



ESCOLA UNIVERSITÁRIA VASCO DA GAMA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

**DOENÇA ARTICULAR DEGENERATIVA EM PACIENTES FELINOS
ESTUDO PROSPETIVO SOBRE O USO DO INN-FRUNEVETMAB**

Beatriz Paula da Silva Nunes

Coimbra, julho 2023



ESCOLA UNIVERSITÁRIA VASCO DA GAMA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

**DOENÇA ARTICULAR DEGENERATIVA EM PACIENTES FELINOS
ESTUDO PROSPETIVO SOBRE O USO DO INN-FRUNEVETMAB**

Coimbra, julho 2023

Beatriz Paula da Silva Nunes

Aluna do Mestrado integrado em Medicina Veterinária

Constituição do Júri

*Presidente do Júri: Professora Doutora Anabela
Maduro de Almeida Francisco*

*Arguente: Professor Doutor José Miguel Franco
Esteves de Campos*

*Orientador: Professora Doutora Ana Catarina Pais
dos Santos Figueira*

Orientador Interno

Professora Doutora Ana Catarina Pais
dos Santos Figueira

Coorientador Interno

Mestre João Monteiro

Orientador Externo

Mestre Inês Guerra
Hospital do Gato

Agradecimentos

À equipa do Grupo Hospital do Gato, pela incansável dedicação na minha jornada, pelo carinho, pelas gargalhadas e pela vontade que me incutiram de ser sempre melhor.

À Professora Ana Catarina, por aceitar sem hesitar embarcar nesta dissertação e ajudar nos possíveis e impossíveis. Ao Professor João pelo acompanhamento.

Ao Professor Nuno Carolino pela ajuda nos dados estatísticos.

Ao meu pai por nutrir os meus sonhos e impulsioná-los. Obrigada por mostrares sempre que a união leva à força e que a nossa família é capaz de tudo. À minha mãe por me apoiar em todas as ocasiões, pelos discursos motivacionais e horas incansáveis ao meu lado. Sou grata por te ter. Ao meu irmão Leo por conseguir sempre tirar-me do sério, mas ser quem mais adoro no mundo. Amo-vos.

À Xana, que é a minha claque em todos os momentos de glória e a mão amiga nos mais tristes. Consegues entender-me numa simples troca de olhar, és o membro da casa que não sabíamos que precisávamos até termos.

À minha família, pela presença e diferença que fazem diariamente na minha vida e pessoa.

Às Margaretas, por darem um sentido diferente ao percurso académico e ao conceito de amizade. É por amor.

À Linda, pelos incentivos de coragem, de motivação e por nunca me deixar não ser a minha melhor versão possível.

Ao Rodrigo, pelo carinho, ombro amigo e amparo, sempre.

A todos os meus amigos e colegas que se cruzaram comigo e fizeram a sua diferença. Obrigada a todos.

Ao meu João, por ser um pilar e estar sempre presente com o seu amor incondicional.

Índice geral

Índice de tabelas.....	vi
Índice de figuras.....	vii
Lista de abreviaturas.....	viii
Resumo.....	1
<i>Abstract</i>	2
Introdução.....	4
Material e Métodos.....	7
Tratamento estatístico.....	9
Resultados.....	9
Caracterização da população em estudo.....	9
Média das pontuações totais de dor articular.....	10
Sinais de dor.....	11
Discussão e conclusões.....	12
Referências Bibliográficas.....	14

Índice de tabelas

Tabela 1- Tipos de osteoartrite de acordo com a etiologia.....	5
Tabela 2- Listagem de perguntas dos inquéritos apresentados aos tutores.....	8
Tabela 3- Estatísticas Descritivas dos Parâmetros Avaliados.....	9
Tabela 4- Coeficiente de correlação de Pearson (p- value)	10
Tabela 5- Classificações totais do nível de dor de cada gato.....	10

Índice de figuras

Figura 1- Número de gatos com sinais de dor de acordo com o preenchimento do questionário pelo tutor.....	11
---	----

Lista de abreviaturas

% – percentagem

AINEs- anti-inflamatórios não esteroides

AUC- area under the curve

CBCT- *cone beam computer tomography*

DAD- doença articular degenerativa

EUVG- Escola Universitária Vasco da Gama

FelV- vírus da leucemia felina; *feline leukemia virus*

FHD- *feline hip dysplasia*

FIV- vírus da imunodeficiência felina; *feline immunodeficiency virus*

kg – quilograma

lsmeans – *least-squares means*

Max- máximo

mg – miligrama

Min- mínimo

N – número de elementos da população

NGF- fator crescimento neural; *nerve growth factor*

OA- osteoartrite

P - pergunta

PA- pontos de dor antes da terapêutica

PD- pontos de dor depois da terapêutica

SAS – *statistical snalysis system*

Doença Articular Degenerativa em Pacientes Felinos- Estudo prospetivo sobre o uso do INN- frunevetmab

Beatriz Nunes^a, Inês Guerra^{b,c}, Nuno Carolino^{a,d,e}, João Monteiro^{a,g}, Ana C.Figueira^{a,f,g}

^a Departamento de Ciências Veterinárias, Escola Universitária Vasco da Gama, Av. José R. Sousa Fernandes 197, Campus Universitário- Bloco B, Lordemão, 3020-210, Coimbra, Portugal (beatrizpsnunes@hotmail.com ; nuno.carolino@euvq.pt; joao.monteiro@euvq.pt; ana.figueira@euvq.pt)

