THAÍS SPACOV CAMARGO PIMENTEL

**Revisão sistemática: tratamento da osteoartrose com
uso de antiinflamatórios não esteroidais em cães**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para a obtenção do
título de Mestre em Ciências

Programa de Fisiopatologia Experimental
Orientador: Prof. Dr. Chao Lung Wen

São Paulo
2013

THAÍS SPACOV CAMARGO PIMENTEL

**Revisão sistemática: tratamento da osteoartrose com
uso de antiinflamatórios não esteroidais em cães**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para a obtenção do
título de Mestre em Ciências

Programa de Fisiopatologia Experimental
Orientador: Prof. Dr. Chao Lung Wen

São Paulo
2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Pimentel, Thaís Spacov Camargo

Revisão sistemática : tratamento da osteoartrose com uso de antiinflamatórios não esteroidais em cães / Thaís Spacov Camargo Pimentel. -- São Paulo, 2012.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Fisiopatologia Experimental.

Orientador: Chao Lung Wen.

Descritores: 1.Osteoartrose 2.Cães 3.Antiinflamatórios não esteroidais
4.Tratamento 5.Dor 6.Revisão sistemática 7.Avaliação metodológica

USP/FM/DBD-395/12

SUMÁRIO

Lista de quadros

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	A doença.....	1
1.2	Epidemiologia.....	2
1.3	As terapêuticas.....	2
1.4	Implicações socioeconômicas.....	4
1.5	Revisões sistemáticas anteriores.....	6
1.6	Avaliação de estudos.....	7
1.6.1	CONSORT.....	11
1.7	Justificativa do estudo.....	12
2.	OBJETIVO.....	14
3.	MÉTODO.....	15
3.1	Estratégia de busca.....	15
3.2	Critérios de inclusão.....	15
3.3	Critérios de exclusão.....	15
3.4	Extração dos dados.....	16
3.5	Avaliação metodológica dos artigos selecionados.....	16

3.5.1 Avaliação segundo van Tulder.....	16
3.5.2 Avaliação segundo CONSORT	19
4. Resultados.....	20
4.1 Descrição dos estudos	21
4.1.1 Resumo do artigo 1	21
4.1.1.1 Avaliação crítica do estudo.....	23
4.1.2 Resumo do artigo 2	25
4.1.2.1 Avaliação crítica do estudo.....	27
4.1.3 Resumo do artigo 3	28
4.1.3.1 Avaliação crítica do estudo.....	30
4.1.4 Resumo do artigo 4	34
4.1.4.1 Avaliação crítica do estudo.....	37
4.1.5 Resumo do artigo 5	38
4.1.5.1 Avaliação crítica do estudo.....	42
4.1.6 Resumo do artigo 6	43
4.1.6.1 Avaliação crítica do estudo.....	45
4.1.7 Resumo do artigo 7	47
4.1.7.1 Avaliação crítica do estudo.....	50
4.1.8 Resumo do artigo 8	52
4.1.8.1 Avaliação crítica do estudo.....	55
4.2 Qualidade metodológica.....	57

4.2.1 Resultados após avaliação metodológica segundo van Tulder.....	57
4.2.2 Resultados após avaliação metodológica segundo CONSORT.....	60
4.3 Resultados quanto aos desfechos estudados nos artigos	64
4.4 Avaliação dos estudos considerados de boa qualidade segundo van Tulder.....	67
4.4.1 Avaliação do antiinflamatório carprofen.....	69
4.4.2 Avaliação do antiinflamatório etodolaco.....	69
4.4.3 Avaliação do antiinflamatório meloxicam	70
4.5 Consolidação dos resultados.....	71
5. DISCUSSÃO	73
5.1 Implicações para a prática veterinária.....	73
5.2 Implicações para a pesquisa na área.....	74
6. CONCLUSÕES	75
7. LIMITAÇÕES DO ESTUDO	76
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	82

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Custo em reais dos antiinflamatórios meloxicam, carprofen e firocoxib no Brasil.....	5
Quadro 2 - Lista de critérios para avaliação metodológica.....	16
Quadro 3 - Fluxograma da busca.....	20
Quadro 4 - Alteração das forças verticais após 8 dias de tratamento	33
Quadro 5 - Alteração das forças craniocaudais de travagem após 8 dias de tratamento	33
Quadro 6 - Alteração das forças craniocaudais de propulsão após 8 dias de tratamento	34
Quadro 7 - Avaliação metodológica dos estudos segundo van Tulder.....	59
Quadro 8 - Avaliação metodológica segundo CONSORT adaptado	64
Quadro 9 - Intervenções administradas e suas respectivas apresentações.....	62
Quadro 10 - Tipos de escala de avaliação clínica utilizadas nos estudos.....	65
Quadro 11 - Avaliações das forças de reação ao solo	66
Quadro 12 - Características dos artigos considerados de boa qualidade segundo van Tulder.....	68

RESUMO

PIMENTEL, T. S. C. **Revisão sistemática: tratamento da osteoartrose com uso de antiinflamatórios não esteroidais em cães** [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2013.

INTRODUÇÃO: A terapia farmacológica de escolha para o tratamento de cães com osteoartrose é o uso de antiinflamatórios não esteroidais. Porém, sua eficácia no controle dos sinais clínicos apresentados pelos animais ainda não foi bem estabelecida em três revisões sistemáticas anteriormente publicadas. **OBJETIVOS:** Avaliar a qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados controlados sobre o uso dos antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) para o tratamento da dor nos cães com osteoartrose; identificar a melhor opção terapêutica; os principais efeitos adversos envolvidos na sua administração e a eficácia e segurança do tratamento a longo prazo. **MÉTODOS:** A busca dos artigos foi feita em agosto de 2010 no Pubmed, Cab Abstracts e Lilacs. Referências bibliográficas de revisões sistemáticas e de outros artigos relevantes também foram analisadas. Apenas estudos prospectivos, randomizados, controlados e avaliando a eficácia dos antiinflamatórios não esteroidais por meio de desfechos clínicos foram incluídos. A avaliação metodológica dos artigos selecionados seguiu as diretrizes do conselho editorial do grupo de revisão Cochrane (escala van Tulder) e também do CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*). **RESULTADOS:** Oito artigos que avaliaram quatro AINEs (carprofen, etodolaco, meloxicam e firocoxib) preencheram os critérios de inclusão da presente revisão e foram analisados metodologicamente. No geral, há poucos artigos disponíveis na literatura e os mesmos apresentam várias limitações metodológicas. Os artigos avaliados variaram consideravelmente na forma como mediram a resposta ao tratamento e como descreveram seus resultados. Cinco estudos foram selecionados pois alcançaram a pontuação mínima requerida na avaliação segundo van Tulder. Eles avaliaram a eficácia do carprofen, meloxicam e etodolaco. Os dois artigos que avaliaram o firocoxib não atingiram os critérios mínimos quanto a qualidade metodológica. A subsequente avaliação segundo CONSORT mostrou que os cinco estudos selecionados tiveram outras importantes limitações metodológicas. Em relação a segurança, foram relatados

efeitos gastrointestinais leves após o uso do carprofen e do meloxicam. Houve um caso de hepatite idiossincrática ao carprofen e os efeitos adversos após o uso do etodolaco foram urticária, hipoproteinemia e hipoalbuminemia. **CONCLUSÃO:** É fundamental que sejam publicados estudos de boa qualidade nessa área. Com base na literatura disponível e nos resultados de sua avaliação, pode-se indicar como melhor opção terapêutica para o tratamento de cães com osteoartrose o uso do carprofen em primeiro lugar, em seguida o meloxicam e, em terceiro lugar, o etodolaco. Há, porém ressalvas quanto a essa indicação devido a quantidade de artigos disponíveis, bem como, sua qualidade em termos metodológicos. Não há informações suficientes para que se conclua a respeito dos efeitos da terapia a longo prazo.

Descritores: osteoartrose, cães, antiinflamatórios não esteroidais, tratamento, dor, revisão sistemática, avaliação metodológica.

ABSTRACT

PIMENTEL, T. S. C. Systematic review: treatment of osteoarthritis using non-steroidal anti-inflammatory drugs in dogs [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2013.

INTRODUCTION: The pharmacologic therapy most used for treating osteoarthritis in dogs is non-steroidal anti-inflammatory drugs. However, their efficacy in controlling the clinical signs presented by these animals has not been well established in three systematic reviews. **PURPOSE:** To assess the methodological quality of randomized controlled trials on the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for treating pain in dogs with osteoarthritis, identifying the best therapeutic approaches, the main adverse effects involved in their administration, and the efficacy and safety of long-term treatments. **METHODS:** A broad search was made in August 2010 in Pubmed, Cab Abstracts, and Lilacs. References from systematic reviews and other relevant papers were also analyzed. Only prospective, randomized, controlled trials evaluating the non-steroidal antiinflammatory drugs' effectiveness through the use of clinical outcomes were included. The paper's methodological analysis followed the guidelines for systematic reviews of the Cochrane Collaboration Back Review Group (van Tulder scale) as well as the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT). **RESULTS:** Eight papers that evaluated 4 NSAIDs (carprofen, etodolac, meloxicam and firocoxib) met the inclusion criteria of this review and were methodologically analyzed. Overall, there are few papers available in the literature, and they have many methodological limitations. The assessed papers varied considerably in how they measured the response to treatment and reported their results. Five studies achieved the minimum score required in the van Tulder's scale: they evaluated the

effectiveness of carprofen, meloxicam and etodolac. The two papers that evaluated firocoxib did not reach the minimum criteria for methodological quality. The subsequent CONSORT evaluation showed that all 5 studies had other methodological limitations. Regarding safety, mild gastrointestinal effects have been reported for both carprofen and meloxicam. There was one case of idiosyncratic hepatitis after the use of carprofen. The adverse effects after the use of etodolac were urticaria, hypoproteinemia and hypoalbuminemia. **CONCLUSION:** The publication of methodologically sound studies is crucial in this field. Based on the limited literature and the results of this evaluation, the best therapeutic choice for treating OA in dogs is carprofen, followed by meloxicam and then etodolac. However, these results need to be interpreted with caution, due to the limited number of methodologically sound studies addressing this topic. Furthermore, not enough information is available to draw conclusions about the effects of the long-term use of these drugs.

Keywords: osteoarthritis, dogs, non-steroidal anti-inflammatory drugs, treatment, pain, systematic review, methodological evaluation.

1. INTRODUÇÃO

1.1. A doença

Osteoartrose (OA) é uma doença articular crônica, progressiva e degenerativa, muito comum em cães e relativamente infrequente em gatos ¹⁻². É caracterizada pela deterioração progressiva da cartilagem articular, pela formação de osteófitos, pelo remodelamento ósseo nas superfícies e margens articulares, e pela fibrose periarticular ^{1,3}.

Pode afetar quaisquer articulações e devido ao seu caráter progressivo, causa diferentes graus de manifestação sintomática. Os sinais clínicos podem incluir: dor, claudicação, rigidez, diminuição da atividade, intolerância ao exercício e atrofia muscular ²⁻⁵. Muitas vezes, a diminuição da qualidade de vida do animal é tão importante, que os proprietários optam pela eutanásia⁵. Apesar de ser um quadro não inflamatório ou minimamente inflamatório, seu processo de desenvolvimento é acelerado pela liberação de mediadores inflamatórios².

Pode ser classificada como primária (idiopática), secundária ou erosiva. A osteoartrose primária é relativamente incomum, acomete adultos jovens de algumas raças específicas como chow-chow, dálmata, samoieda e labrador, suas causas são indefinidas e ocorre acometimento bilateral das articulações. A secundária é a forma mais comum da OA nos cães e sua causa pode ser identificada. A erosiva também tem sua causa desconhecida. Nela ocorrem alterações erosivas articulares detectáveis ao exame radiográfico, porém alguns autores sinalizam que são necessários mais estudos em termos de diagnóstico, pois essas alterações radiográficas não são exclusivas dessa doença ocorrendo também nas artrites reumatóide e infecciosa⁶⁻⁷.

Entre os possíveis fatores etiológicos da osteoartrose secundária temos as lesões articulares como fraturas e rupturas ligamentares, displasia, cirurgias ortopédicas, deformidades articulares, obesidade, entre outros ^{4-5,8}.

O diagnóstico geralmente baseia-se no histórico, exame físico e radiográfico. Durante o exame físico verifica-se a presença de dor articular, diminuição da amplitude de movimento, crepitação e ocasionalmente edema articular. O exame

radiográfico pode mostrar efusão articular, inchaço do tecido mole periarticular, esclerose do osso subcondral, formação de cistos subcondrais, redução do espaço articular, formação de osteófitos e remodelamento ósseo. Sinais clínicos como febre e leucocitose não estão associados ao quadro clínico da doença^{1-2, 7}.

1.2. Epidemiologia

A osteoartrose é descrita como sendo a causa mais comum de dor crônica em cães^{7, 9} e acomete cerca de 20% da população canina dos Estados Unidos¹⁰. Estima-se que seja a causadora de pelo menos 80% dos casos clínicos de doenças articulares nos animais de companhia⁹. Cães de todos os tamanhos, faixas etárias e raças podem ser acometidos, porém raças grandes e gigantes apresentam os sinais clínicos da doença mais precocemente e geralmente de forma mais grave⁵.

1.3. As terapêuticas

Visto que não há cura para osteoartrose, seu controle pode ser feito por meio cirúrgico ou conservador.

O tipo de abordagem cirúrgica depende do grau da doença. Ela visa reduzir o desconforto e impedir a progressão do quadro, mas muitas vezes, não reverterá as alterações degenerativas já instaladas¹. Pode-se com a cirurgia corrigir a causa primária que leva a doença, por exemplo, a ruptura ligamentar. Essa forma de tratamento é indicada nos casos mais leves da doença. Já para os estágios mais avançados em que os pacientes apresentam sinais clínicos graves e são arresponsivos a outros tipos de tratamentos sugere-se a artrodese ou substituição total da articulação²⁻³.

O manejo conservador basicamente visa o controle da dor e a melhora da mobilidade, condição muscular e qualidade de vida do paciente. Geralmente combina diferentes abordagens, associando o controle de peso e a terapia física à administração de medicamentos.

Devido a obesidade ser muito comum nos animais de companhia e também bastante deletéria as articulações, o controle do peso torna-se uma importante medida

no manejo dos animais com osteoartrose. O emagrecimento auxilia no controle dos sinais clínicos^{5, 11-12} e influencia no nível de inflamação associado a doença⁴. Marshall e outros em 2009 realizaram uma revisão sobre o assunto e concluíram que apesar de haver ressalvas quanto a qualidade metodológica dos estudos incluídos nessa análise, é crescente a evidência de que o controle do peso auxilie na manutenção da saúde articular.

A terapia física, muitas vezes, proporciona a melhora na condição geral dos pacientes com OA e também auxilia na redução da dose de analgésicos necessários para o controle da dor. Como opções de terapia física temos^{4-5, 11}: a crioterapia, indicada para os períodos agudos de inflamação, reduzindo edema; o uso de calor úmido, indicado nos casos crônicos, pois proporciona sedação moderada, alívio da dor muscular e diminuição da rigidez; o ultra-som que promove aquecimento dos tecidos profundos, aumentando assim o metabolismo celular e a circulação sanguínea e auxiliando no controle da dor e no aumento da força e flexibilidade dos tendões; a estimulação elétrica, que aumenta a força muscular, melhora a amplitude de movimento articular e diminui a dor e o edema; e os exercícios de baixo impacto como natação e caminhadas que, gradualmente, proporcionam aumento da força muscular sem estressar excessivamente as articulações, melhorando a dor, a mobilidade e a função cardiovascular do paciente¹². Embora seja crescente o interesse pelo entendimento e avaliação dos resultados da terapia física na medicina veterinária, ainda é escasso o número de estudos confirmando sua efetividade⁴⁻⁵ e muitas das informações disponíveis são ainda adaptadas da literatura humana¹¹.

É importante citar também que a acupuntura tem se mostrado cada vez mais promissora no controle dos sinais clínicos da OA, seja complementando outras modalidades de tratamento, seja como tratamento único, principalmente em situações em que outros tratamentos são contra-indicados. Embora seu mecanismo de ação ainda não seja totalmente esclarecido, a mesma tem recebido crescente atenção por parte do ocidente ao longo das últimas décadas por apresentar evidências fisiológicas de sua ação analgésica e antiinflamatória¹³⁻¹⁵ e ser extremamente segura e bem tolerada pelos animais proporcionando, muitas vezes, imediata melhora em termos de mobilidade e nível de dor⁵.

Várias medicações encontram-se disponíveis para o tratamento da OA em cães. Ainda não há consenso quanto a sua classificação e modo de ação e alguns autores classificam o mesmo medicamento de maneiras diferentes^{3-4, 11, 16-17}.

Com objetivo de facilitar seu estudo, podemos classificá-los, basicamente em 2 categorias¹⁸: medicamentos de ação sintomática e medicamentos modificadores estruturais. Dentre os de ação sintomática, temos os que proporcionam rápido alívio da dor como os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) e os de ação lenta como o sulfato de condroitina, que levam algumas semanas para começar a agir e apresentam efeito residual após o tratamento. Quanto aos modificadores estruturais, há também controvérsias quanto a classificação. Alguns autores referem que não há medicamentos nessa classe¹⁸ e outros defendem que os sintomáticos de ação lenta podem estar nessa categoria¹⁶.

Geralmente não se recomenda o uso de corticosteróides para tratamento de OA. Estes devem ser limitados para casos em que nenhum outro tratamento for eficaz e deve-se avaliar criteriosamente o risco/benefício de sua utilização. Apesar de serem potentes agentes antiinflamatórios e trazerem efeitos positivos a curto prazo, seus efeitos a longo prazo podem ser extremamente nocivos pois podem inibir a síntese de proteoglicanos e do colágeno nas articulações, resultando assim na progressão da doença^{1-2, 7}.

1.4. Implicações sócio-econômicas

Considerando as opções de tratamento para osteoartrose, vemos que os custos das intervenções cirúrgicas variam basicamente de acordo com o tipo de procedimento a ser realizado e o porte do animal. De modo geral, custos envolvendo a consulta com especialista, realização de exames, a cirurgia propriamente dita, internação e medicação podem variar em média entre R\$ 1.000,00 a R\$ 4.000,00¹⁹⁻²⁰.

Com relação ao tratamento conservador, a terapia física varia da mesma forma, quanto a gravidade da doença, o tipo de intervenção a ser realizada e o porte do animal. O gasto mensal desse tratamento para o proprietário pode variar sendo que, em média, cada consulta com especialista custa R\$100,00, e as sessões de fisioterapia e acupuntura seguem aproximadamente esse mesmo valor.

Considerando que nem todos os animais são elegíveis para a cirurgia, de modo geral, o tratamento é feito com uso de medicamentos e esses são administrados a longo prazo.

O quadro 1 mostra os resultados de uma pesquisa de preço feita em três sites de venda de medicamentos veterinários pela internet²¹⁻²³. Os valores estão em reais e se referem aos antiinflamatórios abordados por essa revisão. O etodolaco não está presente nessa lista devido ao mesmo não ser comercializado no Brasil.

Quadro 1 - Custo em reais dos antiinflamatórios meloxicam, carprofen e firocoxib no Brasil.

Meloxicam	Cobasi			Dog World			Pet Supermarket		
Meloxivet [®] (Duprat)	1mg	2mg	6mg	1mg	2mg	6mg	1mg	2mg	6mg
	30,50	33,90	39,90	28,30	31,80	-	33,05	37,47	43,21
Maxicam [®] (Ouro Fino)	Cobasi			Dog World			Pet Supermarket		
	0,5mg	2mg	-	0,5mg	2mg	-	0,5mg	2mg	-
	19,70	31,30	-	18,75	32,00	-	20,13	30,36	-

Carprofen	Cobasi			Dog World			Pet Supermarket		
Rimadyl [®] (Pfizer)	-	75mg	100mg	-	-	-	-	75mg	100mg
	-	55,90	65,80	-	-	-	-	59,27	69,98
Carproflan [®] (Agener)	25mg	75mg	100mg	25mg	75mg	100mg	25mg	75mg	100mg
	36,40	50,50	60,20	32,60	50,60	60,25	37,26	51,69	69,09

Firocoxib	Cobasi			Dog World			Pet Supermarket		
Previcox [®] (Merial)	57mg	227mg	-	57mg	227mg	-	-	-	-
	80,80	117,80	-	73,90	108,00	-	-	-	-

A média de custo da caixa de meloxicam 2mg contendo 10 comprimidos é R\$ 32,80. Para um cão com 10kg de peso, recomenda-se 1/2 comprimido, administrado uma vez ao dia, portanto o custo diário da medicação é R\$ 1,64.

Considerando o carprofen, a caixa com 14 comprimidos contendo 25mg do princípio ativo cada, custa em média R\$ 35,42. O tratamento diário para um cão de 10kg deve ser feito com administração de 2 comprimidos, portanto, seu custo médio diário é R\$ 5,06.

