

<https://doi.org/10.31533/pubvet.v18n01e1528>

Uso de bedinvetmab para controle de dor crônica em cão com osteoartrite: Relato de caso

Larissa Miziara Sousa dos Santos^{1*}, Fernanda Viana Mergulhão²

¹Médica Veterinária Discente do curso de Especialização em Anestesiologia Veterinária pela Associação Nacional de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais (Anclivepa), São Paulo, Brasil.

²Médica Veterinária, Docente do Curso de Medicina Veterinária da Faculdade UPIS, Brasília, Brasil.

*Autor para correspondência, e-mail: larissamiziara.anest@gmail.com

Resumo. A osteoartrite é a afecção articular mais comumente conhecida nos cães. Atualmente, sua difícil classificação e controle de dor vem sendo alvo de estudo e teste de fármacos que permitam melhorar a qualidade de vida dos pacientes. O presente estudo teve como objetivo avaliar o uso de um anticorpo monoclonal canino para manejo da dor da osteoartrite utilizando da escala aprovada por diretrizes de dor como método avaliativo respondido pelo próprio tutor, bem como sua resposta durante um mês de tratamento. Apresentando uma terapêutica mais prática e bem aceita por tutores e com menores efeitos colaterais, comparado ao uso de anti-inflamatórios.

Palavras chave: Bedinvetmab, dor, osteoartrite

Use of bedinvetmab for chronic pain control in a dog with osteoarthritis: Case report

Abstract. Osteoarthritis is currently the most commonly known joint condition in dogs. Its challenging classification and pain control have been the focus of studies and drug testing aimed at improving the quality of life for patients. This study aimed to evaluate the use of a canine monoclonal antibody for managing osteoarthritis pain, utilizing the pain guideline-approved scale as an evaluative method answered by the owner. Additionally, we sought to observe the response over one month of treatment. It presents a more practical therapeutic approach, well-received by owners, with fewer side effects compared to the use of anti-inflammatories.

Keywords: Bedinvetmab, pain, osteoarthritis

Introdução

A osteoartrite (OA) canina é uma síndrome degenerativa progressiva e irreversível caracterizada por inflamação gradativa sinovial, formação de osteófitos, perda cartilaginosa, alterações no osso subcondral ([Lamounier et al., 2023](#)). Esta doença está associada clinicamente à dor crônica, incapacidade progressiva, rigidez e tumidez articular. Afetando diretamente a qualidade de vida (QV) dos pacientes ([Corral et al., 2021](#); [Johnston, 1997](#); [Payne-Johnson et al., 2015](#); [Robertson-Plouch et al., 2019](#)).

Atualmente não há nenhum medicamento com eficácia comprovada para o tratamento da(s) causa(s) ou a reversão da OA ([Corral et al., 2021](#); [Payne-Johnson et al., 2015](#)). Portanto, até o momento as terapias propostas com utilização de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), fisioterapias, anticorpos monoclonais e suplementação dietética, por exemplo, visam a melhora da QV, diminuir a

dor e a progressão da doença ([Corral et al., 2021](#); [Fritsch et al., 2010](#); [Krautmann et al., 2021](#); [Lascelles et al., 2015](#); [Payne-Johnson et al., 2015](#)).

O uso de anticorpo monoclonal canino (mAb) anti fator de crescimento nervoso (NGF) está em crescente estudo como uma nova alternativa terapêutica mediando nocicepção em adultos com poucos efeitos colaterais em comparação aos AINEs, que hoje são a base da terapia medicamentosa da OA, porém podem ter seu uso limitado devido a efeitos gastrointestinais amplamente conhecidos principalmente os não seletivos para ciclo-oxigenase-2 (COX-2) ([Corral et al., 2021](#); [Krautmann et al., 2021](#); [Lascelles et al., 2015](#); [Robertson-Plouch et al., 2019](#)).

Este trabalho objetiva apresentar a resposta da utilização de um mAb em um paciente canino com osteoartrite, empregando como avaliação o Índice de Osteoartrite em Cães de Liverpool (LOAD).

