

PROTEINOGRAMA DE LÍQUIDO SINOVIAL E ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA DAS ARTICULAÇÕES METACARPO-FALANGEANAS DE MUAR COM OSTEOARTRITE DESENCADEADA POR DEFORMIDADE FLEXURAL

[Proteinogram of liquid synovial and histopathological analysis of metacarpophalangeal joints of the hinny with osteoarthritis triggered by flexor deformity]

Edmilson Rodrigo Daneze¹, Vinicius Fachini², Junio Cesar Donizete de Melo Cardoso², Ricardo Silva Maia², Jonatas Ferreira de Faria², Carmen Zilda Pereira de Toledo³, Márcia Ferreira da Rosa Sobreira^{4*}

¹ Doutorando do Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV), Universidade Estadual Paulista (Unesp), Jaboticabal-SP.

² Graduando, Curso de Medicina Veterinária, Faculdade Dr. Francisco Maeda (FAFRAM/FE), Ituverava-SP.

³ Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Cirurgia Veterinária, FCAV/Unesp, Jaboticabal-SP.

⁴ Docente, Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária, FCAV/Unesp, Jaboticabal-SP; Centro Universitário Moura Lacerda (CUML), Ribeirão Preto-SP.

RESUMO – As deformidades flexurais são caracterizadas pela permanente hiperflexão de uma ou mais regiões articulares, conseqüentemente, a má-conformação sobrecarrega as estruturas que compõem as articulações desencadeando artrite ou osteoartrite. O presente trabalho tem por objetivo relatar um caso de contratura tendínea bilateral das articulações metacarpo-falangeanas em uma fêmea muar (mula) que não respondeu ao tratamento conservador. Ao exame radiográfico, visibilizou-se sinais compatíveis com osteoartrite, sendo mais intenso na articulação metacarpo-falangeana esquerda. Após tenotomia bilateral do tendão digital flexor profundo constatou-se correção da contratura, porém não houve regressão do processo inflamatório local, decidindo-se pela eutanásia. No exame histopatológico dos tecidos articulares foram observadas perda da arquitetura da cartilagem e extensas áreas de tecido fibroso em ambas as articulações, enquanto que na esquerda também havia hipertrofia e hiperplasia de células da membrana sinovial e discreto infiltrado de neutrófilos. As amostras de líquido sinovial apresentaram viscosidade adequada, coloração avermelhada e discreta turvação; no proteinograma do líquido observou-se concentrações elevadas de α 1-glicoproteína ácida, ceruloplasmina, IgG e IgA em ambos os lados, enquanto que as concentrações de proteínas totais, albumina e haptoglobina estavam aumentadas apenas na articulação esquerda. Assim sendo, pode-se concluir que o intervalo de 15 dias para atendimento do animal associado ao atrito constante e repetitivo das articulações metacarpo-falangeanas durante a locomoção, decorrente da deformidade flexural, causaram processo inflamatório intenso que culminou com a ocorrência de osteoartrite na articulação esquerda e artrite na articulação direita.

Palavras-Chave: Artrite; Deformidade flexural; Eletroforese; Histopatologia; Tenotomia.

ABSTRACT – The flexural deformities are characterized by permanent hyperflexion of one or more joint areas, consequently, the bad shaping overload the structures that form the joints triggering arthritis or osteoarthritis. This aims to report a case of bilateral tendon contracture of the metacarpophalangeal joint in a mule who did not respond to conservative treatment. The radiographic exam visualized signs consistent with osteoarthritis, being more intense in the metacarpophalangeal joint left. After bilateral tenotomy the deep digital flexor tendon it was found contracture correction, but there was no regression of the local inflammatory process, deciding euthanasia. In histopathological examination of the joint tissues were observed loss of cartilage architecture and large areas of fibrosis in both joints, while there was also the left cell hypertrophy and hyperplasia of the synovial membrane and slight infiltration of neutrophils. Samples of synovial fluid showed adequate viscosity, reddish coloration and slight turbidity; protein concentrations in the liquid observed high concentrations of α 1-acid glycoprotein, ceruloplasmin and IgA IgG on both sides, while the concentrations of total proteins, albumin and haptoglobin were increased only in the left hip. We can conclude that the 15 day intervals for animal care associated with constant and repetitive friction of the metacarpophalangeal joints during locomotion, due to flexor deformity, caused an intense inflammatory process in place that led to osteoarthritis in the left joint and arthritis in the right joint.

Keywords: Arthritis; Electrophoresis; Flexural deformity; Histopathology; Tenotomy.

