



Relatório Final de Estágio

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

**A UTILIZAÇÃO DE BIFOSFONATOS EM LESÕES ÓSSEAS DE  
EQUINOS E O PAPEL DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NA  
DECISÃO TERAPÊUTICA**

Joana de Vasconcelos Figueiredo Teixeira e Sousa

Orientador:

**Prof. Doutor Tiago de Melo Silva Ramos Pereira**

Co-orientador:

**Dr. Matteo Toniato**

Porto, 2020



Relatório Final de Estágio

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

**A UTILIZAÇÃO DE BIFOSFONATOS EM LESÕES ÓSSEAS DE  
EQUINOS E O PAPEL DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NA  
DECISÃO TERAPÊUTICA**

Joana de Vasconcelos Figueiredo Teixeira e Sousa

Orientador:

**Prof. Doutor Tiago de Melo Silva Ramos Pereira**

Co-orientador:

**Dr. Matteo Toniato**

Porto, 2020

## Resumo

O presente relatório é o culminar do estágio curricular, o qual se trata da última etapa para a conclusão do mestrado integrado em medicina veterinária. O meu estágio foi dividido em duas partes: as primeiras oito semanas foram passadas na Clínica Equina San Biagio, em Argenta, Itália, e as restantes oito em Lisboa a efetuar clínica ambulatória de equinos com a Dr<sup>a</sup> Rita Pires.

A primeira parte do meu estágio tratou-se de uma fusão entre a medicina equina em ambiente hospitalar e em clínica ambulatória. Tive assim oportunidade de acompanhar o trabalho do Dr. Matteo Toniato, meu co-orientador neste relatório, e do Dr. Ugo Carrozzo nas várias consultas que faziam por toda a Itália, contactando com a realidade da medicina desportiva de alta competição, principalmente na área dos saltos de obstáculos. Pude então observar diversos e interessantes casos clínicos com os respetivos diagnósticos e exames médicos/imagiológicos associados, tendo-me familiarizado com terapias inovadoras e eficazes que visam melhorar em grande escala a performance desportiva do cavalo. Relativamente, ao trabalho hospitalar *in situ*, destaco a forte componente cirúrgica, sobretudo no que diz respeito à artroscopia e à tenoscopia. Neste período, pude contactar com uma equipa multidisciplinar da qual faziam parte clínicos de várias especialidades, nomeadamente de medicina interna, cirurgia, anestesiologia, medicina desportiva, oftalmologia e diagnóstico por imagem. Este facto permitiu-me uma aprendizagem mais profunda em cada área e interligar conhecimentos em cada caso, desenvolvendo e aplicando assim o meu raciocínio clínico. Além disso, tive a oportunidade de colaborar com a rotina diária da clínica, tornando-me mais capaz de trabalhar em equipa e realizar vários procedimentos práticos nas várias áreas da medicina equina. Adicionalmente, a Clínica San Biagio tem a grande vantagem de estar equipada com um método inovador de Ressonância Magnética, que permite que o exame seja feito com o cavalo em estação. Desta forma, pude seguir de perto o diagnóstico imagiológico detalhado de variadíssimas causas de claudicação, assim como, a evolução das respetivas lesões ao longo do tempo.

Na segunda fase do estágio, embora tenha sido também muito direcionado para a medicina desportiva, “variedade” foi a palavra de ordem no que diz respeito aos casos clínicos que tive oportunidade de seguir. Acompanhei a Dr<sup>a</sup> Rita Pires no seu dia-a-dia com as consultas que fazia na área de Lisboa e no sul do país. Contactei com práticas de dentística, abordagem ao tratamento de cólica, acompanhei provas de

Raides e assisti ao tratamento de feridas traumáticas exuberantes. Além de tudo isso, a Dr<sup>a</sup> Rita Pires também me permitiu colaborar em bastantes casos relacionados com a medicina desportiva. Desta forma, acompanhei inúmeros diagnósticos de claudicação, com auxílio radiográfico, ecográfico e anestésico, assim como os seus respetivos tratamentos. O maneio veterinário relacionado com a criação de poldros também foi uma vertente que pude aprofundar com esta 2<sup>a</sup> parte do estágio, pois pude auxiliar na elaboração de resenhos, em desparasitações, vacinações e introdução de microchips, assim como aprender os procedimentos necessários para a identificação e registo de equinos. Ao acompanhar a Dr<sup>a</sup> Rita tive oportunidade também de assistir a casos relacionados com patologias respiratórias e renais, assim como a nível da área da oftalmologia.

O tema da presente dissertação surge pela vontade de querer estudar algo que me apercebi, principalmente durante o estágio curricular, como sendo um assunto bastante atual mas controverso. Como a área da medicina desportiva sempre me despertou grande interesse, o uso de fármacos que causam melhorias significativas em claudicações está em grande destaque, sendo o uso de bifosfonatos um exemplo muito interessante. Toda esta vontade de aprofundar esta temática surgiu devido a um cativante artigo, que me foi gentilmente cedido pelo Dr. Matteo Toniato quando o questioneei acerca da sua opinião como clínico perante a utilização dos bifosfonatos. Ao ter tido a oportunidade de acompanhar vários casos de claudicação com diagnósticos imagiológicos com recurso à ressonância magnética, compreendi a grande importância que esta apresenta ao nível da decisão terapêutica relacionada com a utilização destes fármacos, consoante o nível de evolução da lesão em causa. Os bifosfonatos têm tido, ao longo do tempo, um uso excessivo e não-homologado devido às suas características atrativas, porém as repercussões a longo prazo podem não ser assim tão vantajosas quando o uso é “generalizado” e feito sem uma detalhada identificação da lesão que se pretende tratar. Desta forma, suscitou-me interesse em estudar quais são as situações em que o uso de bifosfonatos é ou não aconselhado, de forma a obter a maior taxa de sucesso e de que forma é que a ressonância magnética pode ser uma importante ferramenta para clarificar esta questão. Na minha opinião, trata-se de um tema que poderá ser útil no meu futuro como médica veterinária, pois no dia-a-dia, as claudicações em cavalos constituem grande parte das chamadas recebidas pelos clínicos e a abordagem às mesmas, desde um bom exame clínico, escolha de meios de diagnóstico complementares e, por fim, a escolha de um tratamento e maneio adequado são fundamentais para a recuperação do animal, sobretudo em cavalos de competição.

## **Agradecimentos**

Em primeiro lugar quero agradecer à minha família, porque sem vós e sem o vosso apoio incondicional não me teria sido possível chegar nem perto daqui. Para a minha Mãe, não existem palavras que traduzam o maior obrigada deste mundo e do outro, pois palavras de ânimo e força nunca lhe faltaram para que eu me pudesse tornar médica veterinária, tendo-me acompanhado de forma inesquecível em todas as etapas sem exceção, as quais me fizeram chegar até aqui e a tornar-me na pessoa que sou hoje.

Ao Prof. Doutor Tiago Ramos Pereira, um enorme obrigada não chega para agradecer toda a paciência praticamente infinita e disponibilidade que teve comigo desde o dia em que pedi para ser meu orientador. Apesar do percurso de estágios extra-curriculares “peculiar” e prolongado que decidi fazer, a sua ajuda incansável fez com que eu tivesse a oportunidade de estagiar em sítios incríveis com profissionais excelentes a todos os níveis. Um grande obrigada muito sincero por toda a ajuda e cuidado na elaboração deste relatório, assim como toda a orientação que me deu ao longo do meu percurso, sempre com tanta simpatia e dedicação!

De seguida, queria agradecer imenso ao Dr. Matteo Toniato, não só por me ter transmitido tantos conhecimentos, mas também por me ter sugerido este tema tão interessante para a presente dissertação. Agradeço todos os dados que me cedeu gentilmente para integrar neste relatório, assim como toda a prontidão e disponibilidade que teve sempre para comigo durante e após a minha estadia em Itália para esclarecer todas as minhas dúvidas.

Não podia deixar de fazer uma referência muito especial à Dr<sup>a</sup> Rita Pires, à Dr<sup>a</sup> Irina e ao Mário por terem tornado a segunda e última etapa do meu estágio curricular numa experiência incrível a todos os níveis...fizeram-me sentir em casa! Foi um autêntico prazer poder ter trabalhado com pessoas fantásticas tanto a nível profissional como pessoal, um enorme obrigada por tudo!

Um grande obrigada ao ICBAS, não só por me ter proporcionado 6 anos da minha vida tão felizes e divertidos mas principalmente por me ter dado amigos para a vida toda, que me acompanharam e ajudaram nesta caminhada, tornando até as partes mais difíceis em momentos que ficam para a vida. Às minhas “inseparáveis” (Cati, Mimi e Cataraina) só tenho a dizer que sou mesmo uma sortuda por vos ter conhecido e que, venha o que vier, há coisas que se têm a certeza que são para sempre mesmo! Obrigada por terem estado sempre e incondicionalmente ao meu lado

e terem tornado este meu percurso tão inesquecível com mil e uma histórias para recordar!

Um obrigada especial ao melhor cavaleiro do mundo, que há anos me transmite a magia do “mundo dos cavalos” e que, perto ou longe, neste percurso esteve sempre a acreditar em mim e a incentivar-me para alcançar este objetivo.

Joana e Marta...20 anos juntas quase! Por caminhos mais diferentes que tenhamos seguido, só tenho que vos agradecer por nunca nada mudar e pelo apoio inigualável que sempre me deram em todas os aspetos...Vocês são únicas!

Por último, mas não menos importante, gostaria de agradecer a todos os sítios que me acolheram tão bem e me ensinaram tanto durante todos os meus estágios extra-curriculares. Embora não tenha seguido a área de pequenos animais, queria agradecer ao Hospital Veterinário de Gaia por me ter recebido com tanto carinho e por terem sempre tanto gosto em ensinar.

Ao hospital de equinos Philip Leverhulme da Universidade de Liverpool, por ter sido o meu 1º grande estágio em equinos e por ter sido igualmente bem recebida, onde me deram a oportunidade de começar a pôr em prática os meus conhecimentos.

Ao Serviço de Cirurgia e Urgência de Equinos da Faculdade de Medicina Veterinária de Lisboa, gostaria de agradecer especialmente ao Dr. Luís Lamas por toda a sua amabilidade durante os dois meses que estagiei. Foi, sem dúvida, uma experiência enriquecedora em todas as vertentes.

Ao hospital de Referência La Equina, em Manilva, que se tornou num período de estágio inesquecível devido à equipa fantástica e aos casos interessantes que tive a oportunidade de acompanhar. Um especial agradecimento ao Dr. Miguel Valdés e à Drª Joana Ramos pela enorme simpatia e ajuda que me deram, assim pela forma calorosa como me receberam desde o 1º dia.

Por fim, um agradecimento aos cavalos, a estes maravilhosos seres vivos que foram, em parte, os responsáveis pela minha decisão de fazer todo este percurso. Embora tenham quase toda a força da natureza do seu lado, cativam-me todos os dias por conseguirem ser tão dóceis e gentis. À minha Upa, por me fazer acreditar que tudo é possível mesmo quando parece difícil e me mostrar todos os dias o coração enorme que um cavalo pode ter.

## Lista de abreviaturas

BF - Bifosfonatos

OA - Osteoartrite

PPi - Pirofosfato inorgânico

ATP - Moléculas de trifosfato de adenosina

CTX-1 - *C terminal telopeptides of type I collagen*

IM - Intramuscular

RM - Ressonância magnética

IV - Intravenosa

IA - Intra-articular

AAEP - *American Association of Equine Practitioners*

BML - *Bone marrow lesions*: Lesões de medula óssea

T1w - Sequência T1 weighted

T2w - Sequência T2 weighted

T2\*w - Sequência T2\* weighted

STIR - Sequência *Short tau inversion recovery*

PD - Sequência *Proton density*

P3 - 3ª Falange

P2 - 2ª Falange

OCLL - *Osseous cyst-like lesions*: Lesões ósseas do tipo quístico

AIFD - Articulação interfalângica distal

ON - Osso navicular

FSE - Fast spin echo

TFDP - Tendão flexor digital profundo

LDION - Ligamento distal ímpar do osso navicular

MCP3 - 3º Metacarpo

P1 - 1ª Falange

GRE - Gradient echo

MAE - Membro anterior esquerdo

MAD - Membro anterior direito

# Índice Geral

|   |      |
|---|------|
| Resumo .....  | i    |
| Agradecimentos .....  | iii  |
| Lista de abreviaturas .....   | v    |
| Índice Geral .....  | vii  |
| Casuística.....   | viii |
| I – Revisão Bibliográfica .....   | 1    |
| 1. Os bifosfonatos .....  | 1    |
| 1.1. Propriedades farmacológicas e mecanismo de ação dos bifosfonatos ..... | 1    |
| 1.2. O uso dos bifosfonatos.....  | 4    |
| 1.2.1. Em medicina humana.....  | 4    |
| 1.2.2. Em medicina equina .....   | 5    |
| 1.2.3. Expectativas após a administração de bifosfonatos .....              | 7    |
| 1.3. Efeitos laterais.....  | 9    |
| 1.4. O efeito dos bifosfonatos na homeostasia da biomecânica do osso.....   | 10   |
| 1.5. Aspectos relevantes no uso de bifosfonatos .....                       | 11   |
| 2. Ressonância magnética e a sua relação com os bifosfonatos.....           | 12   |
| 2.1. Lesões de medula óssea (BML) .....                                     | 13   |
| 2.2. Quistos ósseos/ lesões subcondrais .....                               | 17   |
| II – Casos clínicos.....  | 21   |
| Caso clínico 1.....   | 21   |
| Caso clínico 2.....   | 23   |
| Caso clínico 3.....   | 25   |
| III – Discussão / Conclusão .....   | 27   |
| IV – Bibliografia .....   | 33   |
| V – Anexos.....   | 35   |