^b Hospital do Gato- Vivemos o Gato, R. Fernão Mendes Pinto 56, 1400-146 Lisboa, Portugal (iclguerra@gmail.com)

^c Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Campo Grande 376, 1749-024, Lisboa, Portugal

^d Instituto Nacional de Investigação Agrária e Veterinária, Quinta da Fonte Boa, 2005-048, Santarém, Portugal

^e Centro de Investigação Interdisciplinar em Sanidade Animal (CIISA), Faculdade de Medicina Veterinária- Universidade de Lisboa, 1300-477 Lisboa, Portugal

^f Centro de Investigação Vasco da Gama (CIVG), Escola Universitária Vasco da Gama, Av. José R. Sousa Fernandes 197, Lordemão, 3020-210 Coimbra, Portugal

^g One Vet Hospital Veterinário Universitário de Coimbra (HVUC), Av. José R. Sousa Fernandes 197, Lordemão, 3020-210 Coimbra, Portugal

Resumo

Patologias articulares, nomeadamente a doença articular degenerativa, são cada vez mais prevalentes e reconhecidas em contexto clínico e tão importante quanto o diagnóstico é o seu tratamento. Neste contexto surgiu o INN-frunevetmab, um anticorpo monoclonal que atua especificamente no fator de crescimento neural, impossibilitando que este se ligue a outros recetores envolvidos na transmissão de sinais de dor e inflamação.

O presente estudo teve como objetivo avaliar a resposta ao uso terapêutico do INN-frunevetmab, no tratamento da dor crónica causada pela doença articular degenerativa em gatos. Este foi realizado no Grupo Hospital do Gato em 50 gatos com diagnóstico de doença articular degenerativa. Após o diagnóstico foi administrado INN-frunevetmab, por via subcutânea, uma vez a cada 28 dias, na dose recomendada de 1-2,8 mg/kg. O nível de dor nos animais foi determinado em dois momentos, antes (PA) e três meses após (PD) a administração do INN-frunevetmab, através de um questionário com 12 perguntas. Cada resposta assinalada pelo tutor faria corresponder 1 ponto de dor. Os dados foram recolhidos e procedeu-se ao somatório das pontuações referentes às respostas assinaladas, realizando-se assim uma escala de avaliação de dor articular com 5 níveis.

Foi possível verificar uma correlação estatisticamente significativa entre a idade e o PD ($P < 0,05$), em que os animais mais velhos tinham valores de PD mais elevados. Constatou-se ainda que o PA e o PD tinham correlação estatisticamente significativa ($P < 0,01$), ou seja, animais com valores de PA mais elevados também tendiam a ter valores de PD mais elevados.

Através da comparação dos níveis de dor antes e depois do tratamento, foi possível observar um decréscimo da dor dos gatos com a administração do INN-frunevetmab.

A administração do anticorpo monoclonal teve efeito positivo no manejo da dor articular na DAD nos gatos estudados, com diferenças estatisticamente significativas no nível de dor antes e após administração do INN-frunevetmab.

Palavras-chave: INN-frunevetmab, doença articular degenerativa, felinos, questionários, dor.

Abstract

Joint pathologies, namely degenerative joint disease, are increasingly prevalent and recognized in clinical context, and treatment is as important as diagnosis. INN-frunevetmab, a monoclonal antibody that acts specifically on nerve growth factor, preventing it from binding to other receptors involved in the transmission of pain and inflammation signals emerged in feline medicine.

The present study aimed to evaluate the response to the therapeutic use of INN-frunevetmab, in the treatment of chronic pain caused by degenerative joint disease in cats. This was performed at the Grupo Hospital do Gato in 50 cats diagnosed with degenerative joint disease. After the diagnosis, INN-frunevetmab was administered subcutaneously, once every 28 days at the recommended dose of 1-2.8 mg/kg. The level of pain in the animals was determined at two time points, before (PA) and three months after (PD) the administration of INN-frunevetmab, through a questionnaire with 12 questions. Each answer marked by the owner would correspond to 1 pain point. The data were collected and the scores of the answers were added up to produce a 5-level joint pain scale.

It was possible to verify a statistically significant correlation between age and PD ($P < 0.05$), in which the older animals had higher PD values. It was also found that PA and PD had statistically significant correlation ($P < 0.01$), that is, animals with higher PA values also tended to have higher PD values.

A decrease in the cats pain could be observed with the administration of INN-frunevetmab, when the pain levels before and after treatment were compared.

The administration of the monoclonal antibody had a positive effect on the management of joint pain in DJD in the cats studied, with statistically significant differences in pain level before and after INN-frunevetmab administration.

Keywords: INN-frunevetmab, degenerative joint disease, feline, questionnaires, pain.

INTRODUÇÃO

Numa perspetiva histórica, a fisiologia comportamental dos gatos implica a necessidade de ocultar sinais evidentes de dor como estratégia de sobrevivência, uma vez que na natureza, estes alternavam entre posição de predadores e de presas (Trudi Atkinson, 2018). A capacidade de dissimular a dor e a simultânea subtileza de a demonstrar, torna desafiante a identificação dos sinais de dor, sobretudo de dor articular (Enomoto et al., 2020).

