

Elemente de farmaco-terapeutică în algiile osteoarticulare la câine

Pharmacotherapeutic elements in the osteoarticular algia in dog

Hulea Călin Ioan, Cristina Romeo Teodor

Facultatea de Medicină Veterinară Timisoara

Cuvinte cheie: câine, durere, osteoarticular, farmaco-terapeutică.

Key words: dog, algia, osteoarticular, pharmacotherapeutics.

Rezumat

Osteoartrita canină (OAC), alături de displazia de șold (DSC) și displazia cotului (CDC) sunt afecțiuni frecvent întâlnite în practica veterinară la animalele de companie. Datorită faptului că aceste afecțiuni persistă pe tot parcursul vieții mai degrabă degenerază decât să apară îmbunătățiri, în consecință este extrem de important ca acești câini să fie tratați. OA este, de asemenea una dintre cele mai frecvente musculo-scheletice de la om care a devenit o problemă medicală și financiară. Mai mult decât atât, o și mai mare problemă este tratarea persoanelor care suferă de efectele secundare care apar ca o consecință a terapiei durerii în OA. Ca urmare, au fost făcute recomandări pentru a folosi mai mult agenți naturali în modificarea efectelor bolii din managementul durerii OA umane, în detrimentul mult mai folositele medicamente anti-inflamatoare nesteroidiene (AINS). În acest scop, se fac cercetări inclusiv la noi în facultate pentru a găsi medicamente mai puțin dăunătoare și tratamente care să înlocuiască administrarea pe termen lung a AINS-urilor sau injecții regenerabile cu corticosteroizi, care astăzi încă sunt cele mai bune opțiuni de tratament utilizate, deși ele nu sunt ideale din cauza riscului de reacții adverse. Prezentul referat bibliografic își dorește să aducă câteva informații prețioase celor interesați.

Abstract

Canine osteoarthritis (OA), along with hip dysplasia (DSC) and elbow dysplasia (CDC) are diseases commonly found in veterinary practice in pet animals. Due to the fact that these conditions persist throughout life, it degenerates rather than improve, so it is extremely important that these dogs be treated in osteoarticular algia in dogs. OA is also one of the most common musculoskeletal disorders in humans that has become a medical and financial problem. Moreover, an even bigger problem is treating people suffering from the side effects that appear as a consequence of pain therapy in OA. As a result, recommendations have been made to use more natural agents in modifying the effects of the disease in the management of human OA pain, to the detriment of much more commonly used non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). To this end, we are also investigating in college to find less harmful drugs and treatments to replace the long-term administration of NSAIDs or regenerative injections with corticosteroids, which today are still the best treatment options used, although they are not ideal because of the risk of side effects. This bibliographic report wishes to bring some valuable information to those interested.

Introducere

În medicina bazată pe dovezi (DBM = Data Based Medicine), studiile clinice aleatorii controlate sunt cruciale în luarea deciziilor în utilizarea unui tratament, atât pentru medicii umani cât și pentru cei veterinari [15].

Pentru puținele tratamente complementare în OA la animale sunt deja stabilite medicamente sau scheme

terapeutice, dar pentru multe alte entități nu sunt înregistrate și lipsesc, în continuare, teste aprofundate și studii clinice adecvate.

Există, totuși, cercetări în curs de dezvoltare în acest domeniu. De exemplu, în ediția revizuită, a Bibliotecii Cochrane, care utilizează conceptul de EBM și face meta-analize pe studii controlate recente (SACR) pt. diferite tratamente ale OA la om sunt prezentate evaluări ale unor noi tratamente:

- tratamentul în câmp electromagnetic pentru OA la genunchi [62],
- TENS (stimularea electrică transcutanată a filetelor nervoase) și
- acupunctura,

aceste tehnici fiind deja dovedite a fi eficiente în controlul durerii față de loturi placebo [91, 92].

Alte studii au demonstrat eficiența asocierii glucozaminei [141], în timp ce rezultatele au fost contradictorii în studiile care au evaluat terapia cu laser pentru tratarea OA [20].

De asemenea au fost făcute comentarii despre tratamentele homeopatice în cazul osteoartritei [108].

Medicina complementară (de asemenea, menționată ca medicină alternativă sau CAM = Complementary and Alternative Medicine), este un subiect delicat, printre medici și cercetători din medicină [94].

Studiile CAM au avut de multe ori modele de studiu cu număr redus de animale și prin urmare au generat o credibilitate redusă.

Cele mai multe studii pe această temă au fost făcute ca rezumate a unor studii de caz.

În ultimii ani, din ce în ce mai mult și de mai bună calitate, cercetarea în medicina complementară și alternativă a fost efectuată în universități, centre mari de cercetare și chiar la nivel de guvern de către UE, EMA și FDA.

Totuși, în ciuda numărului mare de publicații în acest domeniu, există câteva studii clinice aleatorii controlate care au comparat două sau mai multe AINS-uri [151].

După cum reiese din studiile Cochrane multe tratamente care sunt disponibile pentru OA ar putea fi evaluate, de asemenea și pentru animale, în speță câini. OA canină este o boală progresivă foarte similară celei umane, incluzând aici și efectele secundare importante ale AINS, și în consecință, rezultatele acestor studii ar trebui să fie interes pentru om. Prin urmare, necesitatea de a evalua noi terapii, mai puțin periculoase pentru OA canină este aceeași ca și în cazul bolilor umane [82, 83].

Astăzi, modele de OA canină sunt utilizate ca modele pentru OA umană și, din acest considerent, toate tratamentele pentru această boală sunt disponibile atât pentru oameni cât și pentru câini [139].

Terapiile alternative mai frecvent utilizate în medicina veterinară sunt: acupunctura, fitoterapia, homeopatia, la care se adaugă nutraceutica [9, 11, 40].

Deși sunt încă un subiect de dezbatere, acupunctura câștigă teren în medicina academică datorită mecanismelor sale de acțiune care pot fi, într-o mare măsură, explicate științific [81, 96].

Deasemenea, efectele clinice ale acupuncturii au fost evaluate și recomandate pentru anumite aspecte patologice umane [158].

Fitoterapia și nutraceutica nu sunt teoretic incompatibile cu știința medicală existentă, dar documentația efectelor clinice pentru condiții specifice este încă destul de limitată [78].

Cu toate acestea, această constatare se schimbă, după cum se poate observa din studiile publicate [31, 37, 38, 97, 98].

În schimb, efectele potențiale ale remediilor homeopatice extrem de diluate nu pot fi explicate din punct de vedere al teoriilor științifice actuale, și astfel, aceste remedii sunt extrem de controversate atât în medicina umană cât și în cea veterinară [12, 54, 116].

Pentru a putea evalua rezultatele clinice ale tratamentelor pentru OA, măsurile de evaluare a durerii sau alte simptome ale OA sunt de maximă importanță, cunoscându-se că durerea este o senzație subiectivă și prin urmare, ar trebui să fie evaluată de către subiectul însuși [10].

În cazul animalelor pentru o astfel de evaluare trebuie să ne bazăm pe competența medicului veterinar, dar și pe perspectiva proprietarilor de animale, care pot aprecia o locomoție anormală sau un comportament modificat al animalelor lor.

1. Durerea în osteoartrită și displazii la câine

1.1. Osteoartrita canină (OA)

Osteoartrita canină (OAC) este cea mai frecventă artropatie ce afectează câinii. OA este o tulburare a articulațiilor mobile, care se caracterizată prin degenerarea cartilajului

articular și formarea de os nou pe suprafețele articulare sau pe marginile acestora.

De exemplu, se estimează ca 20% din populația canină din Regatul Unit și din SUA suferă de OA [105].

Termenul de OA indică o boală degenerativă a articulațiilor (BDA) [3, 13].

BDA este un termen preferat de unii clinicieni, deoarece indică un proces patologic, care nu este întotdeauna asociat cu inflamația. Cu toate acestea, în literatura de specialitate veterinară, OA pare a fi termenul care este cel mai frecvent utilizat [148].

OA a fost împărțită în două forme:

- primară și
- secundară:

OA primară este rezultatul defectului de structură și de biosinteză al cartilajului articular și este puțin frecventă la câini [13].

Aspden și colab. (2001) au emis ipoteza că OA ar putea fi, de fapt, o tulburare sistemică care afectează întregul sistem musculo-scheletic și implică alterări ale metabolismului lipidic. Manifestările clinice ale OA includ durere și mobilitate limitată, la nivelul uneia sau a mai multor articulații [8].

Rezultatele secundare ale OA sunt date de acțiunea forțelor normale, dar *care suferă modificări* în cazul unor afecțiuni (supraponderalitate, fracturi, luxații, infecții, artropatiile sau inflamațiile mediate imun) sau de forțele normale care *acționează anormal* (conformație anormală, osteochondroză, displazia de șold și de cot) [13].

Atât la câini cât și la om, excesul de greutate a fost dovedit ca fiind un factor cauzal direct al OA, iar pierderea în greutate a redus semnificativ riscul apariției OA [16, 22, 76, 110, 138].

Pierderea în greutate a dus în mod semnificativ la reducerea sau dispariția șchiopăturii la nivelul membrilor posterioare la câinii cu DSC [64].

Cu toate acestea, este încă neclar dacă cauza OA este doar o supraîncărcare mecanică sau este o cauză de origine metabolică, deoarece s-a observat că există de asemenea modificări și la articulații care

sunt nu susțin greutate, cum ar fi de exemplu mâna. La pacienții umani și canini cu OA timpurie s-a observat proliferarea osoasă slab mineralizată și / sau creșterea densității minerale osoase [27, 90].

În consecință, OA ar trebui să fie considerată o boală procesuală evolutivă, prognosticul final comun fiind grav.

1.1.1. Mecanismul fiziopatologic în osteoartrita canină (OAC)

Mecanismele exacte de degenerare a cartilajului nu sunt înțelese pe deplin deocamdată. OAC poate fi studiată pe cel puțin *trei niveluri* diferite:

- 1) *modificări brute de articulare și de cartilaj,*
- 2) *eliberarea enzimelor distructiv-celulare (Matrice Metalloproteinase = MMP) în inflamație*
- 3) *declanșarea celulară și moleculară cu producerea de citokine și oxid de azot.*

Rezultatele OA din procesele catabolice depășesc procesele anabolice. Cartilajul articular suferă înmuierie și fibrilație la începutul procesului OA, fragmente de cartilaj și produși de degradare a matricei fiind eliberați de cartilajul deteriorat.

Când procesul de degenerare depășește regenerarea, sinteza de proteoglicani cu o structură anormală biochimic va crește semnificativ, conducând la pierderea proteoglicanilor și apariția de cartilaj anormal [46, 48].