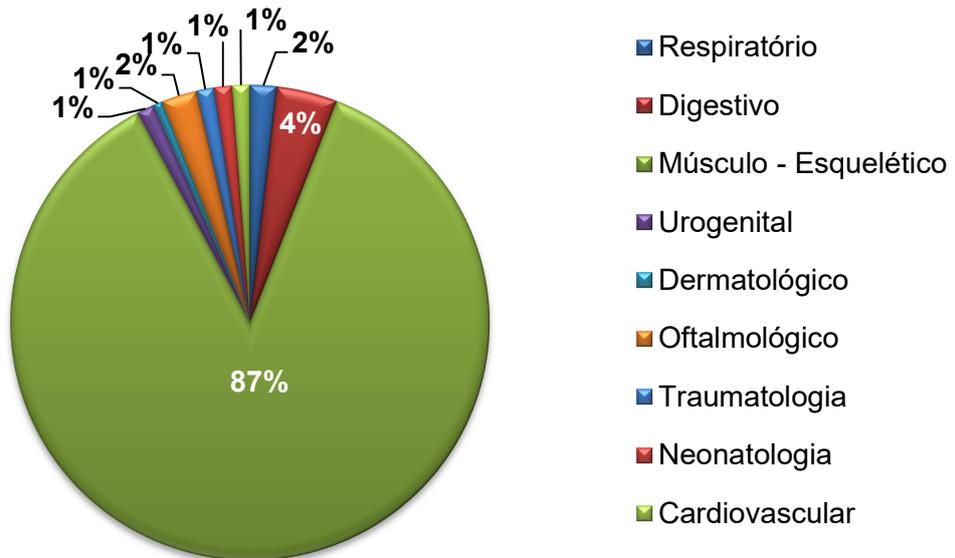
## Casuística

| PATOLOGIAS  | Clínica Equina<br>San Biagio | Clínica Ambulatória c/<br>Dr <sup>a</sup> Rita Pires |
|---|------------------------------|--|
| <i>Sistema respiratório</i>                             |                              |  |
| Pneumonia por aspiração                                 | -                            | 1  |
| Asma  | -                            | 1  |
| Quisto sinusal  | 1                            | -  |
| Hematoma etmoidal                                       | 1                            | -  |
| Bronquite crónica                                       | 1                            | 1  |
| <i>Sistema digestivo</i>                                |                              |  |
| Palatite / “Boca cheia”                                 | -                            | 3  |
| Diarreia crónica  | 1                            | -  |
| Encarceramento nefroesplénico                           | 1                            | 1  |
| Deslocamento e/ou torção do cólon maior                 | 1                            | -  |
| Impactação do cólon maior                               | 2                            | 2  |
| Colite  | 1                            | 3  |
| Cólica de etiologia desconhecida                        | 1                            | 2  |
| Gastrite  | -                            | 1  |
| Impactação gástrica                                     | -                            | 2  |
| Presença de areia no intestino                          | -                            | 3  |
| <i>Sistema músculo-esquelético</i>                      |                              |  |
| Linfangite dos membros                                  | 2                            | 2  |
| Osteocondrite dissecante                                | 22                           | 11   |
| Sobreposição de processos espinhosos                    | 5                            | 4  |
| Sequestro ósseo   | 1                            | -  |
| Entesiopatia  | 20                           | 15   |
| Quisto subcondral                                       | 5                            | 3  |
| Luxação traumática do tendão flexor digital superficial | 1                            | -  |
| Tendinite tendão flexor digital profundo                | 16                           | 7  |
| Tendinite tendão flexor digital superficial             | 8                            | 4  |
| Mineralização do ligamento suspensor do boleto          | 1                            | -  |
| Sobrecana   | 1                            | 2  |

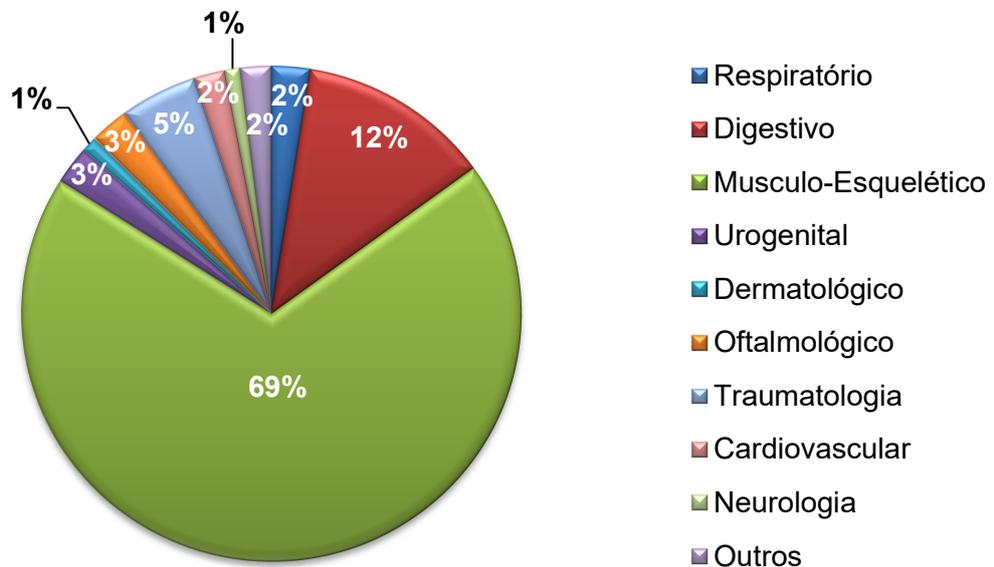
|  |    |    |
|--|----|----|
| <b>Sinovite</b>  | 10 | 6  |
| <b>Ruptura parcial do ligamento suspensor do boleteo</b>                   | 1  | 3  |
| <b>Desmite do ligamento suspensor do boleteo (de um ou dos dois ramos)</b> | 24 | 13 |
| <b>Fratura do 2º metacarpiano</b>  | 1  | -  |
| <b>Fissura da 2ª falange</b>   | -  | 1  |
| <b>Lesões de medula óssea</b>  | 6  | -  |
| <b>Osteosclerose</b>   | 7  | 2  |
| <b>Fibrose severa pós-cirúrgica em membros</b>                             | 3  | -  |
| <b>Distensão muscular</b>  | 5  | 2  |
| <b>Miosite</b>   | -  | 1  |
| <b>Osteocondrose</b>   | 8  | 3  |
| <b>Abcesso solar do casco</b>  | -  | 3  |
| <b><i>Sistema urogenital</i></b>   |    |    |
| <b>Rotura uterina</b>  | 1  | -  |
| <b>Rotura artéria uterina</b>  | 1  | -  |
| <b>Criptorquidismo</b>   | -  | 1  |
| <b>Cálculos renais</b>   | -  | 1  |
| <b>Tumor renal</b>   | -  | 1  |
| <b><i>Sistema dermatológico</i></b>  |    |    |
| <b>Onicomiose</b>  | 1  | -  |
| <b>Dermatofitose</b>   | -  | 1  |
| <b><i>Sistema oftalmológico</i></b>  |    |    |
| <b>Uveíte crónica</b>  | 2  | 1  |
| <b>Obstrução dos canais nasolacrimais</b>                                  | 1  | -  |
| <b>Úlcera e edema córneo</b>   | 1  | 2  |
| <b><i>Traumatologia</i></b>  |    |    |
| <b>Fratura cervical</b>  | 1  | -  |
| <b>Laceração de tecidos moles</b>  | 1  | 6  |
| <b><i>Neonatologia</i></b>   |    |    |
| <b>Deformidades flexoras e/ou angulares</b>                                | 2  | -  |
| <b><i>Sistema cardiovascular</i></b>                                       |    |    |
| <b>Choque hipovolémico</b>   | 1  | -  |
| <b>Sopro cardíaco</b>  | 1  | 2  |
| <b><i>Sistema neurológico</i></b>  |    |    |
| <b>Ataxia e diminuição da propriocepção</b>                                | -  | 1  |
| <b><i>Outros</i></b>   |    |    |
| <b>Piroplasmose</b>  | -  | 1  |

|                       |     |     |
|-----------------------|-----|-----|
| Abcesso submandibular | -   | 1   |
| TOTAL                 | 170 | 120 |

### Casuística Clínica Equina San Biagio



### Casuística Clínica Ambulatória c/ Drª Rita Pires



| <b>PROCEDIMENTOS</b>                       | <b>Clinica Equina San Biagio</b> | <b>Clínica Ambulatória c/ Dr<sup>a</sup> Rita Pires</b> |
|--|----------------------------------|---|
| Exame de claudicação                       | 124                              | 68  |
| Ressonância magnética                      | 21                               | -   |
| Palpação retal                             | 1                                | 4   |
| Entubação nasogástrica                     | -                                | 3   |
| Endoscopia                                 | 1                                | -   |
| Exame dentário e dentistria                | 1                                | 15  |
| Remoção de dentes de lobo                  | -                                | 18  |
| Canulação ductos nasolacrimais             | 1                                | -   |
| Teste de fluoresceína                      | 1                                | 1   |
| Infiltração na soldra ecoguiada            | 24                               | 4   |
| Infiltração sacro-ilíaca ecoguiada         | 14                               | 5   |
| Infiltração toraco-lombar ecoguiada        | 12                               | 6   |
| Infiltração IA de membros                  | 61                               | 38  |
| Infusão venosa regional com bifosfonatos   | 3                                | -   |
| Radiografia axial                          | 11                               | 5   |
| Radiografia membros                        | 197                              | 177   |
| Ecografia membros                          | 96                               | 47  |
| Ecografia axial                            | 1                                | 4   |
| Ecografia abdominal                        | 1                                | 4   |
| Ecografia torácica                         | 1                                | 2   |
| Ecografia transrectal                      | 2                                | 1   |
| Exame pré-compra                           | 9                                | 5   |
| Terapia com plasma rico em proteínas (PRP) | 9                                | 1   |
| Terapia com ozono                          | 22                               | -   |
| Terapia com laser                          | 6                                | 1   |
| Terapia com ultra-sons                     | 15                               | -   |
| Mesoterapia do dorso                       | 5                                | 4   |
| Bloqueio anestésico IA                     | 14                               | 3   |
| Bloqueios anestésicos perineural           | 30                               | 49  |
| Vesicação                                  | -                                | 1   |
| Procedimentos de assépsia pré-cirúrgicos   | 14                               | 1   |
| Introdução de catéter                      | 24                               | 5   |
| Elaboração e troca de pensos/ligaduras     | 20                               | 9   |
| Remoção de suturas                         | 4                                | 2   |

|  |            |            |
|--|------------|------------|
| <b>Desbridamento de feridas</b>                            | 1          | 8          |
| <b>Colheita e exame de sangue</b>                          | 24         | 4          |
| <b>Vacinação</b>   | 8          | 10         |
| <b>Desparasitação</b>                                      | 3          | 15         |
| <b>Colocação de microchips</b>                             | -          | 11         |
| <b>Castração química</b>                                   | -          | 3          |
| <b>Elaboração de resenhos</b>                              | -          | 4          |
| <b>Aplicação de sanguessugas em membros com linfangite</b> | 1          | -          |
| <b>Acupuntura</b>  | 1          | -          |
| <b>Apoio Veterinário em concursos</b>                      | -          | 1          |
| <b>Eutanásia</b>   | 2          | -          |
| <b>TOTAL</b>   | <b>785</b> | <b>539</b> |

| <b>CIRURGIAS</b>   | <b>Clínica Equina San Biagio</b> | <b>Clínica Ambulatória c/ Drª Rita Pires</b> |
|--|----------------------------------|--|
| <b>Artroscopia</b>                                       | 4                                | -  |
| <b>Orquiectomia</b>                                      | 1                                | -  |
| <b>Remoção de hematoma etmoidal</b>                      | 1                                | -  |
| <b>Tenoscopia</b>  | 2                                | -  |
| <b>Colocação de implantes oftálmicos de ciclosporina</b> | 1                                | -  |
| <b>Neurectomia digital palmar</b>                        | 4                                | -  |
| <b>Remoção de sequestro ósseo</b>                        | 1                                | -  |
| <b>Remoção de quisto sinusal</b>                         | 1                                | -  |
| <b>Resolução de sobreposição de processos espinhosos</b> | 2                                | -  |
| <b>Enucleação do olho</b>                                | 1                                | -  |
| <b>Extração de granuloma</b>                             | -                                | 1  |
| <b>TOTAL</b>   | <b>18</b>                        | <b>1</b>                                     |

# I – Revisão Bibliográfica

## 1. Os bifosfonatos

Os bifosfonatos (BF) são fármacos amplamente utilizados em diversas patologias ósseas, principalmente devido à sua ação inibitória da reabsorção óssea efetuada pelos osteoclastos. Atualmente, são também utilizados para patologias degenerativas como a osteoartrite (OA) devido às suas propriedades anti-inflamatórias e analgésicas<sup>1</sup>.

Os BF pertencem a uma classe de fármacos que possuem uma estrutura molecular semelhante à dos pirofosfatos (compostos químicos que podem inibir a calcificação). A potência dos diversos BF está associada às variações estruturais numa das suas cadeias laterais que está conectada à molécula base. Os BF apresentam uma reduzida biodisponibilidade quando a administração é via oral, daí que esta via não seja a indicada para executar em equinos, sendo então a via parenteral a mais utilizada para este efeito. Estes fármacos possuem uma forte afinidade pelos minerais encontrados no osso e embora o cavalo excrete uma grande quantidade de BF pela urina, uma proporção considerável permanece ligada aos minerais ósseos<sup>2</sup>.

Estes compostos apresentam elevada toxicidade para as células, mas geralmente não lhes é possível atravessar as membranas celulares devido à estrutura molecular que possuem. Porém, os osteoclastos constituem uma exceção, pois, devido à sua capacidade endocítica, são capazes de incorporar BF, constituindo assim as células-alvo da ação dos mesmos<sup>2</sup>.

### 1.1. Propriedades farmacológicas e mecanismo de ação dos bifosfonatos

Tendo como objetivo o desenvolvimento de BF cada vez mais eficazes e seguros do ponto de vista clínico, o estudo das suas propriedades farmacológicas é bastante importante para compreender como realmente funcionam no organismo.

O osso é um tecido dinâmico que se encontra em permanente remodelação. Assim, em áreas de remodelação óssea, os osteoclastos degradam o tecido ósseo previamente aos osteoblastos depositarem novo tecido ósseo, tal como esquematizado no Anexo 2. O cálcio e outros minerais formam cristais de hidroxiapatite, que são expostos durante o processo de remodelação, sendo a estes cristais que os BF se ligam. Desta forma, quando as moléculas de BF se encontram nas lacunas de *Howship* (depressões existentes na matriz óssea anteriormente criadas pela atividade osteoclástica) juntamente com presença de enzimas com ação

proteolítica, são destacados dos cristais de hidroxiapatite à medida que os osteoclastos degradam a matriz óssea. Posteriormente, os osteoclastos incorporam, graças à sua capacidade endocítica, os BF que inibem o seu metabolismo ou alteram o seu citosqueleto, induzindo, conseqüentemente, a sua apoptose. Todo este processo resulta, portanto, numa redução da degradação do tecido ósseo em áreas onde está a ocorrer uma intensa remodelação<sup>4,6</sup>.

Os BF são análogos sintéticos do pirofosfato inorgânico (PPi) (Anexo 1), porém são moléculas termorresistentes e estáveis, sendo também resistentes à hidrólise enzimática. Tais características dos BF devem-se à substituição do átomo central de Oxigénio do PPi pelo de Carbono. Desta forma, as moléculas ficam aptas a atingir os locais de reabsorção óssea de forma intacta. Além disso, os BF não são moléculas biodegradáveis. Apresentam uma alta afinidade por iões metálicos e, dependendo do pH da solução e do metal, são capazes de formar complexos solúveis ou insolúveis e agregados<sup>1,3</sup>.

No Anexo 1 é possível comparar a estrutura química do bifosfonato com a do PPi. Na estrutura química do bifosfonato, R1 e R2 representam as cadeias laterais responsáveis por características químicas específicas (afinidade e potência relativa) de cada bifosfonato. Por outro lado, o “esqueleto central” da molécula determina a elevada afinidade pelos cristais de hidroxiapatite no osso. Os BF estão divididos em duas categorias com base nos componentes das suas cadeias laterais: BF nitrogenados e não nitrogenados. Os BF que contêm azoto possuem mais potência que a classe não nitrogenada. Os nitrogenados afetam o fluxo de proteínas-chave reguladoras nas células, agindo sobre a via do mevalonato. A sua ação nesta via é feita através da inibição de enzimas que são responsáveis por uma modificação pós-tradução (denominada prenilação) de GTPases essenciais para o funcionamento da célula, o que desencadeia uma alteração na morfologia celular, principalmente a nível estrutural do citoesqueleto, o que leva a perda de função celular e conseqüente apoptose<sup>4,5</sup>.