Já a caixa de firocoxib 57mg, com 10 comprimidos custa em média R\$ 77,35. Um cão pesando 10kg deve receber 1 comprimido, uma vez ao dia, o que gera um custo diário de R\$ 7,73.

1.5. Revisões sistemáticas anteriores

Três revisões sistemáticas da literatura avaliando a eficácia e segurança dos tratamentos para OA em cães já foram publicadas^{16-17, 24}. O método de avaliação da qualidade dos estudos incluídos nessas revisões foi adaptado do sistema de classificação baseado em evidência do *FDA*²⁵ e seu objetivo foi classificar como: alto, médio, baixo ou extremamente baixo o nível de conforto em se afirmar que seus resultados são confiáveis, válidos e generalizáveis, baseando-se na avaliação de sua qualidade metodológica.

Aragon e outros publicaram em 2007 a primeira revisão sistemática. Basearam-se na classificação do *FDA* citada anteriormente e avaliaram 16 estudos sobre a eficácia de algumas medicações tanto sintomáticas quanto modificadoras estruturais para tratamento da osteoartrose em cães. Quanto aos medicamentos, concluiu-se que dos três medicamentos sintomáticos avaliados (AINEs), há alto nível de conforto quanto a eficácia do meloxicam e médio nível de conforto em relação a eficácia do carprofen e do etodolaco. Quanto aos seis medicamentos modificadores estruturais avaliados, concluiu-se que há médio nível de conforto em relação a eficácia de cinco (pentosan polisulfato, *Green-lipped mussels*, *P54FP*, *polysulfated glycosaminoglycans* e a combinação de sulfato de condroitina, *glucosamine hydrochloride* e *manganese ascorbate*) e nível de conforto extremamente baixo em relação ao *hyaluronan*.

Dois anos depois, em 2009, Sanderson e outros realizaram outra revisão sistemática utilizando uma diferente abordagem. O método de classificação dos estudos foi alterado em relação a orientação proveniente do FDA de modo a incluir estudos experimentais na avaliação e permitir outras formas de avaliação dos estudos (quanto a identificação do desfecho primário, o tipo de controle utilizado e o tipo de desfecho utilizado classificando-os em objetivo, semi-objetivo ou subjetivo). O método de classificação dos medicamentos também seguiu uma orientação diferente.

Outras formas de tratamento foram avaliadas (como terapias física e alternativa, cirurgia, controle de peso, entre outras) e outros tipos de desfechos, além dos clínicos, foram incluídos na análise. Após avaliação de 68 artigos, quarenta estudos avaliando agentes farmacológicos foram incluídos na análise. Destes, 23 utilizaram modelos experimentais de OA. A conclusão quanto as medicações, em resumo, foi: quanto aos medicamentos sintomáticos avaliados (AINEs) foi concluído que há alto nível de conforto quanto a eficácia do meloxicam, carprofen e firocoxib e médio nível de conforto em relação a eficácia do etodolaco. Em relação aos modificadores estruturais avaliados, concluiu-se que há médio nível de conforto em relação a eficácia de *polysulfated glycosaminoglycan*, *licofenole* e *green-lipped mussels* (classificado por Sanderson como nutracêutico) e nível de conforto extremamente baixo ou sem evidência de eficácia em relação a doxiciclina, *hyaluronan* (classificado por Sanderson como agente intra-articular), pentosan polisulfato, *P54FP* (classificado por Sanderson como nutracêutico) e ácido tiaprofenico.

Com objetivo de avaliar a segurança e eficácia dos AINEs quando administrados a longo prazo (mais de 28 dias) para tratamento de OA em cães, foi feita uma revisão sistemática em 2010 por Innes e outros. A avaliação da qualidade dos estudos seguiu basicamente o mesmo método descrito por Sanderson. Foram avaliados 15 estudos, dentre eles, um estudo avaliou a segurança dos AINEs quando administrados em cães saudáveis e um estudo avaliou alterações morfológicas na cartilagem em modelo experimental de OA. Os autores referiram dificuldade em analisar a evidência quanto a segurança dos medicamentos visto que dos 15 estudos analisados quanto a esse critério, 14 foram classificados como sendo de baixa ou moderada qualidade. Quanto a comparação da eficácia dos tratamentos a curto e longo prazo, dos 7 estudos avaliados, 6 foram favoráveis a terapia de longo prazo e um não indicou diferença, concluindo-se portanto que há evidências de benefício clínico dessa terapia.

1.6. Avaliação de Estudos

Estudos randomizados controlados são considerados como padrão para avaliação dos efeitos de diferentes intervenções médicas ²⁶. Devem, portanto ser bem

delineados para que as chances de viés sejam minimizadas²⁷. As informações a seguir referem-se a algumas das características necessárias aos estudos para que tenham boa qualidade metodológica.

Inicialmente, é de grande importância que a população alvo, ou seja, a população para a qual se deseja generalizar os resultados do estudo seja definida. Por exemplo, caso o objetivo do estudo seja testar diferentes tratamentos para osteoartrose, a população alvo pode ser a população canina mundial com OA. Posteriormente, deve-se identificar a população acessível, ou seja, uma parte da população alvo que terá a chance de ser selecionada para participar do estudo. Por exemplo, todos os cães com OA atendidos pelo hospital veterinário de determinada região. A partir da população acessível se tem acesso a população do estudo, que efetivamente fará parte do mesmo. Essa amostra deve refletir as características da população para ser considerada representativa da mesma. Ela será utilizada como referência para que conclusões sobre a população alvo sejam tiradas²⁸⁻³⁰.

Caso a amostra não seja suficientemente representativa da população alvo, seus resultados não poderão ser generalizáveis, ou seja, considerados válidos para outras circunstâncias³¹.

O viés de amostragem se refere ao estudo de uma amostra não representativa das características da população alvo para aquele determinado fenômeno³⁰. Por exemplo, a escolha de cães apenas com grau leve de OA para se demonstrar o efeito de um determinado tratamento, eliminando assim, os animais que provavelmente não melhorariam após a intervenção.

Em relação aos participantes do estudo, portanto, é importante que sejam descritos os critérios quanto à elegibilidade (critérios de inclusão e exclusão), ao recrutamento, aos locais e datas em que foram coletados os dados, assim como informações epidemiológicas específicas da região. Essas informações permitirão a identificação da população para a qual os resultados do estudo são aplicáveis e auxiliarão o leitor na contextualização do estudo e no julgamento quanto aos seus resultados serem ou não aplicáveis para suas próprias regiões de atuação³².

A capacidade de generalização dos dados é uma questão de julgamento e além de depender das características dos participantes do estudo, também depende da forma como o estudo foi conduzido e de como os desfechos foram avaliados³².

Outro elemento importante que deve estar presente na publicação de um ensaio clínico randomizado controlado é o cálculo do tamanho da amostra. Além das questões éticas e econômicas envolvidas nesse cálculo, o mesmo é importante, pois confere ao estudo o poder suficiente para que não falhe em detectar resultados estatisticamente significativos e clinicamente relevantes³². Mesmo em um estudo bem delineado e executado, se o tamanho da amostra não for suficiente, há chance de que o estudo não seja capaz de detectar diferenças entre os tratamentos, mesmo que elas efetivamente existam, ou seja, há chance de falsos negativos ou erros do tipo II³³.

Para que uma comparação entre duas intervenções seja cientificamente válida, é necessário que os grupos a serem comparados sejam os mais semelhantes possíveis, diferindo-se apenas quanto aos tratamentos especificamente em teste³⁴. A melhor forma de se alcançar esse objetivo é fazendo uso da randomização.

A randomização é o processo pelo qual os pacientes são aleatoriamente designados para receberem os tratamentos sob avaliação. É necessário que cada paciente tenha a mesma chance de ser escolhido e que tenha a mesma chance de apresentar as características presentes na população³⁰.

Esse processo é uma peça fundamental dentro do estudo sendo utilizado principalmente para reduzir o viés na alocação²⁶, que se refere a influencia das preferências individuais na designação dos pacientes. A randomização garante que características individuais dos pacientes como idade, raça, peso e características de base relacionadas ao prognóstico (como gravidade da doença) sejam distribuídas igualmente entre os grupos. Havendo desbalanços, estes se deverão exclusivamente ao acaso, o que reduz a possibilidade de confusão ao se avaliar os resultados do estudo.

A randomização é considerada a base para o teste da significância estatística quanto as diferenças entre os grupos estudados, sendo, portanto a base de um ensaio clínico^{26, 29}.

Além de citar que o estudo foi randomizado, é importante que os autores descrevam o método utilizado para gerar essa sequência de alocação aleatória, deixando claro que foi determinada ao acaso e que não poderia ser prevista. Não são adequados os métodos de randomização por data de nascimento ou registro no

hospital, por exemplo. O mais indicado é o uso de tabelas de números aleatórios geradas por computador³².

As características mais importantes da randomização são a forma aleatória na distribuição dos pacientes e a impossibilidade de violação do processo, ou seja, o sigilo da alocação²⁹.

O sigilo da alocação é fundamental para o sucesso do processo de randomização³⁵ e visa proteger a seqüência de randomização até que a intervenção seja designada aos pacientes³². Quando bem sucedido, reduz o viés de seleção²⁷. Ele impede que pessoas vinculadas ao estudo tenham conhecimento antecipado do grupo ao qual o paciente será designado²⁷, podendo então, sob influência desse conhecimento, alterar a intervenção recebida pelo paciente. Quando feito de forma inadequada pode fazer com que a estimativa do efeito do tratamento seja superestimada³⁵. Pode ser implementado no estudo através do uso de “terceiros” para a designação do tratamento; do uso de recipientes idênticos numerados de acordo com a lista de randomização ou utilizando envelopes numerados, selados e opacos contendo as informações sobre o tratamento²⁶.

A falha em se proteger o processo de randomização (falha quanto ao sigilo da alocação), assim como os tratamentos depois da randomização (falha no cegamento) são duas fontes importantes de viés dentro de um estudo²⁷.

O cegamento difere do sigilo da alocação na medida em que protege a seqüência de randomização após a intervenção já ter sido designada aos pacientes²⁷. Visa impedir que a intervenção seja descoberta por pessoas envolvidas no estudo (como avaliadores da resposta ao tratamento), pois estas potencialmente poderiam ser influenciadas na sua resposta se soubessem o que está sendo administrado²⁹. O cegamento é particularmente importante no caso da avaliação de desfechos subjetivos como dor e pode influenciar na permanência dos pacientes no estudo e na existência de co-intervenções³². Formas de cegamento bem sucedidas envolvem o uso de medicamentos idênticos em aparência, cor, tamanho, método de administração, entre outros²⁶.

1.6.1. CONSORT

O CONSORT³² (*Consolidated Standards of Reporting Trials*), um consenso estabelecido por um grupo de estudiosos e editores de revistas científicas foi publicado em 2010 com objetivo de melhorar a forma de descrever os estudos randomizados controlados para que os leitores sejam capazes de julgar a confiabilidade e a validade de seus resultados.

Além de alguns dos quesitos anteriormente mencionados quanto a qualidade metodológica das publicações, há especificação de outras informações que devem estar presentes nos artigos. São elas:

Desenho do ensaio clínico: os autores devem descrever claramente as informações pertinentes ao desenho do estudo, especificando a taxa de alocação dos pacientes.

Intervenções administradas: as intervenções administradas para cada grupo do estudo devem ser descritas claramente. Essas informações devem ser suficientes para que se permita a replicação do estudo e também a utilização do medicamento avaliado pelo clínico caso se interesse por seguir o mesmo protocolo.

Desfechos: os autores devem especificar os desfechos primário e secundário do estudo de maneira suficiente para que outros pesquisadores possam testar os mesmos desfechos. É recomendável que o desfecho primário seja único e que seja o desfecho mais relevante para a pesquisa. Geralmente, o cálculo do tamanho da amostra é baseado no desfecho primário. Outros desfechos são definidos como secundários e podem variar em número.

Escalas de avaliação: é importante para a qualidade do estudo que as escalas de avaliação aplicadas sejam validadas, bem como sua procedência e propriedades descritas.

Similaridade entre as intervenções: estudos randomizados controlados visam testar intervenções em grupos de pacientes que sejam similares quanto às características de base. Por esse motivo, os autores devem disponibilizar as informações referentes a essas características de forma clara e devem testá-las estatisticamente quanto a sua similaridade.

Descrição dos métodos estatísticos utilizados: é fundamental que o estudo contenha essas informações, especificando qual procedimento estatístico foi utilizado em cada análise feita. É também importante descrever os detalhes da análise estatística, bem como os resultados das avaliações para cada desfecho, junto com seus respectivos intervalos de confiança e valores de p.

Diagrama dos participantes do estudo: a descrição para cada grupo do número de participantes que foram randomizados, que receberam o tratamento, que foram analisados e que foram perdidos ou incluídos na análise por intenção de tratamento na forma de um diagrama facilita sua compreensão por parte dos leitores sendo útil para avaliar a forma de condução do estudo.

Efeitos adversos: devem ser informados os riscos e benefícios das intervenções para que os leitores possam avaliá-los e decidir se são aceitáveis para a sua realidade clínica.

Limitações: é muito importante que as fraquezas e imprecisões do estudo sejam identificadas e discutidas pelos autores. Por exemplo, questões como a validação de escalas para uma dada população e sua posterior aplicação em outra população e as diferenças entre significância estatística e importância clínica são fatos que quando identificados como limitações do estudo devem ser sinalizados.

Fontes de financiamento: devem ser informadas. Já foi demonstrado que estudos patrocinados por indústrias farmacêuticas são mais propensos a produzirem resultados favoráveis aos seus respectivos produtos do que estudos financiados por outras fontes.

1.7. Justificativa do estudo

É indiscutível a constante busca por resultados mais precisos em relação a efetividade dos tratamentos para osteoartrose em cães. No que se refere aos tratamentos não farmacológicos, até o presente momento, há falta de evidências significativas quanto a sua eficácia^{4-5, 8, 11}.

Dentre as opções farmacológicas, apesar de conclusões já terem sido publicadas anteriormente em revisões sistemáticas, ainda há controvérsias em relação a validade de suas descobertas. Ao analisarmos os critérios de inclusão de algumas

dessas revisões, vemos que incluem e analisam resultados de estudos experimentais mesmo sendo reconhecido que os mesmos não produzem o mesmo nível de evidência clínica que estudos randomizados controlados¹⁷ e que seus resultados devem ser analisados criteriosamente²⁴. Além disso, avaliam os estudos de forma subjetiva e não padronizada, o que pode ser mais suscetível a erro. Embora evidenciem em alguns momentos que novas publicações dificilmente alterariam o cenário já estabelecido, em outros relatam que mais estudos de boa qualidade seriam fundamentais.

Como o uso de antiinflamatórios tem sido considerado a terapia de escolha para controle da dor nos quadros de OA em cães^{2, 5, 9, 11} por sua efetividade, facilidade na administração e relativa baixa incidência de efeitos colaterais sérios²⁴ esse método terapêutico será o objeto deste estudo.

2. OBJETIVO

A presente revisão sistemática visa resumir e analisar criteriosamente a informação científica disponível a respeito do uso de antiinflamatórios não esteroidais para tratamento de osteoartrose em cães, visando a sugestão de diretrizes para sua prescrição.

3. MÉTODO

3.1. Estratégia de busca

Com objetivo de localizar o maior número de trabalhos relevantes à questão de pesquisa, em agosto de 2010 foi realizada uma ampla busca de referências bibliográficas nas seguintes bases de dados: Pubmed, Cab Abstracts e Lilacs. Adicionalmente, as referências bibliográficas das revisões sistemáticas e de outros artigos pertinentes ao assunto também foram analisadas.

Os termos relacionados à doença buscados foram: “degenerative joint disease”, “arthritis” e “osteoarthritis” em combinação com os termos identificadores da espécie: “dog”, “dogs” e “canine” e com o termo “treatment”.

3.2. Critérios de Inclusão

Estudos clínicos prospectivos, controlados e randomizados que avaliaram por meio de desfechos clínicos a eficácia do uso de antiinflamatórios não esteroidais para tratamento de osteoartrose em cães foram incluídos nesta revisão sistemática. Foram considerados os artigos publicados em inglês, português ou espanhol de qualquer ano de publicação.

3.3. Critérios de Exclusão

Foram excluídos estudos usando modelo experimental, estudos avaliando efeitos histológicos, radiográficos ou concentrações de mediadores inflamatórios. Foram excluídos também, os estudos que avaliaram eficácia do tratamento pré ou pós-cirúrgico, estudos sem grupo controle ou utilizando cães saudáveis como controle.

3.4. Extração dos dados

Estudos que preencheram os critérios de inclusão foram selecionados e destes foi extraída uma lista de dados relevantes para compilação de suas características.

Os seguintes dados foram extraídos: nomes dos autores; ano da publicação do estudo; desenho do estudo; tipo de controle utilizado; idade, peso e raça dos animais; tempo de evolução da doença; local da osteoartrose; intervenções realizadas; via e dose de administração da intervenção; duração do tratamento; número total de pacientes; número de pacientes no grupo da intervenção; número de pacientes no grupo controle; desfecho avaliado no estudo; periodicidade das avaliações; análise por intenção de tratamento; duração do estudo; métodos utilizados para apresentar os resultados; resultados descritos; perdas no seguimento; efeitos adversos citados e fontes de financiamento dos estudos.

3.5. Avaliação metodológica dos artigos selecionados

3.5.1. Avaliação segundo van Tulder

Visando um alto padrão de qualidade para a avaliação metodológica dos estudos incluídos nessa revisão sistemática, as diretrizes sugeridas pelo conselho editorial do grupo de revisão Cochrane foram adaptadas e aplicadas³⁶. A lista com os critérios para avaliação da qualidade metodológica dos estudos está disposta no quadro 2.

Quadro 2 - Lista de critérios para avaliação metodológica.

Critérios para avaliação metodológica	SIM (S)	NÃO (N)	INCERTO (I)
1) Método de randomização foi adequado?			
2) Houve sigilo da alocação do tratamento?			
3) Os grupos eram similares no início do estudo quanto aos indicadores prognósticos mais importantes?			

CrITÉrios para avaliaÇão metodológica	SIM (S)	NÃO (N)	INCERTO (I)
4) O proprietário foi cegado em relação a intervenção efetuada?			
5) O indivíduo que executa o tratamento foi cegado em relação a intervenção efetuada?			
6) O indivíduo que avaliou o tratamento foi cegado em relação a intervenção efetuada?			
7) Co-intervenções foram evitadas ou foram similares entre os grupos?			
8) Adesão ao tratamento foi aceitável em todos os grupos?			
9) A taxa de perdas no seguimento foi descrita e � aceitável?			
10) O tempo de avaliação do desfecho foi similar em todos os grupos?			
11) O estudo incluiu análise por intenção de tratamento?			

FONTE: van Tulder et al. (2003)

A descrio do mtodo utilizado para pontuao dos estudos nessa avaliao metodolgica :

Randomizao: O estudo deve descrever o mtodo de randomizao. Um adequado mtodo de randomizao representado por uma seqncia imprevisvel de alocao de pacientes.

Sigilo na alocao do tratamento: Deve haver informaes suficientes sobre esse quesito. Por exemplo, a designao do tratamento foi feita por pessoa sem conhecimento ou poder sobre a elegibilidade dos pacientes ou foram usados recipientes idnticos numerados de acordo com a lista de randomizao.

Grupos similares no incio do estudo quanto aos indicadores prognsticos mais importantes: Para receber um “sim”, os grupos devem ser estatisticamente

similares no início do estudo quanto a fatores demográficos, duração e gravidade da queixa e valores das principais medidas de desfecho.

O proprietário foi cegado em relação a intervenção efetuada: O revisor determina se informações suficientes foram dadas sobre o cegamento para receber “sim”.

A pessoa que administrou a intervenção foi cegada em relação a mesma: O revisor determina se informações suficientes foram dadas sobre o cegamento para receber “sim”.

O avaliador do desfecho foi cegado em relação a intervenção: O revisor determina se informações suficientes foram dadas sobre o cegamento para receber “sim”.

Co-intervenções foram evitadas ou foram similares entre os grupos: as co-intervenções, como uso de outros medicamentos ou outras terapias, devem ser evitadas no desenho do estudo ou similares entre os grupos de tratamento e controle.

Adesão ao tratamento foi aceitável em todos os grupos: O revisor determina se a adesão a intervenção é aceitável, ou seja, se o estudo relatou métodos para assegurar que todos os pacientes realmente realizaram as intervenções propostas, por exemplo através de contagem de comprimidos, etc.

A taxa de perdas no seguimento foi descrita e é aceitável: O número de participantes que foram incluídos no estudo, mas não completaram o período de observação ou não foram incluídos na análise deve ser descrito e as razões devem ser fornecidas. As perdas não devem exceder 20% no seguimento breve e 30% no seguimento tardio.

O tempo de avaliação do desfecho foi similar em todos os grupos: O tempo para avaliação do desfecho deve ser idêntico para todos os grupos de intervenção e para as medidas de todos os desfechos.

