

Universidade de Évora – Escola de Ciências e Tecnologias

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Dissertação

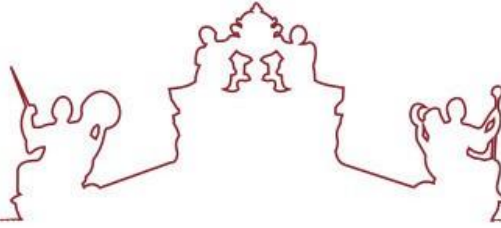
Clínica e Cirurgia de Animais de Companhia

Bárbara Reis Santos

Orientador(es) Catarina Falcão Trigo Vieira Branco Lavrador
Filipe Esteves Pereira

Évora 2019





Universidade de Évora – Escola de Ciências e Tecnologias

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Dissertação

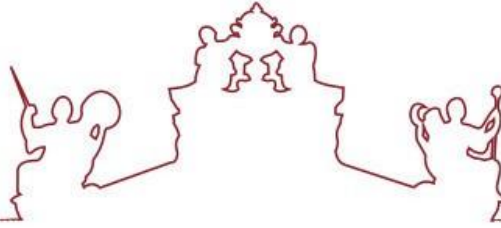
Clínica e Cirurgia de Animais de Companhia

Bárbara Reis Santos

Orientador(es) Catarina Falcão Trigo Vieira Branco Lavrador
Filipe Esteves Pereira

Évora 2019





A dissertação foi objeto de apreciação e discussão pública pelo seguinte júri nomeado pelo Diretor da Escola de Ciências e Tecnologia:

- Presidente | Rita Payan Carreira (Universidade de Évora)
- Vogal | David Orlando Alves Ferreira (Universidade de Évora)
- Vogal-orientador | Catarina Falcão Trigo Vieira Branco Lavrador (Direção Geral de Alimentação e Veterinária)

Évora 2019



Agradecimentos

Agradeço a todos os familiares e amigos todo o apoio ao longo dos anos de curso e em especial nesta reta final. Agradeço aos meus companheiros de quatro patas a inspiração para seguir esta profissão e, em especial aos companheiros felinos, a motivação para escrever este trabalho.

Agradeço o apoio da minha orientadora, professora Catarina Lavrador, ao longo desta etapa. Agradeço ao professor Alfredo Pereira a disponibilidade e prontidão em ajudar na realização deste trabalho.

Agradeço a toda a equipa do Hospital Veterinário da Mata de Santa Iria a oportunidade, apoio e confiança ao longo dos meses de estágio. Agradeço aos tutores e seus companheiros felinos a disponibilidade para participarem neste trabalho e a simpatia demonstrada durante todo o processo.

Resumo

A osteoartrite é comum, particularmente em felinos geriátricos e a sua importância clínica tem crescido recentemente. Trata-se de uma doença crónica caracterizada pela degradação da cartilagem e neoformação de osso, o que origina dor articular. A deteção de dor crónica é desafiante nos felinos. Os sinais clínicos consistem em alterações comportamentais e da atividade, podendo ser erradamente interpretados como processo natural de envelhecimento. Assim, uma etapa essencial para o diagnóstico final, pode ser a realização de questionários aos tutores acerca da atividade dos seus gatos. Este estudo tem como objetivos determinar a prevalência radiográfica de osteoartrite numa população de felinos com idade superior a oito anos e correlacionar a presença de lesões e a deteção de sinais clínicos pelos tutores.

Palavras-chave: osteoartrite, doença degenerativa articular, felinos, gatos, geriátricos.

Clinic and surgery of small animals

Osteoarthritis is very common especially in old age cats. It's a disease which has grown in importance recently. Osteoarthritis is a chronic disease characterized by cartilage degradation and bone neoformation. These changes will induce joint pain. The recognition of chronic pain can be challenging in cats. The clinical signs consist in activity and behavioral changes, which are frequently misunderstood as the natural process of aging. Thus, an owner-based questionnaire about activity changes can be helpful to achieve the final diagnosis. This study has the objective of determining the radiograph prevalence of osteoarthritis in a population of cats with more than eight years old and correlate it with the presence of lesions and the detection of clinical signs by the owners.

Key-words: osteoarthritis, degenerative joint disease, feline, cats, geriatric.

Índice Geral

Agradecimentos.....	I
Resumo	II
Clinic and surgery of small animals.....	III
Índice Geral	IV
Índice de tabelas	VII
Índice de figuras	VIII
Índice de abreviaturas, siglas e símbolos	IX
I. Revisão Bibliográfica	11
1. Introdução.....	11
1.1. Osteoartrite.....	12
1.2. Prevalência.....	12
2. Etiologia e fatores predisponentes	15
2.1. Fatores genéticos	16
2.2. Idade.....	17
2.3. Fatores sistêmicos.....	17
3. Anatomia e fisiologia da articulação.....	18
4. Fisiopatologia	22
4.1. Alterações bioquímicas	23
4.2. Alterações histológicas.....	24
4.3. Dor.....	26
4.3.1. Dor adaptativa	27
4.3.2. Dor mal adaptativa	28
4.4. Características genômicas e proteômicas	29
5. Sinais clínicos.....	30
6. Diagnóstico.....	31
6.1. Anamnese e Questionário ao tutor.....	31
6.2. Exame físico e ortopédico	35
6.3. Diagnóstico por imagem.....	37
6.3.1. Radiografia	37
6.3.2. Tomografia Computorizada e Ressonância Magnética	38
6.3.3. Ecografia	40
6.3.4. Cintigrafia nuclear.....	40
6.3.5. Artroscopia	40
6.4. Análise líquido sinovial	40
6.5. Métodos de diagnóstico objetivos	41

6.5.1.	Imagem termográfica.....	42
6.5.2.	Monitorização da atividade com acelerómetros	42
6.5.3.	Análise podobarométrica dinâmica	43
6.5.4.	Goniometria	43
6.5.5.	Biomarcadores	43
6.5.6.	Teste sensorial quantitativo.....	44
7.	Tratamento	45
7.1.	Adaptação do ambiente e atividades	46
7.2.	Farmacológico	46
7.2.1.	Anti-inflamatórios não esteroides.....	46
7.2.2.	Opióides	52
7.2.3.	Gabapentina	55
7.2.4.	Amantadina	56
7.2.5.	Corticosteroides.....	57
7.2.6.	Antidepressivos tricíclicos	57
7.2.7.	Maropitant.....	58
7.2.8.	Grapiprante.....	58
7.2.9.	Anticorpos anti-fator de crescimento nervoso	58
7.3.	Suporte nutricional.....	59
7.3.1.	Controlo do peso	60
7.3.2.	Dieta	61
7.3.3.	Nutracêuticos.....	62
7.3.3.1.	Glucosamina e condroitina	63
7.3.3.2.	Insaponificáveis de abacate e grão de soja	64
7.3.3.3.	Glicosaminoglicanos polisulfatados	65
7.4.	Fisioterapia e reabilitação	65
7.4.1.	Terapia manual.....	68
7.4.2.	Exercícios terapêuticos	71
7.4.3.	Eletroterapia	73
7.4.4.	Termoterapia e crioterapia	75
7.5.	Acupuntura	76
7.6.	Terapia com células estaminais derivadas do tecido adiposo – medicina regenerativa 77	
7.7.	Tratamento cirúrgico.....	78
7.8.	Cuidados paliativos	78
II.	Objetivos do estudo.....	79
III.	Material e métodos	79
1.	Recolha de dados.....	79

2.	Participantes no estudo.....	79
3.	Procedimentos.....	79
4.	Análise estatística dos dados.....	81
IV.	Resultados.....	81
V.	Discussão de resultados.....	92
VI.	Conclusão.....	96
VII.	Bibliografia	97
	ANEXOS.....	i

Índice de tabelas

Tabela 1: Características do líquido sinovial normal e na presença de OA (Steffey e Todhunter, 2010).....	41
Tabela 2: Plano de fisioterapia para pacientes com patologias ortopédicas (Sharp, 2012b).....	67
Tabela 3: Descrição das principais técnicas de massagem utilizadas em pacientes com OA e vantagens (Rivière, 2007; Sharp, 2012a; Goldberg e Tomlinson, 2018).....	70
Tabela 4: Classificação do grau de dificuldade na realização das várias atividades para cada paciente. Legenda: I – inexistente; L- ligeira; M- moderada; S – severa.....	82
Tabela 5: Número total de felinos classificados quanto ao grau de dificuldade para cada umas das diferentes atividades.....	83
Tabela 6: Pontuação total de cada felino para os parâmetros avaliados.....	84
Tabela 7: Classificação das articulações coxofemorais como normais ou com sinais de OA e classificação alterações presentes nas mesmas.....	86
Tabela 8: Classificação das articulações do joelho como normais ou com sinais de OA e classificação alterações presentes nas mesmas.....	88
Tabela 9: Coeficiente de Spearman para as articulações coxofemorais diretas.....	89
Tabela 10: Coeficiente de Spearman para as articulações coxofemorais esquerdas.....	90
Tabela 11: Coeficiente de Spearman para os joelhos direitos.....	91
Tabela 12: Coeficiente de Spearman para os joelhos esquerdos.....	92

Índice de figuras

Fig. 1 – Radiografia ventro-dorsal da zona pélvica de felino que apresenta sinais de osteoartrite em ambas as articulações coxofemorais. Presença de osteófitos no bordo acetabular cranial à direita e à esquerda e presença de osteófitos no pescoço femoral à direita e à esquerda.....	85
Fig.2 – Radiografia lateral da articulação do joelho apresentando mineralização intra-articular.....	87
Fig.3 – Radiografia lateral da articulação do joelho apresentando enteseófito no local de inserção do ligamento patelar.....	87
Fig.4 – Radiografia ventro-dorsal da articulação do joelho apresentando osteófitos.....	87

Índice de abreviaturas, siglas e símbolos

+ - positivo

- - negativo

% - percentagem

cm – centímetros

Hz – Hertz

kcal - kilocalorias

kg – quilogramas

kV – kilovolts

nm - nanómetros

mA – miliamperes

mAs – miliamperes por segundo

mg – miligramas

MHz - megahertz

ml – mililitros

mm – milímetros

ms - milissegundos

µg – microgramas

AINEs – anti-inflamatórios não esteroides

ATP – adenosina trifosfato

CSOM – *client-specific outcome measure*

COX – ciclooxigenases

COX-1 – ciclooxigenase 1

COX-2 – ciclooxigenase 2

DDA – doença degenerativa articular

DDM - N,O-didesmetiltramadol

DNA - ácido desoxirribonucleico

DRC – doença renal crónica

FcoV – coronavírus felino

FelV – vírus da leucemia felina

FIV – vírus da imunodeficiência felina

FMPI – *feline musculoskeletal pain index*

GABA – ácido gama-aminobutírico
GABA-A – ácido gama-aminobutírico A
GABA-B - ácido gama-aminobutírico B
IGF-1 – Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
IL-1 – interleucina 1
IL-1 α - interleucina 1 alfa
IL-1 β - interleucina 1 beta
IL-4 - interleucina 4
IL-6 - interleucina 6
IL-8 - interleucina 8
IM - intramuscular
IRA – insuficiência renal aguda
IV - endovenoso
MHC – complexo principal de histocompatibilidade
MI-CAT(C)-v2 – *Montreal Instrument for Cat Arthritis Testing – Caretaker/Owner*
NGF - fator de crescimento nervoso
NMDA – N-metil-D-aspartato
OA – osteoartrite
OMD - O-desmetiltramadol
PET – tomografia por emissão de positrões
PGE₂ – prostaglandina E₂
pH – potencial de hidrogénio
PO – *per os*
PVF - pico da força vertical de reação ao solo
QST – teste sensorial quantitativo
RNA - ácido ribonucleico
RM – ressonância magnética
RMTS - *response to mechanical temporal summation*
SC - subcutâneo
SNC – sistema nervoso central
T4 – tiroxina
TC – tomografia computadorizada
TNF- α – fator de necrose tumoral alfa

I. Revisão Bibliográfica

1. Introdução

A doença degenerativa articular (DDA) é uma reconhecida causa de dor e diminuição da qualidade de vida em todos os animais onde se manifesta, não sendo exceção nos felinos. Estudos revelam uma correlação significativa entre a idade e a presença de DDA. Como tal, a idade deve ser considerada um importante fator de risco. (Clarke *et al*, 2005; Lascelles *et al*, 2010a; Slingerland *et al*, 2011; Erace, 2013). A maioria dos felinos aos doze anos de idade vai apresentar alterações radiográficas compatíveis com DDA, e muitos vão sofrer um declínio acentuado da sua qualidade de vida (Kerwin, 2012). Tendo em consideração que se verifica aumento da esperança média de vida do paciente felino, a DDA merece especial atenção. A DDA é uma doença muitas vezes sub-diagnosticada devido à sua forma de apresentação única no gato e ao comportamento que este apresenta face à presença de dor (Kerwin, 2012; Erace, 2013). Os sinais clínicos são facilmente mascarados pelo paciente e muitas vezes a deteção consiste na observação de alterações a nível comportamental, do estilo de vida, e posteriormente numa avaliação radiográfica (Bennett *et al*, 2012a). Assim, consultas de reavaliação regulares têm extrema importância nos pacientes geriátricos, já que muitas vezes os tutores consideram estas alterações como parte do processo natural de envelhecimento. A identificação precoce destes sinais clínicos vai permitir melhorar atempadamente a qualidade de vida dos pacientes (Bellows *et al*, 2016; Merola e Mills, 2016).

Dentro da DDA, a osteoartrite (OA) é a forma mais comum de artrite nos cães e gatos, sendo particularmente comum em gatos geriátricos (Abercromby *et al*, 2006; Innes, 2012; Erace, 2013). Muitas vezes os termos DDA e osteoartrite são erroneamente usados como sinónimos. A DDA consiste na deterioração progressiva de um ou mais componentes das articulações, podendo afetar tanto articulações sinoviais como cartilaginosas (Kerwin, 2010). A DDA inclui qualquer tipo de doença articular (artrite infecciosa, osteoartrite primária, etc.) que esteja associada a alterações degenerativas das articulações (Erace, 2013). A OA é um tipo de DDA e trata-se de uma doença progressiva caracterizada pela deterioração de cartilagem e neoformação de osso na superfície articular de articulações sinoviais (Bennett *et al*, 2012a).

Esta revisão bibliográfica vai centrar-se na OA em pacientes felinos geriátricos. Os animais de companhia tornaram-se parte da família na cultura atual. Assim, o seu conforto e bem-estar ao longo de toda a vida, e especialmente durante o envelhecimento, adquiriram grande importância para os seus tutores (Rychel, 2010). Como tal, uma correta abordagem diagnóstica e terapêutica da parte do médico veterinário é extremamente importante para providenciar conforto e bem-estar ao seu paciente e acompanhá-lo da melhor forma na fase de envelhecimento (Merola e Mills, 2016).

1.1. Osteoartrite

A designação artrite refere-se a um processo inflamatório que decorre nas articulações sinoviais. A artrite pode ser classificada em inflamatória ou não inflamatória (Innes, 2012). A OA é considerada a artropatia não-inflamatória mais comum em cães e gatos (Schutz *et al*, 2019). Na realidade, em todos os tipos de artrite ocorre uma reação inflamatória, o seu grau de gravidade é que varia (Innes, 2012).

A OA não deve ser considerada uma doença, mas sim uma síndrome, uma vez que é desencadeada por diferentes fatores, apresentando um processo final semelhante, que culmina na inviabilidade da articulação (Abercromby *et al*, 2006; Innes, 2012). A osteoartrite é um processo degenerativo que leva à ocorrência de alterações de todos os componentes da articulação sinovial, nomeadamente cartilagem, osso subcondral, membrana sinovial, líquido sinovial e tecidos moles peri articulares (Steffey e Todhunter, 2010; Woods, 2016a). Esta condição é caracterizada pela formação de osteófitos, deterioração da cartilagem articular, remodelação óssea, alterações dos tecidos peri articulares e a presença de inflamação ligeira ao nível articular (Johnston, 1997; Woods, 2016a). A OA é uma condição complexa e irreversível, cuja etiologia, na maioria dos casos, é multifatorial (Woods, 2016a).

1.2. Prevalência

Hardie *et al* (2002) realizou um estudo retrospectivo com o objetivo de determinar evidências radiológicas de DDA em gatos geriátricos. Neste estudo incluiu 100 pacientes felinos com uma idade superior a 12 anos, em que se procedeu à avaliação de radiografias de várias articulações. Estas eram classificadas de 0 a 3, de acordo com a gravidade da DDA. O historial médico dos participantes foi também revisto, nomeadamente doenças pré-existentes, ambiente em que vivem (interior, exterior ou misto), estatuto vacinal, resultados de despiste FIV/FeLV, valores de creatinina, globulina, etc. Dos 100 felinos avaliados, 90 apresentavam sinais de DDA, mais precisamente 26 gatos apresentavam sinais de DDA apenas na coluna vertebral, 10 gatos apresentavam sinais DDA apenas no esqueleto apendicular e 54 gatos apresentavam sinais de DDA no esqueleto apendicular e axial. Quanto à severidade da DDA, 58 gatos apresentavam sinais de DDA classificados de 0 – 1 na coluna vertebral e 42 de 2 – 3. No esqueleto apendicular, 84 gatos apresentavam sinais de DDA classificados de 0 – 1 e 14 gatos de 2 – 3, sendo que a articulação umeroradioulnar foi a que apresentou lesões mais graves. DDA foi detetada na maioria dos pacientes avaliados. Em suma, 60% dos felinos incluídos no estudo apresentavam sinais radiográficos compatíveis com DDA (Hardie *et al*, 2002).

Um outro estudo retrospectivo, realizado por Godfrey (2005), avaliou imagens radiográficas de gatos domésticos com mais de 1 ano de idade, em que estavam incluídas pelo menos uma articulação apendicular num posicionamento que permitisse o diagnóstico de OA. O historial clínico dos pacientes que participaram no estudo foi revisto, de forma a detetar se existia alguma evidência de doença articular. Os casos onde foram detetados sinais de OA foram divididos em 4 grupos: A, gatos com suspeita de OA primária com sinais clínicos; B, gatos com OA primária sem sinais clínicos; C, gatos com suspeita de OA secundária com sinais clínicos e D, gatos com OA secundária sem sinais clínicos. Foi registada a distribuição das articulações afetadas bem como o número de articulações afetadas por gato e o grau de simetria. Dos 292 pacientes que participaram no estudo 63 (22%) apresentaram evidências radiográficas de OA, dos quais 21 (33%) apresentavam também sinais clínicos de OA. Só foi determinada uma possível causa de OA em 7 pacientes (11%). A articulação mais afetada foi a umeroradioulnar, quanto aos membros posteriores, como a probabilidade de estarem incluídos numa radiografia de rotina é menor, existem menos casos registados neste estudo. Também a presença de OA em articulações bilaterais foi frequente neste estudo (Godfrey, 2005).

Clarke *et al* (2005) realizaram também um estudo retrospectivo relativo à frequência de sinais clínicos de DDA numa população de gatos, e verificaram as possíveis relações entre a presença de sinais radiográficos de DDA e idade, raça, sexo, estilo de vida e condição corporal. A prevalência de DDA (incluindo OA) em 218 pacientes foi de 33,9% (74 gatos). Dos 74 felinos com sinais radiográficos de DDA, 21 gatos (28,4%) apresentavam DDA nas articulações do esqueleto axial e apendicular, dos quais 13 com OA; 24 gatos (32,4%) apenas nas articulações do esqueleto axial e 29 gatos (39,2%) apenas nas articulações do esqueleto apendicular, dos quais 23 com OA. Num total de 50 pacientes felinos com DDA do esqueleto apendicular, 36 tinham OA. A articulação com mais sinais radiográficos de OA foi a coxofemoral. Em 50% dos casos de OA não foi detetada a causa subjacente, sendo por isso classificados como OA primária ou idiopática. Neste estudo o autor refere que o fato de a prevalência ser significativamente mais baixa comparativamente a outros estudos, deve-se ao fato de os gatos em estudo serem bastante mais jovens. Verificou-se um aumento significativo da prevalência com o aumento da idade. Apenas 6 dos felinos com OA apresentavam claudicação como um dos sinais clínicos. O autor também refere que os resultados podem subestimar a prevalência de DDA uma vez que nem todas as articulações estavam visíveis nas imagens radiográficas estudadas, sendo provável a existência de falsos negativos (Clarke *et al*, 2005).

Slingerland *et al* (2011) realizaram um estudo prospetivo com o objetivo de determinar a prevalência radiográfica de OA no esqueleto apendicular de 100 pacientes felinos e a sua relevância clínica. Os pacientes foram sujeitos a um exame ortopédico, radiografias dos membros anteriores e posteriores e os tutores responderam a um questionário sobre vários aspetos comportamentais dos seus felinos. Os gatos incluídos no estudo têm uma idade

superior a 6 anos. Dos pacientes incluídos no estudo 61% apresentavam OA em pelo menos uma articulação e 48% em mais do que uma articulação. Dos gatos com idade superiores a 14 anos, 82% apresentavam OA em pelo menos uma articulação. Foi detetado em 46 pacientes OA bilateral em pelo menos uma articulação, sendo que desses 46, 15 apresentavam mais do que uma articulação afetada. As articulações mais afetadas foram escapulo-umeral, umeroradioulnar, coxofemoral e tarso. Mais uma vez a prevalência de OA está relacionada com a idade, sendo que a probabilidade de um felino apresentar OA moderada a severa, em pelo menos uma articulação, aumenta num fator de 1,26 por ano (Slingerland *et al*, 2011).

Um outro estudo, neste caso prospetivo, realizado por Clarke e Bennett (2006), onde foram incluídos 28 pacientes felinos, com uma média de 11 anos, diagnosticados com OA, pretende relatar os sinais clínicos e as articulações mais afetadas. Os participantes foram avaliados, foram feitas questões aos tutores acerca da dieta e estilo de vida e estes procederam ao preenchimento de um questionário com o objetivo de recolher informações sobre o apetite, existência ou não de claudicação e determinados comportamentos. Procedeu-se também a um exame ortopédico e a realização de um perfil de análises laboratoriais, incluindo hemograma, bioquímicas, T4 total, FIV, FeIV, FCOV e frutosamina. As radiografias realizadas ao esqueleto apendicular foram feitas sob anestesia geral. Nos 28 pacientes felinos com OA as articulações umeroradioulnar (45%) e coxofemoral (38%) foram as mais afetadas. Dos 28 casos, 20 (71%) apresentavam OA primária ou idiopática, dos restantes 8 casos, 2 apresentavam OA secundária e 6 uma combinação de OA primária e secundária. Conclui-se também que os sinais clínicos mais identificados são alterações no estilo de vida (Clarke e Bennett, 2006).

Lascelles *et al* (2010a) realizaram um estudo com o objetivo de determinar a prevalência dos sinais radiográficos de DDA num grupo, selecionado de forma aleatória, de gatos domésticos. Neste estudo os 100 participantes foram divididos em 4 grupos etários constituídos por 25 felinos: 0 - 5 anos, 5 - 10 anos, 10 - 15 anos e 15 - 20 anos. Todos os participantes foram submetidos a um exame de estado geral, classificação da condição corporal, realização de um perfil analítico complementar, incluindo hemograma e análises bioquímica, frutosamina, T4 total, FIV/FeLV e urianálise. Os tutores foram também questionados acerca da percentagem de tempo despendido *indoor* e *outdoor*, estado vacinal e percentagem de alimento seco e húmido na dieta. Os felinos foram sedados para a realização de radiografias ortogonais das articulações apendiculares do carpo, umeroradioulnar, escapulo-umeral, tarso, joelho, coxofemoral e do esqueleto axial. O conjunto de articulações da mão e pé foram considerados como uma região. As lesões que foram consideradas indicativas de DDA no esqueleto apendicular foram: efusão articular, osteófitos, enteseófitos, mineralização associada à articulação, esclerose, subluxação, erosão e quistos do osso subcondral, mineralização intra-articular (incluindo mineralização do menisco) e neoformação de osso inter-tarsal e tarsometatarsal. Foi utilizada uma escala de 0-4 (0 = normal; 1 =

negligenciável; 2 = ligeiro; 3 = moderado; 4 = severo) para classificar cada tipo de alteração radiográfica encontrada. De seguida procedeu-se à classificação geral da articulação, relativamente aos achados associados a DDA, utilizando uma escala de 0 – 10 (0, sem alterações radiográficas; 10, anquilose). Observou-se que 92% dos gatos avaliados apresentavam sinais de DDA, sendo que 91% tem pelo menos uma articulação apendicular afetada. As articulações mais afetadas, por ordem decrescente, foram coxofemoral, joelho, tarso e umeroradioulnar . A articulação que apresentava lesões de maior severidade era a umeroradioulnar e, no geral, a percentagem de lesões classificadas como severas foi baixa. Apenas a associação entre a idade e DDA foi significativa, sendo que com o aumento da idade em um ano, o grau de classificação de DDA aumenta cerca de 13,6%. Com este estudo verificou-se uma elevada prevalência de DDA apendicular e axial, podendo esta ser a doença mais comum em felinos domésticos (Lascelles *et al*, 2010a).

Nos diferentes estudos realizados, são relatadas diferentes prevalências de OA. Esta variabilidade de resultados deve-se ao facto da faixa etária em estudo variar, do critério utilizado para incluir, ou não, determinado tipo de lesões com sendo OA e o tipo de estudo realizado. No geral, verifica-se uma maior prevalência de OA em estudos prospetivos do que em retrospectivos, possivelmente devido a vieses associados ao delineamento do estudo (Clarke *et al*, 2005; Godfrey, 2005 Lascelles *et al*, 2010a; Slingerland *et al*, 2011).

Ainda assim, concluiu-se que OA é uma doença muito frequente no paciente felino. As articulações relatadas como mais afetadas são coxofemoral, umeroradioulnar e joelho, sendo que as lesões mais graves são encontradas na articulação umeroradioulnar. Foi também determinada, em diferentes estudos, uma associação entre OA e a idade (Godfrey, 2005; Clarke e Bennett, 2006; Lascelles *et al*, 2010a; Slingerland *et al*, 2011).

2. Etiologia e fatores predisponentes

Pouco se sabe acerca da etiologia de OA em felinos. Dada a complexidade desta condição, a identificação da causa subjacente torna-se bastante difícil (Kerwin, 2010; Innes, 2012). Ainda assim, suspeita-se que cada indivíduo apresente uma suscetibilidade inerente à OA, o que juntamente com determinados fatores associados à articulação, vai desencadear a doença. De acordo com o modelo de OA canina e felina apresentado por Innes, fatores predisponentes como a idade, fatores sistémicos (por exemplo obesidade) e genéticos associados a alterações biomecânicas da articulação causadas por traumas, alterações no desenvolvimento, instabilidade e excesso de carga aplicada, vão desencadear uma resposta inflamatória a nível articular e conseqüentemente o desenvolvimento de OA (Innes, 2012).

A OA pode ser iniciada de duas formas: quando ocorre aplicação de forças normais numa articulação afetada, por exemplo devido a laxitude na articulação coxofemoral associada

a displasia da anca, e quando ocorre aplicação de forças anómalas numa articulação saudável, por exemplo numa fratura articular ou luxação (Kerwin, 2010).

A OA é também classificada em primária ou idiopática e em secundária. Alguns autores classificam não só a degeneração articular relacionada com o envelhecimento, mas também a osteocondrodisplasia do *Scottish Fold* e mucopolissacaridose como OA primária (Graeme, 2000; Lascelles, 2010; Gao *et al*, 2012). Outros autores classificam tanto a mucopolissacaridose como a osteocondrodisplasia dos *Scottish Fold* como sendo OA secundária (Bennet *et al*, 2012; Erace, 2013). A OA secundária é a forma mais frequente de OA e está associada a causas nutricionais (hipervitaminose A), traumáticas, inflamatórias e imunomediadas. Condições traumáticas e patológicas que provoquem instabilidade e incongruência articular podem culminar no desenvolvimento de OA secundária, entre elas: displasia da anca e do cotovelo, luxação medial da patela, fraturas, rutura do ligamento cruzado cranial etc. (Steffey e Todhunter, 2010; Lascelles, 2010; Bennet *et al*, 2012; Gao *et al*, 2012; Innes, 2012). Um estudo conduzido por Stadig *et al* (2015) constatou que felinos com rotura do ligamento cruzado cranial apresentavam diminuição do PVF no membro afetado comparado com o contralateral e diferenças na distribuição de peso nas patas. Estas alterações são consistentes com as alterações articulares ao nível biomecânico e também a presença de dor. Assim, a rotura do ligamento cruzado cranial pode estar associada ao desenvolvimento de OA, no entanto são necessários mais estudos para perceber a sua importância no desenvolvimento de OA (Stadig *et al*, 2015). Recentemente Leumann *et al* (2019), documentou o desenvolvimento e progressão da OA em felinos com rotura do ligamento cruzado cranial iatrogénica. As primeiras alterações foram detetadas passados dois meses da rotura iatrogénica do ligamento cruzado cranial, em que se verificou instabilidade articular. Passos 4 meses os felinos apresentavam alterações radiográficas compatíveis com OA e aos 26 meses todos os gatos em estudo desenvolveram OA. Não se verificaram alterações na articulação contralateral, o que sugere a importância da instabilidade mecânica no desenvolvimento e progressão de OA (Leumann *et al*, 2019).

Existem ainda poucas evidências a suportar que muitas destas causas sejam a base da OA e muitas vezes o fator desencadeante não é identificado (Lascelles, 2010; Innes, 2012). Independentemente das diferentes causas que possam estar na origem desta condição, o processo final que culmina na destruição da articulação é semelhante (Johnston, 1997; Innes, 2012).

2.1. Fatores genéticos

Ainda não foram identificados quais os genes envolvidos na suscetibilidade ao desenvolvimento de OA. Ainda assim, estudos têm sido desenvolvidos no sentido de determinar os fatores genéticos envolvidos em determinadas patologias que estão na base do

desenvolvimento de OA secundária (Innes, 2012). Uma dessas patologias é a displasia da anca. A displasia da anca está comprovada como sendo hereditária em várias espécies e é considerada uma doença com hereditariedade poligénica. Nos felinos ainda não existe documentada hereditariedade associada a displasia da anca, no entanto considera-se que os fatores genéticos podem desempenhar um papel importante no desenvolvimento desta doença (Allan, 2000; Perry, 2016). De fato, foi comprovada uma relação entre DDA e laxitude da articulação coxofemoral em gatos, em que 15 de 25 gatos com displasia da anca apresentavam DDA (Langenbach *et al*, 1998).

2.2. Idade

A idade parece ter um papel na suscetibilidade ao desenvolvimento de OA. O envelhecimento desencadeia alterações nos tecidos e estruturas articulares, nomeadamente a cartilagem articular.

No envelhecimento, os condrócitos sintetizam agreganos (grandes moléculas de proteoglicanos) em menor quantidade, a sua atividade mitótica e sintética diminui e são menos responsivos a estímulos anabólicos e fatores de crescimento. A uniformidade e comprimento dos agreganos também sofrem alterações ao longo do envelhecimento. Estes vão perdendo uniformidade e comprimento, assim moléculas mais curtas apresentam menores quantidades de sulfato de condroitina e mais sulfato de queratano. O sulfato de queratano (um tipo de glicosaminoglicano) apresenta uma menor capacidade de reter água o que vai resultar numa menor resistência da cartilagem a forças compressivas.

Um outro processo desencadeado pelo envelhecimento é a glicação não enzimática de proteínas, neste caso o colagénio. Este processo vai resultar na acumulação de produtos finais de glicação avançada na malha de colagénio tipo II. A acumulação destes produtos parece interferir na renovação da malha de colagénio (Innes, 2012).

A relação entre a idade e OA foi também avaliada em diversos estudos. Concluiu-se que, de facto, existe uma relação entre a idade e a prevalência de OA, sendo que a prevalência de OA aumenta ao longo do envelhecimento (Lascelles *et al*, 2010a; Slingerland *et al*, 2011).

2.3. Fatores sistémicos

A obesidade tem sido confirmada como fator de risco para OA em várias espécies (Laflamme, 2005; Bennet *et al*, 2012; Perry, 2014). O aumento do risco de OA em pacientes obesos é, na maioria das vezes, explicado pela sobrecarga mecânica aplicada nas articulações. Existem também outros mecanismos metabólicos, associados à secreção de

hormonas pelo tecido adiposo, que podem também contribuir para o desenvolvimento de OA em pacientes obesos (German *et al*, 2010).

Num estudo realizado por Lund *et al* (2005) demonstrou-se que a prevalência de excesso de peso ou obesidade diminui em gatos geriátricos (Lund *et al*, 2005). É também de salientar que apenas 14% dos gatos geriátricos com OA são obesos (Clarke *et al*, 2006). Num estudo realizado por Lascelles *et al* (2010a) não foi encontrada uma relação entre a condição corporal e o desenvolvimento de OA, mais uma vez por se verificar uma diminuição de peso ao longo do envelhecimento (Lascelles *et al*, 2010a). De facto, num paciente com uma patologia articular, o excesso de peso vai contribuir para alteração do alinhamento da articulação e consequentemente vai ser aplicada uma maior carga na mesma (Bennet *et al*, 2012; Tarkosova *et al*, 2016; Innes, 2012). Um outro estudo tinha em vista determinar a associação entre a condição corporal e o desenvolvimento de doenças em gatos concluiu que, em comparação com felinos no peso ideal, gatos com excesso de peso apresentam 2,9 vezes mais probabilidade de apresentarem claudicação e gatos obesos 4,9 vezes (Scarlett e Donoghue, 1998).

O tecido adiposo atua também como uma glândula endócrina que secreta hormonas como a leptina e citoquinas. As citoquinas com ação inflamatória secretadas pelo tecido adiposo, contribuem para a persistência de um estado de inflamação de baixo grau, o que pode estar associado a várias doenças crónicas, entre elas OA. As citoquinas que são produzidas pelo tecido adiposo, algumas participam na degradação da cartilagem articular, nomeadamente TNF- α , IL-1 e IL-6. O tecido adiposo secreta ainda hormonas responsáveis pela degradação da cartilagem, entre elas a leptina. A leptina é um modelador tanto da resposta imune como inflamatória. Esta é responsável pela ativação de neutrófilos, macrófagos, entre outras células e estimula o efeito das citoquinas inflamatórias ao nível dos condrócitos (Laflamme, 2005; German *et al*, 2010; Innes, 2012).

3. Anatomia e fisiologia da articulação

As articulações sinoviais consistem na articulação entre dois ossos adjacentes do esqueleto. Estas podem ser classificadas de acordo com o número de superfícies articulares que incorporam (simples ou compostas), o formato das superfícies articulares e de acordo com a função. As articulações diartrodiais são constituídas por cartilagem articular, líquido sinovial, membrana sinovial e a cápsula articular (Bojrad e Monnet, 2010).