Material e métodos

Um cão macho, da raça Fila Brasileiro, com cerca de nove anos de idade, pesando 56,5 kg, foi admitido no Hospital Veterinário Público de Brasília (HVEP — DF), no dia 13/09/2023, com queixa de dificuldade para se levantar, após tempo prolongado de descanso em decúbito. Início de sinais foram observados há dois anos com dificuldades em deambulação. Durante o exame físico, observou-se que em estação, o animal apoiava maior carga em membro pélvico direito, deambulava com hiperextensão das articulações tibiotársicas e não flexionava totalmente os joelhos. Apresentava, ainda, propriocepção e reflexos de retiradas normais à palpação, além de crepitação em ambos os joelhos e a ruptura de ligamento cruzado cranial com clique meniscal em joelho direito. Não houve queixa de dor por parte do animal durante toda a palpação.

O paciente é acompanhado por cardiologista e faz uso de pimobendan para tratamento de insuficiência cardíaca, na dose de 14 mg, duas vezes ao dia (BID), estava também em acompanhamento com ortopedista, o qual prescreveu gabapentina na dose de 7 mg/kg, BID, que não era administrado de forma correta devido a dificuldades relatadas ao fornecer o comprimido. O tutor apresentou hemograma e bioquímicos realizados dia 14/08/2023, todos dentro da normalidade e radiografias ([Figura 1](#)) de coluna lombossacral, coxal e articulações femorotibiopatelares esquerda e direita, realizado dia 15/08/2023 no HVEP-DF.

Após anamnese, avaliação física e radiográfica do paciente, optou-se por instituir o uso de bedinvetmab no tratamento da dor crônica da OA visando a melhora da qualidade de vida e diminuição de dor. Logo antes da aplicação, o tutor respondeu ao questionário de osteoartrite em cães de Liverpool (LOAD), uma escala que vai de 0 a 52 conforme as respostas, obtendo 30 pontos que denota grau grave da doença.

Foi realizada antisepsia local da região coxal com uso de álcool 70% para aplicação de bedinvetmab, anticorpo monoclonal canino (mAb), em formulação pronta para administração, em frasco para injetáveis de 1 mL de uso único, com 30 mg de princípio ativo por via subcutânea em região coxal. O tutor foi orientado a respeito da possível reação transiente no local de aplicação. Foi orientado ainda a relatar qualquer mudança abrupta em comportamento ou sinal de dor durante o tratamento.

Dia 29/10/2023 o paciente foi submetido a nova aplicação de bedinvetmab na mesma dosagem anterior, conforme bula. Um novo questionário LOAD foi entregue ao tutor para ser respondido, com resultado de 23 pontos que denota grau grave ainda. No entanto, com melhora em relação à pontuação anterior. Além disso, foi perguntado a respeito de quaisquer mudanças referente ao comportamento do animal. Segundo o tutor, dessa vez o animal apresentava-se com mais disposição e por vezes trotava, o que já não fazia há bastante tempo mesmo com o uso da gabapentina. O tutor foi orientado a repetir a radiografia após seis meses do uso do mAb, continuar o tratamento para dor, acompanhamento com ortopedista e incluir o uso de ácido graxo ômega-3 na dose de 1.500 mg (DHA — 450 mg, EPA — 600 mg) BID até novas recomendações. Não se fez necessário qualquer resgate analgésico durante o estudo.