Anumite tipuri de celule din nodul limfatic cresc în collagen, producând artrita, fapt ce indică că celulele T și B sunt participanți cheie în patogeneza OA.

Celulele T activate promovează progresia bolii prin producerea secreției de citokine pro-inflamatorii, de la macrofage și celulele sinoviale. În debutul OA, mai multe citokine distructive (ex. IL-1, IL-6, IL-17, IL-18, TNF- α , LIF, și FN- γ), declanșează eliberarea enzimelor ce răspund de sinteza proteoglicanilor și sunt implicate în degradarea cartilajelor [48].

Degenerarea cartilajului conduce la apariția unor zone de cartilaj moale, exfoliere, fisuri, și la reducerea capacității portante [13].

Alte citokine anabolice (ex. factori de creștere IGF-1, TGF- β , FGF, PDGF și CDMP) încearcă să contracareze degenerarea cartilajului [48].

Calitatea lichidului sinovial scade în procesul inflamației urmarea a catabolismului crescut.

Acest lucru va duce la scăderea lubrefierii și apariția traumei suplimentare ale cartilajului [143].

Hipoxia este urmarea acumulării lactatului în lichidul sinovial în prezența unui pH scăzut.

Proteoglicanii și colagenul de tip II pot acționa în continuare în calitate de antigeni atunci când sunt eliberați în lichidul sinovial.

Ei vor provoca un răspuns inflamator, eliberând:

- **proteineze,**
- **prostaglandine (PG),**
- **citokine (IL-1, TNF- α) și**
- **radicali liberi (cum ar fi NO),**

toate acestea catabolizând direct sau indirect cartilajele, oasele și acidul hialuronic [48].

IL-1 declanșează producerea de ciclooxigenază-2 (COX-2) în condrocite, care vor inhiba sinteza de colagen tip II, care este esențială pentru cartilajul articular și va stimula ulterior producerea de colagen de tip I și III, care vor contribui la apariția fibrozei, fără un efect negativ asupra condrocitelor, deoarece activează enzimele catabolice denumite metaloproteinaze (MMP-1 = **colagenaza**, MMP-3 = **stromelizina** și MMP-8 = **gelatinaze**) care scad sinteza și induc apoptoza condrocitelor [48].

Enzimele proteolitice 1 și 2 (ADAM-TS 4 și 5), sunt similare cu MMP și enzimele principale responsabile pentru catabolismul cartilajului-specific în OA canină [48].

Ca răspuns la necroza celulară și la traume, osul subcondral și zona de cartilaj calcificat este remodelat și se va îngroșa modificând astfel conformația lor mecanică. Acest lucru va crește capacitatea portantă a cartilajului articular ce va scădea în grosime și va duce la distrugerea acestuia.

1.2. Displazia de șold la câine (DSC)

Displazia de șold la câine este o afecțiune locomotorie, frecvent întâlnită la câini, care provoacă laxitate exagerată a articulației și dezvoltare anormală a acesteia care vor genera apariția artritei.

Consecințele clinice ale displaziei de șold sunt extrem de variabile de la individ la individ.

Displazia de șold e caracterizată printr-o dezvoltare anormală sau o creștere exagerată în volum a articulației coxo-femorale, de obicei ca un proces bilateral [13, 18].

Aceasta se manifestă prin grade diferite de relaxare a țesuturilor moi din jur, instabilitate și malformație a capului femural și a acetabulului, care vor conduce la apariția de OA [138].

Șoldurile sunt normale la naștere, dar procesul de maturizare a mușchilor și a scheletului poate duce la formarea unor articulații instabile [13].

Ipotezele predominante sunt că se poate reduce incidența de DSC prin restrângerea aportului alimentar și reducerea numărului de fătări.

De asemenea, excesul de calciu, energia totală și/sau consumul exagerat de proteine la o vârstă timpurie, toate acestea cumulate cu excesul de greutate [64] și exercițiile fizice prea grele [16], joacă un rol important în debutul bolii. DSC are un mod poligenic de moștenire și selecție genetică, care vor contribui la îmbunătățirea calității șoldurilor [86].

Un studiu din SUA a demonstrat că radiografiile făcute la câini cu șolduri aparent normale, au mai mult de 8,2 ori șanse să fie trimise la Fundația ortopedică pentru animale (OFA), decât radiografiile de la câinii cu șolduri non-normale și că 78% din radiografiile efectuate la Golden retrieveri au fost anormale [112].

Cel mai precoce semn clinic de OAC, ca urmare a acțiunii DSC este durerea la extinderea delpină a membrilor pelvine.

Semnele clinice ale artritei mai avansate includ pierderea și dispariția capacității articulației de extensie, atrofie musculară și uneori, un semn Ortolani neclar [104, 111].

Prezentarea clinică a DSC a fost împărțită în două forme:

- formă severă și
- formă cronică.

Forma severă apare de obicei în intervalul de vârstă 5-12 luni și prezintă semne de șchiopătură debilitantă marcată, cum ar fi:

- un mers vizibil anormal,
- dureri,
- toleranță scăzută la exercițiu,
- refuzul de a merge pe scări,
- atrofia mușchilor coapsei,
- se aude un clic la mers și uneori,
- în cazuri severe, o depărtare exacerată a membrilor posteriori față de linia mediană a corpului [138].

Forma cronică cuprinde marea majoritate a cazurilor.

Câinii afectați de această formă pot fi:

- complet asimptomatici,
- cu dureri ușoare sau
- pot manifesta dureri severe și incapacitatea de deplasare, în special după perioade de odihnă, după exerciții fizice excesive sau consecutiv unei activități neobișnuite.

Această formă de multe ori devine evidentă odată cu înaintarea în vârstă și se caracterizează prin deteriorarea lentă a acestor semne, prin manifestări ca:

- mers fioros, "săritura-iepuraș",
- când animalul aleargă, rigiditate / lentoare,
- refuzul de a urca scări,
- preferința decubitului,
- lentoare la ridicare din poziția culcat sau șezut,
- rotiri excesive înainte de așezare [18].

Semnul Ortolani este rar prezent ca urmare a reducerii sensibilității dureroase a acetabulului și fibrozării capsulei articulare [18].

Deși mai puțin acută și debilitantă decât forma severă, forma cronică poate progresa într-o desuetudine marcantă, cu atrofiere musculară severă. Semnele clinice cronice din DSC sunt datorate progresiei OA [138].

Mediul rece, umed, obezitatea și exercitiul prelungit agravează de multe ori semnele de șchiopătură [13].

Desigur, o tentativă de diagnostic se poate face pe baza anamnezei, semnelor clinice și la palpare, dar un diagnostic definitiv e posibil numai când articulația șoldului este radiografiată și aceasta prezintă semne radiografice caracteristice DSC.

Radiografiile se efectuează pe câinele sedat, fie în poziția culcat pe spate cu membrele complet extinse când se frânează ușor rotirea acestora spre interior, fie cu membrele într-o poziție ca de broască (de exemplu, folosind metoda PennHip).

Într-un studiu în Finlanda, câinii după sedare au fost așezați dorso-ventral cu membrele complet extinse pentru evaluare fiind imaginată o scală cu 5 puncte de la A la E reprezentând:

- A** = nici un semn de DSC,
- B** = articulații aproape normale de șold,
- C** = ușoare semne de DSC,
- D** = DSC moderat și respectiv,
- E** = DSC sever. [56, 157].

1.3. Displazia de cot (DC)

Boala cotului și displazia cotului (DC) sunt termeni generali pentru cel puțin *patru patologii*:

- fragmentarea procesului coronoid medial,
- osteocondrita disecantă a condilului humeral medial,
- desprinderea procesului anconat și
- incongruența cotului.

Până la această dată, rezultatele științifice nu indică faptul că aceste entități patologice sunt displazii propriu-zise, totuși acestea fiind introduse în categoria entităților cotului, datorită etio-patogenezei comune.

Termenul de displazia cotului la câine a fost de asemenea adoptat la nivel internațional.

Ca și în cazul displaziei de șold la câine (DSC), displazia cotului (DC) include sau nu modificări de osteoartrită (OA).

Atunci când modificările radiologice sunt vizibile, OA este în mare parte deja prezentă [13].

Etiologia DC e în general puțin cunoscută, dar în funcție de tipul de boală primară la care se face referire, factori ca:

- *dispoziția genetică,*
- *osificarea anormală,*
- *traumatismele,*
- *suprasolicitarea ca urmare a excesului de greutate sau*
- *datorită exercițiilor fizice,*
- *posibilele malformații ale suprafețelor osoase articulare,*
- *excesul nutrițional și*
- *problemele metabolice, fac posibilă apariția DSC [13].*

1.4. Evaluarea durerii cronice la câini

1.4.1. Introducere

Datorită faptului că proprietarul are o relație mai apropiată decât cercetătorul cu animalul său, acesta este capabil să detecteze multe schimbări subtile în starea de spirit și în comportamentul câinelui în mediul său familial.

În ultimii ani, mai multe cercetări, au subliniat că medicină veterinară primară încă nu dispune de formule de calcul și de validare foarte exacte a durerii la animale [134].

În timp, pe măsură ce acest aspect va atrage atenția cercetătorilor, concluziile vor deveni tot mai precise atunci când se evaluează diferite tratamente, cum ar fi și osteoartrita (OA).

Prin urmare încercările de a valida diferite teste de fiabilitate a măsurilor aplicate în cazul durerii cronice este important.

1.4.2. Modele recunoscute (scale) de evaluare a durerii

În general scalele folosite pentru evaluarea durerii la câini sunt în mare măsură asemănătoare cu cele utilizate la om.

Dintre numeroasele scale existente (peste 20) le enumerăm pe cele mai cunoscute:

1. *Scala vizuală analogică (VAS = Analogic Visual Scale),* răspunsul este indicat de-a lungul unui continuum de 10 cm [32, 58, 127, 159].
2. *Scala de evaluare numerică (NRS = Numeric Rating Scale)* este o scală de la 1 la 10, unde evaluatorul încercuiește numărul care pare să corespundă cel mai bine în evaluarea sa [32, 58, 72].
3. *Balanța descriptivă simplă (SDS = Simple Descriptive Scale),* oferă mai multe răspunsuri scrise (de obicei între 3 și 5), care corespund gradului de severitate al durerii [58].
4. *Scala de evaluare variabilă (VRS = Variable Rating Scale)* este o scală de durere multifactorială (SDM) [44, 52].

În timp au fost efectuate numeroase încercări de a compara diferitele metode de notare sau evaluare a durerii la câini, a durerii acute în special care se dezvoltă după o intervenție chirurgicală [32, 56, 57, 58].