A doença articular degenerativa (DAD) compreende alterações em qualquer articulação, tanto do esqueleto axial como do esqueleto apendicular (Scott et al., 2021). A DAD caracteriza-se por um processo degenerativo progressivo da cartilagem associado a dor crónica ou aguda (Scott et al., 2021). Afeta apenas articulações sinoviais e cartilaginosas, excluindo as articulações fibrosas. Nas articulações sinoviais, a degenerescência está associada a um espessamento sinovial, degenerescência da cartilagem articular, esclerose do osso subcondral, formação de osteófitos periarticulares e espessamento da cápsula articular. Nas articulações cartilaginosas da coluna vertebral a alteração resulta da degenerescência do disco intervertebral, com diminuição do espaço intervertebral, esclerose da placa terminal e formação de osteófitos (Lascelles et al., 2010).

O termo osteoartrite (OA) remete para um tipo específico de DAD que implica uma degeneração lenta, perda de cartilagem juntamente com neoformação óssea (Bennett et al., 2012). Esta degeneração resulta numa articulação com uma amplitude de movimento reduzida, inflamação associada a dor e tumefação da área afetada. Em felinos, a OA ocorre usualmente de forma primária (sem uma causa subjacente identificável) mas também pode ocorrer secundariamente a uma patologia articular como a displasia da anca ou fraturas intra-articulares ou luxações. Os gatos desenvolvem osteoartrite em todas as articulações, mas existem articulações mais suscetíveis como a anca, o cotovelo e calcâneo (Hardie et al., 2002; Lascelles et al., 2012).

Estudos radiológicos demonstram que cerca de 61 a 99% da população felina doméstica de todas as idades apresenta alterações articulares degenerativas (Lascelles et al., 2010). A doença articular degenerativa pode ter causas primárias ou secundárias (Tabela 1).

Tabela 1. Tipos de doença articular degenerativa de acordo com a etiologia (adaptação de Maniaki et al., 2021)

Primárias	Osteocondrodisplasia			
	Mucopolissacaridose			
	Degeneração cartilagem devido à idade			
Secundárias	Causas Congénitas	Displasia da anca		
		Luxação patelar		
		Displasia cotovelo		
		Luxação cotovelo		
	Causas Traumáticas	Lesão ligamento cruzado cranial		
		Outros traumas		
	Causas Nutricionais	Hipervitaminose A		
	Causas Endócrinas	Hipersomatotropismo		
	Causas Neoplásicas	Osteocondromatose sinovial		
		Osteossarcoma		
	Causas Imunomediadas	Poliartrite erosiva	Poliartrite periosteal progressiva felina	
			Artrite reumatoide felina	
		Poliartrite não erosiva	Primária ou Idiopática	
			Secundária	
	Causas Infeciosas	Mycoplasma spp.		
		Bartonella spp.		
Histoplasma capsulatum				
Cryptococcus neoformans				
Vírus leucemia felina				
Vírus complexo respiratório felino				

Na DAD os tutores desempenham um papel fundamental no diagnóstico precoce, uma vez que os primeiros sinais de dor articular começam a ser percecionados em alterações comportamentais na rotina diária do gato, como é o caso da eliminação de urina em local inadequado (Bennett et al., 2012). Little 2015 defende que os sinais de dor articular tendem a aumentar significativamente à medida que o gato envelhece, já Maniaki et al., 2021 considera como fatores de risco da DAD a obesidade, o acesso ao exterior, trauma, a esterilização precoce e a raça, nomeadamente Scottish Fold e Maine Coon.

Em gatos Scottish Fold, a osteocondrodisplasia deve-se a uma mutação genética (no gene TRPV4) que condiciona o desenvolvimento normal da cartilagem e dos ossos, que para além de lhes conferir o aspeto fenotípico das orelhas dobradas (Chang et al., 2007), está associado a dores severas que os impossibilitam de realizar tarefas rotineiras como saltar, correr ou arranhar em altura. Nos gatos da raça Maine Coon, existe uma predisposição para a displasia da anca (FHD) caracterizada pela degeneração das articulações coxofemorais (Loder & Todhunter, 2018). Um estudo recente sobre gatos da raça Maine Coon revela que cerca de 24,9% dos 279 machos estudados e 23,3% das 365 fêmeas apresentaram FHD e cerca de 56% desses apresentou FHD bilateral (Loder & Todhunter, 2018).

Atualmente a doença articular felina é uma patologia com elevada prevalência e tão importante quanto o seu diagnóstico é a sua abordagem terapêutica. Esta deve focar-se em ser o menos invasiva para o animal, mas simultaneamente eficaz (Bennett et al., 2012). De forma inovadora na medicina felina surge o INN-frunevetmab, um anticorpo monoclonal (mAb). Os anticorpos monoclonais são monovalentes e atuam especificamente na ligação molecular que posteriormente leva ao bloqueio da atividade da célula alvo (Gruen et al., 2016). O INN-frunevetmab atua especificamente no fator de crescimento neural (NGF). O NGF apresenta-se elevado na presença de lesões, doenças e estímulos nocivos, mediando a sua atividade através da ligação ao recetor da tropomiosina quinase (TrkA), resultando num aumento da sensibilidade do neurónio sensorial (Gruen et al., 2021). Estas alterações resultam posteriormente no aumento da expressão de neurotransmissores pro nociceptivos como a substância P (um neuromodelador) e o péptido relacionado com o gene da calcitonina, que são libertados dos terminais periféricos e contribuem para a inflamação neurogénica. O NGF, quando libertado, também se liga à TrkA localizada nas células inflamatórias, provocando uma libertação de mediadores inflamatórios, como a histamina, a serotonina e o próprio NGF (Gruen et al., 2021). Desta forma, o papel do INN-frunevetmab é estabelecer uma ligação ao fator de crescimento neural, impossibilitando que este se ligue a outros recetores envolvidos na transmissão de sinais de dor e inflamação (Walter et al. 2021).