* Autor para correspondência. E-mail: marciafrsobreira@gmail.com

INTRODUÇÃO

As deformidades flexurais são caracterizadas pelo desvio da orientação normal do membro, sendo detectadas quando observa-se permanente hiperflexão de uma ou mais regiões articulares (Higgins, 2006; Kidd, 2006; McIlwraith, 2006).

As causas das alterações são multifatoriais e, frequentemente, de difícil explicação. Podem ser ocasionadas por mau posicionamento intra-uterino; ingestão de toxinas com efeitos teratogênicos pela égua; contaminação por agentes infecciosos durante a gestação; defeitos na formação de elastina; problemas relacionados à aderência das fibras de colágeno e fatores genéticos indeterminados ou desenvolvimento músculo-tendinoso anormal associado ao desenvolvimento das células do centro motor na medula (Higgins, 2006; Kidd, 2006; McIlwraith, 2006; Corrêa & Zoppa, 2007); portanto, necessita de maiores estudos para comprovação da verdadeira causa (Kidd, 2006).

A má-conformação dos membros sobrecarrega as estruturas que compõem a articulação desencadeando artrite ou osteoartrite (Thomassian, 2005). Dentre muitas causas, o microtrauma decorrente do estresse mecânico repetitivo sobre a cartilagem articular é, provavelmente, o fator patogênico mais comum da lesão do tecido saudável (Martel-Pelletier et al., 2004; Di Cesare et al., 2013). A cartilagem é surpreendentemente resistente, mas relativamente susceptível ao impacto de repetidos traumas. As lesões da matriz cartilaginosa, substância intercelular constituída por vários tipos de colágeno, provocam uma alteração

no metabolismo dos condrócitos, conduzindo à liberação de enzimas proteolíticas e radicais livres, que causam degradação e fibrilação da cartilagem, além de colapso da rede de proteoglicanos (Monboisse & Braquet, 1984; Cohen et al., 1998; Caron, 2003; Ross & Pawlina, 2012).

Nesse contexto, o presente trabalho tem por objetivo relatar um caso de osteoartrite desencadeada por deformidade flexural das articulações metacarpo-falangeanas em uma fêmea muar e apresentar os resultados obtidos no proteinograma do líquido sinovial e na análise histopatológica dessas articulações.

RELATO DO CASO

Uma fêmea muar oriunda de acasalamento de égua meio sangue Paint Horse com jumento Pêga, nascida de parto normal e gestação a termo, foi atendida apresentando deformidade flexural bilateral grau III (Thomassian, 2005) das articulações metacarpo-falangeanas.

O animal foi avaliado somente após 15 dias após o seu nascimento, por encontrar-se em uma propriedade rural de difícil acesso. Inicialmente optou-se pela conduta conservadora para correção da deformidade e do apoio incorreto (Figura 1). O tratamento consistiu em aplicação de tala compressiva e fisioterapia, por um período de 10 dias, e administração de oxitetraciclina de longa ação (20 mg/kg, por via intravenosa, a cada 48 horas, durante 4 dias). Contudo, como não houve resultado satisfatório, o animal foi encaminhado para atendimento ambulatorial.



Figura 1. Fêmea muar apresentando deformidade flexural bilateral grau III das articulações metacarpo-falangeanas (setas).

Ao exame clínico observou-se que o animal apoiava-se nas articulações para se locomover, mas com dificuldade. No exame físico constatou-se contratura bilateral dos tendões digitais flexores superficial e profundo e aumento de volume das articulações metacarpo falangianas (discreto no membro direito e acentuado no membro esquerdo), sendo associado à forma incorreta de apoio, causando um processo traumático local e favorecendo um processo inflamatório agudo. Ao exame radiográfico visibilizou-se deslocamento caudal do osso sesamóide proximal; proliferação periosteal e diminuição do espaço articular. Sinais compatíveis com osteoartrite, sendo mais intenso na articulação metacarpo-falangeana esquerda.

Assim sendo, procedeu-se ao tratamento cirúrgico que consistiu em tenotomia bilateral do tendão digital flexor profundo. Para o pós-cirúrgico foi prescrito tratamento a base de antibióticos (penicilina G potássica, 25.000 UI/kg diluídos em 300 mL de solução fisiológica, intravenoso, a cada 12 horas, durante os três primeiros dias; associação de penicilina procaína, penicilina potássica e estreptomicina, 25.000 UI/kg, intramuscular, a cada 48 horas, no quarto, sexto e oitavo dias), analgésico (dipirona, 20 mg/kg, intravenoso diluído em 20 mL de solução fisiológica, a cada 12 horas, durante 7 dias), aplicação de soro antitetânico (intravenoso, dose única) e curativo (limpeza da ferida com

líquido de dakin, aplicação de solução de iodopovidona tópico e bandagem com gaze estéril e faixa de algodão, a cada 12 horas, durante 10 dias).

