

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

DANILO ROBERTO CUSTÓDIO MARQUES

INTERFERÊNCIA DO DECA-DURABOLIN NA CONSOLIDAÇÃO
ÓSSEA EM OSTEOTOMIA PARA O AVANÇO DA TUBEROSIDADE
DA TÍBIA

CURITIBA

2016

DANILO ROBERTO CUSTÓDIO MARQUES

INTERFERÊNCIA DO DECA-DURABOLIN NA CONSOLIDAÇÃO
ÓSSEA EM OSTEOTOMIA PARA O AVANÇO DA TUBEROSIDADE
DA TÍBIA

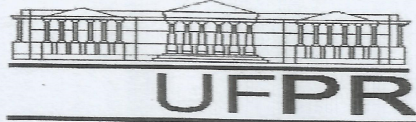
Dissertação apresentada como requisito parcial à
obtenção do grau de Mestre em Ciências
Veterinárias, no Programa de Pós-Graduação em
Ciências Veterinárias, Setor de Ciências Agrárias,
da Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. José Fernando Ibañez

CURITIBA

2016

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS



PARECER

A Comissão Examinadora da Defesa da Dissertação intitulada “INTERFERÊNCIA DO DECA-DURABOLIN NA CONSOLIDAÇÃO ÓSSEA EM OSTEOTOMIA PARA AVANÇO DA TUBEROSIDADE DA TÍBIA” apresentada pelo Mestrando **DANILO ROBERTO CUSTÓDIO MARQUES** declara ante os méritos demonstrados pelo Candidato, e de acordo com o Art. 79 da Resolução nº 65/09–CEPE/UFPR, que considerou o candidato **APTO** para receber o Título de Mestre em Ciências Veterinárias, na Área de Concentração em Ciências Veterinárias.

Curitiba, 22 de março de 2016

Professor Dr. José Fernando Ibañez
Presidente/Orientador

Professor Dr. Marcio Poletto Ferreira
Membro

Professor Dr. Peterson Triches Dornbusch
Membro

*A todos que passaram pelo meu
caminho, sem vocês não chegaria
aqui!*

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me dado saúde e força. Sem ELE no meu caminho não seria nada.

A todos de minha família, por sempre terem me apoiado, estimulado e sempre terem me levantando quando caí. Em especial a minha mãe Neuza Marques pelo apoio, confiança, carinho e amor. Esse momento também é seu. A todos meus irmãos, cunhados e sobrinhos, muito obrigado.

Mesmo não estando mais nesse mundo há mais de uma década, não poderia deixar de agradecer a meu pai Joaquim. Sempre quando me faltaram forças lembrava de seus ensinamentos e o grande ser humano que foi.

Ao meu amigo e orientador José Fernando Ibañez, pela confiança, apoio, ajuda, estímulo. Sem seus ensinamentos não teria chegado onde cheguei. Faltam palavras para dizer meu muito obrigado.

Aos membros do comitê de orientação, Prof. Dr. Tilde Rodrigues Froes e Prof. Dr. Peterson Triches Dornbusch, pela contribuição com a realização da pesquisa e considerações sobre a metodologia do trabalho.

Ao amigo e mestrando Ítallo pela ajuda, companheirismo e pela amizade.

Aos residentes do Hospital Veterinário, em especial a Ana Carolina Hespanha, Juliana Fonseca Monteiro, Amanda Becker, Mayara Eggert, Élio Alves e Verónica Molica, sem a ajuda o projeto teria sido muito mais difícil. Muito obrigado.

Aos meus amigos de república, Fred, Luiz e Bruno pelos momentos de conversa, estudos e troca de experiência. Além da Aline Konel, sem palavras pelo quanto me ajudou nesses dois anos, obrigado pelo carinho e atenção Nossa

amizade sera eterna.

A Profa. Sandra e Luciane Laskoski por ajuda a desenvolver esse trabalho, principalmente nos dados estatísticos. Obrigado.

A todos os meus colegas de trabalho, todos os funcionários da Universidade Federal do Paraná.

A todos os animais e seus proprietários envolvidos no projeto.

A todos aqueles que de alguma maneira fizeram parte do meu mestrado, com auxílio no trabalho desenvolvido, ensinamentos e novas amizades criadas.

“Ninguém baterá tão forte quanto a vida. Porém, não se trata de quão forte pode bater, se trata de quão forte pode ser atingido e continuar seguindo em frente. É assim que a vitória é conquistada”

Rocky Balboa

RESUMO

Atualmente pesquisas estão sendo realizadas com o intuito de diminuir o tempo de consolidação óssea. O osso esponjoso é considerado enxerto ósseo padrão ouro devido seu poder osteoindutor e osteocondutor. O decanoato de nandrolona é um anabolizante análogo da testosterona utilizado para tratamento de fratura em mulheres com osteoporose. O objetivo desse trabalho foi avaliar o tempo de consolidação óssea em cães com uso do decanoato de nandrolona, osso esponjoso ou a associação dos dois em animais submetidos a cirurgia de avanço da tuberosidade tibial (TTA). Trinta e cinco joelhos com ruptura do ligamento cruzado cranial e angulo plato tibial inferior a 27°, submetidos a cirurgia de avanço da tuberosidade tibial foram aleatoriamente separados em quatro grupos: C (controle), E (osso esponjoso), EA (osso esponjoso mais decanoato de nandrolona) e grupo CA (decanoato de nandrolona). A consolidação óssea foi confirmada por método visual (três observadores), sendo dois radiologistas e um ortopedista, que avaliaram radiografias seriadas dos membros operados com intervalos de 21 dias. As variáveis peso, idade, joelhos direito ou esquerdo e tempo de consolidação foram analisados pelo teste de Shapiro-Wilk com intervalo de confiança de 95%. Utilizou-se o teste ANOVA para avaliar peso e idade, com as médias analisadas pelo teste de Tukey. Utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis para avaliar as mediantes de joelhos direitos e esquerdo e tempo de consolidação óssea dos grupos estudados. Os grupos C e E não apresentaram diferenças estatísticas nos tempos de consolidação do defeito ósseo. Os tempos de consolidação dos defeitos ósseos dos grupos CA e EA foram menores que os dos grupos C e E. O grupo CA e EA não apresentaram diferenças estatísticas nos tempos de consolidação dos defeitos ósseos. Os resultados permitiram concluir que o decanoato de nandrolona interferiu no processo de consolidação do defeito ósseo resultante da osteotomia para avanço da tuberosidade tibial em cães, reduzindo o tempo de consolidação; e que não houve interferência no tempo de consolidação pela presença de osso esponjoso no defeito da osteotomia associado ou não ao decanoato de nandrolona.

Palavras-chave: Anabolizante. Cães. Enxerto. Ortopedia. Reparo ósseo.

ABSTRACT

Recently new research are being conducted investigating ways to reduce bone healing time. Cancellous bone grafting is considered to be the gold standard method to speed healing due to its osteoinductive and osteoconductive properties. Nandrolone decanoate is an anabolic steroid and testosterone analog used for treating fractures in women with osteoporosis. The aim of this study was to evaluate the time taken for bone healing in dogs undergoing tibial tuberosity advancement (TTA) surgery that were treated either with nandrolone decanoate or spongy use in animals. The animals were randomly divided into four groups: C (only TTA), E (cancellous bone graft), EA (cancellous bone graft and nandrolone decanoate) and CA group (only nandrolone decanoate). Bone healing was confirmed by visual inspection by three observers (two radiologists and an orthopedic surgeon), who evaluated serial radiographs at intervals of 21 days following surgery. The variables: weight, age, right or left stifles and healing time were analyzed using the Shapiro-Wilk test. The ANOVA test was used to evaluate weight and age, with the average analyzed by Tukey test. The Kruskal Wallis test was used to evaluate the medians obtained from the groups. All analysis set $p < 0.05$. There was no difference in healing time between Groups C and E. Healing occurred more rapidly in animals from the CA and EA groups but there was no difference in time between these groups. Administration of nandrolone decanoate, reduces healing time but cancellous bone grafting in the osteotomy did not influence healing time.

Keywords: Anabolic. Dog. Graft. Orthopedics. Bone repair.

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1 Trans-operatório da cirurgia de avanço da tuberosidade tibial (TTA) mostrando a falha óssea criada. A ponta da cureta mostra o local onde foi realizada a coleta de osso esponjoso para colocar na falha óssea (Grupo E e Grupo EA)34
- FIGURA 2 Imagem radiográfica em projeção médio lateral após a realização da técnica de TTA no grupo E e EA (presença de pontos radiopacos na falha correspondentes ao enxerto).34
- FIGURA 3 Gráfico de dispersão do tempo de consolidação óssea observado por animal do grupo C (n=9), Grupo E (n=10), Grupo EA (n=8) e Grupo CA (n=8)39

LISTA DE TABELAS

- TABELA 1 Distribuição segundo raça, sexo, idade, peso, membro acometido e grupo alocado dos animais incluídos no estudo para avaliação da interferência do uso de decanoato de nadrolona, osso esponjoso ou associação de ambos na consolidação óssea do defeito resultante da cirurgia de TTA - Curitiba, 2016.....37
- TABELA 2 Distribuição segundo o tempo de consolidação óssea (dias) nos diferentes grupos dos animais incluídos no estudo para avaliação da interferência do uso de decanoato de nadrolona, osso esponjoso ou associação de ambos na consolidação óssea do defeito resultante da cirurgia de tta, avaliados pelo teste Shapiro-Wilk - Curitiba, 2016..... 38
- TABELA 3 Medianas e amplitude interquartis do tempo de consolidação obtidos entre os grupos experimentais. Letras diferentes entre as linhas representam diferença estatística ($p < 0,05$) - Curitiba, 2016. 38

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	4
RESUMO	7
1. INTRODUÇÃO	12
2. OBJETIVOS GERAIS	14
2.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
3. HIPÓTESES	15
4. REVISÃO DA LITERATURA	16
4.1. COMPOSIÇÃO DO TECIDO ÓSSEO - ESTRUTURA E CLASSIFICAÇÃO	16
4.2. OSTEOGÊNESE.....	18
4.3. CONSOLIDAÇÃO ÓSSEA.....	19
4.4. AVANÇO DA TUBEROSIDADE TIBIAL COMO MODELO DE ESTUDO PARA CONSOLIDAÇÃO ÓSSEA EM CÃES	22
4.5. DECANOATO DE NANDROLONA	23
4.6. UTILIZAÇÃO DO OSSO ESPONJOSO AUTÓGENO COMO ESTIMULADOR DA CONSOLIDAÇÃO ÓSSEA.....	27
5. MATERIAL E MÉTODO	31
6. RESULTADOS	36
7. DISCUSSÃO	40
8. CONCLUSÃO	45
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46
ANEXOS	62

1. INTRODUÇÃO

Fraturas ósseas em pequenos animais são reponsáveis por grande número de atendimentos clínicos-cirúrgicos, sendo que muitas delas requerem tratamento cirúrgico (ROZEN *et al.*, 2007; SILVA *et al.*, 2007)

Em condições normais, a maioria das fraturas não apresenta complicações na consolidação, mas existem alguns casos em que o processo de reparo pode ser acelerado, assegurando rápido retorno da função (GIORDANO *et al.*, 2001). Entretanto, a consolidação de algumas fraturas e defeitos ósseos de grande proporções, pode se tornar frustrante. Técnicas clássicas de estabilização e enxertia óssea, quando usadas, nem sempre proporcionam resultados satisfatórios (BRINKER *et al.*, 1990). As principais complicações no tratamento de fraturas são a união retardada, não união atrófica, não união hipertrófica e má-união, que aumentam o tempo de recuperação dos pacientes e a taxa de hospitalização (YUN *et al.*, 2005; ROZEN *et al.*, 2007).

Todo procedimento cirúrgico para o reparo de fraturas, de certa forma, interfere o processo de consolidação devido a lesões no endóstio, perióstio e manipulação do calo hemorrágico (ZAMARIAN, 2014). Esta constatação instiga a necessidade de estudos sobre novas substâncias ou métodos que estimulem a consolidação óssea (GIANNOUDIS *et al.*, 2007).

Atualmente, o estudo de métodos que diminuem o tempo de consolidação óssea é cada vez mais frequente tanto em humanos como em animais (FOSSUM *et al.*, 2007). O uso de osso esponjoso pode diminuir o tempo de consolidação óssea em cães e o uso de esteróides anabólicos tem sido bastante estudado em seres humanos, com resultados satisfatórios (SILVEIRA, 2013).

O autoenxerto de osso esponjoso é considerado a melhor opção entre os enxertos, pois é biologicamente compatível e acelera a reparação óssea. O osso esponjoso é considerado o padrão ouro de enxertos autógenos (ALIEVI *et al.*, 2007; FREITAS *et al.*, 2008). Apresenta as três propriedades que podem interferir no processo de reparação óssea (osteogênese, osteocondução e osteoindução), pois atrai células para o local do enxerto e facilita a entrada de capilares e células do leito receptor que vão se diferenciar posteriormente em células da linhagem óssea (ANCHIETA, 2007).

O uso de anabolizantes, principalmente o decanoato de nandrolona, tem sido utilizado como adjuvante no tratamento de osteoporose e no reparo de lesões ósseas, com resultados promissores em seres humanos (PASSERI *et al.*, 1993; AITHAL *et al.*, 2009; ABEDI *et al.*, 2012; AHMAD *et al.*, 2013; ZAMARIAN, 2014). Seu mecanismo de ação ainda é incerto, mas sugere-se que estimule a diferenciação e divisão de osteoblastos, iniba osteoclastos e atue em fatores de crescimento promovendo crescimento ósseo mais precoce e denso (SARANTEAS *et al.*, 2001; AHMAD *et al.*, 2013).

É importante estudar estimulantes da consolidação óssea devido a alta taxa de não união em alguns tipos de fratura, pela indisponibilidade de enxerto ósseo ou substitutos. Além disso não precisa de nova intervenção cirúrgica, conseqüentemente diminui os custos.

2. OBJETIVOS GERAIS

O objetivo deste estudo foi comparar o tempo de preenchimento ósseo do defeito resultante de cirurgias de avanço da tuberosidade da tíbia para correção da instabilidade por ruptura do ligamento cruzado cranial em cães com uso de decanoato de nandrolona por via intramuscular, associado ou não à enxertia com osso esponjoso.

