



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE SANTA CRUZ
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E AMBIENTAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL

EDUARDO ALCIDES ALEGRE

EFICÁCIA DA ASSOCIAÇÃO DE GRAPIPRANT E TAPENTADOL NA ANALGESIA
EM GATAS SUBMETIDAS À OVARIOHISTERECTOMIA ELETIVA

ILHÉUS, BA

2025

Reservado para Ficha Catalográfica.

EDUARDO ALCIDES ALEGRE

**EFICÁCIA DA ASSOCIAÇÃO DE GRAPIPRANT E TAPENTADOL NA ANALGESIA
EM GATAS SUBMETIDAS À OVARIOHISTERECTOMIA ELETIVA**

Dissertação apresentada à Universidade Estadual de Santa Cruz, como parte das exigências para obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

Linha de Pesquisa: Biotecnologia e experimentação animal.

Subárea da dissertação: Anestesiologia Veterinária.

Orientador: Prof. Dr. Mário Sérgio Lima de Lavor

ILHÉUS, BA

2025

**EFICÁCIA DA ASSOCIAÇÃO DE GRAPIPRANT E TAPENTADOL NA ANALGESIA
EM GATAS SUBMETIDAS À OVARIOHISTERECTOMIA ELETIVA**

Ilhéus – Bahia, 24 de fevereiro de 2025.

Mário Sérgio Lima de Lavor – Dr.

UESC-DCAA

Orientador

Elisângela Barboza da Silva – Dra.

UESC-DCAA

Renata Santiago Alberto Carlos – Dra.

UESC-DCAA

AGRADECIMIENTOS

Serão adicionados na versão final do trabalho.

“Seamos libres, lo demás no importa nada”.

Gral. José de San Martín.

*“Porque a vitória no combate não depende
do número, mas da força que desce do céu”.*

Macabeus 3.19

Eficácia da associação de Grapiprant e Tapentadol na analgesia em gatas submetidas à ovariectomia eletiva

RESUMO

Este estudo avaliou o efeito analgésico do grapiprant e tapentadol no controle da dor pós-operatória de gatas submetidas à ovariectomia, utilizando escalas multidimensionais. Foram selecionadas 60 gatas saudáveis, distribuídas aleatoriamente em quatro grupos: Controle: (CON; n=15); Grapiprant (GRA; n=15); Tapentadol (TAP; n=15) e Grapiprant-Tapentadol (GT; n=15). Os animais do grupo CON receberam placebo, enquanto os grupos GRA, TAP e GT receberam, respectivamente, grapiprant (4mg/kg), tapentadol (5mg/kg) e a associação de ambos (grapiprant 4mg/kg + tapentadol 5mg/kg). A medicação foi administrada em capsulas de gelatina uma hora antes do procedimento cirúrgico. Todos os grupos foram submetidos o mesmo protocolo de anestesia e à mesma técnica cirúrgica, realizada pelo mesmo cirurgião. Durante o transcirúrgico, os parâmetros fisiológicos foram monitorados, e a dor pós-operatória foi avaliada até 6 horas após a extubação, utilizando a Escala Unesp-Botucatu para avaliar dor em gatos e a Feline Grimace Scale (FGS), aplicadas por dois avaliadores cegos ao tratamento. Não foram observadas diferenças significativas nos parâmetros fisiológicos durante o transoperatório entre os grupos. No pós-operatório, os escores da dor avaliados pela FGS foram significativamente menores no grupo GT, que apresentou menor necessidade de analgesia de resgate nas primeira 3 horas. Portanto, A administração pré-operatória da associação de grapiprant e tapentadol promoveu analgesia eficaz por até 3 horas no pós-operatório, sem comprometer a estabilidade fisiológica transoperatória. Esses achados sugerem que essa combinação pode representar uma alternativa segura e eficaz para o manejo multimodal da dor em gatas submetidas à ovariectomia.

Palavras-chaves: felino; dor aguda; piprant, inibição recaptção noradrenalina; opioide; prostaglandina E2.

Efficacy of the combination of Grapiprant and Tapentadol for analgesia in cats undergoing elective ovariohysterectomy

ABSTRACT

This study evaluated the analgesic effect of grapiprant and tapentadol on postoperative pain control in cats undergoing ovariohysterectomy, using multidimensional scales. Sixty healthy female cats were randomly assigned to four groups: Control (CON; n=15); Grapiprant (GRA; n=15); Tapentadol (TAP; n=15) and Grapiprant-Tapentadol (GT; n=15). The animals in the CON group received placebo, while the GRA, TAP and GT groups received, respectively, grapiprant (4mg/kg), tapentadol (5mg/kg) and the combination of both (grapiprant 4mg/kg + tapentadol 5mg/kg). The medication was administered in gelatin capsules one hour before the surgical procedure. All groups underwent the same anesthesia protocol and the same surgical technique, performed by the same surgeon. During the trans-operative period, physiological parameters were monitored, and post-operative pain was assessed up to 6 hours after extubation, using the Unesp-Botucatu Scale for assessing pain in cats and the Feline Grimace Scale (FGS), applied by two assessors blinded to the treatment. There were no significant differences in physiological parameters during the trans-operative period between the groups. Postoperatively, the pain scores assessed by the FGS were significantly lower in the GT group, which had less need for rescue analgesia in the first 3 hours. Therefore, preoperative administration of the combination of grapiprant and tapentadol promoted effective analgesia for up to 3 hours postoperatively, without compromising transoperative physiological stability. These findings suggest that this combination may represent a safe and effective alternative for multimodal pain management in cats undergoing ovariohysterectomy.

Key words: feline; acute pain; piprant; noradrenaline re-uptake inhibition; opioid; prostaglandin E2.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Peso corporal e idade das gatas submetidas a ovariectomia eletiva.....	39
Tabela 2. Mediana, percentil 25 e percentil 75 dos scores de sedação das gatas submetidas a OVH eletiva.	39
Tabela 3. Valores demonstrados em média e erro padrão do tempo de anestesia, tempo de cirurgia e tempo de extubação das gatas submetidas a ovariectomia eletiva.	40
Tabela 4. Valores médios e erros padrão dos parâmetros fisiológicos monitorados durante o transcirúrgico.	41
Tabela 5. Número de gatas e porcentagem (entre aspas) do momento no qual receberam o primeiro resgate analgésico nas primeiras 6 horas após a extubação.	46

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Análise de sobrevivência (curva de Kaplan Meyer) para o resgate transoperatório em gatas submetidas a ovariectomia eletiva. 43
- Figura 2.** Correlação entre os escores médios da UFESP-SF e FGS das gatas submetidas a OVH eletiva em sete tempos de avaliação resultou em um total de 357 observações. 44
- Figura 3.** Mediana e intervalo interquartilicos dos escores da FGS. * Indica diferença significativa ($p=0,0363$). 45
- Figura 4.** Mediana e rango interquartilico dos escores da UFESP-SF. 45

LISTA DE ABREVIATURAS SIGLAS E SIMBOLOS

5-HT serotonina

AA ácido araquidônico

AAHA American Animal Hospital Association

CEUA Comitê de Ética no Uso de Animais

CON grupo controle

COX ciclooxigenase

COX-1 ciclooxigenase 1

COX-2 ciclooxigenase 2

COXs ciclooxigenasas

DAP pressão arterial diastólica

EP receptor de prostaglandina

EP4 receptor de prostaglandina E tipo 4

ETCO₂ pressão parcial de dióxido de carbono

FDA Food and Drugs Administration

FGS Feline Grimace Scale

Glasgow-CMPF Escala de medida composta de dor de Glasgow para felinos

GRA grupo grapiprant

GT grupo grapiprant e tapentadol

HR frequência cardíaca

IM via intramuscular

ISFM International Society of Feline Medicine

IV via intravenosa

LOX lipoxigenase

M0 momento antes do procedimento cirúrgico

M1 momento após incisão da linha alba

M2 momento após ligadura do primeiro pedículo

M3 momento após ligadura do segundo pedículo

M4 momento após ligadura do coto uterino

M5 momento no final da dermorrafia

MAP pressão arterial média

MPA medicação pré-anestésica

NA noradrenalina

NaCl cloreto de sódio

NSAIDs anti-inflamatório não esteroidais

OVH ovariectomia

PG prostaglandina

PGE2 prostaglandina E2

PGI2 prostaglandina I2

PGs prostaglandinas

PO via oral

RR frequência respiratória

SAP pressão arterial sistólica

SatO2 saturação da oxi-hemoglobina

SC via subcutânea

SNC sistema nervoso central

TAP grupo tapentadol

TIVA anestesia total intravenosa

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	14
2. OBJETIVOS.....	16
2.1 Geral	16
2.2 Específicos.....	16
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	17
3.1 Escalas validadas para a avaliação da dor aguda em gatos	17
3.2 Tratamento da dor aguda em gatos	19
3.3 Mecanismo gerais dos NSAIDs.....	21
3.4 Classe ppirant.....	23
3.5 Grapiprant.....	24
3.6 Mecanismo gerias do opioides	27
3.7 Tapentadol	28
4. ARTIGO CIENTÍFICO	31
5. REFERÊNCIAS	53
6. APÊNDICE	62

1. INTRODUÇÃO

Nos países desenvolvidos, a população de gatos domésticos tem apresentado um crescimento significativo, tornando-se os animais de companhia mais frequentes. No Brasil, esse cenário também é evidente. Em 2017, o país ocupava a quarta posição no ranking mundial de países com maior população de gatos. Em 2021, estimava-se que existiam 27,1 milhões de gatos domésticos no Brasil, e a projeção para 2030 é que esse número alcance 41 milhões. Os principais fatores relacionados a esse crescimento incluem a redução de espaços urbanos, o pequeno porte dos animais, sua menor dependência dos humanos, além de características comportamentais e de personalidade que os tornam ideais para a vida contemporânea. Além disso, os gatos apresentam duas vezes mais chances de serem adotados em comparação aos cães no Brasil (PORTALVET; SOLLITO, 2022).

A analgesia adequada é essencial para garantir o bem-estar dos felinos, especialmente diante de procedimentos cirúrgicos comuns, como a ovariectomia. A administração de anti-inflamatório não esteroidais (NSAIDs) e opioides constitui uma das estratégias amplamente utilizadas para o manejo da dor aguda em felinos, conforme diretrizes internacionais do WSAVA (World Small Animal Veterinary Association) (MONTEIRO et al., 2023), AAHA (American Animal Hospital Association) (GRUEN et al., 2022) e ISFM (International Society of Feline Medicine) (STEAGALL et al., 2022). Embora essas classes de fármacos sejam eficazes, os gatos têm um metabolismo peculiar que os torna mais susceptíveis a efeitos adversos dos fármacos disponíveis atualmente (LAUTZ et al., 2021; VAN BEUSEKOM; FINK-GREMMELS; SCHRICKX, 2014).

