

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

LETÍCIA ORTHEY CIDRAL

EFEITOS DO BEDINVETMAB, ASSOCIADO OU NÃO A  
FOTOBIMODULAÇÃO E CAMPO ELETROMAGNÉTICO PULSADO, NA  
DOR E QUALIDADE DE VIDA DE CÃES COM OSTEOARTRITE

CURITIBA

2025

LETÍCIA ORTHEY CIDRAL

EFEITOS DO BEDINVETMAB, ASSOCIADO OU NÃO A  
FOTOBIMODULAÇÃO E CAMPO ELETROMAGNÉTICO PULSADO, NA  
DOR E QUALIDADE DE VIDA DE CÃES COM OSTEOARTRITE

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

Orientador: Prof. Dr. Ricardo G. D'O. Castro Vilani  
Coorientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Soraia Figueiredo de Souza

CURITIBA

2025

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
SISTEMA DE BIBLIOTECAS – BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS

Cidral, Leticia Orthey

Efeitos do Bedinvetmab, associado ou não a fotobiomodulação e campo eletromagnético pulsado, na dor e qualidade de vida de cães com osteoartrite / Leticia Orthey Cidral. – Curitiba, 2025.

1 recurso online: PDF.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Agrárias, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo G. D'O. Castro Vilani

Coorientadora: Profa. Dra. Soraia Figueiredo de Souza

1. Osteoartrite. 2. Anticorpo Monoclonal. 3. Fisioterapia veterinária. 4. Cães. I. Vilani, Ricardo Guilherme D'Otaviano de Castro. II. Souza, Soraia Figueiredo de. III. Universidade Federal do Paraná. Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias. IV. Título.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS  
VETERINÁRIAS - 40001016023P3

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação CIÊNCIAS VETERINÁRIAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **LETÍCIA ORTHEY CIDRAL**, intitulada: **Efeitos do bedinvetmab, associado ou não a fotobiomodulação e campo eletromagnético pulsado, na dor e qualidade de vida de cães com osteoartrite**, sob orientação do Prof. Dr. RICARDO GUILHERME D OTAVIANO DE CASTRO VILANI, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 01 de Agosto de 2025.

Assinatura Eletrônica

04/08/2025 22:10:14.0

RICARDO GUILHERME D OTAVIANO DE CASTRO VILANI

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

11/08/2025 12:57:04.0

RODRIGO MENCALHA MOREIRA

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE)

Assinatura Eletrônica

08/08/2025 07:24:33.0

LUIZ GUILHERME ACHCAR CAPRIGLIONE

Avaliador Externo (PONTIFICA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANA)

---

RUA DOS FUNCIONÁRIOS, 1540 - CURITIBA - Paraná - Brasil

CEP 80035050 - Tel: (41) 3350-5621 - E-mail: cpqcv@ufpr.br

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 469797

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://siga.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp> e insira o código 469797

## AGRADECIMENTOS

A Deus e espíritos de luz, meu primeiro e eterno agradecimento. Em cada dúvida, em cada silêncio e em cada vitória, senti Sua presença me guiando com amor e propósito.

À minha família, minha base e abrigo. Aos meus pais, Daniela e Rogério, agradeço pela dádiva da vida, pelo amor incondicional e por acreditarem em mim em todos os momentos — mesmo quando eu mesma duvidava. A todos os familiares das famílias Orthey, Cidral, Bassler e Fanini, obrigada pelo apoio constante, que tanto me fortaleceu.

Ao Vinícius, meu amor, meu companheiro de jornada: obrigada por ser porto seguro nos dias difíceis e sorriso nos dias bons. Por caminhar ao meu lado com carinho, paciência e generosidade, e por me lembrar, todos os dias, que a vida compartilhada tem mais cor e sentido. À Nala e à Paçoca, seres de quatro patas que aquecem meus dias com leveza e afeto sinceros — vocês também fazem parte deste caminho.

Aos meus amigos, que escolhi e que me escolheram: laços verdadeiros, construídos com presença, cuidado e acolhimento. Ana, Igor, Maise e Fernanda agradeço pelas trocas, risadas, silêncios compreendidos e palavras certas na hora certa. Que sorte é ter vocês!

Às minhas amigas e sócias da Revita Vet, Roberta, Gabriella e Jehnnifer: meu carinho, respeito e admiração. Dividir sonhos com vocês torna tudo mais leve e mais possível. Obrigada pela parceria, pela escuta e por caminharmos juntas.

Aos responsáveis dos animais que confiaram em meu trabalho e permitiram que seus cães participassem deste projeto — minha profunda gratidão. Cada compromisso honrado, cada olhar de esperança e cada relato compartilhado deram sentido a esta pesquisa.

À UFPR, por acolher meu sonho dentro do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal e me permitir crescer como profissional e pesquisadora. Ao corpo docente, por cada ensinamento deixado ao longo desta trajetória.

À Professora Dra. Soraia, minha coorientadora, por sua generosidade, atenção e competência. Obrigada pela escuta cuidadosa, pela análise crítica e pelas tantas contribuições valiosas ao longo desta caminhada.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Vilani, meu sincero agradecimento por me receber neste projeto, por confiar no meu potencial e por partilhar comigo seus conhecimentos. Obrigada por acreditar no meu trabalho.

Agradeço aos professores membros da banca pela disponibilidade, contribuições valiosas e oportunidade de aprendizado.

Agradeço à CAPES pelo apoio concedido por meio da bolsa de estudos que viabilizou a realização desta pesquisa.

E, especialmente, aos meus pacientes de quatro patas, que tornam meus dias mais alegres e gratificantes. O brilho nos olhos de cada um, mesmo em meio à dor, me inspira a seguir em frente, a aprender mais e a cuidar melhor. Obrigada por me ensinarem tanto, mesmo sem dizer uma palavra.

A todos vocês, meu mais profundo obrigada. Esta conquista também é de vocês.

## RESUMO

A osteoartrite (OA) é uma das principais causas de dor crônica em cães, comprometendo de forma significativa a locomoção e a qualidade de vida. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia analgésica do bedinvetmab, isoladamente e em associação à fisioterapia com fotobiomodulação (FBM) e campo eletromagnético pulsado (CEMP), em cães com OA coxofemoral. Trata-se de um ensaio clínico experimental, prospectivo, randomizado e controlado, com 30 cães distribuídos em dois grupos: GBF (bedinvetmab + fisioterapia) e GB (bedinvetmab). A dor foi mensurada por algometria e pelo questionário CBPI (Breve Inventário de Dor Canina) aplicado aos responsáveis. Ambos os grupos apresentaram melhora clínica significativa ( $p < 0,001$ ). No CBPI, a mediana dos escores reduziu de 92 para 10 no GBF e de 79 para 20 no GB após 90 dias. Na algometria, o GBF apresentou aumento significativo do limiar de dor já no 15º dia (D15), sendo superior ao GB a partir do 30º dia (D30;  $p = 0,027$ ), com diferenças mais expressivas no 60º, 75º e 90º dias (D60, D75 e D90;  $p < 0,001$ ). Conclui-se que a associação entre bedinvetmab e fisioterapia potencializa o controle da dor e promove maior qualidade de vida em cães com OA.

**Palavras-chave:** osteoartrite canina; bedinvetmab; fisioterapia veterinária; fotobiomodulação; campo eletromagnético pulsado; dor crônica.

## ABSTRACT

Osteoarthritis (OA) is one of the main causes of chronic pain in dogs, significantly impairing mobility and quality of life. This study aimed to evaluate the analgesic efficacy of bedinvetmab, administered alone and in combination with physiotherapy using photobiomodulation (PBM) and pulsed electromagnetic field therapy (PEMF), in dogs with hip OA. This was an experimental, prospective, randomized, and controlled clinical trial with 30 dogs allocated into two groups: GBF (bedinvetmab + physiotherapy) and GB (bedinvetmab). Pain was assessed through algometry and the Canine Brief Pain Inventory (CBPI) completed by the owners. Both groups showed significant clinical improvement ( $p < 0.001$ ). In the CBPI, the median scores decreased from 92 to 10 in the GBF and from 79 to 20 in the GB after 90 days. In algometry, the GBF group showed a significant increase in pain threshold as early as day 15 (D15), and was superior to the GB group from day 30 (D30;  $p = 0.027$ ), with more pronounced differences at days 60, 75, and 90 (D60, D75, and D90;  $p < 0.001$ ). It is concluded that the combination of bedinvetmab and physiotherapy enhances pain control and promotes better quality of life in dogs with OA.

**Keywords:** canine osteoarthritis; bedinvetmab; veterinary physiotherapy; photobiomodulation; pulsed electromagnetic field therapy; chronic pain.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma do estudo clínico randomizado. Fluxograma do tipo CONSORT, demonstrando os critérios de elegibilidade, inclusão (n = 30), ausência de exclusões, randomização em dois grupos (GBF: bedinvetmab + fisioterapia, n = 15; GB: bedinvetmab, n = 15), protocolos de tratamento, acompanhamento clínico (algometria e questionário CBPI) e análise final dos participantes (n = 30). Fonte: própria autoria (2025).

Figura 2. (A) Algômetro de pressão Topcat® com ponteira de 3 mm e força máxima de 25 N, utilizado para mensuração do limiar de dor mecânica em cães. (B) Aplicação do algômetro a 2 cm crâniodorsal ao trocânter maior na articulação coxofemoral de um cão, conforme protocolo descrito por Lascelles (2016). Fonte: própria autoria, 2025.

Figura 3. (A) Equipamento de fotobiomodulação da marca Globus®, modelo 1W, com emissão de laser infravermelho contínuo de 880 nm. (B) Aplicação do laser na região crâniodorsal ao trocânter maior, sobre a articulação coxofemoral de um cão com osteoartrite. Fonte: própria autoria, 2025.