A cartilagem articular encontra-se nas epífises dos ossos longos (Johnston, 1997). Tem como principais funções permitir movimento com o mínimo de fricção e transmitir carga ao osso subcondral (Bojrad e Monnet, 2010).

A cartilagem hialina é um tecido avascular, aneural e alinfático, constituído por uma matriz extracelular, e um pequeno número de células, os condrócitos. Estas células são responsáveis pela produção e manutenção da matriz extracelular. Os condrócitos estão envolvidos numa cápsula peri celular. A junção da cápsula peri celular, o condrócitos e matriz peri celular forma uma unidade estrutural e funcional designada de *chondron*. A matriz extracelular é composta por colagénio, proteoglicanos e água. Esta matriz permite que as forças exercidas na cartilagem sejam distribuídas uniformemente pelo osso subcondral e permite um movimento articular sem fricção. O colagénio providencia o suporte estrutural da matriz (Johnston, 1997; Steffey e Todhunter, 2010; Woods, 2016a). As fibrilhas de colagénio são formadas por monómeros proteicos em arranjos quaternários, sendo que cada monómero é composto por três cadeias polipeptídicas em tripla hélice, as cadeias α . Existem diferentes tipos de colagénio devido à ocorrência de diferentes combinações entre as cadeias α com a tripla hélice. O colagénio tipo II é a forma predominante na cartilagem articular, também são encontrados, em menor quantidade, colagénio tipo VI, IX, X e V/XI. O colagénio tipo VI é encontrado na região peri celular dos condrócitos, facilitando a ligação da superfície celular com a matriz extracelular e os proteoglicanos. O colagénio tipo IX permite a ligação entre a fibrilhas de colagénio tipo II, limitando a sua separação pelos proteoglicanos, quando estes aumentam de volume. A deficiência neste tipo de colagénio leva a alterações na cartilagem típicas de OA. Os monómeros de proteoglicanos são constituídos por uma proteína central, onde estão ligados um ou mais tipos de glicosaminoglicanos, entre eles, sulfato de condroitina, sulfato de queratina e sulfato de dermatan (tipo de glicosaminoglicano). Os grupos carboxilo e sulfato, associados às subunidades de dissacarídeos que formam as cadeias de glicosaminoglicanos, têm carga negativa. Assim, quando ligados à proteína central, os glicosaminoglicanos permanecem afastados, ocupando uma área extensa. Os proteoglicanos apresentam ainda propriedades hidrofílicas, assim, quando retêm água na matriz extracelular levam a um aumento de volume e pressão na cartilagem articular, o que mantém a cartilagem túrgida, impedindo que ocorra deformação quando aplicadas forças de compressão. Por estarem retidos numa malha de colagénio, a capacidade de expansão dos proteoglicanos está limitada até cerca de 20% do seu potencial volume. Os proteoglicanos podem ser classificados em agregados ou não agregados, consoante a capacidade dos monómeros que os constituem se ligarem ao ácido hialurónico. O ácido hialurónico é um glicosaminoglicano, produzido pelos condrócitos, no entanto não é constituído por um grupo sulfato nem está ligado a uma proteína central. O ácido hialurónico, encontrado na matriz extracelular, forma cadeias através das quais, os monómeros de proteoglicano interagem através de ligações não covalentes, originando um agregado. A proteína central do agregado tem diferentes zonas de ligação, nomeadamente, G1, zona de ligação ao ácido hialurónico; G2, zona de ligação de glicosaminoglicanos e G3, terminação carboxilo. Vários monómeros agregados podem ligar-se ao ácido hialurónico, originando um agregado de agregados (Johnston, 1997; Steffey e Todhunter, 2010).

Morfologicamente, a cartilagem articular é dividida em zonas que são classificadas de acordo com a organização dos condrócitos, orientação das fibrilhas de colagénio e distribuição de proteoglicanos. Assim, a cartilagem articular está dividida em quatro zonas: zona 1, a zona mais superficial, caracterizada por reduzida celularidade, baixo teor de proteoglicanos e fibrilhas de colagénio orientadas tangencialmente à superfície articular; zona 2, constituída por uma maior porção de matriz extracelular, com maior celularidade e fibrilhas de colagénio orientadas em de forma oblíqua; zona 3, caracterizada por um maior teor em matriz extracelular, bem como em condrócitos e proteoglicanos, as fibrilhas de colagénio estão radialmente alinhadas; zona 4, está separada da zona 3 por uma linha, e constitui a camada de cartilagem calcificada, contendo um baixo teor de proteoglicano e fibrilhas de colagénio orientadas radialmente. A zona 4 está separada do osso subcondral por uma fina camada de cimento, camada esta que permite a adesão da cartilagem ao osso subcondral (Johnston, 1997; Steffey e Todhunter, 2010). A região subcondral consiste numa fina camada de osso que está entre a camada de cartilagem calcificada e osso esponjoso encontrado nas epífises. O osso esponjoso forma uma malha e apresenta a capacidade de sofrer deformações. Esta capacidade é importante no que diz respeito à distribuição de forças. Em repouso, as articulações apresentam superfícies incongruentes. Quando são aplicadas forças ocorre deformação do osso subcondral, o que resulta numa maior área de contacto entre as superfícies articulares. Assim, dá-se uma distribuição uniforme de forças diminuindo a ocorrência de possíveis danos na cartilagem (Johnston, 1997).

A orientação das fibrilhas de colagénio na matriz extracelular é essencial para que a cartilagem funcione como um todo. Por exemplo, na zona mais superficial (descrita anteriormente como zona 1), a orientação tangencial das fibrilhas juntamente com o baixo teor em proteoglicanos, promove uma maior resistência a forças de tensão. Esta zona é também mais resistente à pressão exercida pelo aumento de volume dos proteoglicanos. Por outro lado, o elevado teor de proteoglicanos encontrado nas zonas intermédias (descritas anteriormente como 2 e 3), permite uma maior resistência a forças compressivas. Quando são aplicadas forças compressivas na cartilagem articular, a água move-se lentamente dentro da matriz extracelular. Ocorre saída de água da cartilagem até se obter um equilíbrio entre a pressão osmótica, gerada pelos proteoglicanos, e a força compressiva aplicada. Este movimento de água resulta numa lubrificação hidrostática da superfície articular. Se, por outro lado, a força compressiva for aplicada rapidamente, a cartilagem atua como um material rígido, uma vez que a água se distribui lentamente. As fibrilhas de colagénio não atravessam a camada de cimento, no entanto, a cartilagem mineralizada apresenta um formato ondulado que permite a conversão da tensão de cisalhamento (tensão tangencial é um tipo de tensão gerada por forças aplicadas em sentidos opostos) e forças compressivas de forma a que sejam menos prejudiciais para o osso subcondral. A associação das fibrilhas de colagénio com os proteoglicanos permite que a cartilagem articular resista a vários tipos de forças. Por exemplo, as fibrilhas de colagénio são

pouco resistentes a forças compressivas mas toleram bem forças de tensão, por outro lado, os proteoglicanos quando hidratados são resistentes a forças compressivas. Quando associados, resultam num tecido dinâmico com elevada tolerância a forças de compressão e tensão de cisalhamento, o que permite a transmissão destas forças sem danificar as estruturas adjacentes (Johnston, 1997; Steffey e Todhunter, 2010).

A cartilagem articular tem a capacidade de se adaptar ao grau de força a que é sujeita. Nos locais sujeitos a maiores forças, a cartilagem apresenta uma maior rigidez e quantidade de proteoglicanos, por outro lado, apresenta menor rigidez em locais sujeitos a menos forças (Johnston, 1997).

A cápsula articular reveste toda a articulação e pode ser dividida em três camadas: membrana sinovial, a camada sub-sinovial e a cápsula fibrosa (Johnston 1997; Woods, 2016a).

A membrana sinovial é uma estrutura vascular constituída por uma ou duas camadas de células, os sinoviócitos (Steffey e Todhunter, 2010). Os sinoviócitos podem ser de dois tipos: tipo A, fagocíticos, responsáveis pela remoção de detritos e tipo B, secretores, responsáveis pela produção do ácido hialurónico presente no líquido sinovial (que atua como lubrificante e barreira molecular) e também algumas enzimas degradativas (Johnston, 1997; Steffey e Todhunter, 2010). Ambos os tipos de sinoviócitos produzem citocinas e outros mediadores. A principal função da membrana sinovial é a produção de líquido sinovial (Johnston, 1997). Esta membrana cobre todas as estruturas à exceção da cartilagem articular e dos meniscos, estendendo-se da margem da superfície articular até à inserção da cápsula (Johnston, 1997; Steffey e Todhunter, 2010).

A camada sub-sinovial encontra-se entre a membrana sinovial e a cápsula fibrosa. Esta camada é constituída por fibroblastos e tecido conjuntivo laxo ou fibroso, dependendo da localização. A camada sub-sinovial é uma camada vascular e que contém terminações nervosas, esta permite o movimento entre a membrana sinovial e a cápsula articular (Johnston, 1997).

A cápsula fibrosa é principalmente constituída por colagénio e constitui o suprimento vascular e nervoso da articulação (Steffey e Todhunter, 2010). É a cápsula fibrosa que confere estabilidade à articulação, esta está ligada ao osso próximo da superfície articular através de uma inserção fibrocartilaginosa. Os ligamentos muitas vezes também estão ligados à cápsula fibrosa, o que auxilia a reduzir a carga a que a cápsula está sujeita. A cápsula fibrosa é a camada mais inervada da articulação, sendo especialmente rica em nociceptores e mecanoreceptores. Quando ocorre estimulação mecânica ou química de um nociceptor, há transmissão de um impulso nervoso até a um neurónio de segunda ordem onde ocorre uma sinapse. A partir daí, o estímulo é transmitido para a medula espinal até ao cérebro, ou ocorre

um arco reflexo e é desencadeado um estímulo eferente que é transmitido aos órgãos eferentes, nomeadamente os músculos que envolvem a articulação (Johnston, 1997).

Tendo em consideração que a cartilagem articular é avascular, esta vai depender do líquido sinovial para obtenção de nutrientes, remoção de detritos e circulação de leucócitos. O líquido sinovial consiste, basicamente, em plasma ultrafiltrado, ao qual é posteriormente adicionado ácido hialurónico, produzido pelos sinoviócitos secretores. A viscosidade do líquido sinovial depende do peso molecular e concentração de ácido hialurónico. O ácido hialurónico presente no líquido sinovial, atua num tipo de lubrificação designada lubrificação de fronteira. A lubrificação de fronteira consiste na adesão de moléculas lubrificantes na superfície da membrana sinovial e cartilagem articular, com o objetivo de separar superfícies opostas. A molécula lubrificante presente na membrana sinovial é o ácido hialurónico, enquanto que na cartilagem articular é uma glicoproteína designada *lubricin* (Steffey e Todhunter, 2010). Existe um fluxo de líquido através da membrana sinovial que permite o reabastecimento de pequenas moléculas no líquido sinovial. É o espaço existente entre as camadas de células da membrana sinovial que permite a troca de pequenas moléculas para o líquido sinovial (Johnston, 1997).

4. Fisiopatologia

A OA é um processo degenerativo caracterizado pelo desenvolvimento de alterações patológicas na articulação sinovial. Estas alterações culminam na deterioração da cartilagem, formação de osteófitos, alterações ao nível ósseo e de tecidos moles e inflamação ligeira (Kerwin, 2010; Erace, 2013). Clinicamente esta doença é caracterizada por dor articular, limitação de movimentos, efusão e inflamação local (Todhunter e Johnston, 2002).

A OA pode desencadear-se através de dois mecanismos: pela ação de forças normais numa articulação alterada, por exemplo casos de displasia da anca ou do cotovelo, luxação da patela, etc.; ou pela ação de forças anormais numa articulação saudável, por exemplo em situações de trauma (fratura, luxação, etc.) (Johnston, 1997; Steffey e Todhunter, 2010; Schutz *et al*, 2019). Em ambos os casos vão ser desencadeadas alterações funcionais na articulação, que vão levar a mudanças dos componentes moleculares e celulares e que, em última instância, vão culminar na disfunção da cartilagem e estruturas peri articulares (Steffey e Todhunter, 2010).

A fisiopatologia da OA pode ser dividida em três fases. Inicialmente ocorre degradação da matriz extracelular, aumento do teor de água, diminuição do tamanho dos agreganos e destruição da malha de colagénio. De seguida ocorre uma tentativa dos condrócitos compensarem o dano existente, verificando-se um aumento da sua proliferação e atividade metabólica. Surgem assim condrócitos em agregados, formados a partir de clonagem,

rodeados por matriz extracelular recente. Numa última fase, os condrócitos não conseguem manter a sua atividade reparadora e há perda total da cartilagem (Innes, 2012).

4.1. Alterações bioquímicas

As primeiras alterações detetadas, numa fase inicial de OA, são alterações bioquímicas da cartilagem articular. A nível bioquímico, na OA verifica-se uma redução do número de agrecanos, alterações estruturais das fibrilhas de colagénio, aumento do teor de água e aumento da síntese e degradação da matriz extracelular e as suas moléculas, nomeadamente os proteoglicanos (Todhunter e Johnston, 2002; Steffey e Todhunter, 2010; Woods, 2016a).

Uma das alterações mais características de OA, é a diminuição do teor de proteoglicanos na matriz das camadas mais superficiais da cartilagem. Inicialmente, a síntese de matriz é elevada, no entanto não atinge uma taxa suficientemente alta para superar a sua destruição (Johnston, 1997). Assim, passamos de uma fase de anabolismo para uma fase de catabolismo (Johnston, 1997; Innes, 2012). Não existindo homeostase entre a produção e destruição da matriz extracelular e as moléculas que a constituem, a destruição de matriz será superior independentemente da tentativa dos condrócitos para repor a sua perda (Todhunter e Johnston, 2002; Innes, 2012). As alterações no teor e qualidade dos proteoglicanos verificam-se antes de serem visíveis quaisquer alterações na superfície da cartilagem (Johnston, 1997).

As enzimas degradativas são habitualmente sintetizadas pelos condrócitos, embora também possam ser produzidas pelos sinoviócitos. As enzimas degradativas incluem proteínases, nomeadamente proteínases de serina, cistina e metaloproteínases (Johnston, 1997). As metaloproteínases, na forma inativa, fazem parte da constituição normal da matriz. Estas podem ser ativadas por condrócitos degenerados ou reativos e células inflamatórias. Numa situação fisiológica, a sua atividade é controlada por inibidores tecidulares de metaloproteínases. Quando ativadas, as metaloproteínases são responsáveis pela degradação da matriz extracelular da cartilagem articular. As metaloproteínases mais importantes são a colagenase e a estromelisinina. As colagenases atuam ao nível das fibrilhas de colagénio destruindo a estrutura em rede. As estromilisininas atuam na degradação de proteínas á exceção do colagénio (Olson e Carlson, 2016). As estromelisininas clivam o agrecano nas regiões G1 e G2, o que culmina na perda de proteoglicanos da matriz extracelular (Johnston, 1997). As protéases, mais precisamente as agrecanases, são também responsáveis pela degradação de agrecanos. A perda de proteoglicanos vai alterar a permeabilidade à água da cartilagem (Olson e Carlson, 2016). Numa cartilagem com sinais de OA, verifica-se um aumento do teor de água (Johnston, 1997; Innes, 2012). As ligações do colagénio são danificadas por enzimas degradativas libertadas pelos condrócitos, o que permite que as fibrilhas de colagénio estejam mais afastadas pelos proteoglicanos hidratados. As fibrilhas de colagénio passam a estar alinhadas de forma radial em vez de formarem uma rede, diminuindo a sua capacidade para

reter os proteoglicanos (Johnston,1997). Uma cartilagem com este tipo de alterações apresenta-se mais branda e por isso mais suscetível a lesões mecânicas e a forças compressivas (Johnston,1997; Innes, 2012).

As alterações nos condrócitos e matriz extracelular não ocorrem de forma isolada (Johnston, 1997). Em situações de homeostase, não se verifica síntese de citocinas, ou estas são mantidas a níveis muito baixos. Face a uma agressão, ocorre libertação destes agentes inflamatórios, nomeadamente a Interleucina 1 α (IL-1 α) e IL-1 β , IL-6 e o fator- α de necrose tumoral (TNF- α), pelos condrócitos e sinoviócitos, originando uma sinovite (Steffey e Todhunter, 2010). A sinovite ocorre em resposta a uma lesão na cartilagem e vai-se desenvolvendo acompanhando a progressão dessas mesmas alterações (Todhunter e Johnston, 2002; Leijon *et al*, 2017). Numa sinovite ocorre, predominantemente, proliferação de sinoviócitos (Steffey e Todhunter, 2010). As citocinas libertadas pelos sinoviócitos e os condrócitos vão estimular a síntese de enzimas degradativas e conseqüentemente ocorre destruição da matriz extracelular. Mais especificamente, a IL-1 α e IL-1 β vão estimular a produção e atividade das metaloproteínases, diminuir a produção de proteoglicanos e colagénio tipo II e estimular a síntese de colagénio tipo I e III pelos fibroblastos. O TNF- α é responsável pela diminuição da síntese de proteoglicanos e colagénio tipo I (Johnston, 1997; Todhunter e Johnston, 2002). O TNF- α e a IL-1 são ainda responsáveis por estimular a expressão de COX-2 nos sinoviócitos e condrócitos. A expressão de COX-2 o vai culminar na produção de prostaglandinas, principalmente PGE₂ (Innes, 2012). Existem ainda citocinas, nomeadamente o fator de crescimento semelhante à insulina – 1 (IGF-1) e o fator de crescimento transformador β (TGF- β) que são sintetizados pelos condrócitos numa fase de anabolismo e ambas estimulam a síntese de proteoglicanos e colagénio. Face a uma lesão a sua produção está diminuída, o que também contribui para o catabolismo da cartilagem (Johnston, 1997; Todhunter e Johnston, 2002).

Assim, verifica-se que numa situação de OA, a atividade catabólica excede a atividade anabólica, resultando na degradação da cartilagem articular. Todo este processo vai culminar na total perda de cartilagem, exposição do osso subcondral, esclerose e osteonecrose focal (Johnston, 1997; Todhunter e Johnston, 2002).

4.2. Alterações histológicas

A nível histológico, as alterações mais características de OA são fibrilação da superfície articular, fissuras verticais, alterações morfológicas dos condrócitos, remodelação óssea na periferia articular e neovascularização (Todhunter e Johnston, 2002).

A primeira alteração, detetada a nível histológico, é a fibrilação da camada superficial da cartilagem articular. A superfície articular apresenta sinais de erosão e, como a fibrilação ocorre entre as fibrilhas de colagénio, são observadas alterações da camada superficial semelhantes a descamação. A progressão da fibrilação vai resultar na perda total desta camada. A capacidade da cartilagem suportar diferentes forças, depende das ligações entre as fibrilhas de colagénio. Se essas ligações são destruídas, desenvolvem-se fissuras até às camadas mais profundas da cartilagem articular. As fissuras formam-se em direção vertical, devido à orientação das fibrilhas de colagénio das camadas mais profundas da cartilagem, e podem-se estender até ao osso subcondral (Johnston, 1997; Woods, 2016a). O osso trabecular também sofre alterações devido à maior carga aplicada, tornando-se mais denso e irregular. Este aumento da densidade óssea impede uma redistribuição homogénea das forças aplicada na cartilagem articular (Woods, 2016a).

Os condrócitos sofrem também alterações morfológicas durante este processo degenerativo. Numa tentativa de compensar a destruição de matriz, a sua atividade metabólica e proliferação aumentam (Innes, 2012). Por esse motivo, estas células aumentam de tamanho e são encontradas em aglomerados. Face a estas alterações, em áreas sujeitas a maior stress a cartilagem é bastante fina, enquanto que em regiões de contacto indireto esta pode até aumentar a espessura. Durante o processo de degradação da cartilagem, são libertados pequenos fragmentos. Estes são fagocitados pelos sinoviócitos tipo A, dando origem à libertação de citocinas e prostaglandinas e conseqüentemente uma sinovite inflamatória (Johnston, 1997; Woods, 2016a).

A cápsula articular também sofre alterações durante este processo degenerativo, nomeadamente, espessamento e aumento da vascularidade. Durante o curso da OA, ocorre produção de citocinas e leucotrienos pelos sinoviócitos o que provoca a chamada de mediadores da inflamação. As citocinas, e mais especificamente a IL-1, estimulam a produção de colagénio pelos fibroblastos, o que vai levar ao desenvolvimento de fibrose na cápsula articular. A fibrose da cápsula articular está associada a diminuição da amplitude de movimentos da articulação, rigidez e dor (Johnston, 1997; Woods, 2016a).

Os osteófitos são alterações frequentemente associadas ao desenvolvimento de OA. Os osteófitos são formados através de um processo semelhante à ossificação endocondral. São constituídos por um núcleo ossificado, que se une ao osso subcondral, revestido por cartilagem hialina ou fibrocartilagem (Johnstons, 1997). Estas formações ósseas são mais frequentemente encontradas na periferia da articulação, mais precisamente, no perióstio que reveste o osso no local onde este se une à cartilagem (Innes, 2012). O desenvolvimento peri articular de osteófitos inicia-se cerca de 2 semanas depois do processo de OA se iniciar. A fisiopatologia dos osteófitos não é totalmente conhecida. Suspeita-se que os principais fatores predisponentes sejam instabilidade articular, inflamação da membrana sinovial e alterações na

vascularidade (Johnston, 1997; Steffey e Todhunter, 2010). A formação de osteófitos tem uma elevada associação à destruição da cartilagem, no entanto podem desenvolver-se osteófitos sem evidências da sua destruição. As células estaminais mesenquimais presentes no perióstio ou na membrana sinovial podem ser precursoras da formação de osteófitos (Innes, 2012). O papel dos osteófitos na OA não é claro. No entanto suspeita-se que estas formações ósseas representam uma tentativa de compensar a elevada pressão que se verifica na cápsula articular, devido à constante efusão sinovial e consequente distensão da mesma e instabilidade articular (Johnston, 1997; Steffey e Todhunter, 2010).

No líquido sinovial são também detetadas alterações, nomeadamente perda de viscosidade. A perda das propriedades viscoelásticas do líquido sinovial deve-se à diminuição da concentração de ácido hialurónico, o que afeta a lubrificação da articulação. As alterações no líquido e membrana sinovial podem ser reversíveis, no entanto o mesmo não se verifica para a cartilagem (Steffey e Todhunter, 2010). Face a uma lesão ou inflamação ocorre um aumento da produção de líquido sinovial. A libertação de mediadores da inflamação provoca um aumento da permeabilidade da vasculatura sinovial o que resulta num aumento do teor de proteína no líquido sinovial. Como existe um desequilíbrio da pressão oncótica, aumenta a produção de líquido sinovial e consequentemente aumenta o seu volume bem como as trocas de moléculas através da membrana sinovial. Isto deve-se à espessura mínima da membrana sinovial, associada à distensão articular, juntamente com o elevado fluxo sanguíneo derivado da sinovite. As proteínas presentes no líquido sinovial são removidas através dos vasos linfáticos. É importante ter em consideração que, numa articulação lesionada, a clearance de proteína é três vezes superior ao de uma articulação normal. Assim, mensurar no líquido sinovial produtos resultantes da degradação da cartilagem, como por exemplo, glicosaminoglicanos e colagénio, pode ser erróneo na medida em que estes produtos, embora sejam indicadores de lesão articular, são removidos a uma taxa muito superior em relação à taxa a que são libertados da cartilagem (Johnston, 1997).

4.3. Dor

A dor é uma experiência complexa e multidimensional, que envolve componentes sensitivos e emocionais e afeta de forma única cada indivíduo (Robertson e Lascelles, 2010; Mathews *et al*, 2014; Monteiro e Steagall, 2019). A dor crónica pode ser definida como dor que persiste depois do tempo previsto de cicatrização ou quando a cicatrização não ocorre (Mathews *et al*, 2014). A dor crónica é bastante complexa e dela fazem parte a dor adaptativa e a dor mal adaptativa. Embora seja difícil diferenciar clinicamente dor inflamatória (incluída na dor adaptativa) de dor mal adaptativa, cada vez mais é reconhecido que doenças crónicas estão associadas a sensibilização ou plasticidade central, e por isso, a dor mal adaptativa (Robertson e Lascelles, 2010; Adrian *et al*, 2017).

A dor articular secundária a OA é uma das causas mais frequentes de dor crónica em felinos (Monteiro e Steagall, 2019). A dor articular é multifocal e pode ser proveniente de estimulação direta dos recetores neurais presentes na cápsula articular e no osso e pelos mediadores inflamatórios de estimulação mecânica da cápsula articular, devido à presença de efusão; por estimulação ao nível ósseo devido a cargas anómalas ou por estimulação mecânica dos tendões, músculos e ligamentos (Woods, 2016a).

4.3.1. Dor adaptativa

A dor adaptativa é considerada uma resposta protetora, uma vez que tem como objetivo perceber e/ou evitar que ocorram lesões nos tecidos. A dor adaptativa inclui a dor nociceptiva e dor inflamatória. A dor nociceptiva é ativada por estímulos nocivos de limiar alto, como por exemplo quando ocorre lesão tecidual. A dor inflamatória desenvolve-se depois de ocorrer uma lesão nos tecidos, associada a uma resposta inflamatória que provoca um aumento da sensibilidade dos tecidos (Robertson e Lascelles, 2010; Mathews *et al*, 2014; Adrian *et al*, 2017).

A articulação é rica em recetores neurais, associados à sensação de dor, os nociceptores e associados ao reconhecimento da posição e carga aplicada na articulação, os mecanoreceptores. Os nociceptores estão presentes na cápsula articular, a estrutura mais rica nestes recetores neurais, ligamentos, tendões e osso subcondral (Johnston, 1997; Innes, 2012; Adrian *et al*, 2017).

Os nociceptores podem ser estimulados devido a estímulos mecânicos ou químicos. Esta estimulação resulta num impulso que é transmitido até ao corno espinal dorsal. Ocorre uma sinapse com os neurónios de segunda ordem e o estímulo ascende até à medula espinal e cérebro. Por outro lado, pode ocorrer um arco reflexo e a informação é transmitida pela raiz dorsal até aos órgãos efetores, neste caso os músculos que rodeiam a articulação. Este reflexo pode estar na origem de um aumento do tónus muscular, espasmos e contribuir para a dor associada a OA (Johnston, 1997; Innes, 2012; Adrian *et al*, 2017).

Os mediadores da inflamação, nomeadamente prostaglandinas, leucotrienos, substância P, bradiquinina e citocinas, encontrados no líquido sinovial de uma articulação com OA são considerados mediadores químicos dos nociceptores. As prostaglandinas são produtos do metabolismo do ácido araquidónico pelas cicloxigenases (COX), enquanto que os leucotrienos são produtos da metabolização pelas lipoxigenases. Os leucotrienos são potentes agentes quimiotáticos enquanto que as prostaglandinas tornam os nociceptores sensíveis a substâncias indutoras de dor, mais precisamente bradiquinina e histamina, e também diminuem o limiar de dor, tanto a nível químico como mecânico. Assim, face a estímulos que normalmente são inofensivos, há uma resposta de dor. Em resposta à estimulação dos nociceptores, ocorre libertação de neuropéptidos, nomeadamente a substância P e o péptido

relacionado com o gene de calcitonina. Ambos estão associados A vasodilatação e inflamação articular. A libertação de substância P na articulação está associada a estados mais severos de OA (Johnston,1997; Innes, 2012; Adrian *et al*, 2017).

A dor na OA torna-se um ciclo vicioso. Na presença de dor, diminui a atividade e conseqüentemente ocorre atrofia muscular. Diminuição do suporte muscular leva a um aumento do *stress* aplicado nos ligamentos, cartilagem e cápsula articular. Dano na cartilagem provoca a libertação de mediadores inflamatórios, o que resulta na diminuição do limiar de dor e hiperalgesia. Também se verifica um aumento da pressão no osso subcondral e estimulação dos nociceptores nele presentes. Assim, a sensibilidade a estímulos é muito maior e facilmente é desencadeada uma resposta de dor. Conseqüentemente há um menor uso da articulação, o que vai exacerbar a fraqueza muscular (Johnston, 1997).

4.3.2. Dor mal adaptativa

A dor mal adaptativa, ao contrário da dor adaptativa, não tem ação protetora e está associada a alterações no processamento da dor. A dor mal adaptativa pode ser dividida em dor neuropática, dor resultante de uma lesão direta no tecido neural, e dor funcional, onde não há lesão ou inflamação do tecido neural, mas sim dor associada a disfunção ao nível nociceptivo (Robertson e Lascelles, 2010; Mathews *et al*, 2014; Adrian *et al*, 2017).

Estudos recentes foram desenvolvidos no sentido de compreender a neurobiologia da DDA e caracterizar os genes expressados associados a dor crónica. Verificou-se um aumento da expressão de genes envolvidos na dor neuropática, o que pode indicar a presença desde tipo de dor crónica em felinos com DDA (Ashwell *et al*, 2019). Habitualmente a dor neuropática resulta da lesão óbvia no tecido neural, nomeadamente medula espinal ou nervos periféricos, no entanto, tem-se verificado que esta pode estar presente em diversas patologias. Em inúmeras doenças, como na OA, existe algum grau neuropatia periférica, seja ela por lesão das terminações nervosas presentes nos tecidos ou por aumento da inervação associada a remodelação articular e angiogénese (Grubb, 2010a; Mathews *et al*, 2014; Adrian *et al*, 2017). Na OA também existe uma componente funcional da dor, associada a alterações na função do SNC que culminam num aumento a sensibilidade ou resultam em dor espontânea (Adrian *et al*, 2017).

A sensibilização ou plasticidade central é caracterizada, de uma forma geral, pela combinação de um aumento da excitabilidade dos neurónicos, transmissão sináptica facilitada e diminuição de respostas inibitórias (Adrian *et al*, 2017). A plasticidade central é expressada através de hipersensibilidade, alodinia, a presença de sensações depois do estímulo que lhes deu origem ter cessado (*after sensations*) e somação temporal (Guillot *et al*, 2014). A sensibilização central inicia-se pelo fenómeno *wind-up*. Este fenómeno consiste num aumento

da resposta ao nível dos neurónios, face à repetição de um estímulo (Adrian *et al*, 2017). O *wind-up* ocorre graças à libertação de glutamato pelos neurónios presentes na medula espinal. Os recetores NMDA são ativados pelo glutamato, levando à abertura de canais iónicos e consequente despolarização da membrana pós-sináptica, o que vai culminar na sensibilização central. As fosfolipases também contribuem para o *wind-up*, amplificando a atividade dos recetores NMDA, efeito este que pode durar desde horas a anos (Woods, 2016a). Ou seja, a sensibilização central trata-se de uma resposta a um estímulo inicial e que se prolonga de forma autónoma, quando o estímulo é descontinuado ou mantido a um nível baixo. Consequentemente, vai ser desencadeada dor forte face a estímulos de baixa intensidade (hiperalgesia) ou estímulos que anteriormente eram inócuos (alodinia) (Guillot *et al*, 2014; Mathews *et al*, 2014; Adrian *et al*, 2017).

4.4. Características genómicas e proteómicas

Foi estudada uma nova abordagem no sentido de compreender os mecanismos desta doença através de alterações a nível dos genes e proteínas em amostras de sangue total e soro. Determinar as características moleculares de DDA ao nível sanguíneo pode, no futuro, facilitar o diagnóstico desta doença bem como facilitar o acompanhamento da progressão e os efeitos terapêuticos. Foram detetadas alterações na expressão de genes relacionados com o sistema imune, nomeadamente na apresentação de antígenos por complexos principais de histocompatibilidade (MHC) e nos recetores de células T. Estes genes associados ao sistema imune, apresentavam-se diminuídos em gatos com DDA comparativamente a gatos saudáveis. Ambos os mecanismos referidos são necessários a uma resposta imune eficaz a antígenos. Todas as moléculas apresentadoras de antígenos que foram avaliadas, apresentavam-se diminuídas em gatos com DDA. Isto pode indicar que a capacidade de reconhecer células e proteínas potencialmente prejudiciais está diminuída nestes animais. Genes associados à apoptose estavam também diminuídos enquanto que genes anti apoptose estavam aumentados em gatos com DDA. Assim, verifica-se uma incapacidade de remover células disfuncionais. Verificaram-se ainda alterações na fosforilação oxidativa, nomeadamente diminuição dos complexos proteicos associados à cadeia de transporte de eletrões. Disfunção mitocondrial pode também ser um fator importante no desenvolvimento de DDA. A funcionalidade do sistema imune vai decaindo com o avançar da idade, adicionalmente, os riscos de desenvolver DDA aumentam com o avançar da idade. Esta informação sugere que, em parte, o desenvolvimento de DDA está associado a esta disfuncionalidade do sistema imune (Gao *et al*, 2013).

5. Sinais clínicos

O reconhecimento de dor crónica em felinos, neste caso, associada a OA, pode ser extremamente desafiante para o médico veterinário (Bennet e Morton, 2009; Pelligand e Lees, 2013; Mathews *et al*, 2014). A falta de coerência observada entre a relação de sinais radiográficos de OA e a presença de sinais clínicos a nível ortopédico, nomeadamente claudicação, levanta uma questão: ou os sinais clínicos demonstrados são escassos ou a claudicação não é o principal sinal clínico associado a dor crónica por OA nos felinos (Bennet e Morton, 2009; Stadig *et al*, 2015).

A deteção de sinais clínicos de OA é realmente difícil, uma vez que são poucos os sinais demonstrados pelos felinos. Os sinais tipicamente exibidos passam por alterações nos hábitos, comportamentos e redução da atividade (Lascelles e Robertson, 2010; Kerwin, 2012; Innes, 2012; Mathews *et al*, 2014).

Um gato com dor articular pode apresentar alterações no temperamento, nomeadamente apresenta-se mais deprimido, agressivo quando manipulado, etc. Muitas vezes ocorre perda de peso, esta pode estar associada a anorexia, mas também devido ao recipiente com o alimento estar num local elevado, ao qual o gato não tem capacidade para aceder. Podem ser encontradas fezes e urina fora do caixote de areia, por existir dificuldade em entrar no próprio caixote ou este se encontra num local de difícil acesso. O pelo pode apresentar-se menos cuidado pois a dor articular afeta a flexibilidade, o que impede que os hábitos diários de higiene sejam continuados. Pode observar-se um sobre crescimento das unhas, por perda progressiva dos hábitos de uso do arranhador ou de trepar em superfícies rugosas, devido a dor articular. A capacidade de saltar é também afetada, muitas vezes é possível observar que, em vez de saltar diretamente para determinado local, o gato salta para vários patamares de menor altura até atingir o local que pretende. Por vezes é possível detetar permanente troca de apoio de um determinado membro, como forma de proteger a articulação dolorosa (Clark e Bennet, 2006; Lascelles e Robertson, 2010; Kerwin, 2012; Merola e Mills, 2016).