O estudo incluiu análise por intenção de tratamento: Todos os pacientes randomizados devem ter seus dados reportados/avaliados no grupo para o qual foram alocados pela randomização (independentemente de não aderência ou co-intervenções).

Onze itens compõem os critérios para avaliação de cada estudo selecionado. O estudo foi considerado de boa qualidade ao preencher adequadamente pelo menos 6 dos 11 itens avaliados.

3.5.2. Avaliação segundo CONSORT

Buscando um complemento da avaliação metodológica, as informações descritas nos artigos selecionados foram adicionalmente avaliadas de acordo com algumas das características citadas pelo CONSORT³².

Essas características foram: o desenho do ensaio clínico; taxa de alocação para a randomização; características dos participantes incluídos no estudo; descrição dos locais e datas em que foram coletados os dados bem como informações epidemiológicas específicas da região; grau de detalhamento quanto as intervenções administradas para cada grupo do estudo; se houve especificação quanto aos desfechos primário e secundário e se escalas utilizadas foram validadas; cálculo do tamanho da amostra; similaridade entre as intervenções aplicadas como auxiliar no processo de cegamento; descrição dos métodos estatísticos utilizados; resultados apresentados com valor de p e intervalo de confiança; existência de um diagrama com informações sobre os participantes do estudo; informação sobre os efeitos adversos e limitações do estudo e fontes de financiamento.

A avaliação quanto a esses quesitos, além de complementar a análise metodológica, se torna útil para que autores de futuros estudos possam melhorar a forma como conduzem e descrevem suas publicações, permitindo assim a melhor compreensão de seus artigos e a extração de dados relevantes para revisões sistemáticas futuras.

4. RESULTADOS

Como resultados da utilização desta metodologia de busca foram obtidos inicialmente 1628 artigos. O fluxograma de busca com os respectivos motivos para exclusão dos artigos está resumido no quadro 3.

Quadro 3 - Fluxograma da busca

Das 1628 referências pesquisadas nas bases de dados, 8 artigos preencheram os critérios de inclusão dessa revisão sistemática. Foi feita tentativa de contato por e-mail com os autores das respectivas publicações visando o acesso aos dados originais de seus estudos. Apenas o autor dos estudos 7 e 8 se mostrou receptivo a esse contato, porém se recusou a fornecer os dados.

4.1. Descrição dos estudos

4.1.1. Resumo do artigo 1 - “The therapeutic efficacy of carprofen (Rymadyl-VTM) in 209 clinical cases of canine degenerative joint disease”³⁷

Estudo clínico prospectivo, randomizado, placebo-controlado, duplo-cego e multicêntrico com apoio do laboratório Hoffman-LaRoche. O estudo visou comparar a eficácia terapêutica do carprofen (Laboratório Hoffman-LaRoche e Laboratório Pfizer) quando comparada a do placebo no alívio dos sinais clínicos da OA em cães.

Como critérios de inclusão, os cães deveriam apresentar evidência radiográfica e sinais clínicos de OA no membro afetado. Cães gestantes; com distúrbios de coagulação; com claudicação associada a doenças infecciosas, imuno-mediadas, neurológicas ou neoplásicas e recebendo outros tratamentos (dependendo de um período pré-estabelecido) foram excluídos do estudo.

Ambas as administrações (carprofen e placebo) foram feitas pelos proprietários, por via oral, duas vezes ao dia, por 14 dias consecutivos. Os proprietários dos animais foram instruídos a não os alimentarem com carne mal cozida ou sobras de comida e a única medicação permitida durante o estudo foi a preventiva para dirofilariose.

No início do estudo foi feito exame laboratorial, físico e ortopédico dos animais. Foi avaliado também o grau cumulativo de claudicação dos mesmos, baseado em um cálculo dos itens de uma escala de 1 a 5 pontos para claudicação, suporte de peso, mobilidade articular, disposição para elevar o membro contralateral e dor. As avaliações foram feitas aos 4 dias (reavaliação clínica e do grau de claudicação), 15 dias (reavaliação do grau de claudicação e exames laboratoriais) e 28 dias por telefone ou pessoalmente para reavaliação quanto a dor, claudicação e

efeitos adversos após uso da medicação. A avaliação por parte dos proprietários foi feita nos dias 2, 4, 8 e 15 e os mesmos indicaram se a resposta ao tratamento foi “positiva” ou “negativa” e se houve efeitos adversos.

A escala quanto ao grau de claudicação não foi avaliada individualmente, mas em conjunto com os sinais clínicos apresentados pelos animais. O resultado dessa avaliação foi utilizado pelo veterinário para determinar se a resposta ao tratamento foi “positiva” ou “negativa”. Resposta “positiva” foi definida como melhora clínica associada a diminuição do grau de claudicação determinado pela escala e resposta “negativa”, definida como piora ou sem alteração a partir do início do estudo.

Um modelo de análise logística que incluiu termos quanto ao grupo de tratamento e região geográfica foi utilizado na análise dos resultados dicotomizados.

A estatística Kappa foi calculada para cada grupo de tratamento com objetivo de medir o grau de concordância entre as avaliações do veterinário e proprietário.

Foram incluídos no estudo 209 cães (97 no grupo carprofen e 112 no grupo placebo) de mais de 35 raças diferentes. A média de idade foi 9.2 anos e de peso foi 35 kg. A maioria dos animais apresentava OA em quadril, secundária a displasia. Os resultados do estudo foram expressos através da relação entre as avaliações do veterinário e do proprietário, sendo fornecido o número e a porcentagem de cães com resposta “positiva” e “negativa” e também foi informada a razão de chances (*Odds Ratio*) na comparação entre os tratamentos.

Os resultados mostraram que houve diferença significativa entre os tratamentos ($p < 0.01$). Quanto a avaliação do veterinário aos 15 dias, a razão de chances foi 24.6, indicando que animais que receberam carprofen tiveram 24.6 vezes mais chance de apresentarem resposta positiva quando comparados aos animais que receberam placebo. Na avaliação dos proprietários, a razão de chances foi 13.4. A estatística Kappa mostrou concordância excelente para cães tratados com carprofen (Kappa= 0.997, $p < 0.01$) e concordância razoável a boa para cães tratados com placebo (Kappa=0.667, $p < 0.01$) entre as avaliações feitas pelo veterinário e proprietário.

Como reações adversas foram relatadas respectivamente nos grupos carprofen e placebo: diminuição de apetite (2 e 3 casos), anorexia e letargia (0 e 1 caso), vômito (3 e 3 casos), vômito e diarreia (1 e 1 caso), diarreia (0 e 4 casos) e sangue

oculto positivo nas fezes (9 e 9 casos). As mesmas foram referidas como similares entre os 2 grupos. Não houve evidências de comprometimento renal em ambos os grupos. Não foram referidas perdas durante o estudo.

O estudo concluiu que foi demonstrada a eficácia do carprofen no alívio dos sinais clínicos agudos da OA em cães.

4.1.1.1. Avaliação crítica do estudo

O estudo foi descrito como randomizado, porém não foi especificado o método de randomização, impossibilitando assim sua avaliação. Não há informações também quanto ao cálculo de tamanho de amostra e quanto à definição dos desfechos primário e secundário.

Os dados demográficos de idade e peso foram descritos em termos de faixa e média, sem informar o desvio padrão e foram relatados como um todo, sem diferenciá-los quanto ao grupo. Os autores relatam que a maioria dos animais apresentou OA de quadril, porém não informam como esses casos foram distribuídos entre os dois grupos. Essas foram as únicas características de base informadas e nada foi relatado quanto a sua similaridade entre os grupos antes do tratamento.

Na seção resultados os autores referem que foram comparadas as avaliações dos veterinários e proprietários quanto a melhora clínica dos animais somente no 15º dia do estudo. Essa afirmação deixa dúvidas quanto aos tipos de análise de resultados feita no estudo e quanto a relevância da coleta dos dados nos outros dias do tratamento, ou seja, um grande volume de dados foi obtido nos outros dias (4º e 28º dias no caso dos veterinários e 2º, 4º e 8º dias no caso dos proprietários) sem que houvesse explicação do que foi feito com os mesmos e de como foram analisados.

Os resultados descritos em termos de razão de chances (*Odds Ratio*) não indicam o intervalo de confiança 95% (IC95), informação que seria muito relevante na determinação da significância clínica dos mesmos.

A estatística Kappa visa testar a força de concordância entre as respostas fornecidas por dois observadores (nesse caso, veterinários e proprietários), ou seja o percentual das vezes em que os veterinários e os proprietários concordam um com o outro³⁸. Seu uso justificaria em um estudo futuro, por exemplo, que não é necessário

coletar as respostas de ambos, pois as mesmas são concordantes entre si. Esse método de análise não fornece resultados referentes a qualidade do medicamento ou se o mesmo foi melhor ou pior do que o placebo. Seu uso nesse estudo foi desnecessário, ele não adiciona nenhuma informação quanto a comparação entre os tratamentos. É incoerente que os autores sugiram que o carprofen seja melhor do que o placebo analisando a estatística Kappa, pois a mesma não se destina a essa finalidade.

Os autores referem que o objetivo principal do uso da escala de claudicação foi quantificar subjetivamente esse parâmetro antes e depois da medicação.

Posteriormente, citam que através de comunicação pessoal com um autor de um trabalho não publicado, tiveram conhecimento de que essa forma de avaliação já foi utilizada e não mostrou diferença estatisticamente significativa em estudos comparando carprofen e placebo. Relatam que apesar de tê-la aplicado no presente estudo, seus resultados individuais não foram submetidos a análise estatística. Essas informações são incoerentes na medida em que os próprios autores não parecem confiar nos resultados da escala, mas mesmo assim a utilizam e justificam esse uso dizendo que os mesmos não foram analisados individualmente.

É duvidosa a confiabilidade de uma escala definida arbitrariamente, sem prévio estudo ou validação. Além disso, seus resultados foram submetidos a um cálculo matemático também arbitrário não sendo esclarecidos os critérios para considerar um resultado como sendo “positivo”. Em outras palavras, como esse cálculo matemático foi sujeito a resultados fracionados, deveria ter sido definido um parâmetro a partir do qual a resposta fosse considerada clinicamente significativa. Por exemplo, a melhora de 0,1 ponto na escala poderia ser considerada clinicamente significativa? Esse esclarecimento deveria ter sido fornecido.

Além de ter informado dados provenientes de comunicação pessoal com autores de trabalho não publicado na discussão, o artigo também cita esse tipo de fonte na seção materiais e métodos para justificar um ponto crucial do estudo: a dose do carprofen. Isso deixa dúvidas quanto à credibilidade de tais informações, visto que não foram publicadas.

Os efeitos adversos foram descritos como similares em ambos os grupos, porém não há referência quanto ao tipo de análise feita e se a mesma foi estatística ou apenas descritiva.

4.1.2 Resumo do artigo 2 - “Randomized, controlled trial of the efficacy of carprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory drug, in the treatment of osteoarthritis in dogs”³⁹.

Estudo clínico prospectivo, randomizado, placebo-controlado, duplo-cego e multicêntrico. O patrocinador do mesmo não foi claramente esclarecido, mas foi citado o laboratório Pfizer como endereço para correspondência de um dos autores.

O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia e possíveis complicações associadas à administração do carprofen (laboratório Pfizer) em cães com osteoartrose.

Para serem considerados elegíveis, os cães deveriam apresentar claudicação e evidências radiográficas de OA em um dos membros e também, apresentar capacidade de suporte de peso do membro (determinada ao exame na plataforma de força) significativamente menor do que do membro contralateral. Foram excluídos cães gestantes, doentes, recebendo medicação ou apresentando claudicação devido a problemas imunológicos, neurológicos ou neoplásicos.

Tanto o carprofen quanto o placebo foram administrados pelos proprietários dos animais por via oral, a cada 12 horas, por 14 dias consecutivos. Os comprimidos foram referidos como sendo visualmente idênticos. As avaliações foram feitas pelos veterinários e proprietários dos animais no início do estudo e cerca de 12 horas após a última administração.

As formas de avaliação dos pacientes foram: exame físico e laboratorial, avaliação do grau de claudicação através do uso de uma escala de 1 a 5 pontos para claudicação, suporte de peso, mobilidade articular, disposição para elevar o membro contralateral e sinais de dor. Tal escala não foi analisada, apenas serviu como base para que os veterinários determinassem se os cães melhoraram, permaneceram iguais ou pioraram. Os proprietários também avaliaram se os animais melhoraram,

permaneceram iguais ou pioraram após o tratamento. Adicionalmente, foram avaliadas as forças de reação ao solo.

Para avaliar a resposta ao tratamento, todos os resultados das avaliações foram categorizados em resposta “positiva” e “negativa”. Nas avaliações dos veterinários e proprietários, a melhora foi considerada como “resposta positiva” e o animal ter permanecido igual ou ter piorado foi considerado como “resposta negativa”. Para as forças de reação ao solo, um aumento de 5% ou mais foi considerado “resposta positiva”. A análise estatística foi feita por meio da regressão logística avaliando-se tratamento, centro de pesquisa e sua interação. Os resultados do estudo foram reportados em termos de razão de chances para as diferenças na resposta ao tratamento (*Odds Ratio, OR*), ou seja, a diferença entre a chance de melhorar (“resposta positiva”) recebendo carprofen ou recebendo placebo. Também foi informado o número de cães com resposta positiva e negativa em cada grupo, para cada avaliação.

Setenta cães foram selecionados para o estudo (36 no grupo carprofen e 34 no grupo placebo). A média e desvio padrão das idades foram 5.5 e 3.4 respectivamente. Não foi informado o peso dos animais. Articulações mais comumente afetadas foram: coxofemoral, joelho e cotovelo.

Segundo avaliação feita pelos veterinários: 9 cães do grupo placebo e 20 cães do grupo carprofen tiveram resposta positiva, a razão de chances (OR) foi 3.5 ($p<0.05$). Na avaliação das forças de reação ao solo: 19 cães do grupo placebo e 29 cães do grupo carprofen tiveram resposta positiva, a razão de chances (OR) foi 3.3 ($p<0.05$). Na avaliação dos proprietários: 13 cães do grupo placebo e 26 cães do grupo carprofen tiveram resposta positiva, a razão de chances (OR) foi 4.2 ($p<0.05$).

Não houve perdas durante o estudo. As reações adversas citadas no grupo placebo foram: diarreia (3 casos), agressividade (1 caso), sangue oculto positivo nas fezes (5 casos) e atividade sérica da ALT aumentada (2 casos). Já no grupo carprofen foram: vômito (2 casos), diarreia, constipação, comer grama e mudança de personalidade (1 caso cada), sangue oculto positivo nas fezes (5 casos) e atividade sérica da ALT aumentada (1 caso).

Como conclusão, o estudo refere que independente do método de avaliação, a maioria dos cães recebendo carprofen tiveram resposta positiva. Sugere que o mesmo

apresenta efeitos mínimos ou não prejudiciais a mucosa gastrointestinal e que não há evidências de dano renal aos cães.

4.1.2.1 Avaliação crítica do estudo

Os autores referem que foi utilizada uma tabela de randomização, porém não informam qual foi o método utilizado para gerar essa tabela, deixando dúvidas sobre o mesmo ter ou não sido adequado. Não há referência quanto ao cálculo de tamanho de amostra ou definição de desfechos primário e secundário.

No texto não há informação sobre as características de base dos animais, não sendo possível concluir se os grupos eram ou não similares quanto às mesmas no início do estudo.

Não há referência de que a escala utilizada para avaliação do grau de claudicação tenha sido avaliada anteriormente, o que gera dúvidas quanto a sua validação.

Quanto a avaliação das forças de reação ao solo, a “resposta positiva” ao tratamento foi conferida ao animal que tivesse aumento a partir de 5% comparado com seu valor de base. Um estudo publicado em 1997 por Budsberg⁴⁰, salienta que variações na ordem de 5% são consideradas dentro da faixa normal para essa medida de desfecho. Baseando-se nessa informação podemos concluir que na atualidade os resultados do presente estudo podem ser considerados imprecisos na medida em que não têm apoio na literatura quanto a sua relevância clínica.

Ainda com relação às forças de reação ao solo, foi explicitado no texto que na dependência da claudicação ser em membro anterior ou posterior, seriam medidos 2 tipos de forças (pico vertical e pico de “travagem” craniocaudal ou pico propulsor craniocaudal) em cada animal. Nos resultados não há a informação de qual dessas forças foi analisada e, caso tenham sido agrupadas de alguma forma, também não há essa informação.

Os resultados mostram o valor da razão de chances para as diferenças na resposta ao tratamento, porém não há informação sobre o valor do intervalo de confiança 95% (IC95), dado que seria extremamente valioso na determinação da significância clínica do resultado.

4.1.3 Resumo do artigo 3 - “Efficacy of etodolac for the treatment of osteoarthritis of the hip joints in dogs”⁴¹

Estudo clínico prospectivo, randomizado, placebo-controlado e multicêntrico. Patrocinado pelo laboratório Fort Dodge. Visou avaliar a eficácia de duas dosagens diferentes do etodolaco (laboratório Fort Dodge) em melhorar a função dos membros posteriores de cães acometidos por OA de quadril. Secundariamente, visou correlacionar a medida objetiva das forças de reação ao solo com a subjetiva de uma escala de avaliação clínica.

Para serem considerados elegíveis para o estudo, os cães deveriam ser clinicamente normais com exceção de ter diagnóstico de OA no quadril secundária a displasia, pesar entre 25 e 42 kg e ter de 1 a 10 anos de idade. O uso de outros medicamentos durante o estudo não foi permitido e caso já estivessem utilizando, foi especificado período entre deixar de utilizá-los e poder entrar no estudo. Foram excluídos cães com cirurgia prévia no quadril.

Cães que preencheram esses critérios foram submetidos a duas avaliações iniciais antes de entrar no estudo. A primeira incluiu exame físico; análise de marcha na plataforma de força; avaliação subjetiva do membro posterior por meio de uma escala de 1 a 5 pontos para claudicação, suporte de peso, resposta a elevação do membro contralateral e resposta a extensão do membro posterior; exames laboratoriais e radiográficos. A radiografia precisava evidenciar a OA e cada animal recebeu uma pontuação quanto a mesma, também baseada numa escala de 1 a 5 pontos para grau da displasia e de 1 a 4 pontos para grau da OA. Os resultados dos exames laboratoriais deveriam ser aceitáveis. Tendo o animal preenchido os critérios da primeira avaliação, 7 a 10 dias depois foi feita a segunda avaliação, foram repetidos o exame físico, a análise de marcha e a avaliação subjetiva. Caso os valores do impulso vertical fossem consistentes com os medidos inicialmente, ou seja, tivessem menos do que 15% de variação, os cães foram considerados elegíveis.

Três grupos de tratamento foram formados: o grupo placebo, o grupo que recebeu o etodolaco em dose baixa e o que recebeu em dose alta. As administrações foram feitas por via oral, uma vez ao dia por 8 dias. A primeira (após

a segunda avaliação inicial) e a última administrações foram feitas no centro de pesquisa, as demais foram feitas pelos proprietários dos animais.

A avaliação clínica subjetiva foi feita por outro veterinário sem conhecimento sobre o estudo. A soma dos itens da escala gerou uma pontuação cumulativa. Quanto às forças de reação ao solo, foi definido que o impulso vertical seria a medida de desfecho primária e que, como medidas de desfecho secundárias seriam medidos o pico vertical, o pico e impulso de “travagem” e o pico e impulso de propulsão.

A avaliação do resultado do tratamento foi feita no 8º dia. Foram feitos o exame físico, a análise de marcha, a avaliação subjetiva do membro posterior e os exames laboratoriais.

Para a análise estatística, o membro pélvico mais gravemente afetado foi determinado através da comparação das médias das pontuações nas duas avaliações iniciais. Na análise de marcha, a diferença entre os dados pós-tratamento e a média entre as duas medidas iniciais foi feita e analisada utilizando ANCOVA (Análise de covariância) sendo a média das medidas iniciais a covariável e o grupo de tratamento a variável independente. Comparações entre os grupos foram feitas utilizando a técnica de mínimos quadrados. As pontuações cumulativas da escala subjetiva foram analisadas por meio do teste Wilcoxon. Alterações desde o início do estudo foram calculadas e comparadas dentro e entre os grupos. O coeficiente de correlação de Spearman foi determinado para alterações no escore subjetivo e no impulso vertical.

Foram selecionados 116 cães para o estudo, mas 100 cães foram analisados (33 no grupo placebo, 34 no grupo etodolaco dose baixa e 33 no grupo etodolaco dose alta). O estudo disponibiliza os resultados quanto as forças de reação ao solo em termos de alterações médias em relação ao início do estudo e seus desvios-padrão nos três grupos estudados. Disponibiliza também dois diagramas de frequência mostrando a mudança percentual no impulso vertical comparada com o baseline. Não disponibiliza os resultados da avaliação subjetiva (escala).