A ovariectomia (OVH) é um procedimento cirúrgico eletivo frequentemente realizado em felinos (ROMAGNOLI et al., 2024), sendo um dos principais responsáveis pela dor aguda de origem inflamatória (visceral e somático). O manejo adequado dessa dor é fundamental para amenizar o sofrimento, estresse e o impacto no bem-estar das gatas (STEAGALL et al., 2022). Estudos indicam que as fêmeas requerem de maior analgesia do que os machos nesse tipo de procedimento (QUARTERONE et al., 2017).

Atualmente, novas opções farmacológicas vêm sendo estudadas para melhorar o controle de dor em felinos, como o grapiprant e o tapentadol. O grapiprant é um anti-inflamatório não esteroidal recentemente aprovado para cães, onde demonstrou eficácia no tratamento da dor de origem inflamatória. Diferentemente dos NSAIDs convencionais, eles atuam como antagonista

seletivo do receptor de prostaglandina E tipo 4 (EP4) da prostaglandina E2 (PGE2), o que pode reduzir efeitos adversos gastrintestinais e renais associado aos tradicionais (RAUSCH-DERRA; RHODES, 2016). Já o tapentadol é um opioide eficaz no tratamento da dor aguda e crônica em humanos, apresentando um mecanismo de ação duplo: agonista dos receptores μ -opioide e inibidor da recaptação da noradrenalina, modulando tanto vias ascendente e descendente da dor (MOSELE; ALMEIDA; HESS, 2018).

Embora existam diversos protocolos para analgesia pós-operatória em felinos, ainda há limitações no uso de fármacos disponíveis devido à sua toxicidade e metabolismo nesses animais. O grapiprant e o tapentadol surgem como alternativas promissoras para o controle da dor em gatas submetidas a ovariectomia, porém, ainda não há estudos que avaliem a eficácia e segurança desses fármacos isolados ou em associação para esse procedimento.

Além disso, a mensuração objetiva da analgesia em felinos ainda representa um desafio. As escalas de dor foram inicialmente desenvolvidas na medicina humana e são amplamente validadas para mensurar experiências complexas como a dor, considerando suas dimensões sensoriais, afetivas e cognitivas (CALVO et al., 2014; STEAGALL; MONTEIRO, 2019). (REID; NOLAN; SCOTT, 2018). Nos últimos anos, diversas escalas foram desenvolvidas e validadas para avaliar a dor aguda em gatos, principalmente por meio de comportamentos específicos e expressões faciais (BELLI et al., 2021; EVANGELISTA et al., 2019; REID et al., 2017; REID; NOLAN; SCOTT, 2018). Entretanto, essas escalas ainda apresentam limitações, abordando apenas alguns aspectos de experiência dolorosa. (STEAGALL; MONTEIRO, 2019).

Nesse sentido, surgiu a necessidade de investigar o potencial do grapiprant e o tapentadol como novas alternativas que possam proporcionar analgesia adequada na dor pós-operatório de origem inflamatória e visceral em gatas, através da mensuração objetiva mediante a aplicação de escalas da dor aguda validadas. A hipótese é que o uso do grapiprant e do tapentadol em associação, pode proporcionar analgesia adequada para gatas submetidas ovariectomia, com menor incidência de efeitos adversos.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

- Comparar o efeito analgésico do grapiprant e tapentadol isolados e associados, no controle da dor pós-operatória em gatas submetidas à ovariectomia, utilizando escalas multidimensionais validadas.

2.2 Específicos

- Avaliar as variáveis clínicas, cardiovasculares e respiratórias de gatas pré-medizadas com grapiprant e tapentadol no período transcirúrgico de ovariectomia;
- Verificar a qualidade do protocolo anestésico e a necessidade de analgesia complementar durante o procedimento cirúrgico;
- Avaliar os possíveis efeitos adversos desencadeados pelo emprego do grapiprant e tapentadol em gatas.
- Mensurar o efeito analgésico no pós-operatório utilizando escalas validadas para gatos.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Escalas validadas para a avaliação da dor aguda em gatos

O reconhecimento e avaliação da dor aguda em gatos por meio desses métodos proporcionam um manejo eficaz da dor, resultando em benefícios para o bem-estar animal. A dor afeta diretamente a qualidade de vida, comportamento e interação com o ambiente (ROBERTSON, 2016). Aliás, avaliar a dor nessa espécie é um desafio, pois os gatos tendem a esconder a maioria dos sinais da dor que forma parte de um mecanismo de defesa decorrente de seu hábito de caçador solitário. Dessa forma, a expressão de dor é sutil e de difícil reconhecimento por parte dos tutores e incluso por profissionais com experiência. (MEROLA; MILLS, 2016; RODAN, 2010).

A comunicação visual é o principal meio de comunicação, através da linguagem corporal e expressões faciais. Além disso, podem comunicar-se mediante vocalizações de tipo amigáveis como miar e ronronar, porém esse último pode ser realizado em diversas circunstâncias tais como doenças e estresse. Gritar, sibilar e rosnar indicam que o gato está em atitude de defesa ou agressão. Esses últimos no ambiente hospitalar podem estar relacionados a medo ansiedade e estresse, bem como dor que é a segunda causa de agressividade em gatos (RODAN, 2010).

A avaliação da dor aguda pode ser realizada por métodos objetivos, baseados em parâmetros fisiológicos e endócrinos, e por métodos subjetivos, que compreendem sistemas de escores, por diferentes tipos de escalas unidimensionais e multidimensionais (HERNANDEZ-AVALOS et al., 2019; ROBERTSON, 2016).

As escalas unidimensionais, incluem a Escala Visual Analógica e a Escala Numérica de Avaliação. Embora amplamente empregadas, essas escalas não são validadas e apresentem limitações, como alta variabilidade entre os avaliadores e incapacidade de abranger a complexidade da dor (HERNANDEZ-AVALOS et al., 2019).

Atualmente, três escalas validadas são utilizadas para avaliação dor aguda em gatos: a escala de medida composta de dor de Glasgow para felinos (Glasgow-CMPF) (REID et al., 2017), a Escala multidimensional da UNESP-Botucatu para a avaliação da dor pós-operatória em gatos em suas versões extensa (UFEPS) e formulário curto (BELLI et al., 2021), também como a Feline Grimace Scale (FGS) (EVANGELISTA et al., 2019).

A Glasgow-CMPF avalia comportamento, postura, resposta a estímulos e expressões faciais para dor aguda pós-operatória. Os itens analisados incluem vocalização, postura e atividade, atenção à ferida e expressões faciais (posição das orelhas e do focinho). O questionário contém sete itens, com pontuação máxima de 20 pontos, sendo o ponto de corte estabelecido em 5 pontos (REID et al., 2017; STEAGALL et al., 2022).

Inicialmente, a UFEPS foi desenvolvida na sua versão extensa, foi validada para avaliação da dor pós-operatória em gatas submetidas à OVH. A escala é composta por três subescalas: a subescala 1 esta composta por alterações psicomotoras; a subescala 2: expressão da dor que incluem as miscelâneas baseadas em comportamentos, vocalização, reação à palpação do abdome/flanco e da ferida cirúrgica; e subescala 3 por variáveis fisiológicas. O ponto de corte ótimo foi identificado quando for maior a 7 pontos dentro de um intervalo de 0 a 30 pontos. (BRONDANI et al., 2012)(BRONDANI et al., 2013).

Devido ao tempo necessário para sua aplicação, essa escala pode ser menos prática para uso clínico rotineiro (ROBERTSON, 2018). De fato, um estudo recente destacou o como uma das principais barreiras para a aplicação de escalas de dor na prática veterinária (MENÉNDEZ; CABEZAS; GOMEZ DE SEGURA, 2023). Com isso, foi desenvolvida a versão abreviada da escala, denominada Escala Multidimensional de Avaliação da Dor Felina da UNESP-Botucatu – versão curta (UFEPS-SF), que inclui quatro itens. O valor de corte estabelecido é 4 pontos, dentro de um intervalo de 0 a 12 pontos (BELLI et al., 2021; STEAGALL et al., 2022).

A FGS é uma escala baseada exclusivamente em expressões faciais para avaliação da dor aguda em gatos mesocefálicos e dolicocefálos. Seu desenvolvimento ocorreu em ambiente hospitalar, sendo validada para diferentes condições clínicas, incluindo cistite idiopática, obstrução uretral e pancreatite. A FGS avalia cinco unidades de ação facial: posição das orelhas, abertura orbital, tensão do focinho, posição dos bigodes e posição da cabeça. A somatória total dos itens pode ir de 0 até 10, cujo ponto de corte de 4 pontos (EVANGELISTA et al., 2019; STEAGALL et al., 2022). A principal vantagem da FGS é permitir a avaliação tanto em tempo real quanto por imagens (EVANGELISTA et al., 2020). Além disso, pode ser aplicada sem necessidade de treinamento prévio, sendo utilizadas por veterinários, enfermeiros veterinários, estudantes e tutores (EVANGELISTA; STEAGALL, 2021), assim como, por cuidadores de gatos (Pet sitting) (MONTEIRO; LEE; STEAGALL, 2023). Contudo, as afecções oculares, deformidades na cabeça

e formato do crânio (braquicefalia) podem interferir na interpretação dos (EVANGELISTA et al., 2019). Além disso, esta ferramenta também demonstrou ser eficaz e confiável para avaliar a dor após extrações dentárias (WATANABE et al., 2020) e filhotes fêmeas submetidas a OVH com idades entre 10 semanas e de 6 meses (CHENG et al., 2023). Além disso, a administração de dexmedetomidina-butorfanol e anestesia com propofol-isoflurano pode superestimar os escores de dor (WATANABE et al., 2022).

De acordo com um estudo realizado na Espanha, a FGS foi a ferramenta mais utilizadas pelos veterinários para avaliar a dor, sendo o tempo e falta de treinamento os principais fatores que limitam uso das escalas na prática clínica (MENÉNDEZ; CABEZAS; GOMEZ DE SEGURA, 2023).

