

Uso de nutracêuticos no controle de doenças osteoarticulares em cães – revisão de literatura

RESUMO

As doenças osteoarticulares possuem grande incidência em cães e são responsáveis pela perda de mobilidade e redução da qualidade de vida em virtude das manifestações clínicas de dor. O tratamento é multimodal e consiste no uso de analgésicos e anti-inflamatórios, no entanto, inúmeras são as reações adversas do uso crônico desses medicamentos. Dessa forma, muitos estudos vêm sendo realizados na última década na busca de nutracêuticos capazes de melhorar as manifestações clínicas de cães com doenças osteoarticulares com baixo risco de complicações à saúde do paciente. Com isso destaca-se uso de ômega 3, colágeno desnaturado do tipo II, sulfato de condroitina e glucosamina. O objetivo dessa revisão de literatura é avaliar as evidências científicas que tragam benefícios dessas suplementações em cães.

Palavras chaves: dor; suplementos dietéticos; condroitina; colágeno do tipo II; ômega 3; articulação; canino.

INTRODUÇÃO

As doenças osteoarticulares possuem grande incidência no atendimento de pequenos animais (BROWN, 2017). Estão associadas ao envelhecimento, degeneração ou distúrbios imunológicos (DEPARLE et al., 2005). Pode acometer cães independentemente do porte (ROUSH et al., 2010), no entanto, cães obesos e de raças grandes apresentam uma maior predisposição ao desenvolvimento dessa enfermidade (ROUSH et al., 2010).

A osteoartrite é caracterizada pela degeneração da cartilagem articular, hipertrofia óssea, perda de proteoglicanos e colágeno e alterações da membrana sinovial (CURTIS et al., 2000; FRITSCH et al., 2010a; ROUSH et al., 2010). Esse processo é mediado por enzimas com atividade proteolítica (metaloproteases) e a perda da matriz proteoglicana. A degradação do colágeno e colágeno tipo II ocorre pela ativação da colagenase, sendo o principal fator que contribui para a progressão da doença (RYU et al., 1984; CURTIS et al., 2000). A exposição da cartilagem articular a citocinas inflamatórias como IL-1 e TNF- α facilita o processo de destruição e catabolismo característico das artrites (SANDY et al., 1991; AYDELOTTE et al., 1992; ILIC et al., 1992; ARNER et al., 1998). Como consequência, as doenças osteoarticulares levam ao enrijecimento das articulações e como consequências manifestações de claudicação, dor e perda da mobilidade (PASTER et al., 2005; SMITH et al., 2006; COMBLAIN et al., 2015).

O tratamento da osteoartrite envolve uma abordagem multimodal (STABILE et al., 2019). A principal recomendação é o controle das manifestações clínicas, que compreende na redução da dor, melhora da mobilidade e prevenção da degradação da cartilagem articular, com objetivo de fornecer uma maior qualidade de vida (ROUSH et al., 2010, COMBLAIN et al., 2015). O uso dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e corticoides são tratamento efetivos para doenças osteoarticulares, pois inibem a cicloxigenase (COX) e reduzem a inflamação e dor (FRITSCH et al., 2010a). No entanto, podem causar efeitos adversos com alterações no sistema gastrointestinal, hepático e renal, que podem culminar em hiporexia, êmese, hematêmese e melena (MONTEIRO et al., 2013).

Dessa forma, o uso de nutracêuticos vem ganhando destaque no controle de doenças osteoarticulares de cães. A glucosamina e o sulfato de condroitina são os dois compostos mais comuns de suplementos e ingredientes de alimentos para

cães com alterações osteoarticulares (D'ALTILIO et al., 2007). O sulfato de condroitina é um proteoglicano, que fornece elasticidade à cartilagem, extraído de cartilagem animal. Já a glucosamina é extraída de caranguejo, lagosta ou cascas de camarão sendo um precursor de amino-monossacarídeo do dissacarídeo unidade de glicosaminoglicano, que é o bloco de construção de proteoglicanos, substância básica da articulação cartilagem (D'ALTILIO et al., 2007).