Por outro lado, os BF não nitrogenados podem ser incorporados em moléculas de trifosfato de adenosina (ATP), criando análogos não hidrolisáveis de moléculas de ATP, denominadas moléculas de ATP citotóxicas. Estas últimas interrompem a normal fosforilação, interrompendo a ativação e desativação de enzimas reguladoras. Desta forma, os BF não nitrogenados atuam a nível dos osteoclastos através do acúmulo intracelular de ATP citotóxico, levando à apoptose das células osteoclásticas. O tiludronato e clodronato são um exemplo de BF não nitrogenados. Estes fármacos possuem também uma ação inibitória notável ao nível das bombas de prótons dependentes de ATP, localizadas na membrana plasmática dos osteoclastos. As

bombas de prótons são necessárias para acidificar o espaço entre o osteoclasto e a superfície óssea, sendo a acidificação da matriz óssea a primeira etapa do processo de reabsorção óssea. Adicionalmente, o tiludronato dificulta também a adesão do osteoclasto à superfície óssea através de alterações que causam ao nível da fosforilação de proteínas do citoesqueleto<sup>5,8</sup>.

Estudos recentes mostram que tanto a diferença entre os perfis individuais dos BF como a duração do seu respectivo efeito pode ser parcialmente explicada pelas afinidades específicas dos BF aos cristais de hidroxiapatite. Ou seja, após a administração, os BF estabelecem rapidamente ligação com o tecido ósseo e os compostos que se ligam mais fortemente aos minerais são removidos da corrente sanguínea de forma mais rápida e completa. Adicionalmente, estes compostos apresentaram taxas de libertação do osso mais baixas e taxas de renovação da ligação ao osso mais elevadas, comparativamente com as moléculas de BF com menor afinidade óssea. Desta forma, foi então sugerido que os BF que exibem uma afinidade mais alta com os cristais de hidroxiapatite, como o alendronato e o zoledronato, sofrem uma contínua “reciclagem óssea”. Tal conclusão pode eventualmente, explicar a razão pela qual estes fármacos podem ser encontrados no plasma e na urina por longos períodos de tempo após uma única administração<sup>1</sup>.

Os BF possuem uma distribuição seletiva para o tecido ósseo, onde aproximadamente metade da fração absorvida se conecta aos cristais de hidroxiapatite. A restante fração será então eliminada de forma inalterada através da urina. São considerados compostos com efeitos de longa duração, devido à sua distribuição dentro da estrutura do osso, apresentando, assim, uma ligação prolongada ao osso e uma libertação lenta<sup>4</sup>.

Além da inibição da ação osteoclástica, foi também demonstrado (em estudos *in vitro*) que o tiludronato e o clodronato possuem propriedades anti-inflamatórias, diminuindo a quantidade de óxido nítrico e citocinas libertados a partir de macrófagos ativadas. O óxido nítrico e as citocinas atuam ao nível dos leucócitos e das células endoteliais de forma a promoverem respostas inflamatórias relacionadas com a ativação de macrófagos<sup>5,8</sup>.

Um estudo *in vitro*, no qual se utilizou tiludronato em osteoblastos, mostrou que o fármaco diminuiu a fosforilação de enzimas reguladoras. Essas enzimas ativam mediadores inflamatórios que causam inflamação e dor. Verificou-se também que o tiludronato inibe a atividade das metaloproteinases da matriz (MMP-1 e MMP-3). Essas endopeptidases geralmente decompõem os componentes da matriz extracelular e interferem com o comportamento celular, no que diz respeito à apoptose, migração e diferenciação. Desta forma, o tiludronato não só promove a apoptose dos

osteoclastos, como previne a degradação extracelular e a migração de células pró-inflamatórias. Assim, estas funções diminuem a dor e o dano provocado pelos osteoclastos e pela ativação dos macrófagos em certas patologias, o que se traduz em benefícios para o cavalo<sup>5</sup>.

Atualmente no mercado estão disponíveis duas moléculas de BF para administração em equinos: tiludronato (Tildren®) e clodronato (Osphos®). Relativamente ao tiludronato, ainda permanece pouco claro o mecanismo que promove a melhoria de sinais clínicos nos casos de OA, contudo, considera-se que talvez crie alterações no *turnover* da porção subcondral do osso e no metabolismo da cartilagem articular. É uma molécula cujos efeitos são dose-dependente e a dose utilizada na Europa é 1mg/Kg por via intravenosa (IV). Contudo, devido ao elevado custo dos BF e aos seus efeitos laterais sistémicos, alguns clínicos administram estes fármacos por via intra-articular (IA) ou por perfusão IV regional de membros ao invés da via sistémica. Porém a eficácia e a segurança destas vias de administração ainda não foram devidamente comprovadas, devido ao possível dano ao nível da cartilagem articular que as concentrações finais de tiludronato no líquido sinovial podem originar. Tendo em conta as doses que se administram por estas vias alternativas, foi descrito num estudo *in vitro* que concentrações de tiludronato no líquido sinovial superiores a 19 mg/L podem promover a apoptose de condrócitos e a degradação de proteoglicanos da matriz cartilagínea articular. Contrariamente, concentrações menores apresentam efeitos de condroproteção<sup>25</sup>. Por outro lado, através de alguns estudos concluiu-se que a infusão IV lenta de 1 mg/kg de tiludronato em equinos é bem tolerada sem efeitos adversos significativos. Este fármaco demonstrou também induzir uma diminuição rápida e acentuada no soro de C terminal telopeptides of type I collagen (CTX-1), após administração IV, evidenciando o seu efeito anti-reabsortivo<sup>1</sup>. Em relação ao Osphos®, a dose utilizada é 1,8 mg/Kg por via intramuscular (IM) e a dose máxima permitida por cavalo é 900 mg<sup>23</sup>. A administração de BF deve seguir as recomendações do fabricante, pois aplicações locais como injeções IA ou administração por perfusão IV regional de membros podem não ser seguras<sup>10</sup>.

## **1.2. O uso dos bifosfonatos**

### **1.2.1. Em medicina humana**

Em humanos, o uso de BF iniciou-se há bastante décadas, inicialmente no âmbito da cintigrafia. Posteriormente, diversos compostos não-nitrogenados foram desenvolvidos e utilizados em humanos para variadíssimas patologias, como é o caso da osteoporose. Esta patologia, que na atualidade é muito comum, está associada a

peças mais idosas e sobretudo mulheres, onde está presente uma reabsorção acelerada de massa óssea, resultando em fraturas patológicas. A doença de Paget é também uma patologia onde a utilização de BF é comum. Esta patologia constitui também um desequilíbrio no processo de remodelação óssea associado ao aparecimento de metástases ósseas, o que se pode tornar num processo extremamente doloroso<sup>6</sup>.

Adicionalmente, estes fármacos são também benéficos para os astronautas quando passam longos períodos no espaço, pois experienciam também uma reabsorção óssea excessiva devido à restrição contínua de gravidade. Por outro lado em atletas, os BF podem ser utilizados em casos em que o desporto leva à diminuição da densidade óssea e aumenta os riscos de fraturas por stress biomecânico. Contudo, os atletas através de alterações dietéticas ou de treino podem facilmente prevenir precocemente estas lesões induzidas pelo desporto. Infelizmente, no que respeita à medicina desportiva equina, a prevenção de forma tão precoce deste tipo de lesões não se trata de um processo tão simples<sup>6</sup>.

O clodronato (ou ácido clodrónico) foi um dos primeiros BF a aparecer no contexto da medicina humana, mas foi rapidamente substituído por outras moléculas. Entretanto, surgiram compostos nitrogenados com grandes vantagens na medicina humana, relativamente aos não nitrogenados. Tais vantagens deveram-se à sua enorme potência e formulações IV, o que permitiu que estes fármacos pudessem ser utilizados com longos intervalos de tempo entre administrações, ao invés de serem tomados diariamente<sup>6</sup>.

Além disso, os investigadores concluíram que os BF podem ser muito eficazes para moderar a gravidade de certos tipos de dor, especialmente quando associados a patologias ósseas. Os mecanismos pelos quais estes fármacos exercem esse efeito ainda não foram totalmente elucidados, embora os médicos os usem em altas doses em seres humanos para gerir condições esqueléticas dolorosas, particularmente associadas à metastização de tumores ósseos<sup>2</sup>.

### **1.2.2. Em medicina equina**

Em cavalos, os BF são utilizados com fins diagnósticos e terapêuticos. O síndrome do navicular, a OA distal do tarso (esparavão ósseo), OA do esqueleto axial, entesopatias (principalmente do ligamento suspensor do boleto) são algumas das patologias com potencial indicação para recorrer ao uso dos BF<sup>1</sup>.

A título de exemplo do uso de BF com fim diagnóstico temos a sua utilização nas cintigrafias, nas quais um bifosfonato com uma semi-vida muito curta é associado a um isótopo radioativo de forma a permitir a visualização de “áreas com maior

captação” do mesmo, ou seja, nas áreas onde a remodelação óssea está a ocorrer. Este método de diagnóstico demonstra de uma forma muito clara como é que as moléculas de BF se agregam em áreas onde exista um processo ativo de remodelação óssea, após administração sistémica<sup>6</sup>.

No âmbito terapêutico, são as moléculas de BF com semi-vida mais longa que são preferencialmente escolhidas e neste caso não são associadas a nenhum isótopo radioativo. Contudo, interferem com o metabolismo ou com o citosqueleto dos osteoclastos de forma a induzir apoptose e assim limitar a progressão da absorção óssea no processo de remodelação. O tiludronato já está licenciado há algumas décadas para o controlo de sinais clínicos associados com o esparavão e com o síndrome do navicular. Por outro lado, o clodronato tem tido recentemente uma utilização mais relacionada com esta última patologia. Questionários e opiniões tanto a nível Europeu como nos EUA indicam que o tiludronato, o clodronato e outros BF nitrogenados não homologados têm sido utilizados com variadíssimas indicações e com taxa de sucesso variável. Devido a algumas das características dos BF (farmacocinética, mecanismo de ação, entre outras), estes fármacos tornam-se bastante atrativos para o uso em determinadas situações, o que leva em parte a um excessivo uso não homologado dos BF<sup>6</sup>.

Para visualizar o efeito de um tratamento com um determinado BF, é importante lembrar que as moléculas do BF em causa, vão ser provavelmente mais efetivas nas áreas com aumento de remodelação óssea (*turnover* ósseo), isto é, áreas que apareceriam com realce numa imagem cintigráfica<sup>6</sup>.

Deve também ter-se por base que nem toda a reabsorção óssea é prejudicial e requer bastante cuidado farmacológico. A remodelação óssea é uma parte essencial do crescimento, consiste também numa forma de adaptação durante toda a vida (atletica ou não) e uma ferramenta para a reparação de lesões (pois áreas ósseas danificadas são removidas pelos osteoclastos e substituídas por novos tecidos saudáveis através dos osteoblastos). Em circunstâncias normais, a taxa de formação de tecido ósseo tem aproximadamente a mesma proporção que a de reabsorção, o que permite que a massa óssea geral permaneça estável. Por conseguinte, trata-se de um importante mecanismo homeostático responsável pela manutenção da integridade estrutural geral do esqueleto. Em tempos de maior carga mecânica (por exemplo, ao iniciar uma nova época de competições ou um plano de treino mais intenso), a formação excede a reabsorção e os ossos ficam mais fortes. O inverso ocorre quando a carga diminui. A remodelação óssea consiste num equilíbrio ativo entre a reabsorção e a formação óssea sendo apenas considerado um problema quando este equilíbrio está comprometido<sup>2,6</sup>.

Posto isto, o uso não homologado dos BF e a utilização sem uma cautelosa ponderação, pode constituir um risco para o equilíbrio da homeostasia a nível ósseo do cavalo, pois estes fármacos interferem com mecanismos fisiológicos do osso. No entanto, estudos acerca da utilização do clodronato, demonstraram que devido à sua longa semi-vida, é possível que tenha um efeito significativo na remodelação óssea após a re-dosagem. É importante salientar que os resultados demonstram que uma dose única de clodronato (na dose aprovada) provocou melhorias ao nível da claudicação, o que pode ser independente da sua ação inibidora da reabsorção óssea, pois não houve reduções significativas e duradouras no CTX-I. Assim, de acordo com tais estudos, uma dose única de clodronato pode ser considerada segura e pode, eventualmente, ser usada sem preocupações ao nível de efeitos esqueléticos adversos<sup>11</sup>.

### **1.2.3. Expectativas após a administração de bifosfonatos**

Os efeitos que se devem considerar posteriormente à administração de BF são: o efeito de anti-reabsorção óssea (o principal), a condroproteção, a analgesia, os efeitos anti-inflamatórios e anti-angiogénicos (e logicamente, os efeitos adversos associados)<sup>1</sup>.

Os efeitos condroprotetores dos BF foram demonstrados num estudo *in vitro* com o tiludronato, onde este inibiu a secreção mediada pela interleucina IL-1 de enzimas de degradação da matriz cartilágnea por condrócitos e por células sinoviais<sup>1</sup>.

A limitação da progressão da reabsorção óssea, não significa uma estimulação ao nível da atividade osteoblástica. Isto é, não se pode esperar que os BF promovam a regeneração óssea ou aumentem a densidade ou a dureza do tecido ósseo. Pode-se sim, esperar que ajam no sentido de controlar os sinais clínicos associados ao esparavão e ao síndrome do navicular, ao reduzir a progressão de uma excessiva reabsorção óssea, ajudando a prevenir uma perda progressiva de densidade do osso<sup>6</sup>.

Os tratamentos de patologias com excessiva remodelação óssea abrangem vários fatores, isto é, os BF devem ser utilizados em conjunto com ferração corretiva apropriada, um programa de exercício devidamente planeado para o caso em questão, e, em alguns casos, medicação IA e/ou anestesia adicional<sup>6</sup>.

Do ponto de vista clínico, após o uso de BF, esperar-se-á uma redução da claudicação, mas não uma melhoria significativa em imagens de Raios X ou de Ressonância Magnética (RM) dentro de um curto período de tempo, pois a progressão da patologia está (apenas) limitada e não revertida<sup>6,8</sup>.

Relativamente aos BF existentes no mercado para o uso homologado em equinos, está descrito que 28 dias após o tratamento com Osphos® (clodronato

dissódico) é visível uma melhoria clínica na claudicação (em 67,4% dos cavalos tratados). Adicionalmente, com este fármaco está comprovado em 74,7% dos casos que é também possível observar uma melhoria da claudicação (pelo menos de 1 grau na escala proposta pela *American Association of Equine Practitioners* (AAEP) que classifica as claudicações do grau 1 ao 5) 56 dias após o tratamento. Está descrito também que aproximadamente num período de 6 meses, o Osphos® demonstrou ser eficaz no controlo dos sinais clínicos associados ao síndrome do navicular. Por outro lado, em cavalos que apresentam uma resposta clínica inicial positiva ao Osphos®, mas que não mantêm a melhora clínica durante 6 meses, pode-se administrar o fármaco em intervalos de 3 a 6 meses, com base nos sinais clínicos. Em alternativa, o Tildren® (tiludronato dissódico) apresenta uma distribuição de 30-50% no osso dentro de 12 horas após a administração, sendo as concentrações ósseas mais altas que as concentrações plasmáticas após esse período de tempo. O fármaco tem uma libertação lenta mas duradoura, sendo continuamente libertado durante o processo de remodelação óssea. As concentrações do mesmo podem permanecer presentes até aos 6 meses, porém o efeito máximo pode não ocorrer até 2 meses após o tratamento<sup>13,23</sup>.