Decorridos dois dias do procedimento cirúrgico constatou-se correção da contratura e melhor apoio de membros, porém não houve regressão do processo inflamatório local. Após oito dias de acompanhamento, o animal apresentou sinais acentuados de depressão, prostração, mucosas hipocoradas e hipertermia, optando-se pela eutanásia do mesmo (Procedimento realizado de acordo com o Artigo 16, alínea "f", da Lei Federal nº 5.517, de 23 de outubro de 1968, e de acordo com a Resolução nº 1.000, de 11 de maio de 2012, do Conselho Federal de Medicina Veterinária.).

Na necropsia, foi identificada destruição difusa e acentuada das cartilagens da articulação metacarpo-falangeana esquerda, compatível com osteoartrite, e desgaste da crista articular e do tecido cartilaginoso da articulação metacarpo-falangeana direita, compatível com artrite; o líquido sinovial apresentava coloração avermelhada em ambos os membros e havia presença de granulações gumosas no líquido do membro esquerdo (Figura 2). Não foi observado conteúdo purulento nas articulações. Foi coletado líquido sinovial para realização de proteinograma e fragmentos do tecido articular para avaliação histopatológica.

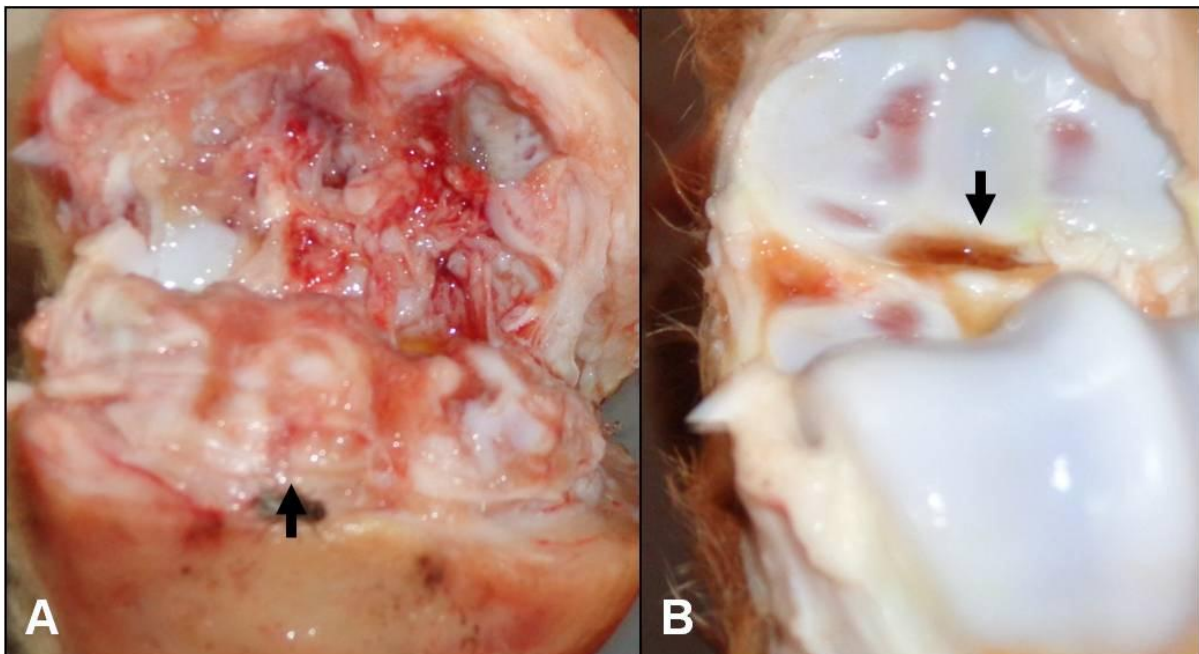


Figura 2. Articulações metacarpo-falangeanas de fêmea muar apresentando deformidade flexural bilateral. Em A, aspecto macroscópico da articulação metacarpo-falangeana esquerda, observa-se destruição difusa e acentuada da cartilagem (seta); em B, aspecto macroscópico da articulação metacarpo-falangeana direita, observa-se desgaste da crista articular e do tecido cartilaginoso, e alteração da coloração do líquido sinovial (seta).