2.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Avaliar se o uso do decanoato de nandrolona interfere no tempo de consolidação óssea do defeito resultante da osteotomia para avanço da tuberosidade tibial em cães
- b) Avaliar se o uso de osso esponjoso interfere no tempo de consolidação do defeito resultante da osteotomia para avanço da tuberosidade tibial em cães.
- c) Avaliar se a associação de decanoato de nandrolona ao preenchimento do defeito com osso esponjoso interfere no tempo de consolidação óssea do defeito resultante da osteotomia para avanço da tuberosidade tibial em cães

3. HIPÓTESES

- a) Decanoato de nadrolona reduz o tempo de consolidação do defeito resultante da cirurgia para avanço da tuberosidade tibial para correção da instabilidade resultante da ruptura do ligamento cruzado em cães
- b) Decanoato de nadrolona associado à enxertia com osso esponjoso reduz o tempo de consolidação do defeito resultante da cirurgia para avanço da tuberosidade tibial para correção da instabilidade resultante da ruptura do ligamento cruzado em cães
- c) Preenchimento do defeito com osso esponjoso reduz o tempo de consolidação do defeito resultante da cirurgia para avanço da tuberosidade tibial para correção da instabilidade resultante da ruptura do ligamento cruzado em cães

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1. COMPOSIÇÃO DO TECIDO ÓSSEO – ESTRUTURA E CLASSIFICAÇÃO

O tecido ósseo constitui o esqueleto, servindo de suporte aos tecidos moles e proteção a órgãos vitais, como o cérebro e medula espinhal; é responsável pela produção de células sanguíneas; proporciona apoio e suporte aos tecidos musculares, transformando e ampliando suas contrações em movimentos (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2008; ZAMARIAN, 2014).

Além disso, os ossos funcionam como depósito de cálcio, fosfato e outros íons, armazenando-os ou liberando-os, de maneira controlada, para manter a homeostase (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2008).

O tecido ósseo constitui-se por tecido conjuntivo especializado, células e matriz óssea, material extracelular mineralizado (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2008). Possui a capacidade de reparar fraturas e defeitos locais, ou seja, se regenera. Isso somente ocorre na presença de elementos fundamentais como, células osteocompetentes, mediadores biológicos (fatores de crescimento), matriz e suporte estrutural (MOTTA, 2009).

Os osteoblastos, osteócitos, osteoclastos e células osteoprogenitoras são as células constituintes do tecido ósseo. Os osteoblastos originam-se a partir das células osteoprogenitoras e são responsáveis pela síntese e secreção dos constituintes orgânicos da matriz óssea, sendo capazes também de armazenar fosfato de cálcio que participa da mineralização da matriz óssea. Quando aprisionados na matriz óssea recém-sintetizada, os osteoblastos passam a ser chamados de osteócitos, ocupando cavidades na matriz óssea, as lacunas. Das lacunas partem canalículos que contêm prolongamentos celulares que se dirigem para outras lacunas. Através dessa rede, ocorre comunicação entre osteoblasto e osteócito. Além do mais, os osteoblastos produzem fatores de crescimento sob influência do hormônio do crescimento (GH) nos focos de remodelagem e são imprescindíveis para a manutenção da matriz óssea, uma vez que detectam alterações físicas e químicas deste tecido, e sua morte desencadeia a reabsorção da matriz (JUNQUEIRA E CARNEIRO, 2008; MOTTA, 2009, ZAMARIAN, 2014).

Os osteoclastos são células gigantes, multinucleadas (de seis a 50 núcleos), móveis e apresentam muitas projeções citoplasmáticas. Participam da reabsorção e remodelação do tecido ósseo (BARRÉRE *et al.*, 2006; GARTNER e HIATT, 2007; JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2008; MOTTA, 2009).

Os osteoblastos produzem o componente do tecido orgânico, constituído principalmente de colágeno tipo I (85%), com pequenas quantidades de colágeno tipo III e V (5%). Os outros 10% da matriz são constituídos por proteínas não colágenas, como osteopontina, sialoproteínas óssea, osteonectina, osteocalcina, fatores de crescimento e citocinas (TZAPHLIDOU, 2005). A porção inorgânica da matriz é composta basicamente de íons fosfato e cálcio organizados em cristais de hidroxiapatita (DALLE CARBONARE *et al.*, 2005; TZAPHLIDOU, 2005). As lacunas e os canalículos são formados após a deposição da matriz óssea ao redor do corpo da célula e de seus prolongamentos (MOTTA, 2009).

Na observação macroscópica o osso pode ser classificado como esponjoso, que apresenta arranjo trabecular delimitando pequenas cavidades preenchidas por medula óssea ou osso compacto, formado por lamelas ósseas paralelas ou concêntricas (sistema de Havers), não apresentando cavidades. Ambos são diferentes macroscopicamente, mas apresentam a mesma constituição histológica (KATCHBURIAN e ARANA, 2004).

As superfícies interna e externa dos ossos são revestidas por células osteogênicas e tecido conjuntivo, constituindo assim o endóstio e perióstio, respectivamente. A camada mais superficial do perióstio é formada principalmente por fibras de colágeno e fibroblastos. As fibras de Sharpey são feixes de fibras de colágeno do perióstio que penetram no tecido ósseo e se prendem-se firmemente ao perióstio. Na sua porção mais interna, o perióstio apresenta mais células osteoprogenitoras que se diferenciam em osteoblastos, desempenhando importante papel no crescimento do tecido ósseo e em reparação de fraturas. O endóstio é constituído por uma camada de células osteogênicas achatadas que revestem as cavidades do osso esponjoso e canal medular. As principais funções desses tecidos são: nutrição do tecido ósseo e fornecimento de novos osteoblastos para o crescimento e a consolidação óssea (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2008)

O tecido ósseo é dinâmico, apesar da rigidez e aparente inatividade, apresentando processo combinado e constante de formação e reabsorção, chamado de remodelamento ósseo ou “*turn over*” ósseo. Esse remodelamento é determinado

pela carga genética e se mostra dependente de regulação realizada por influências ambientais, endócrinas e bioquímicas. Mesmo em animais adultos, o osso é metabolicamente ativo e a manutenção da matriz é o resultado do balanço entre síntese e reabsorção óssea, reflexo das atividades antagonistas de osteoblastos e osteoclastos, respectivamente (DAVIES, 2000). Esse processo é fisiológico e contínuo permitindo que o tecido ósseo se renove continuamente, responda aos estímulos externos e sofra a reparação (KATCHUBURIAN e ARANA, 2004).

A medula óssea existe sob duas formas: medula vermelha, que produz elementos figurados do sangue e medula óssea, constituída de tecido adiposo unilocular e pequena quantidade de elemento figurados (GARTNER e HIATT, 2007).

4.2. OSTEOGÊNESE

A osteogênese pode ocorrer através de dois processos básicos: ossificação intramembranosa e ossificação endoconal. A ossificação intramembranosa é a formação de tecido ósseo a partir de uma membrana conjuntiva fibrosa, não apresentando o tecido cartilaginoso prévio. Se inicia a partir de uma membrana mesenquimal extremamente vascularizada, na qual as células osteoprogenitoras se diferenciam em osteoblastos, que por sua vez iniciam a produção de matriz óssea orgânica, formando assim trabéculas de tecido ósseo. As trabéculas formadas vão se interconectando, formando assim tecido ósseo esponjoso, cujas regiões periféricas são remodeladas para originar osso compacto. A região da membrana mesenquimal que não participa do processo resulta em endóstio e perióstio (GARTNER E HIATT, 2007).

A ossificação endoconal constitui a formação de osso produzido por condrócitos que originam inicialmente uma matriz cartilaginosa calcificada, que será remodelada em tecido ósseo (como exemplo, ossos longos) (BOGLIOLO e BRASILEIRO-FILHO, 2006). Esse tipo de ossificação ocorre a partir de tecido cartilaginoso hialino que é utilizado como molde sobre o qual o osso é formado (ZAMARIAN, 2014).

O único tecido com capacidade de crescimento e remodelação por meio de reabsorção e neoformação é o osso. Durante o crescimento, ocorrem alterações na estrutura anatômica do osso, fortalecendo as regiões que suportam maiores tensões e estão sujeitas à sobrecarga de peso e que requerem maior resistência (MOHAN e

BAYLINK, 1991; MARTINEZ e MILLIS, 2003). Alguns fatores de crescimento, citocinas e as proteínas da matriz óssea ajudam como moduladores da remodelação. Os fatores de crescimento são polipeptídeos produzidos pelo tecido ósseo ou extra-ósseos, que atuam como moduladores das funções celulares, principalmente crescimento, diferenciação e proliferação. Fator de crescimento de insulina tipo 1 (insulin-like growth fator I); II-somatomedina (IGF-I e II); fator de transformação do crescimento B (TGF-B); proteína morfogenética óssea (BMP); fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF); fator de crescimento fibroblástico (FGF) e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) são os principais fatores de crescimento atuantes. Pela remodelação, o tecido ósseo pode ainda controlar a homeostasia mineral, conjuntamente com rins e intestinos (PÉREZ-SANCHEZ, 2010).

4.3. CONSOLIDAÇÃO ÓSSEA

O reparo ósseo é processo multifatorial e complexo, englobando uma série de fatores celulares, moleculares e hormonais e, em condições fisiológicas, tem duração de de quatro a seis semanas, mas pode durar anos (ROZEN *et al.*, 2007; SCHINDELER *et al.*, 2008).

Existem dois tipos de consolidação óssea: primária e a secundária. Na consolidação primária não há formação de calo ósseo, e as células osteogênicas e endoteliais dos capilares morrem próximas a área lesada devido à interrupção da circulação. Ocorre também a morte dos osteócitos que circundam os canais de Havers. Nos locais dos canais de Havers, onde as células estão vivas, ocorre proliferação celular, crescimento celular e neovascularização. As células osteogênicas se transformam em osteoblastos e iniciam a reconstrução dos canais de Havers (LANDE *et al.*, 2012).

O processo de consolidação secundária é complexo e pode ser dividido em três fases, sendo elas inflamatória, de reparação (proliferação) e remodelamento (VELLOSO, 2005; LANDE *et al.*, 2012). A fase inflamatória inicia logo após a fratura e perdura até a segunda e terceira semana. Nessa fase há comprometimento vascular que leva a hemorragia local e desenvolvimento de hematoma, sendo estes a marca do início dessa fase. Essa fase envolve vários fatores de inflamação como

plaquetas, mastócitos, neutrófilos, macrófagos, linfócitos, fibronectina, osteoblasto, fatores de crescimento, células endoteliais, fibroblastos, além da liberação de citocinas pelas células inflamatórias sendo as principais inter-leucina 1 (IL-1), inter-leucina 6 (IL-6), fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) e fator transformador de crescimento B-1 (TGF-B1) (KALFAS, 2001; ROZEN *et al.*, 2007; GIANNOUDIS *et al.*, 2007; GOLDHAHN *et al.*, 2010; KOLAR *et al.*, 2010).

Estes fatores são quimiotáticos e, dessa forma, iniciam a fase de reparação, promovendo influxo de células mesenquimatosas do periósteo, endósteo e tecido muscular adjacente. Essas células posteriormente, irão se diferenciar em fibroblasto, condroblasto e osteoblasto para originar tecido fibroso, cartilaginoso e ósseo, respectivamente. Associado a proliferação e diferenciação celular ocorre a angiogênese, que dará origem ao tecido de granulação (SILVEIRA, 2013).

Para que possa ocorrer consolidação óssea, o defeito ósseo, progressivamente, vai sendo preenchido por tecido de maior resistência mecânica. O tecido de granulação, formado em torno de três a quatro dias, inicia promovendo pequena estabilidade no foco de fratura (FOSSUM *et al.*, 2007). O tecido de granulação é marcado por intensa angiogênese e recrutamento de células mesenquimais progenitoras, resultando em tecido altamente vascularizado e com alta concentração de células indeferenciadas. As células progenitoras provem do tecido muscular, osso cortical e medular adjacentes a lesão e do periósteo (ROZEN *et al.*, 2007).

A formação desse tecido depende da ação quimiotática e mitogênica do fator de crescimento transformador beta (TGF-B) que é produzido por macrófagos e plaquetas presentes no hematoma, direcionando e estimulando células mesenquimais, osteoprogenitoras, condroblastos e osteoblastos. Além disso, o TGF-B inibe enzimas proteolíticas que poderiam destruir o tecido neoformado e regula a produção de matriz celular orgânica (KALFAS, 2001; ROZEN *et al.*, 2007).

Propõe-se que as BMPS (proteínas ósseas morfogenéticas) e TGF-B, associado a fatores PDGFs (fator de crescimento derivado de plaquetas), IGF – II (fator de crescimento semelhante a insulina tipo 2) e FGFs (fator de crescimento de fibroblastos), atuem no recrutamento e diferenciação celular das células primitivas. Os fatores que influenciam diretamente na angiogênese são FGFs, HIF-1 (fator induzido por hypoxia 1) e VEGF (fator de crescimento endotelial vascular) (PHILLIPS, 2005; ROZEN *et al.*, 2007; TSIRIDIS *et al.*, 2007; SCHINDELER *et al.*,

2008).

A maturação do tecido de granulação leva a formação de calo ósseo que promove maior rigidez devido à substituição das fibras de colágeno finas por fibras de colágeno cada vez mais densas, organizadas e cada vez menos elásticas. A diminuição da elasticidade do tecido leva a substituição de tecido conjuntivo fibroso por tecido cartilaginoso que, sequencialmente é substituído por osso trabecular através da ossificação endocondral (GOLDHAHN *et al.*, 2010).

Nessa fase, ocorre grande diferenciação e proliferação de células osteogênicas mediadas pelo TGF-B, e sobrepondo-se a fase inflamatória, inicia no terceiro dia e termina-se aproximadamente no sexto dia do reparo tecidual, totalizando quatro dias (ROZEN *et al.*, 2007).

A formação do calo ósseo ocorre do quarto até o décimo quarto dia após a lesão tecidual. O tecido de granulação é origem dos tecidos cartilaginoso e ósseo pela associação dos processos de ossificação intramembranosa e endocondral. No tratamento da maior parte das fraturas a ossificação endocondral é a predominante devido à instabilidade presente dos fragmentos da fratura (TSIRIDIS *et al.*, 2007; SCHINDELER *et al.*, 2008).

Nessa fase é formado infiltrado rico em fibroplasto e células mesesquimais, já recrutadas, que se diferenciam em condroblastos capazes de sintetizar matriz cartilaginosa, isto é, colágeno tipo II e proteoglicanos, caracterizando o calo macio. Os condroblastos diferenciam-se em condrócitos maduros, levando a hipertrofia do tecido cartilaginoso, portanto, confere certa estabilidade mecânica até que o calo cartilaginoso seja mineralizado gradualmente (ROZEN *et al.*, 2007).

A vascularização se forma no calo cartilaginoso e promove mineralização intersticial, os condrócitos maduros sofrem apoptose e o tecido cartilaginoso é removido gradualmente pelos osteoclastos vindos do aporte vascular e substituído por matriz óssea neoformada pelos osteoblastos (KALFAS, 2001; TSIRIDIS *et al.*, 2007; SCHINDELER *et al.*, 2008). Os osteoblastos diferenciados sintetizam proteína não colágena chamada osteocalcina, que incorporada á matriz óssea, contribui para a mineralização (SARAIVA *et al.*, 2002).