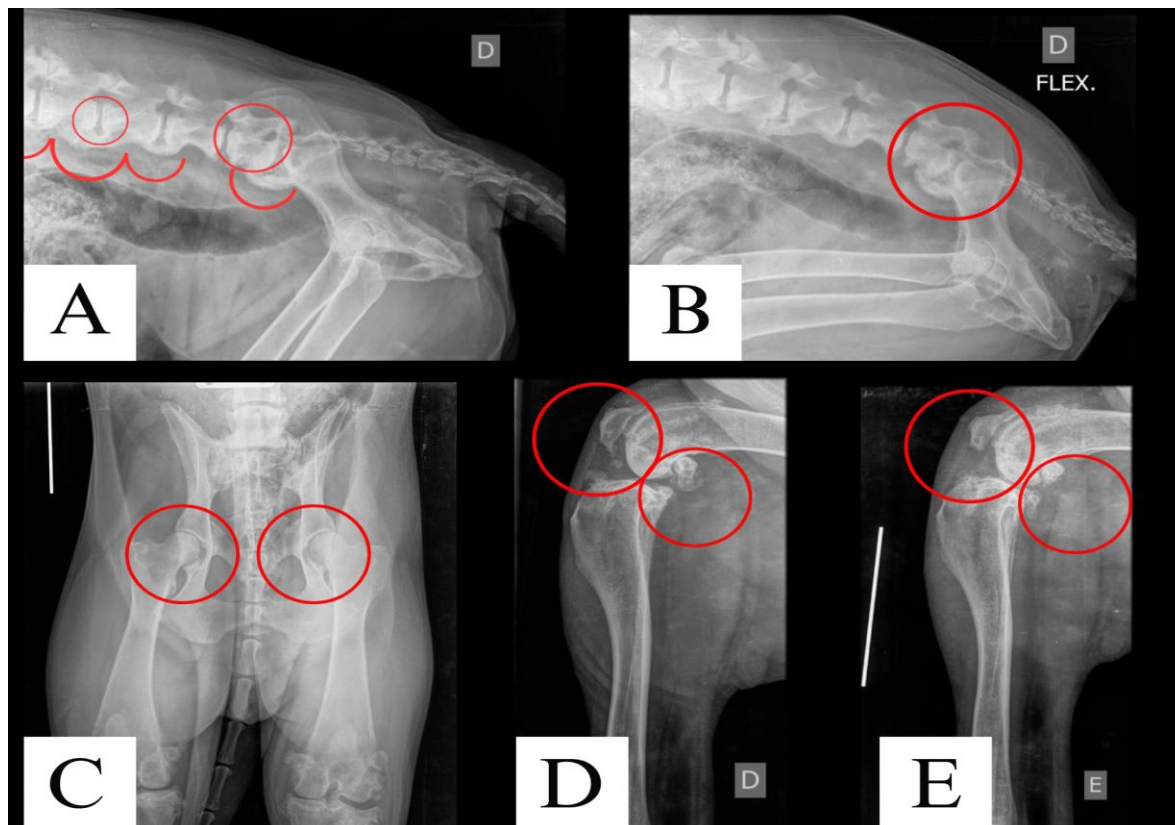


Figura 1. A - Radiografia de coluna lombossacra evidenciando presença de espondilose ventral anquilosante entre L7-S1; espondiloses ventrais deformantes entre L4 - L5, L5 - L6, L6 - L7 e redução de espaço intervertebral entre L4 - L5; B - Radiografia de coluna lombossacra evidenciando desvio ventral de sacro em relação a lombar, discreto desvio dorsal de S1 em relação a L7; irregularidade da região ventral do corpo vertebral de L7; C - Radiografia pélvica evidenciando articulação coxofemoral; D - Radiografia de joelho direito evidenciando osteófitos periarticulares; aumento da radiopacidade intra articular; esclerose de osso subcondral; osteófito caudal em patela; E - Radiografia de joelho esquerdo evidenciando osteófitos periarticulares; aumento da radiopacidade intra articular; esclerose de osso subcondral; osteófito caudal em patela. **Fonte:** Radiologia ANCLIVEPA - DF. – 2023

Resultados e discussão

A AO, conhecida também como osteoartrose ou doença articular degenerativa (DAD) ([Lamounier et al., 2023](#)), é uma doença crônica dolorosa comum em cães com manejo desafiador para o veterinário, além de muitas vezes frustrante e dispendioso ao tutor ([Johnson et al., 2020](#)). Embora não claros os mecanismos que levam a condição de OA, sabe-se que há fatores de risco associados como obesidade, sexo, trauma articular e o envelhecimento ([Xie et al., 2019](#)). A estimativa é de que 20% dos cães com mais de um ano apresentem a doença e conforme o aumento da idade, maior a prevalência ([Johnston, 1997](#); [Robertson-Plouch et al., 2019](#)).

A OA primária ou idiopática é considerada a maior causa de patologia de joelho em cães idosos (entre 8 e 13 anos), machos e de grande porte ([Mele, 2007](#)). No paciente estudado, podemos observar importantes alterações articulares em joelhos esquerdo e direito acompanhado de fatores de risco como citados pelo autor. O animal possui também alterações em coluna lombossacral que podem ser, da mesma forma, consideradas causas para sua condição de dor, fraqueza pélvica e claudicação ([Fernandes, 2013](#)).