Os fragmentos dos tecidos cartilagosos articulares coletados foram fixados em solução de Bouin durante 24 horas, em seguida foram processados conforme técnica recomendada por Tolosa et al. (2003) e corados com Hematoxilina-Eosina. Com auxílio de microscopia de luz, foram observadas na articulação do membro esquerdo perda da arquitetura da cartilagem com extensas áreas de tecido fibroso vascularizado ou não, hipertrofia e

hiperplasia de células da membrana sinovial e discreto infiltrado de neutrófilos na mesma. Na articulação do membro direito observou-se perda da arquitetura da cartilagem com extensas áreas de tecido fibroso vascularizado associado e áreas de neoformação óssea (Figura 3). Observaram-se algumas áreas com necrose próximas a superfície do tecido fibroso em ambas as articulações.

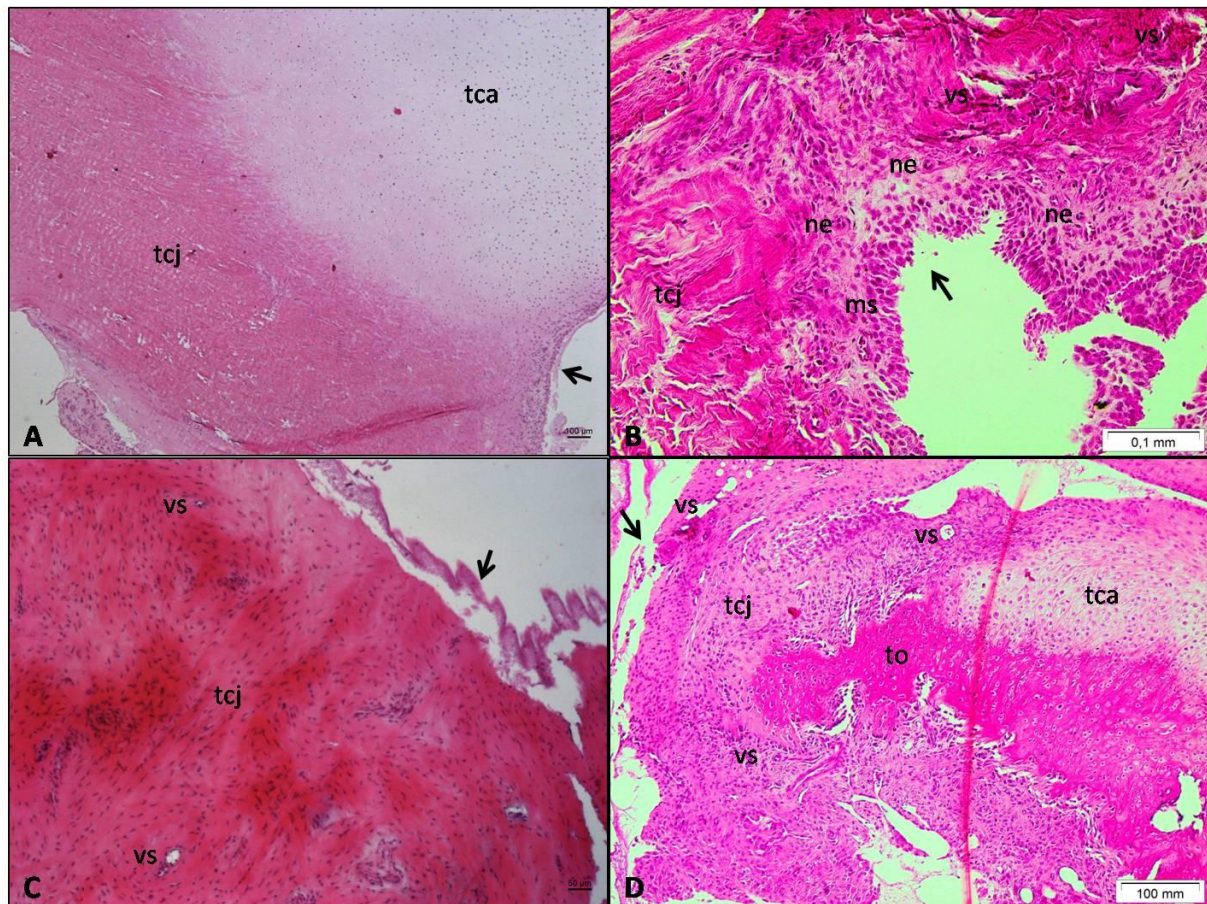


Figura 3. Avaliação histopatológica das articulações metacarpo-falangeanas de fêmea muar apresentando deformidades flexurais bilateral. Em A e B, articulação metacarpo-falangeana esquerda; em C e D, articulação metacarpo-falangeana direita. Legenda: tcj, tecido conjuntivo denso modelado; tca, tecido cartilaginoso hialino; vs, vaso sanguíneo; ms, membrana sinovial; ne, neutrófilo; to, tecido ósseo; seta: camada externa.