A diferenciação de células tronco em células osteoprogenitoras é regulada por sinalizações celulares (parácrinas e autócrinas) no sítio local e por estímulos externos, entretanto, pode sofrer influência de hormônios sistêmicos como 1,5 dihidroxivitamina D, hormônio tiroideano, paratormônio, esteróides sexuais e

hormônio do crescimento (GIANNOUDIS, 2007; KERAMARIS *et al.*, 2008).

A fase de remodelamento inicia-se logo após a formação do calo duro (aproximadamente 14 dias) e pode durar meses ou anos. O processo de substituição do osso trabecular por osso medular é chamado de remodelamento harvesiano (*Haversian Remodeling*). Esse processo leva a restituição do canal medular e a substituição de todo o tecido cicatricial formado durante a consolidação óssea e, por fim, faz com que o osso tenha o mesmo aspecto do osso original (VELLOSO, 2005; ZAMARIAN, 2014).

Os grandes protagonistas no processo de remodelação são os osteoclastos por promoverem reabsorção do calo mineralizado abundante e com integração dos osteoblastos, reestruturam o tecido ósseo. O processo de remodelamento começa na borda periosteal do calo duro e com o passar do tempo evolui para a região endosteal, reestabelecendo o canal medular (ROZEN *et al.*, 2007).

4.4. AVANÇO DA TUBEROSIDADE TIBIAL COMO MODELO DE ESTUDO PARA CONSOLIDAÇÃO ÓSSEA EM CÃES

A ruptura do ligamento cruzado cranial (RLCC) é uma das principais causas de claudicação do membro posterior em cães. As principais causas da RLCC são: sinovite linfocítica plasmocítica, trauma, elevado ângulo do platô tibial, doenças hormonais como o hipotireoidismo, idade avançada e obesidade (VASSEUS, 2007; COOK *et al.*, 2010). As raças de grande porte são as mais acometidas (WHITEHAIR *et al.*, 1993; DUVAL *et al.*, 1999).

Várias técnicas são descritas para a correção da instabilidade gerada pela ruptura do ligamento cruzado cranial em cães, podendo ser classificadas em: intra-capsular, extra-capsular e técnicas de correção da biomecânica (SMITH, 2000).

As osteotomias corretivas, modificam a biomecânica do movimento articular, melhorando dessa forma, a distribuição de forças e proporcionando estabilidade dinâmica à articulação. A técnica de avanço da tuberosidade da tibia (TTA), consiste em tornar perpendicular ao platô tibial, o ligamento patelar, para que as forças de cisalhamento sejam neutralizadas por este (KIM *et al.*, 2008).

A TTA pode ser modelo ideal para estudo de ossificação em cães, pois resulta em defeito padronizado, contrastando com os resultantes de fraturas traumáticas que, pela sua irregularidade e variabilidade na quantidade de energia envolvida,

impossibilitam a repetição das condições da consolidação óssea (LAFEVER *et al.*, 2007; BOUDRIEU, 2011; SILVEIRA, 2013).

O controle da consolidação óssea pelo exame de imagem em paciente submetido a TTA é fácil pois não ocorre sobreposição de estruturas ou implantes, que poderia dificultar a interpretação radiográfica (BISGARD *et al.*, 2011; GERRERO *et al.*, 2011; LANDE *et al.*, 2012; SILVEIRA, 2013).

4.5. DECANOATO DE NANDROLONA

Os anabolizantes são capazes de alterar diversos processos fisiológicos, entre eles a formação de tecidos corpóreos. A testosterona é o hormônio masculino e tem grande importância na formação de tecido muscular (PALERMO-NETO, 2002).

Muitas das enzimas que participam da atividade dos esteróides sexuais são encontradas no tecido ósseo. Essas enzimas convertem testosterona (T) em estradiol 2 (E2); 17-B dehidrogenase (controlando a conversão da androstenediona para T e, E1 [estrone] para E2); e a sulfatase, a enzima que regula a sulfatação da estroma. A enzima α -redutase transforma a testosterona em dihidrotestosterona. Nas células do perióstio não há atividade da enzima α -redutase, indicando que a testosterona pode ser um metabólito ativo nessa região. Já foi comprovado que existem receptores de andrógenos nos osteoblastos, osteoclastos e osteócitos (VANDERSHUEREN *et al.*, 2004).

A testosterona atua sobre o cálcio livre citosólico e o metabolismo de fosfolípidios da membrana em osteoblastos de ratos machos. Além disso, desencadeia transitório aumento no cálcio no tecido ósseo, acompanhado pela manutenção de uma fase platô (LIEBERHERR e GROSSE, 1996).

Os osteoblastos são as células ósseas que mais expressam reatividade aos andrógenos, sendo a resposta maior no osso cortical em relação ao esponjoso e no osso jovem em comparação com o osso senil (NOTELOVITZ, 2002).

Em camundongos machos foi constatado que a ação da testosterona mediada pelo receptor de andrógenos é essencial para formação periosteal óssea e contribui para manutenção do osso trabecular (VANDERPUT *et al.*, 2004).

A testosterona estimula a proliferação de osteoblastos experimentalmente, mas a exposição prolongada pode inibir a proliferação dessas células. Portanto a

terapia intermitente melhora a densidade óssea em mulheres, mais do que a terapia contínua (CALLEWAERT *et al.*, 2010).

O uso de andrógenos, como a testosterona e seus análogos, aumenta a síntese de proteínas na matriz extracelular, como o colágeno tipo 1, osteocalcina e osteonectina, além de aumentar a diferenciação de osteoblastos, estimulam a mineralização óssea e regulação e produção de matriz óssea (NOTELOVITZ, 2002).

A testosterona tem efeito no fator de transformação de crescimento (TGF- β), potente mitógeno de osteoblastos. Além disso, atua sobre o fator de crescimento de fibroblastos (FGF), crescimento similar a insulina 2 (IGF II) e diminui a gênese de osteoclastos por inibição na produção de interleucina-6 (IL-6) nas células de osteoclastos do osso medular. Esse hormônio inibe o hormônio da paratireóide e interleucina-1 (IL-1) causando menor ação osteoclastica e menor reabsorção óssea. (NOTELOVITZ, 2002).

A incorporação da testosterona ao compósito de poli ácido láctico-coglicólico (PLGA), policaprolactona (PCL) e fosfato de cálcio bifásico (BCP) aumentou a viabilidade e proliferação dos osteoblastos; a diferenciação dos osteoblastos; atividade da fosfatase alcalina; produção de colágeno; concentração de osteocalcina; sugerindo que a testosterona estimula a produção da matriz extracelular e influência a maturação dos osteoblastos, *in vitro*. Esse composto *in vivo* acelerou a mineralização da matriz extracelular, apresentando nódulos de mineralização a partir de sete dias (COSTA, 2014).

Segundo Broulík e Broulíkova (2007), os andrógenos exercem marcado efeito na homeostase óssea, portanto foram observados em ratos castrados uma osteopenia no fêmur rapidamente após o procedimento de orquiectomia.

As principais vantagens do uso da testosterona são o ganho de massa muscular, aumento da síntese de proteínas, diminuição de degradação protéica, inibição dos efeitos catabólicos dos glicocorticóides, melhor recuperação muscular, aumento da taxa de transcrição gênica e estimulação da medula óssea (BACURAU *et al.*, 2001).

Os esteroides anabólicos androgênicos (EAA) são derivados sintéticos do hormônio masculino testosterona, sendo o decanoato de nandrolona (DN – Deca durabolin®) um dos principais representantes, que começou a ser comercializado em 1962 (GAO *et al.*, 2005).

Como todos os anabolizantes dessa classe, seu efeito é exercido sobre vários

tecidos, como músculos e ossos (KICMAN, 2008; GHIZONI *et al.*, 2013; PIOVESAN *et al.*, 2013).

O DN, que apresenta alta atividade anabólica e baixa atividade androgênica, é liberada lentamente na corrente sanguínea após a administração pela via intramuscular, exercendo atividade anabólica ótima depois de seis a sete dias (SHAHIDI, 2001; CUNHA *et al.*, 2004). Produz efeito anabólico predominante e baixo potencial androgênico capaz de promover hipertrofia muscular. Por ser não aromatizável, apresenta poucos efeitos indesejáveis como os feminilizantes quando usados de por muito tempo ou em doses suprafisiológicas (KUHN, 2002; CUNHA *et al.*, 2004). Infelizmente, tem sido utilizado por atletas de forma indiscriminada (DUTRA *et al.*, 2012).

O DN vem sendo estudado desde 1980 devido a possibilidade de inibir a reabsorção óssea, estimular a osteogênese e aumentar a massa óssea (DHEM *et al.*, 1980). Em estudo *in vitro* demonstrou-se a presença de receptores androgênicos em células “osteoblast-like” que estimulam a diferenciação e proliferação osteoblástica (KOUSTENI *et al.*, 2007).

O DN tem a capacidade de aumentar a densidade óssea em situações de osteopenia, sendo utilizada para tratamento de mulheres com osteoporose por promover a osteoindução em mulheres pré e pós menopausa (GENNARI, *et al.*, 1989; PASSERI *et al.*, 1993; AITHAL *et al.*, 2009; LEMOS *et al.*, 2013).

A DN já foi utilizada como profilaxia no desenvolvimento de osteopenia por desuso devido a traumas neurológicos (CARDOZO *et al.*, 2010), prevenção de alterações deletérias na musculatura esquelética em desuso (FUSATTO, 2010; PARDI, 2010) e regeneração de tecido músculo esquelético, com resultados favoráveis (TAVARES *et al.*, 2008).

Takahashi *et al.* (2004) relataram o aumento de concentrações séricas de testosterona em ratos ao utilizarem o decanoato de nandrolona. Figueiredo (2009) observou aumento de duas vezes na concentrações de testosterona total sérica em ratos tratados com nandrolona.

O DN atua no aumento de massa muscular, pelo aumento da síntese de proteínas, aumento do hematócrito, crescimento ósseo através da estimulação da produção do hormônio de crescimento (GH), aumento da quantidade de matriz óssea, deposição de cálcio no tecido ósseo, redução no índice de fraturas (TIDERMARK *et al.*, 2004; BERIASHVILI *et al.*, 2006; TENGSTRAND *et al.*, 2007). A

dose utilizada em cães é de 2mg/kg/ pela via intramuscular profunda a cada 21 dias, podendo ser usado até ser observado a consolidação óssea (IBAÑEZ *et al.*, 2003). O DN é gradualmente liberado do depósito intramuscular e hidrolisado em nandrolona (GAO *et al.*, 2005).

Os efeitos adversos mais comuns em humanos são hipertricose, alterações do timbre da voz, retenção hídrica, aumento do risco de doenças cardiovasculares, infertilidade, alterações de comportamento, da próstata e função imunológica. Além disso, sua ação mitogênica restringe o uso em pessoas com neoplasia (FRISOLI-JUNIOR, 2012; LEMOS *et al.*, 2013). O uso em crianças pode levar ao fechamento prematuro das epífises o que resultaria na diminuição do crescimento (SHAHIDI, 2001).

A verdadeira ação do fármaco no reparo ósseo ainda é bastante discutida. A melhor mineralização do calo ósseo, aumento da atividade osteoblástica e diminuição da osteoclástica são pontos chave (MOTA *et al.*, 2010; AHMAD *et al.*, 2013). Além disso, aumento da fosfatase alcalina óssea sérica, intensa formação de tecido ósseo lamelar e aumento na atividade osteoblástica foram observados em ratos osteotomizados (AHMAD *et al.*, 2013).

Em não união óssea atrófica em ratos o DN promoveu aumento significativo de regeneração óssea por aumento da atividade osteoblástica e redução da atividade osteoclástica, promoveu o aumento da massa óssea na cabeça femoral e em diferentes regiões da diáfise femoral. Mas, o porcentual de colágeno não foi alterado (SENOS, 2014).

O real mecanismo de ação ainda é incerto (HEDSTROM *et al.*, 2002; KAPLANSKI e DURNOVA, 2007; FUSATTO, 2010; MOTA *et al.*, 2010; SCHALCH *et al.*, 2013). Alguns fatores como aumento da proliferação e adesão dos osteoblastos (SCHALCH *et al.*, 2013); aumento na expressão de TGF- β promovendo a formação de tecido ósseo por promover a diferenciação de células primitivas em osteoblastos, inibição da síntese de proteases que degradam a matriz e sintetizam a matriz óssea (KASPERK *et al.*, 1997; FERNÁNDEZ-TRESGUERRES-HERNÁNDEZ *et al.*, 2006). Rozen *et al.* (2007) sugeriram alguns momentos específicos na qual o uso do DN seria viável, que varia desde a fase inflamatória até remodelamento ósseo final, isso é, durante quase todo o processo de consolidação óssea. Atuaria no hematoma devido estimulação da liberação de TGF- β 1, PDGF, FGFs, na fase de recrutamento mesenquimal (fase inflamatória), no tecido de granulação e na

ossificação endocontral (ROZEN *et al.*, 2007).

Estudos metabólicos com DN em seres humanos demonstraram os efeitos anticatabólicos e poupador de proteínas, benéficos sobre o metabolismo do cálcio em sua menor taxa de excreção renal, maior absorção intestinal e aumento de massa óssea em indivíduos com osteoporose. Os efeitos anabólicos estão relacionados com a presença da enzima 5- α -redutase em tecidos com receptores andrógenos. Pela ação da 5- α -redutase a nandrolona passa à 5- α -dihidro-nandrolona (HOFBAUER e KHOSLA, 1999; KICMAN, 2008). Essa se liga mais fracamente aos receptores androgênicos do que a nandrolona (BELIDO *et al.*, 1995). Esse dado explica o efeito forte da nandrolona em tecidos destituídos de atividade alta de 5- α -redutase (SENOS, 2014).

4.6. UTILIZAÇÃO DO OSSO ESPONJOSO AUTÓGENO COMO ESTIMULADOR DA CONSOLIDAÇÃO ÓSSEA

Os enxertos ósseos autógenos são usados desde a década de 1960, quando os conceitos cirúrgicos e fisiológicos foram formados (BOYNE e JAMES, 1980). Adell, (1974) Breine e Branemark (1980), foram os primeiros a estudar a utilização de enxertos ósseos autógenos com implantes de titânio (endósseos) em maxilas extremamente atróficas.

O osso esponjoso autógeno é considerado o padrão ouro de enxertos autógenos, sendo suas principais vantagens a relativa resistência a infecção, rápida reparação, baixo grau de reação inflamatória e boa incorporação pelo hospedeiro, (CAVASSANI *et al.*, 2001; BAPTISTA *et al.*, 2003; GASSEN *et al.*, 2008; KALIL *et al.*, 2012). Além dessas características o osso esponjoso oferece os três processos de reparação óssea (osteogênese, osteocondução e osteoindução), pois atrai células para o local do enxerto e facilita a entrada de capilares e células do leito receptor para diferenciar (BLOONQUIST e TURKEY, 1992; ANCHIETA, 2007).