O presente estudo, tem como principal objetivo avaliar a resposta ao uso terapêutico do INN-frunevetmab, no tratamento da dor crónica causada pela doença articular degenerativa em gatos, sem associação a outras terapêuticas.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi realizado no Grupo Hospital do Gato, em Lisboa, no período de 1 de dezembro de 2022 a 14 de março de 2023. Foi aprovado pela Comissão de Ética da Escola Universitária Vasco da Gama 62 (CE-EUVG), com o Parecer nº23/2022.

Os animais incluídos no estudo foram gatos com idade superior a 1 ano, que apresentavam dor articular identificada em contexto clínico, através da anamnese, exame clínico, exame ortopédico (quando tolerado pelo paciente) ou gatos que apresentassem alterações de comportamento ou de rotina, identificadas pelos tutores, sendo posteriormente examinados em contexto clínico.

Foram excluídos do estudo gatos com um peso inferior a 2,5 kg, animais destinados a fins reprodutivos ou fêmeas gestantes ou em lactação, devido ao papel importante do fator de crescimento do neural (NGF) em assegurar o normal desenvolvimento do sistema nervoso fetal. A amostra em estudo incluiu 50 gatos, sendo que não foi elaborado um grupo de controlo.

Numa primeira abordagem clínica foi realizado o exame físico, seguido do exame ortopédico (quando tolerado pelo gato), cujo principal objetivo era localizar a lesão. Foi sempre colocada uma manta para facilitar o exame físico e tornar o ambiente mais cómodo, quer no chão quer na mesa de exame. Foram realizadas radiografias e tomografia computadorizada de feixe cónico (CBCT) às zonas com patologia de DAD (previamente identificadas no exame físico/ ortopédico), a todos os pacientes cujos tutores autorizaram a realização dos mesmos.

Após determinação do diagnóstico definitivo de doença articular degenerativa, foi implementada a terapêutica com o INN-frunevetmab. No momento da administração do fármaco, os felinos encontravam-se num ambiente de clínica *cat friendly*, acompanhados pelos tutores de forma a minimizar o impacto do stress. O INN-frunevetmab, de nome comercial Solensia¹, foi administrado por via subcutânea, uma vez a cada 28 dias, na dose recomendada de 1-2,8 mg/kg de peso corporal, ou seja, a gatos com pesos compreendidos entre 2,5kg e 7,0kg foram administradas doses de 7 mg (1 ml) e gatos com pesos compreendidos entre 7,1kg a 14,0kg foram administrados 14mg (2ml).

A monitorização dos pacientes foi realizada em consultas de controlo a cada mês, através da realização de um exame físico.

Os dados foram recolhidos através do preenchimento de um questionário (anexo I) realizado a todos os tutores, que para além de dados como a raça, idade, peso, estado reprodutivo, estado de vacinação e ambiente (interior, exterior ou misto) e incluía 12 questões sobre formas de reconhecimento de dor articular em casa (Tabela 2.)

Tabela 2. Listagem de perguntas dos inquéritos apresentados aos tutores

Número	Conteúdo da Pergunta
P1	Usar pontos intermédios para alcançar os mais altos; falhas em saltar para pontos altos.
P2	Opta por descer primeiro para pontos mais baixos em vez de saltar diretamente para o chão.
P3	Menos vontade para brincar; aguenta menos tempo durante as brincadeiras.
P4	Em vez de correr, caminha de uma forma mais lenta e com maior dificuldade.
P5	Dificuldade em usar a caixa de areia.
P6	Dificuldade em subir escadas ou arranhadores; sobe mais devagar e hesita.
P7	O seu gato é energético?
P8	O seu gato está confortável?
P9	O seu gato é feliz e tranquilo?
P10	A sociabilidade do seu gato sofreu alterações?
P11	Os hábitos de uso da caixa de areia mudaram?
P12	O seu gato tem vindo a esconder-se mais ou a diminuir a sua rotina diária?

Nas perguntas P1, P2, P3, P4, P5, P6, P10, P11, P12 o tutor assinava cada resposta com uma cruz, ou seja, se a resposta fosse “sim” marca com uma cruz traduzindo-se num ponto e, se a resposta for “não”, não existe marcação com cruz, ficando o espaço de resposta branco e não contabilizando ponto. Nas perguntas P7, P8 e P9 a resposta é de “sim” ou “não”, sendo que nos casos de resposta “não” é contabilizado um ponto de dor e o “sim” com zero pontos. O somatório dos pontos das respostas foi convertido em Níveis de dor de 0 a 4. O Nível 0 correspondia a 0 pontos, o Nível 1 correspondia a 1 a 3 pontos, o Nível 2 correspondia a 4 a 6 pontos, o Nível 3 a 7 a 9 pontos e o Nível 4 a 10 a 12 pontos. Foi, assim, determinado o nível de dor que o gato apresentava antes de instituída a terapêutica (PA) e o nível de dor após terapêutica (PD).

Os questionários foram preenchidos pelos tutores em dois momentos: antes do início do tratamento e ao fim de 3 administrações (aproximadamente três meses). Este último era realizado juntamente com o exame clínico ou, alternativamente por via telefónica (em casos de impossibilidade de comparência à consulta).

¹ Solensia® é uma marca registada da Zoetis para um medicamento veterinário autorizado pelo procedimento centralizado e comercializado em Portugal.

Tratamento estatístico

Procedeu-se à elaboração da estatística descritiva para caracterizar os parâmetros/respostas obtidos através do programa SAS®.