De acordo com a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), a dor é definida como uma percepção sensorial e emocional impertinente, relacionada a prejuízos teciduais reais ou mesmo potenciais ([Mitoma et al., 2016](#)). No caso do paciente citado, a dor é neuropática produzida por lesão ao tecido nervoso de forma crônica, definida por alodinia mecânica e devido ao clima frio, dor espontânea, hiperalgesia e sensação de formigamento. A utilização de gabapentina é um dos fármacos adjuvantes utilizados com sucesso em tratamentos para dor crônica na medicina veterinária ([Kaminishi & Hirano, 2017](#); [Sontag et al., 2017](#)). A mesma foi interrompida no paciente para uso mAb devido à dificuldade de administração que o tutor enfrentava.

Outra classe de fármacos muito utilizada para o tratamento da inflamação e consequentemente da dor da OA são os AINEs, que pode representar uma melhora significativa no quadro do paciente quando empregados a terapia, no entanto, a quantidade de efeitos adversos associados ao seu uso são fatores preocupantes, fatores esses não só relacionados ao trato gastrointestinal, como já citado, mas também o sistema renal e hepatotoxicidade são motivos de receio relacionados a seu uso ([Johnson et al., 2020](#); [Krautmann et al., 2021](#); [Lomas & Grauer, 2015](#)).

Pensando nesses fatores, a terapêutica instituída no tratamento de dor crônica por OA no paciente foi pensado devido à sua idade avançada, o que de acordo com [Lomas et al. \(2015\)](#) já é considerado um fator para predisposição ao uso de AINEs devido a doenças concomitantes, além do uso de outros medicamentos para tratamentos de outras patologias crônicas ([Corral et al., 2021](#)), incluindo ainda a baixa adesão a terapias orais diárias a longo prazo por tutores ([Payne-Johnson et al., 2015](#)), sendo o último, uma queixa apresentada pelo tutor.

A fisiopatologia da dor na OA está intrinsecamente ligada ao NFG, que possui importante papel na sinalização da dor através do receptor de tropomiosina quinase A (TrkA). Níveis de fator de crescimento nervoso (NGF) estão aumentados em animais de estudo de dor crônica, bem como a inibição de NGF em animais com OA está associada à analgesia em animais de estudo ([Schmelz et al., 2019](#)). O bedinvetmab age ligando-se ao NGF impedindo sua comunicação com seu receptor TrkA cessando a sinalização entre NGF e TrkA resultando na redução de retorno hiperalgésico ([Corral et al., 2021](#)), e simboliza um importante progresso no tratamento da dor da OA na medicina veterinária desde o apontamento do primeiro AINE, há 25 anos ([Michels et al., 2023](#)).

O paciente citado não apresentava dor à palpação, mas demonstrava dor por pressão ao tentar se levantar quando em decúbito, como citado por [Schmelz et al. \(2019\)](#), para os quais é uma sensibilização periférica devido à excitabilidade mecânica de nociceptores.

O protocolo escolhido para avaliar não só a eficácia do mAb como também o avanço da doença no paciente foi o *Canine OsteoArthritis Staging Toll* (COAST), criado por especialistas de nove países incluindo ortopedistas, anestesiológicos e paliativistas de pequenos animais para contribuir a respeito do reconhecimento do grau da patologia e guiar o tratamento do paciente utilizando métodos avaliativos tanto do veterinário quanto do próprio tutor através de questionários (LOAD e/ou Índice de dor crônica de Helsinque) que abordam qualidade de vida, mobilidade animal, estilo de vida e avaliação de dor com posterior ponderação do médico veterinário que interpretará as pontuações conforme o grau, podendo ser classificado em leve, moderado, grave e extremo ([Lamounier et al., 2023](#); [Walton et al., 2013](#)). Antes de se iniciar a terapêutica com bedinvetmab obtendo 30 pontos em LOAD, o paciente foi classificado em estado grave, o que o levava a condição dolorosa e pouco ativa. Após 30 dias da primeira aplicação, um novo LOAD foi feito obtendo um resultado de 23 pontos, classificando o paciente ainda em grau grave; porém com uma melhora de 23% em relação apenas o uso de gabapentina.