Osteogênese é a capacidade de formar osso diretamente a partir das células do osso transplantadas e, o osso esponjoso é considerado a forma mais eficaz devido a grande concentração de células ósseas (NEVES, 2001).

Ocorrem três fases para que tecido ósseo enxertado seja transformado em tecido ósseo do hospedeiro. A primeira fase chama-se osteogênese, na qual as

células transplantadas vivas sobrevivem nos primeiros três a quatro dias através do suprimento sanguíneo da área receptora. Os osteoblastos sobreviventes serão responsáveis pela proliferação e formação de novo tecido osteoide. O número de células viáveis determinarão a qualidade de tecido ósseo que irá se formar posteriormente. Essa fase dura em média quatro semanas. A segunda fase é conhecida como osteoindução na qual as células transplantadas morrem e as células do leito receptor remodelam o enxerto por ação osteoclástica. O osso transplantado libera proteínas indutoras e fatores de crescimento, induzindo as células mesenquimais indiferenciadas a se diferenciarem em osteoblastos e produzirem novo tecido ósseo. Essa fase inicia-se seis semanas após enxertia e dura por seis meses. A osteocondução é a terceira fase, na qual a matriz inorgânica fornece arcabouço para proliferação de células osteoprogenitoras e posterior aposição de novo tecido ósseo. Nesse caso a lâmina cortical do enxerto autógeno atua como membrana, isto é, impede a infiltração de tecido conjuntivo e epitelial (GRAY e ELVES, 1979).

Osteoindução envolve a formação de um novo tecido ósseo pela diferenciação das células mesenquimais indiferenciadas em células formadoras de osso, sendo evento influenciado por um ou mais agentes indutores (como por exemplo, BMPs). Portanto o enxerto predominantemente funciona como um arcabouço para invasão de células do hospedeiro, principalmente de células mesenquimais indiferenciadas, que transformam-se em osteoblastos. Esse fato mostra que a osteogênese sem osteocondução e osteoindução é improvável de ocorrer. Esse princípio é apropriado para definir três condições básicas como pré-requisitos para a regeneração óssea: diferenciação das células mesenquimais indiferenciadas em osteoblastos através da presença de um estímulo indutor; existência de um meio condutor formando matriz sobre a qual o tecido invasor possa proliferar e no qual as células osteoprogenitoras estimuladas possam diferenciar-se em osteoblastos e formar tecido ósseo; fonte de células formadoras de tecido ósseo, ou com capacidade de se diferenciar de células formadoras de osso (OLIVEIRA *et al.*, 1999; SANADA *et al.*, 2003).

O osso esponjoso autógeno promove a osteoindução, que ocorre pela formação de osso a partir de células osteoprogenitoras, oriundas das células mesenquimatosas primitivas sob a influência de um ou mais agentes indutores da matriz óssea. Além de promover a osteocondução que se caracteriza pelo

crescimento ósseo por meio de aposição de tecido ósseo subjacente na presença de osso ou células mesenquimatosas indiferenciadas (IAMAGUTI *et al.*, 1995; CAVASSANI *et al.*, 2001; ALIEVI *et al.*, 2007).

O osso esponjoso é vascularizado mais rapidamente que o cortical, apresenta finas trabéculas separadas por grandes espaços preenchido por células hematopoiéticas, o que facilita a migração de vasos, células e deposição de tecidos ósseos, porém não proporciona suporte mecânico significativo (CARVALHO *et al.*, 2004).

As principais indicações dos enxertos ósseos são em casos de artrodeses, união retardada, não união, osteotomias, fraturas cominutivas (HEIPLE *et al.*, 1987; BOSSE e ROBB, 1992), repor perda total de segmento corticais devido à fragmentação da fratura ou exérese de neoplasia e cistos, osteomielites (LINDSEY *et al.*, 1993), revisão de prótese coxofemoral (PIERMATTEI *et al.*, 1999; GAMRADT e LIEBERMAN, 2003).

As complicações observadas com o osso esponjoso são aumentar a morbidade do paciente por lesar estruturas adjacentes, lesão ao sítio doador, hematomas, cicatrizes, infecção, claudicação, dor, aumentar o tempo anestésico e cirúrgico, reabsorção do enxerto, e quantidade de volume insuficiente do enxerto para reparar grandes falhas ósseas (YOUNGER e CHAPMAN, 1989; OLIVEIRA *et al.*, 1999; ZAMBUZZI *et al.*, 2005; ZIJDERVELD *et al.*, 2005; ALIEVI *et al.*, 2007; FREITAS *et al.*, 2008).

Oliveira *et al.* (2007) compararam o enxerto ósseo autógeno, homólogo congelado e homólogo liofilizado em cranioplastia de ratos, sendo que o melhor resultado para repor perdas ósseas foi o autólogo.

Dias *et al.* (2007) realizaram um trabalho para saber o efeito da quantidade de enxerto ósseo esponjoso autólogo em osteotomias da tíbia em ovelhas da raça Churra da Terra Quente. Não houve diferença estatística na regeneração óssea entre os grupos, justificando a necessidade mínima de enxerto para diminuir a morbidade no local doador.

A crista ílfaca, por quatro décadas, tem sido a área doadora de eleição na neurocirurgia, ortopedia, cirurgia maxilofacial e oral (KESSLER *et al.*, 2005). Esse local doador possibilita volume adequado para cirurgias com grandes falhas ósseas, baixo tempo cirúrgico para a coleta, fácil acesso cirúrgico e poucas complicações pós-cirúrgicas (CURTIS *et al.*, 1987). Os principais inconvenientes são a

necessidade de dois acessos cirúrgicos, necessidade de anestesia geral para coleta, maior morbidade do local doador, desconforto e dor pós-operatório, secção da artéria glútea, fratura íliaca (KUABARA *et al.*, 2000), possibilidade de maior reabsorção óssea em relação ao osso endocontral (DADO, 1989), infecção, sinus, hematomas, dor crônica e cicatrizes (YOUNGER e CHAPMAN, 1989). O índice de reabsorção pode alcançar 30 a 90% quando usado esse enxerto em prótese dentárias convencionais são instaladas sobre a área de reconstrução óssea (CURTIS *et al.*, 1987).

Outros sítios doadores são a crista da tíbia, tuberosidade do úmero, porção proximal da crista e região proximal do fêmur e fíbula. Em casos de cirurgia de TTA vários locais podem ser doadores de enxerto (MARTIN, 2006; DIAS, 2008). Iglesias (2009) realizou a coleta de osso esponjoso na região proximal da tíbia, após a realização do procedimento de TTA devido a sua praticidade e a ausência de novo sítio cirúrgico para coleta.

Guerrero *et al.* (2011) compararam a utilização de osso esponjoso autólogo com o não preenchimento da osteotomia após procedimento de TTA, não houve diferença estatística no tempo de consolidação óssea entre os grupos. Ao contrário, Bisgard *et al.* (2011) compararam a utilização de osso esponjoso autólogo com um novo desenho de placa de TTA, observando vantagem no uso do enxerto na falha da osteotomia.

5. MATERIAL E MÉTODO

O presente estudo foi submetido à Comissão de Ética e Bem Estar Animal da Universidade Federal do Paraná (UFPR-PR) para aprovação, sendo essa concedida com o protocolo no.018/2014.

Foram selecionados 35 cães adultos atendidos no Hospital Veterinário da UFPR-PR *campus* Curitiba com diagnóstico de ruptura do ligamento cruzado cranial (RLCCr). O diagnóstico foi realizado pelo teste de gaveta e avanço cranial tibial. Para o planejamento cirúrgico os animais foram anestesiados pelo serviço de anestesiologia do HV-UFPR para a realização de exames radiográficos em projeção médio-lateral com o joelho flexionado a aproximadamente 135° como preconizado por Damur et al. (2005). A radiografia permitiu medir o ângulo do platô tibial (APT) que é definido pelo ângulo formado entre a inclinação do côndilo tibial medial em relação ao eixo mecânico da tíbia como preconizado por Hoffmann (2006), além de descartar anormalidades ósseas; avaliar a presença de doença articular degenerativa (DAD) e planejar o avanço da tuberosidade tibial. Os animais que apresentaram platô tibial inferior a 27° foram selecionados para o estudo, devido a possibilidade da realização da técnica de TTA. Não foram excluídos do estudo animais com DAD em qualquer grau. Foram excluídos do estudo animais que possuíam outras enfermidades concomitantes que pudessem interferir no processo de consolidação óssea bem como aqueles em que a linha fisária ainda era evidente.

Foram operados 35 joelhos utilizando a técnica de avanço da tuberosidade da tíbia (TTA) para a correção da instabilidade articular decorrente da RLCCr. Todos os animais foram autorizados previamente pelos proprietário para serem incluídos no estudo após leitura e assinatura de termo de consentimento esclarecido.

Os animais foram separados, aleatoriamente através de sorteio, em quatro grupos:

- grupo C (controle): técnica de TTA sem preenchimento da falha óssea e sem administração de DN;
- grupo E (enxerto): técnica de TTA e preenchimento da falha óssea com osso esponjoso;
- grupo EA (enxerto mais anabolizante): técnica de TTA, preenchimento da

falha óssea com osso esponjoso e administração de decanoato de nandrolona, a partir do 21º dia de pós operatório, pela via intramuscular na dose de 2mg/kg a cada 21 dias até consolidação óssea;

- grupo CA (sem preenchimento mais anabolizante): técnica de TTA sem preenchimento da falha óssea e administração de decanoato de nandrolona, a partir do 21º dia de pós operatório, pela via intramuscular na dose de 2mg/kg a cada 21 dias até consolidação óssea.

Antes dos procedimentos cirúrgicos foram realizados exames hematológicos (hemograma) e laboratoriais (creatinina, úreia, fosfatase alcalina, alanina aminotransferase, albumina e gamaglutamiltransferase). Os procedimentos cirúrgicos foram realizados no HV-UFPR. Os protocolos e procedimentos anestésicos foram realizados pelo setor de Anestesiologia do mesmo hospital.

O acesso cirúrgico para a TTA foi parapatelar medial seguido de artrotomia medial e sub-patelar para inspeção dos meniscos com auxílio de afastadores de Gelpi e um retrator de joelho, respectivamente. Realizou-se incisão da cápsula articular, fibrocartilagem parapatelar medial, fáschia medial e músculo vasto medial e parte cranial do sartório para artrotomia e inspeção e tratamento do menisco medial ou lateral quando necessário. Meniscos lesionados foram tratados por remoção da porção destacada ou meniscectomia parcial, dependendo da gravidade da lesão com auxílio de uma lâmina de bisturi número 11. A cápsula articular foi suturada parcialmente com fio polidioxanona em padrão Sultan. Posteriormente, foi realizado acesso da crista da tibia até a diáfise tibial com divulsão dos tecidos moles (elevação do corpo do músculo sartório e poneurose do músculo gracilis, semi-membranoso e semi-tendinoso), incisão do perióstio até a exposição, visualização de toda a crista da tibia e demarcação da osteotomia com bisturi número 11 ou com o bisturi elétrico. Após, a osteotomia foi realizada com auxílio de serra oscilatória. Em seguida a placa bloqueada apropriada (Focus™) foi fixada ao fragmento da crista da tibia, a osteotomia completada e a crista avançada e devidamente ancorada com o *cage* previamente selecionado no estudo radiográfico e a placa fixada à diáfise tibial, como descrito por Tepic (2002) (FIGURA 1). O tamanho do espaçador foi selecionado com base nas radiografias e escolhido aquele que permitia a crista tibial até o ponto em que o tendão patelar e o latô tibial estivessem em ângulo de 90 graus. No grupo E e EA colheu-se osso esponjoso da própria tibia (região metafisária) com auxílio de uma cureta. Posteriormente realizou-se a rafia de

periósteo e subcutâneo com polidioxanona padrão Sutan e Zig-Zag, respectivamente. Dermorrafia com náilon padrão Sutan ou Festonado.

No pós-operatório imediato, foram realizadas radiografias em projeções craniocaudal e mediolateral (FIGURA 2) para avaliação do alinhamento e posição dos implantes. A prescrição pós-operatória incluiu cefalexina 30 mg/kg a cada 12 horas durante 7 dias, carprofeno 2.2mg/kg a cada 12 horas durante 7 dias, dipirona 25 mg/kg a cada 8 horas durante 10 dias, cloridrato de tramadol na dose de 2 mg/kg a cada 8 horas durante 7 dias e colar protetor até a retirada dos pontos. Após 10 dias, os animais retornaram ao HV-UFPR para retirada dos pontos e avaliação ortopédica.

Foram realizados estudos radiográficos a cada 21 dias após as cirurgias para acompanhar a consolidação óssea em todos os grupos, e no grupo EA e CA foi administrado decanoato de nandrolona (Deca-Durabolin[®]) na dose de 2mg/kg por via intramuscular nos músculos semitendinoso ou semimembranoso. Para o acompanhamento e avaliação da consolidação óssea, as imagens radiográficas em formato DICOM foram avaliadas por três observadores; dois radiologistas e um ortopedista que não participaram das cirurgias nem examinaram ou viram os animais dos grupos. Tampouco sabiam a qual grupo pertencia cada animal.

As radiografias foram examinadas pelos avaliadores no programa OsiriX[™] com zoom de 50%. Cada avaliador só tinha duas possibilidades de resposta para cada exame avaliado: consolidado ou não consolidado. Considerou-se a consolidação quando 2/3 avaliadores imputaram a classificação consolidado para o exame avaliado. O Kappa de concordância entre os avaliadores nas radiografias foi de 0,87.

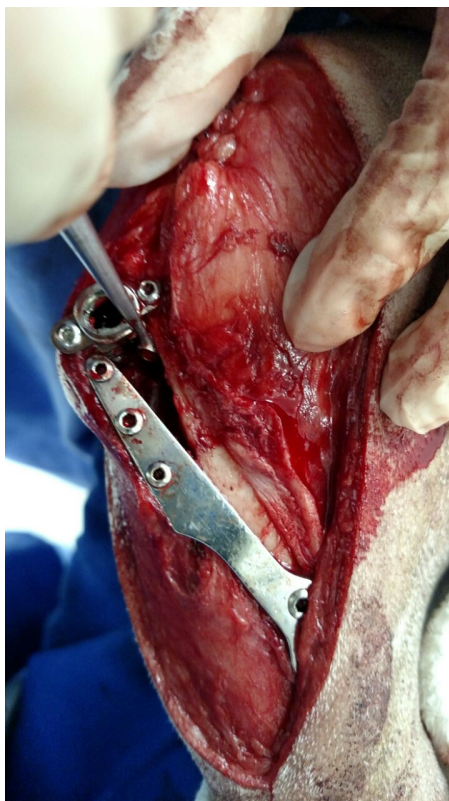


FIGURA 1 Trans-operatório da cirurgia de avanço da tuberosidade tibial (TTA) mostrando a falha óssea criada. A ponta da cureta mostra o local onde foi realizada a coleta de osso esponjoso para colocar na falha óssea (Grupo E e Grupo EA)



FIGURA 2 Imagem radiográfica em projeção médio lateral após a realização da técnica de TTA no grupo E e EA (presença de pontos radiopacos na falha correspondente ao enxerto).