Como a reabsorção óssea excessiva e a degradação da cartilagem, bem como a inflamação desses tecidos, são muitas vezes dolorosas, a melhoria ao nível da claudicação pode dever-se às propriedades anti-inflamatórias e analgésicas que os BF possuem, através da inibição de citocinas e da secreção de óxido nítrico das células inflamatórias (macrófagos ativados). Além disso, alguns estudos *in vitro* demonstraram que o tiludronato parece inibir a síntese do fator de crescimento endotelial vascular induzida pela prostaglandina F2 $\alpha$  em osteoblastos, assim como se verificou que a síntese da IL-6 osteoblástica com efeitos reabsortivos e anti-osteogénicos também diminui<sup>1,6</sup>.

As imagens cintigráficas devem mostrar redução nas áreas de intensa captação do radiofármaco. Será expectável também a presença de moléculas de BF nas biópsias de áreas nas quais os cristais de hidroxiapatite estão supostamente expostos, assim como observar alterações no soro sanguíneo relativamente a parâmetros indicadores de excessiva remodelação óssea, isto é, marcadores séricos como a osteocalcina e o CTX-I<sup>6,9</sup>.

Apesar de tudo isto, a razão exata para a redução da claudicação, após a administração de BF, ainda não é totalmente clara. Alguns autores atribuem o efeito benéfico observado na claudicação diretamente à função dos BF em modificar a reabsorção óssea, enquanto outros postulam que os seus efeitos adicionais, incluindo efeitos anti-inflamatórios ou analgésicos diretos, são os que têm mais impacto na

melhoria do grau de claudicação. Desta forma, os estudos sobre esta temática continuam em evolução. Enquanto todos os BF modificam a reabsorção óssea, existem vários graus de efeitos adicionais entre cada um deles<sup>8</sup>.

### **1.3. Efeitos laterais**

Um dos efeitos laterais mais comuns devido ao uso dos BF no cavalo é o aparecimento de sinais de cólica, que geralmente se resolvem caminhando com o cavalo à mão. Nos casos em que o tratamento médico é necessário devem ser administrados N-butilescolamina, xilazina, detomidina ou butorfanol isoladamente ou em simultâneo, conforme a situação em questão<sup>10</sup>.

Adicionalmente, podem ocorrer problemas renais mais comumente em casos em que existe baixa perfusão renal, sendo recomendada a restrição da administração de BF em cavalos com algum nível de desidratação. Relativamente, a cavalos que possuam parâmetros renais com valores anormais deve evitar-se o uso de anti-inflamatórios não esteroides ou outros fármacos nefrotóxicos em simultâneo com BF, pois é possível que causem redução da perfusão renal e aumento de toxicidade renal, podendo originar uma insuficiência renal aguda. Idealmente, é recomendado avaliar a função renal do cavalo antes e após o tratamento com BF. Perante isto, deve evitar-se o uso destes fármacos em cavalos com insuficiência renal ou com histórico de patologias renais<sup>6, 10</sup>.

Deve ter-se especial cuidado ao administrar BF a cavalos com patologias que afetem a homeostasia de minerais ou eletrólitos (por exemplo, paralisia periódica hipercalémica, hipocalcémia, entre outras) ou que possam ser exacerbadas por hipocalcémia (por exemplo, patologias cardíacas). Em cavalos com contrações musculares espasmódicas, as concentrações plasmáticas de eletrólitos devem ser avaliadas. Por outro lado, verificou-se que as injeções IA de tiludronato nas articulações interfalângicas distais e metacarpofalângicas dos equinos difundem-se rapidamente da articulação para a corrente sanguínea, podendo induzir inflamação da membrana sinovial, como confirmado por exame histológico<sup>1, 10, 13, 23</sup>.

No caso da utilização do Tildren®, é necessário um cuidado redobrado no caso de cavalos que estão a receber uma administração concomitante de outros fármacos que possam eventualmente reduzir os níveis de cálcio sérico (como tetraciclinas) ou cuja toxicidade possa exacerbar uma redução no cálcio sérico (como aminoglicosídeos)<sup>13</sup>.

Após a administração de BF, idealmente deve ter-se os cavalos sob vigilância aproximadamente durante 4 horas para detetar o desenvolvimento de eventuais sinais clínicos consistentes com cólicas ou outras reações adversas. A ingestão de água e a

produção de urina devem ser monitorizadas durante 3 a 5 dias após o tratamento e no caso de quaisquer alterações deve executar-se uma avaliação clínica mais aprofundada<sup>13,23</sup>.

Sinais de desconforto, nervosismo, anorexia, letargia, distúrbios comportamentais, hiperatividade, decúbito, hipertermia, reações no local da injeção, tremor muscular, urticária, hiperglicemia são outros eventuais efeitos laterais que podem ocorrer após o uso de BF, além dos referidos anteriormente. Está descrito que, em certos casos, alguns desses efeitos adversos já culminaram em morte<sup>13,23</sup>.

Em cavalos com idade inferior a 4 anos, éguas prenhas, lactantes ou para reprodução não está indicado a prescrição de BF, pois a sua segurança nestes cavalos ainda não foi devidamente avaliada e estudada. Além disso, tem sido constatado em animais de laboratório que os BF podem causar anormalidades no desenvolvimento fetal<sup>13,23</sup>.

#### **1.4. O efeito dos bifosfonatos na homeostasia da biomecânica do osso**

Quando um osso é submetido a uma carga crescente, há uma resistência inicial à deformação (rigidez) até as primeiras (micro)fraturas ocorrerem. Posteriormente, toda a estrutura óssea resiste à progressão das fissuras subsequentes (resistência) que se acumulam, até que a fratura é concluída. Ambas as propriedades estão dependentes do grau de mineralização do tecido e estão associadas à qualidade arquitetónica do *design* ósseo. No entanto, os efeitos dos BF na rigidez e na resistência do osso são praticamente imprevisíveis; Por um lado, ao bloquear a remodelação óssea, os BF aumentam a durabilidade do colagénio ósseo e o grau de mineralização. Assim, este efeito é conhecido por aumentar muito a rigidez do tecido ósseo e, portanto, reduz a resistência do tecido ósseo<sup>1</sup>.

Por outro lado, ao estimular os osteoblastos, os BF podem também melhorar não apenas a massa óssea, mas também alguns aspetos da microestrutura do tecido ósseo como a substituição de tecido ósseo lamelar circunferencial por osteónios de forma cilíndrica, aumentando desta forma a sua resistência. Este efeito nos osteoblastos foi demonstrado em estudos *in vitro* e *in vivo*, nos quais os BF inibem a apoptose de osteócitos e osteoblastos, assim como induzem a sua proliferação. Contudo, o efeito anti-apoptótico dos BF é independente do efeito que possuem sobre os osteoclastos. Este efeito anti-apoptótico dos BF nas células da linhagem osteoblástica é exercido em concentrações bastante inferiores às necessárias para inibir a atividade dos osteoclastos, de onde se pode concluir que estes diferentes efeitos são mediados por vias diversas<sup>1</sup>.

Como foi referido, os BF são capazes de diminuir a reabsorção óssea não apenas através do efeito apoptótico direto nos osteoclastos, mas também prevenindo a apoptose de osteoblastos e osteócitos. Algumas vezes, especialmente em cavalos jovens tratados para a fragilidade óssea, quando uma diminuição da remodelação óssea não é desejável, pode ser necessário preservar a viabilidade de osteoblastos e osteócitos sem induzir apoptose osteoclástica. Novos análogos de BF que não têm efeitos anti-reabsorção, mas ainda retêm atividade anti-apoptótica em células da linhagem osteoblástica podem ser de grande valor no tratamento de tais condições no início do período de desenvolvimento esquelético. No entanto, em condições terapêuticas normais nas dosagens atualmente aprovadas, o efeito anti-reabsortivo osteoclástico predomina sobre o efeito benéfico na sobrevivência de osteoblastos e osteócitos. A capacidade dos BF terem acesso à rede de osteócitos é inversamente proporcional à sua afinidade na ligação mineral. Portanto, BF com menor afinidade são capazes de penetrar mais profundamente no osso e deste modo ligarem-se a osteoblastos e osteócitos<sup>1</sup>.

### **1.5. Aspetos relevantes no uso de bifosfonatos**

É importante ressaltar que devido à longa semi-vida dos BF, é possível que se possam continuar a produzir efeitos significativos na remodelação óssea a longo prazo, após terem sido administradas as doses atualmente aprovadas em cavalos<sup>9</sup>.

Outro aspeto importante é que tanto o tiludronato como o clodronato são aprovados especificamente para uso em cavalos com mais de 4 anos de idade, pois é uma idade em que a remodelação óssea começa a diminuir naturalmente e até essa idade os cavalos ainda não atingiram a maturidade esquelética total. Se isso não for respeitado, correm-se sérios riscos de alterar negativamente o equilíbrio homeostático a nível do osso e resultar numa imperfeita formação óssea. A forte inibição (prolongada) da reabsorção óssea causada por BF pode levar ao aumento da fragilidade óssea devido à incapacidade do osso substituir tecido antigo por tecido novo em resposta a um estímulo biomecânico, levando a uma consequente dificuldade de reparar microfraturas<sup>1, 2, 9</sup>.

Outro aspecto importante que deixa os médicos veterinários reticentes acerca do uso dos BF está relacionado com a sua utilização na presença de fraturas ósseas e os seus possíveis efeitos negativos na reparação das mesmas. A etapa final da consolidação de uma fratura consiste num período de remodelação caracterizado pela reabsorção e formação de osso, o qual culmina na restauração das propriedades mecânicas originais do osso e da sua estabilidade. Portanto, tendo por base a ação dos BF no osso, é de grande interesse esclarecer a interferência dos mesmos ao nível

da reparação de fraturas ósseas. Infelizmente, esses efeitos ainda não foram devidamente clarificados, pois estudos em animais de laboratório demonstram que o tratamento com BF na presença de fraturas pode estar associado a um “calo de osso” de maiores dimensões, coincidente com um atraso na remodelação do tecido ósseo primário em osso lamelar, porém sem atraso na formação do calo ósseo. Em humanos, o uso da terapia com BF após uma fratura não parece ter uma interferência significativa ao nível da regeneração. Contudo, em alguns pacientes com uso prolongado de BF houve registros de desenvolvimento de fratura atípica e de atraso na reparação de fraturas. Perante esta falta de dados concretos e de bibliografia que clarifique os possíveis efeitos a longo prazo dos BF na regeneração de fraturas, algumas evidências sugerem que estes a podem influenciar negativamente<sup>24</sup>. Logo, na presença ou na suspeita de fraturas ósseas deve evitar-se o uso destes fármacos, de forma a prevenir qualquer inconveniente no processo de recuperação.

Tendo em conta a falta de dados acerca do impacto a longo prazo dos BF, quando há potencial para causar lesões, toda a prudência é pouca. Uma vez ligados ao osso, os BF podem permanecer anos no organismo. Ainda não se sabe ao certo quanto tempo esses níveis residuais podem interferir em importantes processos homeostáticos. Deste modo, existe o perigo de que o uso de BF para uma “solução rápida” em situações não homologadas possa ter consequências muito mais amplas do que o médico veterinário ou o proprietário podem prever<sup>2</sup>.

## **2. Ressonância magnética e a sua relação com os bifosfonatos**

Atualmente, a RM tem-se tornado numa valiosa ferramenta para o diagnóstico de uma infinidade de lesões, anteriormente agrupadas como tendo um “diagnóstico vago”. Além de fornecer informações prognósticas, o uso da RM não diagnostica apenas uma patologia específica das numerosas estruturas dos membros dos cavalos, mas, adicionalmente, direciona o tratamento e os protocolos de reabilitação<sup>12</sup>.

Tendo por base os achados obtidos em imagens de RM, tanto o tratamento médico (e, eventualmente, cirúrgico), como a ferração adequada e planos de treino de reabilitação podem ser discutidos de forma a criar um tratamento cada vez mais personalizado e específico para cada caso. Por sua vez, toda esta dinâmica promove cada vez mais resultados positivos na resolução de lesões em equinos. É considerado um método de diagnóstico quase sempre útil do ponto de vista clínico, pois identifica anomalias que não são detetadas ou são subestimadas por outros meios de diagnóstico imagiológico. A título de exemplo pode-se referir casos de cavalos com claudicação leve a moderada sem achados significativos e inconclusivos a nível radiológico ou ecográfico como bons candidatos ao exame de RM, pois podem

apresentar lesões muito subtis tanto a nível ósseo, cartilagíneo ou ligamentoso que são detetadas pelas imagens de RM<sup>12</sup>.

Relativamente ao uso dos BF, a RM desempenha um papel bastante esclarecedor no que diz respeito à decisão da utilização ou não destes fármacos. Tendo em conta o mecanismo de ação dos BF, nem sempre o seu uso é aconselhável em todo o tipo de lesões, pois pode simplesmente não ter qualquer efeito positivo ou ter até mesmo um efeito negativo. Isto é, a RM é atualmente o meio de diagnóstico de eleição para identificar com mais precisão qual a fase em que a lesão se encontra e posteriormente decidir se o uso de BF será ou não benéfico.

Por outro lado, a RM consegue detetar lesões que nenhuma técnica de diagnóstico por imagem consegue com tanta precisão na atualidade. Podemos considerar como exemplo desta situação as lesões medulares do osso (BML- bone marrow lesions), vulgarmente conhecidas como “edema ósseo”, as quais não são passíveis de ser identificadas em radiografias. Nestes casos, a RM consegue detetar este tipo de lesões atempadamente. Deste modo, como este tipo de lesões apresenta indicação para o uso de BF, poder-se-á iniciar a terapia com estes fármacos previamente ao agravamento dos sinais clínicos. Por outro lado, a RM pode também detetar lesões mais evoluídas e que já não têm indicação clínica para o uso de BF, como é o caso dos danos subcondrais/quistos ósseos, que até um determinado estado de evolução não são detetáveis por meio de radiografias. Estas lesões apenas começam a ser visíveis radiograficamente quando estão já num estado bastante avançado e com um possível pior prognóstico. Ou seja, estes dois tipos de lesões exemplificam de forma clara a importância que o diagnóstico via RM e a sua utilidade na decisão quanto ao uso de BF.

## **2.1. Lesões de medula óssea (BML)**

O significado clínico do padrão BML tem sido um assunto bastante discutido desde que foi reconhecido pela primeira vez<sup>14</sup>.

Macroscopicamente, o tecido ósseo é constituído por uma porção de osso cortical e osso trabecular (ou esponjoso), este último localiza-se na parte interna dos ossos e no caso de ossos longos nas metáfises e epífises. É responsável também por fortalecer adicionalmente o osso cortical e suporta a medula óssea<sup>14</sup>.

Previamente à existência da RM, as lesões na região trabecular eram bastante difíceis de diagnosticar com recurso a outros métodos diagnósticos imagiológicos como a radiografia. A primeira “contusão óssea” foi descrita pela primeira vez no joelho humano por Yao e Lee em 1988. O termo “contusão” foi usado para indicar a origem traumática de tais alterações intraósseas. Foi então definida como uma região

intraóssea com anomalias (com ausência de fratura óssea evidente ou quisto subcondral), revelando alterações de sinal ao nível das sequências de RM. Tais alterações consistem em hiperintensidade tanto na sequência de T2 weighted (T2w) como na sequência short tau inversion recovery (STIR) e hipointensidade em imagens na sequência de T1 weighted (T1w). Contudo, tratava-se de um caso normal a nível radiográfico, ou seja, sem achados significativos<sup>14</sup>.