Figura 4. (A) Equipamento de campo eletromagnético pulsado (CEMP) Globus® modelo Magnetovet 4000. (B) Aplicação do CEMP na região dorsal da articulação coxofemoral de um cão, utilizando dois pares de solenóides, configurado em 50 Hz e 100 Gauss, com duração de 30 minutos por sessão. Fonte: própria autoria, 2025.

Figura 5. Evolução dos limiares de dor por algometria ao longo do tempo. Distribuição dos valores de algometria (N) nos cães com osteoartrite coxofemoral tratados com bedinvetmab (GB, n = 15) ou bedinvetmab associado à fisioterapia por fotobiomodulação e campo eletromagnético pulsado (GBF, n = 15), avaliados em D1, D15, D30, D45, D60, D75 e D90. As caixas representam os quartis (Q1–Q3), a linha horizontal a mediana, os limites verticais os valores mínimos e máximos, e os pontos isolados os outliers. Fonte: própria autoria, 2025.

Figura 6. Escore total do CBPI nos tempos D1 e D90. Distribuição do escore total do Canine Brief Pain Inventory (CBPI; 0–100) em cães com osteoartrite

coxofemoral tratados com bedinvetmab (GB, n = 15) ou bedinvetmab associado à fisioterapia por fotobiomodulação e campo eletromagnético pulsado (GBF, n = 15). Avaliações realizadas no início do estudo (D1) e ao final de 90 dias (D90). As caixas representam os quartis (Q1–Q3), a linha horizontal indica a mediana, os limites verticais os valores mínimos e máximos, e o ponto isolado corresponde a outlier. Fonte: própria autoria, 2025.

Figura 7 – Classificação da qualidade de vida pelo CBPI nos tempos D1 e D90. Distribuição da classificação da qualidade de vida atribuída pelos responsáveis, de acordo com o Canine Brief Pain Inventory (CBPI; 1 = ruim, 2 = razoável, 3 = boa, 4 = muito boa, 5 = excelente), em cães com osteoartrite coxofemoral tratados com bedinvetmab (GB, n = 15) ou bedinvetmab associado à fisioterapia por fotobiomodulação e campo eletromagnético pulsado (GBF, n = 15). Avaliações realizadas no início do estudo (D1) e ao final de 90 dias (D90). As caixas representam os quartis (Q1–Q3), a linha horizontal indica a mediana, os limites verticais os valores mínimos e máximos, e os pontos isolados correspondem a outliers. Fonte: própria autoria, 2025.

## **LISTA DE QUADROS**

Quadro 1. Distribuição de cães do GBF e GB, classificados por sexo, idade, raça, porte, estado de castração e articulações afetadas pela osteoartrite. Fonte: própria autoria, 2025. Nota explicativa: OA=osteoartrite, MP= membro pélvico, MT= membro torácico, M=macho, F=fêmea, SRD=sem raça definida, S=sim, N=não, GBF=grupo bedinvetmab + fisioterapia, GB=grupo bedinvetmab.

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1. Comparação da algometria nos grupos tratados com protocolo combinado (GBF) e isolado (GB) ao longo do tempo (D1 a D90). Legenda: GBF= grupo bedinvetmab + fisioterapia; GB= grupo bedinvetmab. D1= dia 1; D90= dia 90. Fonte: própria autoria, 2025.

Tabela 2. Comparação dos escores do questionário CBPI nos grupos tratados com protocolo combinado (GBF) e isolado (GB) ao longo do tempo (D1 a D90).

Legenda: GBF= grupo bedinvetmab + fisioterapia; GB= grupo bedinvetmab. D1= dia 1; D90= dia 90. Fonte: autoria própria, 2025.

## LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

AAHA	<i>American Animal Hospital Association</i>
ADM	Amplitude de Movimento
AINES	Anti-inflamatórios Não Esteroidais
AIC	<i>Akaike Information Criterion</i>
BIC	<i>Bayesian Information Criterion</i>
BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
CBPI	Breve Inventário de Dor Canina
CEUA	Comissão Ética no Uso de Animais
CEMP	Campo Eletromagnético Pulsado
CGRP	Calcitonina G
CM	Campo Magnético
CMIS	Instrumentos de Metrologia Clínica
COX-2	Ciclo-oxigenase-2
D1	Dia 01
D15	Dia 15
D30	Dia 30
D45	Dia 45
D60	Dia 60
D75	Dia 75
D90	Dia 90
FBM	Fotobiomodulação
GB	Grupo Bedinvetmab
GBF	Grupo Bedinvetmab e Fisioterapia

IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
LOAD	Questionário de Osteoartrite em Cães de <i>Liverpool</i>
MABS	Anticorpos Monoclonais
MMP	Metaloproteinase
NGF	Fator de Crescimento de Nervos
NFKB	Fator Nuclear Kappa Beta
OA	Osteoartrite
PGE2	Prostaglandina E2
PIS	Escore de Interferência da Dor
PSS	Escore de Gravidade da Dor
QOL	Qualidade de Vida
S	Somatório
TNF- $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral-alfa
TRKA	Tropomiosina Quinase A
WSAVA	<i>World Small Animal Veterinary Association</i>

## LISTA DE SÍMBOLOS

$\alpha$	Alfa
$\beta$	Beta
$\kappa$	Kappa
®	Registrado

## SUMÁRIO

<b>RESUMO .....</b>	<b>7</b>
<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>14</b>
<b>METODOLOGIA .....</b>	<b>17</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>24</b>
<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>30</b>
<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>36</b>
<b>REFERENCIAS .....</b>	<b>37</b>

## INTRODUÇÃO

A OA representa uma das principais causas de dor crônica em cães, sobretudo em animais idosos (Neagu et al., 2023). No Reino Unido, identificaram em cães uma prevalência anual de 2,5%, correspondente a cerca de 200 mil casos por ano. Além disso, a doença compromete, em média, 11,4% da vida dos animais afetados, o que impacta diretamente sua qualidade de vida (Anderson et al., 2018). Vale destacar que estimativas recentes, no entanto, podem estar subestimadas devido às limitações nos métodos de notificação (Anderson et al., 2020).

Essa condição pode ser classificada como primária, geralmente idiopática e associada à idade e obesidade, ou como secundária, forma mais comum, resultante de lesões articulares e displasias, com influência genética e agravada por dieta inadequada e sedentarismo (Anderson et al., 2020). Esta doença caracteriza-se pela degradação da cartilagem articular, acompanhada de resposta inflamatória e dor crônica, promovendo limitação biomecânica e perda progressiva de função (Szponder et al., 2022).

A dor crônica, invariavelmente, interfere na mobilidade, postura, qualidade de vida, sono e interações sociais (Lascelles et al., 2019), sendo, contudo, frequentemente subestimada e tratada como uma consequência natural do envelhecimento (WSAVA, 2020).

Os sinais iniciais da OA em cães são geralmente discretos e evolutivos, o que reforça a importância da avaliação regular da dor pelos médicos veterinários e do envolvimento dos responsáveis na detecção de alterações comportamentais em casa (Belshaw et al., 2020).

A eutanásia é comum em casos de dor crônica e doenças degenerativas (Mota-Rojas et al., 2023). Quando o tratamento é eficaz, os responsáveis tendem a evitá-la, destacando a importância do controle da dor (Gildea et al., 2024). Já o manejo inadequado pode levar a complicações sistêmicas, sobrecarga emocional dos responsáveis e, conseqüentemente, à eutanásia (Spitznagel et al., 2022).

O acompanhamento colaborativo entre profissional e responsável facilita a adaptação de estratégias terapêuticas, retardando a progressão da doença e melhorando a qualidade de vida (Belshaw et al., 2020).

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) continuam sendo amplamente utilizados como tratamento padrão para a dor em cães, inclusive àquelas relacionadas a OA. No entanto, apesar de sua eficácia reconhecida, seu uso está associado a efeitos colaterais relevantes, especialmente quando usados de forma prolongada, e a resposta analgésica frequentemente se mostra limitada quando empregados como monoterapia (Lascelles et al., 2005; Enomoto et al., 2019; Corral et al., 2021).

Entre as opções terapêuticas disponíveis, destaca-se como primeira linha de tratamento o anticorpo monoclonal (MAb) caninizado, bedinvetmab, que atua inibindo o fator de crescimento neural (NGF) e interrompendo, desta forma, a sinalização do NGF com o receptor TrkA (NGF/TrkA), responsável pelo estabelecimento e agravamento da dor crônica. Assim, proporciona alívio da dor associada à OA com menor risco de efeitos adversos em comparação aos AINEs (Enomoto et al., 2019).

Dada a complexidade da fisiopatologia da dor crônica, o manejo da OA deve ser baseado em uma abordagem multimodal, que integre estratégias farmacológicas e não farmacológicas, visando à redução da dor, preservação da função articular e melhora da qualidade de vida. Entre os pilares dessa abordagem estão o controle do peso corporal, a suplementação com ácidos graxos, como o ômega-3, o exercício físico adaptado e o uso de terapias fisioterapêuticas (Rychel et al., 2023).

Entre as modalidades fisioterapêuticas, a fotobiomodulação (FBM), quando aplicada nas articulações artríticas, apresenta efeitos similares aos AINEs, ao reduzir mediadores pró-inflamatórios, aumentar a oxigenação tecidual e estimular a produção de ATP, o que acelera a reparação celular (Hamblin, 2019). Além disso, promove diminuição de células inflamatórias no líquido sinovial e pode modular receptores de cinina, atenuando a sensibilidade nociceptiva (Bortone et al., 2008).