A claudicação é, de facto, um sinal clínico detetado com pouca frequência, o que tem sido verificado em diversos estudos publicados (Clark e Bennet, 2006; Lascelles e Robertson, 2010; Kerwin, 2012). Clarke *et al* (2005) determinou uma prevalência de 33,9% de DDA e 16,5% de OA numa população de 218 felinos, e apenas 16,7% apresentavam sinais de claudicação (Clarke *et al*, 2005). Um outro estudo conduzido por Hardie *et al* (2002) determinou uma prevalência de DDA de 90% (sendo a forma mais frequente OA), numa população com uma idade média de 15,2 anos, em que apenas 4% dos gatos apresentavam claudicação (Hardie *et al*, 2002). Godfrey *et al* (2005) determinou uma prevalência radiográfica de OA na população em estudo de 22%, em que apenas 17,5% dos felinos apresentavam claudicação (Godfrey, 2005). Suspeita-se que a claudicação seja um sinal clínico pouco perceptível uma vez

que, frequentemente verifica-se envolvimento de múltiplas articulações. A maior agilidade, menores dimensões e menor peso dos felinos, permite uma maior capacidade de redistribuição do peso do membro afetado, o que pode camuflar este tipo de apresentação clínica (Erace, 2013; Stadig *et al*, 2015).

6. Diagnóstico

O diagnóstico de OA em pacientes felinos é um processo difícil e desafiante. Atualmente não existem métodos clínicos de diagnóstico validados para diagnosticar e quantificar a dor crónica associada a OA nos felinos e, conseqüentemente, monitorizar os efeitos do tratamento aplicado (Klinck *et al*, 2012; Pelligand e Lees, 2013). O método de diagnóstico de eleição de OA consiste na combinação de um exame físico e ortopédico e uma avaliação radiográfica (Klinck *et al*, 2012). Muitas vezes um exame ortopédico é inconclusivo devido à natureza estoica dos felinos (Erace, 2013). Ainda assim, a deteção de dor no exame ortopédico não está necessariamente relacionada com a existência de sinais radiográficos de OA. A natureza pouco cooperativa dos felinos juntamente com as considerações anteriores, enaltece a importância de uma boa anamnese (Lascelles, 2010; Klinck *et al*, 2012). A observação dos comportamentos e atividades dos felinos, realizadas pelos tutores num ambiente familiar, têm uma importância determinante para o diagnóstico desta patologia (Taylor e Robertson, 2004; Lascelles, 2010; Kerwin, 2012; Klinck *et al*, 2012).

6.1. Anamnese e Questionário ao tutor

O primeiro passo para chegar a um diagnóstico, passa pela realização de uma anamnese completa e pormenorizada. Deve ser recolhida informação acerca da idade, sexo, raça, estatuto vacinal, desparasitação, cirurgias realizadas, patologias anteriores, medicação em curso, e outros dados relevantes. De seguida, procede-se à recolha de informação sobre o problema particular que levou o tutor a trazer o seu gato à consulta (Okumura e Fujinaga, 2000).

Os felinos domésticos atingem idades cada vez mais avançadas e muitas doenças associadas ao envelhecimento provocam dor crónica (Bennet e Morton, 2009). Os felinos com dor crónica associada a OA demonstram muito poucos sinais aos seus tutores e, tipicamente o que estes detetam são alterações ao nível comportamental e da atividade (Taylor e Robertson, 2004; Bennet e Morton, 2009; Innes, 2012; Reid *et al*, 2018). Assim, uma forma eficiente e não-invasiva de detetar dor em pacientes felinos passa pela observação comportamental (Merola e Mills, 2016).

Alguns sinais comportamentais são descritos na literatura como evidência de dor em felinos, nomeadamente: alterações da marcha, claudicação, dificuldade em saltar, alterações na interação tutor – gato, diminuição ou aumento dos hábitos de higiene, alterações da atividade no geral, alterações no apetite ou ingestão de alimento, alterações de temperamento, etc. (Merola e Mills, 2016; Reid *et al*, 2018). Todas as alterações referidas anteriormente podem ser observadas pelo tutor num ambiente familiar. No entanto, estas podem ser associadas ao processo natural de envelhecimento e por isso não serem relatadas ao médico veterinário, pelos menos até atingirem uma maior severidade (Bennet e Morton, 2009; Merola e Mills, 2016; Reid *et al*, 2018). Benito *et al* (2012), relacionou parâmetros considerados importantes pelos tutores, na qualidade de vida dos seus gatos, com a presença de DDA. Ao contrário do esperado, os tutores consideraram menos importantes para a qualidade de vida dos seus gatos, atividades que requerem maior mobilidade. Principalmente, tutores de felinos idosos consideravam atividades de maior mobilidade menos importantes para a qualidade de vida dos seus gatos, tornando perceptível que esperavam uma diminuição da atividade com o avançar da idade. Esta redução de atividade pode estar relacionada com a presença de DDA, no entanto essa associação não foi comprovada no estudo. Ainda assim, verificou-se uma diminuição de atividades que requeriam maior mobilidade com o aumento da idade. E, de facto, existe uma forte associação entre idade e DDA. As atividades que requerem menor mobilidade foram parâmetros considerados de grande importância, para a qualidade de vida dos gatos, pelos seus tutores. Assim, uma avaliação mais aprofundada desta categoria de atividades, pode ser essencial para compreender o impacto da DDA e o sucesso terapêutico. Esta abordagem é também muito interessante para demonstrar aos tutores que, determinadas alterações nos comportamentos e atividades dos gatos, não são apenas associados ao envelhecimento, mas sim associadas a uma doença, logo potencialmente reversíveis (Benito *et al*, 2012).

A realização de um questionário aos tutores, torna-se assim um ponto fulcral no diagnóstico e na monitorização de OA em felinos (Bennet e Morton, 2009; Kerwin, 2012; Klinck *et al*, 2012). No entanto, não existe atualmente nenhum sistema totalmente validado para mensurar a dor crónica associada a OA em felinos (Lascelles *et al*, 2007; Kerwin, 2012; Benito *et al*, 2013). Atualmente está validada uma escala de dor que permite avaliar a dor aguda no pós-operatório em felinos, a escala de Botucatu (Brodani *et al*, 2013). Para o diagnóstico de OA em felinos existem atualmente três escalas direcionadas aos tutores e uma escala direcionada aos médicos veterinários. Embora nenhuma das escalas esteja completamente validada, estas foram utilizadas em inúmeros estudos (Monteiro e Steagall, 2019).

Bennet e Morton (2009) verificaram que, a deteção de alterações comportamentais em gatos com OA por meio de um questionário, pelos seus tutores, é bastante precisa e vai de encontro à avaliação feita pelo médico veterinário. Além disso, os tutores conseguiram detetar melhorias a nível comportamental depois de aplicada uma terapêutica analgésica (Bennet e

Morton, 2009). Num outro estudo realizado por Klinck *et al* (2012), as alterações detetadas pelos tutores contribuíram, de forma substancial, para diagnóstico de OA. Em 30% dos casos o diagnóstico inicial foi apenas realizado com base no relato dos tutores e em 64% dos casos o diagnóstico foi realizado através de alterações detetadas pelos tutores em combinação com exame físico e radiográfico. As alterações mais frequentemente detetadas pelos tutores, associadas à mobilidade, foram alterações na marcha, no salto e no uso de escadas, seguidas de alterações no nível de atividade, tempo passado em repouso, hábitos de higiene, alterações sociais, nomeadamente interação tutor – gato, temperamento, alterações no uso da caixa de areia, no comportamento de brincadeira e caça, e postura (Klinck *et al*, 2012).

Um estudo preconizado por Zamprogno *et al* (2010) permitiu determinar quinze parâmetros potencialmente úteis na realização de um questionário, bem como o tipo de questionário mais facilmente perceptível para os tutores. Os parâmetros identificados com úteis consistiam na capacidade de andar, saltar para cima ou para baixo, altura do salto, correr, subir ou descer escadas, interagir com membros da família, interagir com outros animais, levantar depois do repouso, hábitos de higiene, comer, brincar, dormir, espreguiçar, qualidade de vida no geral e nível de atividade geral. Os tutores consideraram a forma mais fácil de avaliar estes parâmetros através de uma escala descritiva de 5 pontos: não interfere, raramente interfere, por vezes interfere, interfere frequentemente, interfere completamente. Foi possível verificar diferenças substanciais nos comportamentos entre gatos sem DDA e com DDA, reforçando que os parâmetros podem de facto ter utilidade na construção de um questionário importante não só a nível diagnóstico mas também na monitorização do sucesso terapêutico (Zamprogno *et al*, 2010).

Lascelles *et al* (2007) desenvolveu uma escala sob a forma de questionário aos tutores (CSOM), que se encontra em processo de validação. Esta escala consiste na identificação das atividades afetadas pela doença e classificação do grau no qual estão afetadas. A CSOM permite avaliar a evolução depois de aplicado um tratamento (Lascelles *et al*, 2007). Foi também desenvolvido um índice de dor musculoesquelética nos felinos (FMPI), sob a forma de questionário aos tutores. Neste questionário foram abordadas maioritariamente questões sobre atividade, seguidas de intensidade da dor e qualidade de vida no geral. O FMPI apresentou uma excelente capacidade de distinção entre gatos normais e com DDA. Não se verificou a possibilidade de distinguir diferentes graus de severidade de DDA (Benito *et al*, 2013). Posteriormente, o FMPI foi também validado como instrumento de deteção da eficácia terapêutica em gatos com OA (Gruen *et al*, 2015). Recentemente foi desenvolvida uma outra escala de dor, também sob a forma de questionário aos tutores, a MI-CAT(C)-v2. Na MI-CAT(C)-v2 são avaliadas as categorias agilidade, comportamento de brincadeira e exploratório, comportamento social, manutenção e condição física. Nestas categorias são avaliados vários parâmetros aos quais os tutores respondem “sim” ou “não” e no final é calculado o valor total. Verificou-se que felinos que apresentavam mais alterações a nível musculoesquelético

apresentavam uma maior pontuação na escala MI-CAT(C)-v2, bem como felinos de idade mais avançada. Esta escala permite a diferenciação entre a eficácia terapêutica, neste caso específico do meloxicam, e efeito placebo (Klinck *et al*, 2018). Existe também a escala MI-CAT(V) direcionada aos médicos veterinários para auxiliar o diagnóstico de OA. Face a uma primeira fase de validação, foi possível concluir que esta escala permite a distinção entre gatos com e sem OA, no que diz respeito à marcha e postura. No entanto, não permitiu avaliar a eficácia terapêutica (Klinck *et al*, 2015). A versão mais recente é a MI-CAT(V)-v5 e avalia a postura, marcha, movimentos horizontais, saltar, claudicação, etc. O Mi-CAT(V)-v5 permite a distinção de gatos com dor músculo-esquelética de gatos saudáveis, apresentando assim potencial para identificar pacientes de risco. No entanto, o Mi-CAT(V)-v5 não consegue detetar a evolução terapêutica, embora algumas das subcategorias avaliadas se tenham mostrado promissoras (Klinck *et al*, 2017).

Tendo em consideração que os questionários são formas de avaliação subjetivas, o uso de coleiras contendo acelerómetros pode ser útil na validação dos mesmos. Em diversos estudos verificou-se que, após um período de tratamento houve uma melhoria da qualidade de vida dos felinos, o que foi demonstrado não só através dos relatos dos tutores, mas também pelo aumento da atividade detetado nos acelerómetros (Lascelles *et al*, 2007; Klinck *et al*, 2018).

Uma das grandes dificuldades relatadas em vários estudos na avaliação de evolução terapêutica por meio dos questionários é o efeito placebo. O efeito placebo verificado em vários estudos é bastante alto, o que torna difícil demonstrar a eficácia do tratamento (Gruen *et al*, 2017c). Gruen *et al* (2014) concluiu que utilizando os questionários CSOM e FMPI os tutores de felinos com OA conseguiram detetar a recorrência de sinais clínicos depois de cessar a terapêutica durante um período de tempo, o que não se verificou nos felinos aos quais estava a ser administrado o placebo. Este tipo de abordagem pode ser uma forma de contornar o efeito placebo e detetar a eficácia da analgesia implementada (Gruen *et al*, 2014).

Uma abordagem interessante não só para monitorizar o sucesso terapêutico, mas também para perceber o impacto da OA nos felinos é a avaliação do índice de qualidade de vida. Os índices de qualidade de vida têm em consideração todos os aspetos da vida de um animal enquanto que os índices de qualidade de vida relacionados com a saúde, são mais específicos para os efeitos de uma determinada patologia. A avaliação do índice de qualidade de vida é sempre recomendada em gatos com dor crónica. Foram desenvolvidos alguns questionários, atualmente também já foram parcialmente validados. Alguns são direcionados a uma patologia em particular, enquanto que outros são genéricos (Monteiro e Steagall, 2019). O VetMetrica é um dos questionários genéricos que avalia o índice de qualidade de vida. O VetMetrica é um questionário digital, que quantifica o impacto das doenças crónicas ao nível afetivo e motivacional nos felinos. Este questionário avalia três grandes domínios: vitalidade,

conforto e bem-estar emocional. Foram demonstradas diferenças nos resultados dos diferentes domínios para gatos saudáveis e gatos doentes, o que indica que este questionário permite diferenciar gatos doentes de gatos saudáveis (Noble *et al*, 2018a). Foi realizado um estudo para testar o VetMetrica como ferramenta de medição de dor crónica associada a OA em felinos. Demonstrou-se evidências que suportam o uso deste questionário em pacientes felinos com OA, uma vez que permitiu a distinção entre gatos saudáveis, gatos com OA ligeira e gatos com OA moderada a severa (Noble *et al*, 2018b).

6.2. Exame físico e ortopédico

A avaliação do paciente deve ser iniciada pela realização de um exame físico, ou o mesmo pode ser realizado em combinação com o exame ortopédico. O primeiro objetivo do exame ortopédico é localizar o problema num membro específico e depois, se possível, numa região específica do membro. Esta informação é importante para direccionar o diagnóstico e seleccionar os próximos exames complementares a realizar, por exemplo radiografias ou artrocentese, e o local para os realizar. A informação recolhida também serve de base, para no futuro, avaliar a existência de sucesso terapêutico (Kerwin, 2012).

As instalações onde é realizado o exame ortopédico devem apresentar características específicas. Deve tratar-se de uma divisão fechada, sem a presença de outros animais, onde existam o mínimo de potenciais esconderijos e o gato possa movimentar-se em liberdade com segurança (Kerwin, 2012; Rudd, 2019).

Regra geral, a ordem pela qual o exame é realizado não é importante, desde que seja sempre realizado de forma sistemática, consistente e estruturada, de forma a que todos os pontos importantes sejam avaliados e as alterações encontradas sejam registadas. A maior parte do exame ortopédico é realizado com o gato em estação e é recomendado que a zona suspeita de ser o foco de dor seja avaliada no final (Kerwin, 2012).

Antes de começar a avaliação deve-se colocar a transportadora no chão, com a porta aberta e aguarda alguns minutos. Se o gato se mantiver na transportadora, deve ser retirado com tranquilidade, removendo a peça superior da transportadora. Remover o felino pela porta frontal da transportadora pode ser desconfortável uma vez que é forçado para a saída através da tração dos membros anteriores. Depois de retirar o gato da transportadora esta deve ser afastada de forma a impedir que o gato volte a entrar. Se o felino se mostrar relutante em movimentar-se pela divisão, o uso de brinquedos pode ser útil, ainda assim, a personalidade e disposição do paciente podem determinar a sua cooperação durante o exame. Os felinos com dor crónica apresentam desconforto quando se encontram numa determinada posição durante um longo período de tempo, especialmente em superfícies rígidas. Deve ser disponibilizada

uma cama ou manta, no chão ou na mesa de exame, para que o paciente possa repousar com conforto (Kerwin, 2012; Rudd, 2019).

O exame ortopédico inicia-se pela avaliação da marcha. Nos gatos, a dor associada a OA pode ser avaliada através da realização de determinados exercícios. As atividades recomendadas passam por observar o andamento, encorajar o felino a saltar para cima e para baixo e criar uma pista de obstáculos. É ainda importante pedir ao tutor que traga brinquedos pois são úteis para estimular a realização de determinados testes e também para motivar gatos mais ansiosos (Kerwin, 2012; Innes, 2012). Este tipo de exercícios pode fornecer informações valiosas acerca da localização da lesão. Por exemplo, os gatos habitualmente saltam da mesa de exame. Quando se mostram hesitantes em saltar, pode ser devido a dor articular, principalmente ao nível do cotovelo. Estes tipos de exercícios não devem ser forçados quando os gatos se mostram relutantes em o realizar, ainda assim observar a sua relutância em realizar determinadas atividades fornece informações importantes acerca da localização da lesão (Lascelles e Robertson, 2010). Nesta fase devemos também pesquisar por assimetrias entre os membros, alterações na capacidade de extensão ou flexão durante o andamento e em estação. Alterações na carga aplicada nos membros podem também ser verificadas nesta fase. Tendencialmente é aplicada menos carga no membro afetado, verificando-se, em caso de claudicação, a subida da cabeça quando este é apoiado. Quando existe afeção de um ou ambos os membros torácicos, é aplicada mais carga nos pélvicos e vice-versa (Kerwin, 2012; Rudd, 2019).

O passo seguinte é a palpação em estação. Durante a palpação o gato deve encarar a mesma direção que o médico veterinário. O gato deve ser sempre manipulado de forma a evitar sobrecarregar as articulações. Nesta etapa pretendemos pesquisar alterações ao nível da simetria dos membros (Kerwin, 2012; Rudd, 2019). Realiza-se a palpação das massas musculares dos membros torácicos e pélvicos, sendo que nos últimos deve proceder-se ao suporte do peso do gato, e palpação profunda dos ossos longos. A palpação da musculatura pode demonstrar sinais de dor, associados a *stress* por alterações biomecânicas, e fraqueza muscular. Muitas vezes também é possível detetar atrofia muscular do membro afetado e hipertrofia muscular de uma região conseqüentemente mais sobrecarregada. Simultaneamente as articulações dos membros devem ser palpadadas e comparadas em termos de diâmetro, uma vez que em casos de OA pode estar presente uma tumefação da articulação associada a efusão articular ou espessamento da cápsula articular, ou ambos. Todas as articulações dos membros torácicos e pélvicos devem ser manipuladas, tendo especial atenção aos movimentos de flexão e extensão, abdução e adução. Alguns felinos toleram melhor este processo se o membro a avaliar estiver em suspensão. Durante a manipulação da articulação pode ser detetada uma menor amplitude de movimento, por restrição física ou como resposta à dor provocada. Esta restrição de movimentos frequentemente deve-se ao espessamento da cápsula articular e à formação de osteófitos (Todhunter e Johnston, 2002; Kerwin, 2012). Todo

o processo de palpação e manipulação das articulações deve ser repetida com o gato em decúbito lateral. Esta posição permite a realização de alguns testes com maior facilidade, como por exemplo o teste da gaveta (para testar a integridade do ligamento cruzado cranial), o sinal de Ortolani (para avaliar a estabilidade da articulação coxofemoral e permite ainda realizar goniometria das articulações (Okumura e Fujinaga, 2000; Kerwin, 2012).

Tem sido verificada uma discordância entre achados radiográficos e ao nível do exame ortopédico em gatos com DDA (Klinck *et al*, 2012; Lascelles *et al*, 2012). Num estudo conduzido por Clarke e Bennett (2006), 34% das articulações em que foi detetada dor no exame ortopédico, não apresentavam sinais radiográficos de OA (Clarke e Bennett, 2006). Num outro estudo, em 55 articulações que apresentavam sinais radiográficos de OA, apenas 18 demonstraram dor à manipulação (Lascelles *et al*, 2007). Embora sinais radiográficos de DDA não possam ser diagnosticados, com certeza, através do exame ortopédico ou goniometria, a presença de dor, crepitação, efusão ou espessamento articular indicam uma maior probabilidade de existir DDA numa determinada articulação. A inexistência de achados pode indicar articulações normais a nível radiográfico. Ainda assim o exame ortopédico e a goniometria são ferramentas úteis no despiste de DDA (Lascelles *et al*, 2012).

6.3. Diagnóstico por imagem

A imagiologia é um meio complementar de diagnóstico importante no diagnóstico de doenças articulares. Nem todas as lesões detetadas estão diretamente relacionadas com doença articular, como tal é importante ter em consideração que as imagens obtidas devem sempre ser analisadas em conjunto com os achados recolhidos na anamnese e exame físico e ortopédico (Okumura e Fujinaga, 2000).

6.3.1. Radiografia

O uso de imagens radiográficas para diagnóstico de OA não é o método mais sensível, uma vez que apenas permite a deteção de alterações ao nível ósseo, sendo a informação retirada acerca dos tecidos moles muito limitada (Innes, 2012; Schutz *et al*, 2019). Ainda assim, é um método importante e frequentemente utilizado (Okumura e Fujinaga, 2000; Stadig *et al*, 2015; Schutz *et al*, 2019)

Muitas vezes as lesões articulares são subtis e facilmente podem passar despercebidas, como tal é importante obter imagens de elevada qualidade (Hammond e McConnell, 2013). Ainda assim, a inexistência de alterações a nível radiográfico não garante que a articulação se encontre normal (Lascelles e Robertson, 2010; Stadig, 2015; Schutz *et al*, 2019). Para avaliar articulações do esqueleto apendicular é sempre necessário a realização de projeções ortogonais (Lascelles e Robertson, 2010; Hammond e McConnell, 2013; Davies *et al*,

2016). Dadas as diferenças anatômicas entre as diferentes articulações, apenas as projeções ortogonais podem não ser suficientes para obter as informações necessárias. Assim, algumas articulações requerem projeções especiais, como por exemplo no caso do carpo e tarso, a realização de uma projeção oblíqua pode ser vantajoso (Hammond e McConnell, 2013; Davies *et al*, 2016)

As alterações degenerativas são encontradas frequentemente nas articulações. Para determinar o impacto e a importância dessas mesmas lesões, é essencial a correlação de imagens radiológicas com a anamnese, exame físico e ortopédico (Hardie,1997; Todhunter e Johnston, 2002; Abercromby *et al*, 2006; Steffey e Todhunter, 2010; Innes, 2012; Stadig *et al*, 2015). É importante ter em consideração que os achados ao nível do exame ortopédico nem sempre são concordantes com os achados radiológicos, o que é frequente na OA (Stadig *et al*, 2015). As alterações ósseas podem estar associadas a diversas patologias, como tal, para chegar a um diagnóstico definitivo é importante a realização de outros meios complementares de diagnóstico (Hammond e McConnell, 2013). Os sinais radiográficos de OA são não específicos. As principais alterações detetadas a nível radiográfico indicativas de OA são presença de osteófitos, enteseófitos, efusão, tumefação dos tecidos moles envolventes, esclerose subcondral, mineralização intra-articular e quistos subcondrais (Hardie,1997; Todhunter e Johnston, 2002; Abercromby *et al*, 2006; Steffey e Todhunter, 2010; Innes, 2012).

A formação de osteófitos é um marcador importante no diagnóstico de OA, embora não se tratem de alterações patognomónicas e a sua formação ocorra em outras patologias articulares (Innes, 2012). Muitas vezes associado à perda de cartilagem articular ocorre estreitamento do espaço articular. Esta alteração nem sempre é fácil de avaliar, já que as radiografias não são obtidas com os pacientes a suportar o seu peso (Todhunter e Johnston, 2002; Steffey e Todhunter, 2010; Innes, 2012). Uma outra alteração que tem vindo a ser associada a DDA é a mineralização do menisco. A mineralização do menisco mostrou-se uma alteração comum nos felinos, apresentando uma prevalência radiográfica de 46%, prevalência esta que aumenta com o avançar da idade. Esta condição pode ser indicativa de degeneração do compartimento medial da articulação. A mineralização do menisco pode causar alterações biomecânicas na articulação e, conseqüentemente, iniciar alterações degenerativas no compartimento medial da articulação do joelho. (Freire *et al*, 2010).

6.3.2. Tomografia Computorizada e Ressonância Magnética

Cada vez mais são utilizadas modalidades de imagem avançada na avaliação de articulações. Tanto a TC como a RM são técnicas superiores à radiografia pois permitem a visualização das estruturas articulares sem a sobreposição de outros tecidos e estruturas (Innes, 2012; Schutz *et al*, 2019). Deve-se recorrer a este tipo de técnicas quando nas imagens

radiográficas não são detetadas alterações articulares, mas existem suspeitas elevadas de que exista patologia articular (Todhunter e Johnston, 2002).

A RM, comparativamente à TC, é mais sensível para a avaliação de articulações, pois consegue fornecer informação referente aos ossos e também relativa aos tecidos moles, nomeadamente a cartilagem, ligamentos e membrana sinovial. A RM permite a deteção de alterações subtis na cartilagem articular e osso subcondral antes da deteção de lesões ao nível do osso subjacente e outras estruturas peri articulares nas imagens radiográficas (Todhunter e Johnston, 2002; Steffey e Todhunter, 2010; Innes, 2012; Schutz *et al*, 2019). A RM é também útil na avaliação da progressão da OA e na avaliação dos efeitos de fármacos modificadores de doença (Guillot *et al*, 2012).

A TC fornece informações excecionais relativas a alterações ósseas, no entanto não é tão útil na deteção de alterações nos tecidos moles. A TC é especialmente útil na deteção de incongruência articular e fragmentos ósseos. (Todhunter e Johnston, 2002; Steffey e Todhunter, 2010; Innes, 2012; Schutz *et al*, 2019).

Guillot *et al* (2012), realizou um estudo em que foram descritas as alterações estruturais associadas a OA, na articulação coxofemoral, através de imagens obtidas por TC e RM. Neste estudo procedeu-se à classificação das alterações estruturais ósseas no geral e mais especificamente os osteófitos e enteseófitos foram classificados quanto ao tamanho, a esclerose do osso subcondral foi classificada quanto a extensão, a efusão articular e as lesões compatíveis com edema da medula óssea foram classificadas como presentes ou ausente e cabeça femoral foi classificada como normal ou com sinais de erosão. Em todos felinos com OA foram detetados osteófitos e esclerose do osso subcondral. As pontuações finais obtidas, relativamente às alterações estruturais da articulação coxofemoral, foram semelhantes para ambos os métodos de diagnóstico (Guillot *et al*, 2012).

A tomografia por emissão de positrões (PET) é um meio de diagnóstico que permite a deteção de alterações associadas à presença de dor crónica no SNC. A PET que utiliza o fluorodesoxiglicose como radiofármaco, permite investigar alterações metabólicas, ao nível cerebral, relacionadas com a presença de dor crónica. Guillot *et al* (2015) investigou a presença de alterações metabólicas no SNC de felinos com dor crónica associada a OA, recorrendo a esta técnica. As imagens recolhidas na PET demonstraram um aumento do metabolismo no córtex somatosensorial secundário, tálamo e substância cinzenta periaquedutal. O aumento do metabolismo detetado no córtex somatosensorial secundário é consistente com a presença de estímulos nociceptivos continuados. O aumento do metabolismo no tálamo e substância cinzenta periaquedutal sugere envolvimento do sistema modulador descendente da dor, em resposta a estímulos nociceptivos continuados. O aumento do metabolismo nas três regiões referidas anteriormente, é indicativo da presença de plasticidade cerebral, fenómeno que ocorre na presença de dor crónica. Em suma, esta

demonstrou-se uma técnica útil na determinação de alterações metabólicas, ao nível cerebral, na presença de dor crónica (Guillot *et al*, 2015).

6.3.3. Ecografia

A ecografia também pode ser uma ferramenta útil na avaliação de tecidos moles intra e extra articulares, nomeadamente ligamentos (Schutz *et al*, 2019). Este não é um meio de diagnóstico complementar utilizado por rotina pois, como os ultrassons não atravessam áreas calcificadas, a janela acústica apresenta dimensões extremamente pequenas nas articulações dos pacientes felinos, tornando difícil a visualização e avaliação de estruturas (Okumura e Fujinaga, 2000).

6.3.4. Cintigrafia nuclear

A cintigrafia nuclear é uma técnica extremamente sensível na deteção de alterações ósseas, embora que pouco específica. Poderá apresentar especial utilidade na deteção de remodelação óssea. Esta técnica utiliza um elemento radioativo, o difosfato de metileno tecnécio-99m. Este elemento radioativo liga-se aos cristais de hidroxapatite, presentes em grande quantidade no osso recém-formado. Assim, todos os locais onde se verifica um aumento da atividade óssea podem ser facilmente detetados. Esta técnica pode ter interesse para detetar qual a articulação afetada e, a partir daí, permitir uma avaliação mais específica através dos métodos convencionais. (Todhunter e Johnston, 2002; Steffey e Todhunter, 2010; Innes, 2012; Schutz *et al*, 2019).

6.3.5. Artroscopia

A artroscopia provavelmente representa a forma mais precisa de determinar o estágio de OA. Trata-se de uma técnica minimamente invasiva e que permite avaliar *in vivo* as alterações a nível sinovial, da cartilagem e outras estruturas intra-articulares. (Okumura e Fujinaga, 2000; Innes, 2012).

6.4. Análise Líquido sinovial

A análise do líquido sinovial é recomendada no diagnóstico de patologias articulares, uma vez que permite caracterizar o tipo de artropatia presente (Steffey e Todhunter, 2010; Innes, 2012; Schutz *et al*, 2019).

Para proceder à colheita de líquido sinovial o paciente deve estar sob o efeito de uma sedação ou anestesia geral. O material necessário inclui luvas esterilizadas, agulhas de 25 gauge e seringas de três mililitros. Deve ser feita tricotomia e assepsia da articulação à qual será realizada a artrocentese. Depois de selecionar a região a puncionar por palpação, insere-se a agulha acoplada à seringa e aspira-se conteúdo. Quando a amostra já foi obtida, liberta-se o êmbolo da seringa e retira-se agulha e seringa (Schutz *et al*, 2012). O líquido sinovial é caracterizado quanto à cor, transparência, viscosidade, número e tipo de células presentes e presença de agentes infecciosas. Em primeiro lugar faz-se uma avaliação das características macroscópicas do líquido sinovial. De seguida procede-se à análise citológica, coloca-se uma gota da amostra numa lâmina e realiza-se um esfregaço. No caso particular da OA, são encontradas evidências de inflamação ligeira e um aumento ligeiro a moderado de células mononucleares, nomeadamente monócitos e neutrófilos em menor quantidade (menos de dez por cento). Por vezes o número total de células pode encontrar-se dentro do intervalo de referência (Todhunter e Johnston, 2002; Innes, 2012; Schutz *et al*, 2019). A restante amostra poderá ser utilizada para cultura. Nesse caso, utilizando a mesma agulha e seringa aspira-se, de for asséptica, um meio de cultura apropriado e transfere-se uma amostra para um tudo de EDTA contendo o mesmo meio de cultura (Schutz *et al*, 2019).

Tabela 1: Características do líquido sinovial normal e na presença de OA (Steffey e Todhunter, 2010).

Parâmetros:	Líquido sinovial normal	Líquido sinovial OA
Cor	Sem cor a amarelo pálido	Sem cor amarelo pálido
Transparência	transparente	turvo
Viscosidade (cm)	2,5 a 5	1 a 2
Volume (ml)	0,2 – 2ml	>2ml (variável)
Nº de células nucleadas (células/μl)	<1000	3000 - 5000
Células predominantes	Monócitos	Monócitos
Cultura bacteriana	negativo	negativo

6.5. Métodos de diagnóstico objetivos

Por existirem diferenças marcadas na experiência de dor e, conseqüentemente, na sua expressão, a deteção de dor por métodos subjetivos torna-se mais difícil e dependente da capacidade interpretativa e observacional de quem avalia. Assim, foram desenvolvidos métodos objetivos para deteção de dor, nomeadamente imagem termográfica, bio imagem funcional, cinemática por vídeo fluoroscópio, pico de reação da força vertical ao solo,

monitorização da atividade com acelerómetros, reflexo de retirada de pata, etc. No entanto, este tipo de avaliações clínicas nem sempre são praticáveis (Klinck *et al*, 2018).

6.5.1. Imagem termográfica

A imagem termográfica é um método que permite detetar, através de radiação infravermelha, áreas potencialmente dolorosas ou lesionadas. Trata-se de um método não-invasivo, rápido, seguro e sensível na deteção de alterações na temperatura da superfície corporal, por exemplo associadas a inflamação por OA. Um estudo recente demonstrou que, em combinação com a palpação, a imagem termográfica pode ser uma ferramenta útil na deteção de dor em felinos (Vainionpää *et al*, 2012).

6.5.2. Monitorização da atividade com acelerómetros

A monitorização da atividade por meio de acelerómetros é uma técnica que permite monitorizar a atividade, permitindo assim a uma quantificação objetiva das limitações na mobilidade associadas a OA, bem como mensurar melhorias na mobilidade face à implementação de uma terapêutica analgésica (Lascelles *et al* 2008; Guillot *et al*, 2013; Guillot *et al*, 2014). Esta técnica é especialmente vantajosa uma vez que é leve e fácil de aplicar e permite monitorizar a atividade de forma contínua (Pelligand e Lees, 2013).

A monitorização da atividade por meio de acelerómetros permitiu, embora os felinos apresentem uma grande variabilidade na sua atividade, observar um padrão de atividade. Este padrão consistia em dois picos de atividade ao amanhecer e ao anoitecer, existindo variações consoante fosse um dia de semana ou fim-de-semana. Detetou-se uma diferença no padrão de atividade de gatos com DDA comparativamente a gatos normais. Embora nem sempre a atividade e a sua intensidade fosse menor nos gatos com DDA, os picos de maior e menor atividade apresentavam variações menos extremas, comparativamente aos gatos normais (Gruen *et al*, 2017b). Num estudo conduzido por Guillot *et al* (2012), determinaram que, quanto à atividade diurna, não foram encontradas diferenças entre gatos saudáveis e gatos com OA, no entanto, a atividade noturna é inferior nos gatos com OA. Esta redução da atividade noturna estava muito possivelmente relacionada com a existência de dor. A monitorização da atividade motora com acelerómetros permite a distinção entre gatos saudáveis e com OA (Guillot *et al*, 2012). Este método também permite quantificar o sucesso terapêutico, sendo que se verificou um aumento da atividade motora noturna dos felinos com OA, depois de implementada uma terapêutica com meloxicam e depois de ser fornecida uma dieta terapêutica (Lascelles *et al*, 2010b; Guillot *et al*, 2013).

6.5.3. Análise podobarométrica dinâmica

A inclusão de parâmetros, como a existência de limitações físicas, têm-se mostrado importantes na avaliação da dor crônica. Como tal, o perfil cinético da marcha fornece informações objetivas acerca do comprometimento funcional dos membros (Guillot *et al*, 2012). A quantificação do comprometimento funcional de um membro através do pico da força vertical de reação ao solo, permite avaliar objetivamente, a dor associada a OA e as limitações por esta causadas (Guillot *et al*, 2013).