Como resultados das análises das forças verticais (pico e impulso), temos que no impulso vertical (desfecho primário), o aumento médio da força no grupo controle não foi estatisticamente diferente do baseline. Tanto o grupo baixa dose quanto alta dose de etodolaco apresentaram aumento médio da força estatisticamente diferentes do baseline, e somente o grupo dose alta teve aumento estatisticamente diferente em

relação ao placebo. No pico vertical, o aumento médio da força no grupo placebo não foi significativamente diferente em relação ao início do tratamento, o aumento médio da força nos outros 2 grupos (etodolaco dose baixa e dose alta) foi significativamente diferente quando comparado tanto ao baseline quanto ao grupo placebo.

Quanto as alterações médias nas forças de travagem (pico e impulso) comparadas com o baseline e com o grupo controle nos 3 grupos, somente o impulso no grupo etodolaco dose alta teve aumento estatisticamente significativo quando comparado ao baseline. Todas as outras alterações não foram estatisticamente significativas. Quanto as alterações médias nas forças de propulsão (pico e impulso), no grupo controle ambas tiveram diminuição estatisticamente significativas quando comparadas a baseline e apenas o grupo etodolaco dose baixa teve aumento no pico de propulsão estatisticamente significativo quando comparado ao grupo controle. As outras alterações médias nas forças de propulsão não foram estatisticamente diferentes tanto quando comparadas ao baseline quanto ao grupo controle.

Na avaliação subjetiva (escala) ocorreu melhora significativa nos 3 grupos quando comparados ao baseline nos quesitos claudicação, sinais de dor a palpação e suporte de peso. Os grupos placebo e etodolaco dose baixa tiveram melhora significativa também quanto a resposta a elevação do membro contralateral. Não houve diferença significativa nos 3 grupos quando comparados entre si.

Não foi encontrada correlação significativa entre os escores cumulativos da escala e os valores do impulso vertical.

Possíveis reações adversas durante o estudo foram: diarreia (1 caso do grupo controle), urticária (1 caso), hipoproteinemia e hipoalbuminemia (3 casos).

Houve perda de 16 casos, 15 deles devido a coleta incompleta dos dados da plataforma de força e 1 deles foi removido por ter tido diarreia após 3 dias da administração de placebo.

4.1.3.1 Avaliação crítica do estudo

Foi descrito na seção sobre o desenho do estudo que os animais foram designados randomicamente aos grupos de tratamento, porém como não há

especificação quanto ao método de randomização, não é possível avaliá-lo. Não há informações sobre cálculo de tamanho de amostra.

O grupo etodolaco baixa dose recebeu 135mg do princípio ativo, já o grupo alta dose recebeu 450mg. Os autores informaram essas doses de maneira confusa no texto, pois ao invés de calcular a dose do medicamento baseando-se no peso do animal, fizeram o inverso, a partir de uma dose pré-estabelecida, informaram o efeito dessa dose no peso dos animais. Como apenas cães entre 25 e 42kg foram incluídos no estudo, eles informam que no grupo baixa dose, a dosagem pode ter variado entre 3 a 5,5mg/kg, ou seja, cães com 25kg receberam 135mg do medicamento, o equivalente a 5,4mg/kg e cães com 42kg receberam o equivalente a 3,2mg/kg. Já no grupo alta dose, que recebeu 450 mg do etodolaco, cães podem ter recebido de 11 a 17 mg/kg aproximadamente. Essa posologia faz com que cães dentro do mesmo grupo recebam doses muito heterogêneas, ou seja, a dose quase dobra para cães dentro do mesmo grupo. Nesse caso, para que as doses fossem homogêneas, ou a dosagem poderia ter sido padronizada, ou o estudo poderia ter 4 grupos de dosagens: 3mg/kg; 5,5mg/kg; 11mg/kg ou 17mg/kg. Outra consideração importante, ainda nesse tema é a dúvida quanto ao método de análise dos resultados em relação as doses, ou seja, se ele avalia os resultados considerando a dose fixa ou a variação por kg de peso do cão.

Quanto ao placebo, não foi informado seu método de administração, se eram comprimidos, sua aparência e o que continham.

Não há informação sobre as características de base dos animais selecionados (pesos, idades, sexo, raças, entre outras). Há informação sobre o grau de displasia e da OA apenas em termos de média, sem o desvio padrão e sem distinção quanto ao grupo. Não há referência quanto a verificação da similaridade entre os grupos no início do estudo.

No texto, os autores informam sobre o uso da escala para a avaliação clínica subjetiva dos pacientes e apresentam a mesma posteriormente no apêndice 1. Informam posteriormente que sinais de dor a palpação e a quantidade de suporte de peso também foram avaliados. Não fica claro se esses itens são os contemplados no apêndice 1, cujo nome fornecido foi “Response to hind limb extension” e “Weightbearing”.

As figuras 1 e 2 do artigo não fornecem informações quanto a significância dos resultados, impossibilitando sua avaliação e utilização.

Quanto a escala subjetiva, os autores informam que os 3 grupos tiveram diminuição significativa nos escores, porém não houve diferença estatística entre eles. Nenhum resultado numérico foi fornecido, o que impossibilita a inclusão desses resultados, mesmo sendo negativos, em uma avaliação mais abrangente como uma meta-análise.

No texto há informação de que em comparação com o grupo controle, o grupo etodolaco dose baixa teve um aumento significativamente maior nas forças de propulsão (tanto no pico quanto no impulso) ao passo que a tabela mostra que esse aumento foi significativo apenas para o pico de propulsão (Quadro 6).

Analizando a tabela 2, vemos que o grupo baixa dose de etodolaco apresentou aumento estatisticamente significativo no valor do pico de propulsão quando comparado ao controle, mas a interpretação dessa informação pode ser questionável, na medida em que tal grupo não apresentou sequer diferença significativa em relação a ele mesmo no início do estudo, o que pode sugerir que os grupos não fossem similares no início do estudo. O que ocorreu, com base na tabela, foi uma piora significativa no grupo controle e não a melhora no grupo baixa dose. Essa informação poderia ter sido descrita, pois a simples observação da tabela e leitura do texto podem levar a conclusões errôneas quanto a esses resultados (Quadro 6).

Na discussão, os autores generalizam a resposta ao tratamento quanto às forças de reação ao solo afirmando que o etodolaco, independente da dose, melhorou essas forças. Baseado nos resultados obtidos no estudo e disponibilizados aqui nos quadros 4, 5 e 6, essa afirmação deveria especificar as variáveis que estão sendo consideradas, para que não haja a falsa impressão de que houve melhora em todas as forças tanto em comparação com o baseline quanto em comparação com o controle.

Há dúvidas quanto ao grupo que apresentou as seguintes reações adversas: urticária, hipoproteinemia e hipoalbuminemia. Essa informação não fica clara no texto.

No caso das perdas durante o estudo, refere que os dados de 15 cães não foram analisados devido a sua coleta incompleta, mas não há especificação dos grupos a que esses cães pertenciam.

Durante a discussão, os autores atêm-se a informar resultados de outros estudos discutindo muito pouco sobre seus próprios resultados, possíveis falhas e implicações. Por fim, os autores não concluem o artigo, o que deixa ao leitor a sensação de que não houve fechamento do assunto.

Quadro 4 - Alteração das forças verticais após 8 dias de tratamento.

Comparações	Impulso Vertical (desfecho primário)		Pico Vertical	
	Início	Controle (Placebo)	Início	Controle (Placebo)
Grupo Placebo	Aumento não significativo	N/A	Aumento não significativo	N/A
Grupo Etodolaco dose baixa	Aumento significativo	Aumento não significativo	Aumento significativo	Aumento significativo
Grupo Etodolaco dose alta	Aumento significativo	Aumento significativo	Aumento significativo	Aumento significativo

FONTE: Budsberg et al. (1999)

Quadro 5 - Alteração das forças craniocaudais de travagem após 8 dias de tratamento.

Comparações	Pico de Travagem		Impulso de Travagem	
	Início	Controle (Placebo)	Início	Controle (Placebo)
Grupo Placebo	Aumento não significativo	N/A	Aumento não significativo	N/A
Grupo Etodolaco dose baixa	Aumento não significativo	Aumento não significativo	Aumento não significativo	Aumento não significativo

	Pico de Travagem		Impulso de Travagem	
Grupo Etodolaco dose alta	Aumento não significativo	Aumento não significativo	Aumento significativo	Aumento não significativo

FONTE: Budsberg et al. (1999)

Quadro 6 - Alteração das forças craniocaudais de propulsão após 8 dias de tratamento.

	Pico de Propulsão		Impulso de Propulsão	
Comparações	Início	Controle (Placebo)	Início	Controle (Placebo)
Grupo Placebo	Diminuição significativa	N/A	Diminuição significativa	N/A
Grupo Etodolaco dose baixa	Aumento não significativo	Aumento significativo	Alteração não significativa	Alteração não significativa
Grupo Etodolaco dose alta	Alteração não significativa	Alteração não significativa	Alteração não significativa	Alteração não significativa

FONTE: Budsberg et al. (1999)

4.1.4 Resumo do artigo 4 - “Clinical efficacy and tolerance of meloxicam in dogs with chronic osteoarthritis”⁴²

Estudo clínico prospectivo, randomizado, duplo-cego, composto por duas fases. A primeira fase teve duração de 1 semana e seu objetivo foi avaliar a eficácia e tolerância do meloxicam suspensão (laboratório Boehringer) em comparação com o placebo para o tratamento da osteoartrose em cães. A segunda fase durou 28 dias e todos os animais receberam meloxicam, portanto não havendo grupo controle. Visou avaliar os mesmos parâmetros da primeira, porém de forma mais profunda. O estudo foi patrocinado pelo laboratório Boehringer Ingelheim.

Os cães foram selecionados após avaliação de seus prontuários em 7 diferentes clínicas veterinárias. Todos os incluídos tiveram sinais clínicos aparentes de OA crônica por 2 semanas antes de entrarem no estudo. Os cães receberam apenas medicamentos preventivos para dirofilariose e pulgas durante as 2 semanas que precederam o estudo e nenhum foi tratado com corticosteróides por pelo menos 2 meses antes do estudo.

Foram excluídos cães com sinais clínicos sugestivos de doença do disco vertebral, úlcera gastro-intestinal, problemas renais, diabéticos, com osteoporose, fratura, gestantes, febre e miosite.

Na primeira fase do estudo, os cães foram randomizados e alocados para um dos dois grupos: tratamento ou placebo. O grupo tratamento recebeu meloxicam suspensão por via oral, uma vez ao dia por 7 dias. O grupo placebo recebeu apenas o veículo da suspensão oral, também 1 vez ao dia por sete dias.

Na fase II do estudo, os cães do grupo tratamento continuaram recebendo meloxicam na mesma dosagem por mais 28 dias e os animais do grupo placebo iniciaram o tratamento com meloxicam que se manteve por 28 dias.

Uma escala de avaliação clínica de 1 a 4 pontos contemplando os seguintes parâmetros: claudicação específica, rigidez geral, dor ao levantar, intolerância ao exercício e comportamento foi aplicada pelos veterinários no início do estudo, após 7 dias de tratamento (com meloxicam ou placebo) e após 28 dias de tratamento com meloxicam. Para avaliação da eficácia do tratamento, as médias dessa escala foram analisadas. Após 28 dias de tratamento com meloxicam, foram também analisadas a palatabilidade aparente do medicamento (boa, satisfatória ou pobre) e a qualidade de vida dos animais (excelente, boa, moderada e pobre). Exames de sangue foram feitos em todos os animais e analisados no início do estudo, aos 7 dias e aos 28 dias.

As análises estatísticas foram feitas por uma empresa. Na primeira fase foi aplicado o teste F com um grau de liberdade para comparar o efeito do tratamento no dia 1 e no dia 7. Na segunda fase do estudo, os escores clínicos foram analisados em uma regressão cuja variável independente foi duração do estudo. Coeficientes de regressão foram usados para estimar escores pré e pós-terapia. Os dados dos exames laboratoriais foram separados em dois: proporção de respostas abaixo e acima da faixa normal de referência. Essas proporções foram testadas usando um modelo

logístico linear e estimativas dos coeficientes de regressão foram obtidas pelo método de máxima verossimilhança. A variável independente foi tempo (dia 0 e dia 28). O modelo foi testado para qualidade do ajuste e análises de qui-quadrado nas estimativas foram realizadas.

Quarenta cães entraram no estudo, 38 o completaram. Em média tinham 9.2 ± 3.3 anos de idade. As raças mais prevalentes foram labrador, pastor alemão e golden retriever. O local mais comum de OA nesses animais foi quadril, joelho, cotovelo e ombro.

Os resultados do estudo são reportados na forma de médias dos escores clínicos nos parâmetros individuais da escala de avaliação. Para a fase I, são comparadas essas médias antes do tratamento e depois de 7 dias do tratamento.

Os autores referem que após 7 dias de uso do meloxicam ou do placebo (fase I), apenas o grupo meloxicam apresentou reduções estatisticamente significativas na gravidade dos sinais clínicos da doença.

Comparando-se os resultados do início do estudo com os resultados após 28 dias de tratamento apenas com meloxicam (fase II), reduções estatisticamente significativas na gravidade dos sinais clínicos da doença foram verificadas.

Quanto a avaliação na segunda fase do estudo quanto a palatabilidade aparente do medicamento, tolerância ao mesmo e qualidade de vida dos animais, os dados são expressos em termos de porcentagem após 28 dias de terapia.

Não houve sinais de intolerância a medicação na primeira fase do estudo. Na segunda fase, após 28 dias de tratamento com meloxicam, 4 cães tiveram sinais de possível intolerância referida como “médica”, apresentando inapetência, diarreia, vômito e sangue nas fezes, destes, um tinha histórico de episódios ocasionais de colite e vômito e outro era propenso a apresentar diarreias periódicas. Os autores referem que para todos os parâmetros laboratoriais testados não houve mudanças estatisticamente significativas acima ou abaixo das faixas de referência normais.

Houve perda de seguimento de 2 cães durante o estudo, um deles morreu 3 dias depois da administração de placebo e outro não teve seus dados analisados pois o proprietário não permitiu.

4.1.4.1 Avaliação crítica do estudo

O texto informa que os cães foram selecionados a partir da análise de seus prontuários o que pode gerar dúvidas quanto a representatividade da amostra uma vez que os critérios de inclusão não foram citados. Informa ainda que eles apresentavam quaisquer dos sinais de OA da escala por 2 semanas antes do início do tratamento, porém não foi feito raio-X para confirmar a doença, ou seja, cães com queixa de claudicação, por exemplo, devido a algum trauma muscular podem ter sido erroneamente considerados como tendo OA crônica. Da maneira descrita no texto não há como garantir que realmente esses cães sofressem de osteoartrose.

O texto não refere cálculo de tamanho de amostra, não informa os pesos dos cães tratados, não informa se os grupos eram similares quanto as características de base, não define desfechos primário e secundário e não refere se a escala aplicada nos animais foi anteriormente testada e validada.

A figura 1 mostra a avaliação da resposta ao tratamento e ao placebo. Foi comparada a resposta no início do estudo e após 7 dias da seguinte forma: meloxicam no início comparado com meloxicam após 7 dias e placebo no início comparado com placebo aos 7 dias. Não foi informada se foi feita a comparação entre o grupo meloxicam e o grupo placebo no início do estudo (para saber se seriam similares) portanto não há como afirmar que o grupo meloxicam tenha sido melhor do que o grupo placebo após 7 dias de tratamento.

A tabela 4 mostra que havia animais com alterações nos parâmetros laboratoriais testados antes do início do estudo. A única avaliação com 100% dos cães dentro da faixa normal de referência foi para a contagem sanguínea de células vermelhas, todas as outras análises estavam alteradas em alguns animais. Isso poderia sugerir outras doenças concomitantes, o que seria contrário aos critérios de exclusão do estudo. Ainda sobre isso, foi informado nos resultados e na discussão que 2 animais tinham histórico de doença gastrointestinal, os mesmos foram incluídos no estudo e, ao apresentarem sinais clínicos de intolerância ao meloxicam, estes não puderam ser avaliados corretamente, pois poderiam ser manifestações da doença que já apresentavam previamente.

As médias nos escores individuais da escala foram fornecidas como resultado do estudo, porém, os autores não fornecem o desvio padrão para essas médias, o que impossibilitaria o uso dos resultados dentro de uma meta-análise, por exemplo.

Na avaliação quanto a qualidade de vida dos animais na fase II do estudo, não parece que foi feita comparação antes e depois do tratamento, o que empobrece a interpretação desse dado, pois não há informação se houve ou não diferença estatística entre o início e o fim do estudo. Além disso, não havia sido informado na seção materiais e métodos que a tolerância geral ao tratamento seria testada dentro de 4 categorias. Da mesma forma, não foi especificado o que as define. Isso deixa dúvidas quanto ao que foi considerado para afirmar que a tolerância foi excelente, boa, moderada ou pobre.

O único local do texto que refere o número de cães em cada grupo (tratamento / controle) é o rodapé da figura 1. Essa informação poderia ter sido disponibilizada de forma mais clara no texto. Somente a partir dela pode-se concluir a quais grupos pertenciam os 2 animais que não tiveram seus dados analisados, visto que isso também não foi disponibilizado no texto.

Um animal morreu após administração do placebo. Poderia ter sido esclarecida a causa de sua morte, pois pode haver dúvidas quanto a presença de comorbidades nesse indivíduo que, caso estivessem presentes, deveriam impedir a sua inclusão no estudo.

4.1.5 Resumo do artigo 5 - “Clinical evaluation of a nutraceutical, carprofen and meloxicam for the treatment of dogs with osteoarthritis”⁴³

Estudo clínico prospectivo, randomizado, placebo-controlado e duplo-cego. Patrocinado pelo laboratório Boehringer Ingelheim. Visou avaliar a eficácia, tolerância e características da administração do nutracêutico CS-G-M (CosequinDS[®], laboratório Nutramax), agente não contemplado por essa revisão sistemática, do carprofen (Rimadyl[®], laboratório Pfizer) e do meloxicam (Metacam[®], laboratório Boehringer Ingelheim), para identificar o melhor tratamento para cães com osteoartrose.

Como critérios de inclusão foi definido que os cães precisariam pesar mais do que 20kg, ter mais do que 18 meses de idade, apresentar sinais radiográficos de OA nas articulações do cotovelo ou joelho ou quadril, ter claudicação causada pela OA e caracterizada pelo proprietário como crônica e estável. Cães com diagnóstico de ruptura do ligamento cruzado cranial foram admitidos da seguinte forma: se o reparo cirúrgico foi feito há mais de um ano ou se o diagnóstico foi feito há mais de 1 ano, sem terem se submetido a cirurgia (nesse caso, também não poderia haver instabilidade articular ao exame físico). Foram excluídos cães com anormalidade de marcha nos membros anteriores e posteriores ao mesmo tempo, cães gestantes, alérgicos aos medicamentos utilizados no estudo e com doenças neurológicas ou músculo-esqueléticas além da OA. Não foi permitido uso de outros medicamentos para OA durante o estudo. Caso os animais já estivessem sendo medicados foi estabelecido período entre a interrupção dessa medicação e a inclusão dos mesmos no estudo.

No início do estudo foi atribuído um escore radiográfico para a articulação acometida. Foi incluído também, um grupo controle formado por 10 cães comprovadamente saudáveis aos exames ortopédico, neurológico e radiográfico cujo propósito foi ter um padrão de resposta considerado normal para a mensuração das forças de reação ao solo. Esse grupo não recebeu tratamento.

Após a randomização, os animais foram alocados para um dos seguintes grupos: grupo nutracêutico (administração da cápsula por via oral, duas vezes ao dia por 60 dias), grupo carprofen (administração do comprimido por via oral, duas vezes ao dia por 60 dias), grupo meloxicam, (administração da suspensão oral, uma vez ao dia por 60 dias) ou grupo placebo (administrado veículo do meloxicam - suspensão oral, uma vez ao dia por 30 dias).

Quanto a resposta dos animais ao tratamento, tanto os proprietários quanto os veterinários os avaliaram de forma subjetiva e objetiva. Subjetivamente, os proprietários os avaliaram no início do estudo, aos 30 e 60 dias. Utilizaram uma escala de avaliação de 1 a 5 pontos quanto as suas habilidades em desenvolver atividades e de 1 a 4 pontos quanto aos sinais de dor ou desconforto apresentados. Os resultados dessa escala foram somados para avaliação. Aos 30 e 60 dias, os proprietários foram questionados sobre facilidade de administração do tratamento e

sobre a ocorrência de efeitos adversos, além disso, foi solicitado que trouxessem as embalagens usadas para que fosse verificada a adesão ao tratamento.

Os veterinários os avaliaram clinicamente utilizando uma escala de 0 a 4 pontos quanto a claudicação e mobilidade articular e de 0 a 3 pontos quanto aos sinais de dor articular no início do estudo, aos 30 e 60 dias. Os resultados dessa escala também foram somados para produzir um escore cumulativo.