Știința care validează aceste scale este denumită *statistică psihometrică* [109].

Ca mod de lucru, înainte ca cercetătorii să folosească un test, ei vor dori să știe dacă acesta este valabil și dacă reprezintă încredere însă astfel de măsurători au valoare redusă în cazul durerii cronice.

Deși la această oră se cunosc mai multe moduri de a testa acest lucru, nici un test nu-și poate "dovedi" fără echivoc valoarea, doar utilizare mai multor teste asociate ar putea consolida certitudinea unei scale sau a unui indice.

De obicei, metodele alese se datorează fie modului prin care sunt colectate datele fie datorită preferințelor cercetătorilor [89].

Modele de evaluare a durerii au fost adaptate și folosite și în medicina veterinară după modele oferite în medicina omului [32, 41, 57, 58, 107].

1.4.2.1. Scala Observațională VAS

Scala VAS a durerii are un singur continuum (o axă de la stânga la dreapta) de 10 cm.

Stânga înseamnă "nicio durere", în timp ce obiectivul dreapta semnifică "cea mai rea durere posibilă".

Observatorul pune un semn pe linia corespunzătoare punctul lui de vedere al intensității durerii pacientului. Scorul durerii VAS este distanța de la cel mai apropiat milimetru, între semnul marcat și capătul din stânga al scalei [145].

Datorită punctelor sale forte fiind o măsură metrică care permite testarea parametrică, VAS a fost introdusă pentru evaluarea durerii cronice în medicina umană ca o măsură de raportare individuală, ușurința utilizării, fiabilitatea bună, costuri scăzute etc. [61, 145].

Medicii veterinari care studiază durerea la câine au folosit acest instrument pentru evaluarea durerii acute și post-operatorii la câine [32], precum și a durerii cronice, de exemplu în laminite la ovine [152].

Innes și Barr (2000) au fost primii care au introdus aportul proprietarului ca instrument VAS pentru evaluarea rezultatelor după o intervenție chirurgicală la genunchi, la câine [65].

1.4.2.2 Scala descriptivă multifactorială (MDS = Multifactorial Descriptive Scale)

Scala descriptivă multifactorială (MDS) conține întrebări referitoare la diferitele aspecte ale durerii. Aici variabilele diferite pot avea greutatea identice sau diferite [53].

Wiseman și colab. (2001) au fost primii care au raportat într-un studiu care a implicat interviuri cu 13 proprietari de câini cu durere cronică. Toți proprietarii au raportat diverse schimbări de comportament ai câinilor lor, cei mai mulți raportând schimbări în comportamentul aparent.

În același studiu, șase medici veterinari au fost, de asemenea, întrebați despre modul în care au evaluat durerea cronică la acești câini, aceștia raportând schimbări similare observate în comportamentul acestor câini [153].

Din acest conșiderent și alți cercetători au validat opinia proprietarilor care au folosit

scala MDS pentru a descrie nivelul de durere la câine [21, 70].

În chestionarele comparative, MDS, întrebările sunt puse pentru a compara cu ceva variabilele, cel mai adesea, cu cele de bază înainte de tratament.

Acestea includ de obicei 3-5 răspunsuri pe o scală, care arată dacă lucrurile s-au schimbat în bine, au rămas la aceleași valori, ori s-au schimbat în rău [17, 63, 67].

La sfârșitul perioadei de studiu, s-au folosit întrebări cu privire la satisfacția proprietarului privind evoluția stării câinelui sau la rezultatul procesului.

În aceste scale uneori proprietarii trebuie să ghicească ce tratament au primit animalele lor și de asemenea există întrebări cu privire la dorința proprietarilor de a continua tratamentul animalelor [66, 67].

1.4.3. Folosirea analgezicelor în durere

Așa cum este etic necesar, pentru a atenua durerea severă, cantitatea de medicamente suplimentare necesare, adesea din grupa analgezice, pot fi utilizate ca o măsură de succes în tratamentul durerii.

Rata abandonului tratamentului a fost de asemenea folosită ca o măsură de eficacitate fiind preluată din studiile umane [51, 65, 131].

1.4.4. Metode uzuale de evaluare a durerii

Evaluarea durerii cronice în cazul osteoartritelor la câini a fost făcută prin diferite metode și mijloace de măsurare cum sunt:

- **evaluarea prezenței șchiopăturii.**
- **aplicarea de greutate** la pacienți care se presupune că suferă de durere articulară ca metodă certă de stabilirea diagnosticului [146, 147].
- **anomaliile sistemului locomotor** ce pot fi observate, (ex. măsurarea atrofiei la nivelul circumferinței membrilor ce apare datorită scăderii ratei de mișcare a membrilor [102].
- **extinderea sau îndoirea articulațiilor** [147].

- urmărirea: tumefacției [11, 143], crepitației [59], durerii la palpare [146] sau a tendinței de a face sprijin pe un membru colateral [147].

Până în prezent nu este cunoscută de noi și nici nu este disponibilă o cercetare care să arate cert validitatea sau fiabilitatea acestor metode .

1.4.5. Urmărirea variațiilor hormonilor în durerea cronică

Concentrații de hormoni diferiți au fost utilizate pentru a evalua stresul și durerea la animale.

În acest sens se cunoaște că valorile serice ale adrenalinei, noradrenalinei, β -endorfinei, cortizolului și vasopresinei cresc net în situațiile stresante, cum ar fi traumele și operațiile chirurgicale.

Cu toate acestea, încă nu există informații disponibile certe (multe date din literatura de specialitate fiind în continuare contradictorii), legate de schimbarea concentrației a oricăruia dintre acești hormoni, ca răspuns la durerea cronică la animale, inclusiv la câini.

În cazul cabalinelor de exemplu; animale unde era de așteptat ca să înregistreze dureri acute severe post-operatorii, s-a demonstrat paraclinic că doar nivelul β -endorfinelor a fost crescut [123].

Cu toate acestea, într-un studiu a lui McCarthy și col. (1993) în controlul durerii la un cal care a suferit OA cronică dureroasă, nivelul aceluiași β -endorfine a fost scăzut [99].

Într-un studiu asemănător la om, Almay și col. (1978) confirmă că durerea viscerală la a dus la scăderea nivelului de endorfine [2].

În studiile efectuate de Ley și col. (1992) pe ovine, care prezentau schiopătură cronică la membre, au demonstrat că în comparație cu celelalte oi din lotul martor sănătos, concentrațiile de adrenalină plasmatică și noradrenalină au crescut [88].

Într-un alt studiu pe oi, cercetătorii nu au identificat modificări majore ale concentrației vasopresinei în schiopătura cronică, dar concentrația cortizolului a fost net redusă comparativ cu lotul martor sănătos [87].

Într-un studiu ulterior pe un număr mult mai mare de oi, s-a observat creșterea concentrației de cortizol plasmatic la ovinele care prezentau schiopătură, dar nu a fost descoperită nicio corelație între severitatea bolii și nivelul de cortizol din sânge [89].

1.4.6. Studiul modificărilor radiografice

Este acceptat în general faptul că starea clinică sau "cantitatea de durere" a unui animal nu poate fi "prezisă" cu precizie de modificările patologice observate pe radiografie.

Kealy și col. (2000) au semnalat că cea mai frecventă constatare la câinii cu OA de șold a fost prezența osteofitelor peri-articulare de la nivelul proximal al femurului [76].

La momentul studiului nostru, nu am identificat studii de specialitate în care modificările radiologice coxo-femorale sau de cot sa fi fost corelate cu vreo scală de evaluare a durerii.

Totuși există unele studii care au fost publicate legate de radiologia OA, în atrofie, privitor la disfuncția membrelor și la nivelul umărului [1, 49].

Deasemenea sunt bine documentate în literatură numeroasele anomalii radiologice precum și modificările locomotorii ca rezultat al durerilor cronice asociate cu afecțiunile de șold la câini [137, 138].

Caracteristicile radiografice ale OA avansate sunt și ele bine documentate, radiografia fiind pe moment, metoda cea mai frecvent utilizată pentru diagnosticarea OA la animale, care descrie:

- îngustarea spațiului comun,
- scleroza osului subcondral,
- formarea de chisturi subcondrale, osteofite marginale,
- deformări comune cu conservarea marginilor articulare,
- modificările proliferative și litice la locurile de fixare ale capsulei articulare și la ligamentele de susținere și parțial,
- apariția anchilozei.

Tehnica imagistică este excelentă pentru analiza structurilor osoase, dar este considerată slabă pentru analiza altor tipuri de țesut. Un alt dezavantaj este acela că, o

tehnică bidimensională suprapune structurile și, prin urmare, poate masca schimbări importante [46].

Radiografiile pot confirma un diagnostic, dar exclud prezența OA. De asemenea, OA timpurie este dificil de diagnosticat, deoarece nu sunt încă evidente modificări radiologice vizibile [13].

1.4.7. Utilizarea plăcilor de forță în OAC

Cea mai obiectivă metodă de evaluare pentru câinii cu durere cronică la nivelul membrilor și care acum este tot mai disponibilă este cea de măsurare a forțelor de reacție la sol (*Ground Reaction Forces = GRF*), prin analiza pe placa de forță, care postulează că un câine va pune mult mai puțină greutate pe un membru, dacă durerea este prezentă la acel membru [5].

Analiza cu placa de forță este considerată ca fiind standard de aur pentru evaluarea a numeroase afecțiuni locomotorii [121].

Câinii poartă în mod normal 60% din greutatea corporală pe membrele anterioare și 40% pe membrele posterioare [24].

În principiu, plăcile de forță măsoară *trei forțe ortogonale*:

- mediolaterală (FX),
- craniocaudală (Fy, de asemenea, de frânare și forța de propulsie) și
- verticală (Fz, de vârf sau forța verticală (PVF) și impulsul vertical).

Placa de forță a fost utilizată pentru a evalua GRF la câinii cu DSC; acești câini prezintă forțe verticale foarte reduse la nivelul membrilor posterioare, și din acest considerent, lungimea pasului va fi mărit.

În același timp, viteza maximă a piciorului, durata poziției, și frecvența pasului nu diferă între câinii cu DSC și câinii clinic sănătoși. Placa de forță a fost utilizată pentru a evalua tratamentele ale OA de șold [23, 24, 106, 146] și ale articulațiilor cotului [140, 146].

Cele mai bune variabile pentru aceste condiții au fost considerate a fi **Power Vertical Force = PVF (Forța verticală)** și **impulsul vertical (Vertical Impulse = VI)**.

Impulsul vertical a fost dovedit a fi un indicator mai bun de ameliorare decât PVF și a fost adesea selectat ca variabilă de răspuns primar în evaluarea șchiopăturii [23, 24].