As variáveis peso, idade, joelhos direito ou esquerdo e tempo de consolidação foram analisados pelo teste de Shapiro Wilk. O teste de ANOVA foi utilizado para avaliar peso e idade, com as médias analisadas pelo teste de Tukey. O teste de Kruskal Wallis foi utilizado para avaliar as medianas obtidas pelos grupos com relação às variáveis joelhos direito e esquerdo e tempo de consolidação. Todas as análises consideraram $p < 0,05$.

6. RESULTADOS

Não houve diferenças com relação às médias de peso e idade entre os grupos, tampouco entre as medianas das variáveis joelho direito e esquerdo.

A distribuição quanto a raça, sexo, idade, peso, membro acometido e grupo está descrita no QUADRO 1. As únicas variáveis de distribuição normal apontadas pelo teste foram peso e idade. As demais variáveis, joelho direito e esquerdo e tempo de consolidação óssea não apresentaram distribuição normal. O Kappa encontrado entre os observadores nas radiografias foi de 0.87.

Os tempos de consolidação foram significativamente diferentes entre os animais dos grupos CA, C e E, sendo que o tempo para consolidação no grupo CA foi inferior aos apresentados nos grupos C e E ($p < 0,05$).

Entretanto, os tempos de consolidação nos grupos C e E não apresentaram diferença estatística ($p = 0,05$). Também não se observou diferenças nos tempos de consolidação entre os grupos CA e EA ($p = 0,05$) (TABELA 1).

Com relação ao tempo de consolidação, observou-se que o grupo controle demonstrou medianas superiores ao grupo CA e o grupo E demonstrou medianas superiores aos grupos EA e CA; e o grupo EA não diferiu das medianas observadas no grupo CA (TABELA 2). A TABELA 3 mostra as medianas e amplitudes interquartis do tempo de consolidação óssea obtida entre os grupos. A FIGURA 3 mostra o tempo de consolidação por animal no seu respectivo grupo.

Em nenhum dos grupos observou-se osteomielite, soltura de parafusos da placa ou do *cage* e fraturas da tíbia. Todos os animais apresentaram apoio precoce do membro após a cirurgia.

TABELA 1 Distribuição segundo raça, sexo, idade, peso, membro acometido e grupo alocado dos animais incluídos no estudo para avaliação da interferência do uso de decanoato de nadrolona, osso esponjoso ou associação de ambos na consolidação óssea do defeito resultante da cirurgia de TTA – Curitiba, 2016.

Cão	Raça	Sexo	Idade (anos)	Peso (Kg)	Membro acometido	Grupo
1	Boxer	Fêmea	10	50	Direito	C
2	Golden Retriever	Fêmea	1	40	Direito	C
3	Labrador Retriever	Macho	10	50	Esquerdo	C
4	Pit Bull	Fêmea	8	27	Direito	C
5	Pit Bull	Fêmea	3,5	27,5	Esquerdo	C
6	Pit Bull	Fêmea	7,5	40,9	Direito	C
7	Pit Bull	Macho	9	29,3	Esquerdo	C
8	SRD	Fêmea	6	22,5	Direito	C
9	SRD	Macho	2	35,5	Direito	C
10	Basset	Fêmea	10	11	Direito	E
11	Bulldog Inglês	Fêmea	6	24,4	Esquerdo	E
12	Labrador	Macho	10	50	Direito	E
13	Pit Bull	Fêmea	3	29,5	Direito	E
14	Pit Bull	Fêmea	2	24,5	Esquerdo	E
15	Pit Bull	Macho	5	38,5	Direito	E
16	Rottweiler	Macho	11	45,2	Esquerdo	E
17	SRD	Macho	2	35,5	Direito	E
18	SRD	Fêmea	13	40,2	Direito	E
19	SRD	Macho	6	18,4	Direito	E
20	Boxer	Macho	4	26,6	Esquerdo	EA
21	Boxer	Fêmea	10	49,4	Direito	EA
22	Chow Chow	Fêmea	3	17	Esquerdo	EA
23	Labrador Retriever	Macho	5	36	Direito	EA
24	Labrador Retriever	Fêmea	4	29	Direito	EA
25	Lhasa Apso	Macho	7	7,7 kg	Direito	EA
26	SRD	Fêmea	7	17,1	Direito	EA
27	SRD	Fêmea	6	22	Esquerdo	EA

28	Chow Chow	Fêmea	2	17,8	Esquerdo	CA
29	Golden	Fêmea	2	30	Direito	CA
30	Pit Bull	Macho	9	29,3	Direito	CA
31	Pit Bull	Fêmea	6	26,2	Direito	CA
32	SRD	Macho	11	8,5	Direito	CA
33	SRD	Macho	11	36,8	Direito	CA
34	SRD	Fêmea	6	20	Esquerdo	CA
35	SRD	Fêmea	6	9,5	Direito	CA

TABELA 2 Distribuição segundo o tempo de consolidação óssea (dias) nos diferentes grupos dos animais incluídos no estudo para avaliação da interferência do uso de decanoato de nadrolona, osso esponjoso ou associação de ambos na consolidação óssea do defeito resultante da cirurgia de tta, avaliados pelo teste de Shapiro Wilk – Curitiba, 2016.

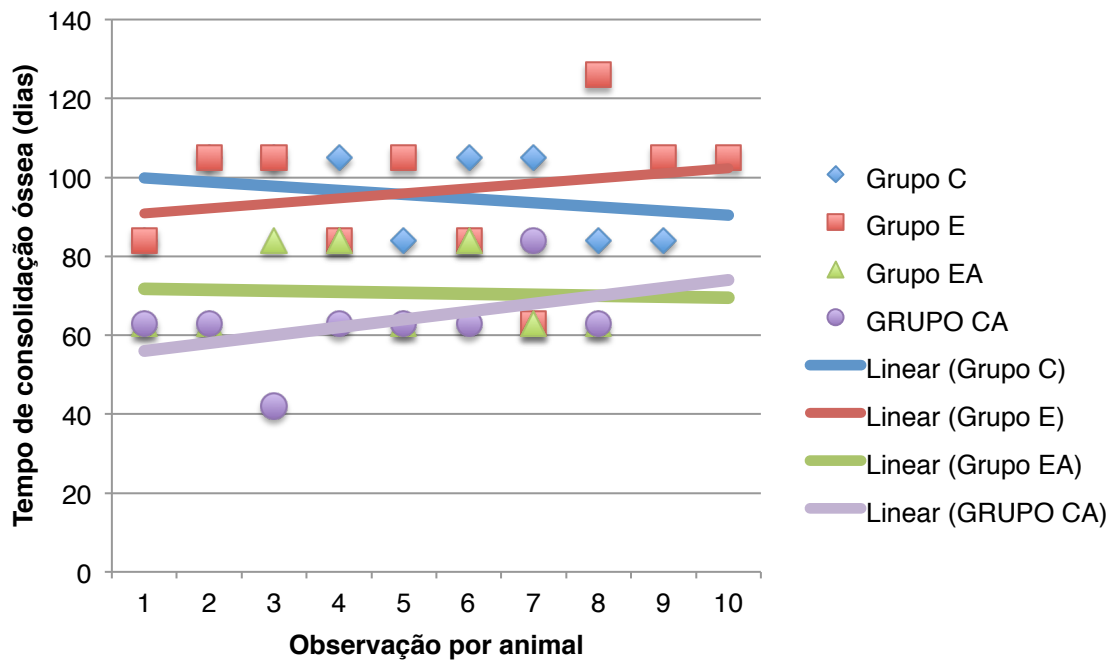
Cão	grupo C*	grupo E*	grupo CA ^{†§}	grupo EA ^{†§}
1	84	84	63	63
2	105	105	63	63
3	105	105	42	84
4	105	84	63	84
5	84	105	63	63
6	105	84	63	84
7	105	63	84	63
8	84	126	63	63
9	84	105		
10		105		

§ e † - sem diferenças estatísticas entre os tempos de consolidação; † - tempo de consolidação estatisticamente diferente de *

TABELA 3 Medianas e amplitude interquartis do tempo de consolidação obtidos entre os grupos experimentais. Letras diferentes entre as linhas representam diferença estatística ($p < 0,05$).

Grupos	Tempo de consolidação	
C	105 (85-105)	a,c
E	105 (84-105)	A
EA	63 (63-84)	b,c
CA	63 (63-63)	B

FIGURA 3. Gráfico de dispersão do tempo de consolidação óssea observado por animal do grupo C (n=9), Grupo E (n=10), Grupo EA (n=8) e Grupo CA (n=8).



7. DISCUSSÃO

A técnica de TTA para o estudo foi adotada por produzir sempre um defeito ósseo homogêneo e cicatrização óssea secundária, além do fácil acompanhamento radiográfico no pós-operatório. A TTA já foi utilizada como modelo para avaliação da consolidação óssea em outros estudos (BOUDRIEAU, 2011; SILVEIRA, 2013).

As falhas avaliadas foram criadas pelo ato cirúrgico, o que reduziu a possibilidade de desenvolvimento de osteomielite. Nesse estudo nenhum animal apresentou-se osteomielite. A osteomielite é um dos fatores que alteram a avaliação da consolidação óssea e foi imputada como fator interferente na consolidação óssea em outros estudos (HOFFMANN *et al.*, 2006; DANTES *et al.*, 2016).

Nesse estudo utilizou-se a regra para manter a articulação do joelho em 135° em todas as radiografias realizadas, permitindo assim a padronização dos grupos assim como preconizado por Kim *et al.* (2008) e Boudrieau (2007).

A falha criada pela TTA permitiu a ocorrência da consolidação com a formação de calo secundário (SILVEIRA, 2013), permitindo melhor avaliação dos avaliadores para sugerir o momento da consolidação completa da falha óssea.

A maioria dos animais apresentaram o apoio precoce do membro no presente trabalho. A influência da direção da força gerada pelo quadríceps para estabilizar a articulação (FTP) durante a deambulação é o principal responsável pelo apoio precoce do membro quando se utiliza a técnica de TTA (BOUDRIEAU, 2007). O apoio precoce do membro é de grande importância para o osteogênese devido às forças pisoelétricas (HOFFMANN *et al.*, 2006; KIM *et al.*, 2008; SILVEIRA, 2013; ZAMARIAN, 2014).

O enxerto autógeno, como utilizado no grupo E e EA, apresenta várias vantagens, como diminuição no tempo de consolidação óssea por ser osteogênico, osteocondutor e osteoindutor. Podendo ser obtido de várias regiões (MARTIN, 2006; DIAS, 2008).

Nesse estudo optou-se pela coleta do osso esponjoso da região da osteotomia criada (metáfise-epífise proximal da tíbia). Portanto evitou-se novo trauma, maior tempo cirúrgico e anestésico e risco de contaminação do enxerto (ARAUJO *et al.*, 2000; ZAMBUZZI *et al.*, 2005; ZIJDERVELD *et al.*, 2005; ALIEVI *et*

al., 2007; OLIVEIRA *et al.*, 2007; FREITAS *et al.*, 2008). A coleta de osso esponjoso desta região já foi descrita por outros autores na tentativa de acelerar o processo de consolidação da TTA (IGLESIAS, 2009; GUERRERO *et al.*, 2011; BISGARD, 2011). Freitas *et al.* (2008) relataram que as maiores complicações com o uso do enxerto esponjoso é novo acesso cirúrgico, aumento do tempo cirúrgico e anestésico e possibilidade de lesionar outras estruturas como nervos e vasos.

Uma dificuldade encontrada foi mensurar a quantidade de osso esponjoso coletado, devido variação entre os animais. Nesse caso não se avaliou a quantidade de osso esponjoso na falha; somente a presença dele pela constatação de pontos radiopacos na falha óssea na radiografia pós-operatória imediata. Não se sabe o volume ideal de osso esponjoso a ser fornecido a falha óssea e não existe relação descrita entre tamanho da falha óssea e quantidade de osso esponjoso a ser inserida (DEVRIES *et al.*, 1996; KESSLER *et al.*, 2005).

A ostectomia da TTA ocorre em região metafisária da tíbia, na qual é rico em suprimento vascular e alta concentração de osso esponjoso (GUERRERO *et al.*, 2011), com isso não se aplicaria o uso de enxerto esponjoso autógeno, na qual é utilizado principalmente para fraturas cominutivas e extensas falhas ósseas (DOREA *et al.*, 2005). Outro ponto importante no trabalho é que a necrose térmica ocorrida na TTA é mínima devido ao resfriamento com solução fisiológica no momento do corte e preservação dos tecidos adjacentes utilizando a técnica correta. Para Griffon (2005) a preservação do coágulo que se forma na área da osteotomia após o corte estimula a osteogênese e formação do tecido ósseo.

Não houve diferença estatística no tempo de consolidação óssea entre os grupos C e E, não justificando a coleta de osso esponjoso para preenchimento da falha. Esse mesmo dado foi encontrado por Guerrero *et al.* (2011), Bisgard *et al.* (2011) e Barnes *et al.* 2015. Um ponto que deve ser observado é que a falha estudada foi produzida em região rica em osso esponjoso, em que a consolidação óssea é sempre favorável. Estudos têm demonstrado que a aplicação de enxertos de osso esponjoso em não uniões ou falhas ósseas diafisárias pode acelerar ou reativar o processo de consolidação. O osso esponjoso apresenta bons resultados quando colocados junto com osso cortical, como ocorre nas fraturas cominutivas (GUERRERO *et al.*, 2011).

Utilizou-se análise visual das radiografias para definir o tempo da consolidação óssea nos diferentes grupos. Portanto evitando-se a disparidade entre

os avaliadores. A avaliação radiográfica da consolidação óssea é de grande importância para saber o tempo exato da consolidação óssea (OROSZ, 2002). O método de análise visual já foi utilizado em vários estudos para avaliar a consolidação óssea e é considerada válida com grande concordância entre observadores (HOFFMANN *et al.*, 2006; BOUDRIEAU, 2007; ETCHEPAREBORDE *et al.*, 2011; SILVEIRA, 2013, ZAMARIAN, 2014; DANTES *et al.*, 2016).