A análise podobarométrica dinâmica consiste na medição do pico da força vertical de reação ao solo por meio de um tapete sensível à pressão, onde os felinos trotam a uma velocidade confortável (Guillot *et al*, 2012; Guillot *et al*, 2014). Esta técnica permite uma discriminação, em termos funcionais, entre gatos com OA e gatos sem OA, sendo que o pico de reação da força vertical ao solo é superior em felinos saudáveis comparativamente a felinos com OA. (Guillot *et al*, 2012; Guillot *et al*, 2013; Guillot *et al*, 2014).

6.5.4. Goniometria

A goniometria é um método que permite quantificar a amplitude do movimento das articulações de forma rápida e eficaz. Trata-se de um método simples e pouco dispendioso. Apenas um estudo foi realizado utilizando a goniometria nos gatos. Esta técnica demonstrou ser um método válido na medição da amplitude de movimento em gatos sem alterações ortopédicas. A goniometria é um método com potencial para avaliar o estágio e progressão de patologias articulares e bem como a resposta ao tratamento (Jaeger *et al*, 2007; Lascelles e Robertson, 2010)

6.5.5. Biomarcadores

Tem sido desenvolvido particular interesse na identificação de biomarcadores. Idealmente estes marcadores devem ser sensíveis na detecção de determinada doença e permitir identificar estádios iniciais da doença, quantificar a gravidade e a progressão e avaliar a eficácia do tratamento (Gruen *et al*, 2017a). Alterações a nível bioquímico e biomecânico nas articulações resultam na libertação de substâncias que podem ser mensuradas na cartilagem, líquido sinovial, sangue e urina. Foram identificadas três categorias de biomarcadores: agentes associados a mecanismos de degradação da cartilagem (metaloproteinases, inibidores tecidulares de metaloproteinases, IL-1 e IL-6), produtos resultantes da degradação da cartilagem (sulfato de queratano, sulfato de condroitina, fragmentos de agreganos, glicoproteínas da matriz da cartilagem e proteínas oligoméricas da matriz da cartilagem) e componentes da cartilagem articular que são libertados face a uma resposta anabólica a OA

(epitopos 3B3(-) e 7D4 de sulfato de condroitina, colagénio X e fibronectina (Steffey e Todhunter, 2010).

Num estudo foi avaliada a concentração de citocinas em amostras de soro obtidas em gatos saudáveis e com DDA associada a dor. Os resultados demonstraram que apenas um pequeno número de citocinas (IL-4, IL-8, IL-2 e TNF- α) estavam associados a alterações degenerativas mais severas a nível radiográfico e maior dor a nível ortopédico. Gatos com pontuações mais elevadas de alterações degenerativas a nível articular, apresentavam maiores concentrações séricas de IL-4 e IL8, enquanto que felinos com pontuações mais elevadas de dor no exame ortopédico, apresentavam maiores concentrações séricas de IL-8, IL-2 e TNF- α . De facto, existem alterações mensuráveis nas concentrações séricas das citocinas em gatos com DDA, que permitem associar DDA e a presença de dor. Ainda assim, não foi possível determinar um padrão característico de citocinas associadas à presença e dor na DDA. Também não foi identificada uma citocina ou grupo de citocinas que permitisse a distinção entre gatos com e sem dor e DDA, gatos com e sem dor na ausência de DDA ou entre os diferentes graus de DDA em gatos com dor (Gruen *et al*, 2017a).

Embora os biomarcadores da osteoartrite não tenham atualmente uma aplicação clínica direta, inúmeras substâncias estão a ser investigadas como potenciais biomarcadores, e têm permitindo avanços significativos na compreensão da fisiopatologia da OA (Steffey e Todhunter, 2010). Estima-se que estes biomarcadores possam vir a ter resultados mais fiáveis o que permitirá a sua utilização para um diagnóstico mais precoce da doença.

6.5.6. Teste sensorial quantitativo

O teste sensorial quantitativo (QST) é um método semi-objetivo utilizado na caracterização de sensações anómalas. Trata-se de um método útil para determinar a presença de alterações ao nível sensorial principalmente relacionadas com a plasticidade central. O QST envolve a repetição de estímulos de intensidade e frequência diferentes, necessários para desencadear uma resposta de retirada ou outro tipo de resposta pelo paciente. A repetição de estímulos de baixa frequência e com uma intensidade definida, vai desencadear um potencial de ação nos neurónios do corno dorsal e, depois desse estímulo cessar, vai ser desencadeado um outro impulso nervoso. Este fenómeno designa-se *wind-up* espinal e, na sua fase inicial, designa-se de somação temporal. O mecanismo *wind-up*, como referido anteriormente, é considerado uma fase inicial da plasticidade central. Como tal, o estudo da somação temporal é importante para a obtenção de informações relativas à dor crónica (Guillot *et al*, 2014; Adrian *et al*, 2017).

Num estudo conduzido por Guillot *et al* (2014), desenvolveram um QST, utilizando o *von Frey anesthesiometer-induced paw withdrawal threshold testing*. O teste foi desenvolvido

com o objetivo de estimular somação temporal e que felinos com OA demonstrariam uma resposta mais exacerbada. Foram aplicados estímulos mecânicos com diferente intensidade, duração e intervalo de aplicação. Quanto mais intenso o estímulo mais rápido era produzida uma resposta de dor. O desenvolvimento de somação temporal, determinado através da observação de comportamentos compatíveis com dor, foi significativamente mais rápido em felinos com OA. Estes dados sugerem que a sensibilização central tem um papel fundamental na dor crônica associada a OA (Guillot *et al*, 2014).

Addison e Clements (2017) avaliaram a repetibilidade de vários testes sensoriais quantitativos em que todos mostraram uma capacidade de repetição moderada em gatos que não passaram por uma fase de treino para a sua realização. Dentro dos testes avaliados apenas o teste de limiar sensorial (teste de sensibilidade térmica, neste caso para frio) permitiu diferenciar membros com OA de membros saudáveis, podendo por isso ser um método útil de diagnóstico e monitorização de OA em gatos num ambiente hospitalar (Addison e Clements, 2017).

7. Tratamento

A dor crônica continua a ser uma condição sub-diagnosticada e sem o devido tratamento. A dor é considerada crônica quando persiste mais do que duas a três semanas, e muitas vezes persiste durante meses ou anos. Por isso, casos de dor crônica nem sempre são fáceis de identificar já que não existem associados incidentes e as alterações comportamentais, desenvolvem-se lentamente e são, na maioria das vezes, subtis (Sparkes *et al*, 2010; Pillegand e Lees, 2013; Adrian *et al*, 2017). A presença de dor nos felinos tem efeitos negativos não só a nível fisiológico, mas também emocional. A OA é uma doença que vai acompanhar o paciente durante toda a sua vida. Na ausência de intervenção médica, muitos felinos com OA vão apresentar desconforto e dor durante anos, o que não só vai afetar a sua qualidade de vida, mas também a ligação que têm com os seus tutores (Sparkes *et al*, 2010; Rychel, 2010; Bennet *et al*, 2012; Pillegand e Lees, 2013; Adrian *et al*, 2017).

O objetivo do tratamento é deixar o paciente o mais confortável possível. A complexidade da terapêutica preconizada vai depender da complexidade e nível de dor presente. A abordagem terapêutica deve ser multimodal e deve incluir manejo farmacológico da dor, proteção articular, suporte nutricional, adaptação ambiental, fisioterapia, entre outros. Muitas vezes é necessário modificar o plano de tratamento para manter constante o nível de conforto, já que a OA não se trata de uma doença estática (Robertson e Lascelles, 2010). O tratamento da dor associada a OA é um desafio nos felinos e a obtenção de bons resultados depende muito do empenho e dedicação do tutor (Sparkes *et al*, 2010; Rychel, 2010; Bennet *et al*, 2012; Pillegand e Lees, 2013; Adrian *et al*, 2017).

7.1. Adaptação do ambiente e atividades

Os gatos gostam de repousar em camas, sofás, parapeitos de janelas, etc. Assim, aceder facilmente a estes locais é de extrema importância. Os tutores podem adaptar o ambiente de forma a facilitar o acesso dos seus gatos aos locais onde mais gostam de estar. Para facilitar o acesso a locais mais altos podem ser criadas rampas ou degraus ou simplesmente movimentar móveis de forma a criar pequenos patamares para atingir um local mais alto. O acesso a comida e água também deve ser tido em consideração bem como às caixas de areia, sendo sempre facilitado ao máximo (Ellis, 2009; Lascelles e Robertson, 2010). As áreas de descanso devem ser bem acolchoadas e quentes de forma a aumentar o conforto. A adaptação dos pisos de forma a que sejam antiderrapantes também é de extrema importância para pacientes com osteoartrite uma vez que permite uma maior estabilidade enquanto se movimentam (Bockstahler e Levine, 2012).

Ao criar um ambiente mais complexo onde o acesso a vários locais é facilitado, vai encorajar a realização de exercício pelo felino, o que é importante na manutenção da massa e tônus muscular e minimiza a dor associada a doença articular. Também o uso de brinquedos, *cat-nip* e esconder a comida estimulam os comportamentos de caça e brincadeira. Períodos curtos de brincadeira ligeira são também importantes para aumentar o exercício nos felinos com DDA (Lascelles e Robertson, 2010).

7.2. Farmacológico

O tratamento de doenças crónicas pode ser desafiante, no sentido em que, não se tratam de doenças estáticas e mesmo quando bem controladas podem ocorrer fases de agudização. Assim, a analgesia multimodal é a forma mais efetiva de tratar dor crónica (Mathews *et al*, 2014). A base da analgesia multimodal depende da compreensão dos diversos mecanismos da dor (Lascelles *et al*, 2007). O uso combinado de fármacos com efeito sinérgico e que atuam nos diferentes mecanismos da dor, vai permitir um controlo de dor mais eficaz, a redução das doses utilizadas e consequentemente menores efeitos secundários (Lascelles *et al*, 2007; Grubb, 2010b; Bennet *et al*, 2012; Mathews *et al*, 2014). Muitos fármacos utilizados na analgesia em outras espécies, não foram testados ou não estão disponíveis ou licenciados para felinos, o que pode dificultar a realização do protocolo terapêutico (Taylor e Robertson, 2004; Bennet *et al*, 2012; Adrian *et al*, 2018).

7.2.1. Anti-inflamatórios não esteroides

Os principais efeitos terapêuticos dos AINEs incluem ação antipirética, analgésica e anti-inflamatória (Lascelles *et al*, 2007; Mathews *et al*, 2014). Esta é a classe de fármacos mais utilizada no tratamento de dor crónica. Os AINEs são uma das poucas classes de fármacos na

medicina veterinária que além de promover o alívio da dor, também atuam na sua origem (Grubb, 2010b; Mathews *et al*, 2014). Existem inúmeras evidências de que os AINES são efetivos no alívio da dor associada a OA nos felinos. Ainda assim, os seus potenciais efeitos tóxicos podem deixar os clínicos relutantes no seu uso em pacientes geriátricos (Sparkes *et al*, 2010; Bennett *et al*, 2012b).

Os AINES atuam bloqueando a ação inflamatória das prostaglandinas através da inibição da cascata do ácido araquidónico, mais precisamente, a sua oxidação pelas enzimas cicloxigenases (COX). Existem duas isoformas de COX, COX-1 e COX-2, responsáveis pela produção de prostaglandinas. As prostaglandinas desempenham um papel importante em diversos processos fisiológicos, nomeadamente homeostase vascular, proteção gástrica, perfusão renal principalmente em situações de hipovolémia, coagulação sanguínea, etc. Por outro lado, estão também envolvidas em processos patofisiológicos, nomeadamente dor e inflamação (Lascelles *et al*, 2007; Grubb, 2010b; Sparkes *et al*, 2010; Bennett *et al*, 2012b; Mathews *et al*, 2014).

A COX-1 está presente em quase todos os tecidos e é responsável pela produção de prostaglandinas importantes em diversas funções fisiológicas estruturais, nomeadamente ao nível da mucosa gástrica, perfusão renal e na coagulação sanguínea. A COX-2 é produzida como parte de uma resposta inflamatória, logo indutiva, sendo responsável pela produção de prostaglandinas inflamatórias, nomeadamente a PGE₂. Foi posta a hipótese de que AINES inibidores seletivos da COX-2 ou da COX-1 separadamente seriam mais seguros. No entanto, a COX-1 também está implicada no processo inflamatório e na perceção de dor e a COX-2 contribui para funções homeostáticas em determinados tecidos (Robertson e Taylor, 2004; Lascelles *et al*, 2007; Grubb, 2010b; Sparkes *et al*, 2010; Bennet *et al*, 2012b; Mathews *et al*, 2014).

O óxido nítrico (NO) é produzido pelos condrócitos, em grande quantidade, quando estes são estimulados pelas citocinas inflamatórias. Este é um agente causador de apoptose dos condrócitos, contribuindo para a perda de matriz extracelular. Os inibidores seletivos da COX-2 também inibem significativamente a apoptose associada a NO (Innes, 2012).

Os principais efeitos secundários associados à administração de AINEs são predominantemente devido à inibição da COX-1. O uso de fármacos COX-2 seletivos em felinos pode reduzir ocorrência de potenciais efeitos secundários associados à supressão dos COX-1, entre eles irritação ou ulceração gastrointestinal. Ainda assim, o uso de AINEs COX-2 seletivos não é isento de efeitos secundários e pode não conferir proteção renal comparativamente a inibidores não-seletivos (Robertson e Taylor, 2004; Grubb, 2010b; Sparkes *et al*, 2010; Mathews *et al*, 2014). Um outro fator de toxicidade nos felinos consiste numa deficiência nos mecanismos de glucuronidação. Esta deficiência resulta num

metabolismo mais lento dos AINEs e conseqüentemente numa maior duração do efeito e pode levar a acumulação do fármaco (Robertson e Taylor, 2004).

Dos diversos AINEs presentes no mercado, apenas o meloxicam está licenciado para uso prolongado, sendo por norma seguro e efetivo. O Robenacoxib está licenciado para um tratamento de seis dias em felinos e o cetoprofeno está licenciado para um tratamento de cinco dias (Bennet *et al*, 2012b).

Existem algumas recomendações que devem ser tidas em consideração quando se procede à administração de AINEs. Em primeiro lugar deve ser feita uma avaliação física e analítica do paciente, incluindo hemograma, análises bioquímicas (principalmente parâmetros renais e hepáticos), urianálise e medição da pressão arterial. Caso se verifique a presença de doenças concomitantes existem algumas recomendações especiais a ter em consideração. No caso da DRC, é importante estabilizar o paciente em primeiro lugar (caso não esteja estabilizado), nomeadamente em termos de hidratação. Devido ao potencial nefrotóxico dos AINEs a monitorização dos parâmetros renais deve ser mais frequente. Ainda assim, com a devida precaução, o uso de AINEs em doentes renais é seguro e deve ser utilizado quando necessário. O risco de IRA, utilizando doses adequadas, é muito reduzido. No caso de patologia cardíaca concomitante, os riscos do uso de AINEs não são conhecidos. No caso do paciente ser hipertenso, a monitorização da pressão arterial deve ser mais frequente. Quando existe doença hepática concomitante, é importante ter em consideração que os AINEs são metabolizados a nível hepático, existindo alguma potencialidade hepatotóxica. Como tal, a monitorização dos parâmetros hepáticos deve ser mais frequente e a dose prescrita deve ser a mínima eficaz. Em casos de disfunção hepática severa e/ou hipoalbuminemia, o uso de AINEs deve ser extremamente cauteloso, ou mesmo evitado (Sparkes *et al*, 2010; Bennet *et al*, 2012; Mathews *et al*, 2014).

Caso se verifique ou não uma patologia concomitante, é sempre importante garantir a precisão da dose administrada e, caso o paciente apresente excesso de peso ou obesidade, a dose deve ser calculada para o peso ideal. Devem ser realizadas monitorizações periódicas consoante a necessidade (entre cada três a seis meses). Os tutores devem ser avisados acerca da importância da precisão da dose administrada e da hora a que é administrada. A administração deve sempre ser acompanhada da refeição ou pouco tempo depois da mesma. É importante garantir a ingestão de comida, principalmente húmida, e água. Caso o paciente deixe de se alimentar o tratamento deve ser imediatamente interrompido (Sparkes *et al*, 2010; Bennet *et al*, 2012).

Os principais efeitos secundários são distúrbios gastrointestinais, nomeadamente vômitos e diarreia. Caso estes sinais persistam mais de dois dias o tratamento deve ser

interrompido e deve ser introduzida uma terapêutica de suporte. Existe a possibilidade de o tratamento ser reinstituído dentro de cinco a oito dias numa dose mínima eficaz, ou introduzir um novo fármaco. Se for reintroduzido o mesmo fármaco este deve ser acompanhado de proteção gástrica nomeadamente omeprazol (0,7 a 1mg/kg PO a cada 24 horas) ou misoprostol (5µg/kg PO a cada 8 horas). Quando se pretende mudar o AINE administrado, deve ser feito um intervalo de três a cinco dias ou mais se o fármaco apresentar uma semivida longa. Durante o período de transição é recomendada a utilização de outro analgésico (Sparkes *et al*, 2010; Bennet *et al*, 2012).

Independentemente de se verificarem ou não efeitos secundários, a dose utilizada deve sempre ser reduzida à dose mínima eficaz (Sparkes *et al*, 2010; Bennet *et al*, 2012). O uso combinado de AINEs e opióides apresenta um efeito sinérgico e consequentemente proporciona uma melhor analgesia (Mathews *et al*, 2014). Como os AINEs apresentam grande afinidade para as proteínas em circulação na corrente sanguínea, é importante ter especial cuidado em pacientes a receber outros fármacos com as mesmas propriedades, como por exemplo digoxina, fenobarbital, etc. A competição de outros fármacos com AINEs na ligação a proteínas sanguíneas, pode resultar num aumento dos níveis séricos de AINEs e consequentemente ocorrência de efeitos secundários (Sparkes *et al*, 2010; Bennet *et al*, 2012). Assim, quando administrados com outros fármacos, a dose de AINEs deve ser reduzida. Deve ainda ser evitada a administração de AINEs em simultâneo com glucocorticoides (Sparkes *et al*, 2010; Bennet *et al*, 2012; Mathews *et al*, 2014). O uso simultâneo de AINEs e IECAs e/ou diuréticos vai aumentar o risco de ocorrência de nefrotoxicidade. Neste caso, deve ser aumentada a frequência das monitorizações e reduzir a dose de AINEs à mínima eficaz ou utilizar alternativas como opióides. (Sparkes *et al*, 2010; Bennet *et al*, 2012).

7.2.1.1. Meloxicam

Em diversos estudos o meloxicam mostrou-se eficaz no alívio de dor crónica associada a OA nos felinos (Clark e Bennett, 2006; Lascelles *et al*, 2007; Bennet e Morton, 2009; Guillot *et al*, 2013; Klinck *et al*, 2018). A sua apresentação em xarope é especialmente vantajosa já que é fácil de obter uma dose precisa, é palatável e bem aceite quando administrado com a comida. A sua formulação oral apresenta uma semivida de aproximadamente 24 horas, portanto a administração é diária (Bennet *et al*, 2012). A formulação de spray oral mostrou a mesma eficácia que o xarope (Monteiro *et al*, 2016). Quando administrado por via oral apresenta uma biodisponibilidade de aproximadamente 80%, sendo 79% eliminado nas fezes e apenas 21% eliminado na urina, diminuindo o potencial nefrotóxico (Bennet *et al*, 2012). O meloxicam é metabolizado por mecanismos oxidativos, por isso a baixa capacidade de glucuronidação hepática dos fármacos pelos felinos não é tão problemática (Taylor e Robertson, 2004; Bennet *et al*, 2012). O meloxicam também é potencialmente nefrotóxico, principalmente em pacientes hipovolémicos, desidratados e hipotensos (Gunew *et al*, 2008;

Sparkle *et al*, 2011). Tendo em consideração que uma grande percentagem dos gatos geriátricos apresenta diversos graus de doença renal crónica (DRC), os clínicos muitas vezes mostram-se relutantes no uso de AINEs devido ao risco de desencadarem insuficiência renal aguda (Bennet *et al*, 2012). Um estudo conduzido por Gowan *et al* (2011) demonstrou que a administração de meloxicam é segura em pacientes felinos geriátricos e pode até ter efeitos benéficos em pacientes com DRC, verificando-se uma diminuição dos níveis de creatinina sérica. Este pode ser um efeito indireto do uso de meloxicam, pois ao promover conforto ao paciente, vai conseqüentemente aumentar o consumo de água e o apetite, aumentando assim a ingestão de calorias e hidratação resultando num menor catabolismo tecidual. Existe ainda a possibilidade de o meloxicam reduzir a inflamação ao nível renal e conseqüentemente a inflamação intersticial e fibrose, desacelerando a deterioração renal (Gowan *et al*, 2011; Bennett *et al*, 2012b).

A dose de meloxicam recomendada é de 0,1 mg/kg de peso vivo PO uma vez ao dia no primeiro dia, seguido de uma dose de 0,05 mg/kg PO uma vez ao dia. É recomendado o uso da dose mais baixa efetiva, principalmente em casos de DRC ou patologia hepática concomitante (Sparkes *et al*, 2011; Bennet *et al*, 2012). Num estudo conduzido por Gunew *et al* (2008), foi administrado 0,1 mg PO de meloxicam independentemente do peso, a 40 felinos (correspondente a uma dose de 0,01-0,03 mg/kg). Os tutores de 85% dos felinos que participaram no estudo classificaram a eficácia do tratamento como sendo boa a excelente (Gunew *et al*, 2008). Um outro estudo demonstrou que, durante um longo período de tratamento, a dose média de manutenção com que eram verificadas melhorias a nível clínico era de 0,02 mg/kg (Gowan, 2011). Assim, é boa prática reduzir gradualmente a dose administrada inicialmente até se obter uma dose mínima eficaz ou aumentar o intervalo entre administrações (Bennet *et al*, 2012).

7.2.1.2. Robenacoxib

O robenacoxib é um AINE com ação analgésica, anti-inflamatória e antipirética (Giraudel *et al*, 2009a, b; King *et al*, 2011; King *et al*, 2013). Este pertence à classe dos coxibes e é um inibidor seletivo da COX-2, potente e seletivo. A inibição verificada para a COX-2 é bastante superior relativamente à verificada na COX-1, sendo que seletividade pela COX-2 é cerca de 500 vezes superior comparativamente à COX-1. Como se trata de um inibidor seletivo, o robenacoxib é um fármaco bastante seguro (Giraudel *et al*, 2009a, b; King *et al*, 2011).

O robenacoxib pode ser administrado via IV, SC e oral. A administração pelas vias IV e SC está recomendada em condições agudas de dor e inflamação. Para o tratamento de condições crónicas, como o caso da OA, é recomendado a administração por via oral. A biodisponibilidade quando administrado por via oral, é inferior quando é fornecida a quantidade

diária de alimentação (biodisponibilidade de 10%) comparativamente a quando se fornece apenas um terço da quantidade diária de alimento (49%). Como tal, recomenda-se que, quando administrado por via oral, deve ser fornecida apenas uma pequena quantidade de alimento (King *et al*, 2013). O robenacoxib atinge a sua ação máxima em 0,5 horas depois da administração por via oral, sendo bastante rápido o seu início de ação. A sua metabolização é hepática. Está indicado o uso em gatos com dor ao nível musculoesquelético até seis dias na dose de 1mg/kg uma vez ao dia (Lascelles e Robertson, 2010; King *et al*, 2011; King *et al*, 2013). Num estudo conduzido por King *et al* (2011), o robenacoxib mostrou-se seguro ao ser administrado em doses superiores e durante um período de tempo mais longo, nomeadamente 5 a 10 mg/kg durante 28 dias uma vez ao dia e 2 a 10 mg/kg durante 42 dias duas vezes ao dia. Pensa-se que o que torna o robenacoxib um fármaco tão seguro é a sua elevada seletividade associada a uma rápida eliminação sanguínea, apresentando um tempo de semivida de 1,7 horas quando administrado por via oral. Embora seja rapidamente eliminado do sangue, o robenacoxib persiste mais tempo nos locais de inflamação. A excreção do robenacoxib é predominantemente por via biliar e em menor quantidade por via renal (Lascelles e Robertson, 2010; King *et al*, 2011).

É importante salientar que os estudos para determinar a segurança do robenacoxib foram conduzidos em felinos jovens e saudáveis, assim sendo as mesmas conclusões podem não ser aplicados em felinos geriátricos, habitualmente apresentando doenças hepáticas, renais, gastrointestinais concomitantes (King *et al*, 2011). Recentemente foi conduzido um estudo para determinar a segurança do robenacoxib em pacientes felinos com OA. O robenacoxib foi administrado na dose de 1 a 2,4 mg/kg durante 28 dias. No grupo de felinos em estudo também se encontravam incluídos pacientes com DRC. A administração de robenacoxib a felinos com OA, incluindo alguns felinos com DRC concomitante, foi bem tolerada no período de um mês. Não foram reportadas evidências clínicas nem analíticas de lesão ao nível hepático, renal ou gastrointestinal (King *et al*, 2015).

7.2.1.3. Cetoprofeno

O cetoprofeno é um inibidor potente da COX-1 (Robertson e Taylor, 2004). Este apresenta uma elevada biodisponibilidade em gatos, quando administrado por via oral. Não existem informações publicadas acerca da seletividade deste fármaco. O cetoprofeno está licenciado para alívio da dor musculoesquelética, na dose de 1mg/kg PO uma vez ao dia durante um período de cinco dias ou 2 mg/kg SC uma vez ao dia durante três dias (Lascelles *et al*, 2007; Robertson, 2008).

7.2.1.4. Carprofeno

O Carprofeno é considerado um AINE inibidor seletivo da COX-2. Relativamente à farmacocinética, este apresenta uma semivida de 9 a 49 horas. A sua absorção é relativamente lenta e atinge a concentração plasmática máxima em 3,4 horas. Não existem informações relativas à toxicidade do carprofeno em gatos, o que provavelmente está associado à sua inibição seletiva das COX. Os únicos registos de toxicidade estão associados a administração oral prolongada ou ocorrem em pacientes com doenças concomitantes (Robertson e Taylor, 2004; Lascelles *et al*, 2007).

O carprofeno está licenciado para tratamento de dor aguda na dose de 4 mg/kg via SC, administração única. Não está aprovado para uso no tratamento de dor crónica, no entanto é utilizado *off label* na dose de 12,5 mg/gato adulto PO ou SC uma vez por semana (Robertson, 2008; Grubb, 2010b).

7.2.2. Opióides

Os opióides são a classe de fármacos mais efetiva no manejo da dor aguda, mas também têm um papel importante no manejo da dor crónica (Epstein *et al*, 2015). Os opióides podem dividir-se em quatro grupos: agonistas, agonistas parciais, agonistas-antagonistas e antagonistas. Os opióides são fármacos extremamente eficazes e seguros (Mathews *et al*, 2014). Ainda assim, pouco se sabe sobre o uso a longo prazo de opióides nos felinos, incluindo se são causadores de dependência (Robertson, 2008). Os opióides atuam ligando-se aos recetores opióides no sistema nervoso periférico e central. A sua ligação inibe a libertação de neurotransmissores excitatórios das fibras aferentes da medula espinal e consequentemente inibe a transmissão sináptica do estímulo doloroso. Os efeitos secundários mais comuns estão, na maioria das vezes, associados a doses excessivas e incluem vômitos, náuseas, bradicardia, incontinência urinária, depressão respiratória, etc. (Mathews *et al*, 2014). Os opióides causam frequentemente midríase marcada nos felinos. As consequências deste efeito na sua visão, muitas vezes levam a que os felinos colidam com objetos e possam não detetar a aproximação de pessoas. Como tal, é importante lembrar que durante o tratamento com estes fármacos, a aproximação ao felino seja um processo lento e tranquilo e durante o qual estabelecemos um contacto verbal com o mesmo (Robertson e Taylor, 2004).

7.2.2.1. Morfina

A morfina é um agonista dos recetores opióides μ . A farmacocinética da administração oral da morfina não está descrita no gato, existindo apenas informação acerca da farmacocinética de opióides injetáveis. Os felinos, comparativamente aos canídeos,

metabolizam a morfina mais lentamente e produzem uma menor concentração de morfina-6-glicuronídeo, metabolito responsável pela analgesia mediada pela morfina. Como tal, o efeito analgésico da morfina em felinos é mais reduzido e tem um início de ação lento (Robertson e Taylor, 2004; Robertson, 2008; Grubb, 2010b).

A dose recomendada nos felinos é de 0,25 a 0,5 mg/kg PO, três a quatro vezes ao dia, podendo ser administrada a cada três a quatro horas em caso de necessidade (Grubb, 2010b).

Os efeitos secundários associados a doses mais altas são sedação ou disforia. Pode ocorrer náusea e vômito, mas normalmente só depois de uma ou duas semanas de tratamento (Grubb, 2010b).

7.2.2.2. Buprenorfina

A buprenorfina é um agonista parcial dos recetores opióides μ (Robertson e Taylor, 2004). A buprenorfina é especialmente vantajosa no tratamento da dor crónica em gatos uma vez que a administração por via transmucosa é bastante eficaz e fácil de administrar. O pH da boca dos felinos é alcalino (entre oito e nove), o que facilita a absorção da buprenorfina por esta via (Robertson e Taylor, 2004; Robertson, 2008; Grubb, 2010b). Comparando a via endovenosa com a transmucosa, não se verificou diferenças no início da analgesia (em 30 minutos), no pico da ação (90 minutos) ou na duração da ação (seis horas). A dose recomendada nos felinos é de 0,01 a 0,03 mg/kg via SC, IM, IV ou transmucosa (Robertson, 2008; Grubb, 2010b). Raramente se verificam efeitos secundários associados à buprenorfina, ainda assim os mais frequentes são vômitos ou disforia. (Robertson e Taylor, 2004; Robertson, 2008; Grubb, 2010b).

7.2.2.3. Fentanil

O fentanil é um potente agonista dos recetores opióides μ de ação curta (Robertson e Taylor, 2004; Robertson, 2008; Grubb, 2010b). O fentanil é mais frequentemente utilizado como suplemento na analgesia em procedimentos cirúrgicos. O fentanil também é administrado via transdérmica sob a forma de pensos (Robertson e Taylor, 2004). As concentrações de fentanil no plasma são variáveis quando a via de administração é transdérmica (Robertson e Taylor, 2004; Robertson, 2008; Grubb, 2010b). Como tal é importante uma avaliação cuidada de cada paciente de forma a determinar a efetividade da analgesia. Geralmente a concentração plasmática estável é atingida em 6 a 12 horas e pode persistir até 18 a 20h depois da remoção do penso (Robertson e Taylor, 2004). Os fatores que podem influenciar a concentração plasmática passam por tamanho do penso, peso do felino, permeabilidade da pele e temperatura corporal (Robertson e Taylor, 2004; Robertson, 2008; Grubb, 2010b). Esta abordagem pode ser especialmente vantajosa em felinos difíceis de medicar (Robertson e

Taylor, 2004). O uso de fentanil transdérmico juntamente com AINEs promove uma melhor analgesia. Os principais efeitos secundários são sedação e disforia (Robertson, 2008; Grubb, 2010b).

7.2.2.4. *Metadona*

A metadona é um opióide agonista sintético. Este é um fármaco útil tanto no controlo da dor aguda como da dor crónica, uma vez que além da sua atividade agonista nos recetores opióides mu, também tem atividade antagonista nos recetores N-metil-D-aspartato (NMDA), o que pode auxiliar no controlo da dor em pacientes com dor neuropática. A metadona apenas existe na forma injetável e a dose recomendada para os felinos é de 0,1 a 0,5 mg/kg a cada duas a seis horas via IV, IM ou SC. Os efeitos secundários verificados são semelhantes aos restantes opióides, no entanto a metadona pode ter um maior impacto ao nível cardiovascular, causando uma maior depressão cardiovascular, por exemplo, em comparação com a morfina (Robertson, 2008; Grubb, 2010b).

7.2.2.5. *Tramadol*

O tramadol é um fármaco analgésico que atua a nível central. O tramadol tem alguns efeitos semelhantes aos opióides e também inibe a captação da serotonina e norepinefrina. O tramadol é uma mistura racémica e ambos os enantiómeros que o constituem, contribuem para o efeito de analgesia por mecanismos diferentes. O enantiómero (+) é um agonista dos recetores opióides mu e inibe a captação de serotonina. O enantiómero (-) inibe a recaptção de norepinefrina. Estes mecanismos têm uma ação complementar e sinérgica na obtenção de analgesia. Nos felinos o tramadol tem uma biodisponibilidade de cerca de 93% e um tempo de semivida de cerca de 204 minutos. O tramadol é metabolizado em cerca de 30 metabolitos diferentes, no entanto apenas o O-desmetiltramadol (OMD) e N,O-didesmetiltramadol (DDM) têm efeitos farmacológicos. Os gatos produzem uma concentração significativa do metabolito OMD, através de desmetilação hepática. Este também apresenta um tempo de semivida significativamente longo. O metabolito OMD tem uma grande afinidade para os recetores mu e é responsável por uma grande parte da analgesia mediada pelo tramadol (Pypendop e Ilkiw, 2007; Grubb, 2010b; Rychel, 2010; KuKanich, 2013; Adrian *et al*, 2017).

Foram realizados estudos que avaliam a eficácia do tramadol, isoladamente ou associado a meloxicam, em gatos com dor crónica por OA. No primeiro estudo, felinos com diagnóstico radiológico de OA foram divididos em dois grupos. Num dos grupos o tratamento aplicado foi apenas meloxicam transmucosal em spray (na dose de 0,05 mg/kg a cada 24 horas) enquanto que no segundo grupo foi também adicionado tramadol (na dose 3 mg/kg a cada 12 horas). Para verificar a eficácia do tratamento preconizado recorreu-se ao pico da força vertical de reação ao solo (PVF) e monitorização da atividade motora com acelerómetro,

como indicadores de alterações funcionais, e *response to mechanical temporal summation* (RMTS), como indicador de dor crônica associada a sensibilização central. Ambos os grupos mostraram melhorias no PVF, o grupo cujo tratamento era apenas meloxicam apresentou melhorias na atividade motora e o grupo em que foi adicionado tramadol mostrou melhorias no RMTS, indicando que o tramadol poderá atuar na redução da sensibilização central. (Monteiro *et al*, 2016). No segundo estudo de 20 felinos, 15 apresentavam sinais radiográficos e clínicos de OA. Estes foram submetidos a um tratamento com placebo ou tramadol (na dose de 3mg/kg a cada 12 horas), durante 19 dias, com um intervalo entre tratamentos de três meses. Os métodos para avaliar a eficácia da terapêutica foram os mesmo do estudo referido anteriormente. Neste caso o PVF e RMST permitiram discriminar gatos saudáveis de gatos com OA. E os métodos PVF, RMST e monitorização da atividade por acelerómetro permitiram verificar eficácia terapêutica do tramadol, sendo que se verificou um aumento do suporte de peso, mobilidade e diminuição da sensibilização central. A hipersensibilidade nociceptiva quantificada pelo RMTS foi evidente nos gatos com OA e responsiva ao tratamento com tramadol (Monteiro *et al*, 2017).