Nas últimas décadas vem ganhado destaque os ácidos graxos polinsaturados da série ômega-3, em especial os ácido graxos eicosapentaenóico (EPA; 20:5n-3) e o docosahexaenóico (DHA; 22:6n-3) (BAUER, 2011). Assim como o uso do colágeno não desnaturado tipo II (UC-II) moléculas de matriz extracelular usadas pelas células para integridade estrutural (GORDON; HAHN, 2010). Estudos relacionados demonstram que o ômega 3 e UC-II auxiliam no controle da dor e melhora da mobilidade de cães com doenças osteoarticulares (HANSEN et al., 2008; FRITSCH et al., 2010b; GUPTA et al., 2012). Porém ainda há muitas dúvidas entre os médicos-veterinários sobre informações como eficácia, dose e frequência. Assim, essa revisão tem por objetivo avaliar o uso de nutracêuticos como óleo de peixe rico em EPA e DHA, UC-II e condroitina e glucosamina no controle da dor e progressão das doenças osteoarticulares em cães.

DESENVOLVIMENTO – Estudos clínicos

A indústria *Pet food* busca por formulações que incorporam novas tecnologias para a saúde e melhora na qualidade de vida de cães. Alguns estudos foram realizados para avaliar os potenciais benefícios dos ácidos graxos ômega-3 como coadjuvantes na prevenção e terapia de certas afecções como doenças cardiovasculares, hipertrigliceridemia, neoplasias e doenças articulares (FREEMAN et al. 1998, BAUER 2011). Por outro lado, os ácidos graxos ômega-6, como linoleico e araquidônico, podem exacerbar o processo inflamatório devido ao aumento da produção de prostaglandinas (PG) E2 e leucotrienos (LT) B4, por meio das vias enzimáticas da COXciclooxigenase e 5-lipooxigenase (ROUSH et al., 2010; HESTA et al.2012). Os mediadores sintetizados a partir do ácido araquidônico (PGE2, PGI2, PGD2, PGF2 α , tromboxano A2 e LTB4) possuem maior potencial pró-inflamatório em comparação aos oriundos do EPA (PGE3, PGI3, TXA3 e LTB5) (GARÓFOLO; PETRILLI, 2006). Dessa forma, a ingestão de

óleo de peixe que apresenta alta concentração de EPA e DHA, promove o aumento destes ácidos graxos nos fosfolipídeos das membranas celulares competindo com o ácido araquidônico pelas mesmas vias enzimáticas da COXe, como consequência, gera mediadores menos inflamatórios (HESTA et al., 2012). Diversos estudos vêm sendo realizados para avaliar a inclusão de EPA e DHA na dieta ou na suplementação de cães com doenças osteoarticulares (HANSEN et al., 2008; LEBLANC et al., 2008; FRITSCH et al., 2010a ROUSH et al., 2010)

A comparação de um alimento comercial com presença de óleo de peixe (0,41% de EPA e 0,4% de DHA na matéria seca) em comparação a outro alimento comercial considerado controle (< 0,01% de EPA e DHA na matéria seca) em cães com osteoartrite, mostrou melhora na mobilidade incluindo a capacidade de levantar-se, brincar e na locomoção (ROUSH et al., 2010).

Para a avaliação da inclusão do óleo de peixe no alimento extrusado e o efeito em cães com osteoartrite, Fritsch et al., (2010a) incluiu três diferentes níveis de EPA e DHA (0,8%, 2,0% e 2,9% na matéria seca). Os resultados mostraram melhora da claudicação, controle de peso e controle da progressão da doença nos animais que receberam a dieta com maior teor de EPA e DHA (2,9% na matéria seca) quando comparado a dieta com nível mais baixo (0,8% e 2,0% na matéria seca). Cães que apresentavam inflamação na articulação com necessidade cirúrgica, ao receberem um alimento com inclusão de 90mg/kg de EPA e DHA em comparação a um alimento com controle 4,5mg/kg, mostrou redução do ácido araquidônico plasmático, da expressão da metaloproteinases e aumento da expressão dos inibidores das metaloproteinases (HANSEN et al., 2008).

