCCI, 2007; BOCCI et al., 2011).

O ozônio é caracterizado pela versatilidade e várias formas de administração, entre as quais podem ser citadas a auto-hemoterapia, por insuflação retal, pela exposição corporal quase total, por aplicação tópica de óleo ozonizado e pela via intra-articular (Di PAOLO et al., 2004; BOCCI et al., 2011). Segundo Bocci et al. (2011), embora o ozônio possa ser administrado com grande flexibilidade, nunca deve ser injetado diretamente como mistura gasosa nos vasos sanguíneos, devido ao risco de provocar embolismo.

De acordo com Fernandez-Cuadros (2016), o ozônio não é uma droga homeopática e tem propriedades relação dose/efeito. A dose de ozônio total é equivalente ao volume de gás (ml) multiplicado pela concentração de ozônio (ug/ml). A janela terapêutica está entre 10-80 ug/ml, porém a dose adequada para diferentes aplicações médicas precisa ser ainda estabelecida.

Mishra et al. (2011) realizaram estudo prospectivo com pacientes humanos com osteoartrite do joelho, que foram tratados com ozônio intra-articular aplicado 1 vez por mês por 3 meses, ou por injeção de metilprednisolona. Aqueles em que a metilprednisolona falhou foi realizada uma aplicação de ozônio. Foi observada melhor resposta do grupo tratado com ozônio em relação ao alívio da dor, da incapacidade e rigidez em comparação com o grupo que fez uso de metilprednisolona.

Segundo Fernandez-Cuadros et al. (2016), na osteoartrite do joelho em pacientes humanos, o ozônio diminui o processo degenerativo e melhora a amplitude articular, bem como melhora a permeabilidade celular e diminui a efusão articular, sendo considerado seguro e baixo custo. Além disso, afirmaram que o ozônio tem a capacidade de inibir as citocinas inflamatórias, metaloproteinases, óxido nítrico, mas também estimular as citocinas anti-inflamatórias, fatores de crescimento, condrócitos e células tronco.

Pacientes humanos (n=42) com osteoartrite crônica do joelho foram incluídos em estudo prospectivo, por Invernizzi et al. (2017), que compararam a terapia intra-articular com ozônio ou ácido hialurônico (500,000-730,000 Da), aplicada 1 vez por semana por 4 semanas, com avaliação por mais

4 semanas. Os autores concluíram que ambos tratamentos são comparáveis em termos de segurança e melhoria da qualidade de vida, porém o ácido hialurônico mostrou períodos mais longos de redução da dor.

Lopes de Jesus (2017) analisaram a efetividade da injeção de ozônio na osteoartrite do joelho de pacientes humanos (n=98), que foram divididos em dois grupos: placebo e aqueles que receberam 20 µg/ml de ozônio por 8 semanas. O grupo que recebeu ozônio apresentou alívio da dor, melhora funcional e melhora da qualidade de vida. Segundo os autores, a principal limitação do estudo foi a não realização de exames de imagem para avaliar a evolução dos tratamentos.

Um total de 102 pacientes com osteoartrite do joelho, média-moderada ou moderada, foram divididos para avaliação, por Duymus et al. (2017), em três protocolos aplicados intra-articular: G1 – duas doses de plasma rico em plaqueta; G2 – única dose de ácido hialurônico, G3 – quatro doses de ozônio. O plasma rico em plaqueta foi superior aos outros dois tratamentos, sendo efetivo em alcançar no mínimo 12 meses de atividades diárias livres de dor.

Anzolin e Bertol (2018) afirmaram, baseado em estudo de meta análise, que a ozonioterapia aplicada por via intra-articular, ou mesmo retal, tem potencial para proporcionar benefícios clínicos na osteoartrite em pacientes humanos, visando o efeito analgésico, alívio de dor, rigidez e incapacidade física, promovendo redução da inflamação articular e melhora da qualidade de vida. Nos estudos as concentrações de ozônio variaram de 20µg/mL a 15g/mL, com frequência de 1 a 3 vezes por semana, com tratamento mais comumente entre 3 e 4 meses.