3.1.1 Tratamento da dor aguda em gatos

Os gatos apresentam particularidades metabólicas únicas, que os tornam mais suscetíveis aos efeitos adversos a vários medicamentos. Essa característica pode representar um desafio importante na escolha dos diferentes tipos de analgésicos, assim como na ajustes de doses e posologia ou terapias alternativas (STEAGALL et al., 2022). Isso ocorre, em parte, devido a deficiência enzimática das vias metabólicas, que está relacionado com evolução dietética ao serem carnívoros estritos. Os fármacos para serem eliminados passam por processos de conjugação metabólica como glucuronidação, sulfatação e oxidação. Nesta espécie a capacidade de glucuronidação é baixa, resultando em uma meia-vida prolongada. Em contraste, medicamentos que passam por oxidação são eliminados mais rapidamente (LAUTZ et al., 2021; VAN BEUSEKOM; FINK-GREMMELS; SCHRICKX, 2014).

Após a identificação e avaliação da dor, deve-se fornecer tratamento adequado ao tipo, localização e intensidade da dor. Já que têm impacto negativo na saúde física, comportamental e emocional que resulta em distresse. Portanto, a dor causa sofrimento, deste modo, a prevenção e alívio são obrigações ética e moral do médico veterinário (MONTEIRO et al., 2022). O tratamento pode ser realizado mediante terapia farmacológica e não farmacológica. A terapia farmacológica constitui primeira opção do tratamento mediante o uso de NSAIDs, opioides, α_2 -agonistas e anestésicos locais. Já as terapias não farmacológicas incluem a crioterapia, dietética e acupuntura (GRUEN et al., 2022; STEAGALL et al., 2022). Além disso, em gatos, a modificação ambiental e

as práticas de manejo amigável também são fatores fundamentais a ter em consideração dentro o plano de gerenciamento da dor (TAYLOR et al., 2022).

Na abordagem farmacológica, a analgesia pode ser abordada de forma preventiva envolvendo analgesia multimodal. A analgesia preventiva refere-se ao momento da administração do analgésico no pré ou pós-operatório, enquanto a analgesia multimodal que combina diferentes classe de fármacos que atuam em múltiplos locais da via da dor. Esse método é recomendado, pois essas técnicas podem oferecer benefícios adicionais com efeito sinérgicos/somatório e doses reduzidas, além de minimizar o impacto dos estímulos nocivos e de sensibilização central (GRUEN et al., 2022; LAMONT, 2008; STEAGALL et al., 2022).

No consenso da ISFM, recomenda o uso de NSAIDs, opioides e agonistas $\alpha 2$ -adrenérgicos para tratar a dor aguda de tipo inflamatório de origem visceral, somático e de começo repentino, causado pela lesão tecidual de um dos procedimentos cirúrgicos mais frequente na rotina em veterinária, a OVH em gatas (ROMAGNOLI et al., 2024; STEAGALL et al., 2022). A dor, se não for tratada, tem duração até a resolução da ferida e haverá presença de componente inflamatório, que desenvolverá sensibilização periférica e central. Assim, durante o pós-operatório é crucial implementar tratamento da dor segundo a intensidade considerando um plano analgésico equilibrado, se possível (BERRY, 2015). Para outras condições médicas que envolvem dor aguda, o plano terapêutico deve ser ajustado com base em cinco conceitos-chaves: tipo de estímulos nocivos, duração esperada, localização do estímulo, local onde será realizado (ambulatorio ou hospitalar) e grau de seriedade, respectivamente (STEAGALL et al., 2022). Além disso, a dor aguda não tratada adequadamente pode evoluciona para dor crônica (MONTEIRO et al., 2023).

Estudos baseados em questionários em diferentes países demonstraram que o meloxicam e tramadol estão entre os analgésicos mais frequentemente prescritos no Brasil (LORENA et al., 2014) e Colômbia (MORALES-VALLECILLA et al., 2019). Em estudos semelhantes, os NSAIDs e opioides são mais utilizados na maioria dos países (CAPNER; LASCELLES; WATERMAN-PEARSON, 1999; RAE et al., 2022; TOMSIČ et al., 2021). Além disso um alto número de veterinários contava com menos um NSAIDs disponível na clínica onde trabalhavam. No caso dos opioides, a disponibilidade foi muito mais restrita devido as legislações regulamentadoras. De fato, os NSAID por não estarem estritamente regulamentados apresentam vantagem frente aos opioides (HUGONNARD et al., 2004; JOUBERT, 2001; MORALES-VALLECILLA et al., 2019). A idade

esteve relacionada com a disponibilidade, já os veterinários jovens tinham maior variedade de analgésicos (RAEKALLIO et al., 2003).

Alguns dos fatores mais importantes que influenciam na eleição de NSAIDs são a eficácia (RAE et al., 2022; TOMSIČ et al., 2021; ZAINI et al., 2022) , experiência no uso, formulação, segurança e uso a longo prazo (HUNT et al., 2015; RAE et al., 2022), nefrotoxicidade (JOUBERT, 2001; LORENA et al., 2014; MORALES-VALLECILLA et al., 2019), efeitos colaterais no trato gastrointestinal (LORENA et al., 2014) e custo (SPAHIJA et al., 2023; ZAINI et al., 2022). Em relação aos opioides, a eficácia analgésica, intensidade da dor, segurança e duração do efeito (HUNT et al., 2015; RAE et al., 2022), depressão respiratória (LORENA et al., 2014; MORALES-VALLECILLA et al., 2019), excitação (LORENA et al., 2014) custo (CAPNER; LASCELLES; WATERMAN-PEARSON, 1999; LORENA et al., 2014; ZAINI et al., 2022) e sedação (ZAINI et al., 2022).

Sobre a prescrição de analgésicos em gatas submetidas à OVH, observa-se um aumento significativo nos últimos anos. Um estudo realizado no Reino Unido (1996) relatou que apenas 26% das gatas receberam analgesia perioperatória (CAPNER; LASCELLES; WATERMAN-PEARSON, 1999), enquanto, na África do Sul (1999), esse número foi ainda menor (13,7%) (JOUBERT, 2001). Em contrapartida, entre 2006 e 2007, no Brasil, esse índice chegou a 78% (LORENA et al., 2014). O estudo mais recente mostrou que, na Austrália, a administração de NSAIDs e opioides foi superior a 80% (RAE et al., 2022).

3.1.2 Mecanismo gerais dos NSAIDs

Os NSAIDs são amplamente utilizados em medicina humana tanto na veterinária devido a sua eficácia para o controle da dor aguda de intensidade leve a moderada, assim como a dor crônica. Além disso, apresentam propriedades antipirética e antitrombótica (CLARK-PRICE, 2013; LASCELLES et al., 2007; TAYLOR et al., 2024). Os NSAIDs são classificados de acordo com a composição química e mecanismo de ação (CLARK-PRICE, 2013).

Os NSAIDs agem a través da inibição das isoformas da enzima ciclooxigenase (COX), COX-1 e COX-2 em diversos sítios dentro da cascata do ácido araquidônico (AA), reduzindo assim a síntese de eicosanoides (prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos). A COX-1 é de tipo constitutiva e necessária para manter a homeostase. Já a COX-2 é de tipo induzível que produz principalmente prostaglandinas (PGs) pro-inflamatórias implicadas na inflamação bem com na

sensibilização periférica e central (SCALES, 2021; TAYLOR et al., 2022). Dentro das principais funções fisiológicas das PGs encontra-se proteção do sistema gastrointestinal, regulação da circulação sanguínea renal, coagulação, reprodução e cicatrização. Adicionalmente, participam de processos fisiopatológicos como a dor, a inflamação e a progressão em neoplasias. (KHAN; MCLEAN, 2012).

Em resposta a uma injúria tissular inicia-se o processo inflamatório, que resulta na liberação de uma série de mediadores pro-inflamatórios por células locais (mastócitos, células de Schwann), células migratórias provenientes dos vasos sanguíneos lesados (macrófagos, linfócitos, monócitos e plaquetas), assim como também o conteúdo e fosfolípidos das membranas das células danificadas. As membranas celulares danificadas ativam a enzima fosfolipase A2 que libera AA, do qual se originaram os diferentes tipos de eicosanoides. Pela ação da COX-1 ou COX-2 sobre o AA surge a prostaglandina H2, e posteriormente PGs I2, E2 e tromboxanos (SCALES, 2021; TAYLOR et al., 2022). Além disso, a via da lipoxigenase (LOX) que catalisam o AA em leucotrienos, também desempenham um papel na produção de PGs, entretanto a maioria dos AINEs não consegue inibir a LOX (KHAN; MCLEAN, 2012).

As prostaglandinas PGE2 e PGI2 são as principais responsáveis pela redução do limiar dos nociceptores periféricos e facilitando a ação de substâncias algícas como bradicinina, substância P e glutamato (KHAN; MCLEAN, 2012; LAMONT, 2008; SCALES, 2021; YAM et al., 2018). A liberação dessas substâncias contribui para a formação da "sopa inflamatória", um microambiente ácido que promove a ativação de canais iônicos e segundos mensageiros, sensibilizando ainda mais os nociceptores e resultando na propagação do estímulo doloroso (SCALES, 2021; YAM et al., 2018).

Os NSAIDs apresentam alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas (98 - 99%), o que influencia sua distribuição e metabolização. Sua biotransformação ocorre principalmente no fígado, através glucuronidação, um processo metabólico que está significativamente reduzido em gatos. Devido à capacidade limitada dos felinos de glucuronidar fármacos, muitos NSAIDs têm uma meia-vida prolongada na espécie, o que aumenta a susceptibilidade a eventos adversos. Portanto, é fundamental que somente NSAIDs com segurança e eficácia comprovadas para gatos sejam administrados, evitando riscos desnecessários. (KHAN; MCLEAN, 2012).

Os efeitos adversos mais comuns associados a administração dos NSAIDs em gatos incluem anorexia, vômitos, gastropatias, úlceras gastrointestinais, hepatotoxicidade e nefrotoxicidade. Assim, os NSAIDs estão contraindicados em animais que apresentam histórico de doenças no trato digestório, anemia, coagulopatias, doenças hepática e renal, hipovolêmicos e desidratados bem como administração de corticosteroide ou outro NSAID (SCALES, 2021). Entre os NSAIDs mais estudados e seguros para gatos, destacam-se meloxicam e robenacoxib, que demonstraram perfil de segurança favorável mesmo em tratamentos de longo prazo, incluindo pacientes com doença renal crônica (TAYLOR et al., 2024).

3.1.3 Classe piperant

Os NSAIDs atuam como antagonistas do receptor de prostaglandinas (EP) (KIRKBY SHAW; RAUSCH-DERRA; RHODES, 2016).