O efeito antiinflamatório também já foi evidenciado em dietas enriquecidas com óleo de peixe contendo 1,75g de EPA por kg de alimento e 2,2g de DHA por kg de alimento com base na matéria seca. Os efeitos benéficos incluíram a redução na concentração sérica de prostaglandinas e atividades das interleucinas IL-1 e IL-6, (LEBLANC et al., 2008).

O uso de antiinflamatório não esteroidais como caprofenol, meloxicam e robenacoxibe são de uso corriqueiros no tratamento de doenças osteoarticulares em cães em virtude de sua capacidade de reduzir a dor e inflamação (FRITSCH et al., 2010b; KING et al., 2016; STABILE et al., 2019). No entanto, não são recomendados para pacientes com alterações renais e no trato gastrointestinal

(MONTEIRO et al., 2013). Dessa forma, a redução da prescrição desse tipo de fármaco é muito interessante para a melhora das manifestações clínicas da doença e sem efeitos adversos. O uso de óleo de peixe em cães com osteoartrite por um período de 12 semanas permitiu que a terapia com carprofeno fosse reduzida sem ocasionar em piorar as manifestações de dor (FRITSCH et al., 2010b).

A suplementação de UC-II, também já permitiu que a dose do anti-inflamatório fosse reduzida sem ocasionar a piora das manifestações clínicas de cães com osteoartrites (STABILE et al., 2019). Esse estudo prospectivo clínico, randomizado, controlado realizado por Stabile et al. (2019), avaliou o uso durante 30 dias de UC-II (40mg/animal) ou robenacoxibe (1mg/kg/dia) em 60 cães com deficiência de mobilidade induzida por osteoartrite. Segundo os exames ortopédicos, após esse período foi possível evidenciar melhora semelhante da mobilidade com os dois tratamentos.

O UC-II é obtido pela hidrólise enzimática de tecidos de colágeno, por exemplo esterno de galinhas (GUPTA et al., 2012). É a principal proteína estrutural encontrada na cartilagem e é responsável por sua resistência à tração e tenacidade, além de promover flexibilidade e sustentação das articulações ósseas (BAGCHI et al., 2002). A principal característica é sua composição em elevados níveis de glicina e prolina, dois aminoácidos essenciais para a estabilidade e regeneração da cartilagem (WALRAND et al., 2008). O UC-II também apresenta capacidade de redução na resposta inflamatória através da ativação de células T regulatórias (GENCOGLU et al., 2020). Dessa forma, o UC-II tem-se mostrado eficaz na redução da inflamação e dor em pacientes com doenças osteoarticulares pois promove a reparação e regeneração da cartilagem articular (GUPTA et al., 2012; STABILE et al., 2019). Efeitos adversos não foram observados em humanos, cães ou cavalos (GUPTA et al., 2012; LUGO et al., 2013; STABILE et al., 2019).

Em um estudo para avaliar a eficácia clínica e segurança de UC-II, cães obesos com osteoartrites recebendo UC-II com 10 mg de UC-II / dia por 90 dias. Como resultados houve redução nos níveis de dor geral, claudicação e dor durante manipulação do membro após o exercício físico. No mesmo estudo, nenhum efeito adverso clínico e nem bioquímico foram observados. Além disso,

houve aumento nos níveis de atividade física durante os 90 dias de tratamento. Após a retirada do UC-II por 30 dias, todos os cães do estudo apresentaram uma recaída geral, dor durante a claudicação relacionada ao exercício e manipulação de membros (DEPARLE et al., 2005). A melhora na prática de atividade física também já foi evidenciada em cães recebendo 40mg/dia de UC-II por dia com melhora nas dores articulares (LUGO et al., 2013).