A avaliação objetiva foi feita por meio da comparação entre os perfis de marcha dos cães com e sem OA (ou seja, entre os cães nos 4 grupos de tratamento e os 10 cães sem artrose do grupo controle) no início do estudo, aos 30 e 60 dias. Em ambos, foram medidas as forças verticais de reação ao solo (pico, impulso, tempo para o pico e tempo para a força vertical), e as forças craniocaudais de reação ao solo (pico, impulso e tempo para o pico das forças de travagem e de propulsão), a partir dessas medições, foi calculada uma média de cada uma dessas forças para cada cão.

Amostras de sangue e fezes foram coletadas para verificar a segurança dos medicamentos. Os resultados do estudo são expressos na forma de faixas e medianas.

Para comparação das respostas ao tratamento foi utilizando o teste *Wilcoxon signed-rank* para dados pareados com um nível de significância de 1.7% de acordo com a correção de *Bonferroni* para múltiplas comparações. Os perfis de marcha foram comparados utilizando o teste *Wilcoxon rank-sum* com nível de significância de 5%. A homogeneidade entre os grupos foi avaliada pelo *Kruskal-Wallis one-way analysis of variance* e, se necessário, foi utilizado o teste *Kruskal-Wallis Z* para múltiplas comparações. A melhora foi definida por alterações nas forças de reação ao solo em direção aos valores normais e pela diminuição dos valores nas avaliações subjetivas.

Setenta e um cães foram incluídos no estudo (19 cães no grupo nutracêutico, 17 cães no grupo carprofen, 17 cães no grupo meloxicam e 18 cães no grupo placebo). A maioria apresentou OA de joelho (29), seguida por quadril (27) e cotovelo (15). A faixa de idade foi de 18 a 144 meses com mediana de 68 meses e a mediana do peso foi 38kg, não foi informada a faixa de peso dos cães.

Tanto os cães que receberam placebo por 30 dias quanto os que receberam nutracêutico por 60 dias não apresentaram resultados significativos nem na análise objetiva, nem na subjetiva.

Quanto ao uso do carprofen temos que avaliando as articulações em conjunto, houve melhora significativa no pico de força vertical quando comparamos o dia 60 com o início do tratamento. Avaliando a articulação do quadril, houve melhora significativa no pico de força vertical no dia 60 em comparação com o início do estudo. Ainda avaliando a articulação do quadril, houve melhora no impulso vertical nos dias 30 e 60 quando comparados individualmente ao início do estudo. Na avaliação ortopédica subjetiva das articulações em conjunto, houve diminuição significativa dos escores no dia 30 quando comparados ao início do estudo. Não houve resposta significativa na avaliação subjetiva dos proprietários.

O grupo tratado com meloxicam apresentou os seguintes resultados: avaliando as articulações em conjunto, aos 60 dias as respostas no pico de força vertical foram melhores estatisticamente do que aos 30 dias e do que no início do estudo. Avaliando a resposta na articulação do joelho especificamente, para o pico de força vertical, o resultado aos 60 dias foi melhor do que aos 30 dias, porém não foi estatisticamente diferente do início do estudo. Na força de impulso vertical, ainda avaliando o resultado na articulação do joelho, aos 60 dias a resposta foi melhor do que no início do estudo. Quanto as forças craniocaudais, o pico e o impulso de travagem especificamente do joelho melhoraram aos 30 dias e aos 60 dias quando comparados ao início do estudo e não foram estatisticamente diferentes dos valores dos 10 cães sem OA, o que indica seguindo o critério do estudo, que esses valores retornaram ao normal. Na avaliação ortopédica subjetiva, os resultados aos 30 dias foram melhores estatisticamente do que no início do estudo. Segundo avaliação dos proprietários, especificamente na articulação do joelho, houve melhora significativa no 30º dia em comparação com o início do estudo.

Três animais não completaram o estudo: 1 do grupo placebo pois teve diagnóstico de megaesôfago e miastenia gravis pouco tempo depois de entrar no estudo, 1 do grupo meloxicam pois teve vômitos e o proprietário não permitiu que continuasse no estudo e 1 do grupo carprofen pois teve anorexia, letargia, icterícia, vômito, aumento da atividade sérica das enzimas ALT e fosfatase alcalina. Este teve o uso do medicamento interrompido e seu diagnóstico foi hepatite idiossincrática ao carprofen. Após 10 dias de tratamento, sobreviveu.

Aos exames de sangue e fezes os autores referem que não foram encontradas evidências de anormalidade clinicamente relevantes. Quatro cães tiveram sangue oculto positivo em uma das avaliações (1 no grupo carprofen e 3 no grupo nutracêutico), mas os avaliadores não associaram esse resultado aos medicamentos pois 3 deles ingeriram ossos e 1 deles sofreu alteração na dieta.

4.1.5.1 Avaliação crítica do estudo

Não há referência quanto ao cálculo do tamanho da amostra para o estudo. Não foram identificados os desfechos primário e secundário. As escalas aplicadas para avaliação não foram referidas como anteriormente utilizadas ou validadas.

Dentre os critérios de inclusão, foi definido que somente cães com mais de 20kg seriam considerados elegíveis. Essa restrição pode ser favorável, pois permite que a amostra seja mais homogênea, porém pode ser considerada um fator que dificulta a capacidade de se generalizar os resultados do estudo a cães de pequeno porte.

Apesar dos autores referirem que os grupos foram similares quanto as médias de idade, peso, valores das forças de reação ao solo, escores radiográficos e subjetivos, esses resultados não foram informados no texto e não há valor de p indicando que uma análise estatística foi feita para se chegar a essa conclusão.

O estudo foi descrito como duplo-cego, mas pode haver dúvidas quanto ao cegamento dos proprietários dos animais visto que as apresentações dos medicamentos foram diferentes: cápsula (nutracêutico), comprimido (carprofen), suspensão oral (meloxicam e placebo).

Um grupo de 10 cães saudáveis foi avaliado quanto as forças de reação ao solo, os valores dessa avaliação e sua variância não foram informados. Esses resultados foram considerados como padrão para comparação com os resultados dos cães com OA. Ao utilizar um método de avaliação dentro de um estudo, espera-se que o mesmo já tenha sido validado e que tenha valores de referência já padronizados na literatura. Não é correto estabelecer esses valores dentro do próprio estudo, isso deixa dúvidas quanto a credibilidade dos resultados.

A tabela 4 mostra o número de cães no início do estudo, aos 30 dias, aos 60 dias, o número que foi avaliado no geral nas análises subjetiva e objetiva e o número que teve seus resultados laboratoriais avaliados. Essa tabela mostra que na avaliação subjetiva foram perdidos 6 cães e na avaliação objetiva, 8 cães. Não há especificação sobre as datas dessas avaliações subjetiva e objetiva e ao analisar esses resultados junto com as informações sobre o número de cães no início do estudo, nos dias 30 e 60, as informações são conflitantes. Há informação incoerente também na seção “alterações nos valores das forças de reação ao solo”, pois os autores informam que 8 cães foram excluídos tanto da análise subjetiva quanto da objetiva.

A tabela 6 mostra o resultado da avaliação das forças de reação ao solo e das avaliações subjetivas nos dias 0, 30 e 60. Esses resultados não foram fornecidos explicitamente e sim em termos de símbolos e alguns deles foram fornecidos como faixas e medianas, o que inviabiliza o seu uso em uma meta-análise.

4.1.6 Resumo do artigo 6 - “Effects of meloxicam on severity of lameness and other clinical signs of osteoarthritis in dogs”⁴⁴

Estudo clínico prospectivo, randomizado, placebo-controlado, duplo-cego e multicêntrico (21 centros participantes). Patrocinado pelo laboratório Boehringer Ingelheim. Visou avaliar os efeitos do meloxicam (laboratório Boehringer Ingelheim) na claudicação e em outros sinais clínicos apresentados por cães com OA. Foi testada a hipótese de que o meloxicam melhoraria mais a função dos cães com OA do que o placebo.

Os critérios de inclusão para os cães foram: ter mais de 9 meses de idade; ter pelo menos dois dos seguintes sinais clínicos articulares: dor a palpação, inchaço, calor, crepitação, rigidez ou evitar o uso da articulação acometida. Foi necessário raio-X confirmatório de OA. Descrito período de *withdrawal* para diferentes medicações, caso os cães já estivessem sendo tratados previamente. Foram excluídos animais com fraqueza muscular devido a doenças metabólicas ou endócrinas, animais com doenças hepática, renal, cardíaca, neurológica, gestantes ou lactantes, entre outros.

A avaliação inicial dos pacientes considerados elegíveis para o estudo consistiu dos exames: físico, laboratorial e do grau de claudicação. Para avaliação quanto ao grau de claudicação, foi aplicada uma escala que contemplou os seguintes parâmetros: claudicação (1 a 5 pontos), suporte de peso (1 a 5 pontos) e sinais de dor a manipulação (1 a 4 pontos). A soma desses escores individuais foi calculada para gerar um escore clínico geral potencialmente entre 3 a 14 pontos.

Após avaliação inicial, os cães foram randomizados em blocos de 4 animais para o grupo tratamento (meloxicam) ou para o grupo controle (placebo). Listas de randomização individuais para três diferentes categorias de peso foram geradas.

Animais no grupo tratamento receberam uma aplicação subcutânea do meloxicam no primeiro dia, seguida da administração por via oral do mesmo, uma vez ao dia durante 13 dias. O grupo controle recebeu placebo da mesma forma que o grupo tratamento. O placebo foi descrito como idêntico ao meloxicam.

As avaliações quanto a resposta dos animais às intervenções foram feitas por volta do 8º dia e do 15º dia. Foram feitos exames físico, laboratorial e do grau de claudicação dos cães. Adicionalmente, tanto os veterinários quanto os proprietários fizeram uma avaliação geral da resposta ao tratamento. Os veterinários avaliaram a resposta em: excelente, boa, razoável ou pobre e os proprietários avaliaram a melhora dos animais em: grande, moderada, leve ou inexistente.

Quanto a análise estatística, o escore clínico geral no início do tratamento, no 8º e 15º dias e sua mudança ao longo do tempo foram analisados utilizando mixed-model ANOVA, tendo como efeito fixo o tratamento e como efeito aleatório o local do estudo. Os escores individuais da escala foram analisados da mesma forma. Intervalos de confiança para a diferença média entre os tratamentos foram calculados com base nas estimativas de variância apropriadas do ANOVA. Dados da avaliação geral da resposta ao tratamento (feita pelos veterinários e proprietários) no 8º e 15º dias foram dicotomizados em sucesso ou fracasso e foram analisados como médias em uma análise de regressão logística múltipla, com avaliação dos termos: tratamento, local do estudo e sua interação. Na avaliação dos veterinários as respostas: excelente e boa foram consideradas sucesso no tratamento e as respostas: razoável e pobre indicaram falha no tratamento. Já na avaliação dos proprietários, a

melhora grande e moderada foi considerada sucesso no tratamento e a melhora leve e inexistente, falha no tratamento.

Foram randomizados 224 cães no total. Destes, seis animais foram excluídos da análise (3 de cada grupo) pois três dos locais de estudo não conseguiram recrutar o mínimo de 2 cães por grupo de tratamento, pré-requisito definido no início do estudo. Além disso, 1 cão do grupo tratamento foi retirado do estudo pois desenvolveu reação adversa após a primeira dose do meloxicam.

Dados de 217 cães foram incluídos na primeira avaliação do estudo (105 no grupo meloxicam e 112 no grupo placebo) e dados de 213 cães na segunda avaliação (103 no grupo meloxicam e 110 no grupo placebo). O motivo dessa perda de seguimento após a primeira avaliação foi a retirada de 4 animais (2 de cada grupo) devido a falha no critério de inclusão e reação adversa. Os dados que foram coletados antes da saída desses animais foram analisados.

A média e desvio padrão das idades dos cães no grupo meloxicam foi 8.2 ± 3.2 anos e dos pesos foi 31.7 ± 12.6 kg. Já os cães no grupo placebo tinham 8.2 ± 3.6 anos de idade e 30.6 ± 14.8 kg. As articulações mais comumente acometidas foram quadril, joelho e cotovelo.

A média de melhora dos animais a partir do início do estudo foi significativamente maior no grupo tratamento do que no grupo controle nos seguintes quesitos: escore clínico geral (nas duas avaliações), claudicação (nas duas avaliações), suporte de peso (nas duas avaliações) e sinais de dor a manipulação (na primeira avaliação).

Na avaliação geral dos veterinários e proprietários quanto ao sucesso no tratamento, tanto no dia 8 quanto no dia 15, o grupo meloxicam se mostrou significativamente melhor do que o controle, segundo a descrição dos autores.

4.1.6.1 Avaliação crítica do estudo

Não há informação quanto ao cálculo de tamanho de amostra para o estudo. Referem que o objetivo foi recrutar pelo menos 200 cães no estudo, mas não há referência de que esse número proposto tenha sido calculado ou estimado de alguma maneira. Não há definição quanto aos desfechos primário e secundário.

Quanto a randomização, houve estratificação em 3 categorias e nelas criou-se blocos de 4 indivíduos. Houveram 21 centros participantes no estudo e os autores não forneceram a quantidade de cães em cada centro. Havendo um total de 217 cães, deduz-se a existência de um reduzido número de cães por centro de estudo, o que gera dúvidas sobre o sucesso da randomização nessas condições.

A média do escore clínico geral no início do estudo foi referida como não significativamente diferente entre os grupos, mas não há informação do valor de *p* para essa afirmação. Quanto as demais informações iniciais os autores fornecem números e porcentagens, porém não citam se esses valores são estatisticamente significativos. Portanto, há dúvidas quanto a similaridade dos grupos no início do estudo.

Foi utilizado o teste estatístico ANOVA para análise das médias dos escores dos pacientes. Esse teste não é próprio para analisar resultados de escalas qualitativas ordinais, mas é destinado a avaliar dados quantitativos contínuos desde que suas variâncias sejam homogêneas entre si. Visto que não é válido fazer a média de escalas qualitativas, o correto seria ranqueá-las e analisá-las por meio do teste *Kruskal-Wallis*, que agrupa os resultados segundo seu posicionamento⁴⁵⁻⁴⁷. Fazendo uso de um teste não apropriado, o artigo pode chegar a um resultado significativo, porém falso.

Quanto aos resultados apresentados na tabela 1, é discutível a real alteração clínica em quadros cuja variação foi na ordem de 0.3 ou 0.5 pontos, por exemplo, dentro da escala de avaliação. Por esse motivo, além da significância estatística, é muito importante que a significância clínica das alterações seja avaliada também.

Quatro cães foram removidos do estudo devido a reações adversas, porém tanto as reações propriamente ditas quanto a gravidade das mesmas não foram especificadas. Adicionalmente, durante a discussão, os autores referem que o meloxicam melhorou a condição clínica dos cães com osteoartrose sem causar efeitos adversos, informação que contradiz o que foi dito na seção resultados.

Foi utilizada uma escala subjetiva para avaliação da resposta dos animais e uma pequena diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa. Na discussão, os autores referem que a habilidade que o estudo mostrou em detectar essa diferença sugere que certos tipos de escala subjetivas podem ser ferramentas eficazes

na avaliação. Foi citado que esse resultado foi similar ao do estudo feito por Holtsinger, R.H. et al em 1992 na medida em que houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos e foi diferente do estudo feito por Budsberg, S.C et al de 1999, onde a avaliação subjetiva foi insensível às diferenças entre os grupos. Budsberg, S.C e outros testaram e compararam dois métodos de avaliação (subjetivo: escala e objetivo: análise de marcha na plataforma de força). Com objetivo de avaliar a escala, foi testada a correlação entre esses dois métodos de avaliação, e a mesma não foi significativa, o que sugeriu que a escala não fosse uma boa ferramenta de avaliação, visto que seus resultados foram similares entre os grupos tratamento e placebo. Já no estudo feito por Holtsinger, R.H. e outros, os autores referem dúvidas quanto a credibilidade de escalas subjetivas e justificam seu uso relatando que as mesmas não foram avaliadas individualmente e sim em conjunto com o exame clínico dos animais. Não foi aplicada nenhuma avaliação objetiva e, portanto, não foi testada a correlação entre os resultados. A informação de que a escala não seja um bom método de avaliação por não conseguir verificar diferenças entre os grupos pode ser mal interpretada na medida em que sugere que resultados não significativos entre os grupos se devam somente a incapacidade da escala na detecção dessa diferença, enquanto que há também a possibilidade de que os grupos realmente não sejam diferentes, o que demonstraria que o tratamento não é diferente do placebo. O que deveria ser feito pelos pesquisadores é a validação prévia das escalas que utilizam e não sua avaliação posterior dependendo dos resultados dos outros estudos.

Os autores afirmam analisando a tabela 2 que a porcentagem de cães no grupo meloxicam os quais os investigadores classificaram o tratamento como bem sucedido foi significativamente maior do que a porcentagem de cães no grupo placebo tanto no dia 8 quanto no dia 15. Entretanto a análise da tabela apresenta um valor de p no dia 8 de 0.053, portanto não significativamente diferente nessa avaliação.

4.1.7 Resumo do artigo 7 - “Clinical evaluation of firocoxib and carprofen for the treatment of dogs with osteoarthritis”⁴⁸

Estudo clínico prospectivo, patrocinado pelo laboratório Merial Saúde Animal, multicêntrico, randomizado, controlado e duplo-cego. Visou comparar a

eficácia e a segurança dos antiinflamatórios não esteroidais firocoxib (Previcox®, laboratório Merial) e carprofen (Rimadyl®, laboratório Pfizer) para o tratamento da osteoartrose (OA) em cães.

Como critérios de inclusão, definiu que os cães deveriam apresentar claudicação por pelo menos quatro semanas; alterações radiográficas compatíveis com OA; ao exame clínico, evidências de que a OA fosse a causa da claudicação e que a mesma deveria ser no mínimo de intensidade média. Cães com doenças sistêmicas, gestantes, recém operados ou em tratamento com alguns medicamentos específicos foram excluídos.

Ambos antiinflamatórios foram administrados pelos proprietários, por via oral, uma vez ao dia por 30 dias. As avaliações foram feitas por veterinário no início do estudo, aos 14 dias e aos 30 dias e pelos proprietários dos animais aos 7, 14, 21 e 30 dias.

Uma escala de avaliação ortopédica de 0 a 3 pontos quanto a gravidade da claudicação, dor a manipulação ou palpação, inchaço articular e amplitude de movimento foi utilizada pelo veterinário para avaliação dos pacientes. Os resultados desta escala foram posteriormente categorizados em: “melhorou” e “não melhorou” e analisados individualmente e em conjunto (pontuação global). Foi definida como desfecho primário, a pontuação global dos animais aos 30 dias e como desfecho secundário, a mesma aos 14 dias. Os proprietários avaliaram a conveniência na administração e a palatabilidade aparente do medicamento, além de avaliar o grau de claudicação dos animais por meio de uma escala de 0 a 3 pontos. A análise estatística da incidência de melhora devido aos medicamentos foi analisada por meio da comparação de não inferioridade, visando demonstrar que o firocoxib seria considerado não inferior ao carprofen se a diferença entre seus efeitos fosse menor do que 15%. Os desfechos primário e secundário foram analisados por meio do teste Cochran-Mantel-Haenszel.

Foram selecionados 218 cães (110 no grupo firocoxib e 108 no grupo carprofen) de diversas raças, em média com 8.6 anos de idade e 30.9kg. A maior parte dos animais apresentava osteoartrose em membro pélvico. Os resultados do estudo foram expressos por meio de porcentagem de cães que melhoraram após o

tratamento aos 14 e 30 dias segundo avaliação do veterinário e aos 7, 14, 21 e 30 dias segundo avaliação dos proprietários.

O artigo apresenta como resultados que, com relação aos desfechos primário e secundário, a incidência de melhora foi similar após uso dos dois medicamentos. Ainda quanto a avaliação do veterinário, na análise individual dos itens da escala de 0 a 3 pontos, foram feitas duas outras avaliações aos 14 e 30 dias: cães que melhoraram pelo menos 1 ponto e cães que melhoraram 2 ou mais pontos. Apenas a porcentagem de cães que melhorou 2 ou mais pontos, aos 30 dias, no critério claudicação foi significativamente superior no grupo firocoxib. Para todas as outras avaliações (claudicação aos 14 dias, dor a manipulação ou palpação aos 14 e 30 dias, inchaço articular aos 14 e 30 dias e amplitude de movimento, também aos 14 e 30 dias) não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Na avaliação dos proprietários, a porcentagem de cães que melhorou 3 pontos em relação a claudicação foi referida como sendo significativamente maior no grupo firocoxib depois de 30 dias. Houve similaridade entre os grupos quanto a avaliação da palatabilidade e conveniência na administração.

Os problemas de saúde apresentados pelos animais no grupo firocoxib foram: anorexia, constipação, diarreia, vômito e polidipsia. Já no grupo carprofen, foram: anorexia, adipsia, diarreia, vômito, polidipsia, ansiedade, dor, letargia. A incidência dessas alterações foi comparada de duas maneiras: incidência de pelo menos 1 alteração e incidência de alterações específicas. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos quando consideradas essas comparações.