O campo eletromagnético pulsado (CEMP), por sua vez, atua predominantemente na modulação bioelétrica e celular, inibindo a produção de citocinas pró-inflamatórias e reduzindo a degradação da cartilagem, além de favorecer a reorganização da matriz extracelular e a preservação do tecido articular (Yang et al., 2021).

Assim, enquanto a FBM exerce efeito fotobiológico direto sobre processos metabólicos e inflamatórios, o CEMP promove alterações eletromagnéticas capazes de modular a resposta inflamatória e estrutural da cartilagem. Considerando que o bedinvetmab atua bloqueando a sinalização do NGF/TrkA e interrompendo a transmissão da dor, a combinação dessas modalidades oferece mecanismos distintos e complementares: bloqueio da via nociceptiva, modulação inflamatória e estímulo de reparação tecidual.

Diante desse contexto, este estudo tem por objetivo avaliar se a associação da FBM e do CEMP potencializa os efeitos analgésicos do bedinvetmab e contribui para a melhora da qualidade de vida de cães com OA quando comparada ao uso isolado do anticorpo monoclonal.

## METODOLOGIA

Este estudo foi delineado como um ensaio clínico experimental prospectivo, randomizado e aberto, com análise objetiva, por meio de algometria, realizada pelo avaliador e análise subjetiva, pelo preenchimento do Breve Inventário de Dor Canina (CBPI, do termo em inglês *Canine Brief Pain Inventory*) (Brown et al., 2013), conduzida pelos responsáveis dos animais.

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal do Paraná, conforme estabelecido pela Lei nº 11.794 de 08/10/2008. O estudo foi realizado em cães domiciliados na cidade de Curitiba, Paraná, Brasil.

Foram selecionados 30 cães com diagnóstico clínico e radiográfico de OA em articulação coxofemoral, alocados aleatoriamente em dois grupos: o Grupo BF ( $n=15$ ) que recebeu tratamento com bedinvetmab associado à duas modalidades fisioterapêuticas, FBM e CEMP, duas vezes por semana, e o Grupo B ( $n=15$ ), que recebeu apenas o tratamento com bedinvetmab. Ambos os tratamentos foram realizados ao longo de 90 dias.

Os critérios de inclusão compreendiam cães com dor crônica relacionada à OA com diagnóstico clínico e radiográfico que apresentassem escore igual ou superior a dois tanto no domínio de severidade da dor quanto no de interferência funcional, conforme avaliação pelo CBPI. Além disso, idade mínima de um ano, independentemente de sexo, raça ou peso. Foram aceitos animais com doenças concomitantes controladas e exames laboratoriais (hemograma e urinálise) dentro dos padrões de normalidade. Foram incluídos também pacientes que já faziam o uso de pregabalina, gabapentina e nutracêuticos como o ômega 3 e colágeno tipo II. Foram excluídos cães sem diagnóstico clínico e radiográfico de OA em articulação coxofemoral, em tratamento concomitante não controlado, gestantes, lactantes, destinados à reprodução, com claudicação associada a neoplasia, mielopatia degenerativa, distúrbios imunológicos, infecções, traumas articulares recentes, fraturas não cicatrizadas e em uso de corticosteroides e AINEs. Também foram excluídos pacientes que já haviam recebido bedinvetmab previamente.

O bedinvetmab foi fornecido como uma formulação comercial pronta para uso, em um frasco de 1 ml de dose única, sem conservante, armazenado sob refrigeração entre 2°C e 8°C. A dosagem foi ajustada ao peso corporal de cada paciente, garantindo uma administração de 0,5 a 1,0 mg/kg, conforme indicação do laboratório. Em ambos os grupos, a aplicação do MAb foi realizada por via subcutânea nos dias (D): D1, D30, D60 e D90 (Figura 1).

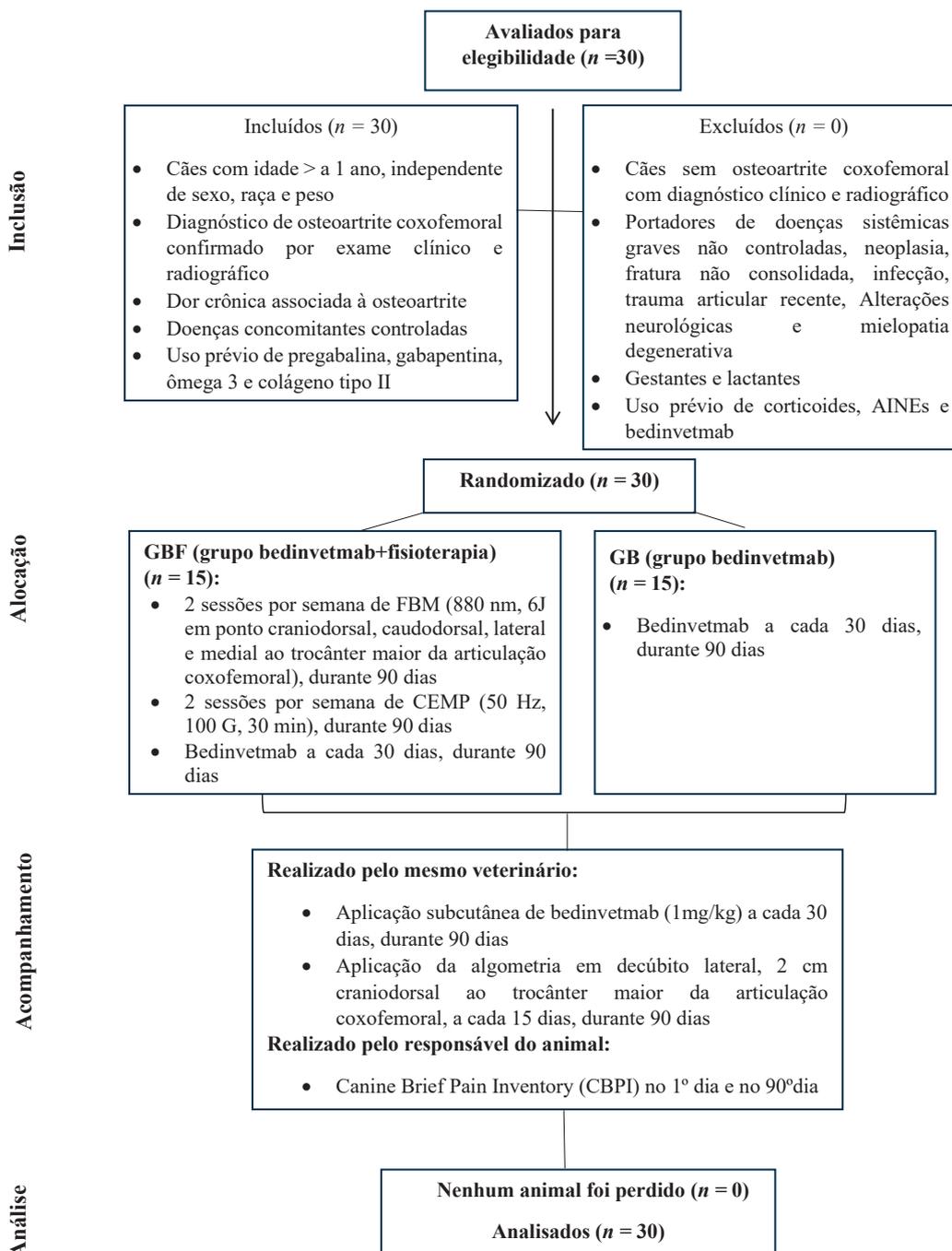


Figura 1. Fluxograma do estudo clínico randomizado. Fluxograma do tipo CONSORT, demonstrando os critérios de elegibilidade, inclusão (n = 30),

ausência de exclusões, randomização em dois grupos (GBF: bedinvetmab + fisioterapia, n = 15; GB: bedinvetmab, n = 15), protocolos de tratamento, acompanhamento clínico (algometria e questionário CBPI) e análise final dos participantes (n = 30).  
Fonte: própria autoria (2025).

A dor crônica foi avaliada pelos responsáveis por meio do questionário CBPI que abrange três domínios: severidade da dor (quatro questões, de 0 a 10, totalizando até 40 pontos), interferência da dor nas atividades (seis questões, de 0 a 10, totalizando até 60 pontos) e impressão global da qualidade de vida (uma questão única, analisada separadamente). O somatório dos dois primeiros domínios (S) varia de 0 a 100, sendo que valores mais altos indicam maior dor e comprometimento funcional, enquanto valores mais baixos refletem melhor qualidade de vida e menor percepção de dor. O instrumento foi aplicado no início (D1) e ao final do estudo (D90), preferencialmente pelo mesmo responsável.

No primeiro dia de tratamento (D1), todos os cães foram submetidos a radiografia coxofemoral, avaliação clínica e ortopédica, incluindo mensuração de parâmetros vitais, inspeção, palpação, manipulação articular, exame neurológico, análise de marcha e descarga de peso. Foram registrados dados como idade, sexo, raça e presença de OA em outras articulações além do quadril. Os responsáveis receberam orientações sobre manejo ambiental, nutricional e caminhadas diárias de 10 minutos, além de instruções para relatar efeitos adversos. Eventos adversos e uso de medicamentos concomitantes foram monitorados, considerando parâmetros dignos de registro relacionados a alterações de temperatura, prurido e estado mental.