A dose de tramadol recomendada nos felinos é de 1 a 5 mg/kg PO, duas vezes ao dia. O efeito secundário mais comum nos felinos é disforia, podendo também ocorrer obstipação, midríase, sedação e vômitos (Grubb, 2010b; KuKanich, 2013; Monteiro *et al*, 2016; Monteiro *et al*, 2017). O tramadol é muitas vezes utilizado em protocolos terapêuticos multimodais em conjunto com AINEs (Grubb, 2010b).

7.2.3. Gabapentina

A gabapentina é um análogo estrutural do neurotransmissor inibitório do ácido gama-aminobutírico (GABA). Este fármaco é utilizado no tratamento de dor neuropática crônica. O seu mecanismo de ação não é totalmente conhecido, no entanto sabe-se que a gabapentina não tem afinidade para os recetores GABA-A, não ativa diretamente os recetores GABA-B, não é metabolizada em GABA ou agonistas GABA nem impede a captação de GABA ou diminui o seu metabolismo. O mecanismo atualmente mais aceite diz que a gabapentina tem elevada afinidade para a subunidade alfa-2-delta-1 existente nos canais de cálcio voltagem-dependentes. Face a um estímulo doloroso, ocorre um aumento do fluxo de iões cálcio nos canais de cálcio voltagem-dependentes no gânglio da raiz dorsal e medula espinal. A ligação da gabapentina à subunidade alfa-2-delta-1 resulta na diminuição do fluxo de iões de cálcio, que culmina na redução da libertação pré-sináptica de neurotransmissores (como a substância P e calcitonina) e conseqüentemente atenuação de excitabilidade pós-sináptica (Lamont, 2008; Grubb, 2010b; KuKanich, 2013; Mathews *et al*, 2014; Adrian *et al*, 2017).

A farmacocinética da gabapentina em felinos foi descrita para a forma oral e injetável. Verificou-se uma grande variação da biodisponibilidade devido à alimentação ser à descrição,

sendo que em média o tempo de semivida é de três horas. A dose recomendada em felinos é de 5 mg/kg PO, duas vezes ao dia até quatro vezes ao dia. Para muitos pacientes esta terapia é usada para o resto da vida, ainda assim é possível realizar um desmame quando há redução da dor. O desmame deve ser feito gradualmente, com uma duração de dias a semanas consoante a duração do tratamento. Remoção abrupta do fármaco pode levar ao aparecimento de dor e convulsões (Grubb, 2010b; KuKanich, 2013; Mathews *et al*, 2014). Num relato de caso procedeu-se ao uso de gabapentina para o tratamento de dor crónica associada a OA. A dose utilizada foi de 6,5 mg/kg PO a cada doze horas. Depois de quatro semanas de tratamento os tutores relataram redução dos sinais clínicos. Assim a terapêutica foi continuada por mais quatro a seis semanas, sendo depois só administrada gabapentina em caso de recorrência dos sinais clínicos. No total, procedeu-se à administração de gabapentina durante 12 meses. O paciente não apresentou recorrência de sinais clínicos nos 24 meses seguintes, sem medicação. Durante o período de tratamento não foram observados efeitos secundários, sugerindo que a dose de 6 a 7 mg/kg é uma dose bem tolerada durante períodos longos de tratamento (Lorenz *et al*, 2012).

Os efeitos secundários verificados são mínimos, sendo por isso uma boa opção no manejo da dor em gatos com OA. O principal efeito secundário da gabapentina é sedação e normalmente está associado à dose, sendo que a diminuição da dose efetuada normalmente reduz o efeito de sedação. Existe a possibilidade de voltar a administrar a dose inicial sem que se verifiquem efeitos de sedação, se a reintrodução for feita de forma gradual ao longo de dias a semanas. Os efeitos secundários podem ser exacerbados em pacientes com alterações renais, já que a remoção do fármaco por essa via pode estar alterada (Grubb, 2010b; Rychel, 2010).

Atualmente não existem estudos a avaliar a eficácia da gabapentina no controlo da dor crónica em felinos (Adrian *et al*, 2017).

7.2.4. Amantadina

A amantadina é um fármaco antiviral que também atua como antagonista dos recetores NMDA, recetores estes responsáveis por amplificar os sinais de dor até ao cérebro, permitindo a perceção de dor. O recetor NMDA e o seu ligando, o glutamato, estão implicados no desenvolvimento e manutenção da sensibilização central. A amantadina, ao bloquear os recetores NMDA, previne o desenvolvimento de sensibilização central e trata essa condição nos pacientes já afetados. (Lamont, 2008; Grubb, 2010b; Rychel, 2010; KuKanich, 2013; Adrian *et al*, 2017).

Relativamente farmacocinética da amantadina nos felinos, o tempo de semivida é de cerca de 5,4 horas e atinge a concentração máxima 1,5 a 5 horas depois da administração oral. A dose utilizada nos felinos é de 3 a 5 mg/kg PO, uma vez ao dia no mínimo durante 21 dias.

Como o tempo de semivida é curto pode ser necessário recorrer a administrações a cada 12 horas. Não existe registo de efeitos secundários ou interações com outros fármacos. A amantadina pode ser usada unicamente no manejo da dor a longo prazo ou associada a AINEs ou opióides, já que em conjunto providenciam uma analgesia mais efetiva (Grubb, 2010b; Rychel, 2010; Siao *et al*, 2011; KuKanich, 2013). Num estudo conduzido por Siao *et al* (2011), a amantadina não demonstrou resultados significativos no efeito anti nociceptivo da oximorfona a um estímulo térmico em gatos saudáveis. No entanto, é preciso ter em consideração que a amantadina atua face a dor ou sensibilização central já instalada e não é expectável que atue em casos de dor aguda (Siao *et al*, 2011; KuKanich, 2013).

7.2.5. Corticosteroides

Os glucocorticoides reduzem de forma eficaz a inflamação sinovial, reduzem a produção de COX e lipoxigenases e protegem a matriz da cartilagem articular através da redução da atividade das metaloproteínases. No entanto, são também responsáveis pela redução do metabolismo dos condrócitos e alteram a constituição da matriz através da diminuição da síntese de proteoglicanos e colagénio. Considerando os efeitos secundários sistémicos associados a terapias de longa duração com corticosteroides e os seus efeitos deletérios na cartilagem articular, o seu uso no tratamento de DDA é raramente recomendado (Schutz *et al*, 2019).

7.2.6. Antidepressivos tricíclicos

A amitriptilina é um antidepressivo tricíclico cujo efeito consiste na inibição da recaptação dos neurotransmissores serotonina, norepinefrina e a dopamina, embora com menor efeito (KuKanich, 2013; Mathews *et al*, 2014; Adrian *et al*, 2017). Está descrito o uso de amitriptilina no tratamento de cistites recorrentes, alopecia psicogénica e outras alterações comportamentais nos felinos. Não existem estudos acerca do uso de antidepressivos tricíclicos na analgesia, no entanto o seu uso está referido no tratamento da dor crónica neuropática em algumas revisões bibliográficas (Robertson, 2008; Grubb, 2010b).

A dose recomendada de amitriptilina nos felinos é de 2,5 a 12,5 mg/gato PO a cada 24 horas (Robertson, 2008, Grubb, 2010b; KuKanich, 2013; Mathews *et al*, 2014). Os efeitos secundários mais frequentes são sedação, redução dos hábitos de higiene e aumento de peso, o que pode ser um fator limitante na sua utilização. Atualmente não existem estudos acerca da farmacocinética da amitriptilina no gato. As informações relativas à farmacocinética da amitriptilina nos felinos são essenciais para que as recomendações terapêuticas sejam mais precisas (Adrian *et al*, 2017).

7.2.7. Maropitant

O maropitant é um antiemético de ação central indicado no tratamento de vômito agudo. O maropitant é um antagonista seletivo e potente do recetor neurocinina 1 e atua bloqueando a ligação da substância P ao recetor neurocinina 1. A substância P desempenha um papel nas vias nociceptivas e da inflamação, como tal este fármaco tem potenciais efeitos analgésicos. Atualmente não existem dados suficientes acerca da eficácia analgésica do maropitant que permitam a realização de recomendações terapêuticas, no entanto a sua utilização parece ser promissora. (Epstein *et al*, 2015; Adrian *et al*, 2017).

7.2.8. Grapiprante

O grapiprante pertence à classe dos piprantes. Esta é uma nova classe de fármacos que atuam como bloqueadores seletivos de recetores específicos das prostaglandinas, sem interferirem na produção de prostanóides. O Grapiprante bloqueia especificamente os recetores EP4 da PGE₂. A PGE₂, como referido anteriormente, é um importante mediador inflamatório e da dor envolvido na OA (Rausch-Derra e Rhodes, 2016; Adrian *et al*, 2017).

Foi conduzido um estudo para determinar a segurança e toxicocinética do grapiprante em felinos. O grapiprante foi administrado a 24 gatos saudáveis em doses até aos 15 mg/kg PO uma vez ao dia durante um período de 28 dias. Relativamente à farmacocinética, o tempo de semivida apresentou algumas variações, de 2 a 14 horas (sendo em média 5 a 6 horas). Esta variação pode estar relacionada com a formulação da gelatina das cápsulas. A gelatina poderá ter prolongado a absorção trato gastrointestinal de alguns felinos. Não foram registados efeitos secundários ao nível gastrointestinal, hepático ou renal. Embora a avaliação do uso deste fármaco nos felinos ainda esteja numa fase inicial, o seu potencial anti-inflamatório e analgésico associado à segurança da sua administração, são indicativos de que se trata de um fármaco com potencial no tratamento da OA em felinos (Rausch-Derra e Rhodes, 2016; Adrian *et al*, 2017).

7.2.9. Anticorpos anti-fator de crescimento nervoso

O fator de crescimento nervoso (NGF) é uma proteína que regula o crescimento, manutenção e sobrevivência dos neurónios no animal na fase de desenvolvimento. Na fase de vida adulta, o NGF é apenas expressado face a uma lesão ou inflamação e é o principal responsável na promoção de dor e hiperalgesia. Já foi demonstrado que em pacientes caninos e humanos os níveis do NGF estão aumentados nas articulações afetadas por OA. O NGF atua aumentando a sensibilidade e excitabilidade dos nociceptores e transforma as fibras de tecido nervoso em crescimento, em tecido inflamatório. O NGF também é responsável pela ativação

dos mastócitos e os produtos celulares da sua ativação, aumentam sensibilidade dos neurónios (Gearing *et al*, 2016; Adrian *et al*, 2017).

Foi estudada a eficácia do anticorpo felino anti-fator de crescimento nervoso no tratamento de DDA em felinos. Com apenas uma administração na dose de 0,4 mg/kg ou 0,8 mg/kg via SC, verificou-se um aumento significativo da atividade através de métodos objetivos, mais precisamente através da medição de atividade pelo acelerómetro. Foram também realizados questionários aos tutores que demonstraram efeitos benéficos do tratamento três semanas depois da administração. O efeito analgésico teve uma duração de seis semanas e não foram identificados efeitos adversos durante o estudo (Gruen *et al*, 2016).

Foi também descrita a farmacocinética do anticorpo felino. Este demonstrou elevada afinidade e potência na neutralização do NGF *in vitro*. Administrado por via SC atinge a concentração máxima no plasma em três dias e apresenta tempo de semivida no plasma de sete a quinze dias. Foi bem tolerado em dose de 2 mg/kg até 28 mg/kg, sendo que não foram observados sinais de toxicidade. A elevada afinidade, tempo de semivida plasmático, segurança e efeito analgésico do anticorpo felino inibidor do fator de crescimento nervoso, são características promissoras no que diz respeito à sua utilização no controlo da dor na OA em felinos (Gearing *et al*, 2016).

7.3. Suporte nutricional

O suporte nutricional pode ser benéfico para os felinos com OA (Laflamme e Gunn-Moore, 2014). Uma intervenção ao nível nutricional vai auxiliar o controlo do processo inflamatório que se verifica na OA, de forma direta ou indireta. O seu efeito direto reflete-se na ação dos ácidos gordos no processo inflamatório, enquanto que o seu efeito indireto consiste na redução do *stress* aplicado numa articulação por controlo do peso (Richardson *et al*, 1997).

Ao nível da nutrição, podemos intervir através da redução do peso, facilitar o acesso aos locais de alimentação e alterações na própria dieta. Os principais métodos para encorajar a redução de peso nos felinos incluem diminuição da quantidade de alimento fornecido, mudança gradual para uma dieta terapêutica própria para redução de peso e promover a atividade física. É importante garantir que existe sempre acesso fácil ao alimento. Reduções excessivas no peso podem indicar que o gato não consegue ter acesso ao alimento, que existe competição no caso de existirem outros felinos em casa ou que está a desenvolver uma doença sistémica. Gatos com OA necessitam de fácil acesso aos recursos básicos, nomeadamente comida, água, caixa de areia, locais para repousar e para se esconder. Para facilitar o acesso aos locais de alimentação pode ser necessário colocar rampas ou fornecer recipientes mais altos (Laflamme e Gunn-Moore, 2014). A introdução de dietas terapêuticas também é vantajosa para gatos com OA. Estas dietas são ricas em ácidos gordos polinsaturados ómega-3, mais precisamente ácido eicosapentaenóico e ácido docosahexaenóico. Estes ácidos gordos atuam

de forma indireta como percussores de mediadores anti-inflamatórios e atuam de forma direta na cartilagem inibindo a transcrição de enzimas e citocinas associadas à degradação da matriz (Laflamme, 2005; Budsberg, 2015).

7.3.1. Controlo do peso

Um estudo realizado em 2011 pela *Association for Pet Obesity Prevention* determinou que 50% dos felinos domésticos são obesos ou apresentam excesso de peso (Price, 2014). O excesso de peso implica um esforço adicional nas articulações, músculos, tendões e ligamentos e acelera o processo degenerativo em articulações que já apresentem doença articular. Além disso, a obesidade contribui para um estado crónico de inflamação. Ainda assim, o papel da obesidade na etiologia da osteoartrite não é claro (Rychel, 2010; Bockstahler e Levine, 2012; Price, 2014; Schutz *et al*, 2019).

O controlo do peso é um fator essencial no manejo da OA. Foi demonstrado que a redução de peso tem efeitos benéficos nos pacientes com OA, resultando num aumento moderado dos níveis de conforto (Budsberg, 2015). O controlo do peso é baseado na redução da ingestão de calorias juntamente com o aumento da atividade física (Rivière, 2007; Sharp, 2012a; Price, 2014). Reduzir o peso de um gato exclusivamente de interior, cujas necessidades calóricas são mínimas e ainda com redução da atividade diária pode ser desafiante (Hardie, 1997). Para obter um plano de emagrecimento bem-sucedido é importante ter em consideração quatro aspetos: o tipo de alimento, o exercício realizado, o enriquecimento ambiental e consultas de seguimento. O primeiro passo consiste na determinação da condição corporal do paciente e do peso ideal. A partir do peso ideal, é possível calcular as necessidades calóricas através da seguinte fórmula: $\text{peso(kg)} \times 40\text{-}50 \text{ kcal/kg/dia}$. Para perder peso um gato apenas necessita de 60 a 70% das calorias necessárias para a manutenção do peso ideal (Michel e Scherk, 2012). A prescrição de uma dieta com menor aporte calórico é recomendada para tutores que não conseguem restringir de outra forma a ingestão de alimento dos seus gatos (Bockstahler e Levine, 2012; Michel e Scherk, 2012). E, regra geral, reduzir a quantidade de alimento não é suficiente para se atingir o peso ideal. O paciente sente fome e insatisfação e não só as calorias são reduzidas mas também o aporte de nutrientes. A restrição de recompensas é também recomendada, sendo que estas devem ser substituídas por recompensas não alimentares como brinquedos ou *cat-nip* (Michel e Scherk, 2012). A restrição calórica por si só não é suficiente para atingir o peso ideal. A realização de exercício por meio de brincadeiras é a forma mais eficiente de perder peso. Além da redução de peso, também contribui para a estimulação mental, o desenvolvimento de massa muscular, melhora a mobilidade, e fortalece a ligação gato-tutor (Michel e Scherk, 2012; Sharp, 2012a). Ingerir pequenas quantidades de alimento ao longo do dia, aumenta a energia utilizada na digestão e absorção do alimento. A ingestão de pequenas quantidades de alimento ao longo do dia pode ser estimulada através da colocação de alimento (retirado da porção diária) em brinquedos

como bolas para guloseimas, brinquedos inteligentes, mover o prato de sítio, colocar o prato em locais mais altos, etc. (Michel e Scherk, 2012).

Por outro lado, alguns gatos geriátricos, podem ter o problema contrário: dificuldade em manter o peso, o que pode agravar a OA já que com a diminuição dos níveis de energia diminui também a atividade (Hardie,1997). Caso se verifique perda de peso e de condição corporal, é importante perceber a causa subjacente (Bellows *et al*, 2016).

7.3.2. Dieta

Os ácidos gordos polinsaturados são considerados ácidos gordos essenciais e como os animais não possuem a capacidade de os sintetizar, estes devem ser suplementados na dieta. Os ácidos gordos desempenham diversas funções nas células, nomeadamente como fontes de energia e constituintes da membrana (Richardson *et al*, 1997). Os ácidos gordos polinsaturados são também utilizados como substratos na síntese de outros compostos ativos. Por exemplo, o ácido araquidónico, o ácido gama linoleico e ácido eicosapentaenóico são precursores da síntese de eicosanóides, um grupo de moléculas que funcionam como mediadores da inflamação. A quantidade e o tipo de eicosanóides sintetizados depende do ácido gordo polinsaturado e do conjunto de enzimas que os sintetiza. Na maioria das vezes, o ácido araquidónico é o principal precursor e os eicosanóides resultantes do seu metabolismo parecem ser os mais proinflatórios e, quando produzidos em excesso, podem resultar em processos patológicos. Os ácidos gordos polinsaturados omega-3 atuam inibindo a conversão de ácido araquidónico em eicosanóides proinflatórios através da inibição da atividade das cicloxigenases (Richardson *et al*, 1997; Budsberg, 2015).

Suplementos ou dietas ricas em ácidos gordos omega-3, nomeadamente ácido docosahexaenóico e ácido eicosapentaenóico, podem ter efeitos benéficos no manejo da OA. Os benefícios passam por atrasar o desenvolvimento da doença articular e também no alívio de dor, uma vez que os ácidos gordos omega-3 têm ação anti-inflamatória. A ação anti-inflamatória dos ácidos gordos omega-3 deve-se à capacidade de alterar a composição das membranas celulares (Lascelles e Robertson, 2010; Rychel, 2010; Corbee *et al*, 2012; Budsberg, 2015; Schutz *et al*, 2019). Neste caso, o ácido araquidónico é substituído pelo ácido eicosapentaenóico nas membranas celulares (Lascelles e Robertson, 2010; Rychel, 2010; Budsberg, 2015; Schutz *et al*, 2019). Isto resulta numa diminuição da inflamação local, uma vez que ocorre competição por enzimas COX entre o ácido eicosapentaenóico (promove a síntese de mediadores anti-inflamatórios) e ácido araquidónico (promove a síntese de mediadores proinflatórios). O aumento de mediadores anti-inflamatórios vai resultar na diminuição da produção de metaloproteínases e aumento da síntese de inibidores das metaloproteínases (Corbee *et al*, 2012).

Um estudo conduzido por Yamka *et al* (2006), uma dieta experimental contendo ácido eicosapentaenóico, metionina, manganésio, mas sem glicosaminoglicanos sintéticos foi testada. Os três ingredientes referidos anteriormente constituíam a dieta experimental numa maior concentração já que cada um deles apresenta propriedades benéficas na saúde da cartilagem articular em diversas espécies. O ácido eicosapentaenóico quando adicionado aos alimentos (por exemplo através de óleo com origem em peixe) inibe a produção de citoquinas inflamatórias e de enzimas degradativas da cartilagem. A metionina por sua vez, permite aumentar os níveis de sulfato livre para a manutenção da cartilagem. Os sulfatos são importantes para a síntese de colagénio tipo II e glicosaminoglicanos. O manganésio é um composto que desempenha um papel importante na síntese de glicosaminoglicanos. A sua suplementação na dieta beneficia a síntese de matriz articular e líquido sinovial. Foi demonstrado que dietas contendo estes compostos podem auxiliar no atraso ou prevenção dos sinais de OA em felinos (Yamka *et al*, 2006). Lascelles *et al* (2010b) realizou um estudo em que foi testada uma dieta rica em ácido docosahexaenóico e ácido eicosapentaenóico juntamente com sulfato de condroitina, hidrocloreto de glucosamina e extrato de mexilhão de lábios verdes. Os felinos alimentados com esta dieta, comparativamente ao grupo controle, apresentaram um aumento da atividade, o que foi comprovado por meio de acelerómetros (Lascelles *et al*, 2010b). Corbee *et al* (2012) também demonstrou benefícios na suplementação com ácidos gordos omega-3 em pacientes com OA. A suplementação, durante 10 semanas, com ácidos gordos omega-3 demonstrou benefícios com comportamento e atividade dos felinos. Os tutores detetaram níveis mais altos de atividade no geral, maior facilidade em subir e descer escadas, capacidade de saltar mais alto e menor rigidez na marcha (Corbee *et al*, 2012).

Existem potenciais efeitos secundários associados à suplementação com ácidos gordos. Os efeitos secundários incluem alterações na função plaquetária, alterações gastrointestinais, atraso na cicatrização de feridas, toxicidade por excesso do nutriente, aumento de peso, alterações na resposta imune, efeitos no controlo da glicémia e sensibilidade à insulina e interações com fármacos. Estes efeitos adversos, se observados, são na maioria das vezes dose-dependentes. A dose recomendada de ácido eicosapentaenóico e ácido docosahexaenóico é de 50 a 220 mg/kg, sendo que para condições em que está presente inflamação utilizam-se doses baixas. É importante saber qual a dose de ácidos gordos ómega-3 mais apropriada para que a dieta ou suplementos recomendados sejam mais adequados a cada caso (Lenox e Bauer, 2013).

7.3.3. Nutracêuticos

Nutracêuticos tratam-se de suplementos alimentares e não propriamente fármacos. São substâncias produzidas numa forma purificada ou de extrato e são administradas por via oral, fornecendo compostos essenciais à estrutura e funcionamento normal do organismo. Os condroprotetores são uma das categorias dos nutracêuticos. A designação condroprotetor é

aplicada a diversos compostos benéficos na saúde e metabolismo dos condrócitos e sinoviócitos. Alguns exemplos de condroprotetores são glicosaminoglicanos, minerais, proteínas estruturais, enzimas, etc. O mecanismo de ação dos condroprotetores é desconhecido. Suspeita-se que os condroprotetores atuem no metabolismo da cartilagem fornecendo substrato e estimulando a atividade dos condrócitos. Suspeita-se ainda que estes também possam atuar inibindo as enzimas degradativas e radicais livre e na inibição da formação de trombos na vasculatura peri articular (Beale, 2004).

A evidência da eficácia dos nutracêuticos é fraca. Como tal, é recomendado antes de prescrever o uso de nutracêuticos, averiguar se existem estudos fidedignos a avaliar a eficácia e segurança do produto em questão e garantir que é fabricado de acordo com padrões de elevada qualidade pela indústria farmacêutica (Beale, 2004; Vandeweerd, 2012; Mathews *et al*, 2014).

7.3.3.1. Glucosamina e condroitina

A glucosamina é um monossacarídeo que atua como precursor dos glicosaminoglicanos presentes na matriz extracelular da cartilagem articular. Numa cartilagem com OA, os condrócitos apresentam uma diminuição da capacidade de sintetizar glicosaminoglicanos. A glucosamina exógena encontra-se mais frequentemente sob a forma de sulfato ou hidrocloreto e estimula a produção de proteoglicanos e colagénio pelos condrócitos. A glucosamina apresenta uma boa biodisponibilidade quando administrada por via oral e também uma boa distribuição pelos tecidos (Beale, 2004).

O sulfato de condroitina é o principal glicosaminoglicano encontrado na matriz extracelular da cartilagem articular. Este atua na diminuição da produção de IL-1, bloqueia a ativação do complemento, inibe as metaloproteínases, inibe a inflamação mediada por histamina e estimula a síntese de colagénio e glicosaminoglicanos. O sulfato de condroitina apresenta uma boa absorção e biodisponibilidade (Beale, 2004).

A glucosamina associada a condroitina é o nutracêutico mais frequentemente recomendado pelos médicos veterinários no manejo de OA. A combinação de glucosamina e condroitina tem um efeito sinérgico na estimulação da síntese de proteoglicanos, principalmente ácido hialurónico e sulfato de condroitina. Muitas vezes é também associado a esta combinação manganésio (Beale, 2004).

O manganésio é um cofator na síntese de glicosaminoglicanos, sendo que a sua suplementação pode auxiliar a síntese de matriz extracelular. O manganésio é também importante na síntese de líquido sinovial e apresenta propriedades antioxidantes (Beale, 2004).

Alguns estudos demonstraram que estas substâncias podem auxiliar no alívio da dor associada a DDA devido à sua ação anti-inflamatória (Robertson, 2008; Rychel, 2010; Mathews *et al*, 2014). Não existem ainda evidências de ação condroprotetora (Mathews *et al*, 2014). Num estudo conduzido por Sul *et al* (2014), foi comparada a eficácia entre o meloxicam e um suplemento de glucosamina e condroitina no manejo de OA. Foi verificada uma melhoria nos parâmetros avaliados superior no grupo tratado com meloxicam. Depois da terapêutica ter terminado e se ter iniciado o tratamento com placebo, os tutores do grupo de felinos tratado com meloxicam verificou uma maior deterioração em vários parâmetros, entre eles níveis de atividade, temperamento e qualidade de vida no geral, comparativamente ao grupo que recebeu o suplemento de glucosamina e condroitina. O facto de, aparentemente, serem verificadas melhorias no grupo tratado com o suplemento de glucosamina e condroitina pode por um lado estar associado ao efeito placebo e, neste caso não se verificou nunca um resultado positivo; ou devido ao efeito anti-inflamatório prolongado da glucosamina e condroitina, que já foi relatado em canídeos (Sul *et al*, 2014). Um estudo demonstrou que a concentração plasmática de glicosaminoglicanos mantinha-se significativamente alta 21 dias depois de administração oral de glucosamina em gatos saudáveis e com cistite idiopática e que, 28 dias depois de terminar a terapêutica, os níveis baixaram, mas ainda se mantinham acima dos valores basais. Esta manutenção das concentrações plasmáticas de glicosaminoglicanos depois do tratamento cessar pode explicar o efeito benéfico verificado (Panchaphanpong *et al*, 2011; Sul *et al*, 2014)

7.3.3.2. Insaponificáveis de abacate e grão de soja

Os insaponificáveis de abacate e grão de soja são extratos de plantas derivados dos resíduos insaponificáveis do óleo de abacate de grão de soja. Os produtos contendo insaponificáveis de abacate e grão de soja normalmente apresentam uma proporção de 1:3 ou 1:2, respetivamente. Os insaponificáveis de abacate e grão de soja são constituídos por diversos componentes, entre eles vitaminas lipossolúveis, esteróis e triterpenos. Em testes realizados *in vitro* utilizando condrócitos isolados a partir de articulações de bovinos, os insaponificáveis de abacate e grão de soja apresentaram efeitos anti-catabólicos (na inibição da ação de metaloproteínases) e anti-inflamatórios (inibição de TNF- α , IL-1 β , COX-2, PGE₂ e síntese de óxido nítrico) (Comblain *et al*, 2015). Existem poucos estudos a avaliar a eficácia *in vivo* desta substância em cães e são necessários mais estudos para suportar a eficácia dos insaponificáveis de abacate e grão de soja em cães e gatos. Ainda assim, trata-se de uma substância promissora no manejo da OA em pacientes caninos e felinos (Rychel, 2010).

7.3.3.3. Glicosaminoglicanos polisulfatados

Não existem dados a suportar ou a contraindicar o uso de glicosaminoglicanos polisulfatados em gatos (KuKanich, 2013). Os glicosaminoglicanos polisulfatados são uma fórmula injetável (via SC ou IM) que tem vindo a mostrar evidências de ter efeito condroprotetor (Rychel, 2010). Num estudo não publicado procedeu-se à administração glicosaminoglicanos polisulfatados radiomarcados via SC em gatos. Verificou-se uma distribuição por todas as articulações, o que suporta a existência de biodisponibilidade mesmo quando a via de administração é SC (Goldberg, 2017). Os glicosaminoglicanos polisulfatados são utilizados *off-label* na dose de 4,4mg/kg IM duas vezes por semana durante quatro semanas. A longo prazo o tratamento deve ser continuado com administrações uma vez por mês, sendo que a frequência deve ser ajustada a cada paciente (Epstein, 2014). Foi também relatado com resultados positivos o uso em felinos de glicosaminoglicanos polisulfatados na dose de 4,4mg/kg via IM ou SC a cada três a cinco dias, num total de oito administrações (Beale, 2004; Robertson, 2015).

7.4. Fisioterapia e reabilitação

A fisioterapia é uma área cujo principal objetivo é a manutenção da função ao nível físico. Na fisioterapia considera-se o movimento e o potencial físico como pontos essenciais na saúde e bem-estar do indivíduo. A fisioterapia é uma terapia complementar que envolve diversas modalidades para o tratamento e prevenção de lesões, restabelecer movimento e maximizar a função física. A reabilitação é uma componente da fisioterapia e consiste no processo de recuperação de um paciente, com determinada lesão ou doença, de forma a que este atinja o nível máximo de funcionalidade, independência e qualidade de vida possível (Sharp, 2012 a,b; Mathews *et al*, 2014).

A fisioterapia e reabilitação são terapêuticas potencialmente benéficas para os felinos, no entanto a sua natureza independente torna a aplicação destas técnicas um verdadeiro desafio. Como tal, para a obtenção de sucesso terapêutico, é essencial conhecimento acerca do comportamento felino aliado ao desenvolvimento de estratégias de forma a tornar estas terapias interessantes para os felinos, levando-os a cooperar mais facilmente. A permanente falta de cooperação do paciente face a determinada terapêutica é uma contraindicação para seu uso. Os programas de reabilitação podem utilizar várias brincadeiras e o instinto de caça a seu benefício. Este tipo de atividades permite uma abordagem sem que seja necessário manipular o paciente, o que pode ser útil em gatos agressivos ou medrosos (Bockstahler e Levine, 2012; Sharp, 2012a, b; Price, 2014).

Pacientes que experienciem dor crónica apresentam uma redução marcada da atividade física. Esta redução de atividade física vai resultar na perda de massa muscular e diminuição da amplitude de movimento articular. Quanto menor a amplitude de movimento,

maior o risco de ocorrência de aderências capsulares e retração de ligamentos, resultando assim num ciclo vicioso (Rivière, 2007; Lascelles e Robertson, 2010; Downing, 2011). Como tal, a fisioterapia e reabilitação desempenham um papel importante no manejo da OA. Os principais objetivos da fisioterapia e reabilitação são alívio da dor, preservar e melhorar a junção articular, fortalecer a musculatura e estimular a atividade física ativa (Rivière, 2007).

Para que estas modalidades terapêuticas sejam efetivas é necessário delinear um programa adequado a cada paciente para atingir os objetivos pré-definidos, monitorizar regularmente a evolução do paciente e, em caso de necessidade, ajustar o protocolo. O envolvimento e comprometimento do tutor são também muito importantes na obtenção de sucesso terapêutico (Sharp, 2012a,b). Técnicas de massagem e exercícios de amplitude de movimento podem ser facilmente ensinados aos tutores e são úteis no alívio da dor muscular e contribuem para um maior enriquecimento ambiental por aumentarem a interação gato-tutor (Lascelles e Robertson, 2010). As principais modalidades de fisioterapia e reabilitação preconizadas em pacientes com patologias ortopédicas estão descritas na tabela apresentada abaixo (Sharp, 2012a,b).

Tabela 2: Plano de fisioterapia para pacientes com patologias ortopédicas (Sharp, 2012b).

Plano de fisioterapia para pacientes com patologias ortopédicas		
Sinais clínicos	Objetivos do tratamento	Terapêutica
Inflamação e edema	Controlar a inflamação e reduzir o edema	Crioterapia Compressão Elevação Massagem Exercício ligeiro Terapia com laser Terapia com ultrassons
Dor	Manejo da dor (recomendado associar tratamento farmacológico)	Crioterapia Termoterapia Electroestimulação transcutânea Terapia com laser Terapia com ultrassons
Reduzida amplitude de movimento articular	Prevenir o desenvolvimento de contracturas e restabelecer a amplitude de movimento	Movimentos passivos Alongamentos
Fraqueza muscular	Fortalecimento muscular	Exercícios ativos e passivos Hidroterapia
Diminuição do suporte de peso	Estimular suporte de peso	Exercícios em estação Exercícios de alternância de peso Exercícios de padronização da marcha Hidroterapia
Desequilíbrio ou alterações na propriocepção	Estimular os recetores da propriocepção e melhorar o equilíbrio	Massagem Movimentos passivos Exercícios de padronização da marcha Exercícios de equilíbrio e propriocepção

7.4.1. Terapia manual

A terapia manual inclui massagens, mobilização de tecidos moles e articulações, movimentos passivos e alongamentos. Este tipo de exercícios permite melhorar a amplitude de movimento, melhorar a extensibilidade dos tecidos, induzir o relaxamento, mobilizar tecidos e articulações e aliviar a dor (Price, 2014). Para que seja atingido o máximo potencial desta terapia é necessário que o paciente se apresente calmo e cooperativo para que os tecidos estejam relaxados durante o tratamento (Sharp, 2012a).

7.4.1.1. Mobilização e manipulação articular

Para determinar quais os exercícios mais adequados, em primeiro lugar é importante avaliar os movimentos articulares no que diz respeito a amplitude de movimento, laxitude e dor. Os movimentos articulares classificados como fisiológicos são flexão, extensão, abdução, adução e rotação lateral e medial. No entanto também existem movimentos acessórios. Estes tratam-se de movimentos únicos em cada indivíduo e podem frequentemente ser a causa de dor articular. Depois de identificadas as respetivas disfunções, é aplicada uma terapêutica adequada com o objetivo de garantir movimentos sem dor (Sharp, 2012a).

7.4.1.1.1. Mobilização articular

A mobilização articular consiste na realização de movimentos passivos das articulações. Esta técnica é utilizada para melhorar a amplitude de movimento articular, extensibilidade dos tecidos, induzir relaxamento muscular e reduzir a dor. Estes exercícios são realizados sob a forma de movimentos articulares oscilatórios, fisiológicos ou acessórios. Os movimentos podem ser realizados com maior ou menor amplitude ou com o objetivo de atingir compressão ou distensão da superfície articular. As articulações devem ser mobilizadas individualmente ou em sincronia (Downinh, 2011; Sharp, 2012a).