Como mencionado anteriormente, os prostanóides podem encontrar-se em quase todos os tecidos do corpo onde mediam diferentes funções em processos fisiológicos e patológicos, dentro dos mais importantes abarcam a inflamação, neurotransmissão, dor, vasoconstrição e vasodilatação (HIRATA; NARUMIYA, 2011).

A PGE₂, além de sensibilizar o neurônio nociceptivo, exerce uma ação vasodilatadora, contribuindo para desenvolvimento dos sinais cardinais da inflamação, como edema e rubor. Atua nos quatro tipos de EP conhecidos: EP₁, EP₂, EP₃ e EP₄ (KIRKBY SHAW; RAUSCH-DERRA; RHODES, 2016). O receptor EP₄ é amplamente expresso em diversos tecidos incluindo cérebro, no gânglio da raiz dorsal, coração, intestino, rim, timo e útero. Ele está localizado nos nociceptores periféricos dos neurônios do gânglio dorsal onde são responsáveis por mediar a hiperalgesia periférica induzida pela PGE₂ (KAWABATA, 2011; KIRKBY SHAW; RAUSCH-DERRA; RHODES, 2016; NAKAO et al., 2007).

Estes receptores possuem a arquitetura típica dos receptores acoplados à proteína G, sendo compostos por três domínios: extracelular, responsável pela ligação da PGE₂; transmembrana formado por sete hélices hidrofóbicas; e intracelular, que interage com as proteínas G e moléculas de sinalização, mediando a resposta celular (BREYER et al., 2001). A homologia estrutural entre os receptores de prostanóides varia entre 20% a 30%, incluindo diferenças significativas na sequência de aminoácidos entre subtipos (HIRATA; NARUMIYA, 2011). O receptor EP₄ já foi caracterizado em camundongos, humanos e cães. A similaridade na sequência de aminoácidos entre

humanos e camundongos é de 70% a 90% (HIRATA; NARUMIYA, 2011), enquanto a homologia das sequências das proteínas entre humanos e cães é de aproximadamente 90% (CASTLEBERRY et al., 2001). Até o momento, não há dados disponíveis sobre a caracterização molecular em gatos. O conhecimento mais aprofundado sobre esse receptor poderia permitir o desenvolvimento de fármacos que atuam como antagonistas de EP4, com aplicações no controle da dor, doenças inflamatórias, glaucoma, e outras condições médicas (HIRATA; NARUMIYA, 2011).

Ao passo que a ligação da PGE2 nos EP1 e EP4 nos nociceptores periféricos acontecem, consequentemente as proteínas G que se encontram acopladas a estes, ativa a adenil-ciclase, que escinde o trifosfato de adenosina para gerar monofosfato de adenosina cíclico, que logo depois inicia a ativação da proteína quinase C e proteína quinase A. Posteriormente, os receptores de potencial transitório vanilóide tipo 1) são sensibilizados junto aos canais de cálcio do tipo T Cav3.2 e de sódio dependentes de voltagem geralmente Nav1.8 ou Nav1.9, resistentes à tetrodotoxina, em consequência inicia-se a propagação do potencial de ação (KAWABATA, 2011). Se o estímulo nociceptivo continua, a COX-2 que é expressa constitutivamente no sistema nervoso central (SNC), incrementa-se nos neurônios pré e pós-sinápticos, por conseguinte há um aumento na síntese de PGs e na liberação de neurotransmissores, provocando um aumento nas concentrações de cálcio e ativação de outros genes associados à dor. Como resultado da sensibilização periférica e central, advém um aumento da sensibilidade a estímulos nociceptivos (hiperalgesia) ou uma resposta dolorosa a estímulos que normalmente não causariam dor (alodínia) (SARTINI; GIORGI, 2021). Portanto, o EP4 não só desempenharia um papel significativo na inflamação e na dor, mas, também pode mediar a sensibilização central e contribuir para a dor crônica. Estudos realizados em roedores respaldaram essa teoria, ao demonstrar que houve incremento na expressão de EP4 após a indução de inflamação periférica, uma vez que a administração de um antagonista do receptor EP4 conseguiu reduzir a dor e hipersensibilidade (KIRKBY SHAW; RAUSCH-DERRA; RHODES, 2016).

3.1.4 Grapiprant

O grapiprant exerce ação analgésica, bloqueando especificamente o EP4, sem interferir na produção de PGs. Isso oferece uma vantagem frente aos NSAIDs, já que o tratamento com este fármaco permite o manutenção dos mecanismos fisiológicos encarregados da homeostase evitando assim os efeitos adversos associados ao bloqueio das ciclooxigenases (COXs) (RAUSCH-

DERRA et al., 2016; TAYLOR et al., 2024). O grapiprant está dentro dos medicamentos aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da dor crônica associada à osteoartrite em cães, com eficácia clínica comparável aos NSAIDs inibidores da COXs (RAUSCH-DERRA et al., 2016).

Embora ainda não tenha sido aprovado para uso em gatos, estudos de segurança (RAUSCH-DERRA; RHODES, 2016) e farmacocinético (LEBKOWSKA-WIERUSZEWSKA et al., 2017; RAUSCH-DERRA; RHODES, 2016) foram realizados. A administração via oral (PO) de grapiprant em doses de 3mg/kg, 9mg/kg ou 15mg/kg durante 28 dias demonstrou segurança, sem alterações no consumo de alimentar, parâmetros bioquímicos séricos, coagulação e urinálise, além de ausência de alterações histopatológicas e necrópsia.

O tempo para alcançar a concentração plasmática máxima foi entre 1 a 4 horas após administração, com meia-vida plasmática entre 5 e 6 horas, sem diferença entre sexos. Além disso, não houve bioacumulação do fármaco, pois as concentrações no início e final do estudo foram semelhantes (RAUSCH-DERRA; RHODES, 2016). Resultados similares foram relatados por LEBKOWSKA-WIERUSZEWSKA et al., (2017), que administraram 2mg/kg/PO e observaram parâmetros farmacocinéticos compráveis, incluindo, tempo de absorção, concentração plasmática máxima e meia-vida.

Quando administrados por via endovenosa (IV), a meia-vida foi de 5,48 horas, com detecção do fármaco ao plasma até 24 a 36 horas após da administração. A biodisponibilidade do grapiprant foi de 39,6%, com variação entre 31,5 – 45,2% (LEBKOWSKA-WIERUSZEWSKA et al., 2017). A concentração efetiva mínima do grapiprant não foi determinada em gatos. No entanto, quando comparada ao valor estabelecido para cães (164ng/ml) (NAGAHISA; OKUMURA, 2017), observou-se que, após administração de 2mg/kg tanto (PO e IV) em gatos, as concentrações permaneceram acima desse valor de referência (LEBKOWSKA-WIERUSZEWSKA et al., 2017). Em cães, a administração de 2mg/kg de grapiprant superou a concentração plasmática necessária para controlar a dor por osteoartrite em humanos e a dor aguda em modelos experimentais com ratos (LEBKOWSKA-WIERUSZEWSKA et al., 2017). Além disso, foi relatada que a concentração efetiva mínima não é afetada pela alimentação, embora o jejum aumente a biodisponibilidade (LEBKOWSKA-WIERUSZEWSKA et al., 2017; SARTINI; GIORGI, 2021). A presença de alimentos pode retardar a absorção de AINEs (KHAN; MCLEAN, 2012). Nos

estudos realizados em gatos, não foram reportados efeitos adversos após a administração de grapiprant em dose única ou diária durante 28 dias. Em cães, os efeitos adversos mais relatados foram anorexia, diarreia e vômito (SARTINI; GIORGI, 2021).

Embora a porcentagem da ligação do grapiprant as proteínas plasmáticas não ter sido determinada em gatos, sabe-se que, em cães, o fármaco se liga às albuminas séricas em 94% a 95%. O metabolismo ocorre principalmente por N-desaminação e N-oxidação, enquanto a eliminação ocorre predominantemente pelas fezes (GALLIPRANT INN,)

Estudos farmacocinéticos sobre o grapiprant foram realizados em outras espécies, incluindo cavalos (COX et al., 2020; KNYCH; SEMINOFF; MCKEMIE, 2018), coelhos (SARTINI; GIORGI, 2021), caprinos (HALLERAN et al., 2021) e suínos (KLEINE et al., 2023).

Atualmente, quatro estudos avaliaram a eficácia analgésica do grapiprant em gatas submetidas à OVH. A administração preemptiva de 2mg/kg de grapiprant com 4mg/kg de carprofeno no período perioperatório. Não houve diferença entre os grupos nas taxas de infusão de remifentanil e propofol, nem nos parâmetros fisiológicos avaliados (GASPAROTTO et al., 2023). No estudo realizado TEIXEIRA et al., (2022), o grapiprant demonstrou eficácia analgésica inferior ao carprofeno no período pós-operatório. Além disso, nenhuma a variação nos valores de hemograma, bioquímica sérica e urinálise foi observada até 24 horas após a administração. Resultados similares foram obtidos por GASPAROTTO, (2022) ao comparar a eficácia do grapiprant com dipirona, administrados isoladamente e em associação. Já os resultados de PISACK et al., (2024), relataram que o efeito analgésico pós-operatório do grapiprant foi comparável com robenacoxib durante 24 horas.

Em cadelas, estudos avaliaram os efeitos do grapiprant e carprofeno na analgesia e inflamação durante a OVH. Ambos os fármacos demonstraram ser eficazes no tratamento da dor aguda. O carprofeno reduziu a concentração de PGE2 no local da ferida, enquanto o grapiprant não alterou a síntese de PGE2, reforçando que atua bloqueando apenas o EP4, sem inibir a produção de prostaglandinas (SOUTHERN et al., 2022). Em outro estudo similar, concluíram que o grapiprant é uma alternativa eficaz ao carprofeno no tratamento da dor aguda, sem ser inferior a ele (ROSS et al., 2023).

3.1.5 Mecanismo gerias do opioides

Os opioides são outra classe de analgésicos amplamente utilizada em gatos para tratamento de condições clínicas ou cirúrgicas que estejam com dor aguda de intensidade moderada a severa. Promovem analgesia eficaz e segura ao ser reversíveis e com mínimos efeitos colaterais (MONTEIRO et al., 2023; STEAGALL et al., 2022).

Os receptores opioides encontra-se amplamente espalhados pelo sistema SNC e periférico (BERRY, 2015). Existem quatro tipos com maior relevância farmacológica, os quais são: mu (μ ou MOP), kappa (κ ou KPO), delta (δ ou DOP) e orfanina nociceptina (ORL, N/OFQ ou NOP) (CLARK, 2022; PAUL et al., 2021). Os fármacos são classificados conforme o grau de afinidade com esses receptores em agonistas puros, agonista parcial, agonista-antagonista e antagonista (MONTEIRO et al., 2023).