A alíquota de líquido sinovial foi acondicionada em tubo estéril seco e sem anticoagulante e encaminhada para análise. A dosagem das proteínas totais do líquido sinovial foi obtida através do método de Biureto, com auxílio de reagentes para diagnósticos (Labtest Sistema de Diagnósticos Ltda. - Lagoa Santa, Brasil). Para o fracionamento das proteínas (proteíograma) utilizou-se eletroforese em gel de poliacrilamida contendo

dodecil sulfato de sódio (SDS-PAGE), conforme técnica utilizada por Fagliari et al. (2008). Os resultados obtidos encontram-se na tabela 1. Como não foram localizados na literatura valores de referência para proteíograma de líquido sinovial de muars, foram considerados como referência os valores estabelecidos por Di Filippo et al. (2014) no líquido sinovial de equinos hígdidos.

Tabela 1. Frações protéicas (mg/dL) presentes no líquido sinovial das articulações metacarpo-falangeanas da fêmea muar.

Proteínas	Membro direito	Membro esquerdo	Referência - equinos*
Albumina	862,71	1493,22	796,77±250,40
Transferrina	51,35	96,96	64,12±36,20
α 1-glicoproteína ácida	2,69	5,46	0,20±0,10
Ceruloplasmina	4,97	5,55	0,46±0,53
Haptoglobina	13,98	28,98	7,75±8,97
Imunoglobulina A (IgA)	50,16	60,99	4,72±2,30
Imunoglobulina G (IgG)	543,32	924,62	342,38±153,80
Outras	90,82	214,23	-
Total	1620,00	2830,00	1380,00±420,00

* Di Filippo et al., 2014.

DISCUSSÃO

Em levantamento realizado no Japão, de um total de 1.118 potros nascidos no decorrer de seis meses de estudo, 16% apresentaram algum grau de deformidade flexural (Tanaka et al., 2009). Na Nova Zelândia, em estudo envolvendo 313 potros com deformidades angulares ou flexurais, 14% desses animais apresentaram deformidade flexural da articulação metacarpo-falangeana (Visser, 2013). No Brasil, em estudo retrospectivo realizado por Corrêa (2006), em um período de dez anos foram atendidos em hospital veterinário 28 equinos com deformidades flexurais, onde 78,57% eram adquiridas e 21,43% congênitas, sendo que 66,67% das congênitas correspondiam a deformidades das articulações metacarpo/metatarso-falangeana.

No presente caso, verificou-se que o animal apresentava deformidade flexural grave das articulações (Kidd, 2006), tendo como apoio, as articulações metacarpo falangeana de ambos os membros, classificada como grau III segundo Thomassiam (2005), sendo indicado diretamente o procedimento cirúrgico como tratamento (Bohanon, 2005). No entanto, por ser um animal jovem, optou-se inicialmente pelo tratamento conservador, que não foi eficaz. Isso ocorreu devido o uso da tala, associado à fisioterapia, apresentarem eficácia em deformidades flexurais leves ou moderadas, enquanto que a propriedade de relaxamento de tendões e ligamentos, por bloqueio neuromuscular, da oxitetraciclina é mais eficaz nos primeiros dias de vida do animal (MacLeay, 2010).

A tenotomia bilateral do tendão digital flexor profundo é a técnica cirúrgica de eleição no tratamento cirúrgico de deformidades flexurais graves (Bohanon, 2005; Kidd, 2006), sendo essa satisfatória no tratamento da muar. Em um estudo realizado por Fackelman (1980), o tratamento de deformidades flexurais foi satisfatório em 86% dos equinos tratados antes de completarem um ano de idade e em 78% daqueles tratados após um ano de

idade, referindo ainda que em casos mais leves o prognóstico é bom, enquanto que o prognóstico é ruim quando as lesões são graves e não apresentam resposta satisfatória ao tratamento cirúrgico. Stick et al. (1992) referem que potros com mais de oito meses de idade não apresentam resultado satisfatório ao tratamento. Contudo, Ribeiro et al. (2015), obteve 100% de sucesso no procedimento cirúrgico para tratamento de deformidade flexural bilateral da articulação interfalangeana distal de cinco equinos com idade variando de 9 a 48 meses.

No presente caso, mesmo obtendo resultado satisfatório no tratamento cirúrgico, não houve regressão do processo inflamatório. Mediante o resultado do exame radiográfico, foi preconizado tratamento para osteoartrite, contudo não foi satisfatório, corroborando com McIlwraith (2006), que refere redução na taxa de sucesso no tratamento de deformidades flexurais quando ocorre osteoartrite concomitante. Assim, com o agravamento do estado clínico do animal, optou-se pela eutanásia.