7.4.1.1.2. Manipulação articular

Manipulações consistem em impulsos de baixa amplitude e elevada velocidade aplicados quando é atingida a amplitude máxima de movimento da articulação. As manipulações são também utilizadas para melhorar a amplitude de movimento e diminuir a dor (Sharp, 2012a).

7.4.1.2. Técnicas para tecidos moles

Existe uma variada gama de técnicas para a mobilização e restauro da extensibilidade dos tecidos. Estas técnicas permitem melhorar a circulação local, reduzir a tumefação e dor e fornecer estímulos sensitivos. Nestas técnicas estão incluídas a massagem, movimentos passivos, alongamentos, acupressão, etc. (Sharp, 2012a).

7.4.1.2.1. Massagem

A massagem é das terapêuticas mais frequentemente utilizadas e consiste na manipulação terapêutica dos tecidos moles e músculos através de várias técnicas. As massagens têm efeitos a vários níveis. Os efeitos mecânicos das massagens consistem na mobilização da pele e tecidos e mobilização do tecido cicatricial. As massagens também estimulam a troca de fluídos entre os compartimentos vascular e intersticial, promovendo a remoção de metabolitos e compostos químicos irritantes para o tecido muscular (Revière, 2007, Downing, 2011; Bockstahler e Levine, 2012; Sharp, 2012a). Ao nível fisiológico, as massagens favorecem a drenagem venosa e linfática, favorecem o controlo da dor através da libertação de endorfinas, aumentam o fornecimento de oxigénio na área manipulada e reduzem da fadiga muscular e dor muscular de início retardado (Revière, 2007, Bockstahler e Levine, 2012; Sharp, 2012a). As massagens atuam ainda ao nível psicológico reduzindo a tensão e ansiedade e promovendo o relaxamento. Em pacientes com restrições de movimento as massagens podem ser uma ótima alternativa ao exercício ativo já que contribui para a manutenção da flexibilidade, circulação sanguínea e estimulação sensitiva dos tecidos moles (Sharp, 2012a). Nos pacientes com OA apenas são recomendadas técnicas superficiais de massagem e não é recomendado o seu uso em casos de agudização (Rivière, 2007). A tabela abaixo descreve as técnicas mais utilizadas em pacientes com OA e as respetivas vantagens.

Tabela 3: Descrição das principais técnicas de massagem utilizadas em pacientes com OA e vantagens (Rivière, 2007; Downing, 2011; Sharp, 2012a; Goldberg e Tomlinson, 2018).

Técnica	Descrição	Vantagens
Stroking	Deslizar suavemente as mãos ao longo do corpo mantendo sempre contacto com a pele. Nos membros inicia-se ao nível proximal e termina distal.	Habitua o felino à manipulação; reduz a tensão e ansiedade; reduz o tônus muscular. Utilizar no início e fim da sessão.
Effleurage	Consiste em deslizar as mãos de forma rítmica e contínua ao longo do corpo do paciente, realizando uma pressão ligeira. Ou envolver o membro na mão e manter uma ligeira pressão ao longo do movimento, de distal para proximal.	Reduz tumefação e edema; remove compostos químicos da inflamação; alonga os músculos; mobilidade dos tecidos moles.
Kneading	Compressão dos tecidos de forma rítmica. As mãos realizam movimentos circulares.	Aumenta a circulação venosa e linfática; mobilização dos tecidos moles; remoção de compostos químicos da inflamação; promove estimulação sensorial, redução da tensão e relaxamento muscular.
Picking-up (squeezing)	Consiste em segurar, levantar e apertar e libertar os músculos.	
Wringing	Movimento das mãos em direções opostas ao longo do eixo do músculo, alongando os tecidos.	
Skin rolling	Com os dedos a pele é levantada e rolam-se os tecidos para a frente e para trás.	Mobilização da pele e tecido cicatricial.
Shaking	Consiste em segurar um conjunto de músculos ou a extremidade de um membro e, lentamente, realizar movimentos oscilatórios.	Aumento da circulação sanguínea, mobilização de tecidos moles, estimulação sensorial e redução de adesões.
Percussão	Bater levemente com a palma da mão na pele.	Aumenta a circulação local, estimulação sensorial.

7.4.1.2.2. Movimentos passivos

Os movimentos passivos consistem em movimentos rítmicos das articulações ao longo de toda uma amplitude que seja isenta de dor. Estes exercícios têm como objetivo melhorar a amplitude de movimento, reduzir a dor, manter a flexibilidade articular, fortalecimento muscular, estimular os mecanoreceptores e fortalecer movimentos padronizados (Bockstahler e Levine, 2012; Sharp, 2012a). Um exemplo de um movimento passivo é o *bicycling*. O *bicycling* consiste

na padronização da marcha através da movimentação de todas as articulações de um membro através de movimentos pedalares (simulação da marcha) (Bockstahler e Levine, 2012; Sharp, 2012a).

7.4.1.2.3. Alongamentos

Os alongamentos são movimentos passivos que aumentam a flexibilidade articular e dos tecidos peri articulares como a cápsula, tendões e músculos. Estes exercícios permitem melhorar ou restaurar totalmente a amplitude de movimento articular ou extensão total de um músculo. Os alongamentos criam uma deformação plástica (permanente) dos tecidos permitindo uma maior amplitude de movimento. Para realizar este exercício procede-se à flexão da articulação até se detetar uma restrição no movimento e os músculos se encontrarem alongados. Essa posição é mantida durante 20 a 30 segundos e de seguida repete-se o mesmo procedimento, mas com o membro em extensão (Bockstahler e Levine, 2012; Sharp, 2012a). Esta técnica é mais efetiva depois da realização de exercícios ligeiros, massagem, terapia com calor ou com ultrassons (Rivière, 2007; Downing, 2011; Bockstahler e Levine, 2012; Sharp, 2012a).

7.4.2. Exercícios terapêuticos

O exercício ativo é uma outra terapia complementar que tem como objetivo auxiliar o paciente a atingir a máxima capacidade funcional depois de uma lesão, cirurgia ou doença (Sharp, 2012a). A rotina de exercícios prescrita deve ser feita com base nas necessidades individuais de cada paciente e deve garantir que todos os exercícios podem ser realizados de forma segura e não irão provocar agravamento dos sintomas. Os diferentes exercícios visam atingir diferentes objetivos incluindo melhorar a amplitude de movimentos, aumentar a massa muscular, fortalecer os músculos, redução da dor, melhorar a função articular, promover o uso dos membros, melhorar a coordenação e propriocepção, etc. (Bockstahler e Levine, 2012; Woods, 2016b). O exercício permite reduzir o risco de recorrência de lesão, previne o comprometimento físico a longo prazo, melhora a capacidade funcional e promove uma boa condição física e bem-estar (Sharp, 2012a).

7.4.2.1. Exercícios em pavimento

Tendo em conta que os felinos são animais terrestres, mais facilmente serão cooperativos com exercícios realizados em pavimento. Assim, a maioria da rotina de exercícios prescrita para um felino deve ser constituída maioritariamente por exercícios realizados em pavimento (Sharp, 2012a).

Os felinos podem ser pacientes difíceis de motivar, como tal, o instinto de caça e comportamentos de brincadeira podem ser utilizados beneficemente na sessão de reabilitação. É ainda importante ter em consideração que os gatos são mais recetivos a exercícios que impliquem menor manipulação (Bockstahler e Levine, 2012; Sharp, 2012a).

Todas as sessões de reabilitação devem ser curtas, realizadas em ambientes calmos e devem captar o interesse do paciente (Bockstahler e Levine, 2012; Sharp, 2012a,b; Price, 2014). Para estimular a atividade e manter os pacientes interessados, existem variados objetos que podem ser utilizados. Entre eles, brinquedos interativos que libertem recompensas, brinquedos que estimulem o instinto de caça, objetos que permitam alcançar pontos mais altos (arranhadores, parapeitos de janelas), etc. A colocação de recompensas em locais estratégicos também é uma forma de estimular a atividade. Assim, é importante criar uma pequena área com obstáculos, recompensas e brinquedos escondidos, o que vai estimular o felino a explorar o ambiente. Os obstáculos devem permitir a realização de atividades como subir, descer, rastejar, promovendo assim mobilização articular. Os arranhadores permitem fortalecer as articulações e melhorar a flexibilidade paciente (Sharp, 2012a,b). A utilização de várias texturas na zona de fisioterapia fornece vários estímulos sensitivos e ainda permite fortalecer o equilíbrio do paciente e estimular a propriocepção (Rivière, 2007; Sharp, 2012a,b).

7.4.2.2. Hidroterapia

A hidroterapia é uma forma de reabilitação extremamente vantajosa para pacientes com OA. A água providencia um ambiente ideal para a realização de exercício e, graças às suas propriedades inerentes (resistência e fluabilidade), permite a redução da força aplicada nas articulações, o que contribui para o alívio da dor e conseqüentemente a mais fácil realização de movimentos. A realização de exercícios na água apresenta uma maior dificuldade devido à resistência da água. Através da realização de exercícios contra a resistência da água, a hidroterapia permite melhorar a mobilidade dos membros, desenvolvimento de massa muscular, aumento da amplitude de movimento articular, fortalecimento cardiovascular, favorece a circulação sanguínea e reduz a claudicação sem que as articulações sejam sujeitas a um esforço excessivo (Rivière, 2007; Rychel, 2010; Sharp, 2012a; Romano e Halkett, 2018). Além disso, estar imerso em água induz estimulação exteroceptiva constante, o que força o paciente a mobilizar o seu sistema locomotor na totalidade. A temperatura da água também contribui para o relaxamento dos tecidos, alívio da dor, melhora a circulação sanguínea e aumenta o fornecimento de oxigénio e nutrientes ao tecido muscular (Rivière, 2007; Romano e Halkett, 2018). A hidroterapia pode ser realizada numa piscina ou numa passadeira aquática. O paciente deve sempre ser acompanhado pelo médico veterinário fisioterapeuta transmitindo tranquilidade e dando assistência sempre que necessário. A hidroterapia pode ser mais facilmente aceite pelo gato se este inicialmente for

exposto em contacto com a água num ambiente familiar (Sharp, 2012a; Romano e Halkett, 2018).

7.4.3. Eletroterapia

A eletroterapia inclui modalidades como a terapia com laser, a electroestimulação transcutânea, a terapia com ultrassons, etc. Estas terapias são utilizadas para o controlo da dor, estimulação da cicatrização e para manutenção da massa muscular (Price, 2014).

7.4.3.1. *Terapia com laser*

O laser terapêutico usa a luz, num determinado comprimento de onda, para transmitir prótons aos tecidos e assim induzir respostas fotobiológicas e fotoquímicas ao nível celular. A energia absorvida ao nível das mitocôndrias aumenta o metabolismo, o que resulta num aumento da produção de ATP e da síntese de DNA e RNA. O laser também interfere nos níveis de óxido nítrico e prostaglandinas (Downing; 2011). Embora o mecanismo de funcionamento não seja totalmente conhecido, suspeita-se que possa ter efeitos ao nível de tecidos mais profundos. Esses efeitos são atingidos como consequência da libertação de mediadores químicos, uma vez que a membrana celular absorve energia e gera efeitos ao nível intracelular (Lindley e Watson, 2010; Rychel, 2010; Sharp, 2012a).

O laser utilizado ao nível terapêutico pertence à classe 3A, 3B ou 4 e usa comprimentos de onda da ordem dos 600-1000 nm. A maioria da energia é absorvida nos tecidos mais superficiais, sendo que, para comprimentos de onda na ordem dos 600 nm atingem 1 cm de profundidade e 1000 nm atingem 2 a 3 cm de profundidade (Lindley e Watson, 2010; Downing, 2011). Para realizar esta técnica importante proteger os olhos do paciente e operador utilizando óculos protetores. A sonda é colocada na perpendicular relativamente aos tecidos e é movimentada ao longo de toda a área a tratar (Downing, 2011).

A terapia com laser é uma excelente terapia adjuvante no maneio da dor crónica. Esta promove uma diminuição da dor articular, espasmo muscular e melhora a circulação local. É uma técnica não invasiva e muito bem tolerada pelos pacientes (Rychel, 2010).

7.4.3.2. *Terapia com ultrassons*

Os ultrassons produzem vibrações mecânicas, semelhantes às ondas sonoras, mas de frequências mais altas. As frequências utilizadas ao nível terapêutico encontram-se entre 1 e 3 MHz. Para terapêuticas que tenham com alvo tecidos mais profundos (2 a 5 cm), a frequência mais adequada é 1 MHz, por outro lado para tecidos mais superficiais (0 a 3 cm), recomenda-se uma frequência de 3 MHz. Os ultrassons ao atravessarem os tecidos e promovem a

absorção de energia, principalmente nos tecidos com elevado teor de colagénio. É importante ter em consideração que o pelo absorve energia, como tal é importante realizar a tricotomia da área onde serão aplicados os ultrassons e também utilizar um meio de contacto entre a pele e a sonda, como por exemplo gel condutor para ecografias (Downing, 2011; Bockstahler e Levine, 2012; Sharp, 2012a). Os ultrassons podem produzir ou não efeitos térmicos e estão disponíveis nos modos pulsado e contínuo. O modo pulsado é utilizado para promover a cicatrização, mais precisamente aceleração do processo inflamatório, aumento da proliferação de fibroblastos, aumentar a força tênsil dos tecidos, etc. O modo contínuo é utilizado para efeitos térmicos. Os ultrassons podem então ser utilizados durante a fase de inflamação e proliferação dos tecidos, uma vez que estimulam o processo de cicatrização. As principais indicações do uso de ultrassons são como termoterapia antes da realização de alongamentos, para alívio da dor e para aceleração da cicatrização de feridas (Bockstahler e Levine, 2012; Sharp, 2012a).

7.4.3.3. Electroestimulação transcutânea

A electroestimulação transcutânea permite o alívio da dor através da estimulação dos neurónios sensitivos e conseqüente desencadeamento do mecanismo *gate control* e libertação de opióides endógenos (Downing, 2011; Sharp, 2012a). A medula espinal tem uma “porta” neurofisiológica que pode bloquear ou permitir a passagem do estímulo doloroso até ao cérebro (Epstein, 2014). O mecanismo *gate control* consiste na ativação, neste caso através do estímulo elétrico, das fibras sensitivas A β presentes na pele e subsequente redução da transmissão do estímulo doloroso às fibras C presentes no corno dorsal da medula espinal. As fibras A β respondem preferencialmente a estímulos de alta frequência (90 a 130 Hz) mas, em alternativa, pode estimular-se as fibras A δ que respondem preferencialmente a estímulos de baixa frequência (2 a 5 Hz). Normalmente frequências mais elevadas são utilizadas no alívio da dor aguda, enquanto que frequências mais baixas são utilizadas no alívio da dor crónica (Downing, 2011; Sharp, 2012a). A duração e a intensidade do estímulo também influenciam os resultados da electroestimulação, sendo que estímulos de maior intensidade resultam em níveis superiores de analgesia. O aumento da intensidade e duração do estímulo é feita de acordo com o conforto do paciente (Downing, 2011).

A electroestimulação transcutânea também é utilizada no fortalecimento muscular, redução de espasmos musculares e prevenção de atrofia muscular, uma vez que estimula os neurónios motores e provoca contrações musculares (Bockstahler e Levine, 2012).

Para a realização de electroestimulação transcutânea é necessária tricotomia da zona onde se vai realizar a terapia, limpeza da pele e uso de gel condutor. Os elétrodos são colocados em redor da zona dolorosa, na zona de passagem de nervos e em pontos de acupuntura. Embora ainda não esteja descrito a duração e frequência ótimas a utilizar, é

recomendado que o tratamento tenha uma duração de 30 minutos e seja realizado 3 a 7 vezes por semana. (Downing, 2011; Bockstahler e Levine, 2012; Sharp, 2012a).

7.4.3.4. *Terapia de campo eletromagnético pulsado (PEMF)*

A terapia de campo eletromagnético pulsado é uma modalidade emergente no manejo da dor em animais de companhia. Esta técnica resulta da aplicação de corrente eletromagnética próximo de um tecido, o que induz a passagem de corrente elétrica por esse mesmo tecido. É da passagem de corrente elétrica pelos tecidos que resultam os efeitos terapêuticos desta técnica (Downing, 2011). No caso particular da OA, pensa-se que a corrente eletromagnética tem efeitos anabólicos na proliferação de osteoblastos e condrócitos, promovendo a cicatrização ao nível celular e conseqüentemente regeneração da cartilagem articular.

Esta terapia pode ser facilmente realizada em casa pelo tutor. Está recomendada a realização de dois tratamentos de 15 minutos por dia (Downing, 2011). Embora seja difícil determinar com precisão quão eficaz é esta técnica no alívio da dor crónica associada a OA, existem algumas evidências que suportam efeitos positivos nos pacientes (Goldberg e Tomlinson, 2018). Estudos recentes relatam que este tipo de terapêutica pode ser tão efetivo no controlo da dor como AINEs e ao ser utilizada como terapia complementar pode reduzir a dose de fármacos utilizados no controlo da dor (Downing, 2011)

7.4.4. Termoterapia e crioterapia

As terapias térmicas utilizadas na fisioterapia atingem efeitos terapêuticos através da alteração da temperatura dos tecidos, o que leva a mudanças funcionais ao nível celular e fisiológico dos mesmos. Estas técnicas transferem energia por condução (Downing, 2011).

O calor húmido é uma forma excelente de reduzir a dor, melhorar a circulação sanguínea, promover o relaxamento muscular e reduzir a rigidez articular em pacientes com OA (Rychel, 2010; Downing, 2011; Woods, 2016b). A termoterapia é aplicada nos tecidos superficiais recorrendo a sacos de água quente ou banhos, para atingir tecidos mais profundos requer a utilização de ultrassons (Downing, 2011; Sharp, 2012a). A termoterapia superficial é a mais utilizada principalmente em patologias crónicas onde se verifica uma redução de amplitude de movimento devido a rigidez ou contratura muscular, ou como terapia antecedente a movimentos passivos, alongamentos ou exercício físico. Os sacos de água quente devem ser envolvidos por uma toalha e deve ser garantido que a temperatura a que se encontram é confortável para o paciente. Estes devem ser aplicados durante 10 a 20 minutos, uma a três vezes ao dia. A termoterapia tem como principais benefícios alívio da dor, relaxamento muscular e aumentar o metabolismo e circulação sanguínea local (Bockstahler e Levine, 2012;

Sharp, 2012a). A termoterapia deve ser evitada em inflamação aguda, feridas abertas, tumores e em zonas com sensibilidade diminuída (Bockstahler e Levine, 2012; Sharp, 2012a)

Deve recorrer-se à crioterapia para alívio da dor, diminuição da tumefação e, no geral, em casos de inflamação aguda. A crioterapia provoca vasoconstrição, como tal permite reduzir a hemorragia local, reduz o metabolismo celular e contribui para a redução da transmissão de dor na área afetada (Rychel, 2010; Downing, 2011; Bockstahler e Levine, 2012; Sharp, 2012a; Woods, 2016b). A crioterapia pode ser útil na agudização de casos de OA (Rychel, 2010; Bockstahler e Levine, 2012; Sharp, 2012a). A crioterapia é uma terapia que permite uma maior penetração nos tecidos em profundidade e também uma maior duração que a termoterapia. O frio é aplicado por meio de placas de gelo durante 10 a 15 minutos, uma a três vezes ao dia. O arrefecimento ocorre mais rapidamente nos tecidos superficiais, por outro lado, nos tecidos mais profundos, o arrefecimento é mais lento, mas tem maior duração, sendo levam 60 minutos a atingir a temperatura basal com apenas 10 minutos de terapia (Bockstahler e Levine, 2012; Sharp, 2012a).

7.5. Acupuntura

A acupuntura é uma excelente terapêutica a adicionar ao manejo multimodal da dor crônica. Embora o mecanismo de ação da acupuntura não seja totalmente conhecido, têm sido desenvolvidos estudos no sentido de compreender a sua ação ao nível fisiológico (Robertson, 2008; Rychel, 2010). Ao nível neurofisiológico, os efeitos da acupuntura são, em parte, mediados por uma cascata de endorfinas e monoaminas, que provocam alterações na condução de estímulos no sistema nervoso central (Robertson, 2008; Rychel, 2010; Downing, 2011; Romano e Halkett, 2018). A estimulação dos pontos de acupuntura provoca a libertação de endorfinas que, ao ligarem-se aos recetores opióides, contribuem para o alívio da dor. A acupuntura também promove analgesia associada à estimulação dos recetores GABA, recetores δ e recetores κ . A acupuntura também pode levar a alteração dos níveis de determinados neurotransmissores, como por exemplo a serotonina, dopamina e substância P (Downing, 2011; Romano e Halkett, 2018). Ao nível fisiológico, a microlesão provocada pela inserção da agulha promove um aumento da circulação sanguínea local, diminuição dos espasmos ao nível muscular e das fáscias e promove a libertação de endorfinas e cortisol (Robertson, 2008; Rychel, 2010; Romano e Halkett, 2018).

Esta é uma terapia segura e bem tolerada pela maioria dos pacientes (Robertson, 2008; Rychel, 2010; Mathews *et al*, 2014; Romano e Halkett, 2018). A estimulação dos pontos de acupuntura pode ser feita através de agulhas e outras técnicas como laser, eletroacupuntura ou acupressão. A inserção de agulhas não é dolorosa sendo que a maioria dos pacientes relaxa e até adormece após a sua inserção. Ainda assim é preciso ter em consideração que esta terapêutica provoca algumas sensações, como por exemplo uma

sensação de dormência ou de picada, o que pode ser desconfortável para alguns pacientes. No caso particular dos felinos, a acupuntura deve ser iniciada através da estimulação de pontos com efeito sedativo. A estimulação destes pontos culmina na libertação de uma concentração elevada de endorfinas, deixando os pacientes bastante relaxados. Cada paciente é único, como tal é importante ajustar o tratamento a cada indivíduo. Embora a maioria dos gatos tolere bastante bem a acupuntura, caso se verifique que um paciente fica muito stressado com a manipulação, é recomendado não prosseguir com a terapêutica. Nestes casos deve-se instruir o tutor a realizar digitopressão antes da visita ao médico veterinário. A digitopressão é uma forma de acupressão que consiste na realização de pressão digital na superfície corporal (Romano e Halkett, 2018).

A eletroacupuntura é uma variável também bastante bem tolerada pelos pacientes felinos. A técnica consiste na aplicação de um estímulo elétrico através dos pontos de acupuntura, ligando elétrodos às agulhas previamente aplicadas na pele do paciente. A eletroacupuntura permite que estímulo aplicado seja mais uniforme e preciso, produzindo assim um nível de estimulação superior (Romano e Halkett, 2018).

Nem sempre é fácil documentar a eficácia de terapêuticas como a acupuntura, já que cada paciente é único e o tratamento aplicado é sempre diferente, mesmo para as mesmas patologias. Ainda assim, os tutores notam melhorias imediatas na mobilidade, atitude e alívio da dor (Robertson, 2008; Rychel, 2010).

7.6. Terapia com células estaminais derivadas do tecido adiposo – medicina regenerativa

As células mesenquimatosas têm a capacidade de gerar novas células derivadas da camada germinativa dos tecidos onde se encontram, ou seja, apresentam o potencial de se diferenciarem em outros tipos de células. Face a uma lesão, são emitidos sinais, principalmente por meio de quimiocinas. Esses sinais são detetados pelas células mesenquimais e estas são ativadas entrando em proliferação e diferenciação, tendo como objetivo a reparação tecidual (Markoski, 2016).

As terapias com células estaminais mesenquimais derivadas de tecido adiposo têm vindo a demonstrar-se interessantes no tratamento de diversas doenças em animais de companhia, nomeadamente ao nível articular (Markoski, 2016). Esta terapia inicia-se pela colheita cirúrgica de tecido adiposo e o seu envio para processamento em laboratório. Depois do processamento, é feita a injeção das células na articulação afetada. A preparação, para além de células estaminais também contém outro tipo de células, como adipócitos. Foram relatadas melhorias clínicas depois do uso desta técnica em canídeos, mas em felinos as melhorias são pouco claras. A melhorias reportadas muito dificilmente devém-se a regeneração

articular, mas sim à ação anti-inflamatória das células e citocinas presentes na preparação. O tecido adiposo produz adipoquinas associadas à degradação articular, este é um ponto a ter em consideração quando se recorre a esta técnica. No geral, trata-se de uma técnica que envolve outro tipo de células para além das células somáticas, é bastante dispendiosa e são necessários mais estudos para comprovar a sua eficácia (Lascelles e Robertson, 2010; Bennet *et al*, 2012b). A terapia com células estaminais derivadas de tecido adiposo está disponível, nos Estados Unidos da América, na empresa VetStem Biopharma (<http://vetstem.com/>) (Lascelles e Robertson, 2010). Esta terapia encontra-se também disponível em diversas universidades nos Estados Unidos da América, entre elas Universidade de Colorado e Universidade de Minnesota. A Vetherapy é uma outra empresa de biotecnologia na área da medicina regenerativa que não só desenvolve trabalhos de investigação no âmbito da medicina regenerativa como também dispõe de diversas terapias com células estaminais para animais de companhia (<http://vetherapy.co/>) Em Portugal, surgiu em 2015 a Sociedade Portuguesa de Medicina Regenerativa Veterinária (VetReg) que tem como principal objetivo desenvolver e divulgar a aplicação da medicina regenerativa na prática clínica veterinária (<http://vetreg.pt/>).

7.7. Tratamento cirúrgico

A cirurgia pode ter um papel importante em alguns casos de OA (Kerwin, 2010; Mathews *et al*, 2014). Na grande maioria dos casos, o tratamento da OA é não-cirúrgico, no entanto, quando não são obtidas respostas satisfatórias poderá ser considerado o tratamento cirúrgico (Mathews *et al*, 2014; Perry, 2017). Os principais objetivos do tratamento cirúrgico são o alívio da dor, melhoria ou mesmo remoção das alterações patológicas associadas a OA e manutenção da função articular. O tipo de procedimento realizado vai depender da articulação em causa e do tipo de alterações presentes. Existem diferentes técnicas que podem ser preconizadas, entre elas sinovectomia, osteotomia, enxerto de cartilagem, artroplastia excisional, artrodese, amputação, artroplastia total, denervação articular etc. (Mathews *et al*, 2014; Wood, 2016b). Técnicas como a artrodese são raramente preconizadas em felinos devido ao frequente envolvimento de múltiplas articulações (Bennet *et al*, 2012b). Uma outra opção é a artroscopia, trata-se de uma técnica que permite um tratamento minimamente invasivo (Woods, 2016b).

7.8. Cuidados paliativos

Os cuidados paliativos permitem providenciar conforto e os cuidados necessários ao paciente na fase final de vida. Com os cuidados paliativos pretende-se alcançar a máxima qualidade de vida para os pacientes e os seus tutores. Os cuidados paliativos incluem uma abordagem multimodal tendo como objetivo principal o controlo da dor (Epstein *et al*, 2015).

É importante manter uma comunicação regular com os tutores de forma a gerir expectativas. Nesta fase, é importante encorajar os tutores a terem expectativas realistas acerca do futuro do seu gato. A eutanásia deve ser abordada como opção para alívio da dor e sofrimento, em última instância sempre (Robertson e Lascelles, 2010; Epstein *et al*, 2015).

II. Objetivos do estudo

O presente estudo tem como objetivo, em primeiro lugar, determinar a prevalência radiográfica de OA numa amostra hospitalar de felinos com idades superiores a 8 anos. Por meio de um questionário realizado aos tutores, pretende-se detetar alterações comportamentais e na atividade. O questionário foi concebido de forma a que a sua interpretação e modo de resposta fossem o mais simples possível para os tutores. Todas as questões apresentadas têm por base diversos estudos (Lascelles *et al*, 2007; Bennett e Morton, 2009; Zamprogno *et al*, 2010; Klinck *et al*, 2012; Brondani *et al*, 2013; Gruen *et al*, 2014). O questionário encontra-se em anexo para consulta. O segundo objetivo consiste em determinar a relação entre a gravidade das lesões radiográficas e alterações comportamentais e na atividade detetadas pelos tutores.

III. Material e métodos

1. Recolha de dados

Todas as informações relativas ao historial médico dos pacientes que participaram neste estudo, foram recolhidas por meio da base de dados do hospital onde é possível ter acesso aos dados do paciente, historial clínico e exames complementares realizados. Todos os registos estão informatizados no programa Qvet.

2. Participantes no estudo

Os pacientes que participaram no presente estudo foram selecionados com base na sua idade, sendo que os candidatos teriam de apresentar mais de oito anos de idade. Outros critérios como a raça ou presença de doenças concomitantes não foram utilizados como critérios de seleção para este estudo. Os tutores dos candidatos selecionados foram contactados via telefónica e informados acerca dos objetivos e procedimentos do estudo e 15 aceitaram participar.

3. Procedimentos

Os pacientes deslocaram-se ao Hospital Veterinário da Mata de Santa Iria durante o mês de fevereiro. Os tutores eram inicialmente abordados sobre o tema e objetivos do estudo e eram esclarecidas dúvidas, quando presentes. De seguida, procedeu-se à pesagem e classificação da condição corporal dos pacientes. Foi pedido aos tutores que respondessem a um questionário acerca das atividades e comportamentos dos seus felinos. O questionário era

iniciado com a recolha de dados do paciente, seguida da questão “Considera o seu gato menos ativo?”. De seguida, era apresentada uma tabela onde constavam diversas atividades que foram classificadas pelos tutores, de acordo com o grau de dificuldade da sua realização em: inexistente, ligeira, moderada e severa. Foram incluídas na tabela as seguintes atividades: deitar-se, correr, arranhar objetos, saltar, encontrar uma posição confortável para dormir, brincar, andar em piso escorregadio, *grooming*, levantar-se depois de repouso prolongado, usar a caixa de areia e urinar ou defecar. Foi ainda pedido aos tutores que respondessem a seis questões de escolha múltipla, onde classificavam o seu gato quanto à presença de determinados comportamentos, postura, conforto, atividade, atitude e apetite. Cada uma destas questões apresentava entre quatro e cinco alíneas. Cada uma das alíneas foi atribuída uma pontuação de zero a quatro consoante o grau de conforto ou desconforto que representavam. No final, obteve-se uma pontuação entre zero e 16. Felinos que obtivessem pontuações entre zero e três eram considerados confortáveis ou sem dor; de quatro a sete com desconforto ou dor ligeira; de oito a onze com desconforto ou dor moderada; e de 12 a 16 com desconforto ou dor marcada.

Enquanto os tutores preenchiam o questionário relativo às alterações da atividade e comportamentais, procedia-se a realização de radiografias. Foi realizada a avaliação radiográfica das articulações coxofemoral e joelho. Não se procedeu à avaliação de todas as articulações do esqueleto apendicular uma vez que os pacientes não foram sedados para a realização das radiografias, como tal tornar-se-ia difícil manter a cooperação dos mesmos durante todo o procedimento. Foram selecionadas duas articulações do membro pélvico por se tratarem de articulações com elevada prevalência radiográfica de OA (Clarke *et al*, 2005; Clarke e Bennett, 2006; Lascelles *et al*, 2010a; Slingerland *et al*, 2011) e por facilmente serem ambas incluídas na mesma imagem radiográfica, reduzindo o número de radiografias necessárias. O aparelho de Raio-X utilizado no hospital era um modelo APR-VET Sedecal. As constantes selecionadas foram as seguintes: 63 kV, 5mAs, 250mA e 0,02ms. Estas constantes foram aplicadas de forma transversal a todos os pacientes, sendo que em alguns casos particulares podem ter sofrido alguns ajustes. Foram realizadas, a cada paciente duas projeções ortogonais, uma ventro-dorsal e uma outra latero-lateral direita. As imagens foram reveladas no digitalizador CR 30-X da Agfa.

As imagens radiográficas das articulações foram classificadas, em primeiro lugar, quanto à ausência ou presença de sinais de osteoartrite (normal; OA= sinais osteoartrite). De seguida as articulações foram classificadas consoante o grau de gravidade de determinadas lesões (0= normal; 1= ligeira; 2= moderada; 3= severa). Por fim, cada articulação obtia um resultado total (0= sem alterações radiográficas a 5= anquilose). Nas articulações coxofemorais foram avaliadas a presença e grau de gravidade das seguintes lesões: osteófitos, esclerose do osso subcondral, quistos, estreitamento do espaço articular e mineralização de tecidos moles. Nas articulações do joelho foram avaliadas a presença e grau de gravidade das seguintes

lesões: osteófitos, enteseófitos, esclerose do osso subcondral, quistos, mineralização intra-articular e estreitamento do espaço articular. As escalas e tipo de lesões escolhidas para classificar o grau de OA nas articulações, foram selecionadas com base nos procedimentos realizados em diversos estudos (Clarke *et al*, 2005; Slingerland *et al*, 2009; Lascelles *et al*, 2010).

4. Análise estatística dos dados

A análise estatística dos dados recolhidos nas imagens radiográficas e através dos questionários foi realizada por meio do *software* SPSS. Para verificar a existência de correlações entre as alterações comportamentais detetadas pelos tutores e as lesões identificadas nas imagens radiográficas, procedeu-se à realização do teste estatístico Rhô de Spearman. O teste Rhô de Spearman é um teste estatístico não paramétrico utilizado quando as variáveis são apresentadas numa escala ordinal. Este teste permite o cálculo do coeficiente de Spearman. O coeficiente de Spearman varia entre -1 e 1, sendo que quanto mais próximo de -1 ou 1 estiver o valor do coeficiente, maior a correlação, negativa ou positiva respetivamente, entre as variáveis e quanto mais próximo do zero estiver o valor do coeficiente, menor essa correlação (Peacock e Peacock, 2011; Cunningham *et al*, 2013). Neste estudo foi considerada a existência de correlações significativas quando $p < 0,05$. Foi verificada a existência de correlações entre os parâmetros avaliados no questionário (deitar, comer, arranhar, saltar, conforto a dormir, brincar, piso escorregadio, *grooming*, levantar depois de repouso, uso da caixa de areia, urinar ou defecar, postura conforto, atividade no geral, atitude e apetite) e as lesões avaliadas nas imagens radiográficas (osteófitos, esclerose do osso subcondral, quistos, estreitamento do espaço articular, mineralização dos tecidos moles, para a articulação coxofemoral; osteófitos, enteseófitos, esclerose do osso subcondral, quistos, erosão, estreitamento do espaço articular, mineralização intra-articular, para o joelho).

Por fim, a prevalência radiográfica de OA foi calculada através da divisão entre o número de casos e a população total (Villarroel, 2015).