Dezenove cães deixaram o estudo antes de seu término. Nos grupos firocoxib e carprofen, respectivamente, 6 e 9 cães saíram por qualquer razão e 1 e 3 por razões relacionadas ao tratamento.

Foi descrito que 51 cães (26 do grupo firocoxib e 25 do grupo carprofen) receberam outras medicações durante o estudo como analgésicos, ansiolíticos, sedativos, antiepiléticos, entre outras.

Como conclusão, os autores afirmam que com relação a todas as variáveis avaliadas pelos veterinários e proprietários, a eficácia do firocoxib foi igual ou superior a do carprofen.

4.1.7.1 Avaliação crítica do estudo

Após avaliação metodológica do artigo, foi identificada certa fragilidade do mesmo quanto ao esclarecimento em relação a sua condução e apresentação de resultados. Algumas informações foram dispostas de maneira incoerente e conflitante, dificultando assim, a total compreensão dos métodos seguidos e avaliações descritas e impossibilitando sua reprodutibilidade.

Quanto a introdução, houve a descrição do modo de ação dos AINEs e das vantagens do uso do firocoxib, porém, não foram descritas informações sobre o carprofen, sugerindo um grande apelo comercial ao estudo, patrocinado pela empresa fabricante do firocoxib. Na descrição do desenho do estudo não foi citado cálculo de tamanho de amostra.

A escala aplicada para avaliação ortopédica provavelmente foi criada pelos autores do artigo, pois não há no estudo nenhuma referência bibliográfica relacionada a mesma. Não há também, informações sobre a prévia validação dessa escala, o que deixa dúvidas quanto a sua confiabilidade.

O estudo se propôs a comparar a incidência de melhora nos 2 grupos testando a hipótese de não inferioridade, ou seja, ao rejeitar a hipótese nula (H_0), a conclusão seria de que o firocoxib não é inferior ao carprofen⁴⁹. A falha em se rejeitar a hipótese nula em contrapartida, não permitiria a conclusão de que o firocoxib é igual ou superior ao carprofen. Nesse caso, ela apenas levaria a um resultado inconclusivo em termos de identificação do melhor tratamento. O estudo refere em alguns momentos que a incidência de melhora foi similar entre os grupos e, em outros, de forma incoerente, diz que a melhora foi significativamente maior no grupo firocoxib. A conclusão do estudo também se mostra inconsistente com o teste de hipótese assumido, há a informação de que para todas as variáveis testadas no estudo (quanto a eficácia dos dois tratamentos) o firocoxib se igualou ou foi superior ao carprofen. Ainda se referindo a conclusão do estudo, na seção resultados, os únicos parâmetros descritos como estatisticamente significativos foram: a porcentagem de cães que melhorou 2 ou mais pontos aos 30 dias no quesito claudicação e, na avaliação dos proprietários, a porcentagem de cães que melhorou 3 pontos após 30 dias, também quanto a claudicação. Para todas as outras avaliações individuais quanto a dor,

inchaço e amplitude de movimento, não houve diferenças estatisticamente significativas.

A tabela mostrando as características dos animais em ambos os grupos no início do estudo não informa valores p, o que comprovaria se a similaridade entre os grupos quanto as características de base foi comparada estatisticamente. Na falta dessa informação, há dúvidas quanto a avaliação ter sido apenas descritiva ou, realmente, estatística.

O único teste estatístico que foi descrito como aplicado no estudo foi o Cochran-Mantel-Haenszel um teste bicaudal. O teste de hipótese de não inferioridade é um teste unicaudal. Há dúvidas sobre o uso de outros testes estatísticos durante o estudo, não relatados na publicação, pois na seção referente a análise estatística foi afirmado que todos os testes estatísticos utilizados foram bicaudais e na seção resultados há a informação de que as médias dos escores para claudicação no início do estudo não foram significativamente diferentes, o que induz a suposição de um provável uso de outros testes, por exemplo, comparando médias.

Com relação as perdas durante o estudo e a forma de lidar com as mesmas, os autores indicam as seguintes possibilidades: se a perda foi devido a “piora do quadro” ou “reação adversa” seriam imputados nos resultados os piores escores possíveis para os animais perdidos, no caso de perdas devido a “outras razões” ou “razões desconhecidas”, caso houvessem observações pós-tratamento, seriam imputados para os cães perdidos os valores da última observação, porém, caso não houvessem observações pós-tratamento, os resultados permaneceriam como faltantes. Houve relatos de perdas de cães por “quaisquer razões” ou por “razões relacionadas ao tratamento”, porém, não podemos concluir lendo o texto como essas perdas foram consideradas. Há incerteza quanto a forma em que os resultados dos cães perdidos por “qualquer razão” foram tratados, ou seja, não possuímos a informação sobre a existência ou não de observações pós-tratamento e portanto, não podemos concluir se todos os cães randomizados foram analisados (com imputação de algum valor como resultado, mesmo que fossem faltantes).

Cinquenta e um cães receberam outras medicações durante o estudo e não há informação sobre como lidaram com esse fato. Quando existem diferentes medicações sendo fornecidas ao mesmo tempo para os animais, há possibilidade de

interações farmacológicas que poderiam ser tanto colaboradoras quanto inibitórias para a melhora do quadro clínico dos mesmos. A administração em conjunto de sedativos e analgésicos, por exemplo, poderia alterar o comportamento dos animais com relação a sua demonstração de dor, o que conseqüentemente interferiria na capacidade de percepção da mesma por parte dos proprietários. O fato do estudo não ser controlado para essa situação pode ter influenciado nos seus resultados.

4.1.8 Resumo do artigo 8 - “Efficacy and safety of firocoxib in the management of canine osteoarthritis under field conditions”⁵⁰

Estudo clínico multicêntrico, randomizado, controlado e duplo-cego, patrocinado pelo laboratório Merial Saúde Animal. Visou confirmar a eficácia e segurança do firocoxib (Previcox[®] comprimidos mastigáveis, laboratório Merial) sob condições clínicas e demonstrar que o firocoxib é pelo menos tão efetivo e seguro quanto o etodolaco (Etogesic[®], laboratório Wyeth) para controlar a dor e inflamação causadas pela OA em cães.

Para serem incluídos no estudo, os cães tiveram que apresentar osteoartrose com grau de claudicação moderado ou escore combinado para claudicação e dor a partir de 3 pontos e alterações degenerativas ou outras evidências radiográficas compatíveis com OA. Foram excluídos cães em tratamento com antiinflamatórios, anti-artríticos e corticóides (dependendo de um tempo de tratamento pré-determinado), animais com doenças sistêmicas, artrite infecciosa, gestantes ou apresentando outras características que os tornassem inadequados.

Os medicamentos foram administrados pelos proprietários, por via oral, uma vez ao dia, por 29 dias ($\pm$ 3 dias). As avaliações efetuadas pelo veterinário ocorreram no início do estudo e após aproximadamente 14 e 29 dias de tratamento. Os proprietários avaliaram a melhora dos cães aproximadamente aos 7, 14, 21 e 29 dias e também avaliaram a conveniência e palatabilidade aparente dos medicamentos ao final do estudo.

Foi aplicada pelo veterinário uma escala para avaliação da melhora após o tratamento quanto aos seguintes quesitos: claudicação andando e trotando (0 a 4 pontos), dor a manipulação (0 a 3 pontos), inchaço articular (0 a 3 pontos) e

amplitude de movimento (0 a 3 pontos). Em 3 centros de pesquisa participantes foi avaliado também o pico de força vertical através de uma plataforma de força no início do estudo e aos 29 dias de tratamento. Os proprietários utilizaram uma escala de 0 a 3 pontos para avaliar a melhora dos cães em relação ao início do estudo e responderam “sim” ou “não” quanto a conveniência para administração e palatabilidade aparente dos medicamentos.

A análise quanto a eficácia dos fármacos foi feita individualmente, avaliando cada um dos parâmetros da escala aplicada pelo veterinário e pelos proprietários e em conjunto (incidência geral de melhora), cuja definição foi a redução de um ou mais pontos na avaliação quanto a claudicação e/ou a redução de 2 ou mais pontos entre os escores combinados para as outras variáveis. A hipótese de não inferioridade foi testada na análise estatística e foi estabelecido que a eficácia do firocoxib não seria inferior a do etodolaco se a diferença entre seus efeitos fosse menor do que 0.15 (15%). Adicionalmente, foi aplicado o teste Cochran-Mantel-Haenszel. Para a análise das forças de reação ao solo, os resultados dos tratamentos foram categorizados e comparados através de dois tipos de análise: “mixed-model analysis of variance” (baseada na mudança da força em relação ao início do estudo) e a comparação de não inferioridade, que comparou a proporção de cães que melhoraram entre os tratamentos.

As perdas durante o estudo foram resumidas segundo o grupo de tratamento de acordo com 3 critérios: “no geral”, “devido a efeitos adversos” e “devido a ineficácia do tratamento”. Cada critério foi analisado utilizando a análise de variância. Na avaliação quanto a eficácia dos tratamentos, as perdas por “reação adversa” ou por “piora do quadro” foram classificadas como falha no tratamento e a elas foi designado o pior escore possível. Às perdas por “outras razões” ou por “razões desconhecidas” foi atribuído o último escore disponível, caso as informações pós-tratamento estivessem disponíveis. Na falta dessas informações, esses casos foram mantidos como faltantes.

A ocorrência de efeitos adversos foi analisada pelo teste “pearson chi-square exact” quanto a incidência de cada efeito adverso (número de animais com o determinado evento pelo menos 1 vez) e quanto a incidência geral de eventos (número de animais com pelo menos 1 evento).

Foram selecionados 249 cães (128 no grupo firocoxib e 121 no grupo etodolaco) de diversas raças, em média com 7.5 e 7.1 anos de idade e 33.3 e 32.7kg, nos grupos firocoxib e etodolaco respectivamente. A maioria dos animais apresentava osteoartrose em membro pélvico. Os resultados do estudo foram expressos por meio de porcentagem de cães que melhoraram e pioraram nas avaliações dos veterinários e proprietários.

Considerando a avaliação do veterinário aproximadamente aos 29 dias, o firocoxib apresentou diferença estatisticamente significativa nos quesitos: claudicação andando e trotando ($p=0.01$ e $p=0.02$), dor a manipulação ($p=0.004$) e amplitude de movimento ($p=0.03$). Já aos 14 dias, cães tratados com firocoxib apresentaram diferença estatisticamente significativa para claudicação trotando ($p=0.02$). Não houve resultados estatisticamente significativos para inchaço articular aos 14 e 29 dias, claudicação andando aos 14 dias, dor a manipulação aos 14 dias e amplitude de movimento aos 14 dias.

Avaliando a incidência geral de melhora aos 14 e 29 dias, ambos os grupos tiveram resultados similares. Quanto à avaliação das forças de reação ao solo, refere que ambos os medicamentos foram comparáveis.

Na avaliação dos proprietários ao longo do estudo, foi informado que o grau de melhora do grupo firocoxib foi significativamente maior do que no grupo etodolaco e que o nível de melhora nos dois grupos foi maior com o passar do tratamento.

Houveram 19 casos de perda durante o estudo e os efeitos adversos descritos ao longo do mesmo foram: diarreia, vômito, melena, anorexia, letargia e dor.

Estudo concluiu que o firocoxib foi efetivo, seguro e aceitável para controlar os sinais da OA em condições clínicas. Embora havendo números similares de cães nos 2 grupos preenchendo a definição básica para melhora, houve níveis de melhora significativamente maiores para variáveis específicas observadas nos cães tratados com firocoxib.

4.1.8.1 Avaliação crítica do estudo

Com relação ao método de randomização descrito pelos autores, há a referência de que 2 seqüências de alocação randomizada foram utilizadas, uma para claudicação de membro anterior e outra, de membro posterior, porém não fica clara a forma como foram geradas essas seqüências. Também há a informação de que replicatas de 2 cães foram formadas e que dentro destas, os cães foram randomicamente alocados entre os tratamentos. Há dúvidas quanto aos fatores considerados para seleção dessas replicatas. Não foram definidos os desfechos primário e secundário do estudo e nem citado cálculo do tamanho da amostra.

A tabela que descreve as características demográficas dos animais incluídos no estudo não informa valores de p, mas no texto há a informação de que tais características foram similares entre os grupos. Sem a confirmação de que essa similaridade foi analisada estatisticamente, há dúvidas se essa afirmação foi apenas descritiva.

Não há informações sobre a fonte de onde foi extraída a escala para avaliação clínica dos animais, nem mesmo citação de outros estudos que a tenham testado, havendo assim incerteza quanto a sua validade para esse fim.

O teste de hipótese referido no estudo foi o de não inferioridade, ou seja, seu objetivo seria comparar os resultados dos tratamentos e concluir, caso houvesse significância estatística que o firocoxib não é inferior ao etodolaco⁴⁹. A partir dessa premissa, não seria possível a conclusão de que o firocoxib foi igual ou superior ao que o etodolaco. Em vários momentos durante a descrição dos resultados e também na conclusão do estudo, os autores referem que o firocoxib foi melhor do que o etodolaco, informação conflitante com o teste de hipótese proposto pelo artigo.

Na seção resultados do artigo, há a informação de que houve melhora maior, mas não significativa no grupo firocoxib quanto à dor a manipulação e amplitude de movimento aos 14 dias. Essa afirmação pode gerar erros de interpretação, mesmo havendo a citação de que essa melhora não foi estatisticamente significativa. Quando o resultado não é estatisticamente significativo, a melhora não pode ser considerada diferente.

Na seqüência, há a informação de que comparado com baseline, mais cães melhoraram na visita 3 (30d) do que na 2 (14d), exceto no quesito amplitude de movimento no grupo etodolaco. Os autores sugerem então, que a melhora dos cães continua ocorrendo com uso contínuo dos medicamentos. Essa afirmação não é falsa ao se referir apenas ao número absoluto de cães de melhoraram e não melhoraram aos 14 e 30 dias. Porém, quando esses valores são colocados em tabelas e testados estatisticamente para verificar se o uso por 30 dias seria melhor do que por 14 dias, verifica-se que tanto para o grupo firocoxib quanto para o grupo etodolaco não houve diferença estatística em nenhum dos quesitos analisados. Não sendo, portanto, possível afirmar que o resultado seja melhor aos 30 dias do que aos 14 (Anexo 1).

O artigo cita que 71 cães (39 no grupo firocoxib e 32 no grupo etodolaco) receberam outros tipos de medicação durante o período do estudo, como medicamentos com ação cardiovascular e endócrina. Relata que aparentemente não houve interações entre esses medicamentos e os em teste (firocoxib e etodolaco). Não há a descrição de como esses dados foram tratados e de como se chegou a essa conclusão, além disso, há também dúvidas quanto ao cumprimento dos critérios de exclusão do estudo, que selecionariam apenas animais com OA, sem outras comorbidades.

Foram relatados 19 casos de perda de acompanhamento no estudo (10 no grupo firocoxib e 9 no grupo etodolaco). Seus motivos foram: “piora do quadro” (6 cães: 3 em cada grupo), “efeito adverso” (8 cães: 1 no grupo firocoxib e 5 no grupo etodolaco foram considerados relacionados ao tratamento, 2 não foram especificados) e “outras razões” ou “razões desconhecidas” (5 cães não especificados quanto ao grupo). Ao ler o artigo, não fica claro se os dados dos cães perdidos por “outras razões” ou “razões desconhecidas” foram considerados faltantes ou se tinham observação pós-tratamento e a eles foi imputado esse valor.

Os autores referem que menos efeitos adversos foram relatados pelos proprietários dos cães que receberam firocoxib quando comparados aos que receberam etodolaco. Essa informação se refere a porcentagem de cães em cada um dos grupos. Porém, após análise estatística dessa diferença em termos de porcentagem, a informação disponível na tabela 9 mostra que a incidência de quaisquer efeitos adversos não foi significativamente diferente nos grupos

($p=0.0913$) e quanto aos efeitos adversos específicos, o único resultado significativo foi para diarreia ($p=0.0044$). Portanto, tanto para quaisquer efeitos adversos quanto para os seguintes efeitos adversos: vômito, melena, anorexia, letargia e dor, não houve diferença estatisticamente significativa.

Na seção discussão, o artigo cita um estudo anterior⁴⁸ comparando o firocoxib ao carprofen e refere que neste, o firocoxib foi significativamente mais eficaz do que o carprofen em reduzir a dor e a claudicação associadas a OA canina. Além do estudo em questão também ter sido delineado para testar a hipótese de não inferioridade, portanto, não podendo concluir que o firocoxib foi superior, o estudo descreve como significativa apenas a diferença entre a porcentagem de cães que melhorou 2 ou mais pontos, aos 30 dias de avaliação, no critério claudicação. No mesmo critério aos 14 dias não houve diferença e quanto a dor, não houve diferença significativa entre os tratamentos aos 14 e 30 dias. Esse fato sugere a parcialidade dos autores ao reportar os resultados de outro estudo feito pelo mesmo laboratório patrocinador, sendo o autor do presente estudo co-autor do estudo referenciado. Além disso, cita que a porcentagem de cães que teve pelo menos um efeito adverso durante o estudo foi maior no grupo carprofen. Essa afirmação é inconsistente com o valor de p informado ($p=0.06$), não significativo e também é discordante com a afirmação do outro estudo dizendo que não houve diferenças estatisticamente significativas entre os 2 tratamentos (firocoxib e carprofen) quando considerada a incidência tanto de ao menos 1 efeito adverso quanto de efeitos adversos específicos.

4.2. Qualidade metodológica

4.2.1 Resultados após avaliação metodológica segundo van Tulder.

Após avaliação da qualidade metodológica dos artigos quanto a tabela van Tulder³⁶, temos os seguintes resultados. Os mesmos também estão dispostos no quadro 7.

Apenas 50% dos autores relataram o método como a randomização foi feita (estudos 4, 5, 6 e 7), os outros autores referiram que a randomização foi feita, porém sem especificar seu método.

Devido a maneira como os artigos foram escritos, há dúvidas quanto a implementação ou não das técnicas para garantir o sigilo da alocação. Apenas o artigo de número 1 refere especificamente que os medicamentos foram fornecidos aos proprietários por outra pessoa, sem envolvimento com o estudo. Os outros artigos não mencionam nada a respeito ou deixam dúvidas (2 e 8) se estão se referindo ao sigilo da alocação ou ao cegamento dos participantes do estudo.

Com relação as características de base dos participantes, metade das publicações não informou se os grupos eram ou não similares no início do estudo e a outra metade (estudos 5, 6, 7, 8) referiu similaridade entre os grupos, porém não informou o valor de p , deixando dúvidas quanto a essa análise ter sido realmente testada estatisticamente. Por esse motivo nenhum grupo recebeu pontuação nesse quesito.

No que se refere ao cegamento dos indivíduos envolvidos no estudo, todos os artigos foram duplos-cegos (especificando que nem os proprietários, nem os investigadores tinham conhecimento sobre a intervenção designada aos pacientes). Seis estudos referiram nos respectivos critérios de inclusão que foi proibido o uso de outras medicações que pudessem interferir de alguma forma na avaliação dos tratamentos e por isso receberam “sim” quanto as co-intervenções terem sido evitadas ou similares. Dois estudos (7 e 8) receberam “não” para esse critério. No estudo 7 cinquenta e um cães receberam outras medicações durante o estudo como analgésicos, ansiolíticos, sedativos e antiepiléticos. Os autores não informam como lidaram com esse fato. E no estudo 8 setenta e um cães receberam medicações com ação cardiovascular, endócrina, oftalmológica, antibacteriana e antiparasitária. Os autores citam que aparentemente não houve interações, mas não há informações sobre como se chegou a essa conclusão.

Quanto a adesão ao tratamento, apenas o estudo 5 refere que foi solicitado aos proprietários que trouxessem as embalagens dos medicamentos para verificar se os pacientes realmente receberam o tratamento. Nenhum outro estudo relatou informações a esse respeito.

Todos os estudos tiveram a taxa de perdas descrita e aceitável, por essa razão foram pontuados nesse quesito.

Quanto ao tempo de avaliação do desfecho ser idêntico para todos os grupos, apenas o estudo 5 não recebeu pontuação pois teve as avaliações em tempos diferentes: 60 dias de tratamento com carprofen, meloxicam e nutracêutico e 30 dias com placebo.

Com relação a inclusão da análise por intenção de tratamento, os estudos 1 e 2 não relataram perdas e por esse motivo não há como precisar se teriam essa especificação em seu protocolo. Os estudos 3, 4, 5 e 6 não referem a inclusão dessa análise e os estudos 7 e 8 descrevem métodos de imputação de resultados em caso de perdas, mas não fica claro o que foi efetivamente feito, pois referem a possibilidade de dados faltantes caso os animais não tivessem observações pós-tratamento.

Quadro 7 - Avaliação metodológica dos estudos segundo van Tulder³⁶.