Arias-Vázquez et al. (2019) realizaram estudo de meta análise sobre a efetividade da ozonioterapia no manejo da dor em pacientes humanos com osteoartrite do joelho. A ozonioterapia apresentou efeito terapêutico comparada ao placebo, ou outros tratamentos não invasivos, porém não houve efeito comparado ao uso de ácido hialurônico ou plasma rico em plaquetas. Segundo os autores, a infiltração intra-articular de ozônio pode ser como opção para o manejo da dor, com efeitos a curto prazo, ou seja, pico com 1 mês e declínio após 3 a 6 meses de tratamento.

### 3 REFERÊNCIAS

- ABATE, M.; PELOTTI, P.; AMICIS, D.; IORIO, A.; GALLETTI, S.; SALINI, V. Viscosupplementation with hyaluronic acid in hip osteoarthritis (a review). *Upsala J. Med. Sci.*, v.113, n.3, p.261–178, 2008.
- ADAMS, W.M. Radiographic diagnosis of hip dysplasia in the young dog. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, v.30, n.2, p.267-280, 2000.
- ALTMAN, R.; LIM, S.; STEEN, R.G.; DASA, V. *PLoS One*, v.10, n.12:e0145776, p.1-13, 2015.
- ANZOLIN, A.P.; BERTOL, C.D. Ozone therapy as an integrating therapeutic in osteoarthrosis treatment: a systematic review. *Br. J. P.*, v.1, n.2, p.171-175, 2018.
- AMMAR, T.Y.; PEREIRA, T.A.P.; MISTURA, S.L.L.; KUHN, A.; SAGGIN, J.I.; LOPES JÚNIOR, O.V. Viscosupplementation for treating knee osteoarthrosis: review of the literature. *Rev. Bras. Ortop.*, v.50, n.5, p.489–494, 2015.
- ARIAS-VÁZQUEZ, P.I.; TOVILLA-ZÁRATE, C.A.; HERNÁNDEZ-DÍAZ, Y., GONZÁLEZ-CASTRO, T.B.; JUÁREZ-ROJOP, I.E.; LÓPEZ-NARVÁEZ, M.L.; BERMUDEZ-OCAÑA, D.Y.; BARJAU-MADRÍGAL, H.A.; LEGORRETA-RAMÍREZ, G. Short-term therapeutic effects of ozone in the management of pain in knee osteoarthritis: a meta-analysis. *P.M. R.*, v.11, n.8, p.879-887, 2019.
- ARNBJERG, J. Recent information about hip dysplasia. *Vet. Clin. North Am.: Small Anim. Pract.*, v.29, n.4, p. 921- 934, 1999.
- BEKEROM, M.P.J. V.D.; MYLLE, G.; RYS, B.; MULIER, M. Viscosupplementation in symptomatic severe hip osteoarthritis: A review of the literature and report on 60 patients. *Acta Orthop Belg.*, v.72, n.5, p.560-568, 2006.
- BELLAMY, N.; CAMPBELL, J.; ROBINSON, V.; GEE, T.; BOURNE, R.; WELLS, G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst. Rev.*, v.19, n.2, 2006.