A etiopatologia das BML ainda não está totalmente compreendida. Deste modo, as BML são divididas em 2 categorias principais: as BML não traumáticas e traumáticas, sendo que estas últimas incluem contusão óssea, impactação subcondral, fraturas osteocondrais / subcondrais / condrais, stress biomecânico que leva a fraturas de stress, microtraumas repetitivos e trabalho excessivo. As BML não traumáticas, incluem necrose avascular/enfarte e BML associadas a OA. Mesmo que a BML não implique uma lesão que cause dor, é provável que, em casos de início agudo de uma claudicação severa, se esteja perante um trauma ósseo, microfraturas associadas ao osso trabecular e lesões ao nível da medula óssea<sup>15</sup>.

Forças compressivas entre 2 estruturas ósseas podem resultar em extensas áreas de BML, enquanto que forças distensivas podem provocar áreas mais subtis de BML na inserção de estruturas que tem função de suporte das articulações. Na maioria das situações clínicas está presente uma combinação de forças de compressão e distensão que causam um padrão complexo de lesões ósseas. Uma abordagem meticulosa de padrões da distribuição dessas alterações da medula óssea ao redor de uma articulação pode revelar o mecanismo subjacente ao trauma. Desde então que as lesões de medula óssea (BML) são vulgarmente conhecidas como “edema ósseo”, “contusão óssea” ou “fraturas ocultas”. No entanto, o significado clínico exato de BML tem sido um assunto bastante discutido desde que foi reconhecido pela primeira vez. Na maior parte destes tipos de lesões, a existência de edema nem é a parte mais importante no que diz respeito às alterações da intensidade de sinal visíveis nas imagens de RM. Na verdade, existe muito mais para além da presença de edema neste tipo de lesões, isto é, existem áreas trabeculares anómalas com fibrose e pode haver inclusivamente necrose da medula óssea. Portanto “edema ósseo” não será a denominação ideal para este padrão lesional e o termo “BML” ilustra de uma forma mais correta e generalizada o que estas lesões podem englobar. Este tipo de padrão de lesão medular é considerado como um achado comum no osso navicular dos equinos. Pode estar frequentemente associado com necrose óssea, fibrose e perda da estrutura trabecular. Os achados imagiológicos demonstram heterogeneidade da porção trabecular do osso, edema do tecido adiposo e capilares bastantes proeminentes devido à reação inflamatória, entre outros<sup>14</sup>.

Contudo, detetar este tipo de lesões com recurso à RM está a tornar-se cada vez mais frequente, pois conclui-se que há um aumento dos benefícios quanto mais precoce é o diagnóstico em casos de lesão musculoesquelética. Desta forma, a interpretação adequada das imagens é um fator chave para se atingir o diagnóstico e prognóstico com a maior precisão possível<sup>16</sup>.

Na interpretação das imagens de RM do osso, no que diz respeito à identificação de BML, é importante avaliar as imagens nas sequências de T1w nas quais a hipointensidade do sinal implica perda de tecido adiposo trabecular, o que pode estar relacionada com esclerose óssea, necrose, fibrose ou edema. A análise de outras sequências de RM permite um diagnóstico mais preciso<sup>14</sup>.

A deteção de áreas de esclerose óssea associada às BML é bastante relevante para obter mais informações sobre a gravidade do prognóstico e sobre as causas subjacentes à lesão. Portanto, ao utilizar uma sequência que possua intensidade de sinal intermédia (cinza) a hiperintensa (branco) correspondente ao tecido adiposo, é possível a identificação da esclerose óssea como uma diminuição de intensidade de sinal na região do osso trabecular (que, em situações não patológicas seria ocupado por tecido adiposo). Sequências como a PD (Proton density), T2w e T2\*w também podem ser usadas para identificar esclerose. As sequências que suprimem o sinal do tecido adiposo como a STIR não são úteis para a identificação da esclerose, pois neste tipo de sequências o tecido adiposo possui um sinal hipointenso (preto) e não é possível de ser diferenciado da esclerose. Por outro lado, imagens na sequência T1w não permitem a diferenciação entre existência de fluidos e esclerose óssea, pois podem possuir uma intensidade de sinal semelhante nesta sequência<sup>16</sup>.

Desta forma, a deteção adequada de esclerose numa região óssea onde exista concomitantemente fluido, requer uma compreensão básica à cerca do artefacto específico: cancelamento de fase que ocorre na sequência T2\*w. Esse conhecimento é fundamental para a interpretação adequada da imagem. Normalmente áreas com esclerose óssea apresentam sinal hipointenso, ao invés, áreas com presença de fluido possuem um sinal de intensidade intermédia ou hiperintenso na sequência T2w. Contudo, na sequência T2\*w, imagens onde exista uma quantidade de tecido adiposo e fluido igual, aparecem com ausência de sinal devido ao artefacto específico de cancelamento de fase. No entanto, quando a quantidade de fluido excede a de tecido adiposo, a área mantém um sinal de intensidade intermédia a alta, aparência típica da existência de fluido. Este fenómeno ocorre em ossos lesionados, onde tanto o fluido como o tecido adiposo podem ocupar os espaços trabeculares. Pode-se então concluir que para diferenciar esclerose óssea, o ideal serão as sequências de DP e a T2w. Porém, a comparação com as imagens obtidas pelas sequências STIR e T2\*w

permitirão a identificação tanto de fluido como de áreas de esclerose, assim como regiões onde ambas estejam presentes<sup>16</sup>.

Nos casos em que há artefactos por movimentação excessiva ou algum inconveniente que impeça a adequada análise das imagens em sequências STIR (pois trata-se da sequência mais indicada para a identificação de fluido), as sequências T2\*w podem fornecer um método para detetar fluido quando comparadas a T2w. Desta forma, um sinal com baixa intensidade em T2\*w que não corresponda a um sinal igualmente hipointenso na sequência T2w, indica a presença de fluido igual à quantidade de tecido adiposo numa certa zona. Tal fenómeno “paradoxal”, no que diz respeito à não correspondência entre as intensidades de áreas com fluido nestas duas sequências, sucede devido ao fenómeno de cancelamento de fase. Este método não funciona quando o fluido excede a quantidade de tecido adiposo. É fundamental reconhecer que o cancelamento de fase pode resultar numa mudança e distorção das margens das regiões em questão<sup>16</sup>.

De facto, para valores de baixa intensidade de sinal no osso trabecular numa sequência T1w e sinal hipointenso em T2w sugere-se um diagnóstico de esclerose óssea, enquanto que se o sinal for isointenso ou de intensidade aumentada em T2w, pode-se concluir que se está na presença de uma BML<sup>14</sup>.

Um outro artefacto que pode, eventualmente, induzir em erro é a falta de supressão de sinal do tecido adiposo na sequência STIR em regiões mais periféricas. Por exemplo, o aspeto distal da 3ª falange (P3) ou a região proximal da 2ª falange (P2) podem às vezes mostrar sinal hiperintenso nas sequências STIR, não associado à baixa intensidade de sinal na sequência de T1w. Desta forma, esse artefacto que origina alta intensidade de sinal na sequência STIR não deve ser interpretado como um padrão BML<sup>14</sup>.

Tal como já foi referido, a sobrecarga repetida provocada pelo stress biomecânico leva a alterações no osso trabecular juntamente com acúmulo de fluido inflamatório devido à atividade osteoclástica. Desta forma, é bastante comum um tratamento que se baseie na redução desta mesma atividade, por isso a administração de BF é a terapia de eleição para este tipo de lesões. A RM é também uma ferramenta fundamental para o diagnóstico e acompanhamento da evolução da lesão após o tratamento, de forma a auxiliar decisões no que diz respeito à adaptação de um plano de treino ou a alguma eventual alteração no tratamento e no maneo a efetuar<sup>17</sup>.

## 2.2. Quistos ósseos/ lesões subcondrais

Nos equinos, as falanges são o segundo local mais comum para ocorrência destas lesões ósseas de tipo quístico (OCLL), após o côndilo femoral medial da soldra<sup>18, 19</sup>.

Cavalos com quistos ósseos podem demonstrar claudicação de grau variável. Para localizar a origem da claudicação, devem fazer-se os bloqueios anestésicos adequados e, posteriormente, executar um exame radiográfico. Os achados radiográficos dependem do estágio de desenvolvimento da lesão. Os quistos ósseos podem primeiro ser identificados como um pequeno aplanamento ou como uma depressão radiolucida na superfície articular, no entanto, podem progredir para uma forma radiolucida circular ou cônica única ou subdividida no osso. As imagens também podem demonstrar um halo de esclerose (radiopaco) ao redor da área radiolucida. A esclerose pode ter um grau leve a moderado, consoante o estado de desenvolvimento da lesão. O diagnóstico de algumas destas lesões pode ser apenas alcançado com recurso a métodos mais avançados de diagnóstico por imagem, como tomografia computadorizada, RM e cintigrafia (pois estas lesões, em geral, estão associadas a uma maior captação de radiofármacos)<sup>18,19</sup>.

O tratamento de quistos ósseos pode ser médico (conservador) ou cirúrgico. As opções de tratamento cirúrgico geralmente visam prevenir o aumento de tamanho do quisto e promover o preenchimento da lesão com tecido ósseo. A cirurgia nestes casos costuma incluir o desbridamento com ou sem a adição de um enxerto de osso autólogo e/ou um substituto ósseo. Em alguns casos, justifica fazer uma artrodese cirúrgica, noutros a opção cirúrgica através da artroscopia ou por um acesso extra-articular é suficiente. Atualmente, os 2 tratamentos mais comuns deste género de lesões são o desbridamento cirúrgico e a injeção de corticosteroides no tecido fibroso que as reveste. Adicionalmente, excelentes resultados foram obtidos através de um método conhecido como descompressão quística. Esta técnica permite a regeneração óssea no interior do quisto após se eliminar a pressão do fluido inflamatório nas margens do quisto ósseo. Um outro tratamento cirúrgico bastante recente consiste na introdução de um parafuso transcortical na região afetada, o qual se tem revelado uma técnica bastante útil na melhoria de claudicações causadas pela presença de lesões quísticas. Historicamente, a cirurgia com desbridamento e enxerto ósseo era a mais utilizada como método de tratamento para lesões ósseas de tipo quístico, mas estudos recentes não apoiaram o seu uso devido a taxas de cicatrização baixas<sup>18,19, 20, 22</sup>.

O tratamento conservador consiste no controlo do exercício físico e, conforme os sinais clínicos, o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), geralmente em

combinação com fármacos IA como condroprotetores ou corticosteroides. O uso de BF (como o tiludronato) também pode ser indicado para reduzir a taxa de reabsorção óssea nos estados iniciais da formação das OCLL, no entanto, atualmente não há evidência de eficácia do uso deste tratamento<sup>19</sup>.

As injeções de corticosteroides apresentam uma ligeira melhoria nos sinais clínicos e reduzem o tempo de retorno à função normal do cavalo. Relativamente às injeções, sabe-se que reduzem a produção de fluido inflamatório, contudo o seu mecanismo de ação neste tipo de lesões permanece pouco claro e há autores que consideram que existe alguma recorrência das lesões após a administração das mesmas. Ou seja, a taxa de sucesso deste tratamento é variável<sup>18, 20</sup>.

Em geral, o prognóstico para a recuperação dos cavalos com quistos ósseos varia de 30 a 90%, mas está dependente da raça, idade e o uso pretendido do cavalo, área de superfície de cartilagem afetada, OA concomitante na articulação envolvida e tratamento efetuado<sup>19</sup>.

São reconhecidos três tipos de quistos ósseos no cavalo. Dois deles são considerados “verdadeiros quistos ósseos” (os quistos aneurismáticos e os sem divisões), definidos como uma cavidade fechada revestida por epitélio, no entanto, estes são relativamente raros de serem identificados no cavalo. Os quistos ósseos subcondrais (também chamados lesões subcondrais quísticas ou lesões ósseas tipo quisto) são o tipo de lesão quística mais frequentemente identificada nos equinos. Contudo, este último tipo de lesão quística não constitui um “quisto ósseo verdadeiro”. Isto explica-se devido ao facto de não apresentarem um revestimento epitelial e frequentemente comunicarem com a articulação. Desta forma, foi sugerido que fossem denominados como OCLL. As OCLL envolvem mais frequentemente o osso subcondral. Este tipo de dano subcondral é frequentemente encontrado na superfície de suporte de peso da articulação e está descrito que a maioria das OCLL comunica com a articulação. No geral, as OCLL apresentam um revestimento fibroso e são preenchidas com tecido fibroso, com ou sem fluido sinovial. Algumas destas lesões contêm fibrocartilagem que pode ser parcialmente mineralizada e ocasionalmente, podem conter também osso necrótico<sup>19</sup>.

Adicionalmente, estudos moleculares revelaram que o tecido fibroso dentro do quisto produz óxido nítrico, prostaglandina E2 e metaloproteínases neutras. Tais estudos revelaram também que tal composição dos quistos induz o recrutamento e ativação de osteoclastos *in vitro*<sup>19</sup>.

Existe muita controvérsia em relação à etiologia das OCLL e a maioria dos autores consideram-na multifatorial. Vários processos patogénicos estão apontados como causas subjacentes a este tipo de lesões como causas genéticas e dietéticas,

taxa de crescimento, alterações a nível endócrino, desequilíbrios minerais, osteocondrose, stress biomecânico e causas traumáticas. As OCLL bilaterais ou encontradas em cavalos jovens sem histórico de trauma são provavelmente associadas a processos relacionados com o desenvolvimento. No entanto, OCLL detetadas em cavalos com uma carreira atlética, supõe-se que o mais provável é terem uma origem traumática ou estarem relacionadas com a presença de inflamação IA. Pensa-se que causas traumáticas podem estar associadas às OCLL, pois foram identificadas este tipo de lesões após arites sépticas, OA e fraturas IA<sup>18,19</sup>.

Relativamente às causas subjacentes às OCLL, a “hipótese da contusão óssea” defende que traumas, após o impacto de duas superfícies articulares opostas, podem causar danos no osso subcondral, originando isquémia e necrose óssea, seguida de revascularização e reabsorção de osso necrótico deixando uma lesão subcondral. O suporte dessa hipótese é o facto de que os quistos são frequentemente observados em áreas articulares, exibindo concomitantemente BML e mostrando características histológicas de trauma ósseo, incluindo áreas de necrose. Existe então uma forte correlação que prediz que quando existe uma BML, há uma grande probabilidade de se desenvolver uma OCLL na mesma sub-região longitudinalmente. Por outro lado, outra causa bastante provável para a formação de OCLL é a “teoria da intrusão de líquido sinovial”: uma lesão traumática pode causar um defeito da cartilagem articular (fissura) que permite que haja pressão IA do líquido sinovial no osso subcondral e origina necrose e subsequente reabsorção óssea, fazendo com que haja um subsequente desenvolvimento de cavidades quísticas. Em conclusão, tanto o dano ao nível da cartilagem como as BML preexistentes precedem a incidência de OCLL na mesma região. As BML variam das OCLL, pois, como já foi referido anteriormente, afetam o osso trabecular, são mal circunscritas, de forma irregular e não têm revestimento fibroso<sup>19, 21</sup>. Perante a possível existência de necrose, a ação osteoclástica, que visa a reabsorção óssea neste tipo de lesões, tem um papel muito importante na evolução adequada das OCLL.

Atualmente, as etiologias melhor aceites para o desenvolvimento de OCLL são causas traumáticas e a osteocondrose<sup>18</sup>.