De obicei sunt folosite în medie 3-6 curse valide, deoarece variația între utilizări poate fi foarte mare [23, 71], la vitezele: 1,6-1,9 m/s în cazul mersului la trap [23, 73], 0,8-2,1 m/s [44], 1,45-2,05 m/s [142, 143], 1,8-2,3 m/s [2], 1,5-2,25 m/s [71], cu variația accelerației de 0,5 m/s [73].

Pentru a ascunde placa de câinii emotivi, aceasta este de obicei montată în podea sau într-o pasarelă de lemn de 10-15 m, care este acoperit cu un covoraș din cauciuc, fotocelulele care măsoară viteza și accelerația fiind montate lângă pasarelă [5, 24].

Când analizele pe placa de forță a fost comparate și cu alte evaluări ale eficienței tratamentului, rezultatele nu au fost întotdeauna opozabile, fiind diferite.

Într-un studiu realizat de Vasseur și col., (1995) pe această temă, a reieșit că: proprietarii au apreciat că 38% din câinii *placebo* și-au îmbunătățit semnificativ condiția, medicii veterinari au afirmat că 26% din câinii au avut o evoluție pozitivă, în timp ce, placa de forță a indicat că 56% dintre câinii luați în studiu au avut evoluție favorabilă [146, 147].

1.5. Managementul OA

Până în prezent, nu este potrivit să se vorbească despre tratarea OA, ci de gestionarea terapeutică a acesteia, din considerentul că până la acest moment nu este cunoscut nici un tratament cert.

Un stadiu incipient al OA identificabil este faza inițierii acestui potențial proces când procesul ar mai putea fi încă reversibil [139].

Ca urmare, unii cercetători consideră că în viitorul apropiat vor apărea noi terapii care vizează fiziopatologia procesului OA și, cu timpul, vor putea fi identificate remedii definitive pentru OA [113-115].

În același timp, din lipsă de alte mijloace, majoritatea medicilor folosesc în continuare, una dintre cele două modalități tradiționale de a gestiona OA:

- **farmacologic**, folosind în principal AINS-uri sau corticosteroizi, sau

- **manopere chirurgicale** cunoscute [74].

Cu toate acestea, deoarece OA acum este văzută ca un proces mult mai complex în curs de desfășurare a fost sugerată o abordare multimodală și de asemenea, au fost introduse și alte abordări pentru diferitele stadii ale bolii [26, 46].

În concluzie pentru îmbunătățirea statusului la toți câinii cu OA ar trebui măcar să se evite excesul de greutate și de exerciții fizice grele [19, 26, 44, 103].

1.5.1 Medicamentele anti-inflamatoare nesteroidiene (AINS)

Medicamentele AINS (antiinflamatoarele nesteroidiene) au fost introduse pentru uz veterinar sub formă de salicilat de sodiu la sfârșitul secolului al 19-lea [33, 85].

Mărirea grupei cu structuri noi posedând efecte antiinflamatorii a contribuit la reintroducerea lor ca și adjuvanți în diferitele terapii specifice [33].

Aceste noi medicamente nu (mai) suprimă răspunsul imun ce însoțește întotdeauna acțiunile antiinflamatorii ale corticosteroizilor, unele dintre acestea având și efecte antipiretice [CRI].

Capacitatea lor de a suprima relașarea mediatorilor chimici ai răspunsului inflamator subliniază abilitatea lor de a reduce leziuni structurale și funcționale [33].

În cazul OA canină, în prezent, carprofenul și meloxicamul sunt cele mai utilizate AINS-uri.

Ca mecanism, cele mai multe AINS-uri inhibă căile ciclooxygenazei COX-1 și COX-2 (una sau ambele) dar mecanismul lor exact de acțiune nu este încă înțeles pe deplin [43, 85].

Inhibarea COX-1 produce efecte toxice, deoarece COX-1 este o enzimă prezentă constitutiv în cele mai multe dintre celulele corpului. COX-1 este responsabilă pentru inhibarea sintezei de mediatorii pro-inflamatorii, cum ar fi prostaglandinele E₂ (PGE₂) și de asemenea, în mai multe funcții fiziologice din organism, inclusiv gastro- și reno- protecție sau coagularea sângelui.

Dovezile actuale sugerează că este necesar un procent de inhibare de până la 95% a PGE₂ pentru suprimarea eficientă a invalidității la câinii cu OA [143].

Această inhibare potențială a COX-1 poate produce efecte secundare grave, cum sunt toxicoza renală, iritarea tractului gastro-intestinal precum și ulcere hemoragice severe și chiar exitus.

Întrun raport anual făcut de către FDA în Statele Unite, reiese că 43,4% din rapoarte despre efectele adverse ale medicamentelor la toate animalele, indică Rimadyl-ul (carprofen) administrat la câini ca fiind un medicament suspect [93].

De asemenea, carprofenul poate declanșa intoxicații hepatice și alte efecte secundare în special în cazul utilizării la rasa Labrador [59, 96, 122].

Inhibarea COX-2 produce efecte terapeutice, deoarece COX-2 odată produsă la nivelul inflamației nu produce mediatorii pro-inflamatori. COX-2 este, de asemenea, recunoscută ca o enzimă constitutivă și în creier, rinichi, ovare, uter, corpul ciliar, și os. Inhibarea completă a COX-2 pentru perioade lungi de timp ar putea, produce avort, anomalii fetale, vindecarea întârziată a tesutului osos și moale, complicații cardio-vasculare, și toxicitate renală [85].

Cercetările au mai sugerat că COX-1 contribuie la sinteza PG pro-inflamatorii.

Deci inhibarea COX-1 și COX-2 ar putea fi, prin urmare, necesară pentru o eficacizare optimă a AINS. Un tip mai nou de AINS este un reprezentat de un inhibitor dual, acesta inhibând ambele COX-uri, precum și 5-lipoxigenaza (menționat în lucrări ca și: 5-LO, 5-LOX sau LOX), astfel noul farmakon blocând sinteza prostaglandinelor și leucotrienelor. Acesta are o acțiune mai bună la nivel gastro-intestinal, hepatic și are o bună toleranță renală [85].

Variațiile farmacocinetice și farmacodinamice între rasele de câini și între indivizi, pot fi observate între medicamente dar și pentru același medicament, astfel putând fi explicate diferențele individuale frecvent întâlnite la răspunsul terapeutic [85].

Carprofenul declanșează răspunsuri clinic rapid, datorită timpul de înjumătățire de doar 8h, ce dispare rapid după întreruperea medicației [43].

1.5.2. Medicamente care modifică OA

OA este considerată încă o boală incurabilă, care se deteriorează treptat evoluând spre o boală în stadiu terminal.

Din acest considerent este important să se intervină cât mai curând pentru a reduce extinderea patologiei, deoarece cu cât este mai avansat procesul patologic, cu atât este mai dificil de tratat.

Deoarece evenimentele fiziopatologice asociate cu OA sunt din ce în ce mai înțelese de către specialiști, au aparut noi abordări terapeutice ce vizează căi specifice de tratament [119].

Cartilajul articular, osul subcondral, lichidul și membrana sinovială a articulațiilor afectate pot fi tratate cu:

- "*medicamente lente ale OA*" *Symptomatic slow-acting drugs of OA = SYSADOA*,
- "*agenți de modificare a bolii articulare*" *Connective Tissue Structure-Modifying Agents = CTSMAs* sau cu
- "*medicamente modificatoare OA*" (*Disease-modifying Osteoarthritis Drugs = DMOAD*) [23, 88, 149].

Obiectivele terapeutice noi și cele mai atractive pentru dezvoltarea DMOAD sunt:

- 1) citokinele (în special IL-1 β), specii oxigen reactiv și eicosanoide ce vizează procesul inflamator,
- 2) MMP-13 (Matrix metalloproteinase-13) și enzimele proteolitice-2 (aggrecanase-2) care vizează degradarea cartilajului și
- 3) biophosphonate care vizează remodelarea osoasă subcondrală [113].

Glasson și col. (2005) au arătat că eliminarea de ADAMTS-5 (*A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs*

5) previne degradarea cartilajului într-un model de osteoartrită la rozătoare [47].

În terapia genică, OA poate fi tratată prin controlul genelor responsabile de sinteza factorilor implicați în degradarea cartilajului și/sau a celor care promovează refacerea cartilajului [45].

Chan și colab. (2006) au demonstrat că glucozamina și chondroitin sulfatul *in vitro* inhibă expresia MMP și ADAMTS și va crește expresia unuia dintre inhibitorii lor naturali, respectiv TIMP-3 (Metalloproteinase Inhibitor 3) [28].

Tot aici dovezile implică rolul IL-1 β (Interleukina 1 beta) ca principala citokină responsabilă pentru simptomele de inflamație din OA [48].

Compuși precum rheina (un metabolit activ al diacereinei) cu rolul de a inhiba sinteza și activitatea IL-1 au demonstrat ameliorarea simptomelor OA, deoarece au redus deteriorarea cartilajului articular.

Medicamente care au un efect de anti-resorbție osoasă (ex. estrogenii, raloxifenul și alendronatul) au fost testate pentru OA, dar rezultatele sunt încă neconcludente [114].

Un alt obiectiv a fost stimularea componentelor din matricea cartilajului.

Astfel au fost administrați parenteral sub formă de injecții:

- glicozaminoglicanii polysulfati (ex. Adequan, Elanco) (*Polysulfated glycosaminoglycan = PSGAG*),
- acidul hialuronic și
- Ca- Na- sau pentosan-polisulfatii au fost studiați pe câini [48].

Alternativele orale au inclus nutraceuticele care acționează în principal prin intermediul glicozaminoglicanilor (GAG) sau prin componentele acestora, vitamine, minerale și acizi grași polinesaturați (*Polyunsaturated fatty acids = PUFA*) [6, 9].

Dintre cei cinci GAG prezenți în țesutul cartilajinos, chondroitin sulfatul (extras din cartilajul de rechin, țesuturile bovine, din păsările de curte și din midiiile cu buze verzi) sau glucozamina parte din care este constituit (extras sub formă de glucozamină sulfat sau clorhidrat din chitină, exoscheletul crabilor, creveților, homarilor) sunt cele mai frecvent

utilizate, împreună cu acizii grași omega-3 (n-3 acizi grași polinesaturați - PUFA).

Glucozamina clorhidrat este rapid absorbită în intestin (până la 98%) [135].

Sulfatul de glucozamină a demonstrat că reduce simptomele de OA la om în mai multe studii [34, 35, 118, 120, 124] și la câini [94].

Un studiu a raportat totuși lipsa efectului la om [128] și unul la câini [106].