IV. Resultados

Como referido anteriormente, foram incluídos no estudo um grupo de 15 felinos. Dos 15 felinos, três pertenciam à raça Persa e os restantes 12 não apresentavam raça definida. Relativamente ao sexo, o grupo era constituído por sete machos castrados, uma fêmea inteira e sete fêmeas esterilizadas. O grupo de participantes apresentava uma ampla faixa etária, sendo a idade média era de 10,67 anos, a idade mínima oito anos e a idade máxima 17 anos. Quanto ao peso, também se verificou uma grande variação entre participantes, sendo a média de 5,54 kg, o peso mínimo 3 kg e o peso máximo 9 kg. A condição corporal foi classificada com base numa escala de 1 a 5, sendo que em média a condição corporal apresentou uma pontuação de 4, a pontuação mínima foi de 3 e a máxima de 5. Dos 15 participantes, nove não

tinham qualquer patologia concomitante nem tomavam nenhuma medicação. Dos restantes seis, três apresentavam DRC, sendo que um dos felinos não tomava nenhuma medicação, um tomava benazepril e outro benazepril e um quelante do fósforo. Por fim, um participante apresentava pólipos no canal auditivo e outro era FIV/FeLV positivo.

Do total de 15 felinos, 11 foram considerados menos ativos. A tabela quatro apresenta classificação da dificuldade, na realização das várias atividades, para cada um dos felinos. A tabela cinco indica o número total de felinos classificados para os diferentes graus de dificuldade nas várias atividades. Das atividades classificadas pelos tutores quanto ao grau de dificuldade, um felino apresentava dificuldade ligeira a deitar-se; três apresentavam dificuldade ligeira e dois moderada a correr; um apresentava dificuldade ligeira e um moderada a arrANHAR objetos; e dois apresentavam dificuldade ligeira e três moderada a saltar. Quanto à possibilidade de encontrar uma posição confortável para dormir apenas um felino foi classificado com tendo dificuldade ligeira. Três felinos apresentavam dificuldade ligeira e um moderada a brincar, e apenas um gato foi classificado como tendo dificuldade ligeira a andar em piso escorregadio. Um felino foi classificado como tendo dificuldade moderada e um outro dificuldade severa, na realização dos hábitos de higiene. Apenas um gato apresentava dificuldade ligeira e um outro moderada ao levantar-se depois de repouso prolongado. Um gato foi classificado como tendo dificuldade ligeira a usar a caixa de areia e apenas um participante demonstrava dificuldades ligeiras em urinar ou defecar.

Tabela 4: Classificação do grau de dificuldade na realização das várias atividades para cada paciente. Legenda: I – inexistente; L- ligeira; M- moderada; S – severa.

Atividade/grau dificuldade	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Deitar-se	I	I	I	I	I	I	I	I	L	I	I	I	I	I	I
Correr	I	M	I	I	L	L	I	I	M	I	I	L	I	I	I
Arranhar objetos	I	L	I	I	I	I	I	I	M	I	I	I	I	I	I
Saltar	I	M	I	I	M	L	I	I	M	I	I	L	I	I	I
Encontrar uma posição confortável para dormir	I	I	I	I	I	I	I	I	L	I	I	I	I	I	I
Brincar	I	M	I	I	L	L	I	I	L	I	I	I	I	I	I
Andar em piso escorregadio	I	I	I	I	I	I	I	I	L	I	I	I	I	I	I
Grooming	I	I	I	I	I	M	I	I	S	I	I	I	I	I	I
Levantar-se depois de repouso	I	I	I	I	I	L	I	I	M	I	I	I	I	I	I
Usar a caixa de areia	I	I	I	I	I	I	I	I	L	I	I	I	I	I	I
Defecar/urinar	I	I	I	I	I	I	I	I	L	I	I	I	I	I	I

Tabela 5: Nº total de felinos classificados quanto ao grau de dificuldade na realização das atividades.

Atividade/grau de dificuldade	inexistente	ligeira	moderada	severa
Deitar-se	14	1	0	0
Correr	10	3	2	0
Arranhar objetos	13	1	1	0
Saltar	10	2	3	0
Encontrar posição confortável para dormir	14	1	0	0
Brincar	11	3	1	0
Andar em piso escorregadio	14	1	0	0
Grooming	13	0	1	1
Levantar-se depois de repouso prolongado	13	1	1	0
Usar a caixa de areia	14	1	0	0
Defecar/urinar	14	1	0	0

Quanto às questões de escolha múltipla, a primeira questão foi anulada, uma vez que vários tutores não responderam à mesma por considerarem que nenhuma das alíneas apresentadas se aplicava ao comportamento do seu felino. As restantes foram pontuadas de zero a quatro, consoante o número de alíneas, e foi obtida a pontuação total para cada felino. Os resultados obtidos encontram-se na tabela abaixo apresentada.

Para o parâmetro postura, apenas um felino foi classificado como mudando frequentemente a posição procurando conforto. Quanto à atividade no geral, cinco felinos foram considerados menos ativos pelos seus tutores. Um felino apresentava apetite aumentado e um outro reduzido, estando os restantes com apetite normal. Quanto à atitude apenas um felino foi classificado como desinteressado face a estímulos. Por fim, quando ao grau de conforto quatro felinos foram classificados como calmos e relativamente recetivos a estímulos, e um felino como estando calmo, mas não recetivo a estímulos.

Num total de 15 felinos, cinco apresentaram um total de zero pontos, cinco apresentaram um total de um ponto, um felino apresentou uma pontuação de dois pontos e um felino apresentou uma pontuação total de três pontos. Assim, um total de 12 felinos é classificado, de acordo com a pontuação obtida, como estando confortável ou sem dor. Dois gatos obtiveram uma pontuação de quatro, sendo assim classificados como tendo dor ou desconforto ligeiro. E por fim, um paciente apresentou uma pontuação total de oito pontos, sendo classificado como tendo desconforto ou dor moderada.

Tabela 6: Pontuação total de cada felino para os parâmetros avaliados.

Legenda: 0 – inexistente; 1- ligeiro, 2- moderado; 3- severo. Score total: 0 a 3 – sem dor ou desconforto; 4 a 7- desconforto ou dor ligeira; 8 a 11- desconforto ou dor moderada; 12 a 16- desconforto ou dor marcada.

Comportamento / paciente	Postura	Conforto	Atividade	Atitude	Apetite	Total
1	0	0	2	1	1	4
2	0	0	2	0	2	4
3	0	0	0	0	0	0
4	0	1	0	0	0	1
5	0	1	0	0	0	1
6	0	0	2	0	0	2
7	0	0	0	0	0	0
8	0	0	2	1	0	3
9	3	2	2	1	0	8
10	0	0	0	1	0	1
11	0	0	0	0	0	0
12	0	1	0	0	0	1
13	0	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0	0
15	0	1	0	0	0	1

Relativamente aos resultados obtidos através da análise das imagens radiográficas, foram identificados sinais compatíveis com OA nas articulações coxofemorais de treze pacientes, num total de catorze e em nove articulações do joelho, num total de 15 pacientes.

A alteração encontrada com mais frequência nas articulações coxofemorais foi osteófitos, estando presentes em 23 articulações. Nas articulações coxofemorais, de um total de 23 onde se verificou a presença de osteófitos, em nove a alteração foi classificada em ligeira e em 14 como sendo moderada.

A segunda alteração mais frequente foi esclerose do osso subcondral, verificando-se em 17 articulações coxofemorais. Das 17 articulações afetadas, em oito a esclerose do osso subcondral foi classificada como ligeira, em oito como sendo moderada e severa numa articulação.

A terceira alteração mais frequentemente encontrada foi o estreitamento do espaço articular, verificando-se em 12 articulações coxofemorais. Das 12 articulações onde se verificou a presença estreitamento do espaço articular, em nove essa alteração foi classificada como sendo ligeira e em três articulação como sendo moderada.

Nas articulações coxofemorais não se verificou a presença de quistos ou mineralização dos tecidos moles.

Relativamente ao resultado total, três articulações não apresentavam alterações radiográfica compatíveis com OA, dez articulações coxofemorais apresentavam sinais ligeiros de OA e quinze articulações apresentavam sinais moderados de OA.



Fig. 1 – Radiografia ventrodorsal da zona pélvica de felino que apresenta sinais de osteoartrite em ambas as articulações coxofemorais. Presença de osteófitos no bordo acetabular cranial à direita e à esquerda e presença de osteófitos no pescoço femoral à direita e à esquerda.

Tabela 7: Classificação das articulações coxofemorais como normais ou com sinais de OA e classificação alterações presentes nas mesmas.

Legenda: 0= normal; 1= ligeira; 2= moderada; 3= severa. Score total 0= sem alterações radiográficas; 5= anquilose).

Gato	Articulação coxofemoral (Normal/ OA)	Osteófitos		Esclerose osso subcondral		Quistos	Estreitamento do espaço articular		Mineralização tecidos moles	Total (geral)	
		D	E	D	E		D/E	D		E	D/E
1	OA	1	2	0	2	0	0	0	0	1	2
2	OA	2	2	0	1	0	1	2	0	2	2
3	OA	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1
4	OA	1	2	1	2	0	0	1	0	2	2
5	OA	2	2	0	1	0	0	0	0	2	2
6	OA	1	2	0	2	0	0	0	0	1	2
7	OA	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1
8	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
10	OA	1	2	0	3	0	0	0	0	1	2
11	OA	2	2	1	2	0	2	1	0	2	2
12	OA	2	2	2	2	0	1	1	0	2	2
13	OA	2	1	1	1	0	1	1	0	1	1
14	OA	2	1	1	2	0	0	1	0	2	2
15	OA	0	0	0	2	0	1	2	0	1	1

A alteração encontrada com mais frequência nas articulações do joelho foi mineralização intra-articular, estando presente em 11 articulações. Das 11 alterações identificadas oito foram classificadas como ligeiras e duas como moderadas.

A segunda alteração mais frequente foram enteseófitos, estando presentes em quatro articulações. Três dos enteseófitos identificados foram classificados como ligeiros e um outro como sendo severo.

De seguida, os osteófitos foram a terceira lesão mais frequente, estando presentes em três articulações. Quanto ao grau de severidade, um dos osteófitos identificados foi classificado como ligeiro e dois como sendo moderados.

Foi identificado um joelho com sinais de esclerose do osso subcondral. Esta alteração foi classificada como ligeira.

Não foram identificados quistos, sinais de erosão ou de estreitamento do espaço articular nas articulações do joelho do grupo de pacientes avaliados.

Relativamente ao resultado total obtido de um total de 30 articulações do joelho avaliadas, 17 não apresentaram sinais radiográficos compatíveis com OA, oito articulações do joelho foram classificadas como apresentando sinais ligeiros compatíveis com OA e cinco articulações do joelho foram classificados como apresentando sinais moderados compatíveis com OA.



Fig.2 – Radiografia lateral da articulação do joelho apresentando mineralização intra-articular.



Fig.3 – Radiografia lateral da articulação do joelho apresentando enteseófito no local de inserção do ligamento patelar.



Fig.4 – Radiografia ventrodorsal da articulação do joelho apresentando osteófitos.

Tabela 8: Classificação das articulações do joelho como normais ou com sinais de OA e classificação alterações presentes nas mesmas.

Legenda: 0= normal; 1= ligeira; 2= moderada; 3= severa. Score total 0= sem alterações radiográficas; 5= anquilose).

Gato	Articulação Joelho (normal/ OA)	Osteófitos		Enteseófitos		Esclerose osso subcondral		Quistos	Erosão	Mineralização intra-articular		Estreitamento do espaço articular	Total (geral)	
		D	E	D	E	D	E			D	E		D	E
1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1
2	1	1	0	0	0	0	1	0	0	1	3	0	2	2
3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	1
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	1	0	2	0	0	0	0	0	0	2	1	0	1	2
7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	2
9	1	2	0	3	0	0	0	0	0	0	1	0	2	1
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
13	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1
14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1

Foi calculada a prevalência de sinais radiográficos de OA, na população em estudo, para as articulações coxofemorais e joelhos. Em 28 articulações coxofemorais avaliadas, 25 apresentavam sinais radiográficos compatíveis com OA. A prevalência de sinais radiográficos de OA nas articulações coxofemorais é de 89,3%. Verificou-se um envolvimento unilateral nas articulações de 7,14% dos participantes no estudo e bilateral nas articulações de 85,71%. Em 30 articulações do joelho avaliadas, 13 apresentavam sinais radiográficos compatíveis com OA. A prevalência de sinais radiográficos de OA nas articulações do joelho é de 43,3%. No caso do joelho, verificou-se um envolvimento unilateral em 33,33% dos participantes em estudo e bilateral em 26,67%.

Os resultados obtidos para a relação entre as atividades avaliadas e as lesões encontradas nas articulações coxofemorais direitas encontram-se descritos na tabela 9. Nas

articulações coxofemorais direitas não aparenta existir correlação entre nenhuma das lesões e atividades avaliadas.

Tabela 9: Coeficiente de *Spearman* para as articulações coxofemorais direitas.

* correlação com $p < 0,05$; ** correlação com $p < 0,01$

Coeficiente de Spearman - Articulações coxofemorais direitas						
	Osteófitos	Esclerose do osso subcondral	Quistos	Estreitamento do espaço articular	Mineralização dos tecidos moles	Total
Deitar	0	0	0	0	0	0
Correr	0,453	-0,075	0	0,180	0	0,441
Arranhar	0,295	-0,204	0	0,326	0	0,300
Saltar	0,468	-0,105	0	0,137	0	0,457
Conforto a dormir	0	0	0	0	0	0
Brincar	0,317	-0,381	0	-0,004	0	0,300
Piso escorregadio	0	0	0	0	0	0
Grooming	-0,111	-0,204	0	-0,204	0	-0,150
Levantar depois de repouso	-0,111	-0,204	0	-0,204	0	-0,150
Uso da caixa de areia	0	0	0	0	0	0
Urinar ou defecar	0	0	0	0	0	0
Postura	0	0	0	0	0	0
Conforto	0,042	0,255	0	0,139	0	0,427
Atividade	-0,189	-0,464	0	-0,162	0	-0,256
Atitude	-0,393	-0,383	0	-0,383	0	-0,470
Apetite	0,157	-0,299	0	0,117	0	0,133

Os resultados obtidos para a relação entre as atividades avaliadas e as lesões encontradas nas articulações coxofemorais esquerdas encontram-se descritos na tabela 10. Quanto às articulações coxofemorais esquerdas, verificou-se apenas uma correlação positiva entre a classificação total das articulações coxofemorais esquerdas e a atividade saltar ($Rho_s = 0,458$ ($p = 0,010$)).

Tabela 10: Coeficiente de Spearman para as articulações coxofemorais esquerdas.

* correlação com $p < 0,05$; ** correlação com $p < 0,01$

Coeficiente de Spearman - Articulações coxofemorais esquerdas						
	Osteófitos	Esclerose do osso subcondral	Quistos	Estreitamento do espaço articular	Mineralização dos tecidos moles	Total
Deitar	0	0	0	0	0	0
Correr	0,524	-0,075	0	0,132	0	0,459
Arranhar	0,232	-0,224	0	0,453	0	0,204
Saltar	0,522	-0,108	0	0,085	0	0,458*
Conforto a dormir	0	0	0	0	0	0
Brincar	0,434	-0,181	0	0,017	0	0,381
Piso escorregadio	0	0	0	0	0	0
Grooming	0,232	0,186	0	-0,264	0	0,204
Levantar depois de repouso	0,232	0,186	0	-0,264	0	0,204
Uso da caixa de areia	0	0	0	0	0	0
Urinar ou defecar	0	0	0	0	0	0
Postura	0	0	0	0	0	0
Conforto	0,132	0,191	0	0,323	0	0,162
Atividade	0,132	-0,170	0	-0,194	0	0,046
Atitude	0	0,140	0	-0,497	0	-0,077
Apetite	0,341	-0,049	0	0,176	0	0,299

Os resultados obtidos para a relação entre as atividades avaliadas e as lesões encontradas nos joelhos direitos encontram-se descritos na tabela 11. Relativamente às articulações do joelho, à direita verificou-se uma correlação positiva entre a presença de osteófitos e as atividades deitar ($Rho_s=0,732$ ($p=0,002$)); arranhar ($Rho_s= 1$ ($p= 0$)); saltar ($Rho_s = 0,651$ ($p=0,009$)); correr ($Rho_s= 0,705$ ($p=0,005$)); conforto a dormir ($Rho_s= 0,732$ ($p=0,002$)); brincar ($Rho_s = 0,694$ ($p=0,004$)); uso da caixa de areia ($Rho_s= 0,732$ ($p= 0,002$)); urinar ou defecar ($Rho_s= 0,732$ ($p= 0,002$)) e postura ($Rho_s= 0,732$ ($p = 0,002$)). Verificou-se também uma correlação positiva entre a presença de enteseófitos e as atividades deitar ($Rho_s=0,732$ ($p=0,002$)); saltar ($Rho_s= 0,524$ ($p= 0,045$)); correr ($Rho_s= 0,579$ ($p=(0,024)$)); conforto a dormir ($Rho_s= 0,732$ ($p= 0,002$)); uso da caixa de areia ($Rho_s= 0,732$ ($p= 0,002$)); urinar ou defecar ($Rho_s= 0,732$ ($p= 0,002$)); postura ($Rho_s=0,732$ ($p= 0,002$)) e conforto ($Rho_s=0,637$ ($p= 0,011$)). A presença de mineralização intra-articular apresentou uma correlação positiva com as

atividades saltar ($Rho_s= 0,590$ ($p= 0,021$)) e correr ($Rho_s=0,659$ ($p= 0,008$)). Para o score total das articulações do joelho à direita, verificou-se a presença de correlações positivas com as atividades deitar ($Rho_s= 0,518$ ($p= 0,048$); arranhar ($Rho_s= 0,758$ ($p= 0,001$)); saltar ($Rho_s= 0,598$ ($p= 0,019$); correr ($Rho_s= 0,662$ ($p= 0,007$)); conforto a dormir ($Rho_s= 0,518$ ($p= 0,048$)); brincar ($Rho_s= 0,721$ ($p= 0,002$)); *grooming* ($Rho_s= 0,649$ ($p= 0,009$)); levantar depois de repouso ($Rho_s= 0,649$ ($p= 0,009$)); uso da caixa de areia ($Rho_s= 0,518$ ($p= 0,048$)); urinar ou defecar ($Rho_s= 0,518$ ($p=0,48$)); postura ($Rho_s= 0,518$ ($p=0,048$)) e atividade no geral ($Rho_s= 0,569$ ($p= 0,027$)).

Tabela 11: Coeficiente de Spearman para os joelhos direitos.

* correlação com $p<0,05$; ** correlação com $p<0,01$

Coeficiente de Spearman – Articulações joelhos direitos								
	Osteófitos	Enteseófitos	Esclerose do osso subcondral	Quistos	Erosão	Estreitamento do espaço articular	Mineralização intra-articular	Total
Deitar	0,732**	0,732**	0	0	0	0	0,133	0,518*
Correr	0,705**	0,579*	0	0	0	0	0,659**	0,662**
Arranhar	1**	0,5000	0	0	-0,153	0	0,229	0,758**
Saltar	0,651**	0,524*	0	0	-0,22	0	0,590*	0,598*
Conforto a dormir	0,732**	0,732**	0	0	-0,105	0	-0,133	0,518*
Brincar	0,694**	0,203	0	0	-0,234	0	0,512	0,721**
Piso escorregadio	0	0	0	0	0	0	0	0
Grooming	0,500	0,500	0	0	-0,153	0	0,320	0,649**
Levantar depois de repouso	0,500	0,500	0	0	-0,153	0	0,320	0,649**
Uso da caixa de areia	0,732**	0,732**	0	0	-0,1048	0	-0,133	0,518*
Urinar ou defecar	0,732**	0,732**	0	0	-0,1048	0	-0,133	0,518*
Postura	0,732**	0,732**	0	0	-0,1048	0	-0,133	0,518*
Conforto	0,280	0,637*	0	0	-0,274	0	-0,045	0,032
Atividade	0,553	0,166	0	0	0,139	0	0,375	0,569*
Atitude	0,236	0,236	0	0	0,207	0	-0,300	0,022
Apetite	0,418	-0,153	0	0	-0,153	0	0,290	0,295

Os resultados obtidos para a relação entre as atividades avaliadas e as lesões encontradas nos joelhos esquerdos encontram-se descritos na tabela 12. Quanto às articulações do joelho à esquerda verificou-se uma correlação positiva entre a presença de osteófitos e as atividades *grooming* ($Rho_s= 0,627$ ($p= 0,012$)) e levantar depois de repouso ($Rho_s= 0,627$ ($p=0,012$)). A presença de enteseófitos e atividade no geral ($Rho_s= 0,555$ ($p= 0,032$)) e a atitude ($Rho_s= 0,650$ ($p= 0,009$)). Também a alteração esclerose do osso subcondral demonstrou correlações positivas com as atividades arranhar ($Rho_s= 0,627$

($p=0,012$)), brincar ($Rho_s= 0,559$ ($p=0,030$)) e o apetite ($Rho_s= 0,732$ ($p=0,002$)). A presença de mineralização intra-articular apresentou correlações positivas com a atividade no geral ($Rho_s= 0,608$ ($p= 0,016$)). A classificação total para as articulações do joelho à esquerda apresentou uma correlação positiva com a atividade no geral ($Rho_s= 0,738$ ($p= 0,002$)).

Tabela 12: Coeficiente de Spearman para os joelhos esquerdos.

* correlação com $p<0,05$; ** correlação com $p<0,01$

Coeficiente de Spearman – Articulações joelhos esquerdos								
	Osteófitos	Enteseófitos	Esclerose do osso subcondral	Quistos	Erosão	Estreitamento do espaço articular	Mineralização intra-articular	Total
Deitar	0,071	-0,105	0,071	0	0	0	0,169	0,100
Correr	0,296	-0,272	0,482	0	0	0	0,233	0,400
Arranhar	-0,105	-0,153	0,627*	0	-0,153	0	0,455	0,350
Saltar	0,259	-0,272	0,445	0	-0,272	0	0,177	0,324
Conforto a dormir	-0,071	-0,105	-0,071	0	-0,105	0	0,169	0,100
Brincar	0,399	-0,234	0,559	0	-0,234	0	0,353	0,371
Piso escorregadio	0	0	-0,104561	0	0	0	0	0
Grooming	0,627*	-0,153	-0,105	0	-0,153	0	0,247	0,350
Levantar depois de repouso	0,627*	-0,153	-0,105	0	-0,153	0	0,247	0,350
Uso da caixa de areia	-0,071	-0,105	-0,071	0	-0,105	0	0,169	0,100
Urinar ou defecar	-0,071	-0,105	-0,071	0	-0,105	0	0,169	0,100
Postura	-0,071	-0,105	-0,071	0	-0,105	0	0,169	0,100
Conforto	-0,187	-0,274	-0,187	0	-0,274	0	-0,201	-0,128
Atividade	0,378	0,555*	0,378	0	0,139	0	0,608*	0,738**
Atitude	-0,161	0,650**	-0,161	0	0,207	0	0,133	0,169
Apetite	-0,105	0,384	0,732**	0	-0,153	0	0,485	0,379

V. Discussão dos resultados

Uma das principais limitações deste estudo é o reduzido número de participantes, comparativamente a estudos semelhantes (Clarke e Bennett, 2006; Lascelles *et al*, 2010a; Slingerland *et al*, 2011). Para a realização deste estudo foram contactados cerca de 40 participantes que preenchiam os requisitos necessários. Apenas 18 tutores aceitaram participar com os seus felinos e desses 18, três não foram incluídos por apresentarem agressividade sendo impossível a sua manipulação e consequente realização da avaliação radiológica. No geral, os 15 participantes foram também pouco cooperativos, como tal as incidências radiográficas foram reduzidas ao mínimo. Nem sempre foi possível obter imagens radiográficas com alinhamento desejado e a falta de cooperação dos participantes, em alguns casos, impossibilitou a repetição das mesmas. Idealmente os pacientes deveriam ser sedados para a

realização de um exame radiológico mais preciso e completo. Neste caso, a sedação não foi considerada uma opção uma vez que implicaria custos acrescidos ao hospital, não só pelos fármacos utilizados, mas também devido à necessidade de realizar um exame físico e analítico mais completo aos pacientes antes de realizar a sedação. Além disso, muitos tutores não estariam dispostos a participar no estudo se este implicasse sedação e os respetivos riscos associados.

Neste estudo foi calculada a prevalência radiográfica de sinais de OA para ambas as articulações estudadas em 15 felinos com mais de 8 anos de idade. Do total de participantes, 89,3% apresenta sinais radiográficos compatíveis com OA nas articulações coxofemorais e 43,3% no joelho. Estes valores de prevalência são consistentes com os valores obtidos em outros estudos prospetivos. Lascelles *et al* (2010a) determinou uma prevalência radiográfica de DDA de 91% em pelo menos uma articulação do esqueleto apendicular numa população de 100 felinos. Slingerland *et al* (2011) determinou uma prevalência radiográfica de OA em pelo menos uma articulação do esqueleto apendicular em 61% da população felina em estudo. Em dois estudos retrospectivos as prevalências relatadas são de 16,5% (Clarke *et al*, 2005) e de 22% (Godfrey, 2005). Os valores são significativamente mais baixos que os obtidos neste estudo e em outros prospetivos, o que pode estar associado a diferenças no tipo de estudo realizado.

Estes resultados são também indicativos de que as articulações em estudo apresentam, de facto, frequentemente sinais de OA, sendo que na articulação coxofemoral são encontrados com mais frequência sinais compatíveis com OA comparativamente ao joelho. A articulação coxofemoral foi também relatada como sendo a articulação que mais frequentemente apresentou sinais radiográficos de OA em vários estudos (Clarke *et al*, 2005; Clarke *et al*, 2006; Lascelles *et al*, 2007; Lascelles *et al*, 2010a; Slingerland *et al*, 2011).

Relativamente aos valores obtidos de envolvimento bilateral das articulações, também em outros estudos foram relatados valores na mesma ordem de grandeza de envolvimento bilateral das articulações, nomeadamente 73% por Godfrey (2005), 25% relatados por Clarke e Bennett (2006) e Slingerland *et al* (2011).

Também em concordância com outros estudos, as lesões encontradas com mais frequência na articulação coxofemoral foram osteófitos, seguidos de esclerose do osso subcondral e estreitamento do espaço articular (Clarke *et al*, 2005; Lascelles *et al*, 2012a). No joelho, a lesão identificada com mais frequência foi mineralização do espaço intra-articular, seguida de enteseófitos e osteófitos. Clarke *et al* (2005) refere os osteófitos como sendo lesões frequentes, estando presentes em 65,3% das articulações avaliadas. No mesmo estudo conduzido por Clarke *et al* (2005) também a mineralização intra-articular e os enteseófitos se mostraram lesões frequentes no joelho.

No geral, o resultado total obtido na classificação das diferentes articulações foi baixo. Também Hardie *et al* (2002), Clarke *et al* (2005) e Lascelles *et al* (2010a) relatam scores totais baixos na classificação da grande maioria das articulações, com exceção à articulação umeroradioulnar, que é relatada de forma transversal em diversos estudos como sendo a articulação com lesões mais graves (Hardie *et al*, 2002; Clarke *et al*, 2005; Godfrey *et al*, 2005; Lascelles *et al*, 2010a).

É importante ter em consideração que, uma vez que foi estudada uma população de felinos reduzida, podem existir vieses associados aos valores referidos anteriormente. A população de felinos em estudo pertence a uma região geográfica relativamente restrita, como tal podem existir diferenças comparativamente a outras regiões, associadas ao ambiente ou genética. Outros fatores que podem estar associados a vieses são o tipo de alimentação, os cuidados veterinários e estilo de vida. Não foi possível determinar a associação entre a presença de lesões e a condição corporal, sexo, raça e idade também devido ao reduzido número de participantes. Relativamente à classificação de lesões, é sempre importante ter em consideração que um tipo de lesão pode ser mais indicativo de patologia articular que outro e, como tal ter um peso diferente na classificação total da articulação. Estas diferenças podem também estar associadas a vieses.

Quanto às informações recolhidas nos questionários, a maioria dos tutores (11 em 15 tutores) consideraram o seu gato menos ativo. As atividades que foram classificadas pelos tutores como sendo as que os seus felinos apresentavam mais dificuldades em realizar foram, em primeiro lugar correr e saltar, seguidos de brincar. Em último lugar arranhar objetos, *grooming* e levantar depois do repouso. Em diversos estudos estas atividades foram também referidas pelos tutores como sendo as que os seus felinos desempenhavam com mais dificuldade. Zamprogo *et al* (2010) refere que as atividades: andar, saltar, correr, subir e descer escadas, brincar, levantar depois de repouso e *grooming* são as mais reportadas pelos tutores, nas quais os seus felinos demonstram maiores dificuldades a desempenhar. Klinck *et al* (2012) refere as atividades saltar, subir e descer escadas, uso da caixa de areia, *grooming* e arranhar objetos com sendo as de maior grau de dificuldade de execução pelos felinos. Gruen *et al* (2015) refere também as atividades saltar, subir e descer escadas e correr como as mais frequentemente reportadas. Bennett e Morton (2009) referem as alterações no *grooming* como sendo a mais prevalente.

Os parâmetros conforto, postura, apetite, atividade no geral e atitude, foram avaliados pelos tutores sob a forma de questões de escolha múltipla. Com base nesses parâmetros 12 felinos foram classificados como não apresentando desconforto ou dor, dois felinos como apresentando desconforto ou dor ligeira e um felino como apresentando desconforto ou dor moderada. Também parâmetros como redução da atividade no geral, diminuição do apetite, diminuição da interação com os tutores ou outros animais, alterações do humor e atitude são

referidos por vários autores como estando associados à presença de dor e por isso são também frequentemente reportados pelos tutores (Bennett e Morton, 2009; Zamprogo *et al*, 2010; Benito *et al* 2012; Klinck *et al* 2012; Gruen *et al*, 2015). A maior parte dos felinos foram classificados como não apresentando desconforto ou dor ligeira embora a maioria apresente lesões radiográficas compatíveis com OA. Existe portanto uma incoerência entre achados radiográficos e as informações recolhidas nesta secção do questionário. Os parâmetros atitude, apetite, conforto, postura, atividade no geral, são de facto importantes na determinação da presença de dor em felinos e devem ser incluídos no questionário. Esta incoerência de resultados pode ser indicativa de uma necessidade de melhorar a forma como as questões são colocadas e até mesmo o conteúdo das questões.

A análise estatística, por meio do teste da correlação de *Spearman*, permitiu identificar a correlação entre a presença de lesões e as atividades nas diferentes articulações. Na articulação coxofemoral verificou-se apenas uma correlação entre a atividade saltar e a classificação total da articulações. No caso dos joelhos direitos verificou-se para a atividade arranhar uma correlação forte com a presença de osteófitos. Para a atividade correr verificou-se uma correlação forte com a presença de osteófitos e mineralização intra-articular; e moderada com a presença de enteseófitos e classificação total da articulação. Para a atividade saltar determinou-se uma correlação forte com a presença de osteófitos e moderada com a presença de enteseófitos, classificação total da articulação e mineralização intra-articular. No caso do comportamento deitar foi determinada uma correlação forte com a presença de osteófitos e enteseófitos. No conforto a dormir determinou-se uma correlação forte com a presença de osteófitos, enteseófitos e moderada com a classificação total da articulação. Na atividade brincar determinou-se a existência de correlações fortes com a presença de osteófitos e com a classificação total da articulação. No caso do *grooming* e levantar depois do repouso, as correlações existentes são ambas moderadas associadas à classificação total da articulação. Para as atividades uso da caixa de areia e postura, verificaram-se correlações fortes com a presença de osteófitos e enteseófitos e moderadas com a classificação total da articulação. Para os comportamentos urina e defecar verificou-se a existência de correlações positivas fortes na presença de osteófitos e enteseófitos. Para o conforto no geral verificou-se uma correlação moderada com a presença de enteseófitos, e para a atividade no geral uma correlação, também moderada, com a classificação total da articulação. Relativamente aos joelhos esquerdos, foram determinadas correlações moderada para a atividade arranhar e a presença de esclerose do osso subcondral. No caso do *grooming* e levantar depois do repouso, determinou-se uma correlação moderada com a presença de osteófitos. A atividade no geral apresentou correlação moderada com a presença de mineralização intra-articular e enteseófitos e forte com a classificação total da articulação. A atitude apresentou uma correlação forte com a presença de enteseófitos e o apetite uma correlação forte com esclerose do osso subcondral e com a classificação total da articulação.

Embora as articulações coxofemorais apresentem uma maior prevalência de lesões radiográficas compatíveis com OA, são as articulações onde se verificam um menor número de correlações entre atividades e lesões. Este baixo número de correlações poderá ser indicativo de que ou as lesões ou as atividades avaliadas não serão as mais adequadas às articulações coxofemorais. Por outro lado, foram determinadas em grande número correlações moderadas a fortes o joelho, embora se trate da articulação com menor prevalência radiográfica de OA. Em suma, as atividades arranhar, saltar, conforto a dormir, brincar, grooming, levantar depois do repouso, uso da caixa de areia, urinar ou defecar, postura, conforto, atividade no geral, atitude e apetite apresentaram correlações positivas com as lesões osteófitos, enteseófitos, mineralização intra-articular e esclerose do osso subcondral nos joelhos.

A existência de correlações positivas entre atividades e a presença de determinadas lesões indicativas de OA, permite direcionar as questões realizadas aos tutores e assim atingir uma maior precisão no diagnóstico. Embora neste estudo a população de felinos seja consideravelmente pequena, foi possível determinar algumas lesões atividades que podem ser potencialmente úteis no diagnóstico o mais precoce de OA em felinos, por meio da realização de questionários aos tutores.

VI. Conclusão

A OA é uma doença frequente em felinos, atingindo prevalências elevadas principalmente na população geriátrica. A OA é muitas vezes sub-diagnosticada uma vez que o exame físico pode não ser conclusivo e na avaliação radiográfica, a gravidade das lesões identificadas nem sempre está correlacionada de forma direta com a expressão de dor ou com o comprometimento funcional. Também o facto de os tutores associarem a diminuição da atividade e algumas alterações comportamentais do gato geriátrico ao processo natural de envelhecimento, e como tal, não relatarem tais alterações na consulta, contribui para que se trate de uma doença frequentemente sub-diagnosticada com penalizações graves para a qualidade de vida dos gatos.

Uma visita ao médico veterinário pode ser extremamente *stressante* para os felinos. Muitas vezes, face ao *stress* experienciado, os gatos tendem a esconder os comportamentos relacionados com a presença de dor durante a consulta. Também a postura de “paralisados” é muitas vezes adotada pelos felinos quando se encontram em *stress*, o que torna ainda mais exigente a avaliação de dor crónica (Monteiro e Steagall, 2019). Pelos motivos referidos anteriormente, a inclusão de questionários na consulta do gato geriátrico é um importante meio auxiliar na identificação de dor crónica associada a OA. Um estudo refere que a maioria dos tutores considerou difícil responder a questões diretamente relacionadas com a presença de dor nos seus gatos, no entanto consideraram fácil responder a questões relacionadas com o

grau de atividade dos mesmos (Zamprogo *et al*, 2010). Os questionários são métodos não invasivos e, quando constituídos por questões relacionadas com diversas atividades e comportamentos, permitem uma maior precisão no diagnóstico. Para garantir a validade de um questionário é necessário avaliar a sensibilidade e especificidade dos sinais clínicos descritos no mesmo.