Não se sabe o tempo exato da consolidação óssea nesses estudos, pois as radiografias foram realizadas a cada 21 dias mas seria inviável submeter os pacientes a exames radiográficos com intervalos menores. Estudos demonstram, entretanto, que poucas alterações poderiam ser observadas se as radiografias fossem realizadas em intervalos menores que 21 dias (LAFEVER *et al.*, 2007; GUERRERO *et al.*, 2011; LANDE *et al.*, 2012). Obteve-se por intervalo de 21 dias de acordo com Ibañez *et al.* (2003).

Poucos estudos em cães foram realizados utilizando o decanoato de nandrolona e para demonstrar seu efeito na consolidação óssea nessa espécie. A presença de receptor androgênico nas células ósseas de cães é conhecida *in vivo* e *in vitro*, justificando a atividade anabólica em tecidos ósseos com o uso de anabolizantes (SINNESAEEL *et al.*, 2012).

Utilizou-se o DN com o objetivo de acelerar o processo de consolidação. O DN tem efeito semelhante ao seu precursor testosterona, entretanto sem atividade androgênica intensa. Justificando o seu uso em casos de não união óssea e osteoporose (IBAÑEZ *et al.*, 2003; CUNHA *et al.*, 2004; SENOS, 2014).

Os grupos que apresentaram menores tempos de consolidação foram o CA e EA, isto é, nos grupos submetidos a tratamento com o DN. O uso de anabolizantes para consolidação óssea tem ganhado destaque nas últimas décadas, principalmente na medicina. O que está de acordo com GENNARI *et al.* (1989), PASSERI *et al.* (1993), AITHAL *et al.* (2009) e LEMOS *et al.* (2013).

Utilizou-se a dose de 2mg/kg por via intramuscular a cada 21 dias, como preconizado por Ibañez *et al.* (2003). Em todos os casos-se utilizou-se no máximo de três aplicações do DN para observar a consolidação óssea.

No presente trabalho não observou-se efeitos adversos. Os efeitos adversos do uso dos análogos da testosterona (como o DN) está relacionado principalmente as formas de administração, principalmente dosagem e frequência de aplicação (BROWER, 2002). O aumento a exposição a testosterona exógena aumenta a

agressividade em roedores (MELLONI et al., 1997). Ratos tratados com 15mg/kg de DN apresentaram alteração no comportamento social, deixando os animais mais isolados e mais agressivos (KOUVELAS et al., 2008). Tratamento com DN crônico interferiu na neurotransmissão glutamatérgica (ROSSBACH et al., 2007). Ratos tratados com 15mg/kg de DN semanalmente apresentaram hipertrofia concêntrica de ventrículo esquerdo (SOARES et al., 2011).

Nesse caso não se realizou exame histopatológico da falha óssea para avaliar o tempo de consolidação e as alterações celulares entre os diferentes grupos por se tratarem de animais de rotina clínica. Estudos realizados com culturas celulares mostraram que a testosterona tem efeito na inibição de osteoblastos (MICHAEL et al., 2004). Senos (2014) demonstrou aumento das células osteoblásticas e diminuição das osteoclásticas em ratos com não união atrófica tratados com DN.

Uma grande vantagem no uso do DN para acelerar a consolidação óssea é o seu baixo custo, como observado nessa pesquisa, tendo sido mundialmente utilizado para o tratamento de osteoporose em seres humanos devido a sua viabilidade econômica (SENOS, 2014; ZAMARIAN, 2014).

Não observaram-se efeitos adversos com o uso do DN no presente estudo, entretanto, é descrito o desenvolvimento de neoplasias e hipertrofia cardíaca como complicações em pacientes humanos submetidos a tratamento com DN a longo prazo (FRISOLI-JUNIOR, 2012; LEMOS et al., 2013). Neste estudo o tempo máximo de uso do DN foi de 63 dias, totalizando 3 aplicações; ou seja, por curto período de tempo e com aplicações espaçadas. Os estudos que evidenciaram o aparecimento de efeitos adversos utilizaram doses de 15 mg/kg e intervalos de sete dias entre aplicações (SOARES et al., 2011).

Não foram levantados estudos utilizando osso esponjoso associado ao DN em cães ou outras espécies. Não houve diferenças estatísticas entre o grupo CA e EA, o que sugere que a associação de osso esponjoso ao DN não alterou o tempo de consolidação óssea quando comparados. Também em comparação com todos os grupos mostrou-se que o uso de osso esponjoso não diminuiu o tempo de consolidação óssea (não houve diferença estatística comparando o grupo C com o E e o grupo CA e EA). Guerrero et al. (2011) e Silveira (2013) também não evidenciaram diminuição do tempo de consolidação óssea com o uso enxerto esponjoso após realização de TTA.

Já, nos grupos tratados com DN, o tempo de consolidação foi menor em

comparação com os não tratados. Acredita-se que a consolidação tenha sido estimulada. O osso apresenta receptor para a testosterona, com isso, justifica a estimulação das células osteoblásticas e inibição dos osteoclastos pelo DN que é um análogo da testosterona. Além disso, o DN estimula a produção do hormônio do crescimento que leva a estimulação do tecido ósseo. Devido a esses fatores justifica a estimulação da consolidação óssea com o uso do DN (IBAÑEZ et al., 2003; SINNESAEEL *et al.*, 2012; ZAMARIAN, 2014).

No grupo CA alguns animais tiveram o desenvolvimento de massa muscular após a utilização do anabolizante, sendo necessário um segundo estudo que avaliasse a medida da circunferência do membro antes e após o uso do anabolizante.

O uso do DN em cães gera ainda algumas perguntas a serem respondidas através de novas pesquisas: qual a dose ideal a ser utilizada? Doses maiores que 2mg/kg teriam efeito melhor ou aumentariam a incidência de efeitos adversos? A dose de aplicação interferiria no processo de consolidação de modo diferente ou no aparecimento de efeitos adversos?

8. CONCLUSÃO

As observações do presente estudo permitiram concluir que:

- A TTA foi valida como modelo de estudo para a osteogênese.
- O DN diminui o tempo de consolidação óssea após a realização de TTA em cães.
- O osso esponjoso não diminuiu o tempo de consolidação óssea após realização de TTA em cães.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABEDI, G.; ALIZADEH, R.; ASGHARI, A.; SEDGHANI, P. Radiographic evaluation of androgen on tibial bone defect healing in rabbit. **Pelagia Research Library**, v. 2, n. 4, p. 1315–1319, 2012.

ADELL, R. Regeneration of the periostium: an experimental study in dogs. **Scand Journal Plastic Reconstruction Surgery**, v. 8, n. 11, p. 9-177, 1974.

AITHAL, H. P.; KINJAVDEKAR, P.; AMARPAL PAWDE, A M.; SINGH, G. R.; PATTANAIAK, A K.; SETIA, H. C. Effects of Nandrolone and TGF-beta1 in growing rabbits with osteopenia induced by over-supplementation of calcium and vitamin D3. **Veterinary Research Communications**, v. 33, n. 4, p. 331– 43, 2009.

AHMAD, F.; YUNUS, S. M., ASGHAR, A.; FARUQI, N. A. Influence of anabolic steroid on tibial fracture healing in rabbits - a study on experimental model. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 7, n. 1, p. 93–96, 2013.

ALIEVI, M. M.; SCHOSSLER, J. E. W.; GUIMARÃES, L. D.; OLIVEIRA, A. N. C.; TRAESLEL, C. K.; FERREIRA, P. Implante ósseo cortical alógeno conservado em mel na reconstrução de falha óssea diafisária em fêmur de cães: avaliação clínica e radiográfica. **Ciência Rural**, v. 37, p. 450-457, 2007.

ANCHIETA, A. E. **Enxerto ósseo autógeno intra-oral na implantodontia região pré-maxila** [Monografia]. São José do Rio Preto: UNORP/UNIPÓS, 2007.

ARAÚJO, A. C.; MACHADO, I. G.; ISOLAN, T. M. P. Avaliação histológica de implantes de osso liofilizado bovino (Bio Bone laminado) em mandíbula de cão. **Revista Brasileira Cirurgia Implante**, v. 7, n. 25, p. 36-39, 2000.

BACURAU, R. F.; NAVARRO, F.; UCHIDA, M. C. **Hipertrofia-hiperplasia:fisiologia, nutrição e treinamento do crescimento muscular**. SãoPaulo: Phorte Editora, 2001.

BAPTISTA, A. D.; SORRILHA, A.; TORMES, T. A. M.; ABDOUNE, Y. A.; CROCI, A. T.; CAMARGO, O. P.; OLIVEIRA, C. R. G. C. M. Estudo histológico dos enxertos ósseos homólogos humanos. **Acta Ortopédica Brasileira**, v .11, n. 4, p. 220-224, 2003.

BARRÉRE, F.; BLITTERSWIJK, C. A. VAN; GROOT, K. DE. Bone regeneration: molecular and cellular interactions with calcium phosphate ceramics. **Internation Journal of Nanomedicine**, v. 1, n. 3, p. 317 – 332, 2006.

BELIDO, T.; JILKA, R. L.; BOYCE, B. F.; GIRASOLE, G.; BROMERYER, H.; DALRYMPLE, S. A.; MURRAY, R.; MANALOGAS, S. C. Regulation of interleukin-6, osteoclastogenesis, and bone mass by androgen. **The role of the androgen receptor. Journal of Clinical Investigation**, v. 95, n. 6, p. 2886-2895, 1995.

BERIASHVILI, G. K.; MENABDE, G. K.; CHIKHLADZE, R. T. Morphological peculiarities of consolidation of experimental mandible fractures by osteosynthesis using kollapan and retabolil. **Georgian Medical News**, v. 136, p. 105-108, 2006.

BISGARD, S. K.; BARNHART, M. D.; SHIROMA, J. T.; KENNEDY, S. C.; SCHERTEL, E. R. The effect of cancellous autograft and novel plate design on radiographic healing and postoperative complications in tibial tuberosity advancement for cranial cruciate deficient canine stifles. **Veterinary Surgery**, v. 40, n. 4, p. 402-407, 2011.

BLOONQUIST, A. D. S.; TURKEY, T. A. **Bone grafting in deformities**. In: BELL W H. Modern practice in orthognathic and reconstructive surgery. Saunders. 1992. Philadelphia. 831-853.

BOGLIOLO, L.; BRASILEIRO FILHO, G. **Bogliolo Patologia**. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2006.

BOSSE, M. J.; ROBB. G. Techniques for the reconstruction of large traumatic bony defects with massive autogenous cancellous bone graft. **Techniques in Orthopaedics**, v. 7, n. 17, p. 17-25, 1992.

BOUDRIEAU, R. J. Letter to the Editor: Bone grafting and tibial tuberosity

advancement. **Veterinary Surgery**, v. 40, p. 641-643, 2011.

BOUDRIEAU, R. J. Tibial tuberosity advancement for stabilization of the canine cranial cruciate ligament deficient stifle joint: surgical technique, early results, and complication in 101 dogs. **Veterinary Surgery**, v. 36, p. 573-586, 2007.

BREINE, U.; BRANEMARK, P. I. Reconstruction of alveolar jaw bone: an experimental and performed autologous bone graft in combination with osseointegrated implants. **Scand Plastic Reconstruction Surgery**, v. 14, p. 23-48, 1980.

BRINKER, W. O.; PIERMATTEI, D. L.; FLO, G. L. **Fractures: classification, diagnosis and treatment**. In: Handbook of Small Animal Orthopedics and Fracture Treatment. Philadelphia: WB Saunders Co, 1990. p. 3-58.

BROULÍK, P.D.; BROULÍKOVÁ, K. Raloxifen prevents bone loss in castrated male mice. **Physiological Research**, v. 56, p. 443-447, 2007.

BROWER, K. L. Anabolic steroid abuse and dependence. **Current Psychiatry Reports**, v. 4, p. 377-387, 2002.

BOYNE, P. J.; JAMES, R. A. Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone. **Journal Oral Surgery**, v. 38, n. 5, 613-616 1980.

CALLEWAERT, F.; BOONEN S.; VANDERSCHUEREN, D. Sex steroids and the male skeleton: a tale of two hormones. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, v. 21, n. 2, p. 89-95, 2010.

CARDOZO, C. P.; QIN, W.; PENG, Y.; LIU, X.; WU, Y.; PAN, J.; BAUMAN, W. A.; ZAIDI, M.; SUN, L. Nandrolone slows hindlimb bone loss in a rat model of bone loss due to denervation. **Annals of the New York Academy of Sciences**, p. 303-306, 2010.

CARVALHO. Enxerto Ósseo Autógeno: Da Biologia aos Acidentes e Transtornos Pós-Operatórios, 4o **Congresso Internacional de Osseointegração da APCD**. São Paulo: Artes Médicas, p.161-180, 2004.

CAVASSANI, M. M.; MORAES, J. R. E.; FILHO, J. G. P. Função osteoindutora de fragmentos ósseos conservados em glicerina a 98%. Estudo experimental em ratos. **Ciência Rural**, v. 31, n. 3, p. 445-448, 2001.

COOK, J. L. **Extracapsular stabilization**. In: MUIR, P. *Advances in the Canine Cranial Cruciate Ligament*. Iowa: Wiley-Blackwell, 2010, cap.24, p.163-168.

COSTA, K. J. R. **Efeito da incorporação da testosterona ao compósito de poli ácido láctico-coglicólico/policaprolactona/fosfato de cálcio bifásico na resposta biológica in vitro e in vivo**. 2014. 229f. Tese (Doutorado em Odontologia) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte. 2014.

CUNHA, T. S.; CUNHA, N. S.; MOURA, M. J. C. S.; MARCONDES, F. K. Esteróides anabólicos androgênicos e sua relação com a prática desportiva. **Revista Brasileira de Ciência Farmacêuticas**, v. 40, n. 2, p. 165-179, 2004.

CURTIS, T. A.; WARE, W. H.; BREINE, O. R.; FRANKEL, M. E. Autogenous bonegrafts for atrophic edentulous mandibles: a final report. **The Journal of Prosthetic Dentistry**, v. 57, p. 73-78, 1987.

DADO, D.; IZQUIERDO, R. Absorption of onlay bone grafts in immature rabbits: membranous versus endochondral bone and bone struts versus paste. **Ann Plastic Surgery**, v. 23, n. 1, p. 39-48, 1989.

DHEM, A.; ARS-PIRET, N.; WATERSCHOOT, M.P. The effects of nandrolone decanoate on rarefying bone tissue. **Current Medical Research and Opinion**, v. 6, n. 9, p. 606-613, 1980.

DALLE CARBONARE, L.; VALENTI, M.T.; BERTOLDO, F.; ZANATTA, M.; ZENARI, S.; REALDI, G.; LO CASCIO, V.; GIANNINI, S. Bone microarchitecture evaluated by histomorphometry. **Micron**, v. 36, n. 7-8, p. 609-616, 2005.