Într-un studiu Cochrane glucozamina a fost comparată cu AINS, prima dovedindu-se a fi superioară în două studii [141].

Deasemenea s-a demonstrat că condroitin sulfatul reduce durerea, crește mobilitatea articulară și induce vindecarea articulațiilor în cazul subiecților umani suferind de OA [144, 149].

1.5.3. Utilizarea acupuncturii în durerea cronică

Acupunctura este o tehnică orientală veche care a fost folosită prima dată pe oameni în China apoi în Japonia și Coreea timp de cel puțin 5000 de ani (Ma și col. 2005), dar este posibil ca aceasta să fi fost cunoscută de mult timp și în Europa. [4, 95].

"Ozzi", omul din epoca de piatră, care a murit acum 5200 ani și care a fost descoperit într-un ghețar din regiunea Otztal din Austria a avut pe piele urme de arsură la nivelul punctelor de acupunctură (tehnică încă folosită și astăzi în Orient).

Când „Ozzi” a fost radiografiat, s-a observat că acesta a suferit numeroase afecțiuni: la coloana vertebrală, în regiunea lombară, genunchi și artroza șoldului, în plus colonul era plin de ouă de paraziți.

Punctele tatuate pe corpul său au fost aceleași cu cele care s-ar putea folosi și în zilele noastre pentru a trata artroza și tulburările de tip abdominal.

Dacă punctele marcate cu adevărat s-au folosit pentru tratament, aceasta indică faptul că acupunctura a fost folosită, de asemenea, în Europa, acum 5000-6000 de ani [4, 100].

Acupunctura este utilizată în prezent pentru a trata boli diferite, în 1996 Organizația Mondială a Sănătății enumerând inițial peste 40 de indicații certe pentru tratarea oamenilor

prin acupunctură, care ulterior au fost reduse la aceleași 13 indicii enumerate de către American Medical Association = AMA.

În acest sens, acupunctura este considerată un bun tratament și pentru OA canină [68, 69, 70, 133].

Durata unei ședințe de acupunctură uscată poate varia de la câteva ore până la câțiva ani. Uneori ședințele trebuie să fie repetate pentru a menține pacientul fără simptome [79].

Tratamentele pot fi administrate cu ajutorul:

- acupuncturii tradiționale sau prin
- stimularea acupuncturilor cu ajutorul curentului electric (electro-acupunctură),
- cu laser, prin injectare de substanțe,
- prin implantarea unor materiale străine.

Primele grafice ale punctelor de acupunctură disponibile pentru câini au fost create în anii 70' de către Societatea Internațională Veterinară de Acupunctură (IVSA) și sunt mai mult sau mai puțin suprapuse hărții punctelor umane [69].

Anatomia acupoint (punctelor de acupunctură) permite unui curent electric indus să curgă preferențial prin acel punct, ceea ce înseamnă creșterea conductivității locale [125].

Pentru a găsi punctele de acupunctură se poate utiliza un "ohmmetru" special conceput, căutarea punctelor de acupunctura electrice bazându-se pe principiul de punte electrică Wheatstone.

Majoritatea punctelor de acupunctură au rezistență la un curent redus de 50.000 de ohmi și sunt simetrice bilateral, comparativ cu punctele non-acupuncturale din plaja 200.000-2.000.000 ohmi) [25, 126, 117, 154].

Pe baza constatărilor anatomice efectuate:

- 99,7% din acupuncturi se găsesc în imediata apropiere a nervilor periferici,
- 93,8% sunt legate de nervii superficiali, și
- 52,5% sunt legate de nervii profunzi [155].

Multe puncte de acupunctură sunt situate pe un nerv, o arteră, și o venă călătorind

împreună într-un arbore de țesut conjunctiv [88, 89].

Întrun studiu, Janssens și col. (1987) au arătat că cel puțin unele puncte de acupunctură nu se află exact în același loc anatomic individual la toți câinii [68].

Mecanismele acupuncturii au fost studiate de peste 30 de ani.

La astă oră există sute de studii și cărți de specialitate care acoperă subiectul acupuncturii analgezice, prin urmare acest text acoperă foarte puțin din acest subiect [29, 30, 95, 126].

Cele șase mecanisme principale ale acupuncturii analgezice induse sunt:

- 1) introducerea acului de acupunctură stimulează durerea acută ale fibrelor nervoase A-delta, interneuronii blochează fibrele C, cele ce transmit durerea cronică, astfel percepția durerii cronice nu este adusă la "cunoștiință" deoarece ambele semnale ale durerii nu pot fi înregistrate de către cortex în același timp. Acest fenomen e denumit "*teoria de poartă a durerii*" [101].
- 2) acul de acupunctură activează receptorii GABA-inhibitori și sistemul endogen inhibitor al durerii, precum și pe alți neurotransmițători (ex. serotonină, noradrenalină etc), care modifică prelucrarea informațiilor nocive din fibrele A-delta și fibrele C, la diferite niveluri ale SNC [117].
- 3) introducerea acului de acupunctură stimulează relașarea opioidelor endogene (ex. endorfinele, dimorfinele, encefalinele, etc) care acționează ca analgezice, dar care sunt de 10 până la 200 de ori mai puternice decât morfina [117].
- 4) acupunctura analgezică este localizată, are un debut și o dispariție rapidă, și nu are nevoie neapărat de centrele superioare ale creierului pentru a fi mediată. Ea se manifestă printr-o frecvență mare și o stimulare de intensitate scăzută a fibrelor A delta și C
- 5) există sute de substanțe endogene active care au un impact excitant sau inhibant asupra durerii nociceptive, vasodilatației,

solubilității, inflamației, refacerii țesuturilor, etc. după introducerea acului de acupunctură într-un acu-punct, substanțe (cum ar fi bradikina, histamina, prostaglandinele, etc) fiind relașate [77].

- 6) acum percepția durerii poate fi vizualizată cu ajutorul imagisticii prin rezonanță magnetică funcțională (f-MRI): acul de acupunctură induce o reducere a activității creierului în hipotalamus și în sistemul limbic, bilateral în zona Brodman 24b (partea rostrală din cortexul cingular anterior, un modulator cheie al răspunsului emoțional intern la durere).

O creștere a activității creierului a fost observată și în hipotalamusul lateral precum și în nucleul accumbens, zona Brodman 8, 9 (cortexul prefrontal) și zona Brodman 40 (operculul parietal).

Hamunen și col., (2005) a demonstrat că efectul analgezic al acupuncturii ar putea fi inversat prin folosirea antagonistului de tip opioidic naloxona, prin infiltrarea în acupunctele stimulate de un anestezic local, prin întreruperea părților dorsale ale funiculului lateral la nivelul cervical superior sau prin ablația girusului post-central, indicând că mecanismele neuronale în acupunctura analgezică au loc la diferite nivele ale sistemului nervos (ex., măduva spinării, talamus și cortexul cerebral) [51].

O problemă recunoscută referitoare la grupurile placebo, din cadrul studiilor de acupunctură este că înțeparea unui punct de non-acupunctură poate da același tip de răspunsuri ca înțeparea unui acu-punct adevărat [36].

Au fost numeroase studii care au cercetat conținutul acestor mecanisme.

De exemplu, controlul inhibitorului nociv difuz (*Diffuse Noxious Inhibitory Controls = DNIC*) a fost descris prima oară în 1995, un stimul non-acupunctural activând aceleași mecanisme ca și pentru acupunctura la un punct de acupunctură tradițional.

Aici, activitatea cel mai probabil a fost declanșată la nivelul căilor descendente provenite de la nucleul raphe magnus. Inhibarea durerii variază direct cu intensitatea de stimulare, aceasta apărând ca o

hiperstimulare pentru o populație mare de fibre A delta și fibre C și persistă după încetarea stimulării [55].

Aceasta nu este organizată somatotopic, dar este declanșată de un stimul nociv din orice parte/zonă a corpului.

"Hiperstimularea analgezică" este locul unde fie un stimul senzorial puternic fie unul din zona dureroasă putând ameliora durerea pre-existentă [60] și "stres analgezia", care este mediată parțial de glanda pituitară [84, 117].

Într-un studiu f-MRI, acupunctura placebo a zonei libere de puncte de acupunctura (non-acupoints) a condus la o reducere a activării f-RMN în aceleași zone ale creierului afectate de înțepătura unui punct de acupunctură (acupoint) meridian [29, 30].

Deci ambele stimulări reduc activarea creierului în zonele implicate în percepția durerii, acupunctura pe meridian, mai mult decât acupunctura placebo, dar ambele semnificativ mai mici decât stimulul durerii în sine. Deci este evident că, nu trebuie să se utilizeze orice tip de înțepare oriunde ca și placebo [29, 30].

Această întrebare despre procedurile false și despre controlul corespunzător pentru studiile de acupunctură a fost frecvent discutat pro și contra [7, 158].

7) În ceea ce privește inflamația, acupunctura a demonstrat în mod indirect creșterea semnificativă a celulelor T macrofage, a celulelor B precum și la creșterea activității celulelor natural – killer = NK [161]. Rezultate indică faptul că acupunctura poate regla sistemul imunitar și promovează activitățile umorale și celulare, precum și activitatea celulelor NK [160, 161].