A glucosamina e a condroitina são geralmente recomendadas por veterinários para o tratamento de osteoartrite em cães (RYCHEL, 2010), apesar da falta de evidências científicas convincentes mostrando benefícios clínicos (BHATHAL, et al., 2017). A glucosamina regula a síntese de colágeno na cartilagem e pode fornecer efeitos antiinflamatórios leves, enquanto o sulfato de condroitina inibe as enzimas destrutivas no fluido articular e na cartilagem (BEALE, 2004). Ambos contribuem para a síntese de glicosaminoglicanos e proteoglicanos, importantes na formação da cartilagem (BEALE, 2004). Plumb (2015) sugeriu um tratamento de 2 a 6 semanas com glucosamina e condroitina para qualquer efeito terapêutico aparente, porém ainda há falta de evidências científicas para apoiar essa afirmação. Além disso, foram observados alguns efeitos adversos como hipersensibilidade, flatulência e fezes pastosas (PLUMB, 2015).

Um estudo prospectivo, randomizado e duplo cego em cães com osteoartrite comparou o uso de nutracêutico (glucosamina, sulfato de condroitina e ascorbato de magnésio), carprofeno, meloxicam e placebo (MOREAU et al., 2003). Os resultados não mostraram melhorias nos pacientes que receberam placebo e o nutracêutico. Outro estudo, ao comparar a administração de glucosamina e condroitina com carprofeno, em cães com alterações osteoarticulares durante 70 dias, mostrou melhora na dor, sustentação de peso e qualidade de vida (McCARTHY et al., 2007). No entanto, o início da resposta clínica para os animais que receberam o tratamento com condroitina e glucosamina foi mais lenta quando comparada aos tratados com carprofeno.

Até o momento, a eficácia do UC-II foi demonstrada ser superior ao uso de glucosamina e a condroitina em cães com osteoartrite (D'ALTILIO et al., 2007; GUPTA et al., 2012; LUGO et al., 2016). Visto que um estudo avaliou cães com osteoartrite suplementados por 180 dias com UC-II (40mg/dia) ou condroitina e glucosamina (1500mg de glucosamina e 1200mg de condroitina). Nessa

comparação evidenciou-se melhora na dor, rigidez e prática de atividade física com maior resposta no grupo tratado somente com UC-II do que com associação do UC-II e condroitina e glucoasamina (LUGO et al., 2016).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de nutracêuticos coadjuvantes ao tratamento da osteoartrite nos cães apresenta benefícios em virtude ao não acometimento de efeitos colaterais sistêmicos, diferentemente do uso de AINES. A segurança dos suplementos também permite que sejam adicionados no alimento extrusado para prevenção de osteoartrite em cães idosos. O uso de UC-II e o óleo de peixe ômega 3 foram considerados seguros e eficazes no controle de dor e melhora a mobilidade de cães com doenças osteoarticulares.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARNER, E. C.; HUGHES, C. E.; DECICCO, C. P.; CATERSON, B.; TORTORELLA, M. D. Cytokine-induced cartilage proteoglycan degradation is mediated by aggrecanase. **Osteoarthritis and cartilage**, v. 6, n. 3, p. 214-228, 1998.
- AYDELOTTE, M. B.; RAISS, R. X.; CATERSON, B.; KUETTNER, K. E. Influence of interleukin-1 on the morphology and proteoglycan metabolism of cultured bovine articular chondrocytes. **Connective tissue research**, v. 28, n. 1-2, p. 143-159, 1992.
- BAUER, J. E. Therapeutic use of fish oils in companion animals. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 239, n. 11, p. 1441-1451, 2011.
- BHATHAL, A.; SPRYSZAK, M.; LOUIZOS, C.; FRANKEL, G. Glucosamine and chondroitin use in canines for osteoarthritis: A review. **Open veterinary journal**, v. 7, n. 1, p. 36-49, 2017.
- BROWN, D. C. What can we learn from osteoarthritis pain in companion animals. **Clinical and experimental rheumatology**, v. 107, p. 53-58, 2017.
- BEALE, Brian S. Use of nutraceuticals and chondroprotectants in osteoarthritic dogs and cats. **The Veterinary clinics of North America. Small animal practice**, v. 34, n. 1, p. 271-89, viii, 2004.
- BERBERT, A. A.; KONDO, C. R. M.; ALMENDRA, C. L.; MATSUO, T.; DICHI, I. Supplementation of fish oil and olive oil in patients with rheumatoid arthritis. **Nutrition**, v. 21, n. 2, p. 131-136, 2005.
- CURTIS, C. L.; HUGHER, C. E.; FLANNERY, C. R.; LITTLE, C. B.; HARWOOD, J. L.; CATERSON, B. n-3 fatty acids specifically modulate catabolic factors involved in articular cartilage degradation. **Journal of Biological Chemistry**, v. 275, n. 2, p. 721-724, 2000.