O nível de dor obtido antes (PA) e depois (PD) da avaliação foram calculados através do somatório de respostas assinaladas nos questionários e foram submetidos a análise de variância.

RESULTADOS

Caraterização da população em estudo

No presente estudo foram incluídos 50 gatos, 12% (8/50) dos quais eram de raça pura e 88% (42/50) eram de raça indeterminada, 42% (21/50) eram machos e 58% (29/50) eram fêmeas. Todos os animais incluídos eram castrados e viviam em regime de interior. Quanto ao estado vacinal 90% (45/50) apresentava vacinação completa e 10% (5/50) vacinação incompleta. Relativamente ao estado FIV/FELV, 94% (47/50) eram FIV negativo e 6% (3/50) FIV positivo, enquanto que para FeLV eram todos negativos. Dos exames complementares imagiológicos previstos em protocolo, 2% (1/50) realizou CBCT, 66% (33/50) realizou apenas radiografia e 2% (1/50) realizou tanto radiografia como CBCT, sendo que 30% (15/50) dos animais não realizou nenhum dos exames.

Os dados obtidos foram organizados de forma a caracterizar os animais em estudo (tabela 3).

Tabela 3. Estatísticas Descritivas dos Parâmetros Avaliados

	N	Média ($\bar{x}$)	Desvio Padrão	Coeficiente variação	Min	Max
Idade (anos)	50	12.58	4.07	32.32%	5.00	21.00
Peso (kg)	50	5.34	1.63	30.62%	2.70	9.00
PA	50	7.74*	2.07	26.72%	4.00	12.00
PD	50	2.88*	1.53	53.26%	0.00	8.00

* As médias de PA e PD foram calculadas através do somatório de respostas assinaladas nos questionários antes do início do tratamento (PA) e 3 meses após iniciar tratamento (PD)

Os 50 gatos apresentaram uma idade média de 12.58 anos, tendo o mais novo 5 anos de idade e o mais velho 21 anos. Pesavam em média 5.34 kg com um desvio padrão de 1.63 kg. Os pontos de dor antes do tratamento (PA) tinham uma média de 7.74 pontos, sendo que, o gato com menos dor apresentou uma pontuação de 4 e o gato com mais dor uma pontuação de 12.

Relativamente aos pontos de dor depois do tratamento (PD) a média foi de 2.88 pontos, onde o gato com menor dor após tratamento apresentou 0 pontos e o gato com maior dor após

apresentou 8 pontos. O nível de dor antes da terapêutica foi superior ao nível de dor depois de três meses de terapêutica (PA>PD) ($\bar{x}$ PA = 7.74 > $\bar{x}$ PD= 2.88).

Na tabela 4 é possível observar que o PA não é influenciado significativamente pela idade nem pelo peso ($p>0,05$). Porém, no que diz respeito ao PD, este é influenciado pela idade e pelo PA ($p<0,05$). Existe uma correlação entre PA e PD pois $p=0,01$ ($p<0,05$).

Tabela 4. Coeficiente de correlação de Pearson (p-value)

	Peso	PA	PD
Idade	-0.038 (0.79)	0.084 (0.56)	0.312 (0.03)
Peso		0.224 (0.12)	0.008 (0.95)
PA			0.357 (0.01)

Média das pontuações totais de dor articular

O preenchimento dos questionários pelos tutores permitiu atribuir níveis de dor aos gatos e organizar as suas classificações. Cada questionário apresentava 12 perguntas e cada resposta assinalada correspondia a 1 ponto, que depois convertido para uma escala de nível de dor de 0 a 4. As médias das pontuações totais de dor articular, antes e após o tratamento com o INN-frunvetmab por um período de 3 meses, podem ser observadas na tabela 5.

Tabela 5. Classificações do nível de dor avaliado nos gatos em estudo.

Nível de Dor	Número de perguntas assinaladas	Classificação do nível de dor dos gatos antes de iniciar a terapêutica (PA)	Classificação do nível de dor dos gatos 3 meses após iniciar a terapêutica (PD)
Nível 0	0	0 (0%)	2 (4%)
Nível 1	1 a 3	0 (0%)	33 (66%)
Nível 2	4 a 6	18 (36%)	13 (26%)
Nível 3	7 a 9	21 (42%)	2 (4%)
Nível 4	10 a 12	11 (22%)	0 (0%)

Com dados apresentados na tabela 5 pode-se observar que os animais com os níveis de dor mais elevados (nível 3 e nível 4) foram em menor número em PD comparativamente aos animais em PA. Assim sendo, os animais presentes nos níveis de dor mais baixos (nível 0, nível 1) foram superiores em PD quando comparados com os animais em PA.

Sinais de dor

Os sinais de dor articular demonstrados pelos gatos avaliados foram ilustrados no questionário de forma a facilitar o seu reconhecimento pelos tutores e posterior preenchimento do questionário. Na figura 1 encontram-se representados o número de gatos com sinais de dor para cada uma das respostas assinaladas antes da administração (PA) e depois da administração (PD).