Bibliografie

1. **Abrudean, E Hulea, CI Abrudean, M Cristina, RT (2016).** Gold implant therapy of locomotory disorders in dogs-Case studies. *Medicamentul Veterinar*, 10(1), 72-79
2. **Almay BGL, Johansson F, Von Knorring L, Terenius L, Wahlstrom A. (1978) -** Endorphins in chronic pain. Differences in CSF endorphin levels between organic and psychogenic pain syndromes. *Pain*; 5:153-162.
3. **Altman R, Gray R. (1985) -** Inflammation in osteoarthritis. *Clin Rheum Dis*; 11:353.
4. **Altman S. (2001) -** Techniques and instrumentation. In: *Veterinary Acupuncture – ancient art to modern medicine* Schoen (Ed.) Mosby Inc., Missouri, USA. (2nd edn.), 95-112.
5. **Anderson MA, Mann FA. (1994) -** Force plate analysis: A noninvasive tool for gait evaluation. *Compend Contin Educ Pract Vet*; 16:857-867.
6. **Aragon CL, Hofmeister EH, Budsberg SC. (2007) -** Systematic review of clinical trials of treatments for osteoarthritis in dogs. *J Am Vet Med Assoc*; 230:514-521.
7. **Arai M, Kawakita K. (2007) -** Acupuncture regulates leukocyte subpopulations in human peripheral blood. *Evid Based Complement Alternat Med*; 10:1093.
8. **Aspden RM, Scheven BAA, Hutchison JD. (2001) -** Osteoarthritis is a systemic disorder involving stromal cell differentiation and lipid metabolism. *Lancet*, 357:1118-1120.
9. **Bauer JE. (2001) -** Evaluation of nutraceuticals, dietary supplements, and functional food ingredients for companion animals. *J Am Vet Med Assoc*; 218:55-1760.
10. **Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, Pitkin R, Rennie D, Schulz KF, Simel D, Stroup DF. (1996) -** Improving the quality of reporting of randomized controlled trials - The consort statement. *J Am Med Assoc*; 276:637-639.
11. **Bellavite P, Ortolani R, Pontarollo F, Piasere V, Benato G, Conforti A. (2006) -** Immunology and Homeopathy. 4. Clinical studies- Part 2. *Evid Based Complement Alternat Med*; 3:397-409.
12. **Bellavite P, Ortolani R, Pontarollo F, Pitari G, Conforti A. (2007) -** Immunology and Homeopathy. 5. The rationale of the "Simile". *Evid Based Complement Alternat Med*; 4:149-163.
13. **Bennett D, May C. (1995) -** Joint diseases of dogs and cats. In: *Textbook of Veterinary*

- Internal Medicine. *W B Saunders, PA, USA., vol 2 (4th edn)*, 2053-2058.
14. **Bennett RL, DeCamp CE, Flo GL, Hauptman JG, Stajich M. (1996)** - Kinematic gait analysis in dogs with hip dysplasia. *Am J Vet Res*; 57:966-971.
 15. **Birnesser H, Klein P, Weiser M. (2003)** - Treating osteoarthritis of the knee: A modern homeopathic medication works as well as COX 2 inhibitors. *Der Allgemeinarzt*, 5:261-264.
 16. **Black J. (1988)** - Friction and wear. - Forces and equilibrium. Deformation. *In Orthopaedic biomaterials in research and practice*. New York. Churchill Livingstone, 1-55.
 17. **Bollinger C, DeCamp CE, Stajich M, Flo GL, Martinez SA, Bennett RL, Bebcuk. (2002)** - Gait analysis of dogs with hip dysplasia treated with gold bead implantation acupuncture. *Vet Comp Orthop Traumatol*; 2:116-122.
 18. **Brinker WO, Piermattei DL, Flo GL. (1990)** - Handbook of small animal orthopaedics & fracture treatment. *W.B.Saunders, PA, USA., 2nd ed., 355-360*.
 19. **Brosseau L, MacLeay L, Robinson V, Wells G, Tugwell P. (2003b)** - Intensity of exercise for the treatment of osteoarthritis (Cochrane review). *In: The Cochrane Library*, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd., vol. 4.
 20. **Brosseau L, Welch V, Wells G, de Bie R, Gam A, Harman K. (2003a)** - Low level laser therapy (Classes I, II and III) for treating osteoarthritis (Cochrane Review). *In: The Cochrane Library*, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd., vol.4.
 21. **Brown DC, Boston RC, Coyne JC, Farrar JT. (2007b)** - Development and psychometric testing of an instrument to measure chronic pain in dogs with osteoarthritis. *Am J Vet Res*; 68:631-637.
 22. **Brown DC, Boston RC, Coyne JC, Farrar JT. (2008)** - Ability of the canine brief pain inventory to detect response to treatment in dogs with osteoarthritis. *J Am Vet Med Assoc*; 233:1278-1283.
 23. **Budsberg SC, Chambers JN, Van Lue SL, Foutz TL, Reece L. (1996)** - Prospective evaluation of ground reaction forces in dogs undergoing unilateral total hip replacement. *Am J Vet Res*; 57: 1781-1785.
 24. **Budsberg SC, Verstraete MC, Soutas-Little RW. (1987)** - Force plate analysis on the walking gait in healthy dogs. *Am J Vet Res*; 48:915-918.
 25. **Burns DM, MacDonald SGG. (1975)** - In Physics for biology and pre-medical students. *Addison-Wesley Publishers Limited*. London, 419.
 26. **Carmichael S. (2005)** - Putting theory into practice-best practice management for osteoarthritis. *In symposium proceedings: Hill's European symposium on osteoarthritis and joint health*. Genova, 25th to 27th April; 48-53.
 27. **Chalmers HJ, Dykes NL, Lust G, Farese JP, Burton-Wurster NI, Williams AJ, Todhunter RJ. (2006)** - Assessment of bone mineral density of the femoral head in dogs with early osteoarthritis. *Am J Vet Res*; 67:796-800.
 28. **Chan PS, Caron JP, Orth MW. (2006)** - Short term gene expression changes in cartilage explants stimulated with IL-1 β plus glucosamine and chondroitin sulfate. *J Rheum*; 33:1329-1340.
 29. **Cho ZH, Oleson TD, Alimi D, Niemtzow RC. (2002a)** - Acupuncture: The search for biologic evidence with functional magnetic resonance imaging and positron emission tomography techniques. *J Altern Complement Med*; 8:399-401.
 30. **Cho ZH, Son YD, Han JY, Wong EK, Kang CK, Kim KY, Kim HK, Lee BY, Yim YK, Kim KH. (2002b)** - MRI neurophysiological evidence of acupuncture mechanisms. *Med Acupuncture*; 14:16-22.
 31. **Cobb CS, Ernst E. (2005)** - Systematic review of a marine nutraceutical supplement in clinical trials for arthritis: the effectiveness of the New Zealand green-lipped mussel *Perna canaliculus*. *Clin Rheumatol*; 25:240-260.
 32. **Conzemius MG, Hill CM, Sammarco JL, Perkowski SZ. (1997)** - Correlation between subjective and objective measures used to determine severity of postoperative pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc*; 210:1619-1622.

33. **Cristina RT. (2006)** - Introducere în farmacologia și terapia veterinară, Ed. Solness Timișoara.
34. **Crolle G, DiEste E. (1980)** - Glucosamine sulphate for the management of arthrosis. *Curr Ther Res*; 7:104-109.
35. **D'Ambrosio E, Casa B, Bompani G. (1981)** - Glucosamine sulphate: a controlled clinical investigation in arthrosis. *Pharmatherapeutica*; 2:5048.
36. **Debreceni L. (1993)** - Chemical releases associated with acupuncture and electric stimulation. *Crit Rev Phys Rehabil Med*; 5:247-275.
37. **DeHaan JJ, Goring RL, Beale BS. (1994)** - Evaluation of polysulfated glycosaminoglycan for the treatment of hip dysplasia in dogs. *Vet Sur*; 23:177-181.
38. **Dobenecker B, Beetz Kienzle E. (2002)** - A placebo-controlled double-blind study on the effect of nutraceuticals (chondroitin sulfate and mussel extract) in dogs with joint diseases as perceived by their owners. *J Nutr*; 132:S1690-1691.
39. **Dobromylskyj P, Flecknell PA, Lascelles BD, Livingston A, Taylor P, Waterman-Pearson Dorfer L, Moser M, Bahr F, Spindler K, Egartner-Vigl E, Guillen S, Dohr G, Kenner T. (1999)** - A medical report from the stoneage? *Lancet*; 354:1023-1025.
40. **Ernst E. (2002)** - A systematic review of systematic reviews of homeopathy. *Br J Clin Pharmacol*; 54:577-582.
41. **Firth AM, Haldane SL. (1999)** - Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc*; 214:651-659.
42. **Flecknell P, Waterman-Pearson A. (2000)** - Pain Management in Animals. *WB Saunders* London, UK. 1-8.
43. **Fox SM, Johnston SA. (1997)** - Use of carprofen for the treatment of pain and inflammation in dogs. *J Am Vet Med Assoc* ; 210:1493-1498.
44. **Fransen M, McConnell S, Bell M. (2003)** - Exercise for osteoarthritis of the hip or knee (Cochrane review). *In The Cochrane Library*, Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
45. **Gelse K, Aigner T, Stove J, Schneider H. (2005)** - Gene therapy approaches for cartilage injury and osteoarthritis. *Curr Med Chem*; 4:265-279.
46. **Gielen I. (2005)** - Comparison of imaging techniques used in the osteoarthritic joint and their interpretation. *In Hill's European symposium on osteoarthritis and joint health*. Genova, 25th-27th April 32-39.
47. **Glasson SS, Askew R, Sheppard B, Carito B, Blanchet T, Ma HL. (2005)** - Deletion of active ADAMTS5 prevents cartilage degradation in a murine model of osteoarthritis. *Nature*, 434:644-648.
48. **Goldring S.R, Goldring M.B. (2004)** - The role of cytokines in cartilage matrix degeneration in osteoarthritis. *Clin Orthop Rel Res*; 427:S27-36.
49. **Gordon WJ, Conzemius MG, Riedesel E, Besancon MF, Evans R, Wilke V, Ritter MJ. (2003)** -The relationship between limb function and radiographic osteoarthritis in dogs with stifle osteoarthritis. *Vet Surg*; 32:451-454.
50. **Grimm LG, Yarnold PR. (2000)** - Reading and Understanding Multivariate Statistics. *American Psychological Association*, Washington, DC.
51. **Hamunen K, Kalso E. (2005)** - A systematic review of trial methodology, using the placebo groups of randomized controlled trials in paediatric post-operative pain. *Pain*, 116:146-158.
52. **Hardie EM (1997)** - Management of osteoarthritis in cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 27(4):945-953.
53. **Hardie EM. (2000)** - Recognition of pain behavior in animals. In: *Animal pain*. Ed. Van der Wees, Utrecht, The Netherlands, 51-69.
54. **Hulea, CI, Cristina, RT. (2012).** Acupuncture as a therapeutic tool in health disorders in animals: A Review. *Animal Science and Biotechnologies* 45(2), 166-177.
55. **Helms JM. (1995)** - *Acupuncture energetics: A clinical approach for physicians*. Medical Acupuncture Publishers, Berkeley, CA, USA.
56. **Hielm-Bjorkman A. (2003)** - Two year follow-up after the controlled double-blind trial of hip-gold-bead implantations at Helsinki University. In: *The proceedings of*