D'ALTILIO, M.; PEAL, A.; ALVEY, M.; SIMMS, C.; CURTSINGER, A.; GUPTA, R. C.; CANERDY, T. D.; GOAD, J. T.; BAGCHI, M.; BAGCHI, D. Therapeutic efficacy and safety of undenatured type II collagen singly or in combination with glucosamine and chondroitin in arthritic dogs. **Toxicology Mechanisms and Methods**, v. 17, n. 4, p. 189-196, 2007.

DEPARLE, L.A.; GUPTA, R.C.; CANERDY, T.D.; GOAD, J.T.; D'ALTILIO, M.; BAGCHI, M.; BAGCHI, D. Efficacy and safety of glycosylated undenatured type-II collagen (UC-II) in therapy of arthritic dogs. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, v. 28, n. 4, p. 385-390, 2005.

EFSA. Opinion of the Food Safety Authority on safety of collagen and a processing method for the production of collagen. **European Food Safety Authority Journal**, v. 174, p. 1-9, 2005.

FREEMAN, L. M.; RUSH, J. E.; KEHAYIAS, J. J.; ROSS JR., J. N.; MEYDANI, S. N.; BROWN, D. J.; DOLNIKOWSKI, G. G.; MARMOR, B. N.; WHITE, M. E.; DINARELLO, C. A.; ROUBENOFF, R. Nutritional alterations and the effect of fish oil supplementation in dogs with heart failure. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 12, n. 6, p. 440-448, 1998. FRITSCH, D.; ALLEN, T. A.; JEWELL, D. E.; SIXBY, K. A.; LEVENTHAL, P. S.; HAHN, K. A. Dose-titration effects of fish oil in osteoarthritic dogs. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 24, n. 5, p. 1020-1026, 2010a.

FRITSCH, D.; ALLEN, T. A.; DODD, C. E.; JEWELL, D. E.; SIXBY, K. A.; LEVENTHAL, P. S.; BREJDA, J.; HAHN, K. A. A multicenter study of the effect of dietary supplementation with fish oil omega-3 fatty acids on carprofen dosage in dogs with osteoarthritis. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 236, n. 5, p. 535-539, 2010b.

GARÓFOLO, A.; PETRILLI, A. S. Omega-3 and 6 fatty acids balance in inflammatory response in patients with cancer and cachexia. **Revista de Nutrição**, v. 19, n. 5, p. 611-621, 2006.

GENCOGLU, H.; ORHAN, C.; SAHIN, E.; SAHIN, K. Undenatured Type II Collagen (UC-II) in Joint Health and Disease: A Review on the Current Knowledge of Companion Animals. **Animals**, v. 10, n. 4, p. 697, 2020.

GOLDBERG, R. J.; KATZ, J. A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain. **Pain**, v. 129, n. 1-2, p. 210-223, 2007.

GORDON, M. K.; HAHN, R. A. Collagens. **Cell and tissue research**, v. 339, n. 1, p. 247-257, 2010.

GUPTA, R. C.; CANERDY, T. D.; LINDLEY, J.; KONEMANN, M.; MINNIEAR, J.; CARROL, B. A.; HENDRICK, C.; GOAD, J. T. ROHDE, K.; DOSS, R.; BAGCHI M.; BAGCHI, D. Comparative therapeutic efficacy and safety of type-II collagen (uc-II), glucosamine and chondroitin in arthritic dogs: pain evaluation by ground force plate. **Journal of animal physiology and animal nutrition**, v. 96, n. 5, p. 770-777, 2012.