É importante salientar que o estudo com uso de bedinvetmab foi realizado de forma randomizada em 89 cães. Além disso, animais foram retirados do estudo por necessidade de resgate analgésico mesmo com o uso do mAb. Observou-se também aumento das concentrações de aspartato aminotransferase (AST) e de nitrogênio ureico no sangue, bem como a diminuição da hemoglobina e do hematócrito sem evidências de que estes efeitos colaterais tenham sido causados pela administração de bedinvetmab ([Corral et al., 2021](#)). Em outro estudo recente realizado nos Estados Unidos efeitos colaterais como distúrbios da pele, renais e urinários foram relatados em ambos os grupos (placebo e bedinvetmab), não sendo relacionados a administração de bedinvetmab ([Michels et al., 2023](#)). No presente relato, o tutor optou pela realização de exames após dois meses de uso do fármaco e não necessitou de resgate analgésico durante o período proposto.

Conclusão

A dor da osteoartrite ainda é considerada um enfrentamento terapêutico na medicina veterinária devido à dificuldade em avaliação de dor feita por tutores que muitas vezes desconhecem o teor das perguntas ou questionários científicos, ou mesmo acreditam que o comportamento pacífico e quieto do animal é próprio levando a diagnósticos tardios e, portanto, tratamentos atrasados. Os efeitos colaterais associados aos AINEs não seletivos, a dificuldade de administração dos mesmos ou de outros fármacos

adjuvantes no tratamento de dor da OA é um fator a ser ponderado ao se iniciar um protocolo, bem como o grau que o animal se encontra diante da dor, sendo muitas vezes necessário o uso de analgésicos a fim de colaborar com a melhora e o bem-estar animal.

Estudos com anticorpos monoclonais caninos vem sendo amplamente estudados e com resultados cada vez mais proveitosos frente a patologias crônicas, principalmente. No caso do paciente apresentado foi observado a facilidade da utilização do mAb e sua eficácia no controle da dor em apenas 30 dias de uso. Atualmente o paciente continua recorrendo à medicação e acompanhamento com especialistas e vem apresentando melhora diante de sua locomoção e disposição diária.

Referências bibliográficas

- Corral, M. J., Moyaert, H., Fernandes, T., Escalada, M., Tena, J. K. S., Walters, R. R., & Stegemann, M. R. (2021). A prospective, randomized, blinded, placebo-controlled multisite clinical study of bedinvetmab, a canine monoclonal antibody targeting nerve growth factor, in dogs with osteoarthritis. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 48(6), 943–955. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2021.08.001>.
- Fernandes, M. L. (2013). *Relação do exame físico e ultrassonográfico do segmento lombo-sacro-ilíaco e do disco intervertebral da articulação lombossacral com desempenho atlético em equinos*. Universidade de São Paulo.
- Fritsch, D. A., Allen, T. A., Dodd, C. E., Jewell, D. E., Sixby, K. A., Leventhal, P. S., Brejda, J., & Hahn, K. A. (2010). A multicenter study of the effect of dietary supplementation with fish oil omega-3 fatty acids on carprofen dosage in dogs with osteoarthritis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 236(5), 535–539. <https://doi.org/10.2460/javma.236.5.535>.
- Johnson, K. A., Lee, A. H., & Swanson, K. S. (2020). Nutrition and nutraceuticals in the changing management of osteoarthritis for dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 256(12), 1335–1341. <https://doi.org/10.2460/javma.256.12.1335>.
- Johnston, S. A. (1997). Osteoarthritis: joint anatomy, physiology, and pathobiology. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 27(4), 699–723. [https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(97\)50076-3](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(97)50076-3).
- Kaminishi, Á. P. S., & Hirano, L. Q. L. (2017). Uso de gabapentina no controle da dor em pequenos animais: revisão de literatura. *Revista Veterinária Em Foco*, 14(2), 29–35.
- Krautmann, M., Walters, R., Cole, P., Tena, J., Bergeron, L. M., Messamore, J., Mwangi, D., Rai, S., Dominowski, P., & Saad, K. (2021). Laboratory safety evaluation of bedinvetmab, a canine anti-nerve growth factor monoclonal antibody, in dogs. *The Veterinary Journal*, 276, 105733. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2021.105733>.
- Lamounier, A. R., Soares, J. O., Lage, M. H. H., & Melo, V. S. C. (2023). Osteoartrose de quadril em cães e gatos: Revisão. *PUBVET*, 17(2), 1–13. <https://doi.org/10.31533/pubvet.v17n02a1347>.
- Lascalles, B. D. X., Knazovicky, D., Case, B., Freire, M., Innes, J. F., Drew, A. C., & Gearing, D. P. (2015). A canine-specific anti-nerve growth factor antibody alleviates pain and improves mobility and function in dogs with degenerative joint disease-associated pain. *BMC Veterinary Research*, 11(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0413-x>.
- Lomas, A. L., & Grauer, G. F. (2015). The renal effects of NSAIDs in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 51(3), 197–203. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6239>.
- Mele, E. (2007). Epidemiologia da osteoartrite. *Veterinary Focus*, 17(3), 4–10.
- Michels, G. M., Honsberger, N. A., Walters, R. R., Tena, J. K. S., & Cleaver, D. M. (2023). A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multisite, parallel-group field study in dogs with osteoarthritis conducted in the United States of America evaluating bedinvetmab, a canine anti-nerve growth factor monoclonal antibody. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 50(5), 446–458. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2023.06.003>.
- Mitoma, J., Kitaoka, M., Asakura, H., Anyenda, E. O., Hori, D., Tao, N. T. T., Hamagishi, T., Hayashi, K., Suzuki, F., & Shimizu, Y. (2016). Prevalence of chronic pain, especially headache, and