- BOCCI, C. The case for oxygen-ozone therapy. *Brit. J. Biomed. Sci.*, v.64, n.1, p.44-48, 2007.
- BOCCI, V.; ZANARDI, I.; TRAVAGLI, V. Oxygen/ozone as a medical gas mixture. A critical evaluation of the various methods clarifies positive and negative aspects. *Med. Gas Res.*, v.1, n.1, p.62-9, 2011.
- BOWMAN, S.; AWAD, M.E.; HAMRICK, M.W.; HUNTER, M.; FULZELE, S. Recent advances in hyaluronic acid based therapy for osteoarthritis. *Clin. Transl. Med.*, v.7, n.6, p.1-11, 2018.
- CARAPEBA, G.O.L.; CAVALETI, P.; NICÁCIO, G.M.; BRINHOLI, R.J.; GIUFFRIDA, R.; CASSU, R.N. Intra-articular hyaluronic acid compared to traditional conservative treatment in dogs with osteoarthritis associated with hip dysplasia. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, p.1-10, 2016.
- DeCAMP, C.E.; JOHNSTON, S.A.; DÉJARDIN, L.M.; SCHAEFER, S.L. *Handbook of small animal orthopedics and fracture repair*. 5.ed. St. Louis: Elsevier, 2016. 868p.
- DI PAOLO, N.; BOCCI, V.; GAGGIOTTI, E. Ozone therapy. *Internat. J. Artif. Organs*, v.27, n.3, p.168-175, 2004.
- DUYMUS, T.M.; MUTLU, S.; DERNEK, B.; KOMUR, B.; AYDOGMUS, S.; KESIKTAS, F.N. Choice of intra-articular injection in treatment of knee osteoarthritis: platelet-rich plasma, hyaluronic acid or ozone options. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.*, v.25, n.2, p.485-492, 2017.
- FERNANDEZ-CUADROS, M.E.; PEREZ-MORO, O.S.; MIRÓN-CANELO, J.A. Could ozone be used as a feasible future treatment in osteoarthritis of the knee? *Divers. Equal. Health Care*; v.13, n.3, p.232-239, 2016.
- FLÜCKIGER, M. How to take and read hip joint radiographs in a structured way. *Eur. J. Companion Anim. Pract.*, v.17, n.2, p.133-134, 2007a.
- FLÜCKIGER, M. Scoring radiographs for canine Hip Dysplasia - the big three organisations in the world. *Eur. J. Companion Anim. Pract.*, v.17, n.2, p.135-140, 2007b.
- GINJA, M.M.D.; SILVESTRE, A.M.; GONZALO-ORDEN, J.M.; FERREIRA, A.J.A. Diagnosis, genetic control and preventive management of canine hip dysplasia: A review. *Vet. J.*, v.184, p.269–276, 2010.

- HEDHAMMAR, A. Canine Hip Dysplasia as influenced by genetic and environmental factors. *Eur. J. Companion Anim. Pract.*, v.17, n.2, p.141-143, 2007.
- HELLSTRÖM, L.E.; CARLSSON, C.; BOUCHER, J.F.; MICHANEK, P. Intra-articular injections with high molecular weight sodium hyaluronate as a therapy for canine arthritis. *Vet. Rec.*, v.153, n.3, p.89-90, 2003.
- HENROTIN, Y.; RAMAN, R.; RICHELLE, P.; BARD, H.; JEROSCH, J.; CONROZIER, T.; CHEVALIER, X.; MIGLIORE, A. Consensus statement on viscosupplementation with hyaluronic acid for the management of osteoarthritis. *Semin. Arthritis Rheum.*, v.45, n.2, p.140-149, 2015.
- HENROTIN, Y.; BERENBAUM, F.; CHEVALIER, X.; MARTY, M.; RICHELLE, P.; RANNOU, F. Reduction of the serum levels of a specific biomarker of cartilage degradation (Coll2-1) by hyaluronic acid (KARTILAGE® CROSS) compared to placebo in painful knee osteoarthritis patients: the Epikart study, a pilot prospective comparative randomized double blind trial. *BMC Musculoskeletal Disord.*, v.18, n.1:222, p.1-10, 2017.
- INVERNIZZI, M.; STAGNO, D.; CARDA, S.; GRANA, E.; PICELLI, A.; SMANIA, N.; CISARI, C.; BARICICH, A. Safety of intra-articular oxygen-ozone therapy compared to intra-articular sodium hyaluronate in knee osteoarthritis: a randomized single blind pilot study. *Int. J. Phys. Med. Rehabil.*, v.5, n.384, p.1-6, 2017.
- KIRKBY, K.A.; LEWIS, D.D. Canine Hip Dysplasia: reviewing the evidence for nonsurgical management. *Vet. Surg.*, v.41, p.2-9, 2011.
- LEGRÉ-BOYER. V. Viscosupplementation: techniques, indications, results. *Orthop. Traumatol. Surg. Res.*, v.101, p.S101–S108, 2015.
- LOPES DE JESUS, C.C.; SANTOS, F.C.; JESUS, L.M.O.B.; MONTEIRO, I.; SANT'ANA, M.S.S.C.; TREVISANI, V.F.M. Comparison between intra-articular ozone and placebo in the treatment of knee osteoarthritis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *PLoS One*, v.12, n.7, e0179185, p.1-9, 2017.
- MISHRA, S.K.; PRAMANIK, R.; DAS, P.; DAS, P.P.; PALIT, A.K.; ROY, J.; HALDER, R.N. Role of intra-articular ozone in osteo-arthritis of knee for functional and symptomatic improvement. *IJPMR*, v.22, n.2, p.65-69, 2011.