	1	2	3	4	5	6	7	8
Método de randomização foi adequado?	I	I	I	S	S	S	S	I
Houve sigilo da alocação do tratamento?	S	I	I	I	I	I	I	I
Os grupos eram similares no início do estudo quanto aos indicadores prognósticos mais importantes?	I	I	I	I	I	I	I	I
O proprietário foi cegado em relação a intervenção efetuada?	S	S	S	S	S	S	S	S
O indivíduo que executa o tratamento foi cegado em relação a intervenção efetuada?	N/A	N/A	S	N/A	N/A	S	N/A	N/A
O indivíduo que avaliou o tratamento foi cegado em relação a intervenção efetuada?	S	S	S	S	S	S	S	S
Co-intervenções foram evitadas ou foram similares entre os grupos?	S	S	S	S	S	S	N	N

	1	2	3	4	5	6	7	8
Adesão ao tratamento foi aceitável em todos os grupos?	I	I	I	I	S	I	I	I
A taxa de perdas no seguimento foi descrita e é aceitável?	S	S	S	S	S	S	S	S
O tempo de avaliação do desfecho foi similar em todos os grupos?	S	S	S	S	N	S	S	S
O estudo incluiu análise por intenção de tratamento?	I	I	N	N	N	N	N	N
Resultado final	6	5	6	6	6	7	5	4

S - Sim / N - Não / I - Incerto

N/A - Não se aplica, pois o proprietário foi o responsável pela execução do tratamento

4.2.2 Resultados após avaliação metodológica segundo CONSORT

Os resultados quanto a avaliação dos artigos segundo o CONSORT³² estão descritos a seguir e no quadro 8.

Quanto a especificação das características do desenho do estudo na publicação, vemos que todos as descrevem de forma a permitir a compreensão por parte do leitor. Seis artigos as reportam de forma completa especificamente na seção “material e métodos” e dois deles (números 1 e 5), relatam algumas dessas informações apenas no abstract ou na introdução, ou ainda nos resultados. Nenhum artigo relatou especificamente a taxa de alocação utilizada.

No que se refere a descrição dos critérios quanto a elegibilidade dos participantes para o estudo, apenas um deles (estudo 4) não se mostra tão criterioso, pois selecionou os animais baseando-se unicamente em sua condição clínica nas duas semanas anteriores ao início do estudo. Este foi o único que não confirmou a existência de osteoartrose por meio do raio-x. De modo geral as publicações informam superficialmente o local onde o estudo foi feito. Não há informação em nenhuma das publicações quanto as características desses locais (aspectos econômicos, sociais, culturais, climáticos) e as datas que definiram o período do recrutamento do estudo (datas de início e término).

Na descrição das intervenções em teste, quatro estudos (estudos 2, 4, 5 e 7) forneceram todas as informações que permitem a replicação dos mesmos (dose, via de administração, tempo de administração e informações sobre a forma de utilização do placebo, caso estivesse presente). O estudo 1 não informou as características do placebo administrado. O estudo 3 informou de maneira confusa a dose administrada. Aparentemente, administrou uma dose fixa aos animais e posteriormente, calculou (com base na faixa de peso dos cães incluídos no estudo) o quanto devem ter recebido em termos de miligramagem por kg. Além disso, não informou como foi feita a administração do placebo. O estudo 6 não especificou a apresentação utilizada por via oral do meloxicam e do placebo. O estudo 8 não informou especificamente a dose de um dos medicamentos administrados, informou apenas que a taxa recomendada quanto a dose do mesmo está entre 10 e 15mg/kg/dia.

Com relação aos desfechos, todas as publicações referem a forma e periodicidade nas avaliações, ou seja, informam qual foi a resposta avaliada e quando foi feita essa avaliação, porém apenas os estudos 3 e 7 identificaram quais seriam os desfechos primário ou secundário.

Quanto ao uso de antiinflamatórios não esteroidais para tratamento da osteoartrose em cães, objeto de estudo dessa revisão sistemática, dos 8 artigos selecionados, 7 diferentes escalas de avaliação foram utilizadas e nenhuma delas foi descrita como previamente validada. No que se refere a avaliação da resposta ao tratamento após aplicação dessas escalas, em geral, os estudos consideraram a diminuição no valor da escala como resposta positiva, mas não houve aparentemente a preocupação em se correlacionar essa alteração a sua relevância clínica. O estudo 1 efetuou um cálculo sujeito a resultado fracionado e o estudo 6 avaliou as médias da escala qualitativa. Em nenhum deles foi especificamente definida uma referência a partir da qual a melhora pudesse ser considerada clinicamente relevante, ou seja, tomando como exemplo o estudo 1, uma alteração de 0,1 foi considerada como melhora, porém, não se pode afirmar que essa variação seja suficiente para ser considerada clinicamente relevante.

Nenhum dos artigos referiu cálculo de tamanho de amostra.

Quanto a similaridade entre as intervenções aplicadas como auxiliar no processo de cegamento, alguns estudos utilizaram o mesmo tipo de apresentação do

medicamento, especificando ou não se eram idênticos em sua forma, outros optaram por apresentações diferentes entre os medicamentos administrados e outros não informaram a apresentação utilizada. Essas características dos estudos estão dispostas no quadro 9.

Quadro 9 - Intervenções administradas e suas respectivas apresentações

Estudo	Intervenção / Apresentação	Controle / Apresentação
1	Carprofen - comprimido	Placebo - não especificado
2	Carprofen - comprimido	Placebo - comprimido idêntico
3	Etodolaco - não especificado	Placebo - não especificado
4	Meloxicam - suspensão oral	Placebo - suspensão oral
5	Carprofen - comprimido Meloxicam - suspensão oral Nutracêutico - cápsula	Placebo - suspensão oral
6	Meloxicam - não especificado, mas referido como idêntico ao placebo	Placebo - não especificado, mas referido como idêntico ao meloxicam
7	Firocoxib - comprimido	Carprofen - comprimido
8	Firocoxib - comprimido	Etodolaco - não especificado

Todos os artigos descreveram os métodos estatísticos utilizados para avaliar seus resultados, porém, um deles (estudo 6) utilizou um método inadequado para análise de escalas qualitativas ordinais, o que pode ter invalidado seus resultados. Todos os artigos referiram o valor de p de seus resultados, porém nenhum informou o respectivo intervalo de confiança 95%.

Nenhum artigo disponibilizou diagrama informando sobre os resultados da participação dos pacientes no estudo, o que seria de muita utilidade para uma rápida visualização do número de animais randomizados, tratados, perdidos, excluídos, em conjunto com os motivos das perdas e exclusões e com o método como os autores lidaram com as mesmas. O único estudo que disponibilizou uma tabela mostrando o número de cães no início do estudo e o número avaliado foi o estudo 5, porém essa tabela contradiz o que está descrito no texto, o que deixa dúvidas quanto a sua

credibilidade. O estudo 3 não especifica os grupos a que pertenciam 15 cães perdidos, o estudo 4 referiu uma perda por morte sem esclarecer a causa dessa morte e o estudo 6 teve 4 cães removidos devido a reações adversas, porém não especificou quais foram as reações e sua gravidade.

Os possíveis efeitos colaterais ou reações adversas descritas durante estudos foram: inapetência, anorexia, vômito, diarreia, constipação, melena, sangue oculto positivo nas fezes, polidipsia, adipsia, letargia, alteração de personalidade, ansiedade, agressividade, dor, urticária, aumento da atividade sérica de ALT, hipoproteinemia, hipoalbuminemia, hepatite idiossincrática, megaesôfago e miastenia gravis. Em cada estudo, essas reações foram avaliadas como relacionadas ou não aos medicamentos. Seis estudos relataram a presença de efeitos adversos e especificaram os grupos aos quais os animais pertenciam (estudos 1, 2, 4, 5, 7 e 8). O estudo 3 deixou dúvidas quanto ao grupo que apresentou os efeitos colaterais e o estudo 6 não especificou quais foram as reações apresentadas pelos animais.

Apenas 2 estudos citam informações relacionadas as suas possíveis limitações. O estudo 5 cita que sua amostra foi relativamente pequena, porém não deixa claro se considera isso uma limitação e o estudo 8 cita que o treinamento dos investigadores em estudos multicêntricos pode não ser totalmente uniforme e que há possibilidade de variações quanto as avaliações feitas pelos proprietários, mas relata que essas possíveis deficiências podem ser compensadas pelo grande tamanho da amostra.

Seis artigos referem que suas fontes de financiamento foram os laboratórios fabricantes dos medicamentos testados. O artigo 1 refere que teve “apoio” do laboratório Hoffman-LaRoche, mas não especifica se esse apoio foi financeiro e o estudo 2 não esclarece o patrocinador, mas cita o endereço do laboratório Pfizer como endereço para correspondência de um dos autores.

Quadro 8 - Avaliação metodológica segundo CONSORT adaptado ³².

	1	2	3	4	5	6	7	8
Desenho do estudo	S	S	S	S	S	S	S	S
Taxa de alocação	N	N	N	N	N	N	N	N
Elegibilidade dos participantes	S	S	S	I	S	S	S	S
Locais de coleta	I	I	I	I	I	I	I	I
Datas de coleta	N	N	N	N	N	N	N	N
Informações epidemiológicas	N	N	N	N	N	N	N	N
Intervenções administradas	N	S	I	S	S	N	S	N
Desfechos primário e secundário	N	N	S	N	N	N	S	N
Escalas validadas	N	N	N	N	N	N	N	N
Cálculo do tamanho da amostra	N	N	N	N	N	N	N	N
Similaridade entre as intervenções	I	S	I	S	N	S	S	I
Métodos estatísticos	S	S	S	S	S	N	S	S
Resultados com valor p e IC 95%	N	N	N	N	N	N	N	N
Diagrama dos participantes	N	N	N	N	N	N	N	N
Efeitos adversos	S	S	I	S	S	I	S	S
Limitações do estudo	N	N	N	N	S	N	N	S
Fontes de financiamento	I	I	S	S	S	S	S	S

S - Sim / N - Não / I - Incerto

4.3. Resultado quanto aos desfechos estudados nos artigos

Os quadros 10 e 11 mostram informações sobre as escalas de avaliação e as forças de reação ao solo aplicadas nos estudos.

Quadro 10 - Tipos de escala de avaliação clínica utilizadas nos estudos.

Estudo	Faixa de pontuação	Crerios avaliados	Datas das avaliações	Forma de avaliação da escala	Forma de reportar os resultados da escala
1	1 a 5	Claudicação, suporte de peso, mobilidade articular, disposição para elevar o membro contralateral, dor	Início e 15 dias	Aplicada fórmula a escala. Resultados avaliados em conjunto com avaliação clínica e categorizados em resposta positiva e negativa	Número e porcentagem de cães com resposta positiva e negativa e razão de chances (<i>Odds Ratio</i>)
2	1 a 5	Claudicação, suporte de peso, mobilidade articular, disposição para elevar o membro contralateral, sinais de dor	Início e 14 dias	Escala foi somada. Resultados categorizados duas vezes: melhora, igual ou piora e depois: resposta positiva e negativa	Número de cães com resposta positiva e negativa e razão de chances (<i>Odds Ratio</i>)
3	1 a 5	Claudicação ao levantar e andando, suporte de peso, resposta a elevação do membro contra-lateral, resposta a extensão do membro posterior	Início, 8 dias	Escala foi somada e avaliada individualmente	Não reportou os valores dos resultados da escala
4	1 a 4	Claudicação, rigidez geral, dor ao levantar, intolerância ao exercício, comportamento	Início, 7 dias	Desconhecido	Média dos escores individuais
5	0 a 4 / 0 a 3	Claudicação, mobilidade articular / dor articular	Início, 30 dias, 60 dias	Escala foi somada	Faixas e mediana
6	1 a 5 / 1 a 4	Claudicação, suporte de peso / sinais de dor	Início, 8 dias, 15 dias	Escala foi somada e avaliada individualmente	Média e erro padrão da média
7	0 a 3	Claudicação, dor a manipulação, inchaço articular, amplitude de movimento	Início, 14 dias, 30 dias	Resultados categorizados (melhora ou sem melhora), analisados individualmente e em conjunto	Porcentagem de cães com melhora do quadro
8	0 a 4 / 0 a 3	Claudicação andando e trotando / dor a manipulação, inchaço articular, amplitude de movimento	Início, 14 dias, 30 dias	Resultados categorizados (melhora ou sem melhora), analisados individualmente e em conjunto	Porcentagem de cães com melhora, sem alteração e com piora do quadro

Quadro 11 - Avaliações das forças de reação ao solo.

Estudo	Forças avaliadas	Datas das avaliações	Forma de reportar os resultados
1	-	-	-
2	Pico de força vertical Pico de travagem crâniocaudal Pico de propulsão crâniocaudal	Início, 14 dias	Resultados dicotomizados. Fornecido o número de cães com resposta positiva e negativa o OR. Não especifica a força, fornece resposta única.
3	Impulso vertical (desfecho primário) Pico de força vertical Pico e impulso de travagem crâniocaudais Pico e impulso de propulsão crâniocaudais	Início, 8 dias	Média e desvio padrão da alteração da força em relação ao início do estudo. Fornece resultados de todas as forças individualmente.
4	-	-	-
5	Pico, impulso, tempo para o pico e tempo da força vertical Pico, impulso e tempo para o pico para as forças de travagem e propulsão crâniocaudais	Início, 30, 60 dias	Faixas e medianas de alguns dos resultados aos 60 dias.
6	-	-	-
7	-	-	-
8	Pico de força vertical em um grupo separado de cães	Início, 30 dias	Médias da força no início e aos 30 dias

Após avaliação dos mesmos pode-se verificar que dos 8 estudos selecionados, 7 utilizaram escalas de avaliação diferentes entre si e a forma como foram reportados

os seus resultados também foi bastante heterogênea. Quanto a avaliação das forças de reação ao solo, 50% dos artigos as avaliaram (2, 3, 5 e 8) também reportando seus resultados de formas diferentes. O estudo 5 utilizou os valores de 10 cães saudáveis como padrão de resposta para avaliação das forças de reação ao solo.

4.4. Avaliação dos estudos considerados de boa qualidade segundo van Tulder

Após avaliação metodológica dos 8 artigos incluídos, três deles (artigos 2, 7 e 8) não atingiram a pontuação mínima na escala van Tulder, não sendo considerados portanto, de boa qualidade.

Os outros 5 artigos (artigos 1, 3, 4, 5 e 6) foram considerados com boa qualidade metodológica pela escala van Tulder. Os seguintes medicamentos foram testados: Carprofen em 2 estudos (estudos 1 e 5), Etodolaco em 1 estudo (estudo 3) e Meloxicam em 3 estudos (estudos 4, 5 e 6).

Visando uma análise mais aprofundada dos mesmos, se fez necessária a complementação de sua avaliação tornando-a mais abrangente, para que fosse possível a indicação de diretrizes para o uso desses AINEs no tratamento da osteoartrose em cães. O quadro 12 resume suas principais características.

Quadro 12 - Características dos artigos considerados de boa qualidade Segundo van Tulder.

Estudo	1	3	4	5	6
Intervenção	Carprofen X Placebo	Etodolaco dose baixa X Etodolaco dose alta X Placebo	Meloxicam X Placebo	Carprofen X Meloxicam X Nutracêutico X Placebo	Meloxicam X Placebo
N	Intervenção	97	20	17 / 17 / 19	105
	Controle	112	20	18	112
Idades	Faixa	1 a 20 anos	NI	1,5 a 12 anos	M- 1.3 a 14 anos P- 1 a 14 anos
	Média	9.2 anos	NI	NI	M - 8.2 / P - 8.2
	Desvio Padrão	NI	3.3 anos	NI	M - 3.2 / P - 3.6
	Mediana	NI	NI	5,6 anos	
Pesos	Faixa	6 a 73 kg	NI	mais de 20 kg (critério de inclusão)	M-3.9 a 66.4kg P- 3.5 a 77kg
	Média	35 kg	NI	NI	M-31.7 / P-30.6
	Desvio Padrão	NI	NI	NI	M-12.6 / P-14.8
	Mediana	NI	NI	38 kg	NI
Raças	Mais de 35 raças	NI	Labrador, pastor alemão, golden retriever	NI	NI
Elegibilidade	SIM	SIM	INCERTO	SIM	SIM
Grupos similares no <i>boze/ibig</i>	INCERTO	INCERTO	INCERTO	INCERTO	INCERTO
Duração do tratamento	14 dias	8 dias	7 (placebo) e 28 dias (meloxicam)	30 (placebo) e 60 dias (outros)	14 dias
Similaridade entre as intervenções	INCERTO	INCERTO	SIM	NÃO	SIM
Método estatístico	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO
Efeitos adversos relatados nos estudos	Inapetência, anorexia, letargia, vômito, diarreia, sangue oculto positivo	Diarreia, urticária, hipoproteïnemia, hipalbuminemia	Inapetência, diarreia, vômito, sangue nas fezes	Vômito, sangue oculto positivo, hepatite idiossincrática, megaesôfago, miastenia gravis	Houve reações adversas, mas não foram especificadas

NI - não informado

4.4.1 Avaliação do antiinflamatório carprofen

Considerando os 2 artigos selecionados sobre o carprofen (estudos 1 e 5), temos que o número de cães avaliados no total foi relativamente alto (grupo tratamento 114 cães e grupo controle 130 cães). Quanto a faixa etária e de peso incluídas nos estudos, o estudo 1 foi mais abrangente, incluindo cães entre 1 a 20 anos e 6 a 73kg, já o estudo 5 incluiu animais de 1,5 a 12 anos, mas restringiu o peso para animais a partir de 20kg. Os critérios de inclusão e exclusão dos estudos foram bem definidos, porém há incertezas sobre a similaridade dos grupos antes do início do tratamento.

O carprofen foi administrado nos animais por 14 dias (estudo 1). No estudo 5 foi comparado com placebo durante 30 dias e com outros medicamentos durante 60 dias.

Quanto a similaridade das intervenções como auxiliar na manutenção do cegamento no estudo, tanto no estudo 1 como no estudo 5 o carprofen foi administrado em comprimidos, mas no estudo 1 não foi informada a forma de administração do placebo e no estudo 5 as outras medicações foram administradas de formas diferentes (suspensão e cápsula).

A forma de avaliação do resultado dos experimentos pode ser questionável, visto que ambos os estudos utilizaram escalas não validadas e a relação entre os resultados e sua relevância clínica não foi muito bem esclarecida.

Efeitos adversos relatados após o uso do carprofen foram: inapetência, vômito, diarreia, sangue oculto positivo nas fezes e hepatite idiossincrática.

4.4.2 Avaliação do antiinflamatório etodolaco

Quanto ao artigo avaliando o antiinflamatório etodolaco (estudo 3), o tamanho da amostra foi médio, cerca de 30 animais por grupo. Cães de 1 a 10 anos e 25 a 42kg foram avaliados durante 8 dias de tratamento com uso de uma escala não validada. Há incerteza quanto a similaridade dos cães no início do estudo, quanto ao sucesso da randomização e do cegamento. A forma de administração tanto do medicamento quanto do placebo não foram especificadas no estudo.

A definição das doses administradas pode ter sido muito heterogênea e isso pode ter interferido nos resultados do estudo, bem como pode confundir o clínico que deseja administrar o medicamento. O grupo baixa dose pode ter recebido uma dosagem entre 3 a 5,5mg/kg e o grupo alta dose, uma dosagem entre 11 e 17mg/kg. A dose quase dobra dentro do mesmo grupo de tratamento.

Os seguintes efeitos adversos foram descritos no estudo, porém não foi especificado o grupo em que ocorreram: urticária, hipoproteinemia e hipoalbuminemia.

4.4.3 Avaliação do antiinflamatório meloxicam

O meloxicam foi avaliado em três artigos: 4, 5 e 6.

O artigo 4 avaliou 20 cães em cada grupo em média com 9.2 anos, a faixa de peso dos animais não foi informada. Os critérios quanto a elegibilidade não foram bem esclarecidos, os cães deveriam ter sinais clínicos de OA por pelo menos 2 semanas antes do estudo, mas não foi feito raio-x confirmatório da doença, o que deixa dúvidas quanto a real presença da mesma nos animais incluídos. A similaridade entre os grupos antes do estudo não foi confirmada e há dúvidas sobre os critérios de inclusão e exclusão do estudo terem sido seguidos, pois cães com alterações hematológicas e gastro-intestinais foram incluídos no estudo. O placebo foi testado por 7 dias e o meloxicam isoladamente por 28 dias. A avaliação dos resultados do estudo também foi feita através de método não validado. Efeitos adversos ocorridos foram: inapetência, diarreia, vômito e sangue nas fezes.

O artigo 5 testou 17 cães no grupo meloxicam e 18 no grupo controle por 30 dias. O meloxicam, carprofen e nutracêutico também foram avaliados durante 60 dias. Animais entre 1,5 e 12 anos e maiores do que 20kg foram incluídos. Há dúvidas quanto a similaridade dos grupos no *baseline* e quanto a manutenção do cegamento dos avaliadores do tratamento. Os métodos de avaliação do estudo não foram validados, o que deixa dúvidas quanto a sua credibilidade. O efeito adverso relatado no grupo meloxicam foi vômito.