- the 29th IVAS yearly congress, Brazil, August, 377-378.
57. **Holton L, Reid J, Scott EM, Pawson P, Nolan AM. (2001)** - Development of a behaviour-based scale to measure acute pain in dogs. *Vet Rec*; 148:525-531.
 58. **Holton L, Scott EM, Nolan AM, Reid J, Welsh E, Flaherty D. (1998)** - Comparison of three methods used for assessment of pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc*; 212:61-66.
 59. **Holtsinger RH, Parker RB, Beale BS, Friedman RL. (1992)** - The therapeutic efficacy of carprofen (Rimadyl-VTM) in 209 clinical cases of canine degenerative joint disease. *Vet Comp Orthop Traumatol*, 5:140-144.
 60. **Hoopwood V, Lavesey M, Mokone S. (1997)** - Acupuncture and related techniques in physical therapy. *Churchill Livingstone*, NY, USA.
 61. **Huijter Abu-Saad HH, Uiterwijk M. (1995)** - Pain in children with juvenile rheumatoid arthritis: a descriptive study. *Pediatr Res* 38:194-197.
 62. **Hulme J, Robinson V, DeBie R, Wells G, Judd M, Tugwell P. (2003)** - Electromagnetic fields for the treatment of osteoarthritis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4. Chinchester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
 63. **Hunton E, Ascher A, Tokiwa M, Russell E, Scriffignano A, Horstein S (2007)** - Animal Welfare Task Force: Guidelines for Preventing, Recognizing, and Treating Pain in the Hospital Settings and Guidelines for Pet Owners for Recognizing Pain in Their Dogs and Cats. 2nd Ed. *Veterinary Medical Assoc*. New Jersey, USA.
 64. **Impellizeri JA, Tetrack MA, Muir P. (2000)** - Effect of weight reduction on clinical signs of lameness in dogs with hip osteoarthritis. *J Am Vet Med Assoc*; 216:1089-1091.
 65. **Innes JF, Fuller CJ, Grover ER. (2003)** - Randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group study of P54FP for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet Rec*; 152:457-460.
 66. **Jaeger GT, Larsen S, Soli N, Moe L. (2006)** - Double-blind, placebo-controlled trial of the painrelieving effects of the implantation of gold beads into dogs with hip dysplasia. *Vet Rec*; 158:722-726.
 67. **Jaeger GT, Larsen S, Soli N, Moe L. (2007)** - Two years follow-up study of the pain relieving effect of gold bead implantation in dogs with hip-joint arthritis. *Acta Vet Scand*; 49:9-26.
 68. **Janssens LAA, Schollaert W, Van Den Bosch E, Van Herbergen D. (1987)** - Anatomical variability of some major acupuncture points in the dog. *Am J Acup*; 16:263-267.
 69. **Janssens LAA, Still J. (1995)** - Acupuncture points and meridians in the dog. *Van Wilderode, Zaventem*, Belgium.
 70. **Janssens LAA. (1976)** - Acupuncture therapy for the treatment of chronic osteoarthritis in dogs: A review of 61 cases. *Vet Med Small Anim Clin*; 71:465-468.
 71. **Johnson JA. (1991)** - The veterinarian responsibility: assessing and managing acute pain in dogs and cats. *Comp Contin Educ Pract Vet*; 13:804-807.
 72. **Johnston CC. (1998)** - Psychometric issues in the measurements of pain. In *Progress in pain research and management*. Finley GA, McGrath PJ (Eds.) IASP Press, Seattle 5-20.
 73. **Kapatkin AS, Arbittier G, Kass PH, Gilley RS, Smith GK. (2007b)** - Kinetic gait analysis of healthy dogs on two different surfaces. *Vet Surg*; 36:605-608.
 74. **Kapatkin AS, Mayhew PH, Smith GK. (2002)** - Canine Hip Dysplasia: Evidence-Based Treatment. *Compend Contin Educ Pract Vet*; 24:590-599.
 75. **Kapatkin AS, Tomasic M, Beech J. (2006)** - Effects of electrostimulated acupuncture on ground reaction forces and pain Comparing Outcome Assessment in Canine Osteoarthritis 29 scores in dogs with chronic elbow joint arthritis. *J Am Vet Med Assoc*; 228:1350-1354.
 76. **Kealy RD, Lawler DF, Ballam JM, Lust G, Biery DN, Smith GK, Mantz SL. (2000)** - Evaluation of the effect of limited food consumption on radiographic evidence of osteoarthritis in dogs. *J Am Vet Med Assoc*; 217:1678-1680.
 77. **Kendall DE. (1989)** - A model of acupuncture. Parts I and II. *Am J Acupunct*; 17:343-360

78. **Kiene H, Kienle G.S, Schon-Angerer T. (2006)** - Bias in meta-analysis. *Homeopathy*; 95:54.
79. **Klide AM. (1992)** - Use of Acupuncture for the Control of Chronic Pain and for Surgical Analgesia: In *Animal Pain*. New York, Churchill Livingstone, pp. 63-79.
80. **Kline P. (1993)** - Psychometric theory and method. In: *The handbook of psychological testing* London: Routledge, pp. 5-170.
81. **Klitgaard J. (1996)** - Gold Implants; practical experiences with 400 hip dysplasia cases in the dog. In: *Proceedings of the 22nd Annual International Congress of Veterinary Acupuncture*, Switzerland pp 1-5.
82. **Larsen A, Stoltenberg M, Danscher G. (2007)** - In vitro liberation of charged gold atoms: autometallographic tracing of gold ions released by macrophages grown on metallic gold surfaces. *Histochem Cell Biol*, 128:1-6.
83. **Lawson BR, Belkowski SM, Whitesides JF, Davis P, Lawson JW. (2007)** - Immunomodulation of murine collagen-induced arthritis by N, N-dimethylglycine and a preparation of Perna canaliculus. *BMC Complement Altern Med*; 7:20.
84. **LeBars D, Dickenson AH, Besson JM. (1979)** - Diffuse noxious inhibitory controls. I. Effects on dorsal horn convergent neurons in the rat. II. Lack of effect on nonconvergent neurons, supraspinal involvement and theoretical implications. *Pain*; 6:283-327.
85. **Lees P. (2005)** - Clinical pharmacology of NSAIDs: Current status and future prospects. In symposium proceedings: *Hill's European symposium on osteoarthritis and joint health*. Genova, 25th to 27th April; 40-47.
86. **Leighton EA. (1997)** - Genetics of canine hip dysplasia. *J Am Vet Med Assoc*; 210:1474-1479.
87. **Ley SJ, Livingstone A, Waterman AE. (1991)** - Effects of chronic lameness on the concentrations of cortisol, prolactin and vasopressin in the plasma of sheep. *Vet Rec*; 129:45-47.
88. **Ley SJ, Livingstone A, Waterman AE. (1992)** - Effects of clinically occurring chronic lameness in sheep on the concentrations of plasma noradrenaline and adrenaline. *Res Vet Sci*; 53:122-125.
89. **Ley SJ, Waterman AE, Livingstone A, Parkinson TJ. (1994)** - Effect of chronic pain associated with lameness on plasma cortisol concentrations in sheep: a field study. *Res Vet Sci*; 57:332-335.
90. **Li B, Aspden RM. (1997)** - Composition and mechanical properties of cancellous bone from the femoral head of patients with osteoporosis or osteoarthritis. *J Bone Miner Res*; 12:641-651.
91. **Linde K, Clausius N, Ramirez G, Melchart D, Eitel F, Hedges LV, Jonas WB. (1997)** - Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Lancet*; 350:834-843.
92. **Linde K, Scholz M, Ramirez G, Clausius N, Melchart D, Jonas WB. (1999)** - Impact of study quality on outcome in placebo-controlled trials of homeopathy. *J Clin Epidemiol*; 52:631-636.
93. **Lipscomb VJ, AliAbadi FS, Lees P. (2002)** - Clinical efficacy and pharmacokinetics of carprofen in the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet Rec*; 150:684-689.
94. **Little CV, Parsons T, Logan S. (2003)** - Herbal therapy for treating osteoarthritis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. 2003. 106
95. **Ma YT, Ma M, Cho ZH. (2005)** - Biomedical acupuncture for pain management – an integrative approach. *Elsevier*. Missouri, USA. 1-16, 24-51.
96. **MacPherson H, White A, Cummings M, Jobst K, Rose K, Niemtzw R. (2002)** - Standards for reporting interventions in controlled trials of acupuncture – The STRICTA recommendations. *Acupunct Med*; 20:22-25.
97. **McCarthy G, O'Donovan J, Jones B, McAllister H, Seed M, Mooney C. (2007)** - Randomized double blind, positive-controlled trial to assess the efficacy of glucosamine/chondroitin sulfate for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet Journals*, 174(1): 54-61.
98. **McCarthy G, O'Donovan J, Jones B, McAllister H, Seed M, Mooney C. (2007)** - Randomized double-blind, positive-

- controlled trial to assess the efficacy of glucosamine/ chondroitin sulphate for the treatment of dogs with osteoarthritis *Vet Journals*, 174:54-61.
99. **McCarthy RN, Jeffcott LB, Clarke IJ. (1993)** - Preliminary studies on the use of plasma beta-endorphine in horses as an indicator of stress and pain. *J Equine Vet Sci*; 3:216-219.
 100. **McManus CA, Schnyer RN, Kong J, Nguyen LT, Nam BH, Goldman R, Stason WB, Kaptchuk TJ. (2007)** - Sham acupuncture devices- practical advice for researchers. *Acupunct Med*; 25:36-40.
 101. **Melzack R, Wall PD. (1965)** - Pain mechanisms: a new theory. *Science*; 150:971.
 102. **Millis DL. (2004)** - Assessing and measuring outcomes. In: *Canine rehabilitation & physical therapy*. Saunders, Missouri, USA, 211-227.
 103. **Mlacnik E, Bockstahler BA, Muller M, Tetrick MA, Nap RC, Zentek J. (2006)** - Effects of caloric restriction and a moderate or intense physiotherapy program for treatment of lameness in overweight dogs with osteoarthritis. *J Am Vet Med Assoc*, 229(11):1756-1760.
 104. **Montgomery R. (1998)** - How I treat canine Hip Dysplasia. *Compend Contin Educ Pract Vet*; 20: 781-788.
 105. **Moore GE, Burkman KD, Carter MN, Peterson MR. (2001)** - Causes of death or reasons for euthanasia in military working dogs: 927 cases (1993-1996) *J Am Vet Med Assoc*; 219:1209-1214.
 106. **Moreau M, Dupuis J, Bonneau NH, Lecuyer M. (2004)** - Clinical evaluation of a powder of quality elk velvet antler for the treatment of osteoarthrosis in dogs. *Can Vet J*; 45:133-139.
 107. **Morton CM, Reid J, Scott M, Holton LL, Nolan AM. (2005)** - Application of a scaling model to establish and validate an interval level pain scale for assessment of acute pain in dogs. *Am J Vet Res*; 6:2154-2166.
 108. **Munar A, Gamboa OA, Ortiz NI. (2007)** - Homeopathy for osteoarthritis (Protocol). In: *The Cochrane Library*, Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
 109. **Nunnally JC. (1978)** - Psychometric Theory. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 86-113, 225-325.
 110. **Oliveira SA, Felson DT, Reed JI, Walker AM. (1995)** - Body weight and the development of incident hand, hip and knee osteoarthritis in women. *Arthritis Rheum*; 38:S341.
 111. **Olsewski JM, Lust G, Rendano VT. (1983)** - Degenerative joint disease: multiple joint involvement in young and mature dogs. *Am J Vet Res*; 44:1300-1308.
 112. **Paster ER, La Fond E, Biery DN, Iriye A, Gregor TP, Shofer FS, Smith GK. (2005)** - Estimates of prevalence of hip dysplasia in Golden Retrievers and Rottweilers and the influence of bias on published prevalence figures. *J Am Vet Med Assoc*; 226:387-392.
 113. **Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Raynauld JP. (2006)** - Most recent developments in strategies to reduce the progression of structural changes in osteoarthritis: today and tomorrow. *Arthritis Res Ther*; 8:206.
 114. **Pelletier JP, Yaron M, Haraoui B, Cohen P, Nahir MA, Choquette D, Wigler I, Rosner IA, Beaulieu AD. (2000)** - Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a double-blind, placebo controlled trial by the diacerein study group. *Arthritis Rheum*; 43:2339-2348.
 115. **Pendleton A, Arden N, Dougados M, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JWJ, Cluzeau F, Cooper C, Dieppe PA, Gunther KP, Hauselmann HJ, Herrero-Beaumont G, Kaklamanis PM., et al. (2000)** - EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutic trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*; 59:936-44.
 116. **Persillin RH, Ziff M. (1966)** - The effect of gold salt on lysosomal enzymes of the peritoneal macrophage. *Arthritis Rheum*; 9:57-65.
 117. **Pomeranz B. (1998)** - Scientific basis of acupuncture. In: *Basics of acupuncture*. Stux G, Pomeranz B (Eds) 4th ed. Springer. Berlin, 6-47.
 118. **Pujalte JM, Llavore EP, Ylescupidéz FR. (1980)** - Double-blind clinical evaluation of oral glucosamine sulphate in the basic