- MORISHIN FILHO, M.M.; RAHAL, S.C. O uso de antiinflamatórios inibidores COX-2 seletivos na osteoartrite canina. *Vet. e Zootec.*, v.15, n.3, p.407-415, 2008.
- NGANVONGPANIT, K.; BURIN BOONSRI, B.; SRIPRATAK, T.; MARKMEE, P. Effects of one-time and two-time intra-articular injection of hyaluronic acid sodium salt after joint surgery in dogs. *J. Vet. Sci.*, v.14, n.2, p.215-222, 2013.
- PETRELLA, R.; COGLIANO, A., DECARIA, J. Comparison of avian and nonavian hyaluronic acid in osteoarthritis of the knee. *Orthop. Res. Ver.*, v.2, p.5–9, 2010.
- REZENDE, M.U; CAMPOS, G.C. Viscosuplementation. *Rev. Bras. Ortop.*, v.47, n.2, p.160-164, 2012.
- REZENDE, M.U.; HERNANDEZ, A.J.; CAMANHO, G.L.; AMATUZZI, M.M. Articular cartilage and osteoarthrosis. *Acta Ortop. Bras.*, v.8, n.2, p.100-104, 2000.
- RICHETTE, P.; RAVAUD, P.; CONROZIER, T.; EULLER-ZIEGLER, L.; MAZIERES, B.; MAUGARS, Y.; MULLEMAN, D.; CLERSON, P.; CHEVALIER, X. Effect of hyaluronic acid in symptomatic hip osteoarthritis. A multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.*, v.60, n.3, p.824-830, 2009.
- SAGLIYAN, A.; KARABULUT, E.; UNSALDI, E.; YAMAN, I. Evaluation of the activity of intraarticular hyaluronic acid in the repair of experimentally induced osteochondral defects of the stifle joint in dogs. *Veterinari Med.*, v.54, n.1, p.33–40, 2009.
- SCHACHNER, E.R.; LOPEZ, M.J. Diagnosis, prevention, and management of canine hip dysplasia: a review. *Vet. Med. Res. Rep.*, v.6, p.181–192, 2015.
- SMITH Jr., G.N.; MICKLER, E.A.; MYERS, S.L.; BRANDT, K.D. Effect of intraarticular hyaluronan injection on synovial fluid hyaluronan in the early stage of canine post-traumatic osteoarthritis. *J. Rheumatol.*, v.28, n.6, p.1341-1346, 2001.
- SMITH Jr., G.N.; MYERS, S.L.; BRANDT, K.D.; MICKLER, E.A.; ALBRECHT, M.E. Effect of intraarticular hyaluronan injection on vertical ground reaction force and progression of osteoarthritis after anterior cruciate ligament transection. *J. Rheumatol.*, v.32, n.2, p.325-334, 2005.

VEZZONI, A. Definition and clinical diagnosis of Canine Hip Dysplasia; early diagnosis and treatment options. *Eur. J. Companion Anim. Pract.*, v.17, n.2, p.126-132, 2007.