Na necropsia observaram-se sinais compatíveis com osteoartrite na articulação metacarpo-falangeana esquerda e artrite na articulação metacarpo-falangeana direita, sendo tais suspeitas confirmadas posteriormente no exame histopatológico. Em ambos os membros, pode-se inferir que o atrito constante e repetitivo causado pelo apoio da articulação durante a locomoção ocasionou ulceração da cartilagem com exposição do osso subcondral, onde tal exposição proporciona rápida adaptação mediante preenchimento da área lesada com tecido fibroso vascularizado que, posteriormente, sofrerá metaplasia em fibrocartilagem, e agressão à membrana sinovial, que responde a lesão sub-letal com hipertrofia e hiperplasia de suas células (Weisbrode, 2009; Serakides, 2011); a necrose e a resposta inflamatória observadas no tecido fibroso são consequências da degradação celular decorrente de lesões repetitivas (Myers & McGavin, 2009). Vale

salientar que as alterações articulares podem ser unilaterais ou bilaterais (Kidd et al., 2001; Rasera et al., 2007), no presente caso foram bilaterais, contudo mais intensas na articulação do membro esquerdo.

A artrite/osteoartrite é a doença articular mais comum nos equinos e provoca alterações na composição do líquido sinovial (Carmona & Prades, 2009). Ambas as amostras de líquido sinovial da muar apresentaram viscosidade adequada, contudo a coloração das mesmas era avermelhada e apresentavam discreta turvação, diferente daquilo que é considerado fisiológico (McIlwraith & Trotter, 1996; Stell, 2008; Serakides, 2011), indicando a ocorrência de hemorragia, decorrente do processo traumático, e inflamatório, causados provavelmente pelo modo de apoio do animal para locomoção (Altman & Gray, 1984; Wilkins, 1993; Stell, 2008).

Na dosagem das proteínas totais do líquido sinovial do animal do presente caso, apenas a do membro esquerdo apresentou valor acima do intervalo estabelecido por Di Filippo et al. (2014), condizente com a ocorrência de sinovite aguda (Stell, 2008), enquanto que no proteinograma foram identificadas 31 proteínas em ambas as articulações; destas, apenas as concentrações de albumina, transferrina, haptoglobina, α 1-glicoproteína ácida, ceruloplasmina, IgA e IgG foram analisadas no presente caso, devido ao fato de serem comumente utilizadas como biomarcadores de prognóstico ou método auxiliar no monitoramento das respostas a tratamentos (Mahaffey, 1992; Murata et al., 2004; Jain et al., 2011; Cray, 2012).

As dosagens de transferrina encontraram-se dentro dos limites nas duas articulações, enquanto que a dosagem de albumina da articulação do membro esquerdo expressou-se aumentada e a do direito dentro dos limites. O aumento da albumina exclusivamente no membro esquerdo pode ser devido ao processo inflamatório intenso presente na região articular que causa aumento na permeabilidade vascular e, por ser uma das menores moléculas protéicas, facilita sua passagem pela barreira hematossinovial, proporcionando tal aumento no líquido sinovial (Corrêa & Burini, 2000; Murata et al., 2004). Enquanto que as concentrações elevadas da α 1-glicoproteína ácida e da ceruloplasmina indicam que ambas as articulações do animal sofriam estímulos lesivos constantes há algum tempo (Murata et al., 2004; Cerón et al., 2005), sendo isso associado ao fato do animal apoiar-se nas articulações para se locomover. A concentração da haptoglobina, proteína considerada mais sensível na detecção de processos inflamatórios (Murata et al. 2004), mostrou-se elevada apenas no líquido sinovial da

articulação esquerda, refletindo o aspecto macroscópico da mesma, que se encontrava visivelmente mais lesionada e inflamada que a direita.

No caso das imunoglobulinas, o aumento nas concentrações de IgA e IgG refletem uma resposta a presença de microorganismos (bactérias ou vírus) (Tizard, 2013). Em articulações sadias é insignificante a secreção local de anticorpos, assim como é insignificante a transferência das mesmas do sangue para o líquido sinovial devido à barreira hematossinovial; entretanto, em caso de processos patológicos pode ocorrer ruptura dessa barreira (Serakides, 2011). Assim, a presença de imunoglobulinas no líquido sinovial, como observado em ambas articulações, principalmente na esquerda, pode significar produção local em casos de infecções, podendo essa contaminação ter ocorrido por penetração direta ou mediante focos de infecção nos tecidos adjacentes (Thomassian, 2005; Serakides, 2011).