Relativamente às OCLL, os achados após um exame físico em cavalos com este género de lesões ao nível das falanges, podem ser subtis. O aumento do líquido sinovial da articulação afetada pode ou não estar presente e a claudicação também pode ser variável, inclusivamente ausente. As OCLL que se situam em áreas mais profundas nos ossos são menos propensas a estar associadas a claudicações ao contrário das que se encontram próximas a uma superfície articular. A claudicação tem sido atribuída à dor tanto ao nível da articulação (sinovite) como do osso subcondral

(aumento da pressão intraóssea) ou também devido ao aumento da pressão intraquística, ou então uma combinação de todos estes fatores. A claudicação pode diminuir quando os cavalos afetados estão em repouso, mas frequentemente ocorre quando o exercício é retomado. A claudicação é frequentemente exacerbada pela flexão do membro, mas a resposta à pinça de cascos é normalmente negativa (quando se trata de OCLL presentes nas falanges). Como em qualquer avaliação de claudicação, o recurso aos bloqueios anestésicos pode ser utilizado para localizar a origem da claudicação. Os bloqueios IA geralmente melhoram a claudicação se a OCLL comunicar com a articulação, no entanto, muitas vezes não haverá uma melhoria de 100 %<sup>19</sup>.

Após a localização da claudicação, deve fazer-se o exame radiográfico tendo em conta que algumas OCLL podem não ser identificadas, muitas vezes devido à sua localização e tamanho (por exemplo, OCLL menores que comuniquem com as articulações apresentam difícil visualização). O estado de desenvolvimento da lesão também é uma das características mais importantes que interfere na facilidade de visualização radiográfica, isto é, a OCLL apenas é visível em imagens de Raio X quando a lesão já provocou uma alteração de 30 a 50% ou mais na densidade óssea da área afetada. Porém, em imagens de RM são passíveis de serem detetadas mesmo que a alteração na densidade óssea seja inferior à percentagem referida. Caso as OCLL sejam identificadas, a articulação em causa deve ser analisada atentamente quanto a sinais de doença articular degenerativa<sup>19</sup>.

A RM revolucionou o diagnóstico de muitas lesões de tecidos moles e ósseos nos membros de equinos, como já referido. Relativamente às OCLL, estas são caracterizadas por áreas focais esféricas ou elípticas com alta ou média intensidade de sinal em todas as sequências. Tal aparência é consistente com a existência de líquido de natureza proteica ou hemorrágica no interior do quisto. Na maioria das lesões, a área de sinal hiperintenso é rodeada por uma área de sinal hipointenso comparado com o osso trabecular normal, sugestivo de esclerose óssea. A RM tem auxiliado bastante o diagnóstico radiográfico de OCLL não-arentes ou equívocas, como também tem sido usada para diagnosticar OCLL na inserção de ligamentos e na superfície solar quando a radiografia não fornece um diagnóstico claro. Adicionalmente, a cartilagem que reveste um quisto subcondral pode apresentar sinais de condromalácia e degradação de matriz. Tal pode levar à formação de fissuras ou colapso da cartilagem na área afetada pelo quisto<sup>19</sup>.

Relativamente ao uso dos BF neste tipo de lesões, há limitações no que diz respeito à sua eficácia na redução da dor ou no atraso da progressão da lesão. Adicionalmente, o seu uso geralmente é desaconselhado, especialmente em cavalos

jovens imaturos. A justificação para o uso de BF na fase inicial da formação do quisto ósseo deve-se ao facto de haver um recrutamento de osteoclastos quando os quistos estão em expansão. No entanto, quando se atinge um estado de desenvolvimento da lesão onde já esteja presente uma margem esclerótica a circundar o quisto, não existe um motivo claro (não existindo evidência científica até ao momento) para o uso dos BF, exceto pelos efeitos analgésicos que possuem<sup>20</sup>.

Um estudo relata que dois anos após uma cirurgia de uma OCLL onde se utilizou BF no período pós-cirúrgico, a aparência intraquística demonstrava regeneração óssea irregular e o seu aspeto radiográfico era semelhante a um tecido ósseo imaturo. De facto, a administração de BF pode ter dificultado a regeneração óssea adequada após o tratamento cirúrgico, impedindo a remodelação óssea conveniente<sup>20</sup>.

Existe, portanto uma preocupação crescente entre cirurgiões de equinos sobre o uso (excessivo) de BF em cavalos, particularmente em jovens. A cicatrização óssea errática é observada em cavalos que receberam BF enquanto jovens, o que consequentemente pode comprometer a regeneração óssea após uma fratura. Assim, é responsabilidade dos clínicos ter presente os potenciais efeitos locais e sistémicos da administração de BF e as suas repercussões a longo prazo<sup>20</sup>.

## II – Casos clínicos

### Caso clínico 1

- ✓ Pónei Belga (Macho castrado)
- ✓ 17 anos
- ✓ Saltos de obstáculos de alta competição

**História Clínica:** Claudicação crónica e intermitente de baixo grau (aproximadamente com um grau de 1,5 na escala AAEP) do membro anterior esquerdo. Posteriormente, essa claudicação agravou-se de forma aguda (aumentando para um grau de 2,5 a 3 na escala AAEP) e manteve-se presente de modo constante durante 2 meses. A claudicação era mais evidente em círculo para a mão esquerda. Relativamente aos bloqueios anestésicos, era positivo tanto ao bloqueio do nervo digital palmar como à anestesia IA da articulação interfalângica distal (AIFD).

### **Achados Clínicos obtidos em RM:**

*Membro anterior esquerdo (MAE):*

- Grau leve a moderado de distensão nos recessos articulares da AIFD (Anexo 3: Figura 1-4)

- Sinais de remodelação óssea de grau leve a moderado no bordo distal do osso Navicular (ON), demonstrados pela ligeira redução da intensidade de sinal na sequência de T1w3D e aumento moderado da intensidade do mesmo nas sequências T2\*w3D e STIRwFSE (Anexo 3: Figura 1-4)

- Aumento difuso da intensidade de sinal, particularmente evidente nas sequências T2\*w3D e STIRwFSE, na área da inserção distal do tendão flexor digital profundo (TFDP) na face palmar da P3 (Anexo 3: Figura 1-4)

- Lesão crónica no lobo lateral do TFDP na porção proximal e flexora do ON resultante da cicatrização de uma ruptura longitudinal: observou-se uma área linear hiperintensa na sequência de T1w3D HR.

- Na superfície flexora do ON também foi possível observar irregularidades na margem dorsal do bordo medial do TFDP com ruptura da estrutura fibrilar

- Na porção pré-inserção, ambos os lobos do TFDP evidenciaram lesões (na região central do lobo medial e ruptura longitudinal no lobo lateral)

*Membro anterior direito (MAD) (para efeitos comparativos):*

- ON com sinais leves a moderados de remodelação no bordo distal, análogos ao ON contralateral

- A entese distal do TFDP na face palmar da P3 demonstrou um ligeiro aumento na intensidade de sinal na sequência T2\*w3D e STIRwFSE

**Diagnóstico:** No MAE, foi diagnosticada uma entesiopatia distal de elevado grau do TFDP e remodelação óssea de grau moderado na margem distal do ON. Adicionalmente, estavam também presentes lesões dos lobos medial e lateral na porção pré-inserção do TFDP, assim como, o resultado da cicatrização de uma ruptura longitudinal do TFDP. No MAD apenas foi detetado um grau moderado de entesiopatia distal do TFDP e um leve a moderado grau de remodelação óssea do bordo distal do ON.

**Tratamento:** Administração de um total de 600 mg de ácido clodrónico, via IM, 1 vez por semana, durante 6 semanas.

Foi aconselhado um período de convalescência de 3 a 9 meses, assim como um próximo exame de RM de controlo antes do regresso à atividade desportiva intensa.

Aproximadamente após 5 meses e meio, foi executado um novo exame de RM de controlo para avaliar a evolução das lesões.

### **Achados clínicos obtidos na RM de controlo (5 meses após o 1º exame):**

#### *Membro anterior esquerdo:*

- Grau discreto de distensão dos recessos da AIFD (Anexo 4: Figura 1-3)
- O bordo distal do ON manteve sinais de remodelação óssea de grau leve a moderado. (Síndrome do Navicular) (Anexo 4: Figura 1 e 2)
- Completa resolução da alteração de sinal, anteriormente identificada no primeiro exame, na área de inserção distal do TFDP na face palmar da P3 (Anexo 4: Figura 1-3)
- A lesão do lobo lateral do TFDP (área linear hiperintensa na sequência T1w3D HR) resultante da cicatrização de uma ruptura longitudinal permaneceu de forma crónica, assim como a aparência irregular da margem dorsal do lobo medial do TFDP ao nível da superfície flexora do ON com ruptura de fibras.

#### *Membro anterior direito:*

- Aumento de intensidade de sinal ao nível do lobo medial do TFDP ao nível do bordo flexor do ON, resultado de cicatrização de uma lesão tendinosa
- Não se identificaram alterações de sinal na entese distal do TFDP na face palmar da P3, ao contrário dos achados do 1º exame de RM (no qual havia moderado aumento da intensidade de sinal em T2\*w3D e em STIRwFSE)

### **Caso clínico 2**

- ✓ Égua de raça desconhecida
- ✓ Saltos de obstáculos
- ✓ 9 anos

**História Clínica:** Claudicação do membro anterior direito, aproximadamente com um grau 3 na escala AAEP, que surgiu cerca de 10 dias antes do exame de RM após um traumatismo numa competição. Distensão inicial de alto grau na AIFD, na qual foi administrada uma injeção IA de ácido hialurónico e corticosteroides.

### **Achados clínicos obtidos na RM:**

#### *Membro anterior direito:*

- Grau moderado de distensão da AIFD com acúmulo de fluido no recesso articular dorsal (Anexo 5: Figura 1-3); o ápice do processo extensor de P3 demonstrou um grau discreto de remodelação óssea (Anexo 5 : Fig. 1-3)
- Distensão acentuada da bolsa do navicular, com proliferação sinovial moderada (Anexo 5 : Figura: 1-4).

- A componente trabecular do ON apresentou uma alteração de sinal. O sinal era claramente hipertenso nas sequências de STIR FSE, sugerindo uma BML em fase ativa (Anexo 5: Figura 1-4 e 7)

- O aspeto palmar sagital de P3, na área de inserção do ligamento distal ímpar do osso navicular (LDION), apresentou um discreto aumento da intensidade de sinal evidenciado na sequência STIR FSE, indicativo de uma entesiopatia distal do ligamento (Anexo 5: Figura 1- 6)

- O lobo medial do TFDP na porção proximal ao ON até ao terço proximal da superfície flexora do ON evidenciou uma ruptura longitudinal dorsal, demonstrando uma área com sinal hiperintenso na sequência T1 3D HR e uma irregularidade na margem dorsal do lobo do tendão; nas sequências T2 FSE e STIR FSE, não houve alteração de sinal análoga, exceto numa área focal ao nível do terço proximal da bolsa do navicular

- Espessamento da porção sagital do LDION, com um ligeiro aumento da intensidade de sinal nas sequências T2 FSE e STIR FSE

*Membro anterior esquerdo (para efeitos comparativos):*

- Grau significativo de distensão da AIFD

- Leve grau de remodelação cortical no bordo distal do ON, com um ligeiro aumento na intensidade de sinal na sequência STIR FSE

- Alguma irregularidade no sinal na sequência T1 3D HR no lobo lateral do TFDP, mas apresentava características normais no que diz respeito à forma e espessura

- A bolsa do navicular possuía um leve grau de distensão

- O LDION apresentava forma, espessura e características de sinal normais

**Diagnóstico:** Relativamente ao MAD foi possível detetar uma BML da componente trabecular do ON ("edema ósseo"), uma desmopatia no corpo do LDION e uma entesiopatia distal do mesmo, com BML na face palmar de P3. Foi identificada também uma bursite navicular e uma lesão crónica (fibrose cicatricial) do tipo ruptura longitudinal no lobo medial do TFDP na porção proximal do ON até o terço proximal da superfície flexora do ON, com uma área focal com ligeiro aumento da intensidade de sinal nas sequências T2 FSE no trato intratecal. Por fim, estava presente em grau moderado, uma sinovite interfalângica distal com remodelação óssea do ápice do processo extensor de P3.

No que diz respeito ao MAE, foi diagnosticada uma sinovite interfalângica distal e um grau moderado de remodelação do bordo distal do ON.

**Tratamento:** Administração de tiludronato na dose de 0,1 mg/kg diariamente por via IV lenta, durante 10 dias.

Foi aconselhado um novo exame de RM para avaliar a evolução das lesões.

**Achados clínicos obtidos na RM de controlo (4 meses após o 1º exame):**

*Membro anterior direito:*

- Permaneceu uma marcada distensão da AIFD, em particular do recesso dorsal, onde também existia um grau leve a moderado de proliferação sinovial (Anexo 6: Figura 1-3)

- Distensão do recesso proximal da bolsa do navicular, mas em menor grau do que no exame de RM anterior (Anexo 6: Figura 1-4); existência de proliferação sinovial, evidenciada pela presença de material de sinal isointenso no seu interior, criando uma área de contacto entre a margem dorsal do lobo medial do TFDP e o ligamento colateral do ON

- Neste 2ª exame, a alteração de sinal indicativo de uma BML ativa ao nível do ON apareceu com bastante regressão, existindo apenas um grau moderado de remodelação cortical da margem distal do ON (Anexo 6: Figura 1-6 e 10); na sequência transversal T1 3D HR, existia um ligeiro grau de proliferação de endóstio que se estendia dorsalmente a partir da superfície flexora do ON (Anexo 6: Figura 10)

- A área de inserção do LDION na face palmar da P3 recuperou a normal intensidade de sinal (Anexo 6: Figura 3, 4 e 7) e o próprio LDION encontrava-se menos espesso e com melhor definição das margens em comparação com o primeiro diagnóstico

- O sinal hiperintenso, que delineava a lesão da margem dorsal do lobo medial do TFDP, a qual se estendia do terço médio da face palmar da P2 até à superfície flexora do ON, estava neste exame de controlo dentro dos limites da normalidade, permanecendo apenas visível uma leve depressão no bordo dorsal do tendão com alteração do sinal ao nível da superfície flexora do ON

**Caso clínico 3**

- ✓ Cavalos de raça e idade indefinida
- ✓ Saltos de obstáculos

**História Clínica:** Claudicação do membro anterior direito com grau de 2,5 na escala AAEP, inalterada pela anestesia do nervo digital palmar e abolida pela anestesia abaxial.

**Achados Clínicos obtidos pela RM:**

*Membro anterior direito (dígito):*

- Pequeno fragmento osteocondral ao nível do bordo lateral do processo extensor de P3
- Grau moderado de remodelação óssea no bordo distal do ON, com ligeiro aumento da intensidade de sinal na sequência STIRwFSE e expansão das fossas sinoviais
- A margem dorsal do lobo medial da TFDP, em posição parassagital ao nível da superfície flexora do ON, revelou uma área focal com aumento da intensidade de sinal nas sequências T2wFSE e STIRwGRE: esse achado foi indicativo de uma pequena lesão na margem dorsal do lobo do tendão, mas não apresentava significado clínico relevante
- No aspeto dorsal distal de P2, nas sequências sagital e transversal de STIRwFSE, houve destaque para uma área com um aumento moderado na intensidade de sinal, indicando lesão óssea trabecular de grau correspondente

*Articulação metacarpo-falângica do membro anterior direito:*

- O côndilo medial do 3º Metacarpiano (MC3) distal exibia uma redução difusa do sinal na sequência sagital T1wGRE (Anexo 7: Figura 1 e 2); nas sequências frontal e transversal, além do achado anterior, foi possível a identificação de uma área focal na região próxima à margem medial do côndilo com aumento da intensidade de sinal em todas as sequências, o que representava uma lesão focal no osso subcondral e trabecular do ápice distal do côndilo medial do MC3 (Anexo 7: Figura 3-6)
- O osso subcondral da face medial proximal da 1ª falange (P1), ao nível da lesão do côndilo medial do MC3, possuía um aumento geral do sinal hipointenso e uma área caracterizada por sinal heterogéneo na sequência T2\*wGRE frontal, o que sugeria uma lesão concomitante a esse nível (*kissing lesion*) (Anexo 7: Figura 3-6)

**Diagnóstico:** Relativamente ao dígito do MAD, comprovou-se a presença de um fragmento osteocondral na margem lateral do processo extensor de P3 e lesão óssea trabecular moderado na face dorsal distal da P2. Foi também identificada uma pequena lesão na margem dorsal parassagital do lobo medial do TFDP na região da superfície flexora do ON. Em relação ao boleteo (articulação metacarpo-falângica) anterior direito, foi identificada uma lesão óssea subcondral e trabecular (uma possível "microfratura") no ápice distal do côndilo medial do MC3. Está presente também uma *kissing lesion* concomitante do osso subcondral no aspeto medial proximal da P1.