A algometria foi realizada a cada 15 dias (D1, D15, D30, D45, D60, D75 e D90) em ambos os grupos, utilizando um algômetro de pressão Topcat® com ponteira de 3 mm e força máxima de 25 N (Figura 2). As avaliações foram conduzidas em ambiente calmo, com os cães posicionados confortavelmente em decúbito lateral e preferencialmente em repouso. O estímulo foi aplicado 2 cm crâniodorsal ao trocânter maior da articulação coxofemoral, no lado mais acometido pela OA (definido clinicamente como aquele com maior dor ou desconforto). A pressão foi incrementada de forma progressiva e contínua, a uma taxa aproximada de 1 N/segundo, resultando em uma duração média de 3 a 5 segundos por aferição, até a manifestação da resposta comportamental. O procedimento seguiu as indicações luminosas do dispositivo e as orientações do fabricante. Para garantir a reprodutibilidade, a aferição foi realizada apenas uma

vez por sessão, sem repetições consecutivas, a fim de evitar sensibilização periférica ou fadiga nociceptiva. A resposta ao estímulo foi considerada positiva quando o animal apresentava comportamentos como retirada do membro, vocalização ou orientação da cabeça em direção ao ponto estimulado (Lascelles, 2016).



Figura 2. (A) Algômetro de pressão Topcat® com ponteira de 3 mm e força máxima de 25 N, utilizado para mensuração do limiar de dor mecânica em cães. (B) Aplicação do algômetro a 2 cm crâniodorsal ao trocânter maior na articulação coxofemoral de um cão, conforme protocolo descrito por Lascelles (2016). Fonte: própria autoria, 2025.

No GBF, a fisioterapia consistiu em FBM com laser classe 3b (880 nm), aplicada com ponteira infravermelha em quatro pontos da articulação coxofemoral (crâniodorsal, caudodorsal, lateral e medial ao trocânter maior) no modo pontual, com 6J (aproximadamente 6 segundos por ponto, considerando potência de 1 W), utilizando o equipamento Globus® modelo 1W (Figura 3). A proteção ocular foi garantida ao operador.



Figura 3. (A) Equipamento de fotobiomodulação da marca Globus®, modelo 1W, com emissão de laser infravermelho contínuo de 880 nm. (B) Aplicação do laser na região crâniodorsal ao trocânter maior, sobre a articulação coxofemoral de um cão com osteoartrite. Fonte: própria autoria, 2025.

Também foi utilizado o CEMP na região dorsal da articulação coxofemoral utilizando dois pares de solenóides, com o dispositivo Globus® modelo 4000, configurado em 50 Hz e 100 Gauss por 30 minutos (Figura 4). Os animais do GBF realizaram fisioterapia duas vezes por semana durante os três meses do estudo.

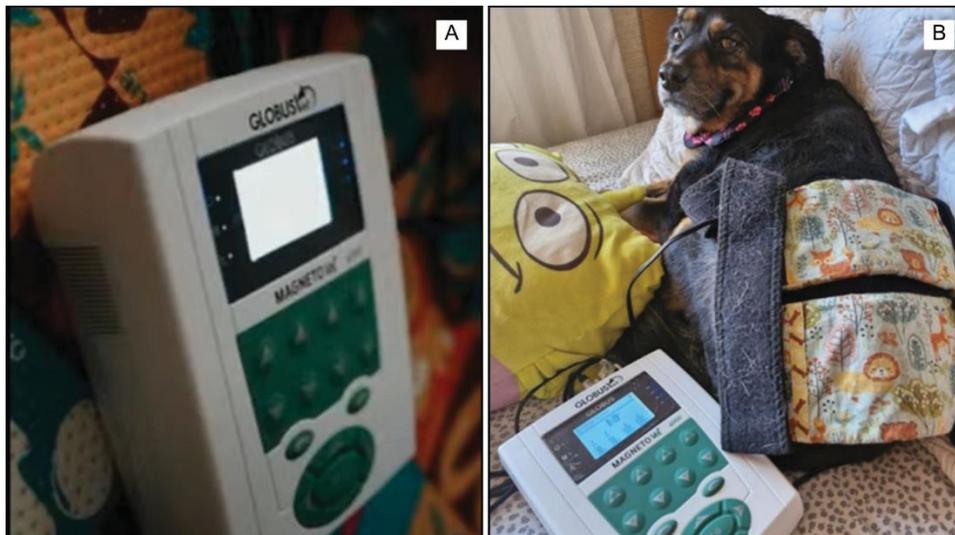


Figura 4. (A) Equipamento de campo eletromagnético pulsado (CEMP) Globus® modelo Magnetovet 4000. (B) Aplicação do CEMP na região dorsal da articulação coxofemoral de um cão, utilizando dois pares de solenóides, configurado em 50 Hz e 100 Gauss, com duração de 30 minutos por sessão. Fonte: própria autoria, 2025.

### Análises estatísticas

Para a análise dos dados algométricos entre os tempos D1 a D90, utilizou-se um modelo linear misto com intercepto aleatório por animal, adequado para lidar com medidas repetidas e controlar a variabilidade interindividual. As variáveis fixas foram o tempo e o grupo experimental. Os graus de liberdade e os valores de  $p$  foram obtidos pelo método de Satterthwaite, que confere maior precisão à inferência estatística, especialmente em amostras pequenas e estruturas de dados complexos. Valores de  $p$  inferiores a 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

A adequação do modelo linear misto foi avaliada por meio dos critérios de informação AIC (*Akaike Information Criterion*) e BIC (*Bayesian Information Criterion*), sendo que valores mais baixos indicam melhor ajuste do modelo aos dados observados. Para essa avaliação, compararam-se o modelo completo – contendo as variáveis tempo, grupo e sua interação – com modelos reduzidos nos quais uma ou mais dessas variáveis foram removidas. O critério AIC tende a favorecer modelos mais complexos ao priorizar o ajuste aos dados, enquanto o BIC penaliza fortemente a complexidade, favorecendo modelos mais simples. Diante disso, a escolha final recaiu sobre o modelo completo, por apresentar melhor desempenho segundo o AIC e por sua maior capacidade de captar as variações relevantes do experimento.

Para avaliar a robustez estatística da amostra ( $n = 30$ ), foi realizada uma análise de poder a posteriori com base nos dados de D90 de cada desfecho primário. Utilizou-se o software R (versão 4.4.1) e o teste  $t$  para duas amostras independentes, considerando nível de significância de 5% ( $\alpha = 0,05$ ) e o tamanho amostral real por grupo ( $n = 15$ ). O tamanho do efeito foi estimado por meio do índice *Cohen's d*, que quantifica a magnitude da diferença entre dois grupos. De forma geral, valores de *Cohen's d* de aproximadamente 0,2 indicam pequeno efeito, 0,5 efeito moderado e 0,8 ou mais são considerados grandes efeitos. Valores de poder superiores a 80% são geralmente aceitos como indicativos de sensibilidade adequada para detectar diferenças estatisticamente significativas. Os cálculos foram realizados separadamente para o limiar de dor à algometria e para os escores do CBPI, a fim de estimar a probabilidade de detectar diferenças reais entre os grupos nas condições do experimento.

Os dados provenientes do questionário CBPI, respondido pelos responsáveis, foram analisados separadamente. Considerando a natureza ordinal e a assimetria dos dados, foram utilizadas estatísticas não paramétricas, com apresentação de mediana, mínima, máxima e intervalo interquartil (IQR). A comparação dos escores de D1 e D90 foi realizada por meio do teste de Wilcoxon pareado para cada grupo. Também foi calculada a proporção de cães com dor crônica ( $S > 30$ ) antes e após o tratamento, com análise descritiva comparativa. As análises deste trabalho foram realizadas no ambiente Python (versão 3.10) e R (versão 4.4.1).

## RESULTADOS

Durante o andamento do estudo, nenhum animal apresentou reações adversas relacionadas ao bedinvetmab. Foram avaliados, em todos os atendimentos, sinais de alterações musculoesqueléticas (claudicação súbita, instabilidade articular, fraturas, poliartrite), neurológicas (déficits proprioceptivos, alterações de reflexos, tremores), gastrointestinais (vômitos, diarreia, hiporexia) e dermatológicas (prurido, eritema, alopecia). Todos os cães mantiveram boa tolerância ao tratamento ao longo do protocolo experimental.

Participaram do estudo 30 cães, sendo 14 machos (46,6%) e 16 fêmeas (53,3%), com idades entre 3 e 19 anos e média de 11,1 anos (Quadro 1). No grupo GBF, havia 7 machos e 8 fêmeas; no GB, 8 machos e 7 fêmeas. O teste do qui-quadrado não indicou diferença significativa entre os grupos quanto ao sexo dos animais ( $p = 1,0$ ), demonstrando equilíbrio entre eles nesse aspecto.

O GBF apresentou um perfil etário ligeiramente mais envelhecido (Figura 1), com maior proporção de cães com 14 anos ou mais ( $n=6$ ) em comparação ao GB ( $n=3$ ). Na faixa entre 8 e 13 anos, o GB concentrou o maior número de indivíduos ( $n=8$ ), superando o GBF ( $n=5$ ). Ambos os grupos apresentaram a mesma quantidade de cães com menos de oito anos ( $n=4$ ). No entanto, a análise pelo teste do qui-quadrado não revelou diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à distribuição etária ( $p = 0,429$ ), reforçando a homogeneidade inicial entre eles.

Quanto ao porte, GBF apresentou seis cães de grande porte (40%), cinco de médio porte (33,3%) e quatro de pequeno porte (26,6%). No GB, seis cães eram de grande porte (40%), dois de médio porte (13,3%) e sete de pequeno porte (46,6%). As raças incluíram cães de raça definida, como Shih-Tzu, Golden Retriever, Labrador, Pastor Alemão, Yorkshire, entre outros, além de cães sem raça definida (SRD), que representaram 40% da amostra total. Todos os cães do GBF eram castrados, enquanto no GB, dois animais (13,3%) não eram castrados.