CONCLUSÃO

Nas condições em que esse estudo foi desenvolvido, pode-se concluir que, o intervalo de 15 dias para atendimento do animal associado ao atrito constante e repetitivo das articulações metacarpo-falangeanas durante a locomoção, decorrente da deformidade flexural, causaram processo inflamatório intenso que culminou com a ocorrência de osteoartrite na articulação esquerda e artrite na articulação direita.

REFERÊNCIAS

- Altman, R. D., Gray, R. G. Laboratory Findings In Osteoarthritis. In: Moskowitz, R.W.; Goldberg, V. M.; Mankin, H. J. *Osteoarthritis: diagnosis and management*. Philadelphia: Saunders, 1984. p.185-197.
- Bohanon, T. C. Angular and flexural limb deformities. NORTH AMERICAN VETERINARY CONFERENCE, Orlando, Florida. *Proceedings...* Orlando: NAVC, 2005. p.123-126. Disponível em: <<http://www.ivia.org/proceedings/navc/2005/la/056.pdf?la=1>>. Acesso: 25 maio 2014.
- Carmona, J. U.; Prades, M. Pathophysiology of osteoarthritis. *Compendium Equine: Continuing Education for Veterinarians*, v.4, p.28-40, 2009.
- Caron, J. P. Osteoarthritis. In: Ross, M. W.; Dyson, S. J. *Diagnosis and management of lameness in the horse*. Saunders: Philadelphia, 2003. p.572-591.
- Cerón, J. J.; Eckersall, P. D.; Subiela, S. M. Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. *Veterinary Clinical Pathology*, v.34, p.85-99, 2005.
- Cohen, N. P.; Foster, R. J.; Mow, V. C. Composition and dynamics of articular cartilage: structure, function and maintaining healthy state. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, v.28, p.203-215, 1998.