Os receptores opioides também fazem parte do grupo de receptores ligados à proteína G (CLARK, 2022; PAUL et al., 2021). Uma vez ativado o receptor opioide atua pré e pós-sináptico na via ascendente assim como na via descendente. No terminal pré-sináptico da fibra aferente primária modula os canais de cálcio, portanto reduz a entrada do íon e consequente a liberação de neurotransmissores como SP e glutamato, resultando na inibição da transmissão do estímulo nociceptivo. Enquanto no terminal pós-sináptica a inibição da projeção do potencial de ação ocorre pela abertura dos canais de potássio que leva a hiperpolarização do neurônio de segundo ordem (LAMONT, 2008; SIMON; STEAGALL, 2017). Na via descendente, os opioides endógenos ou exógenos ativam os receptores opioides localizados na substância cinzenta periaquedutal que bloqueiam a liberação de ácido gamma-aminobutírico, em consequência suprime a atividade do neurônio inibitório descendente que resulta na inibição do processamento nociceptivo no corno dorsal da medula espinhal (LAMONT, 2008).

Os efeitos colaterais mais frequentes dos opioides em gatos são náuseas, salivação, vômitos, disforia, midríase, inapetência e constipação. Outros efeitos estão relacionados com a dose e via de administração. Após a administração de IV rápida de morfina ou meperidina pode existir liberação de histamina, pela via epidural podem causar incontinência ou retenção urinária. A hidromorfona, por exemplo, pode causar hipo ou hipertermia nos gatos. Assim mesmo altas doses de opioides podem levar a depressão respiratória (MONTEIRO et al., 2023; STEAGALL et al., 2022). A depressão respiratória é decorrente da ativação dos MOP dos neurônios especializados na detecção

do dióxido de carbono localizado no trono cerebral, resultando na perda de sensibilidade no centro respiratório. Em gatos, os receptores opioides κ também estão envolvidos neste efeito adverso (CLARK, 2022). A administração de antagonistas reverte qualquer dos efeitos adversos, porém deve considerar-se que a analgesia também é afetada (MONTEIRO et al., 2023).

A tolerância está relacionada com uma regulação negativa dos receptores opioides, enquanto a dependência aos opioides são decorrentes do uso em tratamentos a longo prazo ou por abuso, descritos em humanos e apenas observados em ensaios realizados com animais de laboratório. Em animais de companhia não foram descritas essas consequências, possivelmente devido a que os opioides não são administrados a longo prazo (SIMON; STEAGALL, 2017).

3.1.6 Tapentadol

Tapentadol é o um opioide atípico com dois mecanismos de ação: agonista dos receptores μ -opioide e inibidor da recaptação da noradrenalina ou norepinefrina (DOMÍNGUEZ-OLIVA et al., 2021; GAYNOR; MUIR, 2015). GAYNOR; MUIR, (2015) descreveram o tapentadol como um novo adjuvante alternativo para o tratamento da dor em pequenos animais. Sua afinidade pelo recepto MOP é 50 vezes inferior à da morfina, porém 120 vezes superior à do tramadol (DOMÍNGUEZ-OLIVA et al., 2021). Aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) desde 2008 para uso em humano, o tapentadol um analgésico de ação central indicado para o tratamento da dor moderada a intensa (MOSELE; ALMEIDA; HESS, 2018).

O tapentadol apresenta algumas semelhanças e diferenças em relação ao tramadol. Ambos atuam como agonista dos receptores MOP, mas o tramadol é uma mistura racêmica, cuja ação analgésica secundária se deve inibição da receptação de serotonina (5-5-HT). Já o tapentadol atua predominantemente na recaptação de NA (DOMÍNGUEZ-OLIVA et al., 2021; MOSELE; ALMEIDA; HESS, 2018; RAFFA et al., 2012).

Além disso, em humanos, o tapentadol demonstrou maior tolerância gastrointestinal (náuseas, vômitos, constipação) em comparação com os opioides convencionais. No entanto, tanto tramadol quanto tapentadol tem potencial de dependência (MOSELE; ALMEIDA; HESS, 2018; RAFFA et al., 2012). Além disso, tapentadol é um fármaco regulamentado, classificado como substância controlada da lista II de opioides (RAFFA et al., 2012; SIMON; STEAGALL, 2017).

Estudos indicam que o tapentadol atua tanto no nível espinhal quanto supraespinhal. Sua ação não se restringe apenas na medula espinhal, pois a administração de naloxona (antagonista

opioide) ou atipemazol (antagonista $\alpha 2$ - adrenérgico) reverte quase completamente seus efeitos inibitórios em modelos experimentais em ratos. Isso confirma que seus principais alvos são os receptores μ -opioides espinhais e que a inibição da recaptação de NA pode resultar em uma ativação sinérgica dos receptores $\alpha 2$ -adrenérgicos espinhais (BEE et al., 2011). Essa característica diferencia o tramadol do tramadol, que atua predominantemente na recaptação de 5-HT, enquanto o efeito serotoninérgico do tapentadol é considerado clinicamente irrelevante (DOMÍNGUEZ-OLIVA et al., 2021; GAYNOR; MUIR, 2015).

O tapentadol age como agonista nos receptores μ -opioide no córtex cerebral, substância cinzenta periaquedutal e no corno dorsal da medula espinhal. Sua ação inibitória sobre a recaptação de NA nos neurônios inibitórios descendentes leva acúmulo no SNC, ativando os receptores α -2 adrenérgicos no neurônio de segundo ordem e bloqueando a transmissão do potencial de ação (CHANG; CHOI; KIM, 2016).

LEE et al., (2013) realizaram estudos farmacocinéticos do tapentadol administrados pela via IV, intramuscular (IM) e subcutânea (SC) em gatos. Após administração de 5mg/kg de tapentadol, a meia-vida foi semelhante em todas as vias (2 a 3 horas), e o fármaco permaneceu detectável no plasma por até 8 horas. Em relação a absorção, pela via IM foi rápida (0,25 horas) em comparação com via SC (0,6 horas). A salvação, agitação e respiração ofegante foram reportados como os principais efeitos adversos, sendo de mais marcados pela via IV. Não obstante de que a concentração mínima eficaz ainda não foi determinada em gatos, superou o valor de referência quando comparada com humanos.

Em um estudo mais recente de LAKRITZ et al., (2024) descreveram a farmacocinética do tapentadol via oral (PO) em gatos ($18,8 \pm 1,0$ mg/kg). O tempo de concentração plasmática máxima foi alcançado com 2,3 horas e detectado no plasma até 30 horas após administração. Os principais metabólitos em gatos foram tapentadol-O-sulfato (90,6%), tapentadol-O-glicuronídeo (6,2%) e desmetiltapentadol (0,54%). Os autores não determinaram o efeito analgésico desses metabólitos em gatos. Além disso, a concentração plasmática se manteve acima dos valores estabelecidos para humanos entre 8 e 12 horas. No estudo, foi sugerido que o tapentadol poderia ter absorção significativa pela mucosa oral, pois maiores concentrações plasmáticas foram encontradas em um animal que demorou a engolir os comprimidos, possivelmente devido à permanência prolongada do fármaco em contato com mucosa da bucofaringe.

Estudos farmacocinéticos foram realizados em cães (GIORGI; MEIZLER; MILLS, 2012; HOWARD et al., 2018), coelhos (GIORGI et al., 2013), galinhas, papagaios e tartarugas (DOMÍNGUEZ-OLIVA et al., 2021). A meia-vida do tapentadol em cães que receberam entre 5 a 10mg/kg de tapentadol foi 0,5 -1 hora (DOMÍNGUEZ-OLIVA et al., 2021), sendo inferior ao reportado em gatos (LEE et al., 2013).

Até o momento, não foram realizados estudos de eficácia clínica em gatos. Nesta espécie, apenas foi realizado estudo de nocicepção térmica, onde doses entre 5,7 e 11,4mg/kg aumentaram o limiar por 2 horas, sendo comparável a uma dose de 0,02mg/kg de buprenorfina. Além disso, foi relatado a salivação como principal evento adverso após administração do tapentadol e foi associado a palatabilidade (DOODNAUGHT; EVANGELISTA; STEAGALL, 2017). De fato, em humanos foi relatado o sabor extremamente amargo (SHARMA; SONI, 2018), e uma característica dos gatos é que o paladar é muito sensível a compostos amargos (LEI et al., 2015). No entanto, em medicina veterinária existem poucos estudos clínicos do uso de tapentadol. Em coelhos submetidos à orquiectomia, o protocolo de tapentadol e sevoflurano demonstrou ser eficaz no controle da dor (GIORGI et al., 2013). Em cães da raça beagle, o tapentadol proporcionou antinocicepção potente no modelo experimental de movimento de cauda, enquanto que o tramadol não provocou o mesmo nível antinocicepção (KÖGEL; TERLINDEN; SCHNEIDER, 2014). Em cães com dor ortopédica, a eficácia analgésica foi avaliada por meio de escores subjetivos de claudicação, quatro horas após a administração oral de 30mg/kg/PO de tapentadol. Houve redução da pontuação u dos escores, no entanto, não efeitos na marcha dos animais (KIEVES et al., 2020). Em cavalos com osteoartrite, foi comparada a eficácia analgésica e pode-se verificar uma redução na claudicação com a administração de 0,5mg/kg de tapentadol durante tratamento de quatro semanas. Ademais, não reportaram efeitos adversos nem alterações nos parâmetros fisiológicos (COSTA et al., 2024).

Estudos pré-clínicos realizados em roedores indicaram que a associação do tapentadol com NSAIDs produziu interação sinérgica na atividade antinociceptiva. Esses estudos foram realizados com a associação do tapentadol com cetorolaco em modelo de dor visceral (ZAPATA-MORALES et al., 2016) e dor trigeminal (BARRERAS-ESPINOZA et al., 2017). Resultados similares foram observados quando associado ao diclofenaco (ZAPATA-MORALES et al., 2018), no entanto, com lesão na mucosa gástrica.

4. ARTIGO CIENTÍFICO

Para este artigo foram seguidas as normas do Periódico *Animals* ao qual o manuscrito será submetido.