Todos os cães incluídos no estudo apresentavam OA na articulação coxofemoral, confirmada por exame radiográfico e avaliação clínica, frequentemente associada ao acometimento de outras articulações, como

membro pélvico (MP) — incluindo femorotibiopatelar e tarsos —, membro torácico (MT) — incluindo glenoumeral e úmero-rádio-ulnar — e dor miofascial da coluna vertebral. Esta última foi identificada por palpação miofascial e pressão sobre processos espinhosos e articulares, permitindo diferenciar dor de origem axial daquela relacionada a articulações facetárias. No grupo GBF, 13 dos 15 cães (86,6%) apresentavam envolvimento articular múltiplo, enquanto no GB esse número foi de 12 cães (80%). A dor miofascial da coluna esteve presente em 66,6% dos cães do GBF e em 60% dos do GB. Ao todo, 15 cães apresentaram dor simultânea em MT, MP e coluna, sendo que quatro apresentaram apenas dor miofascial da coluna e nos MP. Nenhum animal apresentou dor em MT e MP sem também manifestar dor miofascial da coluna

Quadro 1. Distribuição de cães do GBF e GB, classificados por sexo, idade, raça, porte, estado de castração e articulações afetadas pela osteoartrite.

GRUPOS	Cão	Sexo	Idade	Raça	Porte	Castrado	Articulações afetadas pela OA
GBF	1	M	9	Border Collie	Grande	S	Quadril, MP
	2	M	17	Shih-Tzu	Pequeno	S	Quadril, MP, MT, coluna
	3	M	17	SRD	Médio	S	Quadril, MP, MT, coluna
	4	M	13	Pastor alemão	Grande	S	Quadril, MP, MT, coluna
	5	M	7	Labrador	Grande	S	Quadril, MP
	6	M	14	Yorkshire	Pequeno	S	Quadril, MP, MT, coluna
	7	F	9	SRD	Grande	S	Quadril, MP
	8	F	19	SRD	Médio	S	Quadril, MP, MT, coluna
	9	F	5	Rottweiler	Grande	S	Quadril, MP
	10	F	5	Dachshund	Pequeno	S	Quadril, coluna
	11	F	13	SRD	Médio	S	Quadril, MP
	12	F	16	SRD	Médio	S	Quadril, MP, MT, coluna
	13	F	5	Pastor Alemão	Grande	S	Quadril, MP, MT, coluna
	14	F	8	SRD	Médio	S	Quadril, MP, MT, coluna
	15	M	15	Schnauzer	Pequeno	S	Quadril, MP, MT, coluna
GB	16	M	8	SRD	Grande	N	Quadril, MP, MT, coluna
	17	M	5	Golden	Grande	S	Quadril, MP
	18	M	3	Golden	Grande	S	Quadril
	19	M	9	Shih-Tzu	Pequeno	S	Quadril, MP
	20	M	8	Shih-Tzu	Pequeno	S	Quadril, MP, MT, coluna
	21	M	12	Shih-Tzu	Pequeno	N	Quadril, MP, MT, coluna
	22	F	5	Golden	Grande	S	Quadril, MP, coluna
	23	F	9	Labrador	Grande	S	Quadril, MP, coluna
	24	F	13	Shih-Tzu	Pequeno	S	Quadril, MP
	25	F	15	Yorkshire	Pequeno	S	Quadril, MP, MT, coluna
	26	M	14	Schnauzer	Pequeno	S	Quadril, MP, MT, coluna
	27	M	7	SRD	Médio	S	Quadril, MP
	28	F	15	SRD	Pequeno	S	Quadril, MP, MT, coluna
	29	F	13	Shih-Tzu	Pequeno	S	Quadril, MP, coluna
	30	F	13	Shih-Tzu	Pequeno	S	Quadril, MP, coluna

Fonte: própria autoria, 2025. Nota explicativa: OA=osteoartrite, MP= membro pélvico, MT= membro torácico, M=macho, F=fêmea, SRD=sem raça definida, S=sim, N=não, GBF=grupo bedinvetmab + fisioterapia, GB=grupo bedinvetmab.

Durante o período do estudo, foi permitido que os cães participantes mantivessem o uso contínuo de algumas medicações adjuvantes previamente prescritas. No total, oito animais utilizavam pregabalina de forma contínua, administrada a cada 24 horas, sendo cinco pertencentes ao GB e três ao GBF. Dois cães faziam uso de gabapentina, ambos a cada 12 horas, distribuídos igualmente entre os grupos (um em cada). O uso de suplementos também foi autorizado, destacando-se o ômega-3, presente em sete cães (três no GB e quatro no GBF), e o colágeno tipo II, utilizado por seis cães (quatro no GB e dois no GBF), ambos administrados a cada 24 horas. Essas intervenções foram mantidas de forma constante durante todo o protocolo, a fim de não interferir na análise da resposta ao tratamento principal.

A tabela 1 apresenta o limiar de dor medido por algometria nos grupos GBF e GB, em sete momentos distintos (D1 a D90).

Tabela 1. Comparação da algometria nos grupos tratados com protocolo combinado (GBF) e isolado (GB) ao longo do tempo (D1 a D90)

Grupo	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7
<b>GBF</b>	4.0 [1.8–4.7]	4.9 [2.2–7.3]	5.0 [2.5–8.0]	5.3 [3.0–6.6]	5.6 [3.0–7.5]	5.9 [3.4–7.8]	6.0 [3.6–7.9]
<b>GB</b>	3.4 [1.5–5.5]	4.4 [2.5–6.8]	3.8 [2.1–6.1]	4.0 [2.3–7.0]	4.2 [2.2–6.2]	4.3 [2.9–6.9]	4.2 [3.0–6.9]
<b>p entre grupos</b>	p = 0.954	p = 0.595	p = 0.027	p = 0.047	p < 0.001	p < 0.001	p < 0.001

Fonte: própria autoria, 2025. Variáveis expressas em: mediana, mínimo, máximo. Valor de  $p < 0,05$  = diferença significativa.

O modelo linear misto com intercepto aleatório por animal, utilizando o método de Satterthwaite, revelou efeitos significativos do tempo e da interação grupo-tempo nos limiares de dor avaliados por algometria. No grupo GBF, observou-se aumento significativo da mediana dos valores de algometria a partir de D15, com diferença estatística em relação a D1 ( $p < 0,001$ ), demonstrando melhora progressiva. A comparação entre os grupos mostrou que, em D1, não houve diferença significativa ( $p = 0,954$ ), evidenciando equivalência inicial. No entanto, o grupo GBF apresentou diferenças significativas em relação ao GB a partir de D30 ( $p = 0,027$ ), com resultados mais expressivos em D60 ( $p < 0,001$ ), D75 ( $p < 0,001$ ) e D90 ( $p < 0,001$ ).

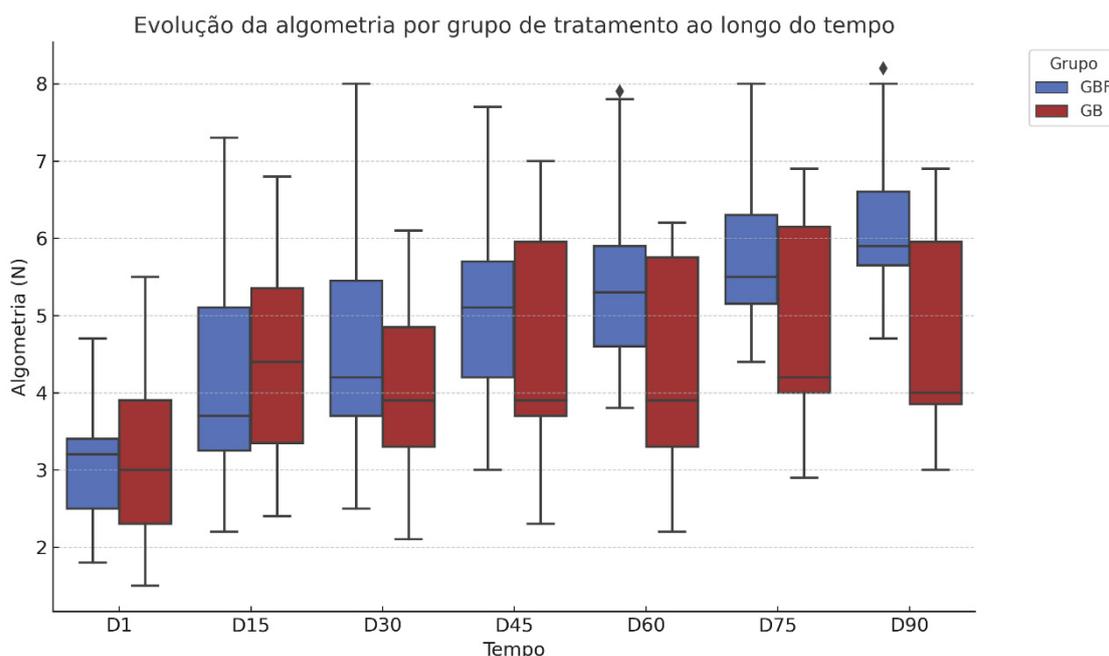


Figura 5. Evolução dos limiares de dor por algometria ao longo do tempo. Distribuição dos valores de algometria (N) nos cães com osteoartrite coxofemoral tratados com bedinvetmab (GB, n = 15) ou bedinvetmab associado à fisioterapia por fotobiomodulação e campo eletromagnético pulsado (GBF, n = 15), avaliados em D1, D15, D30, D45, D60, D75 e D90. As caixas representam os quartis (Q1–Q3), a linha horizontal a mediana, os limites verticais os valores mínimos e máximos, e os pontos isolados os outliers. Fonte: própria autoria, 2025.