DAMUR, D; GUERRERO, T.; MONTAVON, P. M.; TEPIC, S. Advancement of the tibial tuberosity for the treatment of cranial cruciate stifle: short guide for the operating room. Zurich: **Clinic for Small Animal Surgery**, Vetsuisse Faculty University of Zurich, 2005. p. 1 – 6.

DANTES, B. L.; SUL, R.; PARKIN, T.; CALVO, I. Incidence of complications associated with tibial tuberosity advancement in Boxer dogs. **Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology**, v. 29, n.1, p. 39-45, 2016.

DEVRIES WJ, RUNYON CL, MARTINEZ AS, IRELAND WF: Effect of volume variations on osteogenic capabilities of autogenous cancellous bone graft in dogs. **American Journal Veterinary Research**, v. 57, p. 1501-1505, 1996.

DIAS, F. A. C. **Ruptura do ligamento cruzado cranial em canídeos: avanço da tuberosidade tibial - estudo do ângulo do *plateau* em canídeos**. 2008. Dissertação de Mestrado em Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa, Portugal, Lisboa, p. 96, 2008.

DIAS, M. I.; LOURENÇO, P.; RODRIGUES, A.; AZEVEDO, J.; VEIGAS, C.; FERREIRA, A.; CABRITA, A. S. O efeito da quantidade do enxerto de osso esponjoso autólogo utilizado na regeneração óssea num modelo experimental de osteotomia da tíbia. **Acta Médica Portuguesa**, v. 20, p. 37-46, 2007.

DOREA, H. C.; MCLAUGHLIN, R. M.; CANTWELL, H. D.; READ, R.; ARMBRUST, L.; POOL, R.; ROUSH, J. L.; BOYLE, C. Evaluation of healing in feline femoral defects filled with cancellous autograft, cancellous allograft or bioglass. **Veterinary and Comparative Orthopaedics Traumatology**, v. 18, n. 3, p. 157, 2005.

DUTRA, B. S. C.; PAGANI, M. M.; RAGNINI, M. P. Esteróides Anabolizantes: uma abordagem teórica. **Revista Da Faculdade de Educação e Meio Ambiente**, v. 3, n.2, p.21-39, 2012.

DUVAL, J. M.; BUDSBERG, S. C.; FLO, G. L.; SAMMARCO, J. L. Breed, sex, and body weight as risk factors for rupture of the cranial cruciate ligament in young dogs. **Journal American Veterinary Medicine Association**, v. 215, p. 811-814, 1999.

ETCHEPAREBORDE, S.; BRUNEL, L.; BOLLEN, G.; BALLIGAND, M. Preliminary experience of a modified Maquet technique for repair of cranial cruciate ligament

rupture in dogs. **Veterinary Comparative Orthopaedics and Traumatology**, v. 24, n. 3, p. 223–227, 2011.

FERNÁNDEZ-TRESGUERRES-HERNÁNDEZ-GIL, I.; ALOBERA-GRACIA, M. A.; DEL-CANTO-PINGARRÓN, M.; BLANCO-JEREZ, L. Physiological bases of bone regeneration II. The remodeling process. **Medicina Oral, Patología Oral Y Cirugía Bucal**, v. 11, n. 2, p. 151-157, 2006.

FIGUEIREDO, L. B. **Efeito da associação de nadrolona e metoprolol sobre o sistema muscular e reprodutivo de ratos**. 2009. Dissertação de Mestrado em Genética e Bioquímica, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, p. 96, 2009.

FREITAS, S. H.; DÓRIA, R. G. S.; MENDONÇA, F. S.; EVÊNCIO NETO, J.; CAMARGO, L. M. Aspecto radiográfico de heteroenxerto ósseo cortical fragmentado na reparação de falhas ósseas em coelhos. **Revista Brasileira Ciência Veterinária**, v. 15, n. 3, p. 107-110, 2008.

FOSSUM, T. W.; HEDLUND, C. S.; JOHNSON, A. L. 2007. **Small Animal Surgery**. (Third Edition). St. Louis, Missouri: Mosby Elsevier, 2007.

FRISOLI-JUNIOR, A. **Osteoporose no idoso e fraturas de quadril**. In: BORGES, Durval Rosa (coord). Atualização terapêutica de Prado, Ramos e Valle: diagnóstico e tratamento. São Paulo: Artes Médicas, p. 535-536, 2012.

FUSATTO, E. D. L. Efeito da nandrolona em músculo esquelético imobilizado. **Saúde em Revista**, v. 13, n. 33, p. 77–79, 2010.

GAMRADT, S. C.; LIEBERMAN, J. R.; Bone graft revision hip arthroplasty: biology and future applications. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, v. 417, p. 183-194, 2003.

GAO, W.; BOHL, C. E.; DALON, J. T. Chemistry and structural biology of androgen receptor. **Chemical Reviews**, v. 105, n. 9, p. 3352-3370, 2005.

GARTNER, L. P.; HIATT, J. T. **Tratado de Histologia em cores**. 3. Ed. Rop de Janeiro: Elsevier, 2007.

GASSEN, H. T.; MUNER FILHO, R.; SIQUEIRA, B. M.; BOHM, S. O.; SILVA JUNIOR, N. A. Reconstrução óssea de maxila atrófica utilizando enxerto de ramo mandibular. **Stomatos**, v. 14, n. 26, p. 55-63, 2008.

GENNARI, C.; AGNUSDEI, D.; GONNELI, S.; NARDI, P. Effects of nandrolone decanoate therapy on bone mass and calciu metabolism in women with established post-menopausal osteoporosis: a doubçe-blind placebo-controlled study. **Maturitas**, v. 11, p. 187–197, 1989.

GHIZONI, M. F.; BERTELLI, J. A.; GRALA, C. G.; DA SILVA, R. M. The anabolic steroid nandrolone enhances motor and sensory functional recovery in rat median nerve repair with long interpositional nerve grafts. **Neurorehabilitation and Neural Repair**, v. 27, n. 3, p. 269- 276, 2013.

GIANNOUDIS, P.; PSARAKIS, S.; KONTAKIS, G. Can we accelerate fracture healing? A critical analysis of the literature. **Injury**, v. 38, n. 1, p. 81–89, 2007.

GIORDANO, V.; KNACKFUSS, I.; GOMES, R.; GIORDANO M.; MENDONÇA, R.; COUTINHO, F. Influência do laser de baixa energia no processo de consolidação de fratura de tíbia. Estudo experimental em ratos. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 36, n. 5, p. 174-8, 2001.

GRAY, J. C.; ELVES, M. W. Early osteogenesis in compact bonegrafts: a quantitative study of contributions of the different graft cells. **Calcified Tissue International**. v. 29, n. 3, p. 225-37, 1979.

GUERRERO, T. G.; MAKARA, M. A.; KATIOFSKY, K.; FLUCKIGER, M. A.; MORGAN, J. P.; HAESSIG, M.; MONTAVON, P. M. Comparison of healing of the osteotomy gap after tibial tuberosity advancement with and without use of an autogenous cancellous bone graft. **Veterinary Surgery**, v. 40, n. 1, p. 27-33, 2011.

GRIFFON, D. Fracture healong. In: JOHNSON A. J.; HOULTON, J. E. F.; VANNINI, R. **AO principles of fracture management in the dog and cat**. Davos: AO

Publishing, 2005. P. 73-97.

HEDSTRÖM, M.; SJÖBERG, K.; BROJÖ, E.; ASTROM, K.; SJÖBERG, H.; DALEN, N. Positive effects of anabolic steroid, vitamin D and calcium on muscle mass, bone mineral density and clinical function after a hip fracture. A randomised study of 63 women. **Journal of Bone and Joint Surgery**, v. 84, n. 4, p. 497-503, 2002.

HEIPLE, K. G.; GOLDBERG, V. M.; POWELL, A. E.; BOS, G. D.; ZIKA, J. M. Biology of cancellous bone grafts. **Clinics Orthopedic of North American**, v. 18, n. 2, p. 179-85, 1987.

HOFBAUER, L. C.; KHOSLA, S. Androgen effects on bone metabolism: recent progress and controversies. **European Journal of Endocrinology**, v. 140, n. 4, p. 271-286, 1999.

HOFFMANN, D. E.; MILLER, J. M.; OBER, C. P.; LANZ, O. I.; MARTIN, R. A.; SHIRES, P. K. Tibial tuberosity advancement in 65 canine stifles. **Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology**, v. 29, n. 4, p. 219-227, 2006.

IAMAGUTI, P.; INEO, A. P.; DEL CARLO, R. J.; MUNIZ, L. M.; MAMPRIM, M. J.; DAL PAI V. Uso de auto-enxerto ósseo esponjoso na reparação do rádio. Estudo experimental em coelhos. **Veterinária e Zootecnia**, v. 7, p. 49-61, 1995.

IBANEZ, J. F.; SILVA, T. S.; PONTES, D. R. Uso de decanoato de nandrolona (Deca-durabolinR) como estimulante da proliferação óssea em cães com consolidação retardada. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 40, p. 229-230, 2003.

IGLÉSIAS, L. V. **Comparação entre técnicas cirúrgicas para a correcção da ruptura do ligamento cruzado cranial em canídeos**. 2009, p. 117. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa, Lisboa, 2009.

KALFAS, I. H. Principles of bone healing. **Neurosurgical Focus**, v. 10, n. 4, p. 1-4, 2001.

KALIL, M. V.; CRUZ, L. M. M.; NASCIMENTO, A. G. S.; GRAÇA, N. J. F. Enxerto

ósseo particulado aplicado à implantodontia. **Revista Fluminense de Odontologia**, v. 2, n. 38, p. 33-38, 2012.

KAPLANSKIÄ, A. S.; DURNOVA, G. N. Role of insufficient hormone production in development of osteopenia in consequence of physical loads deficiency. **Aviakosmicheskaya Ekologicheskaya Meditsina**, v. 41, n. 6, p. 13-7, 2007.

KASPERK, C. H.; WAKLEY, G. K.; HIERL, T.; ZIEGLER, R. Gonadal and adrenal androgens are potent regulators of human bone cell metabolism in vitro. *Journal of Bone and Mineral Research*. **The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research**, v. 12, n. 3, p. 464–471, 1997.

KERAMARIS, N. C.; CALORI, G. M.; NIKOLAOU, V. S.; SCHEMITSCH, E. H.; GIANNOUDIS, P. V.). Fracture vascularity and bone healing: a systematic review of the role of VEGF. **Injury**, v. 39, n.2, p. 45–57, 2008.

KESSLER, P.; THORWARTH, M.; BLOCH-BIRKHOLZ, A.; NKENKE, E.; NEUKAM, F. W. Harvesting of bone from the iliac crest – comparison of the anterior and posterior sites. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. p. 43, p. 51-56, 2005.

KIM, S. E.; POZZI, A.; KOWALESKI, M. P.; LEWIS, D. D. Tibial osteotomies for cranial cruciate ligament insufficient in dogs. **Veterinary Surgery**, v. 37, n. 2, p. 111-125, 2008.

KICMAN, A. T. Pharmacology of anabolic steroids. *British Journal of Pharmacology*, v. 154, n. 3, p. 502-21, 2008.

KOLAR, P.; SCHMIDT-BLEEK, K. P. H, D.; SCHELL, H.; GABER, T.; TOBEN, D.; SCHMIDMAIER, G.; PERKA, C.; BUTTGEREIT, F.; DUDA, G. N. The Early Fracture Hematoma and Its Potential Role in Fracture Healing. **Tissue Engineering: Part B**, v.16, n. 4, p. 427–434, 2010.

KUABARA, M.; VASCONCELOS, L.; CARVALHO, P. Técnicas cirúrgicas para obtenção de enxerto ósseo autógeno. **Revista Universidade metodista de Piracicaba**, v. 12, n. 1-2, p. 44-51, 2000.

KOUSTENI, S.; ALMEIDA, M.; HAN, L.; BELLIDO, T.; JILKA, R. L.; MANOLAGAS S. C. Induction of osteoblastic differentiation by selective activation of kinase-mediated actions of estrogen receptor. **Molecular Cellular Biology**, v. 27, n. 4, p. 1516-1530, 2007.

KOVELAS, D.; POURZITAKI, C.; PAPAISIS, G.; DAGKLIS, T.; DIMOU, K.; KRAUS, M. M. Nandrolone abuse decreases anxiety and impairs in rats via central androgenic receptors. **International Journal Neuropsychopharmacol**, v. 11, n. 7, p. 925-934, 2008.

KUHN, C. M. Anabolic steroids. **Recent Progress in Hormone Research**, v. 57, p. 411–434, 2002.

LAFEVER, S.; MILLER, N. A.; STUBBS, W. P.; TAYLOR, R. A.; BOUDRIEAU, R. J. Tibial tuberosity advancement for stabilization of the canine cranial cruciate ligament deficient stifle joint: surgical technique, early results, and complication in 101 dogs. **Veterinary Surgery**, v. 36, n. 6, p. 573-586, 2007.

LANDE, R. G.; WORTH, A. J.; GUERRERO, T. G.; OWEN, M. C.; HARTMAN, A. Comparison between a novel bovine xenoinplant and autogenous cancellous bone graft in tibial tuberosity advancement. **Veterinary Surgery**, v. 41, n. 5, p. 559-567, 2012.

LEMOS, M. P.; NAKAOKA, V. Y. E. S.; KASHIWABARA, T. G. B. Osteoporose no idoso e fraturas de quadril. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 4, n. 3, p. 45-48, 2013.

LIEBERHERR, M.; GROSSE, B. Androgens increase intracellular calcium concentration and inositol 1,4,5-triphosphate and diacylglycerol formation via a pertussis toxin-sensitive g-protein. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 269, n. 10, p. 7217-7223, 1996.

LINDSEY, R. W.; PROBE, R.; MICLAU, T.; ALEXANDER, J. W.; PERREN S. M. The effects of antibiotic-impregnated autogenic cancellous bone graft on bone healing. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, v. 291, p. 303-312, 1993.

MARTIN, R. A. (2006). Advancement of the tibial tuberosity for the treatment of cranial cruciate deficient canine stifle. **Abstracts of the 1st WOVC Keystone**, 2006.

MOTA, F. D. C.; REBELLATO, K. R.; MORAES, A. C.; OKUBO, R.; BELO, M. A. A.; EURIDES, D. Análise das propriedades mecânicas da tibia de ratos submetida à osteotomia por escareação e tratada com decanoato de nandrolona. **Jornal Brasileiro de Ciência Animal**, v. 3, n. 6, p. 57–59, 2010.

MOTTA, V. T. Metabolismo Mineral e Ósseo. In:_____ **Bioquímica Clínica pra o laboratório: Princípios e interpretações**, v. 5 , p. 143–166, 2009.