- Corrêa, C. R.; Burini, R. C. Proteínas plasmáticas positivas à fase aguda. *Jornal Brasileiro de Patologia*, v.36, p.48-56, 2000.
- Corrêa, R. R. *Deformidades flexurais em eqüinos: estudo retrospectivo e análise crítica*. 2006. 76f. Dissertação (Mestrado em Clínica Cirúrgica Veterinária). Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo. São Paulo, 2006.
- Corrêa, R. R.; Zoppa, A. L. V. Deformidades flexurais em eqüinos: revisão bibliográfica. *Revista de Ciências Veterinárias*, v.5, n.5, p.37-43, 2007.
- Cray, C. Acute phase proteins in animals. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, v.105, p.113-150, 2012.
- Di Cesare, P. E.; Haudenschild, D. R.; Samuels, J.; Abramson, S. B.; Firestein, G. S. Pathogenesis of osteoarthritis. In: Firestein, G. S.; Budd, R. C.; Gabriel, S. E.; McInnes, I. B.; O'dell, J. R. *Kelley's: textbook of rheumatology*. 9.ed. Philadelphia: WB Saunders, 2013. p.1617-1633.
- Di Filippo, P. A.; Santos, G. C.; Graça, F. A. S.; Nogueira, A. F. S.; Alves, A. E.; Santana, A. E. Proteinograma do líquido sinovial de eqüinos hígidos obtido por eletroforese em gel de poliacrilamida. *Ciência Rural*, v.44, n.7, p.1268-1271, 2014.
- Fackelman, G. E. Equine flexural deformities of developmental origin. *Proceedings of American Association of Equine Practitioners*, v.26, p.97-105, 1980.
- Fagliari, J. J.; Silva, S. L.; Silva, P. C.; Pereira, G. T. Leucograma e teores plasmáticos de proteínas de fase aguda de eqüinos portadores de abdômen agudo e submetidos à laparotomia. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v.60, n.2, p.322-328, 2008.
- Higgins, A. *The equine manual*. 2.ed. St. Louis: Elsevier, 2006.
- Jain, S.; Gautam, V.; Naseem, S. Acute-phase proteins: as diagnostic tool. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, v.3, p.118-127, 2011.
- Kidd, J. A. Flexural limb deformities. In: Auer, J. A.; Stick, J. A. *Equine surgery*. 4.ed. St. Louis: Elsevier, 2006. p.1221-1238.
- Kidd, J. A.; Fuller, C.; Barr, A. R. S. Osteoarthritis in the horse. *Equine Veterinary Education*, v.13, n.3, p.160-168, 2001.
- Macleay, J. M. Disorders of the musculoskeletal system. In: Reed, S. M.; Bayly, W. M.; Sellon, D. C. *Equine internal medicine*. 3.ed. St Louis: Elsevier, 2010. p.488-544.
- Mahaffey, E. A. Synovial fluid. In: Cowell, R. L.; Tyler, R. D. *Cytology and hematology of the horse*. Goleta: AmericanVeterinary, 1992. p.153-161.
- Martel-Pelletier, J.; Lajeunesse, D.; Pelletier, J. P. Etiopathogenesis of osteoarthritis. In: Koopman, W. J.; Moreland, L. W. *Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology*. 15.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. p.2199-2226.
- McIlwraith, C. W. Doenças das articulações, tendões, ligamentos e estruturas relacionadas. In: STASHAK, T. *Claudicação em eqüinos segundo Adams*. 5.ed. São Paulo: Roca, 2006. p.551-569.
- McIlwraith, C. W.; Trotter, G. W. Clinical features and diagnosis of equine joint disease. In: _____ *Joint disease in the horse*. Philadelphia: Saunders, 1996. p.120-144.
- Monboisse, J.; Braquet, P. Oxygen-free radicals as mediators of collagen breakage. *Agents Actions*, v.15, p.49-50, 1984.
- Murata, H.; Shimada, N.; Yoshioka, M. Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. *Veterinary Journal*, v.168, n.1, p.28-40, 2004.
- Myers, R. K.; McGavin, M. D. Respostas celulares e teciduais à lesão. In: McGavin, M. D.; ZACHARY, J. F. *Bases da patologia em veterinária*. 4.ed. Rio de Janeiro: Mosby Elsevier, 2009. p.3-62.
- Rasera, L.; Macoris, D. G.; Canola, J. C.; Aita, A. C.; Gomes, T. L. S. Alterações radiográficas e ultra-sonográficas iniciais em osteoartrite experimental eqüina. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v.59, n.3, p.634-640, 2007.
- Ribeiro, M. G.; Zvilenski, R. B.; Pascotto, C. H. L.; Ribeiro, L. V. P.; Taffarel, M. O.; Tramonin, R. S.; Tomio, T. H.; Ferreira, A. G. G.; Meira, I. R.; Bortolato, J. S.; Rosado, R. S. Tenotomia do flexor digital profundo em eqüinos com deformidade flexural bilateral da articulação interfalangeana distal. SIMPÓSIO INTERNACIONAL DO CAVALO ATLETA, 7, Belo Horizonte, 2015. *Anais eletrônicos...* Belo Horizonte: UFMG, 2015. Disponível em: <<https://simcavufmg.files.wordpress.com>>. Acesso em: 18 nov.2015.
- Ross, M. H.; Pawlina, W. *Histologia: texto e atlas, em correlação com biologia celular e molecular*. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. p.105, 164.
- Serakides, R. Ossos e articulações. In: Santos, R. L.; Alessi, A. C. *Patologia veterinária*. São Paulo: Roca, 2011. p.647-696.
- Stell, C. M. Equine synovial fluid analysis. *The Veterinary clinics of North America: Equine practice*, v.24, p.437-454, 2008.
- Stick, J. A.; Nickels, F. A.; Williams, M. A. Long-term effects of desmotomy of the accessory ligament of the deep digital flexor muscle in Standardbreds: 23 cases (1979-1989). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.200, p.1131-1132, 1992.
- Tanaka, H.; Asai, Y.; Kuwano, A. Survey of the occurrence of equine deep digital flexor tendon contraction (clubfoot) in the main thoroughbred breeding area in Japan. *Journal of Equine Science*, v.20, n.2, p.15-17, 2009.
- Thomassian, A. *Enfermidades dos cavalos*. 4.ed. São Paulo: Livraria Varela, 2005. p.126-133.
- Tizard, I. R. *Veterinary immunology*. 9.ed. Philadelphia: Elsevier, 2013. 568p.
- Tolosa, E. M. C.; Rodrigues, C. J.; Behmer, O. A.; Freitas Neto, A. G. *Manual de técnicas para histologia normal e patológica*. 2.ed. Barueri-SP: Manole, 2003. 341p.
- Visser, E. M. S. *Quantification of the prevalence of angular and flexural limb deformities in a population of Standardbred and Thoroughbred foals in New Zealand*. 2013. 33f. Tese (Mestrado). Faculty of Veterinary Medicine, Utrecht University. Utrecht, Holanda, 2013. Disponível em <<http://dspace.library.uu.nl/handle/1874/277377>>. Acesso em: 18 nov. 2015.
- Weisbrode, S. E. Osso e articulações. In: McGavin, M. D.; ZACHARY, J. F. *Bases da patologia em veterinária*. 4.ed. Rio de Janeiro: Mosby Elsevier, 2009. p.1041-1106.
- Wilkins, R. J. Joint fluid analysis. In: Bojrab, M. J. *Disease mechanisms in small animal surgery*. 2.ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993. p.705-710.