Eficácia da associação de Grapiprant e Tapentadol na analgesia em gatas submetidas à ovariectomia eletiva

RESUMO

Este estudo avaliou o efeito analgésico do grapiprant e tapentadol no controle da dor pós-operatória de gatas submetidas à ovariectomia, utilizando escalas multidimensionais. Foram selecionadas 60 gatas saudáveis, distribuídas aleatoriamente em quatro grupos: Controle: (CON; n=15); Grapiprant (GRA; n=15); Tapentadol (TAP; n=15) e Grapiprant-Tapentadol (GT; n=15). Os animais do grupo CON receberam placebo, enquanto os grupos GRA, TAP e GT receberam, respectivamente, grapiprant (4mg/kg), tapentadol (5mg/kg) e a associação de ambos (grapiprant 4mg/kg + tapentadol 5mg/kg). A medicação foi administrada em capsulas de gelatina uma hora antes do procedimento cirúrgico. Todos os grupos foram submetidos o mesmo protocolo de anestesia e à mesma técnica cirúrgica, realizada pelo mesmo cirurgião. Durante o transoperatório, os parâmetros fisiológicos foram monitorados, e a dor pós-operatória foi avaliada até 6 horas após a extubação, utilizando a Escala Unesp-Botucatu para avaliar dor em gatos e a Feline Grimace Scale (FGS), aplicadas por dois avaliadores cegos ao tratamento. Não foram observadas diferenças significativas nos parâmetros fisiológicos durante o transoperatório entre os grupos. No pós-operatório, os escores da dor avaliados pela FGS foram significativamente menores no grupo GT, que apresentou menor necessidade de analgesia de resgate nas primeiras 3 horas. Portanto, A administração pré-operatória da associação de grapiprant e tapentadol promoveu analgesia eficaz por até 3 horas no pós-operatório, sem comprometer a estabilidade fisiológica transoperatória. Esses achados sugerem que essa combinação pode representar uma alternativa segura e eficaz para o manejo multimodal da dor em gatas submetidas à ovariectomia.

Palavras chaves: felino, dor aguda, piprant, recaptção noradrenalina, prostaglandina E2

Efficacy of the combination of Grapiprant and Tapentadol for analgesia in cats undergoing elective ovariohysterectomy

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the analgesic effect of grapiprant and tapentadol on postoperative pain control in cats undergoing ovariohysterectomy, using multidimensional scales. Sixty healthy female cats were selected and randomly assigned to four groups: Control (CON; n=15); Grapiprant (GRA; n=15); Tapentadol (TAP; n=15) and Grapiprant-Tapentadol (GT; n=15). The animals in the CON group received placebo, in the GRA grapiprant 4mg/kg, in the TAP tapentadol 5mg/kg and in the GT an association of 4mg/kg Grapiprant together with 5mg/kg tapentadol. In all cases, the medication was administered in gelatin capsules one hour before the start of surgery. All groups received the same anesthesia protocol and surgical technique, performed by the same surgeon. Physiological parameters were monitored during the trans-surgery period. Post-surgically, pain was assessed up to 6 hours after extubation using the short form of the Unesp-Botucatu Scale for assessing pain in cats and the Feline Grimace Scale (FGS) by two assessors blind to the treatment. There were no differences between the treatments in the physiological parameters during trans-surgery. The FGS pain scores in WG showed significant differences as well as a lower need for rescue analgesia up to 3 hours postoperatively and the correlation between scales was strong.

Key words: feline, acute pain; piprant; noradrenaline re-uptake inhibition, opioid; PGE2

4.1 INTRODUÇÃO

A ovariectomia (OVH) eletiva é um dos procedimentos cirúrgicos mais realizados em gatas, sendo amplamente indicada para controle populacional e eliminação do comportamento reprodutivo (RODRIGUES et al., 2022; ROMAGNOLI et al., 2024). Assim, como em outros procedimentos cirúrgicos, o manejo adequado da dor pós-operatória é para eliminar desconforto e promover o bem-estar.

A analgesia multimodal, combinando anti-inflamatório não esteroide (NSAIDs) e opioides, é uma das abordagens mais utilizadas para o controle da dor aguda de origem inflamatória e visceral em felinos (STEAGALL et al., 2022). No entanto, a escolha de fármacos para essa espécie exige cautela, devido às particularidades metabólicas dos gatos, que influenciam tanto a eficácia quanto o perfil de segurança dos medicamentos.

Atualmente, o meloxicam e tramadol são os principais medicamentos empregados para o manejo da dor em felinos, conforme evidenciado por estudos baseados em questionários realizados na América do Sul (LORENA et al., 2014; MORALES-VALLECILLA et al., 2019). No tanto, estes fármacos podem desencadear efeitos adversos devido à capacidade limitada dos gatos de metabolizar certas substâncias, o que compromete a segurança e previsibilidade da analgesia (COURT, 2013; LAUTZ et al., 2021).

Novas alternativas analgésicas vêm sendo investigadas para minimizar esses desafios. O grapiprant é um NSAIDs que pertence à família piroglicazina aprovada para o tratamento de osteoartrite em cães (RAUSCH-DERRA et al., 2016). Diferente dos NSAIDs convencionais, o grapiprant atua como um potente antagonista específico do receptor de prostaglandina 4 (EP4), mecanismo que permite o bloqueio da dor inflamatória sem interferir na produção de eicosanóides essenciais para funções homeostáticas, reduzindo assim, a incidência de efeitos adversos (RAUSCH-DERRA et al., 2016; SARTINI; GIORGI, 2021). Estudos preliminares indicam que a administração oral de grapiprant em gatos demonstrou ser segura e que pode ser viável (RAUSCH-DERRA; RHODES, 2016) aos NSAIDs convencionais no controle da dor pós-operatória em cadelas (ROSS et al., 2023) e gatas (PISACK et al., 2024) submetidas a OVH.

O tapentadol, por sua vez, é um opioide sintético que apresenta um duplo mecanismo de ação, atuando como agonista do receptor μ -opioide e inibição da recaptação de noradrenalina (NA), modulando as vias descendentes da dor. Embora tenha uma ação agonista similar ao tramadol, o tapentadol possui uma potência 120 vezes mais potente que o tramadol e 50 vezes menor a morfina

(DOMÍNGUEZ-OLIVA et al., 2021; DOODNAUGHT; EVANGELISTA; STEAGALL, 2017). Em gatos, uma dose de 11,4mg/kg demonstrou eficácia comparável à buprenorfina (0,02mg/kg) (DOODNAUGHT; EVANGELISTA; STEAGALL, 2017). Em humanos, o tapentadol é amplamente utilizado para o tratamento da dor aguda e crônica, tanto em formulação de liberação imediata quanto prolongada (MOSELE; ALMEIDA; HESS, 2018).

Apesar das evidências promissoras sobre o grapiprant e o tapentadol, ainda há uma lacuna na literatura quanto à avaliação da eficácia e segurança desses fármacos, isolados ou combinados, no manejo da dor pós-operatória em gatas submetidas à OVH eletiva. Além disso, pouco se sabe sobre a influência nos parâmetros fisiológicos durante o transcirúrgico e os possíveis efeitos adversos associados ao seu uso nessa espécie.

Este estudo teve como objetivo avaliar a analgesia pós-operatória da associação de grapiprant e tapentadol, em gatas submetidas à OVH eletiva, por meio de escalas multidimensionais validadas, bem como investigar sua influência nos parâmetros fisiológicos durante o transcirúrgico e a ocorrência de efeitos adversos.

4.2 MATERIAIS E MÉTODOS

4.2.1 Animais e Considerações Éticas

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade Estadual de Santa Cruz (CEUA-UESC) (número do protocolo: 004/17) e foi conduzido de acordo com os Princípios Éticos da Experimentação Animal.

Foram selecionadas sessenta gatas sem raça definida, consideradas doces, com idade entre 6 e 48 meses e peso entre 2,5 e 3,3 kg, para serem submetidas à OVH eletiva no Hospital Veterinário da UESC. O delineamento experimental foi previamente explicado aos tutores dos animais e a inclusão no estudo foi condicionado a assinatura de consentimento informado. Antes da cirurgia, todas as gatas foram submetidas a exame clínico, hemograma e ultrassonografia abdominal para descartar suspeita de gestação. Apenas animais clinicamente saudáveis, com parâmetros clínicos e laboratoriais dentro da normalidade que não estivessem prenhes foram incluídos no estudo.

Os animais foram admitidos 24 horas antes do procedimento cirúrgico para sua aclimação no ambiente e aos avaliadores responsáveis pelo estudo. As gatas foram mantidas em gaiolas individuais dentro de um ambiente enriquecido e adaptado para a espécie, segundo as práticas cat

friendly (TAYLOR et al., 2022). Os animais receberam ração habitual fornecida pelos tutores e água ad libitum, e o jejum alimentar foi instituído 10 horas antes da cirurgia.

4.2.2 Grupos Experimentais e Protocolo Anestésico-Cirúrgico

As gatas foram distribuídas de maneira aleatória antes do início do experimento em quatro grupos: CON (controle, placebo, n=15), GRA (Grapiprant 4mg/kg, n=15), TAP (Tapentadol 5mg/kg, n=15) e GT (Grapiprant 4mg/kg e Tapentadol 5mg/kg, n=15). Os fármacos foram via oral, duas horas antes do início do procedimento cirúrgico.

Todos os grupos receberam medicação pré-anestésica (MPA) por via intramuscular (IM) com acepromazina (Acepromazin, Syntec, Brasil) diluída em solução de cloreto de sódio (NaCl) 0,9%, na dose de 0,05mg/kg (diluição de 0,2 ml de acepromazina em 0,8ml de NaCl 0,9%). Após 20 minutos de MPA, a veia cefálica antebraquial foi cateterizada e iniciou-se fluidoterapia com solução de Ringer com Lactato (5ml/kg/h) até o término do procedimento cirúrgico. Como antibioticoprofilaxia intravenosa (IV), foi administrada cefalotina sódica (30mg/kg/IV) em dose única.

Cinco minutos antes da indução anestésica, foi iniciada a infusão contínua de remifentanil (20µg/kg/h IV). A indução foi realizada com propofol (1mg/kg/h IV) até obtenção da intubação orotraqueal. A anestesia foi mantida utilizando anestesia total intravenosa (TIVA) com infusão contínua de propofol (0,5mg/kg/min) e remifentanil (20µg/kg/min). Durante o procedimento, os animais receberam oxigênio ($FiO_2=0,6$) em sistema aberto (circuito Baraka) e permaneceram sobre colchão térmico.

Durante o transcirúrgico, a infusão do propofol foi ajustada em incrementos de 0,1mg/kg/min conforme variações de 20% na frequência cardíaca e/ou pressão arterial. Nos casos em que o estímulo nociceptivo excedesse 20%, da linha base, um bolus de remifentanil (1,5µg/kg/IV), foi administrado como resgate analgésico.