NEVES, J. B. **Implantodontia oral. Otimização da Estética. Uma abordagem dos tecidos moles e duro**. Belo Horizonte: Rona, 2001. Cap: Enxertos ósseos, p. 181-192.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Tecido ósseo. In:_____ **Histologia Básica**. 11^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koongan, 2008. p. 135–152.

MARTINEZ, S. A; MILLIS, D. L. **Bone grafts**. In: SLATTER, D. Textbook of Small Animal Surgery. 3.ed. Philadelphia: Saunders, p. 1875-1891, 2003.

MELLONI, R. H. JR.; CONNOR, D. F.; XUAN HANG, P. T.; HARRISON, R. J.; FRRIS, C. F. Anabolic-androgenic steroid exposure during adolescence and aggressive behavior in Golden hamsters. **Physiology and Behavior**, v. 61, p. 359-364, 1997.

MOHAN, S.; BAYLINK, D. J. **Bone growth factors**. Clinical Orthopaedics, Philadelphia, v. 263, p. 30-48, 1991.loure

NOTELOVITZ, M. Androgen effects on bone and muscle. **Fertility and Sterility**, v. 77, n. 4, p. 34-41, 2002.

OLIVEIRA, R. C.; SICCA A. C. M.; SILVA, T. L. Efeito da temperature de desproteinização no prepare de osso cortical bovino microgranular : avaliação microscópica e bioquímica da resposta celular em subcutâneo de ratos. **Revista da Faculdade de Odontologia de Bauru**, v. 7, p. 85-93, 1999.

OLIVEIRA, A. C. P.; COLLARES, M. V. M.; GALIA, C. R.; EDELWEISS, M. I.; PINTO, R. A.; KEIBEL, L. Comparação entre enxerto ósseo autólogo, homólogo congelado e homólogo liofilizado em modelo experimental de cranioplastia. **Revista Sociedade Brasileira de Cirurgia Craniomaxilofacial**, v. 10, n. 4, p. 140-146, 2007.

PALERMO-NETO, J. **Anabolizantes**. In: SPINOSA, H. S., GÓRNIK, S.L., BERNARDI, M.M. Farmacologia aplicada a medicina veterinária. 3a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p. 528

PARDI, A. C. R. **Ação da nandrolona no padrão energético do músculo esquelético imobilizado: Estudo em ratos**. 2010. Dissertação (Mestrado em Fisioterapia) - Faculdade de ciências da saúde, Universidade Metodista de Piracicaba, Piracicaba, 2010.

PASSERI, M.; PEDRAZZONI, M.; PIOLI, G.; BUTTURINI, L.; RUYS, A. H.; CORTENRAAD, M. G. Effects of nandrolone decanoate on bone mass in established osteoporosis. **Maturitas**, v. 17, n. 3, p. 211–219, 1993.

PÉREZ-SÁNCHEZ, M. J. et al. Biomaterials for bone regeneration. **Medicina oral, patología oral y cirugía bucal**, v. 15, n. 3, p. 517-22, 2010.

PIERMATTEI; DONALD L.; FLO GRETCHEN, L. **Manual de ortopedia e tratamento das fraturas dos pequenos animais**. 3ed. São Paulo: Manole, 1999.

PHILLIPS, A. M. Overview of the fracture healing cascade. **Injury**, v. 36, n. 3, p. 5–7, 2005.

PIOVESAN, R. F.; FERNANDES, K. P. S.; ALVES, A. N.; TEIXEIRA, V. P.; SILVA JUNIOR, J. A.; MARTINS, M. D.; BUSSADOR, I. S. K.; ALBERTINI, R.; MESQUITA-FERRARI, R. A. Effect of nandrolone decanoate on skeletal muscle repair. **International Journal of Sports Medicine**, v. 34, n. 1, p. 87-92, 2013.

ROSSBACH, U. L.; STEENSLAND, P.; NYBERG, F.; LE GREVÉS, P. Nandrolone-induced hippocamp phosphorylation of NMDA receptor subunits and ERKs.

Biochemical Biophysical Resrarch Communications, v. 357, n. 4, p. 1028-1033, 2007.

ROZEN, N.; LEWINSON, D.; BICK, T.; MERETYK, S.; SOUDRY, M. Role of bone regeneration and turnover modulators in control of fracture. **Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression**, v. 17, n. 3, p. 197–213, 2007.

SANADA, J. T.; RODRIGUES, J. G. R.; CANOVA, G. C.; CESTARI, T. M.; TAGA, E. M.; TAGA, R.; BUZALAF, M. A. R.; GRANJEIRO, J. M. Análise histológica, radiográfica e do perfil de imunoglobulinas após implantação de enxerto de osso esponjoso bovino desmineralizado em bloco em músculo de ratos. **Journal of Applied Oral Sciece** ,v. 11,n. 3, p. 209-215, 2003.

SARAIVA, G. L.; CASTRO-LAZARETTI, M. Marcadores Bioquímicos da Remodelação óssea na Prática Clínica. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia Metabologia**, v. 46, n.1, p. 72-78, 2002.

SARANTEAS, T.; MOUROUZIS, C.; MEZITIS, M.; TESSEROMATIS, C.; SPYRAKI, C. Interaction between nandrolone decanoate and calcitonin in bone formation markers (osteocalcin and bone specific alkaline phosphatase) and IGF-I in rats. **Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions**, v. 2, n. 2, p. 167–170, 2001.

SCHALCH, T. D.; FERRARI, R. A. M.; SOUZA, N. H. C.; ALBARELLO, P. M.; FRANÇA, C. M.; BUSSADORI, S. K.; MARTINS, M. D.; FERNANDES, K. P. S. Effect of steroid nandrolone decanoate on osteoblast- like cells. **Medica Science and Technology**, v. 54, p. 107–111, 2013.

SCHINDELER, A.; MCDONALD, M. M.; BOKKO, P. *et al.* Bone remodeling during fracture repair: The cellular picture. *Semin. Cell & Develop. Biol.*, v. 19, p. 459-466, 2008.

SENOS R. **Uso de decanoato de nandrolona na não-união de fratura induzida em fêmur de rato: aspectos morfológicos**. 2014. 88 f. Dissertação (Doutorado em Medicina Veterinária), Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

SHAHIDI N. T. A review of the chemistry, biological action, and clinical applications of anabolic-androgenic steroids. **Clin Therapeutics**, v. 23, p. 1355-1390, 2001.

SILVA, W. G. E.; MUZZI, L. A. L.; REIS, I. A.; SAMPAIO, G. R.; MUZZI, R. A. L.; MELO, D. G. Fraturas ósseas em cães e gatos: estudo retrospectivo. In: **XVI congresso de pós-graduação da UFLA**. 2007. Lavras: Universidade Federal de Lavras, 2007, p. 1–6.

SILVEIRA, F. R. **Comparação da utilização exclusiva de osso esponjoso autólogo com a utilização mista de osso esponjoso autólogo e fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF) na cicatrização do espaço criado pela osteotomia realizada na técnica de tibial tuberosity advancement (TTA)**. 2014. p. x. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Universidade de Medicina Veterinária, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2013.

SINNESAE, M.; CLAESSENS F.; LAURENT M.; DUBOIS, V.; BOONEN, S.; DEBOEL, L.; VANDERSCHUEREN, D.. Androgen receptor (AR) in osteocytes is important for the maintenance of male skeletal integrity: evidence from targeted AR disruption in mouse osteocytes. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 27, n. 12, p. 2535-43, 2012.

SMITH, B. Viewpoints in surgery cruciate ligament rupture, extracapsular stabilization. **Australian Veterinary Journal**, v. 78, n. 6, p. 382-383, 2000.

SOARES, M. C. R. ABREU, I. C.; ASSENÇO, F.; BORGES, M. O. R. Decanoato de nandrolona aumenta a parede ventricular esquerda, mas atenua o aumento da cabidade provocada pelo treinamento de natação em ratos. **Revista Brasileira Médica Esportiva**, v. 17, n. 6, p. 420-424, 2011.

TAKAHASHI, M.; TATSUGI, T.; KOHNO, T. Endocrinological and pathological effects on anabolic-androgenic steroid in male rats. **Endocrine Journal**, v. 51, n. 4, p. 425-434, 2004.

TAVARES, F. A. G.; SUFFREDINI, T. S.; OLIVEIRA, C. E. S.; BIAGINI, A. P.;

OLIVEIRA, N. M. L. Atuação dos esteróides anabolizantes na regeneração músculo-esquelética. **Arquivo de Ciência e Saúde**, v. 15, n. 3, p. 145-149, 2008.

TENGSTRAND, B.; CEDERHOLM, T.; SÖDERQVIST, A.; TIDERMARK, J. Effects of protein-rich supplementation and nandrolone on bone tissue after a hip fracture. **Clinical Nutrition**, v. 26, n. 4, p. 460–465, 2007.

TSIRIDIS, E.; UPADHYAY, N.; GIANNOUDIS, P. Molecular aspects of fracture healing: which are the important molecules? **Injury**, v. 38, n. 1, p.11–25, 2007.

TIDERMARK, J.; PONZER, S.; CARLSSON, P. Effects of protein-rich supplementation and nandrolone in lean elderly women with femoral neck fractures. **Clinical Nutrition**, v. 23, p. 587-96, 2004.

TZAPHLIDOU, M. The role of collagen in bone structure: an image processing approach. **Micron**, v. 36, n.6-7, p. 593-601, 2005.

VANDENPUT, L.; SWINNEN, J. V.; BOONEN, S.; VAN HERCK, E.; ENBER, R. G.; BOUILLON, R.; VANDERSCHUEREN, D. Role of the androgen receptor in skeletal homeostasis: the androgen-resistant testicular feminized male mouse model. **Journal Bone Mineral Research**, v. 19, n. 9, p. 1462-1470, 2004.

VANDERSCHUEREN, D.; VANDENPUT, L.; BOONEN, S.; LINDBERG, M. K.; BOUILLON, R.; OHLSSON, C. Androgens and bone. **Endocrine Reviews**, v. 25, n. 3, p. 389-425, 2004.

VASSEUS, P. B. **Articulação do joelho**. In: SLATTER, D. (Ed.), Manual de cirurgia de pequenos animais. Manole, São Paulo, p. 2090-2116, 2007.

VELLOSO, G. R. Fraturas: origens e tratamentos. **Universidade Ciência e Saúde**, v. 3, p. 297-301, 2005.

ZAMARIAN, T. P. **Avaliação do processo de reparo em falhas ósseas induzidas em tibias de coelhos tratados com decanoato de nandrolona**. 2014, p. 61. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Universidade de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Paraná, Palotina, 2014.

ZAMBUZZI, W. F.; OLIVEIRA, R. C.; CESTARI, T. M.; BUZALAF, M. A.; TAGA, R. Reação tecidual e perfil de fosfatases após o implante de matriz óssea desmineralizada xenogênica em músculo de ratos. **Ciência de Odontologia Brasileira**, v. 8, n. 2, p. 90-98, 2005.

ZIJDERVELD, S. A.; ZERBO, I. R.; VAN DEN BERGH, J. P. A.; SCHULTEN, E. A. J. M.; BRUGGENKATE, C. M. T. . Maxillary sinus floor augmentation using a B-Tricalcium Phosphate (Cerasorb) alone compared to autogenous bone grafts. **Internation Journal of Oral & Maxillofacial Implants**, v. 20, n. 3, p. 432-440, 2005.

WHITEHAIR, J. G.; VASSEUR, P. B.; WILLITS, N. H. Epidemiology of cranial cruciate ligament rupture in dogs. **Journal American Veterinary Medicine Association**, v. 203, p. 1016-1019, 1993.

YOUNGER, E. M.; CHAPMAN, M. W. Morbidity at bone graft donor sites. **Journal Orthopedic Trauma**, v. 3, p. 192-195, 1989.

YUN, S.; LIM, J. H.; RAHMAN, M. M.; BYEON, Y., KIM, W. H.; KWEON, O. K. Effect of Nandrolone Decanoate on Disuse Muscle Atrophy an Bone Healing in Dogs. **Journal of Veterinary Clinics**, v. 22, n. 4, p. 336–341, 2005.

ANEXOS

Trabalhos publicados durante o mestrado:

- MARQUES, D. R. C.; IBAÑEZ, J. F.; NOMURA, R. Principais osteotomias para o tratamento da ruptura do ligamento cruzado cranial em cães – revisão de literatura. **Arq. Ciênc. Vet. Zool. UNIPAR**, Umuarama, v. 17, n. 4, p. 253-260, out./dez. 2014.
- MARQUES, D. C. R.; IBAÑEZ, J. F. Maquet and TTA technique combination for the treatment of cranial cruciate ligament rupture in dog. **Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology**, v. 29, n. 1, p. 94-97, 2016.
- MARQUES, D. R. C.; IBAÑEZ, J. F.; GOVONI, V. M.; MONTEIRO, J. F.; HESPANHA, A. C.; MORREIRA-JUNIOR, E. A. Técnica de Maquet para tratamento da ruptura do ligamento cruzado cranial em cães: relato de 2 casos. In: **36 Congresso Brasileiro da Anclivepa, 2015, Porto Seguro**.
- MARQUES, D. R. C.; IBAÑEZ, J. F.; FREITAS, I. B.; MONTEIRO, J. F.; HESPANHA, A. C.; BECKER, A.; EGGERY, M. Associação da Técnica de Maquet e TTA para correção da ruptura do ligamento cruzado cranial em cães – Relato de 2 casos. In: **Congresso Paulista de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais, 2015, São Paulo**.
- MARQUES, D. R. C.; IBANEZ, J. F.; MONTEIRO, J. F.; HESPANHA, A. C.; BECKER, A.; EGGERT, M. Complicação no uso da técnica de Maquet em cães. Relato de dois casos. In: **Congresso Paulista de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais, 2015, São Paulo**. Complicação no uso da técnica de Maquet em cães. Relato de dois casos, 2015.
- MARQUES, D. R. C.; IBANEZ, J. F.; MONTEIRO, J. F.; HESPANHA, A. C.; BECKER, A.; EGGERT, M. Utilização de decanoato de nandrolona para acelerar a consolidação óssea após realização da técnica de Maquet. Relato de Caso. In: **Congresso Paulista de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais, 2015, São Paulo**.

Trabalho aceito para publicação mais ainda não publicado:

- A report of the Maquet procedure for the management of cranial cruciate ligament rupture in a dog – a case report. **Revista Semina**.

Trabalhos em avaliação com possibilidade de publicação:

- Relato de complicação no uso da técnica de Maquet, para tratamento da ruptura do ligamento cruzado cranial em cães. **Revista de Ciência Veterinária e Zoologia da UNIPAR.**
- Comparação entre o método visual e o ROI-Osirik para avaliação da consolidação óssea em cães após procedimento de TTA. **Revista de Ciência Veterinária e Zoologia da UNIPAR.**
- Cerclage wire and locking plate in cats with tibial fracture. **Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology.**