Na maioria dos casos, as alterações relatadas pelos tutores permitem o diagnóstico de OA. Klinck *et al* (2012), refere que os tutores contribuem de forma decisiva para o diagnóstico dado que aproximadamente 48% dos casos de OA em estudo foram diagnosticados com base nas alterações reportadas pelos tutores e que em 33 dos casos foram confirmados com imagens radiográficas. Não só o diagnóstico, mas também a evolução terapêutica depende em grande parte das observações dos tutores (Lascelles *et al*, 2007; Zamprogo *et al*, 2010; Klinck *et al* 2012; Monteiro e Steagall, 2019) sendo por isso a realização de questionários um instrumento útil na monitorização terapêutica da OA em felinos.

Com o aumento da esperança média de vida dos felinos, também se verifica um aumento da prevalência de condições associadas a dor crónica. A dor crónica é responsável pela diminuição da qualidade de vida em pacientes felinos bem como a diminuição da ligação tutor-gato. A dor crónica instala-se de forma progressiva, sendo as alterações comportamentais subtis e por isso apenas detetadas pelos tutores em ambiente doméstico (Monteiro e Steagall, 2019). Como tal, diagnóstico de dor crónica pode ser desafiante não só devido aos diferentes mecanismos associados ao desencadeamento de dor, mas também às particularidades do paciente felino. O uso de questionários direcionados aos tutores permite não só auxiliar o diagnóstico de dor crónica associada a OA mas também avaliar a evolução depois de implementação de uma terapêutica. O fato de envolver diretamente os tutores contribui de forma extremamente positiva na relação animal/tutor e tutor/médico veterinário, reforçando a confiança mútua.

VII. Bibliografia

Abercromby, R., Innes, J.L., May, C. (2006) Arthritis. In *BSAVA Manual of Canine and Feline Musculoskeletal Disorders* 1ªed. Houlton, J.E:F., Cook, J.L., Innes, J.F., Langley-Hobbs, S.J.,BSAVA, England, 10 0 905214 80 3, pp. 81-109.

Addison ES & Clements D (2017) Repeatability of quantitative sensory testing in healthy cats in a clinical setting with comparison to cats with osteoarthritis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 1-9.

Adrian D, Papich M, Baynes R, Murrel J, & Lascelles BD (2017) Chronic maladaptive pain in cats: A review of current and future drug treatment options. *The Veterinary Journal*, 230: 52–61.

- Adrian DE, Rishi M, Scherk M & Lascelles BD (2018) Prescribing practices of veterinarians in the treatment of chronic musculoskeletal pain in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 1-12.
- Alderman D & Alexander RW (2011) Advances in Stem Cell Therapy: Application to Veterinary Medicine. *Today's Veterinary Practice*, 23-32.
- Allan G & Davies S (2018) Radiographic signs of joint disease in dogs and cats. In *Textbook of veterinary diagnostic radiology 7th ed.* Thrall, D.E., Elsevier, USA, 978-0-323-48247-9, pp. 403-433.
- Allan GS (2000) Radiographic Features of Feline Joint Diseases. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 30, (2): 281–302.
- Ashwell M, Freire M, O'Nan AT, Benito J, Hash J, McCulloch RS, & Lascelles, BD (2019) Characterization of gene expression in naturally occurring feline degenerative joint disease-associated pain. *The Veterinary Journal*, 243: 42–47.
- Beale BS (2005) Orthopedic Problems in Geriatric Dogs and Cats. *Vet Clin Small Anim*, 35: 655–74.
- Beale BS (2004) Use of nutraceuticals and chondroprotectants in osteoarthritic dogs and cats. *Vet Clin Small Anim*, 34: 271–89.
- Bellows J, Center S, Daristotle L, Estrada AH, Flickinger EA, Horwitz D, Lascelles BD, Lepine A, Perea S, Scherk M & Shoveller AK (2016) Aging in cats: Common physical and functional changes. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18: 533–50.
- Bellows J, Center S, Daristotle L, Estrada AH, Flickinger EA, Horwitz D, Lascelles BD, Lepine A, Perea S, Scherk M & Shoveller AK (2016) Evaluating aging in cats: How to determine what is healthy and what is disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18: 551-70.
- Benito J, Gruen ME, Thomson A, Simpson W, & Lascelles BD (2012) Owner-assessed indices of quality of life in cats and the relationship to the presence of degenerative joint disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14 (12): 863–70.
- Benito J, DePuy V, Hardie EM, Zamprogno H, Thomson A, Simpson W, Roe S, Hansen BD &

- Lascelles BD (2013) Reliability and discriminatory testing of a client-based metrology instrument, feline musculoskeletal pain index (FMPI) for the evaluation of degenerative joint disease-associated pain in cats. *The Veterinary Journal*, 196: 368–73.
- Bennett D & Morton C (2009) A study of owner observed behavioural and lifestyle changes in cats with musculoskeletal disease before and after analgesic therapy. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11: 997–1005.
- Bennett D, Ariffin SMZ & Johnston P (2012a) Osteoarthritis In The Cat 1. How common is it and how easy to recognize? *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14: 65–75.
- Bennett D, Ariffin SMZ & Johnston P (2012b) Osteoarthritis in The Cat 2. How should it be managed and treated?. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14: 76–84.
- Bennett PC, Rutter NJ, Woodhead JK & Howell TJ (2017) Assessment of domestic cat personality, as perceived by 416 owners, suggests six dimensions. Doi 10.1016/j.beproc.2017.02.020
- Bockstahler B & Levine D (2012) Physical Therapy and Rehabilitation. In *Nursing the Feline Patient* 1sted. Schmelzter, Linda E., Norsworthy, Gary D., Wiley-Blackwell, EUA, 978-0-470-95901-5, pp. 138-144.
- Brondani JT, Mama KR, Luna SPL, Wright BD, Niyom S, Ambrosio J, Vogel PR & Padovani CR (2013) Validation of the English version of the UNESP-Botucatu multidimensional composite pain scale for assessing postoperative pain in cats. *BMC Veterinary research*, 9: 1-15
- Budsberg SC (2015) Orthopedic Patients. In *Veterinary Anesthesia and Analgesia* 5thed. Grimm, K.A., Lamont, L.A., Tranquilli, W.J., Greene, S.A. & Robertson, S.A., Wiley-Blackwell, EUA, 978-1-118-52623-1, pp. 1004-1015.
- Burns KM (2014) Preventive Care for Geriatric Patients. *Clinician's Brief*, 13–14.
- Chandler MSC, Lund EM, Khanna C, Naramore R, Patel A & Day MJ (2017) Obesity and Associated Comorbidities in People and Companion Animals: A One Health Perspective. *J. Comp. Path*, 156: 296–309.
- Clarke SP & Bennett D (2006) Feline osteoarthritis: a prospective study of 28 cases. *Journal of Small Animal Practice*, 47: 439–45.

- Clarke SP, Mellor D, Clements ND, Gemmill T, Farrell M, Carmichael S & Bennett D (2005) Prevalence of radiographic signs of degenerative joint disease in a hospital population of cats. *The Veterinary Record*, 157: 793–99..
- Corbee RJ, Barnier MMC, Lest CHA & Hazewinkel HAW (2012) The effect of dietary long-chain omega-3 fatty acid supplementation on owner's perception of behaviour and locomotion in cats with naturally occurring osteoarthritis. DOI: 10.1111/j.1439-0396.2012.01329.x
- Comblain F, Serisier S, Barthelemy N, Balligand N & Henrotin Y (2015) Review of dietary supplements for the management of osteoarthritis in dogs in studies from 2004 to 2014. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 39: 1-15.
- Cunningham C, Weathington BL & Pittenger DJ (2013) *Understanding and Conducting Research in the Health Sciences*, Wiley, New Jersey, EUA, 978-1-118-51494-8, pp. 279.
- Downing R (2011) The Role of Physical Medicine and Rehabilitation for Patients in Palliative and Hospice Care. *Vet Clin Small Anim*, 41: 591–608.
- Epstein ME (2014) Managing Chronic Pain in Dogs & Cats Part 2: The Best of the Rest in the Management of Osteoarthritis. *Today's Veterinary Practice*, 4:26–30.
- Erace J (2013) Degenerative joint disease in cats. *Veterinary Technician*, 1–5.
- Freeman LM, Rodenberg C, Narayanan A, Olding MA, Koochaki PE (2016) Development and initial validation of the Cat Health and Wellbeing (CHEW) Questionnaire: a generic health-related quality of life instrument for cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18: 689-701.
- Freire M, Brown J, Robertson ID, Pease AP, Hash J, Hunter S, Simpson W, Sumrell AT & Lascelles BD (2010) Meniscal Mineralization in Domestic Cats. *Veterinary Surgery*, 39: 545–52.
- Gao X, Lee J, Malladi S, Melendez L, Lascelles BD & Al-Murrani S (2013) Feline degenerative joint disease: a genomic and proteomic approach. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15 (6): 466–77.
- Gearing DP, Huebner M, Virtue ER, Knight K, Hansen P, Lascelles BD, Gearing RP & Drew AC

- (2016) In Vitro and In Vivo Characterization of a Fully Felinized Therapeutic Anti-Nerve Growth Factor Monoclonal Antibody for the Treatment of Pain in Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30: 1129–37.
- German AJ, Ryan VH, German AC, Wood IS & Trayhurn P (2010) Obesity, its associated disorders and the role of inflammatory adipokines in companion animals. *The veterinary journal*, 185: 4–9.
- Giraudel JM , King JN, Jeunesse EC, Lees P & Toutain P-L (2009a) Use of a pharmacokinetic pharmacodynamic approach in the cat to determine a dosage regimen for the COX-2 selective drug robenacoxib. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 32: 18–30.
- Giraudel JM, Toutain P-L, King JN & Lees P (2009b) Differential inhibition of cyclooxygenase isoenzymes in the cat by the NSAID robenacoxib. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 32: 31–40.
- Godfrey DR (2005) Osteoarthritis in cats: a retrospective radiological study. *Journal of Small Animal Practice*, 46: 425–29.
- Goldberg ME (2017) A look at chronic pain in cats. *Veterinary Nursing Journal*, 32(3): 67-77.
- Gowan RA, Lingard AE, Johnston L, Stansen W, Brown SA & Malik R (2011) Retrospective case-control study of the effects of long-term dosing with meloxicam on renal function in aged cats with degenerative joint disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 13: 752–61.
- Grubb T (2010a) Chronic Neuropathic Pain in Veterinary Patients. *Topics in Companion Animal Medicine*, 25 (1): 45–52.
- Grubb T (2010b) What Do We Really Know About the Drugs We Use to Treat Chronic Pain?. *Topics in Companion Animal Medicine*, 25 (1): 10–19.
- Gruen ME, Dorman SC, Lascelles BD (2017c) Caregiver placebo effect in analgesic clinical trials for painful cats with naturally occurring degenerative joint disease. Doi: 10.1133/vr.104168.
- Gruen ME, Thomson A, Griffith EH, Paradise H, Gearing DP & Lascelles BD (2016) A Feline-Specific Anti-Nerve Growth Factor Antibody Improves Mobility in Cats with

- Degenerative Joint Disease–Associated Pain: A Pilot Proof of Concept Study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30: 1138–48.
- Gruen ME, Griffith EH, Thomson A, Simpson W & Lascelles BD (2015) Criterion Validation Testing of Clinical Metrology Instruments for Measuring Degenerative Joint Disease Associated Mobility Impairment in Cats. *PLoS ONE*, 10 (7): 1–22.
- Gruen ME, Griffith EH, Thomson A, Simpson W & Lascelles BD (2014) Detection of Clinically Relevant Pain Relief in Cats with Degenerative Joint Disease Associated Pain. *J Vet Intern Med*, 28: 346-350
- Gruen ME, Messenger KM, Thomson A, Griffith EH, Aldrich LA, Vaden S & Lascelles BD (2017a) Evaluation of serum cytokines in cats with and without degenerative joint disease and associated pain. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 183: 49–59.
- Gruen ME, Alfaro-Córdoba M, Thomson A, Worth A, Staicu A-M & Lascelles BD (2017b) The Use of Functional Data Analysis to Evaluate Activity in a Spontaneous Model of Degenerative Joint Disease Associated Pain in Cats. *PLoS ONE*, 12 (1): 1–23.
- Guillot M, Chartrand G, Chav R, Rousseau J, Beaudoin J-F, Martel-Pelletier J, Pelletier J-P, Lecomte R, Guise J & Troncy E (2015) [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography of the cat brain: A feasibility study to investigate osteoarthritis-associated pain. *The Veterinary Journal*, 204: 299–303.
- Guillot M, Moreau M, Pelletier JM, Pelletier J-P & Troncy E (2013) Characterization of osteoarthritis in cats and meloxicam efficacy using objective chronic pain evaluation tools. *The Veterinary Journal* 196: 360–67.
- Guillot M, Moreau M, d'Anjour M-A, Martel-Pelletier J, Pelletier J-P & Troncy E (2012) Evaluation of Osteoarthritis in Cats: Novel Information from a Pilot Study. *Veterinary Surgery*, 41: 328–36.
- Guillot M, Taylor P, Rialland P, Klinck MP, Martel-Pelletier J, Pelletier J-P & Troncy E (2014) Evoked Temporal Summation in Cats to Highlight Central Sensitization Related to Osteoarthritis- Associated Chronic Pain: A Preliminary Study. *PLoS ONE* 9 (5): 1–8.
- Gunew MN, Menrath VH & Marshall RD. (2008) Long-term safety, efficacy and palatability of oral meloxicam at 0.01e0.03 mg/kg for treatment of osteoarthritic pain in cats. *Journal of*

Feline Medicine and Surgery, 10: 235–41.

Hammond G & McConnell F (2013) Radiology of the appendicular skeleton. In *BSAVA Manual of Canine and Feline Radiography and Radiology* 1sted. Holloway, Andrew e McConnell, J.Fraser, BSAVA, England, 978-1-905319-44-2, pp. 240-301.

Harasen, GLG (2005) Feline cranial cruciate rupture 17 cases and a review of the literature. *Vet Comp Orthop Traumatol*, 4: 254–57.

Hardie EM (1997) Management Of Osteoarthritis In Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 47: 945–53.

Hardie EM, Roe SC & Martin FR (2006) Radiographic Evidence of Degenerative Joint Disease in Geriatric Cats: 100 Cases (1994-1997). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 220 (5): 628–32.

Innes, J (2012) Arthritis In *Veterinary Surgery Small Animal* volume1. Tobias, K. M. & Johnston, S.A., Missouri, EUA, Elsevier, 978-1-4377-0746-5, pp.1078-1111

Jaeger G, Marcellin-Little DJ, DePuy V & Lascelles BD (2007) Validity of goniometric joint measurements in cats». *American Journal of Veterinary Research*, 68 (8): 822–26.

Johnston SA (1997) Osteoarthritis Joint Anatomy, Physiology, and Pathobiology. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 27, (4): 699–723.

Kerwin SC (2012) Orthopedic examination in the cat: Clinical tips for ruling in/out common musculoskeletal disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14: 6–12.

Kerwin SC (2010) Osteoarthritis in cats. *Topics in Companion Animal Medicine* 25 (4): 218–23.

King JN, Jung M, Maurer MP, Schmid VB, Seewald W & Lees P (2013) Effects of route of administration and feeding schedule on pharmacokinetics of robenacoxib in cats. *American Journal of Veterinary Research*, 74 (3): 465–72.

King JN, Hotz R, Reagan EL, Seewald W & Lees P (2011) Safety of oral robenacoxib in the cat». *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 35: 290–300.

King JN, King S, Budsberg SC, Lascelles BD, Bienhoff SE, Roycroft LM & Roberts E (2015) Clinical safety of robenacoxib in feline osteoarthritis: results of a randomized, blinded,

- placebo controlled clinical trial. *Journal of Feline Medicine and Surgery*: 1–11.
- Kirberger RM & McEvoy FJ (2016) BSAVA Manual of Canine and Feline Musculoskeletal Imaging. 2.^a ed., BSAVA, England, 978 1 905319 78 7.
- Klinck MP, Frank D, Guillot M & Troncy E (2012) Owner-perceived signs and veterinary diagnosis in 50 cases of feline osteoarthritis. *Can Vet J* 53 (11): 1181–86.
- Klinck MP, Gruen ME, Castillo JRE, Guillot M, Thomson T, Heit M, Lascelles BD & Troncy E (2018) Development and preliminary validity and reliability of the montreal instrument for cat arthritis testing, for use by caretaker/owner, MI-CAT(C), via a randomized clinical trial. *Applied Animal Behaviour Science*, 200: 96–105.
- Klinck MP, Monteiro BP, Lussier B, Guillot M, Moreau M, Colombe O, Steagall P, Frank D, Martel-Pelletier J, Pelletier J-P, Castillo JRE & Troncy E (2017) Refinement of the Montreal Instrument for Cat Arthritis Testing, for Use by Veterinarians: detection of naturally occurring osteoarthritis in laboratory cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 1–13.
- Klinck MP, Rialland P, Guillot M, Moreau M, Frank D & Troncy E (2015) Preliminary Validation and Reliability Testing of the Montreal Instrument for Cat Arthritis Testing, for Use by Veterinarians, in a Colony of Laboratory Cats. *Animals*, 5:1252-1267.
- KuKanich B (2013) Outpatient Oral Analgesics in Dogs and Cats Beyond Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: An Evidence-based Approach. *Vet Clin Small Anim*, 43: 1109–25.
- Laflamme DP (2005) Nutrition for Aging Cats and Dogs and the Importance of Body Condition. *Vet Clin Small Anim*, 35: 713–42.
- Laflamme D & Gunn-Moore (2014) Nutrition of Aging Cats. *Vet clin Small Anim*, 44:761-774.
- Lamont LA (2008) Adjunctive Analgesic Therapy in Veterinary Medicine. *Vet Clin Small Anim*, 38: 1187–1203.
- Langenbach APG, Giger U, Rhodes H, Gregor TP, LaFond E & Smith G (1998) Relationship between degenerative joint disease and hip joint laxity by use of distraction index and Norberg angle measurement in a group of cats. *Journal of the American Veterinary*

Medical Association, 213 (10): 1439–43.

Lascelles BD (2010) Feline Degenerative Joint Disease. *Veterinary Surgery* 39: 2–13.

Lascelles BD, Hansen BD, Roe S, DePuy V, Thomson A, Pierce CC, Smith ES & Rowinski E (2007) Evaluation of Client-Specific Outcome Measures and Activity Monitoring to Measure Pain Relief in Cats with Osteoarthritis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21: 410–16.

Lascelles BD, Hansen BD, Thomson A, Pierce CC, Boland E & Smith ES (2008) Evaluation of a digitally integrated accelerometer-based activity monitor for the measurement of activity in cats. *Veterinary Anesthesia and Analgesia*, 35: 173–83.

Lascelles BD, Brown J, Sumrell AT, Hansen BD & Freire M (2010a) Cross-Sectional Study of the Prevalence of Radiographic Degenerative Joint Disease in Domesticated Cats. *Veterinary Surgery*, 39: 535–44.

Lascelles BD, Court MH, Hardie EM & Robertson S (2007) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats: a review. *Veterinary Anesthesia and Analgesia*, 34: 228–50.

Lascelles BD & Robertson S (2010) DJD-associated pain in cats. What can we do to promote patient comfort?. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 12: 200–212.

Lascelles BD, DePuy V, Homson A, Hansen BD, Marcellin-Little DJ, V. Biourge V & Bauer JE (2010b) Evaluation of a Therapeutic Diet for Feline Degenerative Joint Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24: 487–95.

Lascelles BD, Dong Y-H, Marcellin-Little DJ, Thomson A, Wheeler SJ & Correa M (2012) Relationship of orthopedic examination, goniometric measurements, and radiographic signs of degenerative joint disease in cats. *BMC Veterinary Research*: 1–8.

Leijon A, Charles, Ley J, Corin A & Ley C (2017) Cartilage lesions in feline stifle joints – Associations with articular mineralizations and implications for osteoarthritis. *Research in Veterinary Science*, 114: 186–93.

Lenox CE & Bauer JE (2013) Potential Adverse Effects of Omega-3 Fatty Acids in Dogs and Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27: 217-226.

- Leumann A, Leonard T, Nüesch C, Horisberger M, Mündermann A & Herzog W (2019) The natural initiation and progression of osteoarthritis in the anterior cruciate ligament deficient feline knee. Doi 10.1016/j.joca.2019.01.003.
- Lorenz ND, Comerford EJ & Iff I (2012) Long-term use of gabapentin for musculoskeletal disease and trauma in three cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15 (6): 507–12.
- Lovelace KM (2012) Geriatric Care. In *Nursing the Feline Patient* 1sted. Schmelzter, Linda E., Norsworthy, Gary D., Wiley-Blackwell, EUA, 978-0-470-95901-5, pp. 24-28.
- Lund EM, Armstrong PJ, Kirk CA & Klausner JS (2005) Prevalence and Risk Factors for Obesity in Adult Cats from Private US Veterinary Practices. *Intern J Appl Res Vet Med*, 3 (2): 88–96.
- Markoski MM (2016) Advances in the use of stem cells in veterinary medicine: from basic research to clinical practice. Doi: 10.1155/2016/4516920.
- Mathews K, Peter P, Lascelles BD, Nolan A, Robertson S, Steagall P, Wright B, Yamashita KK (2014) WSAVA Guidelines for recognition, assessment and treatment of pain. *Journal of Small Animal Practice* 55: 1-59.
- Merola I & Mills DS (2016) Behavioural Signs of Pain in Cats: An Expert Consensus. Doi 10.1371/journal.pone.0150040.
- Michel K & Scherk M (2012) From Problem to Success: Feline weight loss programs that work. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14: 327–36.
- Monteiro BP, Klinck MP, Moreau M, Guillot M, Steagall P, Edge DK, Pelletier J-P, Martel-Pelletier J, Gauvin D, Castillo JRE & Troncy E (2016) Analgesic efficacy of an oral transmucosal spray formulation of meloxicam alone or in combination with tramadol in cats with naturally occurring osteoarthritis. *Veterinary Anesthesia and Analgesia*, 43: 643–51.
- Monteiro BP, Klinck MP, Moreau M, Guillot M, Steagall PVM, Pelletier J-P, Martel-Pelletier J, Gauvin D, Castillo JRE & Troncy E (2017) Analgesic efficacy of tramadol in cats with naturally occurring osteoarthritis. *PLoS ONE*, 12(4): 1-13.

- Monteiro BP & Steagall PV (2019) Chronic pain in cats: Recent advances in clinical assessment. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 21: 601-614.
- Moreau M & Troncy E (2017) Review of fortified foods and natural medicinal products in companion animals afflicted by naturally occurring osteoarthritis. In *Nutritional Modulators of Pain in the Aging Population*. Watson, R.R. & Zibadi, S., Elsevier, EUA, 978-0-12-805186-3, pp.281-291.
- Noble CE, Wiseman-Orr LM, Scott ME, Nolan AM & Reid J (2018a) Development, initial validation and reliability testing of a web-based, generic feline health-related quality-of-life instrument, *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 1-11.
- Noble CE, Scott EM, Nolan AM & Reid J (2018b) Initial Evidence to Support the Use of a Generic Health-Related Quality of Life Instrument to Measure Chronic Pain in Cats with Osteoarthritis. *Vet Comp Orthop Traumatol* 31(S 01): A1-A6.
- Okumura M & Fujinaga T (2000) Diagnosis and treatment of joint diseases of small animals, Virbac.
- Olson EJ & Carlson CS (2017) Bones, joints, tendons and ligaments. In *Pathologic Basis of Veterinary Disease* 6thed. Zachary JF, Elsevier, EUA, 978-0-323-35775-3, pp.954-1008.
- Panchaphanpong J, Asawakarn T & Pusoonthornthum R (2011) Effects of oral administration of N-acetyl-glucosamine on plasma and urine concentrations of glycosaminoglycans in cats with idiopathic cystitis. *American Journal of Veterinary Research*, 72 (6): 843–50.
- Peacock J.L. & Peacock P.J. (2011) Oxford Handbook of Medical Statistics, Oxford University Press, Nova-Iorque, EUA, 978-0-19-955128-6, pp. 312.
- Perry K (2016) Feline hip dysplasia A challenge to recognize and treat. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18: 203–18.
- Perry K (2014) The lame cat: the challenge of degenerative joint disease. *Companion animal*, 19 (11): 582-90.
- Pittari J, Rodan I, Beekman G, Gunn-Moore D, Polzin D, Taboada J, Tuzio H & Zoran D (2009) American Association of Feline Practitioners: Senior Care Guidelines. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11: 763-778.

- Price H (2014) Feline physiotherapy. *Companion animal*, 19 (7): 374–379.
- Pypendop BH & Ilkiw JE (2007) Pharmacokinetics of tramadol, and its metabolite O-desmethyl-tramadol, in cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 31: 52–59.
- Pypendop BH, Siao KT & Ilkiw JE (2010) Thermal antinociceptive effect of orally administered gabapentin in healthy cats. *American Journal of Veterinary Research*, 71 (9): 1027–1032.
- Rausch-Derra L & Rhodes L (2016) Safety and toxicokinetic profiles associated with daily oral administration of grapiprant, a selective antagonist of the prostaglandin E2 EP4 receptor, to cats. *American Journal of Veterinary Research*, 77 (7): 688–692.
- Reid J, Nolan AM & Scott EM (2018) Measuring pain in dogs and cats using structured behavioural observation. *The Veterinary Journal*, 236: 72–79.
- Richardson DC, Shoenherr WD & Zicker S (1997) Nutritional management of osteoarthritis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 27 (4): 883–911.
- Rici R & Bevilacqua R (2012) The potential role of leptin and adiponectin in obesity: A comparative review. *The Veterinary Journal*, 191: 292–298.
- Rivière S (2007) Physiotherapy for cats and dogs applied to locomotor disorders of arthritic origin. *Veterinary Focus*, 17 (3): 32–36.
- Robertson S (2008) Managing Pain in Feline Patients. *Vet Clin Small Anim*, 38: 1267–1290.
- Robertson S (2015) Chapter 24: Cat specific considerations. In *Handbook of veterinary pain management 3rded.* Gaynor, J.S. & Muir III, W.W., Elsevier, EUA, 978-0-323-08935-7, pp. 493-516.
- Robertson S & Lascelles BD (2010) Long term pain in cats: How much do we know about this important welfare issue?. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 12: 188-199.
- Robertson SA & Taylor PM (2004) Pain management in cats- past, present and future. Part 2. Treatment of pain- clinical pharmacology. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 6: 321–333.
- Rodan I, Sundahl E, Carney H, Gagnon A-C, Heath S, Landsberg G, Seksel K & Yin S (2011)

- AAFP and ISFM Feline-Friendly Handling Guidelines. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 13: 364-75
- Rudd S (2019) How to handle a cat in chronic pain. *Feline Focus*, 5: 129–33.
- Rychel JK (2010) Diagnosis and Treatment of Osteoarthritis. *Topics in Companion Animal Medicine*, 25 (1): 20–25.
- Scarlett JM & Donoghue S (1998) Associations between body condition and disease in cats.» *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 212: 1725–31.
- Schutz K, Kei H & Fossum T (2019) Diseases of the joints. In *Small Animal Surgery* 5^{ed}. Fossum, T., Elsevier, Philadelphia, 978-0-323-44344-9, pp. 1134-1279.
- Steffey MA & Todhunter RJ (2010) Osteoarthritis. In *Mechanisms of disease in Small Animal Surgery*. 3^a ed. Bojrab, M. J. & Monnet, E., Teton NewMedia, USA, 1-59161-038-9.
- Sharp B (2012a) Feline Physiotherapy and Rehabilitation: 1. Principles and potential. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14: 622–632.
- Sharp B (2012b) Feline Physiotherapy and Rehabilitation: 2. Clinical application. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14: 633–645.
- Siao KT, Pypendop BH, Escobar A, Stanley SD & Ilkiw JE (2011) Effect of amantadine on oxymorphone-induced thermal antinociception in cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 35: 169–174.
- Slingerland LI, Hazewinkel HAW, Meji BP, Picavet P & Voorhout G (2011) Cross-sectional study of the prevalence and clinical features of osteoarthritis in 100 cats. *The Veterinary Journal*, 187: 304–309.
- Sparkes AH, Helene R, Lascelles BD, Malik R, Robertson S, Sampietro LR, Scherk M & Taylor P (2010) ISFM and AAFP consensus guidelines - long-term use of NSAIDs in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 12: 521–538.
- Stadig S, Lascelles BD & Bergh A (2015) Do cats with a cranial cruciate ligament injury and osteoarthritis demonstrate a different gait pattern and behavior compared to sound cats?. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 58: 71-79

- Sul RM , Chase D, Parkin T & Bennett D (2014) Comparison of meloxicam and a glucosamine-chondroitin supplement in management of feline osteoarthritis. *Vet Comp Orthop Traumatol*, 27: 20–26.
- Tarkosova D, Story MM, Rand JS & Svoboda M (2016) Feline obesity – prevalence, risk factors, pathogenesis, associated conditions and assessment: a review. *Veterinarni Medicina*, 61: 295–307.
- Tatlock S, Gober M, Williamson N & Arbuckle R (2017) Development and preliminary psychometric evaluation of an owner-completed measure of feline quality of life. *The Veterinary Journal*, 228: 22-32.
- Taylor PM & Robertson SA (2004) Pain management in cats: past, present and future. Part 1. The cat is unique. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 6: 313–320.
- Todhunter RJ & Johnston SA (2002) Osteoarthritis. In *Textbook of Small Animal Surgery*, vol2, 3rded. Slatter, D., Saunders, EUA, 0-7216-8607-9, pp.2208-2245.
- Vainionpää MH, Raekallio MR, Junnila JJT, Hielm-Björkman AK, Snellman MPM & Vainio OM (2012) A comparison of thermographic imaging, physical examination and modified questionnaire as an instrument to assess painful conditions in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15 (2): 124–131.
- Vandeweerd JM, Coisson C, Clegg P, Cambier C, Pierson A, Hontoir F, Saegerman C, Gustin P & Buczinski S (2012) Systematic Review of Efficacy of Nutraceuticals to Alleviate Clinical Signs of Osteoarthritis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26: 448–456.
- Villarroel A (2015) *Practical Clinical Epidemiology for the Veterinarian*, Wiley Blackwell, Iowa EUA, 987-1-118-47206-4, pp. 10.
- Watson P & Samantha L (2010) *BSAVA Manual of Canine and Feline Rehabilitation, Supportive and Palliative Care*, BSAVA, England, 978 1 905319 20 6.
- Woods S (2016a) Osteoarthritis in brief. Part 1: aetiology, pathogenesis, pain and diagnosis». *Companion animal*, 21 (8): 442–447.
- Woods (2016b) Osteoarthritis in brief. Part 2: management». *Companion animal*, 21 (9): 508–515.

Yamka RM, Friesen KG, Lowry SR & Coffman L (2006) Measurement of Arthritic and Bone Serum Metabolites in Arthritic, Non-Arthritic, and Geriatric Cats Fed Wellness Foods. *Intern J Appl Res Vet Med*, 4 (3): 265–273.

Zamprogno H, Hansen BD, Bondell HD, Sumrell AT, Simpson W, Robertson ID, Brown J, Pease AP, Roe SC, Hardie EM, Wheeler SJ, Lascelles BD (2010) Item generation and design testing of a questionnaire to assess degenerative joint disease–associated pain in cats. *American Journal of Veterinary Research*, 71 (12): 1417–1424.

ANEXOS

Classificação da atividade e comportamentos do gato geriátrico

Este questionário destina-se à recolha de informações relativas à atividade e comportamento do gato geriátrico, tendo como objetivo auxiliar o despiste de osteoartrite. Este questionário está inserido num estudo que será incluído numa tese de mestrado integrado em Medicina Veterinária. Os dados por ele fornecidos serão apenas utilizados para fins analíticos.

1) Dados do paciente:

- a. Idade:
- b. Raça:
- c. Sexo:
- d. Peso:
- e. Condição corporal:
- f. Doenças diagnosticadas e medicação realizada:

2) Considera o seu gato menos ativo?

- a. Sim
- b. Não

3) Em quais das seguintes atividades nota que o seu gato apresenta mais dificuldades e qual o grau de dificuldade?

Atividade/grau de dificuldade	inexistente	ligeira	moderada	severa
Deitar-se				
Correr				
Arranhar objetos				
Saltar				
Encontrar uma posição confortável para dormir				
Brincar				
Andar em piso escorregadio				
Grooming				
Levantar-se depois de repouso prolongado				
Usar a caixa de areia				
Defecar/urinar				

- 4) Classifique o seu gato de acordo com os seguintes parâmetros:
- a. Presença dos seguintes comportamentos:
 - i. O gato está deitado tranquilamente mas movimenta a cauda
 - ii. O gato está deitado mas tenso e com a musculatura contraída
 - iii. O gato tem os olhos parcialmente fechados
 - iv. O lambe ou morde persistentemente determinada zona o corpo

 - b. Postura:
 - i. Postura natural e relaxada
 - ii. Postura natural mas tenso e relutante em se movimentar
 - iii. Sentado com o dorso arqueado e cabeça baixa
 - iv. Alteração frequente da posição corporal tendo em vista encontrar uma posição confortável

 - c. Conforto:
 - i. O gato está confortável acordado ou a dormir e interage quando estimulado.
 - ii. O gato está calmo e relativamente recetivo quando estimulado.
 - iii. O gato está calmo mas não reage a estímulos.
 - iv. O gato está desconfortável podendo responder ligeiramente ou não apresentar qualquer resposta a estímulos.

 - d. Atividade: (todo o trabalho deve seguir o acordo ortográfico)
 - i. O gato movimenta-se normalmente e espontaneamente sempre que é estimulado.
 - ii. O gato movimenta-se mais que o normal.
 - iii. O gato está menos ativo que o normal.
 - iv. O gato está relutante em movimentar-se.

 - e. Atitude:
 - i. Satisfeito (O gato está alerta, atento, interage com o ambiente e pessoas.)
 - ii. Desinteressado (O gato não demonstra interesse nos estímulos apresentados, como brinquedos)
 - iii. Indiferente (O gato não demonstra qualquer interesse ou curiosidade no ambiente que o rodeia)
 - iv. Ansioso (O gato apresenta-se assustado, impaciente)
 - v. Agressivo (O gato tenta atacar quando manipulado)

 - f. Apetite:
 - i. O gato está a comer normalmente.
 - ii. O gato está a comer mais que o normal.
 - iii. O gato está a comer menos que o normal.
 - iv. O gato não demonstra interesse no alimento