A tabela 2 apresenta os valores medianos, mínimos, máximos e valores de  $p$  dos escores do questionário CBPI, preenchido pelos responsáveis nos momentos D1 e D90. Observou-se redução estatisticamente significativa nos escores em ambos os grupos ao longo do tempo ( $p < 0,0001$ ).

Tabela 2. Comparação dos escores do questionário CBPI (mediana, valores mínimo, máximo e valor de  $p$  intragrupos) nos grupos tratados com protocolo combinado (GBF) e isolado (GB) ao longo do tempo (D1 a D90)

Grupo	T1	T7	$p$ intra-grupo
GBF	92,0 [73,0 – 99,0]	10,0 [4,0 – 37,0]	$p < 0,0001$
GB	79,0 [62,0 – 98,0]	20,0 [5,0 – 36,0]	$p < 0,0001$

Fonte: autoria própria, 2025.

Quanto ao IQR, no GBF variou de 83,5–95,5 em D1 e reduziu para 7,5–19,0 em D90. No GB, o IQR foi de 68,5–92,5 em D1 e de 16,0–24,5 em D90.

O teste de Wilcoxon pareado indicou uma redução significativa entre D1 e D90 em ambos os grupos ( $p < 0,0001$ ). Em D1, 100% dos cães apresentavam

escores de somatório > 30 no CBPI (Figura 6). Em D90, esse percentual foi reduzido para 7% em cada grupo.

Na avaliação da qualidade de vida realizada pelos responsáveis por meio do questionário CBPI (Figura 7), observou-se que, ao final do tratamento, 60% dos cães do GBF foram classificados como “excelente” e 33% “muito boa”. Inicialmente, nesse mesmo grupo, 93% haviam sido avaliados como “ruim” e 7% “razoável”. Por outro lado, no GB apenas 13% atingiram a classificação “excelente”, enquanto os demais foram avaliados como “muito boa” (53%) e “boa” (33%). Em D1, 60% dos indivíduos do GB foram classificados como “ruim” e 40% como “razoável”.

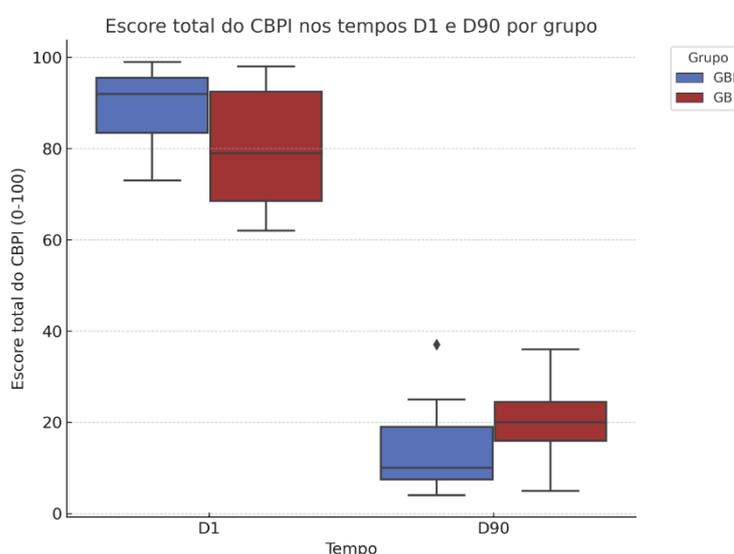


Figura 6. Escore total do CBPI nos tempos D1 e D90. Distribuição do escore total do Canine Brief Pain Inventory (CBPI; 0–100) em cães com osteoartrite coxofemoral tratados com bedinvetmab (GB, n = 15) ou bedinvetmab associado à fisioterapia por fotobiomodulação e campo eletromagnético pulsado (GBF, n = 15). Avaliações realizadas no início do estudo (D1) e ao final de 90 dias (D90). As caixas representam os quartis (Q1–Q3), a linha horizontal indica a mediana, os limites verticais os valores mínimos e máximos, e o ponto isolado corresponde a outlier. Fonte: própria autoria, 2025.



## DISCUSSÃO

O manejo da dor crônica com o MAb e, de forma ainda mais expressiva, a associação entre MAb, FBM e CEMP promoveram melhora significativa dos limiares de dor ao longo de três meses em cães com OA coxofemoral. Este estudo demonstra, pela primeira vez, os efeitos analgésicos sinérgicos da FBM e do CEMP em pacientes tratados com bedinvetmab, evidenciando um controle da dor superior, inclusive em cães que iniciaram o protocolo com maiores escores de dor. Esses achados reforçam a eficácia do bedinvetmab no manejo da dor crônica por OA, em consonância com os resultados prévios de eficácia sustentada relatados em cães acompanhados por até nove meses (Corral et al., 2021).

A escolha do modelo completo foi baseada no menor valor de AIC (456,28), que prioriza o ajuste aos dados com menor penalização da complexidade. Embora o BIC (506,48) tenha favorecido um modelo reduzido, optou-se por manter o modelo completo devido à sua maior capacidade de captar as interações entre tempo e grupo, fundamentais para os objetivos do estudo. Antes do início do tratamento, os grupos apresentavam limiares de dor comparáveis ( $p = 0,954$ ), indicando homogeneidade inicial da amostra e reduzindo a possibilidade de viés por alocação.

Embora estudos recentes tenham relatado alguns eventos adversos musculoesqueléticos e neurológicos em cães tratados com bedinvetmab, tais manifestações não ocorreram nos animais avaliados durante os três meses de pesquisa. O bedinvetmab foi associado a menos eventos adversos quando comparado ao AINE meloxicam (Innes et al., 2025), e quando ocorrem, são considerados típicos para pacientes com OA e comumente não relacionados ao tratamento (Corral et al., 2021). Apesar do aumento nas notificações de eventos adversos associados ao bedinvetmab, como lesões musculoesqueléticas e sinais neurológicos (FDA, 2024; Farrell et al., 2025), esses achados devem ser interpretados à luz da farmacovigilância ativa e da crescente maturidade do produto no mercado, uma vez que à medida que o uso clínico se amplia, é esperado um maior número de relatos, o que não necessariamente indica maior risco, mas sim maior captação de dados. Apesar da maioria dos eventos

relatados ser classificada como rara ou muito rara, o bedinvetmab deve ter o uso criterioso em cães com comorbidades (Monteiro et al., 2025).

Percebe-se que, nos dias 30, 60 e 90, correspondentes à nova aplicação do bedinvetmab, houve discreta, porém estatisticamente não significativa, redução nos limiares de dor à algometria (Figura 5). Essa oscilação poderia, à primeira vista, ser atribuída à diminuição da concentração plasmática do fármaco, considerando sua meia-vida média de 30 dias (Corral et al., 2021). No entanto, diferentemente do que ocorre com analgésicos convencionais, a resposta nociceptiva observada permaneceu estável e contínua, sem perdas significativas de eficácia ao longo do tempo.

Embora a literatura recomende a repetição do teste algométrico com cálculo da média de três aferições para aumentar a confiabilidade dos dados (Lascelles, 2019), no presente estudo optou-se por realizar uma única medição por tempo experimental. Essa escolha teve como objetivo minimizar o desconforto dos animais, evitar sensibilização nociceptiva e respeitar o estado de repouso necessário para uma aferição fidedigna. Estudos prévios indicam que estímulos consecutivos, mesmo em intervalos curtos, podem provocar respostas comportamentais antecipadas, influenciadas mais pela memória da dor do que pela pressão real aplicada, especialmente em cães com dor crônica (Brown et al., 2007). Além disso, as avaliações foram padronizadas, sempre realizadas pelo mesmo avaliador, com pressão contínua e progressiva, conforme as indicações do aparelho, o que contribuiu para a consistência dos resultados obtidos.

Um dos principais achados deste estudo foi o efeito adicional do protocolo combinado com FBM e CEMP na modulação da dor crônica associada à OA. A análise por modelo linear misto revelou diferenças estatisticamente significativas nos limiares de dor aos 60, 75 e 90 dias ( $p < 0,001$ ), indicando um efeito cumulativo da intervenção multimodal. A partir de D30 ( $p = 0,027$ ), observou-se uma melhora progressiva no grupo GBF, com resultados mais expressivos em D60 ( $p < 0,001$ ), enquanto em D1 não houve diferença significativa entre os grupos, confirmando a homogeneidade inicial. Esses resultados sugerem que a associação da FBM e CEMP ao MAb anti-NGF potencializa a resposta terapêutica por mecanismos complementares, reforçando a importância de protocolos integrativos e de maior duração no manejo da OA.

A FBM, tanto in vivo como in vitro, é capaz de estimular células do tecido conjuntivo, como osteoblastos, condrócitos e tenócitos, promovendo proliferação, migração celular e expressão gênica favorável à regeneração. Protocolos repetidos potencializam a resposta terapêutica, estimulando síntese de colágeno, ativação de fatores de crescimento, incremento da microcirculação e angiogênese (Shaikh Kader e Houreld, 2022). Tais mecanismos sustentam os efeitos restauradores da FBM, reforçando seu papel como ferramenta adjuvante no manejo da OA. Em consonância, estudo clínico randomizado e duplo-cego em cães com OA coxofemoral demonstrou redução significativa da dor e melhora funcional já no oitavo dia de tratamento, com efeitos mantidos e progressivamente intensificados até o 90º dia (Alves et al., 2024).

No presente estudo, a melhora progressiva na tolerância à dor observada no grupo submetido à associação de FBM e CEMP sugere efeitos sinérgicos entre a adaptação neuromuscular e a modulação central da dor, promovidos por estímulos repetitivos. Esses achados dialogam com a revisão sistemática e meta-análise de Yang et al. (2020), que demonstraram que o CEMP reduz dor e rigidez, melhora a função física e contribui para a preservação tecidual ao modular citocinas inflamatórias e estimular a matriz extracelular.