A OVH foi realizada pelo mesmo cirurgião em todos os procedimentos, por meio de uma incisão mediana ventral de aproximadamente 5 cm para acesso aos cornos uterinos. As ligaduras dos pedículos ovarianos, parede abdominal e tecido subcutâneo foi utilizado fio de Poliglactina 910 (2-0), enquanto a sutura de pele foi realizada com Mononylon (3-0) em padrão simples separado.

4.2.3. Avaliação da sedação

A sedação foi avaliada utilizando a Escala Multiparamétrica de Sedação Felina Adaptada de RUTHERFORD et al., 2022 em seis momentos: basal (antes da administração do medicamento experimental), antes do cateterismo IV (S1), e às 0.5 (S2), 1 (S2), 2 (S3), 4 (S4) e 6 horas após a extubação (S5) (apresentados na **Tabela Suplementar S1**).

4.2.4. Avaliação intraoperatória de parâmetros fisiológicos

As gatas foram monitoradas utilizando um monitor multiparâmetro (LifeWindow LW9x Digicare) registrando os seguintes parâmetros: frequência cardíaca (HR); frequência respiratória (RR); saturação da oxi-hemoglobina (SatO2); pressão parcial de dióxido de carbono no final da expiração (ETCO2); temperatura corporal por meio de termômetro esofágico, pressão arterial sistólica (SAP), pressão arterial diastólica (DAP) e pressão arterial média (MAP) pelo método indireto no membro anterior esquerdo. As variáveis foram registradas nos seguintes momentos: antes do início do procedimento cirúrgico (M0); após incisão da linha alba (M1); após ligadura do primeiro pedículo (M2); após ligadura do segundo pedículo (M3); após ligadura do coto uterino (M4) e no final da dermorráfia (M5).

4.2.5. Avaliação da dor

A dor foi avaliada por dois avaliadores treinados e cegos ao tratamento utilizando a Escala Multidimensional Composta de Dor UNESP-Botucatu para gatos em sua versão formulário curto (UFESP-SF) (LUNA et al., 2022) e a Feline Grimace Scale (FGS) (EVANGELISTA et al., 2019). As avaliações ocorreram nos seguintes momentos: basal, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h e 6 h após extubação.

4.2.6. Analgesia de resgate

Os animais que apresentaram escores de dor $\geq 4/12$ UFESP-SF ou $\geq 4/10$ na FGS receberam buprenorfina 2µg/kg (Beniv; Ourifino, Brasil) com possível repetição a cada 6 horas em dose reduzida (10µg/kg).

4.2.7. Terapia pós-cirúrgica

Ao finalizar o período de avaliação da dor, todos os animais receberam dipirona sódica 15 mg/kg IM (Dipirona 50%, dipirona sódica, 500 mg/mL, Ibasa, Brasil) e meloxicam 0,2 mg/kg SC (0,2% Maxicam; Ourofino, Brasil). As gatas receberam alta 8 horas após a cirurgia, embora pudessem ser retirados em qualquer momento durante o estudo e foram devolvidos aos seus

respectivos tutores com a devida prescrição para tratamento analgésico a ser realizado com 0,1 mg/kg de meloxicam por via oral a cada 24 h por 4 dias e cuidados pós-operatórios.

4.2.8. *Análise Estatística*

O tamanho da amostra foi determinado com a função de potência para análise de variância segundo PARK et al., (2023), para 4 grupos (k); $\alpha=0,05$; potência ($\beta=0,8$) e tamanho de efeito ($f=0,5$). O cálculo revelou que uma amostra de 12 indivíduos em cada grupo seria adequada para identificar diferenças significativas. No entanto, foram adicionadas 3 gatas extras a cada tratamento, calculada a partir de uma taxa de abandono de 20% (PARK et al., 2023). O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para testar a distribuição normal. ANOVA para medidas repetidas seguido de teste de Tuckey paramétricas (HR, SAP, MAP, EtCO₂ e temperatura) entre grupos foram testadas com teste de Kruskal-Wallis e teste de Friedman com post hoc de Dunn Para os dados não paramétricos (RR, DAP, SatO₂). A correlação entre os avaliadores da dor foi empregada na correlação de rango de Spermann. Os escores da dor foram analisados pelo teste Kruskal-Wallis, todos os escores da dor antes e após o primeiro resgate foram incluídos na nesta análise. Além disso, foi realizada a curva de sobrevivência Kaplan-Meier para resgate tanto no período trans cirúrgico como no pós-operatório e Log rank comparar o tempo entre grupos. O requerimento de analgesia de resgate suplementaria entre os grupos foi analisada usando o teste χ^2 . Para todas as análises, um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo. Todas as análises foram realizadas no Software RStudio,

4.3 RESULTADOS

Nove gatas foram retiradas do experimento devido a mudanças no comportamento que impossibilitou o manejo sem estresse apesar de serem dóceis na seleção. Dessa forma, 51 animais finalizaram o estudo. Não houve diferenças significativa entre os grupos em relação ao peso e idade das gatas (Tabela 1).

Após a administração da medicação, não foram observados efeitos adversos como salivação, midríase ou vômito. No entanto, após a MPA, duas gatas do grupo TAP e uma no grupo GT apresentaram midríase. Durante a indução com propofol, uma gata do grupo TAP e outra do grupo GT apresentaram excitação.

Tabela 1. Peso corporal e idade das gatas submetidas a ovariectomia eletiva.

Variáveis	CON (n=11)	GRA (n=13)	TAP (n=14)	GT (n=13)	p-valor
Peso (kg)	2,9 ± 0,2	3,0 ± 0,1	3,0 ± 0,2	2,7 ± 0,1	0,4189
Idade (meses)	14,7 (6-36)	15,3 (8-25)	17,3 (6-45)	11,7 (6-20)	0,3995

Valores demonstrados em média ± erro padrão para a variável peso. A idade é expressa em média, mínimo e máximo entre aspas. CON: Grupo controle; GRA: Grupo Grapiprant; TAP: Grupo Tapentadol e GT: Grupo Grapiprant e Tapentadol

4.3.1. Sedação

Os grupos GRA e GT apresentaram escore de sedação significativamente maiores 0,5 h após a extubação em comparação aos demais grupos. No entanto, nos outros grupos avaliados não houve diferença significativa entre os tratamentos (Tabela 2).

Tabela 2. Mediana, percentil 25 e percentil 75 dos scores de sedação das gatas submetidas a OVH eletiva.

Grupo	Momentos					
	Basal	S1	S2	S3	S4	S5
COM	0 (0 -0)	3 (2 -4)	4 (3 -9) ^a	3 (1 -3)	0 (0 -0)	0 (0 -0)
GRA	0 (0 -0)	4 (4 -5)	7 (5 -8) ^{ab}	3 (2 -4)	0 (0 -1)	0 (0 -0)
TAP	0 (0 -0)	4 (3 -5)	5 (4 -6) ^a	4 (3 -4)	0 (0 -0)	0 (0 -0)
GT	0 (0 -0)	4 (3 -5)	4 (3 -5) ^{ac}	3 (2 -4)	0 (0 -0)	0 (0 -0)

As letras indicam diferença entre os grupos GRA e GT (p= 0,0181). Escala multidimensional de sedação felina adaptada de Rutherford et al 2022. Nenhuma 0 (0 to 2); leve 4 (3 to 6); moderada 6 (7 to 9) e profunda 12 (10 to 12). Momentos de avaliação: Baseline: antes da MPA; S1: antes do cateterismo IV; S2: 0,5 h após extubação; S3: 1 h após extubação; S4: 3 h após extubação e S5: 6 h após extubação.

4.3.2 Tempo cirúrgico e requerimento de propofol

O requerimento de propofol para a indução foi significativamente maior no grupo GRA em comparação com os grupos CON e GT. Entretanto, não houve diferença significativa entre CON, TAP e GT.

Durante o período transcirúrgico a quantidade de mg totais de propofol utilizada foi semelhante entre os grupos. O tempo de extubação foi significativamente mais longo no GT em comparação aos grupos CON e GRA. Já o grupo GRA apresentou o menor tempo de extubação, embora sem diferença estatística em relação aos grupos CON e TAP (Tabela 3).

Tabela 3. Valores demonstrados em média e erro padrão do tempo de anestesia, tempo de cirurgia e tempo de extubação das gatas submetidas a ovariectomia eletiva.

Variáveis	CON	GRA	TAP	GT	p-valor
Propofol indução (mg/kg)	4,57 ± 0,29 ^a	7,74±0,58 ^b	6,0 ± 0,55 ^{ab}	4,82 ± 0,38 ^a	0,0001
Propofol transcirúrgico (mg)	44,1 ± 5,2	46,61±3,0	51,1 ± 6,3	46,1 ± 3,8	0,7826
Propofol total (mg)	58,8 ± 5,5	68,0 ± 3,9	67,4 ± 6,6	57,6 ± 4,0	0,3051
Tempo anestesia (min)	39,1 ± 2,4	45,8 ± 2,9	43,5 ± 2,3	41,3 ± 1,5	0,2683
Tempo cirúrgico (min)	27,6 ± 2,2	32,0 ± 2,8	32,3 ± 2,7	28,5 ± 1,6	0,4908
Tempo extubação (min)	9,7 ± 1,1 ^a	8,9±1,5 ^{ab}	13 ± 1,7 ^{abc}	20,1 ± 2,8 ^c	0,001

As letras indicam diferença entre os grupos ($p < 0,05$). CON: Grupo controle; GRA: Grupo Grapiprant; TAP: Grupo Tapentadol e GT: Grupo Grapiprant e Tapentadol.

4.3.3. Parâmetros fisiológicos

A comparação entre os grupos não revelou diferenças estatisticamente significativas nos parâmetros fisiológicos monitorados (HR, SAP, DAP, MAP, RR, SatO₂, EtCO₂ e temperatura). No entanto, houve variação dentro dos grupos, com aumento dos parâmetros durante os momentos de maior estímulo nociceptivo (M2, M3 e M4) em relação ao valor basal (M0) (Tabela 4).

Tabela 4. Valores médios e erros padrão dos parâmetros fisiológicos monitorados durante o transcirúrgico.