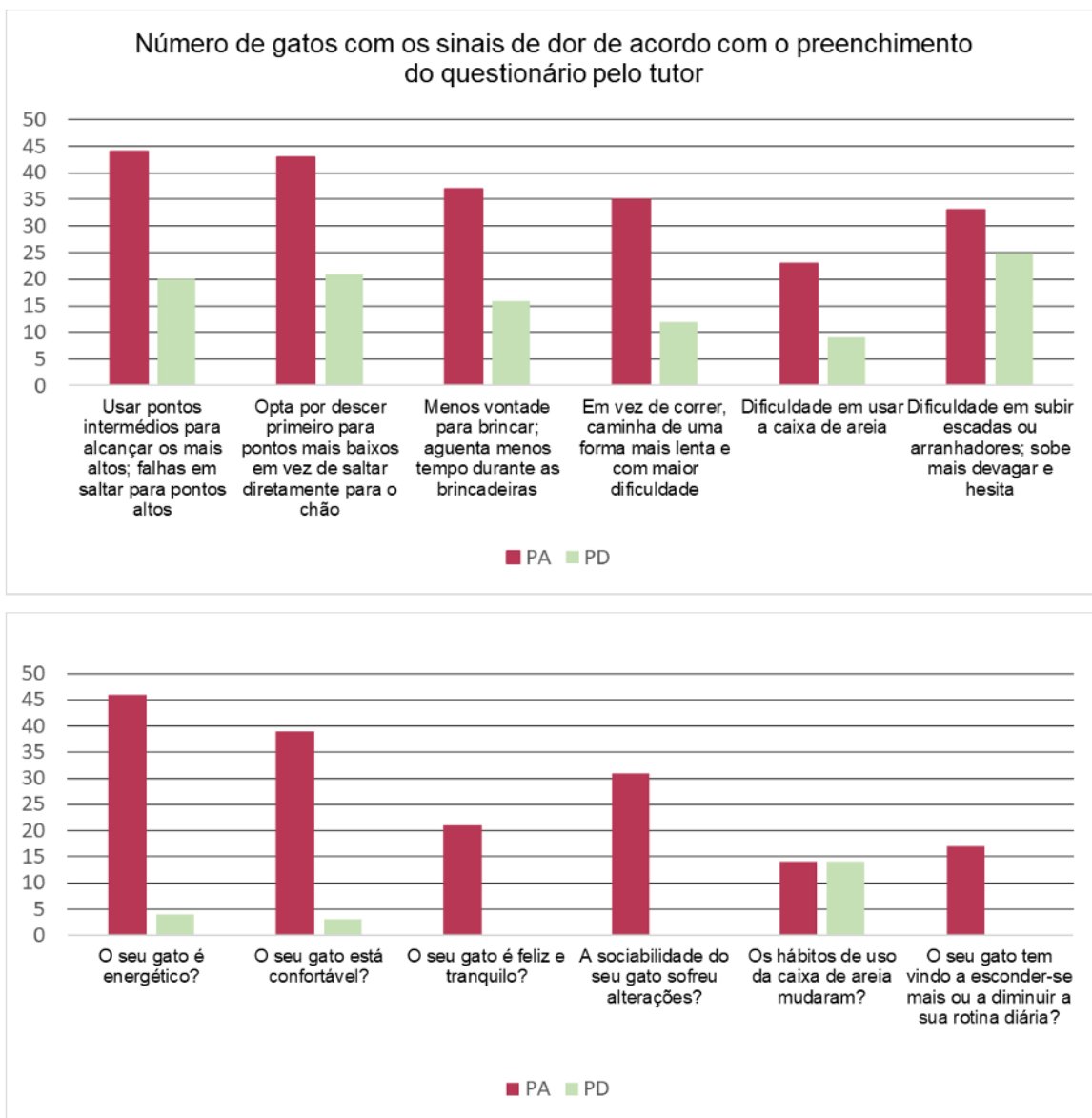


Figura 1. Número de gatos com sinais de dor de acordo com o preenchimento do questionário pelo tutor antes (PA) e após (PD) o tratamento.

Com a análise da figura 1. pode-se observar uma diminuição do número de pontos nas respostas de PA para PD em todas as perguntas, o que demonstrou uma diminuição da dor ao longo do tratamento. A única exceção foi a P11 (“Os hábitos de uso de caixa de areia mudaram?”) com o mesmo número de pontos antes e após o tratamento.

DISCUSSÃO

Patologias articulares como a doença articular degenerativa são cada vez mais prevalentes e reconhecidas em contexto clínico, apesar de muitas vezes a dor articular estar mascarada pelos sinais de envelhecimento e não ser o motivo principal da consulta (Kerwin, 2012). Gatos com dor podem apresentar-se à consulta por estarem mais deprimidos em casa, menos tolerantes à manipulação, com pelagem em mau estado geral pela incapacidade de flexão durante o *grooming*, com crescimento excessivo das unhas, pela diminuição de uso de arranhadores, ou até mesmo mostrarem-se agressivos em determinadas alturas da manipulação (Bennett et al., 2012).

As opções terapêuticas para a doença articular degenerativa tinham por base o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), como o meloxicam ou o robenacoxib, usados de forma controlada e em doses baixas. Também a glucosamina e a condroitina são usadas em DAD para a modelação da doença, sendo notória a sua ação na redução da dor. Podem ser usadas individualmente ou em simultâneo com AINEs, permitindo assim diminuir a dose destes (Bennett et al., 2012, Kerwin 2010). A necessidade de novas opções de tratamento, nomeadamente injetável, surge pela dificuldade na administração oral diária de medicação em gatos. Neste contexto, surge na medicina felina o INN-frunevetmab (Taylor et al., 2022).