Além do efeito analgésico periférico, a associação da FBM e do CEMP pode atuar sobre mecanismos inibitórios centrais endógenos, semelhantes ao fenômeno conhecido como modulação condicionada da dor (do inglês, *conditioned pain modulation – CPM*). De forma simplificada, significa que um estímulo doloroso pode ativar vias descendentes que “diminuem o volume” da dor em outras regiões do corpo, por meio da liberação de neurotransmissores como serotonina e endorfinas (Yarnitsky, 2015). A FBM, por sua vez, promove aumento da produção de ATP, liberação de óxido nítrico e modulação de espécies reativas de oxigênio, resultando em efeitos anti-inflamatórios e redução da excitabilidade nociceptiva periférica e central (Chow et al., 2021). Essa somatória de efeitos fisiológicos pode explicar a estabilidade clínica superior e a percepção de melhor qualidade de vida observada no grupo GBF, corroborando as recomendações internacionais da WSAVA para o manejo multimodal da dor crônica (Monteiro et al., 2023).

Evidências em humanos fortalecem esse racional: em revisão sistemática com 17 ensaios clínicos randomizados envolvendo 1197 pacientes com OA, o

CEMP promoveu redução média de 60% da dor (escala VAS) e melhora funcional de 42% (escala WOMAC), independentemente das variações nos protocolos aplicados, além de menor necessidade de anti-inflamatórios e melhora da qualidade de vida (Cianni et al., 2024).

Diante desse contexto, os resultados do presente estudo reforçam que a monoterapia é limitada no manejo da dor crônica decorrente da OA, pois não contempla a complexidade multifatorial da doença (Gruen et al., 2022). A associação entre bedinvetmab, FBM e CEMP demonstrou superioridade clínica na modulação da dor e na recuperação funcional, evidenciando o valor de estratégias integradas e multimodais no manejo da OA canina.

De forma compatível, cães com menos de quatro anos acometidos pela OA, e tratados com a associação de grapiprant, suplementação com ômega-3 e reabilitação com exercícios tiveram melhorias clínicas e na biomecânica de marcha (Enomoto et al., 2024). Esses dados fortalecem o modelo que defende o controle da dor por meio de analgesia, nutrição, controle de peso e reabilitação (Gruen et al., 2022).

Uma estrutura prática de tratamento multimodal deve ser adaptada à fase de desenvolvimento da doença, destacando a importância da reabilitação funcional precoce, do uso de ferramentas de monitoramento e da personalização terapêutica (Marcellin-Little et al., 2025). Tais evidências reforçam o papel da fisioterapia no contexto da dor crônica canina e na promoção de qualidade de vida a longo prazo.

Nenhum paciente apresentou dor simultânea nos MPs e MTs sem também manifestar dor miofascial da coluna vertebral, indicando seu papel frequente como área de sobrecarga compensatória na OA coxofemoral. Esse padrão reflete a redistribuição de peso e as adaptações biomecânicas que afetam articulações secundárias, como joelhos e tarsos (Marcellin-Little et al., 2025). O aparecimento precoce de pontos-gatilho nos músculos quadríceps femoral e paravertebral, sugerem serem esses os primeiros a responder à sobrecarga (Formenton et al., 2025). Complementarmente, mesmo com forças de reação do solo preservadas no membro afetado, o membro contralateral tende a suportar maior carga, evidenciando compensações assimétricas que comprometem a marcha e reforçam a importância de uma abordagem terapêutica integrativa e sistêmica (Alves et al., 2022).

Assim como a algometria, os resultados obtidos por meio do CBPI confirmaram a eficácia de ambos os protocolos terapêuticos na redução da dor crônica percebida pelos responsáveis ( $p < 0,001$ ). Melhora significativa nos escores do CBPI em animais tratados com bedinvetmab em comparação ao grupo placebo já havia sido avaliada anteriormente (Michels et al., 2023), complementado pelo presente estudo com a melhora mais acentuada no grupo submetido à fisioterapia.

Quando a FBM e CEMP foram associadas ao MAb anti-NGF, a mediana do escore total caiu de 92 para 10, enquanto o uso exclusivo do bedinvetmab promoveu uma redução de 79 para 20. A análise por IQR revelou maior concentração de escores baixos no final do tratamento com a associação dos dois tratamentos, indicando não apenas uma superior melhora, mas também a menor variabilidade da dor entre os pacientes. Esses achados indicam que a intervenção associada a FBM e CEMP foi mais eficaz na mitigação dos sinais dolorosos, evidenciando o potencial de uma abordagem mais assertiva no manejo da dor em cães com OA.

Neste estudo, a taxa de sucesso do CBPI foi de 76,7% (23/30), segundo os critérios do CBPI ao final de 90 dias de tratamento, indicando melhora substancial na percepção da dor e na qualidade de vida dos cães com OA. Esses achados são superiores aos observados por Corral et al. (2021), em que o sucesso do tratamento com bedinvetmab foi de 50,8% aos 56 dias e 48,2% aos 84 dias, enquanto o grupo placebo permaneceu abaixo de 25% em todos os momentos avaliados. A eficácia sustentada demonstrada na fase de continuação daquele estudo reforça o potencial terapêutico do bedinvetmab, especialmente quando associado à FBM e CEMP, como observado no grupo GBF do presente trabalho. Uma única dose de bedinvetmab promoveu 43,5% de sucesso do CBPI após 28 dias, frente a 16,9% no grupo placebo (Corral et al., 2021). Resultados semelhantes foram observados com grapiprant (48,1% vs. 31,3%) (Rausch-Derra et al., 2016) e carprofeno (45,6% vs. 23,7%) (Brown et al. 2013). Vale destacar que esses estudos consideraram apenas um ponto temporal de avaliação, limitando comparações mais amplas ao longo do tempo.

As avaliações da dor realizadas neste estudo — pela algometria e pelo questionário CBPI —, embora complementares, podem gerar resultados distintos.

A algometria é uma ferramenta quantitativa e padronizada, capaz de detectar alterações no limiar nociceptivo frente a um estímulo mecânico. Contudo, não se trata de uma medida totalmente objetiva, pois depende da resposta comportamental do animal ao estímulo (como retirada do membro ou vocalização), o que pode introduzir variabilidade. Já a avaliação pelo CBPI reflete a percepção dos responsáveis sobre aspectos funcionais, emocionais e comportamentais que não são captados pela algometria, sendo igualmente relevante para a compreensão da dor crônica.

A análise de poder a posteriori reforça essa distinção entre os métodos avaliativos. O limiar de dor à algometria apresentou poder estatístico adequado (93,4%), confirmando a robustez dos achados, o que era esperado, uma vez que o dimensionamento amostral foi baseado nesse desfecho primário. Em contraste, o escore do CBPI apresentou poder inferior (42%), provavelmente em decorrência de seu caráter subjetivo, dependente da percepção dos responsáveis. Apesar disso, os dados clínicos obtidos por essa ferramenta foram consistentes com a melhora observada. Esses achados indicam que, para avaliar com maior sensibilidade os efeitos sobre qualidade de vida percebida, uma amostra maior seria necessária. Estudos futuros com maior número de animais devem ser conduzidos para confirmar os efeitos percebidos da intervenção sobre a dor e bem-estar.

No presente estudo, embora ambos os grupos tenham apresentado melhora clínica, os cães em que a FBM e o CEMP foram associados ao MAb demonstraram evolução mais expressiva e estável ao final do tratamento. Esse resultado possivelmente contribuiu para a elevada proporção de responsáveis que classificaram seus cães como “excelente” em termos de qualidade de vida.

Além do efeito analgésico da FBM e do CEMP, é importante considerar que a fisioterapia envolve maior nível de interação, manipulação física e estímulo cognitivo, fatores que podem ter influenciado positivamente a percepção de bem-estar relatada pelos tutores. Em contrapartida, quando o bedinvetmab foi utilizado isoladamente, embora tenha promovido melhora, muitos responsáveis relataram percepção de instabilidade, especialmente próxima das reaplicações do MAb, o que pode ter limitado a avaliação positiva final. Estudos prévios já indicam que cães tratados com FBM apresentam aumento da atividade física, sugerindo melhora da mobilidade e da qualidade de vida (Barale et al., 2023).

Assim, embora a monoterapia com MAb anti-NGF seja eficaz, pode não ser suficiente para garantir estabilidade clínica sustentada. A FBM e o CEMP, ao potencializar o alívio da dor e ao mesmo tempo promover estímulo funcional e emocional, configuram recursos essenciais em planos terapêuticos multimodais e de longo prazo.

Este estudo apresenta algumas limitações, entre elas o tamanho amostral reduzido ( $n = 30$ ), o tempo de acompanhamento relativamente curto (90 dias) e o fato de não ter sido um estudo cego, o que pode introduzir viés de observação. Embora não tenham sido observados efeitos adversos durante o período avaliado, recomenda-se o monitoramento em longo prazo para identificação de possíveis reações tardias. Além disso, por razões éticas, não foi possível suspender o uso de medicamentos de suporte nos cães participantes, uma vez que o manejo da dor crônica requer continuidade terapêutica, e a interrupção dessas intervenções comprometeria o bem-estar dos pacientes.

## **CONCLUSÃO**

A associação do bedinvetmab à FBM e ao CEMP intensificou a analgesia e proporcionou maior estabilidade clínica em cães com OA coxofemoral. Esses achados ressaltam a relevância clínica das modalidades fisioterapêuticas como adjuvantes no incremento da eficácia do bedinvetmab e no manejo multimodal da dor crônica.