- relationship with health-related quality of life in middle-aged Japanese residents. *Health*, 8(1), 116–124. <https://doi.org/10.4236/health.2016.81014>.
- Payne-Johnson, M., Becskei, C., Chaudhry, Y., & Stegemann, M. R. (2015). Comparative efficacy and safety of mavacoxib and carprofen in the treatment of canine osteoarthritis. *Veterinary Record*, 176(11), 284. <https://doi.org/10.1136/vr.102397>.
- Robertson-Plouch, C., Stille, J. R., Liu, P., Smith, C., Brown, D., Warner, M., Hu, L., & Fisher, M. J. (2019). A randomized clinical efficacy study targeting mPGES1 or EP4 in dogs with spontaneous osteoarthritis. *Science Translational Medicine*, 11(516), eaaw9993. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaw9993>.
- Schmelz, M., Mantyh, P., Malfait, A.-M., Farrar, J., Yaksh, T., Tive, L., & Viktrup, L. (2019). Nerve growth factor antibody for the treatment of osteoarthritis pain and chronic low-back pain: mechanism of action in the context of efficacy and safety. *Pain*, 160(10), 2210. <https://doi.org/10.1097/j.pain.000000000000162>.
- Sontag, S. C., Belletini, S. T., Tramontin, R. S., De Conti, J. B., Pachaly, E. M. V., Quessada, A. M., Rodrigues, N. S., & Pachaly, J. R. (2017). Utilização de gabapentina para manejo clínico de dor neuropática em cães: Relato de caso. *Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR*, 20(4). <https://doi.org/10.25110/arqvet.v20i4.2017.6401>.
- Walton, M. B., Cowderoy, E., Lascelles, D., & Innes, J. F. (2013). Evaluation of construct and criterion validity for the ‘Liverpool Osteoarthritis in Dogs’(LOAD) clinical metrology instrument and comparison to two other instruments. *PLoS One*, 8(3), e58125. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058125>.
- Xie, J., Huang, Z., Yu, X., Zhou, L., & Pei, F. (2019). Clinical implications of macrophage dysfunction in the development of osteoarthritis of the knee. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 46, 36–44. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2019.03.004>.

Histórico do artigo:**Recebido:** 12 de novembro de 2023**Aprovado:** 27 de novembro de 2023**Licenciamento:** Este artigo é publicado na modalidade Acesso Aberto sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 (CC-BY 4.0), a qual permite uso irrestrito, distribuição, reprodução em qualquer meio, desde que o autor e a fonte sejam devidamente creditados.