**Tratamento:** Não se recorreu ao uso de BF. Foram utilizadas terapias regenerativas como o plasma rico em plaquetas (PRP) e células estaminais no local das lesões.

Foi aconselhada a monitorização radiográfica das lesões durante o período de recuperação do cavalo e, um possível futuro exame de RM de controlo para observar a progressão das lesões.

### **Achados obtidos na RM de controlo (3 meses após o 1º exame):**

*Articulação metcarpo-falângica do membro anterior direito:*

- Permanência da redução generalizada do sinal nas sequências T1wGRE e T2\*wGRE ao nível do aspeto dorso-distal do côndilo medial do MC3, ao redor de uma área focal com aumento da intensidade de sinal em todas as sequências envolvendo o osso subcondral
- Permanência da *kissing lesion* que envolve o aspeto proximal medial da P1. É descrita pela alteração hiperintensa da intensidade de sinal nas sequências T2 \*wGRE e STIRwFSE
- A porção de osso trabecular do osso sesamóide proximal medial demonstrou redução na intensidade de sinal nas sequências T1wGRE e T2\*wGRE, o que sugeriu um aumento na componente mineral do osso

## **III – Discussão / Conclusão**

Tendo por base a pesquisa e revisão bibliográfica elaborada, pode-se afirmar que a RM consiste num método de diagnóstico avançado que permite decidir se o uso dos BF é aconselhável na fase cuja lesão em questão se encontra.

Como a função prevalente dos BF se trata da inibição da função osteoclástica (reabsorção óssea), há certos casos em que a evolução da lesão atinge um determinado estado, no qual a reabsorção óssea é bastante útil para o processo de regeneração/remodelação óssea, não sendo aconselhável limitá-la nem inibi-la, logo o uso dos BF não será a opção mais indicada.

Adicionalmente, ainda não é possível diagnosticar determinadas lesões através de outros métodos de diagnóstico por imagem sem recorrer à RM. São exemplo disso as lesões de medula óssea (BML), conhecidas como “edema ósseo”, as quais não são detetáveis por radiografia nem ecografia. Desta forma, a RM permite iniciar a terapia com BF com mais celeridade nestas ocasiões. Nestes casos, pode iniciar-se o tratamento da lesão ainda numa fase reversível da mesma, pois em algumas situações, quando o diagnóstico por RM não está disponível, os achados imagiológicos obtidos com outros métodos apenas são detetáveis quando já

apresentam um estado bastante avançado (casos onde estão presentes OCLL nas quais já existe tecido necrótico em grande quantidade, por exemplo). Nestas situações, por vezes o uso de BF já nem se considera aconselhável do ponto de vista clínico.

Os dois tipos de lesões que ilustram de uma forma mais clara esta temática são as BML e o tecido ósseo necrótico ou lesões no osso subcondral com eventual necrose (associados aos, vulgarmente denominados “quistos ósseos”) e, nestas situações a RM possui um papel fulcral no diagnóstico.

As BML e as lesões ósseas subcondrais/quistos ósseos com áreas necróticas estão bastante relacionadas entre si pois, em certos casos, estas últimas podem constituir uma evolução das BML. Para explicar este mecanismo pode-se ter por base por exemplo o que acontece no caso da articulação metacarpo-falângica: no caso dos cavalos de desporto, o esforço constante devido a treinos e competições faz com que haja bastantes movimentos de hiperextensão desta articulação (por exemplo na recepção dos saltos), ou seja forças constantemente compressivas entre duas superfícies de estruturas ósseas. Desta forma, dá-se a início a processos de remodelação no osso pois começam a surgir diversas microfraturas e microlesões principalmente a nível trabecular e subcondral do osso. Inicialmente, esta situação pode desencadear osteosclerose que é, basicamente, uma resposta do organismo a lesões ósseas repetidas, havendo um aumento da densidade óssea (devido à maior deposição de cálcio) no local onde as lesões estão a frequentemente a ocorrer. Tais lesões recorrentes podem conseqüentemente originar um desequilíbrio no processo da remodelação óssea, caso ocorram com mais velocidade que a capacidade regenerativa do osso. Se todo este processo continuar a evoluir, irá ser detetável por RM a presença de fluido inflamatório na zona lesionada, principalmente na porção trabecular do osso. A imagem obtida por RM mostrará áreas com sinal hipointenso na sequência T1w, que correspondem à presença de fluido. As áreas afetadas poderão apresentar uma aparência heterogénea (devido à provável existência de fluido em simultâneo com a presença de osteosclerose na área lesada) em imagens na sequência T2\*w. Contudo, nesta sequência o foco da área lesionada terá sinal hiperintenso e poderão estar também presentes zonas com cancelamento de fase. Em STIR, a área afetada apresentará um sinal hiperintenso também, pois constitui uma das sequências de RM com maior sensibilidade à presença de fluido. Esta etapa da progressão da lesão é chamada BML. Se continuar a existir progressão das lesões poderá atingir-se uma condição de necrose óssea, onde se observam áreas hiperintensas nas sequências de T1w, T2\*w e STIR das imagens RM, pois existe uma

grande quantidade de fluido inflamatório a rodear toda a área óssea lesionada (inclusivamente o tecido ósseo necrótico).

Tal como referido previamente, as BML são apenas detetadas por RM e o uso de BF está aconselhado para prevenir o agravamento das mesmas com possível evolução para necrose. Por outro lado, quando existe presença de tecido ósseo necrótico ou lesão no osso subcondral com necrose, se a alteração da densidade óssea do tecido envolvido for inferior a aproximadamente 40% do total por unidade de área afetada, é também passível de ser observado nas imagens de RM, porém é quase impossível de ser identificado, por exemplo, por radiografia (se for possível, é apenas detetado algo bastante inconclusivo que não permite fazer um diagnóstico assertivo). Por esta razão, se o recurso ao diagnóstico através de RM não estivesse disponível, conseqüentemente não se observaria a presença de processos necróticos na lesão e utilizar-se-ia, provavelmente, BF como tratamento. Neste caso não seria o mais aconselhado, pois em casos com existência de necrose é benéfico que haja uma ação osteoclástica, de forma a que a remodelação óssea seja devidamente feita. Ou seja, se se inibir a função dos osteoclastos, o tecido necrótico não vai ser eliminado/reabsorvido e, desta forma, não poderá haver nova deposição de tecido ósseo saudável, comprometendo, desta forma, o equilíbrio homeostático da remodelação óssea, não havendo benefício no uso dos BF. Deste modo, existiria a probabilidade de inclusivamente haver um atraso na evolução da lesão e na recuperação do cavalo. Conclui-se, portanto, que o diagnóstico por RM permite uma avaliação mais precisa para identificar em que fase a lesão em causa se encontra e, posteriormente, decidir se o uso de BF será ou não benéfico perante o caso em questão.

Os casos clínicos que tive oportunidade de acompanhar ao longo de um dos meus estágios curriculares suportam, de certa forma, o tema discutido no presente relatório.

No 1º caso clínico o exame de RM revelou a presença, ao nível da região do MAE, de achados relacionados com a claudicação de grau leve, de natureza intermitente que foi descrita na história clínica (patologia do ON e lesões dos lobos da TFDP) e uma forma de entesiopatia de grau acentuado na inserção distal do TFDP, com um evidente acúmulo de fluido inflamatório ao nível do osso cortical do aspeto palmar de P3. A conformação menos correta do eixo digital (aprumos) dos dois membros anteriores do pônei pode ter sido um fator predisponente ao desenvolvimento da entesiopatia distal do TFDP. O prognóstico, relativamente a esta entesiopatia, que provavelmente se desenvolveu de forma aguda, foi considerado de bom a excelente, mas foi condicionado pela evolução das lesões que afetavam a

porção pré-inserção dos lobos do TFDP e pela persistência dos aprumos menos corretos do pônei.

Depois do tratamento com recurso ao uso de BF e após 5 meses, o pônei apresentou diversas melhorias no que diz respeito aos achados da RM. Relativamente ao MAE, houve uma completa resolução da entesiopatia distal do TFDP assim como uma diminuição da distensão da AIFD. Os sinais de remodelação óssea do ON mantiveram-se aproximadamente semelhantes, assim como as restantes lesões que foram descritas no TFDP. No que diz respeito ao MAD, houve também resolução total da entesiopatia distal do TFDP. Neste caso, é possível, através da RM, compreender o estado da lesão e decidir pela terapia mais adequada. Portanto, nesta situação o uso dos BF é aconselhável pois não existia qualquer evidência de tecido necrótico ou de danos subcondrais/quistos ósseos que não beneficiariam da inibição da atividade osteoclástica.

De acordo com o descrito por Soto *et al.*(2014) os benefícios da utilização de BF em casos de entesopatias deve-se ao fato destas lesões estarem associadas a uma intensa atividade osteolítica e a inflamação (responsável pela dor) na interface osso-ligamento. Desta forma, o balanço positivo da comparação dos resultados obtidos nas imagens dos 2 exames de RM comprovam os benefícios fornecidos pela administração de BF, confirmando assim a sua eficácia neste tipo de lesões<sup>1</sup>.

De acordo com o médico veterinário que fez o seguimento deste pônei, a recuperação do mesmo foi bastante favorável e apresentou novamente uma ótima performance desportiva, após o período de convalescência sugerido de 9 meses.

Relativamente ao 2º caso clínico descrito, de acordo com os achados obtidos no 1º exame de RM, a claudicação do MAD foi atribuída a um complexo de lesões do aparelho podotrocLEAR envolvendo o ON (BML em fase ativa e de grau intenso), o LDION (desmopatia do corpo do ligamento), a inserção do LDION na face palmar da P3 e a bolsa do navicular (bursite com distensão e proliferação sinovial moderada). A lesão do lobo medial do TFDP, delineada por um claro aumento da intensidade de sinal na sequência T1, mas que não correspondia a uma alteração análoga de sinal nas sequências T2 e STIR, apresentou características de lesão crónica (fibrose cicatricial), exceto numa área restrita com um ligeiro aumento da intensidade de sinal detetável na porção intrabursal proximal ao ON. O prognóstico para as lesões descritas foi considerado de bom a reservado, estando muito dependente da evolução da BML ao nível do ON e da face palmar da P3. A presença de uma lesão crónica no lobo medial do TFDP apresentava o possível risco de recorrência das lesões e fez com que fosse aconselhado um maneio atlético adequado e cauteloso da égua em questão.

Posteriormente, à administração de BF foi possível constatar uma significativa melhoria nos sinais clínicos da égua durante os 4 meses de intervalo entre os dois exames de RM efetuados, de acordo com as informações fornecidas pelo médico veterinário que acompanhou este caso. Tal como foi referido, foi executado um 2º exame de RM de controlo para acompanhar a evolução das lesões, aproximadamente 4 meses depois do 1º exame efetuado. Nesse 2º exame, foi então observada a remissão completa da BML da componente trabecular do ON, porém este evidenciava ainda sinais moderados de lesão ao nível da porção cortical bordo distal e do endóstio no bordo palmar. Foi também registada uma progressão na regeneração da lesão no bordo dorsal do lobo medial da TFDP, cuja irregularidade moderada permaneceu no perfil dorsal do tendão assim como a alteração focal do sinal ao nível da sua porção mais distal. Adicionalmente, foi possível identificar a resolução completa da entesiopatia na face palmar da P3 e da desmopatia ao nível do corpo do LDION. A bursite navicular proliferativa de grau moderado permaneceu presente, assim como a sinovite interfalângica distal de grau leve a moderado com proliferação sinovial. Provavelmente, esta sinovite poderia estar associada ou estaria a ser favorecida pela ferradura ortopédica adoptada para suporte do aparelho podotrocLEAR. A evidência de uma melhoria na lesão do lobo medial do TFDP contribuiu para a atribuição de um prognóstico favorável de forma a que a égua pudesse retomar a sua atividade desportiva regular.

O presente caso clínico demonstrou de forma clara os benefícios e a elevada eficácia do uso dos BF em situações onde estejam presentes BML, nas quais a atividade osteoclástica aumentada constitui um entrave à melhoria das mesmas. Deste modo, as BML constituem claramente uma lesão com indicação para a administração de BF, devido à grande margem de progressão que podem adquirir posteriormente ao tratamento com os mesmos. Tal como no caso clínico anterior, este caso ilustra igualmente os efeitos benéficos dos BF na resolução de entesiopatias.

Por fim, no que diz respeito ao último caso clínico apresentado, com base nos achados clínicos das imagens de RM, as lesões que afetavam o ON e o TFDP não estavam correlacionadas com claudicação e com a resposta negativa à anestesia do nervo digital palmar, conforme descrito na história clínica. A lesão óssea trabecular na porção dorsal distal da P2 parece apresentar um tamanho reduzido demais para justificar a claudicação, porém relaciona-se com a resposta positiva ao bloqueio abaxial. No entanto, a lesão óssea encontrada ao nível do côndilo medial do MC3 e do plano articular proximal de P1 representa a causa mais provável de claudicação. O caso clínico 3 é um excelente exemplo da situação que descrevi anteriormente acerca dos múltiplos movimentos de hiperextensão que ocorrem ao nível da articulação

metacarpo-falângica, que podem culminar em lesões deste género em áreas de contacto entre 2 superfícies ósseas. Tal como ilustra este caso clínico referente a um cavalo de saltos obstáculos, esta situação é muito característica em cavalos de desporto devido às inúmeras “colisões” sofridas entre o MC3 e a P1.

O exame de RM de controlo foi efetuado 3 meses após o 1º exame, depois de terem sido usadas terapias regenerativas (PRP e células estaminais). No entanto, os achados clínicos não diferiram muito, em termos de progressão, relativamente aos do 1ª exame. Tanto a lesão subcondral e trabecular do MC3 como a (concomitante) lesão da região articular proximal medial de P1 mantiveram aproximadamente as mesmas características. Com base nestes dados, foi recomendada novamente uma monitorização radiográfica ao longo do tempo da evolução da lesão da articulação metacarpo-falângica anterior direita e um novo exame de RM de controlo adicional, pelo menos 6 meses após o diagnóstico inicial.