- treatment of osteoarthritis. *Curr Med Res Opin*; 7:110-114.
119. **Pypendop B, Verstegen J. (1998)** - Hemodynamic effects of medetomidine in the dog: a dose titration study. *Veterinary Surgery*, 27:612-622.
 120. **Qiu GX, Gao SN, Giacobelli G. (1998)** - Efficacy and safety of glucosamine sulfate versus ibuprofen in patients with knee osteoarthritis. *Arzn Forsch*; 48:469-474.
 121. **Quinn MM, Keuler NS, Lu Y. (2007)** - Evaluation of agreement between numerical rating scales, visual analogue scoring scales, and force plate gait analysis in dogs. *Vet Surg*; 36:360-367.
 122. **Raekallio M, Hielm-Bjorkman A, Kejonen J, Salonen H, Sankari S. (2006)** - Evaluation of adverse effects of long-term orally administered carprofen in dogs. *J Am Vet Med Assoc*; 228,876-880.
 123. **Raekallio M, Taylor PM, Bloomfield M. (1997)** - A comparison of methods for evaluation of pain and distress after orthopaedic surgery in horses. *J Vet Anaesth*; 24:17-20.
 124. **Reichelt A, Forster KK, Fischer M. (1994)** - Efficacy and safety of intramuscular glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee. *Arzn Forsch*; 44:75-80.
 125. **Reichmanis M. (1975)** - Electric correlates of acupuncture points. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering Bio Med Eng*; 22:533-535.
 126. **Reichmanis M. (1979)** - Laplace plane analysis of impedance on the H meridian. *Am J Chin Med*; 7:188-193.
 127. **Revill SI, Robinson JO, Rosen M, Hogg MIJ. (1976)** - The reliability of a linear analogue for evaluating pain. *Anaesthesia*; 31:1191-1198.
 128. **Rindone RP. (2000)** - Randomized controlled trial of glucosamine for treating osteoarthritis of the knee. *West J Med*; 172:91-94.
 129. **Robertson SA. (2002)** - What is pain? *J Am Vet Med Assoc*; 221:202-205.
 130. **Rutherford KMD. (2002)** - Assessing pain in animals. *Animal Welfare*; 11:31-53.
 131. **Sanford J, Ewbank R, Molony V, Tavernor WD, Uvarov O. (1986)** - Working party of the Association of the Veterinary Teachers and Research Workers: Guidelines for the recognition and assessment of pain in animals. *Vet Rec*; 118:334-338.
 132. **Sanford J. (1992)** - Guidelines for detection and assessment of pain and distress in experimental animals. In: *Animal Pain*. Short, C.E. and Van Poznac, A. (eds.). Churchill Livingstone, New York; 515-524.
 133. **Schoen A. (2001)** - Acupuncture for musculoskeletal disorders. In: *Veterinary Acupuncture- Ancient art to modern mystery*. 2nd Ed., Schoen A. (ed) Mosby, Missouri, USA.
 134. **Schulz KS, Cook JL, Kapatkin AS, Brown DC. (2006)** - Evidence-Based surgery: Time for change. *Vet Surg*; 35:697-699.
 135. **Senikar I, Giacchetti C, Zanol G. (1986)** - Pharmacokinetics of glucosamine in the dog and in man. *Arzn Forsch*; 36:728-735.
 136. **Sinclair M, O'Grady M, Kerr C, McDonell W. (2003)** - The echocardiographic effects of romifidine in dogs with and without prior or concurrent administration of glycopyrrolate. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 30(4):211-219.
 137. **Slocum B, Slocum DS. (1998)** - Hip - Diagnostic Tests. In: *Current Techniques in Small Animal Surgery*. Bojrab MJ (ed). Williams & Wilkins, Baltimore, USA.1127-1145.
 138. **Smith GK, McKelvie PJ. (1995)** - Current concepts in the diagnosis of canine hip dysplasia. In: *Kirk's current vet therapy XII - small animal practice*. Bonagura JD (ed). Saunders co. PA, USA, 1180-1188.
 139. **Stoker AM, Cook JL, Kuroki K, Fox DB. (2006)** - Site-specific analysis of gene expression in early osteoarthritis using the Pond-Nuki model in dogs. *J Orthop Surg Res*; 1:8.
 140. **Theyse LFH, Hazewinkel HA, Van Den Brom WE. (2000)** - Force plate analyses before and after surgical treatment of unilateral fragmented coronoid process. *Vet Comp Orthop Trauma*; 13:135-140.
 141. **Towheed TE, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Welch V, Hochberg MC. (2003)** - Glucosamine therapy for treating osteoarthritis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

142. **Trumble TN, Billingham RC, Bendele AM, McIlwraith CW. (2005)** - Evaluation of changes in vertical ground reaction forces as indicators of meniscal damage after transaction of the cranial cruciate ligament in dogs. *Am J Vet Res*; 66:156-163.
143. **Trumble TN, Billingham RC, McIlwraith CW. (2004)** - Correlation of prostaglandin E2 concentrations in synovial fluid with ground reaction forces and clinical variables for pain or inflammation in dogs with osteoarthritis induced by transaction of the cranial cruciate ligament. *Am J Vet Res*; 65:1269-1275.
144. **Uebelhart D, Thonar EJ, Delmas PD, Chantaine A, Vignon E. (1998)** - Effects of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study. *Osteoarthr Cartil*; 6A:S39-46.
145. **Varni JW, Thompson KL, Hanson V. (1987)** - The Varni/Thompson pediatric pain questionnaire: I. Chronic musculoskeletal pain in juvenile rheumatoid arthritis. *Pain*; 28:27-38.
146. **Vasseur PB, Johnson AL, Budsberg SC, (1995)** - Randomized, controlled trial of the efficacy of carprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory drug, in the treatment of osteoarthritis in dogs. *J Am Vet Med Assoc*; 206:807-811.
147. **Vasseur PB, Johnson AL, Budsberg SC, Lincoln JD, Toombs JP, Whitehair JG, Lentz EL. (1995)** - Randomized, controlled trial of the efficacy of carprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory drug, in the treatment of osteoarthritis in dogs. *J Am Vet Med Assoc*; 206:807-811.
148. **Vaughan-Scott T, Taylor JH. (1997)** - The pathophysiology and medical management of canine osteoarthritis. *J. S. Afr. Vet. Ass*; 68:21-25.
149. **Verbruggen G, Goemaere S, Veys EM. (1998)** - Chondroitin sulphate: S/DMOAD (structure/ disease modifying antiosteoarthritis drug) in the treatment of finger joint OA. *Osteoarthritis Cartilage*; 6:S37-38.
150. **Wall PD. (1992)** - Defining "Pain in Animals". In: *Animal Pain*. Short CE, Van Poznac A (eds). *Churchill Livingstone*, New York; 63-79.
151. **Watson MC, Brookes ST, Kirwan JR, Faulkner A. (2003)** - Non-aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs for treating osteoarthritis of the knee (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
152. **Welsh EM, Gettinb G, Nolan AM. (1993)** - Comparison of a visual analog scale and a numerical rating scale for assessment of lameness, using sheep as the model. *Am J Vet Res*; 54: 976-984.
153. **Wiseman-Orr ML, Scott EM, Reid J, Nolan AM. (2006)** - Validation of a structured questionnaire as an instrument to measure chronic pain in dogs on the basis of effects on health-related quality of life. *Am J Vet Res*; 67:1826-1836.
154. **Xie HS. (1994)** - A study on location of acupoints in limbs in dog. *Chin J Vet Med*; 20:37-40.
155. **Zhao YS. (1993)** - Veterinary acupuncture. *Agriculture Press, Beijing, China*, 272.
156. *****ACVA - American College of Veterinary Anesthesiologists (1998)** - American College of Veterinary Anesthesiologists' position paper on the treatment of pain in animals. *J Am Vet Med Assoc*; 213:628-630.
157. ***** FCI (1991)** - Federation Canine International. Hip Dysplasia and Elbow classification, (brochure) Workshop in Dortmund 14.6 1991.
158. *****NIH (1998)** - Consensus conference on Acupuncture. *J Am Med Assoc*; 280:1518-1524.
159. *****University of Glasgow Faculty of Veterinary Medicine (2005) - Glasgow Pain Scale.**
160. <http://www.veterinarypharmacon.com/docs/1145-rs%20doctorat%20DUREREA%20Partea%20I..pdf>
161. <http://www.veterinarypharmacon.com/docs/1230-2012-Curs%20durere-Partea%20II.pdf>
162. https://www.google.ro/search?rlz=1C1GCEA enRO776RO776&tbm=isch&q=metacam&chips=q:metacam,g_1:dog&sa=X&ved=0ahUKewjblvXhksfbAhVFDZoKHStRCIcQ4IYI JygA&biw=1366&bih=647&dpr=1