HANSEN, R. A.; HARRIS, M. A.; PLUHAR, G. E.; MOTTA, T.; BREVARD, S.; OGILVIE, G. K.; FETTMAN, M. J.; ALLEN, K. G. D. Fish oil decreases matrix metalloproteinases in knee synovia of dogs with inflammatory joint disease. **The Journal of nutritional biochemistry**, v. 19, n. 2, p. 101-108, 2008.

HENROTIN, Y.; SANCHEZ, C.; BALLIGAND, M. Pharmaceutical and nutraceutical

management of canine osteoarthritis: present and future perspectives. **The veterinary journal**, v. 170, n. 1, p. 113-123, 2005.

HESTA, M.; VERBRUGGHE, A.; GULBRANDSEN, K. E.; CHRISTOPHE, A. J.; ZENTEK, P. H.; JANSSENS, G. P. J. Biological effects of short-term salmon oil administration, using distinct salmon oil sources in healthy dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v. 53, n. 12, p. 699-704, 2012.

HIELM-BJÖRKMAN, A.; ROINE, J.; ELO, K.; LAPPALAINEN, A.; JUNNILA, J.; LAITINEN-VAPAAVUORI, O. An un-commissioned randomized, placebo-controlled double-blind study to test the effect of deep sea fish oil as a pain reliever for dogs suffering from canine OA. **BMC veterinary research**, v. 8, n. 1, p. 1-14, 2012.

ILIC, M. Z.; HANDLEY, C. J.; ROBINSON, H. C.; MOK, M. T. Mechanism of catabolism of aggrecan by articular cartilage. **Archives of biochemistry and biophysics**, v. 294, n. 1, p. 115-122, 1992.

KING, J. N.; KING, S.; BUDSBERG, S. C. Clinical safety of robenacoxib in feline osteoarthritis: results of a randomized, blinded, placebo-controlled clinical trial. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 18, n. 8, p. 632-642, 2016.

KREMER, J. M.; JUBIZ, W.; MICHALEK, A.; RYNES, R. I.; BARTHOLOMEW, L. E.; BIGAOUETTE, J.; TIMCHALK, M., BEELER, D.; LININGER, L. Fish-oil fatty acid supplementation in active rheumatoid arthritis: a double-blinded, controlled, crossover study. **Annals of internal medicine**, v. 106, n. 4, p. 497-503, 1987.

KREMER, J. M.; JUBIZ, L. W.; DIGIACOMO, R. R.; BARTHOLOMEW, L. E.; SHERMAN, M. Dietary fish oil and olive oil supplementation in patients with rheumatoid arthritis clinical and immunologic effects. **Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology**, v. 33, n. 6, p. 810-820, 1990.

KREMER, J. M. Effects of modulation of inflammatory and immune parameters in patients with rheumatic and inflammatory disease receiving dietary supplementation of n-3 and n-6 fatty acids. **Lipids**, v. 31, n. 1Part2, p. S243-S247, 1996.

LEBLANC, C. J.; HOROHOV, D. W.; BAUER, J. E.; HOSGOOD, G.; MAULDIN, G. E. Effects of dietary supplementation with fish oil on in vivo production of inflammatory mediators in clinically normal dogs. **American journal of veterinary research**, v. 69, n. 4, p. 486-493, 2008.

LUGO, J. P.; SAIYED, Z. M.; LAU, F. C.; MOLINA, J. P. L.; PAKDAMAN, M. N.; SHAMIE, A. N.; UDANI, J.K. Undenatured type II collagen (UC-II®) for joint support: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in healthy volunteers. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, v. 10, n. 1, p. 1-12, 2013.

LUGO, J. P.; SAIYED, Z. M.; LANE, N. E. Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Nutrition journal**, v. 15, n. 1, p. 1-15, 2015.

MCCARTHY, G.; O'DONOVAN, J.; JONES, B.; McALLISTER, H.; SEED, M. MOONEY, C. Randomised double-blind, positive-controlled trial to assess the efficacy of glucosamine/chondroitin sulfate for the treatment of dogs with osteoarthritis. **The Veterinary Journal**, v. 174, n. 1, p. 54-61, 2007.