No artigo 6 foram incluídos 105 cães no grupo tratamento e 112 no grupo controle. As médias de idade e peso foram bastante variadas, porém há dúvidas

quanto a similaridade dos grupos antes do tratamento e o processo de randomização utilizado é questionável. O medicamento foi testado durante 14 dias. Reações adversas ocorreram, inclusive foram o motivo para a remoção de 4 animais do estudo, mas não foram descritas. Foi aplicada no estudo uma escala não validada e a correlação desta com sua significância clínica não foi especificada. Como foi utilizado um método de análise estatística impróprio para a escala de avaliação aplicada no estudo, isso tornou seus resultados extremamente questionáveis e, portanto esse artigo não será considerado.

4.4.4. Consolidação dos resultados

Dos 8 artigos selecionados vemos que 4 antiinflamatórios foram testados: carprofen, etodolaco, firocoxib e meloxicam.

O carprofen foi avaliado em 4 artigos (estudos 1, 2, 5 e 7), porém apenas os artigos 1 e 5 foram considerados com boa qualidade metodológica segundo avaliação de van Tulder. O etodolaco foi testado em 2 artigos (estudos 3 e 8), apenas o estudo 3 teve avaliação metodológica considerada boa. O firocoxib foi avaliado em 2 artigos (estudos 7 e 8) que foram considerados inferiores em termos metodológicos e o meloxicam foi avaliado em 3 artigos (estudos 4, 5 e 6), sendo todos considerados com boa qualidade metodológica.

Dentre os medicamentos que poderiam ser indicados por essa revisão, ou seja, o carprofen, o etodolaco e o meloxicam, ainda há limitações importantes em sua metodologia que podem afetar sua credibilidade, mesmo tendo sido considerados bons na avaliação de van Tulder. Por esse motivo torna-se difícil indicar de maneira concreta a melhor opção terapêutica até o presente momento.

Encontramos um número baixo de estudos avaliando cada medicamento, todos fazem uso de métodos de avaliação não validados e um deles (estudo 6) utilizou um método estatístico inadequado, o que inviabiliza sua consideração dentre os artigos que testaram o meloxicam.

A melhor indicação que se pode fazer até o presente momento, com base nos resultados anteriormente mencionados (número de estudos, de animais estudados e qualidade metodológica destes), é que o medicamento considerado como primeira

indicação seria, portanto o carprofen, em seguida, o meloxicam e em terceiro lugar, o etodolaco. Quanto a duração do tratamento, não há informações suficientes para se chegar a uma conclusão.

Quanto a segurança dos mesmos, vemos que efeitos adversos gastrointestinais leves ocorreram tanto com meloxicam quanto com carprofen e que houve 1 caso de hepatite idiossincrática ao carprofen. As reações com uso do etodolaco foram urticária, hipoproteinemia e hipoalbuminemia.

Deve ser esclarecido que ainda há ressalvas quanto a essas recomendações, sendo fundamentais estudos de boa qualidade que confirmem a eficácia dos tratamentos em questão, tanto em relação ao placebo como entre si. Sugerimos ainda, que haja estudos comparando a eficácia e segurança especificamente dos tratamentos a curto e longo prazos.

Quando encontramos na literatura uma série de estudos individuais que deixam dúvidas quanto a definição da melhor terapia pode-se lançar mão da meta-análise, uma extensão da revisão sistemática que agrupa dados, ou seja, que integra resultados de estudos independentes levando a uma estimativa mais precisa quanto ao efeito dos tratamentos⁵¹⁻⁵². No caso desta revisão sistemática, devido ao uso de diferentes medidas de desfecho, assim como, de diferentes maneiras de reportar os resultados, não foi possível o emprego dessa técnica.

5. DISCUSSÃO

Os resultados da presente revisão sistemática estão em desacordo com os apresentados pelas 3 revisões publicadas anteriormente, por esse motivo são de extrema importância clínica.

A primeira revisão sistemática publicada concluiu que há alto nível de conforto na indicação do meloxicam e médio nível de conforto quanto ao carprofen e etodolaco. A segunda incluiu estudos experimentais e estudos avaliando outros desfechos (não clínicos) e concluiu que há alto nível de conforto ao indicar o uso do meloxicam, do carprofen e do firocoxib e médio nível de conforto quanto ao etodolaco. A terceira visou comparar o uso dos antiinflamatórios a curto e longo prazo, utilizou basicamente a mesma metodologia da segunda revisão e concluiu que há evidências de benefício clínico da terapia a longo prazo mesmo salientando que muitos estudos foram considerados com baixa e moderada qualidade metodológica.

No que se refere aos resultados apresentados pelas duas primeiras revisões, a conclusão de que há alto nível de conforto em uma indicação significa para os autores que mais publicações dificilmente alterariam esse resultado, o que é definitivamente contrário a conclusão do presente estudo.

5.1. Implicações para a prática veterinária

No que se refere a aplicação clínica dos resultados apresentados por essa revisão, vemos que apesar de ser possível sugerir uma melhor diretriz terapêutica para tratamento da osteoartrose, ainda há muitas ressalvas quanto a mesma.

Avaliando criteriosamente os estudos, vemos que são extremamente parciais (todos foram financiados pelos respectivos laboratórios), utilizam medidas de desfecho diferentes, portanto não comparáveis entre si e os métodos de avaliação dos resultados foram definidos subjetiva e arbitrariamente o que os torna questionáveis quanto a sua credibilidade.

Escala de avaliação devem ser validadas anteriormente a sua aplicação em um estudo, não se pode buscar validação da escala no mesmo estudo em que se busca

a comprovação da eficácia terapêutica de um medicamento e é fundamental que haja correlação entre a significância estatística e clínica de um resultado obtido através da avaliação.

Vemos, portanto, que há necessidade de muitas melhorias no que se refere a qualidade dos estudos para que possamos ter conclusões que efetivamente aprimorem o conhecimento clínico sobre o assunto.

5.2. Implicações para a pesquisa na área

A presente revisão evidencia a necessidade de mais estudos de boa qualidade nessa área e sugere meios para torná-los adequados em termos metodológicos.

É fundamental que os autores dos estudos estejam em constante aprimoramento quanto a melhor maneira de testar intervenções e de reportá-las a fim de produzirem resultados realmente confiáveis, além de publicações que sejam descritas de forma clara e completa.

6. CONCLUSÕES

De acordo com a qualidade dos estudos analisados há melhor evidência de efetividade do antiinflamatório carprofen, seguido pelo meloxicam como segunda opção e do etodolaco como terceira opção para o tratamento da OA em cães. Porém, essa indicação é feita com muitas ressalvas devido a pouca quantidade de estudos na área e à sua carência em termos metodológicos.

Os desfechos avaliados e sua forma de apresentação nos estudos deveriam ser padronizados o que permitiria sua comparação entre os diferentes medicamentos e sua inclusão em meta-análises.

Essa revisão revela que os estudos disponíveis atualmente ainda tem deficiências metodológicas importantes, o que torna difícil a indicação exata da melhor opção terapêutica. É fundamental que sejam feitos mais estudos, bem desenhados e que sigam um padrão quanto a sua qualidade metodológica.

7. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

No que se refere as possíveis limitações da presente revisão sistemática, pode-se apontar que a mesma incluiu estudos em inglês, português e espanhol, não considerando outros idiomas e se restringiu as bases de dados Pubmed, Cab Abstracts e Lilacs.

Não houve cegamento do avaliador da qualidade metodológica de cada artigo com relação aos autores, instituições financiadoras e revistas onde os estudos foram publicados.

Anexo A - Comparação entre o número de cães que melhoraram e não melhoraram aos 14 e 30 dias no artigo “Efficacy and safety of firocoxib in the management of canine osteoarthritis under field conditions”⁵⁰

FIROCOXIB - CLAUDICAÇÃO TROTANDO

Expected counts are printed below observed counts

Chi-Square contributions are printed below expected counts

		Não	
	Melhorou	Melhorou	Total
14 dias	84	41	125
	86.16	38.84	
	0.054	0.120	
30 dias	89	37	126
	86.84	39.16	
	0.053	0.119	
Total	173	78	251

Chi-Sq = 0.346, DF = 1, P-Value = 0.557

FIROCOXIB - CLAUDICAÇÃO ANDANDO

Expected counts are printed below observed counts

Chi-Square contributions are printed below expected counts

		Não	
	Melhorou	Melhorou	Total
14 dias	91	34	125
	95.12	29.88	
	0.178	0.568	
30 dias	100	26	126
	95.88	30.12	
	0.177	0.563	
Total	191	60	251

Chi-Sq = 1.487, DF = 1, P-Value = 0.223

FIROCOXIB - DOR A MANIPULAÇÃO

Expected counts are printed below observed counts

Chi-Square contributions are printed below expected counts

		Não	
	Melhorou	Melhorou	Total
14 dias	95	29	124
	99.60	24.40	
	0.212	0.867	
30 dias	105	20	125
	100.40	24.60	
	0.211	0.860	
Total	200	49	249

Chi-Sq = 2.149, DF = 1, P-Value = 0.143

FIROCOXIB - INCHAÇO

Expected counts are printed below observed counts

Chi-Square contributions are printed below expected counts

		Não	
	Melhorou	Melhorou	Total
14 dias	30	94	124
	32.87	91.13	
	0.250	0.090	
30 dias	36	89	125
	33.13	91.87	
	0.248	0.090	
Total	66	183	249

Chi-Sq = 0.678, DF = 1, P-Value = 0.410

FIROCOXIB - AMPLITUDE DE MOVIMENTO

Expected counts are printed below observed counts

Chi-Square contributions are printed below expected counts

		Não	
	Melhorou	Melhorou	Total
14 DIAS	61	63	124
	63.24	60.76	
	0.080	0.083	
30 DIAS	66	59	125
	63.76	61.24	
	0.079	0.082	
Total	127	122	249

Chi-Sq = 0.324, DF = 1, P-Value = 0.569

ETODOLACO - CLAUDICAÇÃO TROTANDO

Expected counts are printed below observed counts

Chi-Square contributions are printed below expected counts

		Não	
	Melhorou	Melhorou	Total
14 dias	74	47	121
	76.50	44.50	
	0.082	0.140	
30 dias	79	42	121
	76.50	44.50	
	0.082	0.140	
Total	153	89	242

Chi-Sq = 0.444, DF = 1, P-Value = 0.505

ETODOLACO - CLAUDICAÇÃO ANDANDO

Expected counts are printed below observed counts

Chi-Square contributions are printed below expected counts

		Não	
	Melhorou	Melhorou	Total
14 dias	91	30	121
	92.50	28.50	
	0.024	0.079	
30 dias	94	27	121
	92.50	28.50	
	0.024	0.079	
Total	185	57	242

Chi-Sq = 0.207, DF = 1, P-Value = 0.649

ETODOLACO - DOR A MANIPULAÇÃO

Expected counts are printed below observed counts

Chi-Square contributions are printed below expected counts

		Não	
	Melhorou	Melhorou	Total
14 dias	82	39	121
	83.50	37.50	
	0.027	0.060	
30 dias	85	36	121
	83.50	37.50	
	0.027	0.060	
Total	167	75	242

Chi-Sq = 0.174, DF = 1, P-Value = 0.677

ETODOLACO - INCHAÇO

Expected counts are printed below observed counts

Chi-Square contributions are printed below expected counts

		Não	
	Melhorou	Melhorou	Total
14 dias	19	102	121
	22.00	99.00	
	0.409	0.091	
30 dias	25	96	121
	22.00	99.00	
	0.409	0.091	
Total	44	198	242

Chi-Sq = 1.000, DF = 1, P-Value = 0.317

ETODOLACO - AMPLITUDE DE MOVIMENTO

Expected counts are printed below observed counts

Chi-Square contributions are printed below expected counts

		Não	
	Melhorou	Melhorou	Total
14 dias	50	71	121
	49.50	71.50	
	0.005	0.003	
30 dias	49	72	121
	49.50	71.50	
	0.005	0.003	
Total	99	143	242

Chi-Sq = 0.017, DF = 1, P-Value = 0.896

8. Referências Bibliográficas

1. Shaw D, Ihle S. Medicina interna de pequenos animais. 1 ed. Porto Alegre: Artmed; 1999.
2. Taylor SM. Distúrbios articulares. In: Nelson RW, Couto CG, eds. Medicina interna de pequenos animais. 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006:1046-58.
3. Renberg WC. Pathophysiology and management of arthritis. Vet Clin North Am Small Anim Pract 2005;35:1073-91, v.
4. McLaughlin R. Management of chronic osteoarthritic pain. Vet Clin North Am Small Anim Pract 2000;30:933-49, ix.
5. Rychel JK. Diagnosis and treatment of osteoarthritis. Top Companion Anim Med 2010;25:20-5.
6. Innes J. Diagnosis and treatment of osteoarthritis in dogs. In Practice 1995;March:102-9.
7. Budsberg SC. Doenças musculoesqueléticas. In: Lorenz MD, Cornelius LM, Ferguson DC, eds. Terapêutica clínica em pequenos animais. 1 ed. Rio de Janeiro: Interlivros; 1996:256-78.
8. Marshall W, Bockstahler B, Hulse D, Carmichael S. A review of osteoarthritis and obesity: current understanding of the relationship and benefit of obesity treatment and prevention in the dog. Vet Comp Orthop Traumatol 2009;22:339-45.
9. Lees P. Pharmacology of drugs used to treat osteoarthritis in veterinary practice. Inflammopharmacology 2003;11:385-99.
10. Lascelles DBX. Non-NSAID drug therapy for canine DJD-associated pain. In: Ontario Veterinary Medical Association 2010 Conference Proceedings; 2010 28-30/01/2010; Toronto, Canadá; 2010. p. 165-77.
11. Johnston SA, McLaughlin RM, Budsberg SC. Nonsurgical management of osteoarthritis in dogs. Vet Clin North Am Small Anim Pract 2008;38:1449-70, viii.
12. Forrester SD. Multimodal management of canine arthritis. In: Proceedings of the North American Veterinary Conference; 2009 17-21/01/2009; Orlando, Florida; 2009. p. 1600-3.

13. Gaynor JS. Acupuncture for management of pain. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2000;30:875-84, viii.
14. Zijlstra FJ, van den Berg-de Lange I, Huygen FJ, Klein J. Anti-inflammatory actions of acupuncture. *Mediators Inflamm* 2003;12:59-69.
15. Rondinelli MC, Sampaio WC. Acupuntura e dor. In: Neto OA, Costa CMC, Siqueira JTT, Teixeira MJ, eds. *Dor: principios e prática*. 1 ed. Porto Alegre: Artmed; 2009:1009-16.
16. Aragon CL, Hofmeister EH, Budsberg SC. Systematic review of clinical trials of treatments for osteoarthritis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2007;230:514-21.
17. Sanderson RO, Beata C, Flipo RM, et al. Systematic review of the management of canine osteoarthritis. *Vet Rec* 2009;164:418-24.
18. Richette P, Bardin T. Structure-modifying agents for osteoarthritis: an update. *Joint Bone Spine* 2004;71:18-23.
19. Tabela de honorários profissionais. 2011. (Accessed 15/06/2011, at <http://www.sindicato.vet.br/conteudo.php?sec=64>.)
20. Tabela de valores referenciais. 2011. (Accessed 15/06/2011, at http://www.crmv-pr.org.br/?p=profissionais/pagina_adicional&id=37.)
21. Medicamentos antiinflamatórios. 2011. (Accessed 15/06/2011, at <http://www.cobasi.com.br/ch/cat/236/0/nome/crescente/20/1/0/0/.aspx>.)
22. Dog World. 2011. (Accessed 15/06/2011, at <http://www.dogworld.com.br/prod,IDLoja,10848,Y,7140251098370,IDCategoria,107252,antiinflamatorios>.)
23. Pet Supermarket. 2011. (Accessed 15/06/11, at http://petsupermarket.com.br/Custom.asp?IDLoja=663&Y=7140289529651&arq=med.htm&subCat=menu_med.)
24. Innes JF, Clayton J, Lascelles BD. Review of the safety and efficacy of long-term NSAID use in the treatment of canine osteoarthritis. *Vet Rec* 2010;166:226-30.
25. Guidance for industry and FDA interim evidence-based ranking system for scientific data. 2003. (Accessed 01/08/2010, at www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/04q0072/04q-0072-pdn0001-05-FDA-vol5.pdf.)

26. Bridgman S, Engebretsen L, Dainty K, Kirkley A, Maffulli N. Practical aspects of randomization and blinding in randomized clinical trials. *Arthroscopy* 2003;19:1000-6.
27. Forder PM, Gebiski VJ, Keech AC. Allocation concealment and blinding: when ignorance is bliss. *Med J Aust* 2005;182:87-9.
28. Enarson DA, Kennedy SM, Miller DL. Choosing a research study design and selecting a population to study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:1151-6.
29. Hulley SB, Newman TB, Cummings SR. Escolhendo os sujeitos do estudo: especificação, amostragem e recrutamento. In: Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB, eds. *Delineando a pesquisa clínica: Uma abordagem epidemiológica*. 3 ed. Porto Alegre: Artmed; 2008:45-54.
30. Portney LG, Watkins MP. *Foundations of clinical research: applications to practice*. 3 ed. Upper Saddle River: Pearson Prentice Hall; 2009.
31. Ferguson L. External validity, generalizability, and knowledge utilization. *J Nurs Scholarsh* 2004;36:16-22.
32. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epidemiol* 2010;63:e1-37.
33. Abdul Latif L, Daud Amadera JE, Pimentel D, Pimentel T, Fregni F. Sample size calculation in physical medicine and rehabilitation: a systematic review of reporting, characteristics, and results in randomized controlled trials. *Arch Phys Med Rehabil* 2011;92:306-15.
34. Stanley K. Design of randomized controlled trials. *Circulation* 2007;115:1164-9.
35. Viera AJ, Bangdiwala SI. Eliminating bias in randomized controlled trials: importance of allocation concealment and masking. *Fam Med* 2007;39:132-7.
36. van Tulder M, Furlan A, Bombardier C, Bouter L. Updated method guidelines for systematic reviews in the cochrane collaboration back review group. *Spine (Phila Pa 1976)* 2003;28:1290-9.
37. Holtsinger RH, Parker RB, Beale BS, Friedman RL. The therapeutic efficacy of carprofen (Rimadyl-V) in 209 clinical cases of canine degenerative joint disease. *Veterinary and comparative orthopaedics and traumatology* 1992;5:140-4.

38. Newman TB, Browner WS, Cummings SR, Hulley SB. Delineando estudos sobre testes médicos. In: Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB, eds. Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica. 3 ed. Porto Alegre: Artmed; 2008:201-23.
39. Vasseur PB, Johnson AL, Budsberg SC, et al. Randomized, controlled trial of the efficacy of carprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory drug, in the treatment of osteoarthritis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1995;206:807-11.
40. Budsberg SC. Outcome assessment in clinical trials involving medical management of osteoarthritis in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1997;27:815-23.
41. Budsberg SC, Johnston SA, Schwarz PD, DeCamp CE, Claxton R. Efficacy of etodolac for the treatment of osteoarthritis of the hip joints in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1999;214:206-10.
42. Doig PA, Purbrick KA, Hare JE, McKeown DB. Clinical efficacy and tolerance of meloxicam in dogs with chronic osteoarthritis. *Can Vet J* 2000;41:296-300.
43. Moreau M, Dupuis J, Bonneau NH, Desnoyers M. Clinical evaluation of a nutraceutical, carprofen and meloxicam for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet Rec* 2003;152:323-9.
44. Peterson KD, Keefe TJ. Effects of meloxicam on severity of lameness and other clinical signs of osteoarthritis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2004;225:1056-60.
45. Callegari-Jacques SM. Bioestatística: Princípios e aplicações. 1 ed. Porto Alegre: Artmed; 2003.
46. McCrum-Gardner E. Which is the correct statistical test to use? *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008;46:38-41.
47. Beitz JM. Statistical test selection and analysis: demystifying a "mysterious" process. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2008;35:561-8.
48. Pollmeier M, Toulemonde C, Fleishman C, Hanson PD. Clinical evaluation of firocoxib and carprofen for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet Rec* 2006;159:547-51.

49. Christensen E. Methodology of superiority vs. equivalence trials and non-inferiority trials. *J Hepatol* 2007;46:947-54.
50. Hanson PD, Brooks KC, Case J, et al. Efficacy and safety of firocoxib in the management of canine osteoarthritis under field conditions. *Vet Ther* 2006;7:127-40.
51. Egger M, Smith GD, Phillips AN. Meta-analysis: principles and procedures. *BMJ* 1997;315:1533-7.
52. Cleophas TJ, Zwinderman AH. Meta-analysis. *Circulation* 2007;115:2870-5.