O INN-frunevetmab é um anticorpo monoclonal felinizado obtido por tecnologia recombinante a partir de células de ovário de hamster chinês que se liga ao fator crescimento neural, levando a um alívio da dor, por bloqueio do sinal mediador inflamatório (Walter et al. 2021). O NGF tem capacidade de se ligar ao recetor da tirosina quinase do tipo 1 (TrkA) e ao p75 de forma a ativar o crescimento e sensibilização ao nível neuronal (Walter et al. 2021). O processo de felinização tem como propósito levar a que o anticorpo não seja reconhecido como corpo estranho pelo sistema imunitário do gato, evitando assim uma reação imunitária, que resultaria na produção de anticorpos-fármacos (ADAs) (Solensia & For, [s.d.]). O INN-frunevetmab, tal como as proteínas endógenas, é degradado em peptídeos e aminoácidos pelas vias catabólicas normais e não sofre metabolização pelas enzimas do citocromo P450, por isso, não são espectáveis interações medicamentosas concomitantes (Ryman & Meibohm, 2017) (Waldmann & Strober, 1976).

A resposta ao tratamento com o INN-frunevetmab em gatos com DAD foi objeto de estudo em 50 animais, onde o anticorpo monoclonal foi administrado a cada 28 dias, com reavaliação do nível de dor ao fim do terceiro mês de tratamento. Foi possível verificar uma correlação estatisticamente significativa entre a idade e o PD ($P < 0,05$), em que os animais mais velhos tinham valores de PD mais elevados. Constatou-se ainda que o PA e o PD tinham correlação estatisticamente significativa ($P < 0,01$), ou seja, animais com valores de PA mais elevados também tendiam a ter valores de PD mais elevados. Importa salientar que no presente estudo não foram identificados efeitos secundários à administração do anticorpo monoclonal, porém, não está salvaguardada a sua existência, pelo que estudos futuros deverão avaliar a

influência desta terapêutica em pacientes com doença renal crônica nos estádios 3 e 4 da classificação IRIS.

Não foram observadas correlações estatisticamente significativas com os fatores sexo, estado de vacinação nem peso nos resultados de PA. No entanto, sabe-se que fatores como o peso e a idade são comumente associados a alterações patológicas como a doença articular (Maniaki et al., 2021).

Gruen et al., 2021 analisou através de uma perspectiva farmacocinética a ação do INN-frunevetmab, onde quando administrado em doses de 2,8-14 mg/kg a cada 28 dias não resultou nos resultados esperados quanto à sua AUC e concentração máxima. Porém, quando a dose administrada foi de 3,0mg/kg observaram-se resultados positivos aos 3-7 dias, confirmados através da biodisponibilidade do fármaco. No presente estudo realizado com uma amostra de 50 gatos, a biodisponibilidade do fármaco não foi alvo de análise.

Estudos realizados por Gruen et al., 2016, indicam efeitos positivos do anticorpo monoclonal quando usado no tratamento de doença articular degenerativa, na sua administração subcutânea única, com os tutores a reportarem que os efeitos positivos duravam até 6 semanas após administração. No presente estudo não foi possível determinar a duração da resposta após cada administração, uma vez que apenas foram registados os níveis de dor antes da primeira toma e após três meses de administrações mensais.

CONCLUSÃO

A administração do anticorpo monoclonal teve efeito positivo no manejo da dor articular na DAD nos gatos estudados, com diferenças significativas no nível de dor antes e após administração do INN-frunevetmab.

Estudos futuros num maior número de casos e com acompanhamento mais prolongado no tempo poderão ser importantes para a consolidação destes resultados, bem como na determinação de possíveis efeitos secundários a longo prazo e em gatos com patologias concomitantes, nomeadamente em insuficiências renais crônicas em estádios avançados.

Referências Bibliográficas

Atkinson, T. (2018) 'Health and Behaviour', in Practical feline behaviour: Understanding cat behaviour and improving welfare; understanding cat behaviour and improving welfare. CAB INTERNATIONAL, p. 79.

Bennett, D., Zainal Ariffin, S. M. bt, & Johnston, P. (2012). Osteoarthritis in the cat: 1. How common is it and how easy to recognise? 1. How common is it and how easy to recognise? *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14(1), 65–75.

Bennett, D., Zainal Ariffin, S. M. bt, & Johnston, P. (2012b). Osteoarthritis in the cat: 2. how should it be managed and treated?: 2. How should it be managed and treated? *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14(1), 76–84.

Chang, J., Jung, J., Oh, S., Lee, S., Kim, G., Kim, H., Kweon, O., Yoon, J., & Choi, M. (2007). Osteochondrodysplasia in three Scottish Fold cats. *Journal of Veterinary Science*, 8(3), 307–309.

Enomoto, M., Lascelles, B. D. X., & Gruen, M. E. (2020). Development of a checklist for the detection of degenerative joint disease-associated pain in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 22(12), 1137–1147.

Gowan, R. A., Baral, R. M., Lingard, A. E., Catt, M. J., Stansen, W., Johnston, L., & Malik, R. (2012). A retrospective analysis of the effects of meloxicam on the longevity of aged cats with and without overt chronic kidney disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14(12), 876–881.

Grierson, J. (2012). Hips, elbows and Stifles : Common joint diseases in the cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14(23), 23–27.

Gruen, M. E., Thomson, A. E., Griffith, E. H., Paradise, H., Gearing, D. P., & Lascelles, B. D. X. (2016). A feline-specific anti-nerve growth factor antibody improves mobility in cats with degenerative joint disease-associated pain: A pilot proof of concept study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(4)

Gruen, M. E., Myers, J. A. E., & Lascelles, B. D. X. (2021). Efficacy and Safety of an Anti-nerve Growth Factor Antibody (Frunevetmab) for the Treatment of Degenerative Joint Disease-Associated Chronic Pain in Cats: A Multisite Pilot Field Study. *Frontiers in veterinary science*, 8, 610028.