## REFERENCIAS

ALVES, F. C. C.; PEREIRA, G. T.; SANTOS, R. S.; LIMA, M. R.; SOUSA, R. T. Efficacy of class IV photobiomodulation therapy in dogs with moderate to severe hip osteoarthritis: a randomized double-blinded clinical trial. *American Journal of Veterinary Research*, v. 85, n. 3, p. 157–166, 2024. DOI: <https://doi.org/10.2460/ajvr.22.03.0036>.

ALVES, J. C.; SANTOS, A.; JORGE, P.; CARREIRA, L. M. A randomized double-blinded controlled trial on the effects of photobiomodulation therapy in dogs with osteoarthritis. *American Journal of Veterinary Research*, v. 83, n. 8, 2022. DOI: <https://doi.org/10.2460/ajvr.22.03.0036>.

ANDERSON, K. L. et al. Prevalence, duration and risk factors for appendicular osteoarthritis in a UK dog population under primary veterinary care. *Scientific Reports*, v. 8, n. 1, p. 5641, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23940-z>.

ANDERSON, K. L. et al. Risk Factors for Canine Osteoarthritis and Its Predisposing Arthropathies: A Systematic Review. *Frontiers in Veterinary Science*, v. 7, p. 220, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00220>.

BARALE, L.; MONTICELLI, P.; ADAMI, C. Effects of low-level laser therapy on impaired mobility in dogs with naturally occurring osteoarthritis. *Veterinary Medicine and Science*, v. 9, n. 2, p. 653–659, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1002/vms3.997>.

BELSHAW, Z.; ASHER, L.; DEAN, R. S.; BETHELL, E. J. Could it be osteoarthritis? How dog owners and veterinary surgeons describe identifying and diagnosing canine osteoarthritis. *The Veterinary Journal*, v. 261, p. 105518, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jprevetmed.2020.105198>.

BORTONE, F.; SANTOS, H. A.; ALBERTINI, R.; PESQUERO, J. B.; COSTA, M. S.; SILVA, J. A. Low level laser therapy modulates kinin receptors mRNA expression in the subplantar muscle of rat paw subjected to carrageenan-induced inflammation. *International Immunopharmacology*, v. 8, n. 2, p. 206–210, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2007.09.004>.

BROWN, D. C.; BOSTON, R. C.; COYNE, J. C.; FARRAR, J. T. Development and psychometric testing of an instrument designed to measure chronic pain in dogs with osteoarthritis. *American Journal of Veterinary Research*, v. 68, n. 6, p. 631–637, 2007. DOI: <https://doi.org/10.2460/ajvr.68.6.631>.

BROWN, D. C.; BELL, M.; RHODES, L. Power of treatment success definitions when the Canine Brief Pain Inventory is used to evaluate carprofen treatment for the control of pain and inflammation in dogs with osteoarthritis. *American Journal*

of *Veterinary Research*, v. 74, n. 12, p. 1467–1473, 2013. DOI: <https://doi.org/10.2460/ajvr.74.12.1467>.

CIANNI, L. et al. Current Evidence Using Pulsed Electromagnetic Fields in Osteoarthritis: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*, v. 13, n. 7, p. 1959, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm13071959>.

CHOW, R. T.; ARMATI, P. J.; LAAKSO, E. L.; BJORDA, J. M.; BAXTER, G. D. Inhibitory effects of laser irradiation on peripheral mammalian nerves and relevance to analgesic effects: A systematic review. *Lasers in Surgery and Medicine*, v. 53, n. 3, p. 295–307, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1002/lsm.23268>.

CORRAL, M. J. et al. 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*, v. 48, p. 943–955, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2021.08.001>.

ENOMOTO, M. et al. Anti-nerve growth factor monoclonal antibodies for the control of pain in dogs and cats. *The Veterinary Record*, v. 184, n. 1, p. 23, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1136/vr.104590>.

ENOMOTO, M. et al. Response to treatment with grapiprant as part of a standard multimodal pain management regimen in young dogs with osteoarthritis pain. *Frontiers in Veterinary Science*, v. 11, p. 1461628, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3389/fvets.2024.1461628>.

FARRELL, M. et al. Musculoskeletal adverse events in dogs receiving bedinvetmab (Librela). *Frontiers in Veterinary Science*, v. 12, p. 1581490, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3389/fvets.2025.1581490>.

FORMENTON, M. R. et al. Prevalence and location of myofascial trigger points in dogs with osteoarthritis. *Frontiers in Veterinary Science*, v. 12, p. 1488801, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3389/fvets.2025.1488801>.

GILDEA, E. et al. Development and validation of a quality of life and treatment satisfaction measure in canine osteoarthritis. *Frontiers in Veterinary Science*, v. 11, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3389/fvets.2024.1377019>.

GRUEN, M. E. et al. 2022 AAHA Pain Management Guidelines for Dogs and Cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v. 58, n. 2, p. 55–76, 2022. DOI: <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-7292>.

HAMBLIN, M. R.; HUANG, Y. Y. Photobiomodulation in the brain: low-level LASER (light) therapy in neurology and neuroscience. Amsterdam: Elsevier, 2019.

INNES, J. F. et al. A randomised, parallel-group clinical trial comparing bedinvetmab to meloxicam for the management of canine osteoarthritis. *Frontiers*

in *Veterinary Science*, v. 12, p. 1502218, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3389/fvets.2025.1502218>.

LASCELLES, B. D. X.; McFARLAND, J. M.; SWANN, H. Guidelines for safe and effective use of NSAIDs in dogs. *Veterinary Therapeutics*, v. 6, p. 237–251, 2005.

LASCELLES, B. D. X. et al. Measurement of chronic pain in companion animals: Discussions from the Pain in Animals Workshop (PAW) 2017. *The Veterinary Journal*, v. 250, p. 71–78, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2019.07.001>.

MARCELLIN-LITTLE, D. J.; LEVINE, D.; MILLIS, D. L. Physical rehabilitation for geriatric and arthritic patients. In: MILLIS, D.; LEVINE, D. (ed.). *Canine rehabilitation and physical therapy*. 2. ed. St. Louis: W.B. Saunders, 2014. p. 628–641.

MARCELLIN-LITTLE, D. J. et al. A proposed framework for practical multimodal management of osteoarthritis in growing dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, v. 12, p. 1565922, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3389/fvets.2025.1565922>.

MICHELS, G. M. et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multisite, parallel-group field study in dogs with osteoarthritis conducted in the USA evaluating bedinvetmab, a canine anti-nerve growth factor monoclonal antibody. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 50, n. 5, p. 446–458, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2023.06.003>.

MONTEIRO, B. P. et al. WSAVA Global Pain Council guidelines for the recognition, assessment and management of pain. *Journal of Small Animal Practice*, v. 64, n. 3, p. 153–179, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1111/jsap.13566>.

MOTA ROJAS, D. et al. Euthanasia and pain in canine patients with terminal and chronic degenerative diseases: Ethical and legal aspects. *Animals*, v. 13, n. 7, p. 1265, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/ani13071265>.

NEAGU, D. et al. The management of arthritic pain in dogs – a review. *Scientific Papers: Series Veterinary Medicine*, v. 66, n. 4, p. 138–146, 2023. DOI: <https://doi.org/10.61900/SPJVS.2023.04.23>.

RAUSCH-DERRA, L.; HUEBNER, M.; WOFFORD, J.; RHODES, L. A Prospective, Randomized, Masked, Placebo-Controlled Multisite Clinical Study of Grapiprant, an EP4 Prostaglandin Receptor Antagonist (PRA), in Dogs with Osteoarthritis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 30, n. 3, p. 756–763, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1111/jvim.13948>.

RYCHEL, J. K. et al. 2023 COAST Development Group's international consensus guidelines for the treatment of canine osteoarthritis: A multimodal approach. *Frontiers in Veterinary Science*, v. 10, p. 1137888, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1137888>.

SHAIKH KADER, A.; HOURELD, N. N. Photobiomodulation, cells of connective tissue and repair processes: a look at in vivo and in vitro studies on bone, cartilage and tendon cells. *Photonics*, v. 9, n. 9, p. 618, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/photonics9090618>.

SPITZNAGEL, M. B. et al. Relationships among owner consideration of euthanasia, caregiver burden, and treatment satisfaction in canine osteoarthritis. *The Veterinary Journal*, v. 286, p. 105868, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2022.105868>.

SZPONDER, T. et al. Osteoarthritis: Pathogenesis, animal models, and new regenerative therapies. *Journal of Clinical Medicine*, v. 12, n. 1, p. 5, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12010005>.

UNITED STATES. Food and Drug Administration. Dear Veterinarian Letter: Adverse Events Reported in Dogs Treated with Librela (bedinvetmab injection). FDA Center for Veterinary Medicine, 16 Dec. 2024. Disponível em: <https://www.fda.gov>. Acesso em: 8 set. 2025.

YANG, X.; HE, H.; YE, W.; PERRY, T. A.; HE, C. Effects of pulsed electromagnetic field therapy on pain, stiffness, physical function and quality of life in patients with osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Physical Therapy*, v. 100, n. 7, p. 1118–1131, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1093/ptj/pzaa054>.

YARNITSKY, D. Role of endogenous pain modulation in chronic pain mechanisms and treatment. *Pain*, v. 156, supl. 1, p. S24–S31, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.j.pain.0000460343.46847.58>.

WANG, L. et al. Associations between weather conditions and osteoarthritis pain: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Medicine*, v. 55, n. 1, p. 2196439, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1080/07853890.2023.2196439>.

WRIGHT, A. et al. Identification of canine osteoarthritis using an owner reported questionnaire and treatment monitoring using functional mobility tests. *Journal of Small Animal Practice*, v. 63, n. 8, p. 609–618, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1111/jsap.13500>.