De acordo, com as reavaliações veterinárias durante os 5 meses após o 2º exame de RM de controlo, o médico veterinário que acompanhou o caso relatou que o cavalo em questão teve uma recuperação bastante positiva e a situação clínica encontrava-se favorável. Neste caso, devido à existência de uma lesão subcondral/quisto ósseo (OCLL) e uma suspeita de microfratura, evidenciada pelas imagens de RM, o uso de BF não estaria aconselhado. A sua ação teria tido um efeito nulo ou até mesmo negativo na evolução das lesões, daí o médico veterinário responsável pelo caso ter recorrido a outro tipo de terapias regenerativas, embora em 3 meses não tenham sido registadas alterações muito significativas em termos imagiológicos.

Se tivessem sido utilizados BF neste caso clínico poderia ter havido melhorias, principalmente no que diz respeito à sintomatologia do cavalo, pois têm um forte poder anti-inflamatório e analgésico. Porém, em situações como a descrita neste caso, a sua utilização iria alterar o normal equilíbrio homeostático do processo da remodelação óssea ao limitar a reabsorção óssea, o que dificulta a posterior regeneração do osso necessária neste caso para haver uma recuperação das lesões encontradas.

Em suma, apesar de todos os benefícios dos BF, atualmente cada vez mais o uso de BF parece estar associado a muita controvérsia, com muitos médicos veterinários tendo opiniões fortes mas bastante divergentes acerca do uso destes fármacos em equinos, principalmente na área da medicina desportiva. Como referido em 2016 por Duesterdieck-Zellmer em Orlando, numa convenção da AAEP sobre BF: "Permanecem dúvidas sobre a melhor escolha do bisfosfonato, assim como a sua frequência, via e dose de administração, idade mínima do cavalo a ser tratado, que tipo de condições podem beneficiar com tratamento e como selecionar os melhores

candidatos para o sucesso do tratamento." Toda esta controvérsia e preocupação deve-se ao facto da ação dos BF interferir num dos processos homeostáticos mais importantes no âmbito da medicina equina: a remodelação óssea. Adicionalmente, o crescente uso excessivo e não-homologado destes fármacos em equinos tem originado uma preocupação gradual na comunidade veterinária, pois as repercussões a longo-prazo ainda não foram devidamente esclarecidas.

Após a pesquisa efetuada e a bibliografia consultada, conclui-se que a existência de meios de diagnóstico imagiológicos avançados como a RM, constitui um grande pilar no auxílio da decisão do uso ou não dos BF. Contudo, o tratamento de lesões ósseas com recurso a BF ainda não se encontra completamente claro em todas as suas vertentes. Perante isto, as probabilidades de sucesso dependem não só da fase em que a patologia é detetada, dos fármacos escolhidos e da variação da resposta individual à terapêutica, mas também do maneio (programa de exercício, ferração corretiva, entre outros) que é feito após as administrações de BF. Portanto, constitui um verdadeiro desafio para os clínicos, principalmente se não houver disponibilidade para utilizar meios de diagnóstico por imagem avançados.

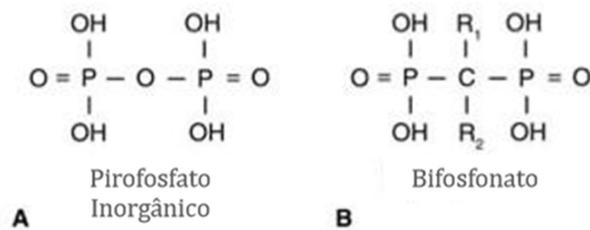
A realização deste relatório permitiu-me adquirir o conhecimento básico sobre os BF e a sua utilização, assim como o papel importante e decisivo da RM na escolha do tratamento mais adequado consoante a evolução das lesões existentes. Tendo em conta a frequência com que se usam estes fármacos no dia-a-dia de um clínico de equinos e toda a atual controvérsia que se tem gerado sobre este assunto, considero que a escolha deste tema foi bastante interessante e esclarecedor, contribuindo assim positivamente para a minha formação como futura médica veterinária.

## IV – Bibliografia

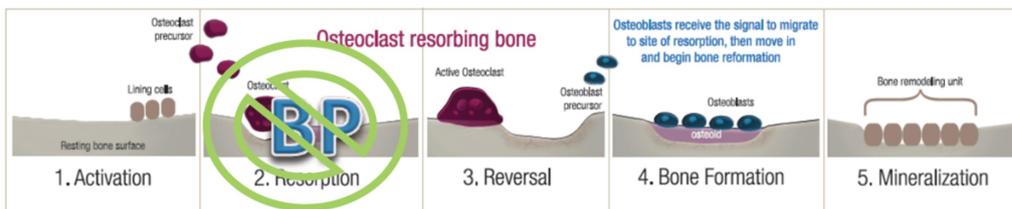
1. Soto, Silvina Andrea, and Angelina Chiappe Barbará. "Bisphosphonates: pharmacology and clinical approach to their use in equine osteoarticular diseases." **Journal of Equine Veterinary Science** 34.6 (2014): 727-737.
2. Chris Riggs, 2019. "Biphosphonates: Why the Drama?". **World Equine Veterinary Association**
3. Russel RGG, Rogers MJ. **Bisphosphonates: From the Laboratory to the Clinic and Back Again.** *Bone* Vol. 25, No. 1 July 1999:97–106.
4. Manuel de Almeida Marques, 2004 em "Indicações e complicações dos Bifosfonatos em Ortopedia"
5. Kamm, Lacy, Wayne McIlwraith, and Chris Kawcak. "A review of the efficacy of tiludronate in the horse." **Journal of equine veterinary science** 28.4 (2008): 209-214.
6. Wilmink, Sanne, 2019. "When to use or not to use biphosphonates" **Vets with Horsepower**, Porto
7. Duesterdieck-Zellmer, K.F., Driscoll, N., Ott, J.F. (2012) "Concentration-dependent effects of tiludronate on equine articular cartilage explants incubated with and without interleukin-1 $\beta$ " in **American Journal of Veterinary Research**, vol. 73, 1530-1539

8. Argüelles, David, et al. "Clinical efficacy of clodronic acid in horses diagnosed with navicular syndrome: A field study using objective and subjective lameness evaluation." **Research in veterinary science** 125 (2019): 298-304.
9. Mitchell, Alexis, et al. "Bisphosphonate use in the horse: what is good and what is not?." **BMC Veterinary Research** 15.1 (2019): 211.
10. Düsterdieck-Zellmer, Katja F. "Einsatz von Bisphosphonaten beim Pferd—eine Literaturübersicht." **Tierärztliche Praxis Ausgabe G: Großtiere/Nutztiere** 46.05 (2018): 323-333.
11. Mitchell, A., et al. "Clodronate improves lameness in horses without changing bone turnover markers." **Equine veterinary journal** 51.3 (2019): 356-363.
12. Barrett, M. F., et al. "A review of how magnetic resonance imaging can aid in case management of common pathological conditions of the equine foot." **Equine Veterinary Education** 29.12 (2017): 683-693.
13. <http://www.tildren.us/treatment>
14. Olive, J., T. S. Mair, and B. Charles. "Use of standing low-field magnetic resonance imaging to diagnose middle phalanx bone marrow lesions in horses." **Equine Veterinary Education** 21.3 (2009): 116-123.
15. Biggi, M., et al. "Magnetic resonance imaging findings of bone marrow lesions in the equine distal tarsus." **Equine Veterinary Education** 24.5 (2012): 236-241.
16. Werpy, N. "Diagnosis of middle phalanx bone marrow lesions in horses using magnetic resonance imaging and identification of phase effect cancellation for proper image interpretation." **Equine Veterinary Education** 21.3 (2009): 125-130.
17. Swagemakers, J. H., C. Vente, and M. Mahmoud. "Equine foot mri: past, present and future." **Journal of Veterinary Research and Animal Husbandry** 1.1 (2016): 104-5.
18. Goodrich, L. R., and C. W. McIlwraith. "Subchondral bone cysts-not always an easy diagnosis." **Equine Veterinary Education** 20.10 (2008): 521-524.
19. Sherlock, C., and T. Mair. "Osseous cyst-like lesions/subchondral bone cysts of the phalanges." **Equine Veterinary Education** 23.4 (2011): 191-204.
20. Bonilla, A. G. "Equine bone cysts: What do we know about them and their treatment?." **Equine Veterinary Education** (2019).
21. Crema, Michel D., et al. "Subchondral cystlike lesions develop longitudinally in areas of bone marrow edema-like lesions in patients with or at risk for knee osteoarthritis: detection with MR imaging—The MOST Study." **Radiology** 256.3 (2010): 855-862.
22. Santschi, Elizabeth M., et al. "Preliminary investigation of the treatment of equine medial femoral condylar subchondral cystic lesions with a transcondylar screw." **Veterinary Surgery** 44.3 (2015): 281-288.
23. <http://www.osphos.com/index.html>
24. Kates, Stephen L., and Cheryl L. Ackert-Bicknell. "How do bisphosphonates affect fracture healing?." **Injury** 47 (2016): S65-S68.
25. Düsterdieck-Zellmer, Katja F., Nellie Driscoll, and Jesse F. Ott. "Concentration-dependent effects of tiludronate on equine articular cartilage explants incubated with and without interleukin-1 $\beta$ ." **American journal of veterinary research** 73.10 (2012): 1530-1539.

## V – Anexos



Anexo 1 - Estrutura química do Pirofosfato Inorgânico (A) e do Bifosfonato (B). Adaptado de *Manuel de Almeida Marques (2004)* em “Indicações e complicações dos Bifosfonatos em Ortopedia”



Anexo 2 - Etapas da Remodelação óssea e a sua interação com os bifosfonatos. Adaptado de *Victoria Maxwell (2018)* em “Navicular Syndrome and Clinical Application of Bisphosphonates in Equine Practice” *Potomac Regional Veterinary Conference*



Figura 1



Figura 2



Figura 3



Figura 4

Anexo 3 - Imagens do MAE do 1º exame de RM correspondentes ao Caso clínico 1. Imagens gentilmente cedidas pelo Dr. Matteo Toniato, Clínica Equina San Biagio (Fig.1: T1w; Fig.2: T2\*w; Fig.3 e 4: STIR)



Figura 1



Figura 2



Figura 3

Anexo 4 - Imagens do MAE do exame de RM de controlo correspondentes ao Caso clínico 1. Imagens gentilmente cedidas pelo Dr. Matteo Toniato, Clinica Equina San Biagio (Fig. 1: T1w; Fig. 2: T2\*w; Fig. 3: STIR)



Figura 1



Figura 2



Figura 3

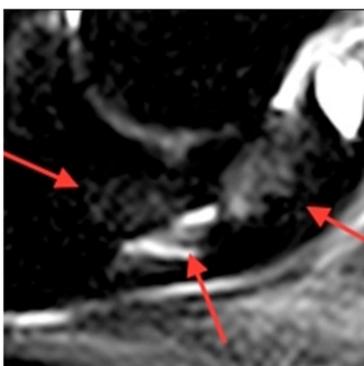


Figura 4



Figura 5



Figura 6



Figura 7

Anexo 5 - Imagens do MAD do exame de RM correspondentes ao Caso clínico 2. Imagens gentilmente cedidas pelo Dr. Matteo Toniato, Clinica Equina San Biagio (Fig.1: T1w; Fig. 2 e 5: T2\*w; Fig. 3, 4, 6 e 7: STIR)



Figura 1

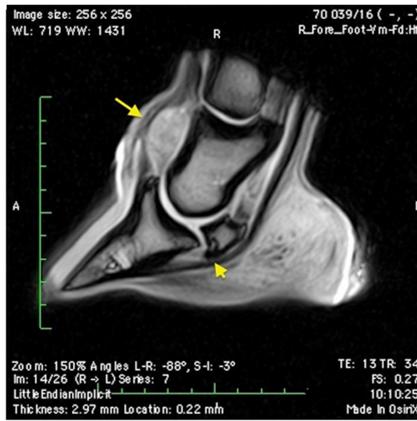


Figura 2

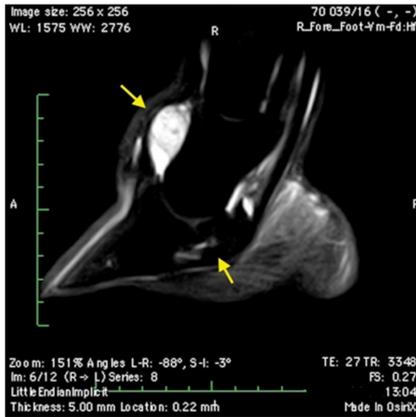


Figura 3

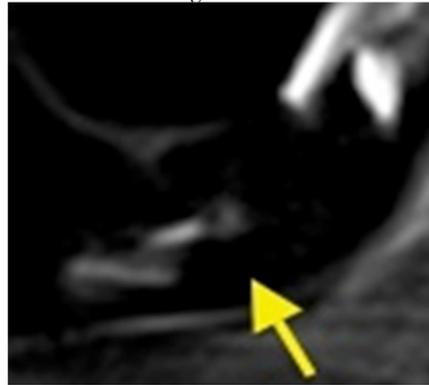


Figura 4

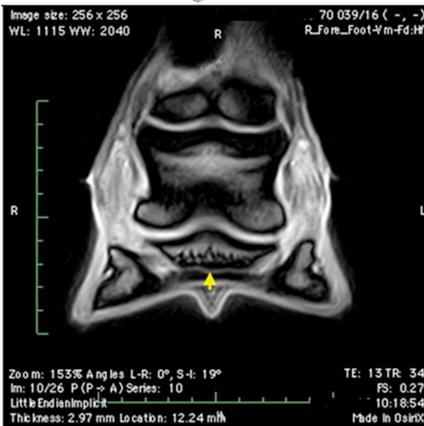


Figura 5



Figura 6



Figura 7

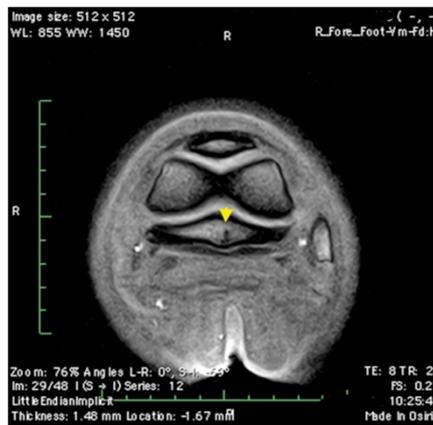


Figura 10

Anexo 6 - Imagens do MAD do exame de RM de controlo correspondentes ao Caso clínico 2. Imagens gentilmente cedidas pelo Dr. Matteo Toniato, Clínica Equina San Biagio (Fig.1 e 10: T1w; Fig. 2 e 5: T2\*w; Fig. 3, 4, 6 e 7: STIR)



Figura 1



Figura 2



Figura 3



Figura 4



Figura 5

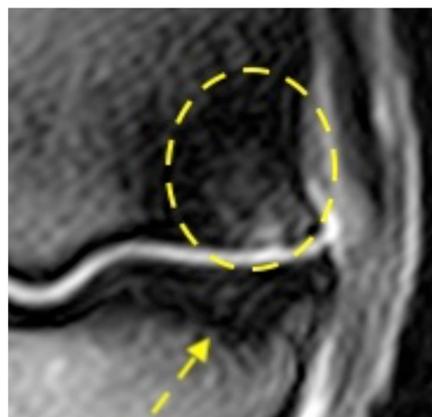


Figura 6

Anexo 7 - Imagens da articulação metacarpo-falângica do MAD do exame de RM correspondentes ao Caso clínico 3. Imagens gentilmente cedidas pelo Dr. Matteo Toniato, Clínica Equina San Biagio (Fig. 1, 2 e 3: T1w; Fig. 4 e 6: T2\*w; Fig. F5: STIR)