Hardie, E. M., Roe, S. C., & Martin, F. R. (2002). Radiographic evidence of degenerative joint disease in geriatric cats: 100 cases (1994-1997). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 220(5), 628–632. <https://doi.org/10.2460/javma.2002.220.628>

Herren, F. L., Gerber, V., Meier, R., Schweizer-Gorgas, D., & Klopfenstein Bregger, M. D. (2022). Semi-automatic segmentation of cone beam computed tomography datasets for volume measurements of equine cheek teeth. *Journal of Veterinary Dentistry*, 39(1), 41–48.

Kerwin, S. (2012). Orthopaedic examination in the cat: clinical tips for ruling in/out common musculoskeletal disease: Clinical tips for ruling in/out common musculoskeletal disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14(1), 6–12.

Kerwin, S. C. (2010). Osteoarthritis in cats. *Topics in Companion Animal Medicine*, 25(4), 218–223.

Lascelles, B. D. X., Henry, J. B., 3rd, Brown, J., Robertson, I., Sumrell, A. T., Simpson, W., Wheeler, S., Hansen, B. D., Zamprogno, H., Freire, M., & Pease, A. (2010). Cross-sectional study of the prevalence of radiographic degenerative joint disease in domesticated cats: Degenerative joint disease in domestic cats. *Veterinary Surgery: VS*, 39(5), 535–544.

Lascelles, B. D. X. (2010). Feline degenerative joint disease. *Veterinary Surgery: VS*, 39(1), 2–13. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2009.00597>.

Lascelles, B. D. X., Dong, Y.-H., Marcellin-Little, D. J., Thomson, A., Wheeler, S., & Correa, M. (2012). Relationship of orthopedic examination, goniometric measurements, and radiographic signs of degenerative joint disease in cats. *BMC Veterinary Research*, 8(1), 10. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-8-10>

Little, S. E. (2006). Osteoarthritis in the Aging Cat. In *August's Consultations in Feline Internal Medicine*. St Louis.: Elsevier Saunders.

Loder, R. T., & Todhunter, R. J. (2018). Demographics of hip dysplasia in the Maine Coon cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 20(4), 302–307.

Maniaki, E., Murrell, J., Langley-Hobbs, S. J., & Blackwell, E. J. (2021). Associations between early neutering, obesity, outdoor access, trauma and feline degenerative joint disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 23(10), 965–975.

Pain assessment in cats. ([s.d.]). Felinegrimacescale. Consultado a 18 de março de 2023, pain assessment in cats: Feline grimace scale; felinegrimacescale. Zoetis. Available at: <https://www.felinegrimacescale.com>

Ryman, J. T., & Meibohm, B. (2017). Pharmacokinetics of monoclonal antibodies. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 6(9), 576–588.

Fossum, T. W., & Duprey, L. P. (2019). Diseases of the Joints. In *Small animal surgery* (pp. 1134-1279). Philadelphia, PA: Elsevier.

Scott, H., Marti, J. M., & Witte, P. (2021). *Feline Orthopaedics* (2o ed). Routledge Member of the Taylor and Francis Group.

Solensia, W. is, & For, W. is it. ([s.d.]). An overview of Solensia and why it is authorised in the EU. Europa.eu. 12qq12 consultado a 17 de março de 2023, *Surgery*, 22(12), 1137–1147.

Taylor, S., Caney, S., Bessant, C., & Gunn-Moore, D. (2022). Online survey of owners' experiences of medicating their cats at home. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 24(12), 1283–1293.

Waldmann, T. A., & Strober, W. (1976). Metabolism of Immunoglobulins. Em *Clinical Immunobiology* (p. 71–95). Elsevier.

Walters, R. R., Boucher, J. F., & De Toni, F. (2021). Pharmacokinetics and immunogenicity of frunevetmab in osteoarthritic cats following intravenous and subcutaneous administration. *Frontiers in Veterinary Science*, 8, 687448.

Anexos

Anexo I- Questionário sobre DAD apresentado aos tutores para preenchimento



GRUPO
HOSPITAL DO GATO
Vivemos o gato



Solensia™
(frunevetmab injection)

DOENÇA ARTICULAR DEGENERATIVA

Questionário para Elaboração de Dissertação de Mestrado

2. Numa escala de 1-5, classifique o seu gato:

1= MUITO POUCO

2= POUCO

3= NORMAL

4= BOM

5=MUITO BOM

O SEU GATO...	 				
Energético	1	2	3	4	5
Ativo e Confortável	1	2	3	4	5
Feliz e Tranquilo	1	2	3	4	5

3. Classifique como "SIM" ou "NÃO" as seguintes perguntas:

O SEU GATO...	SIM	NÃO
A sociabilidade do seu gato sofreu alterações?		
Os hábitos de uso da caixa de areia mudaram?		
O seu gato tem vindo a esconder-se mais ou a "diminuir" a sua rotina diária?		

EU _____, DECLARO QUE AUTORIZO A UTILIZAÇÃO DOS DADOS DO MEU ANIMAL _____ PARA FINS EXCLUSIVAMENTE RELATIVOS À ELABORAÇÃO DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INCIDENTE NA DOENÇA ARTICULAR DEGENERATIVA EM PACIENTES FELINOS.

 Beatriz Nunes

 910 000 132 |  beatrizpsnunes@hotmail.com

(Assinatura Tutor)

Data: ____/____/____