MONTEIRO-STEAGALL, B. P.; STEAGALL, P. V. M.; LASCELLES, B. D. X. Systematic review of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced adverse effects in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, n. 5, p. 1011-1019, 2013.

MOREAU, M.; DUPUIS, J.; BONNEAUN, H.; DESNOYERS, M. Clinical evaluation of a nutraceutical, carprofen and meloxicam for the treatment of dogs with osteoarthritis. **Veterinary Record**, v. 152, n. 11, p. 323-329, 2003.

NIELSEN, G. L.; FAARVANG, K. L.; THOMSEN, B. S.; TEGLBJAERG, K. L.; JENSEN, L. T.; HANSEN, T. M.; LERVANG, H. H.; SCHMIDTS, E. B.; DYERBERG, J.; ERNST, E. The effects of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double blind trial. **European journal of clinical investigation**, v. 22, n. 10, p. 687-691, 1992.

PASTER, E. R.; LAFOND, E.; BIERY, D. N.; IRIYE, A.; GREGOR, T. P.; SHOFER, F. S.; SMITH, G. K. Estimates of prevalence of hip dysplasia in Golden Retrievers and Rottweilers and the influence of bias on published prevalence figures. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 226, n. 3, p. 387-392, 2005.

PLUMB, D. C. Glucosamine/chondroitin sulfate. **Plumb's Veterinary Drug Handbook** (Eighth ed.). Stockholm, Wiscoconsin, USA: Pharma Vet Inc, 2015.

RYU, J.; TREADWELL, B. V.; MANKIN, H. J. Biochemical and metabolic abnormalities in normal and osteoarthritic human articular cartilage. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, v. 27, n. 1, p. 49-57, 1984.

ROUSH, J. K.; DODD, C. E.; FRITSCH, D. A.; ALLEN, T. A.; JEWELL, D. E.; SCHOENHERR, W. D.; RICHARDSON, D. C.; LEVENTHAL, P. S.; HAHN, K. A. Multicenter veterinary practice assessment of the effects of omega-3 fatty acids on osteoarthritis in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 236, n. 1, p. 59-66, 2010.

SANDY, J.; NEAME, P. J.; BOYNTON, R. E.; FLANNERY, C. R. Catabolism of aggrecan in cartilage explants. Identification of a major cleavage site within the interglobular domain. **Journal of Biological Chemistry**, v. 266, n. 14, p. 8683-8685, 1991.

SCHADOW, S.; SIEBERT, HC.; LOCHNIT, G.; KORDELLE, G.; RICKERT, M.; STEINMEYER, J. Collagen metabolism of human osteoarthritic articular cartilage as modulated by bovine collagen hydrolysates. **PLoS One**, v. 8, n. 1, p. e53955, 2013.

SMITH, G. K.; PASTER, E. R.; POWERS, M. Y.; LAWLER, D. F.; BIERY, D. N.; SHOFER, F. S.; MCKELVIE, P. J.; KEALY, R. D. Lifelong diet restriction and radiographic evidence of osteoarthritis of the hip joint in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 229, n. 5, p. 690-693, 2006.

TRENTHAM, D. E.; DYNESIUS-TRENTHAM, R.; ORAV, E.; COMBITCHI, D.; LORENZO, C.; SEWELL, K.; HAFLER, D. A.; WEINER, H. Effects of oral administration of type II collagen on rheumatoid arthritis. **Science**, v. 261, n. 5129, p. 1727-1730, 1993.

VAN DER TEMPEL, H.; TULLEKEN, J. E.; LIMBURG, P. C.; MUSKIET, F. A. J.; VAN RIJSWIJK, M. H. Effects of fish oil supplementation in rheumatoid arthritis. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 49, n. 2, p. 76-80, 1990.

WALRAND, S.; CHIOTELLI, E.; NOIRT, F.; MWEWAM S.; LASSEL, T. Consumption of a functional fermented milk containing collagen hydrolysate improves the concentration of

collagen-specific amino acids in plasma. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 56, n. 17, p. 7790-7795, 2008.