Variáveis	Grupos	Momentos					
		M0	M1	M2	M3	M4	M5
HR (bpm)	COM	133,3 ± 6,0	132,5 ± 7,7	179,0 ± 8,0*	184,5 ± 6,9*	185,1 ± 6,9*	170,0 ± 6,2*
	GRA	127,8 ± 8,0	128,5 ± 8,1	162,9 ± 9,8*	178,8 ± 9,5*	174,2 ± 8,1*	156,7 ± 8,3*
	TAP	142,6 ± 7,0	135,4 ± 6,7	174,7 ± 9,0*	187,3 ± 7,6*	180,6 ± 7,0*	167,1 ± 5,5*
	GT	124,6 ± 2,3	133,7 ± 5,1	184,5 ± 7,6*	197,3 ± 6,8*	196,7 ± 5,9*	168,5 ± 8,3
SAP (mmHg)	COM	93,6 ± 5,2	94,0 ± 3,0	128,8 ± 8,3*	126,5 ± 7,2*	124,4 ± 4,0*	113,5 ± 4,3*
	GRA	86,8 ± 5,1	99,1 ± 6,4*	132,0 ± 5,3*	133,5 ± 5,5*	128,3 ± 5,9*	113,2 ± 3,8*
	TAP	101,0 ± 5,1	103,5 ± 5,8	146,5 ± 11,6*	150,5 ± 9,0*	139,3 ± 7,4*	119,6 ± 5,3
	GT	95,2 ± 5,8	91,7 ± 4,2	133,1 ± 7,3*	148,6 ± 7,1*	131,5 ± 7,6*	111,5 ± 3,7
DAP (mmHg)	COM	59,0 ± 7,0	51,2 ± 1,8	87,2 ± 7,4*	80,6 ± 6,3	69,6 ± 3,4	65,5 ± 3,9
	GRA	57,8 ± 5,9	62,7 ± 7,8	86,6 ± 6,3*	89,9 ± 5,0*	79,7 ± 4,8*	68,3 ± 3,9
	TAP	65,3 ± 6,4	59,5 ± 5,6	100,0 ± 11,4*	97,6 ± 9,3	86,6 ± 7,3	71,5 ± 6,4
	GT	62,9 ± 6,6	54,0 ± 5,1	86,1 ± 6,6	97,9 ± 97,9*	83,5 ± 7,0	70,8 ± 4,5
MAP (mmHg)	COM	70,8 ± 6,1	65,4 ± 3,2	101,1 ± 7,6*	94,6 ± 7,0*	87,9 ± 3,4	81,1 ± 4,0
	GRA	68,2 ± 5,6	71,2 ± 6,9	100,2 ± 6,2*	105,2 ± 4,9*	95,8 ± 4,8*	83,3 ± 3,8
	TAP	77,2 ± 5,9	74,0 ± 5,6	115,3 ± 11,3	115,2 ± 9,1*	104,1 ± 7,2	87,7 ± 5,8
	GT	73,6 ± 6,0	66,4 ± 4,7	103,3 ± 6,7*	115,2 ± 6,0*	99,7 ± 6,9*	84,4 ± 4,0

Frequência cardíaca (HR), pressão arterial sistólica (SAP), pressão arterial diastólica (DAP) e pressão arterial média (MAP). * Indica diferenças dentro do grupo com respeito a M0 ($p < 0,05$).

Tabela 4. Continuação. Valores médios e erros padrão dos parâmetros fisiológicos monitorados durante o transcirúrgico.

Variáveis	Grupos	Momentos					
		M0	M1	M2	M3	M4	M5
RR (mpm)	CON	21,6 ± 1,6	16,7 ± 1,8*	17,5 ± 2,0*	14,8 ± 1,6*	13,2 ± 1,3*	14,9 ± 1,2*
	GRA	22,7 ± 2,0	18,1 ± 1,8*	20,2 ± 1,7	18,6 ± 1,8	17,5 ± 1,6	17,4 ± 1,0
	TAP	17,9 ± 1,9	16,9 ± 1,9	18,0 ± 2,9	17,1 ± 2,5	15,3 ± 1,6	15,4 ± 1,4
	GT	24,6 ± 2,3	20,5 ± 2,3*	19,9 ± 2,1*	19,5 ± 2,5*	17,3 ± 2,2*	15,9 ± 1,5*
SatO2	CON	98,2 ± 0,8	98,7 ± 0,4	97,8 ± 0,5	97,9 ± 0,4	97,6 ± 0,3	97,7 ± 0,4
	GRA	95,8 ± 1,1	97,5 ± 0,4	98,2 ± 0,4	97,8 ± 0,4	97,9 ± 0,3	97,8 ± 0,3
	TAP	98,9 ± 0,3	98,7 ± 0,4	98,1 ± 0,7	98,4 ± 0,6	97,9 ± 0,7	97,6 ± 0,7
	GT	98,6 ± 0,6	98,3 ± 0,5	97,8 ± 0,4	97,5 ± 0,4	97,4 ± 0,4*	97,8 ± 0,4
ETCO2	CON	33,6 ± 1,3	38,6 ± 2,6	39,1 ± 2,4	40,0 ± 2,2*	43,4 ± 2,2*	45,7 ± 2,4*
	GRA	35,0 ± 1,3	39,8 ± 1,3*	40,7 ± 1,7*	40,5 ± 1,3*	41,6 ± 2,2*	41,4 ± 1,9*
	TAP	35,9 ± 1,4	40,2 ± 1,9*	41,8 ± 1,9*	41,0 ± 1,3*	40,4 ± 1,2	41,7 ± 1,3*
	GT	32,8 ± 1,1	38,3 ± 1,6*	40,9 ± 1,7*	41,4 ± 1,6*	42,5 ± 2,0*	40,6 ± 2,1*
Temperatura (°C)	CON	37,9 ± 0,2	37,6 ± 0,2*	37,4 ± 0,3*	37,3 ± 0,3*	37,2 ± 0,3*	37,2 ± 0,3*
	GRA	38,0 ± 0,2	37,6 ± 0,1	37,4 ± 0,1*	37,2 ± 0,2*	37,1 ± 0,2*	37,0 ± 0,2*
	TAP	37,8 ± 0,1	37,4 ± 0,2	37,2 ± 0,2*	36,9 ± 0,3*	36,9 ± 0,3*	36,8 ± 0,3*
	GT	38,0 ± 0,2	37,7 ± 0,1*	37,3 ± 0,2*	37,2 ± 0,2*	37,1 ± 0,2*	36,9 ± 0,2*

Frequência respiratória (RR), Saturação periférica de oxigênio (SatO2), Fração expirada de dióxido de carbono (EtCO2) e Temperatura (°C). As letras maiúsculas indicam diferenças entre grupo, enquanto as letras minúsculas indicam diferenças dentro do grupo com respeito a M0 (p<0,05).

4.3.4 Requerimentos de resgate analgésico transcirúrgico

A necessidade de resgate intraoperatório não apresentou diferença entre os grupos ($p=0,1516$) (Figura 1).

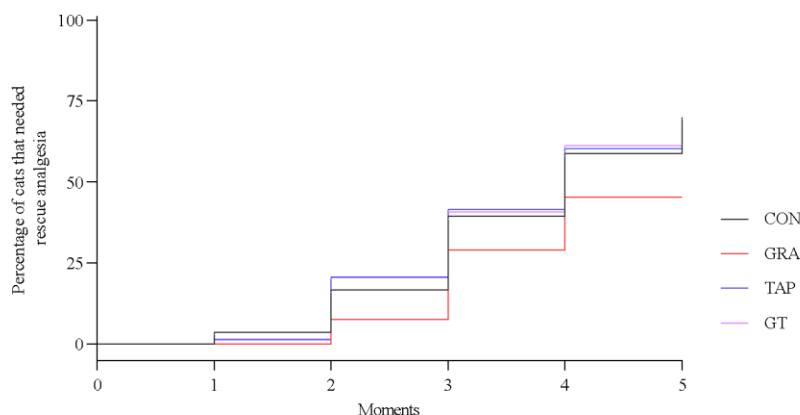


Figura 1. Análise de sobrevivência (curva de Kaplan Meyer) para o resgate transoperatório em gatas submetidas a ovariectomia eletiva. Momentos de avaliação: Antes do início da incisão (0); após incisão linha alba (1); ligadura do primeiro pedículo ovariano (2); ligadura do segundo pedículo ovariano (3); ligadura do coto uterina (4); dermorrafia (5).

4.3.5. Avaliação da dor pós-operatória

A correlação de Spearman indicou uma forte associação entre os scores atribuídos pelos avaliadores tanto para a FGS ($r=0,882$ $p<0,0001$) quanto para a UFESP-SF ($r=0,878$ $p<0,0001$). Assim para análises da dor no pós-operatório, foi utilizada a média dos escores atribuídos pelos avaliadores. Além disso, a correlação média das escalas FGS e UFESP-SF também foi forte ($r=0,7081$ $p<0,0001$) (Figura 2).

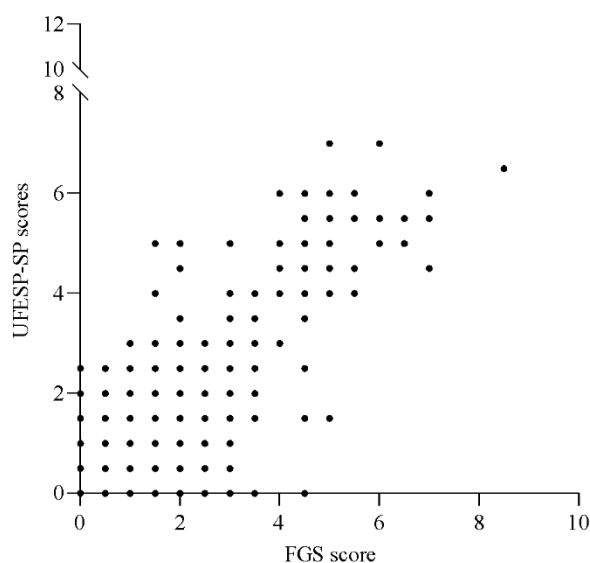


Figura 2. Correlação entre os escores médios da UFESP-SF e FGS das gatas submetidas a OVH eletiva em sete tempos de avaliação *resultou* em um total de 357 observações.

Os escores de dor foram mais elevados no grupo CON entre 1 h e 2 h após extubação. Às 3 h, o grupo GT apresentou um escore de dor significativamente maior que o grupo CON ($p=0,0363$). Nos demais momentos de avaliação, não houve diferença significativa entre os grupos (Figura 3).

Os escores da dor medidos pela escala UFESP-SF sugeriram o mesmo padrão observado na FGS nas primeiras duas horas após a extubação. No entanto, não houve diferença significativa entre grupos em nenhum dos momentos de avaliação (Figura 4).

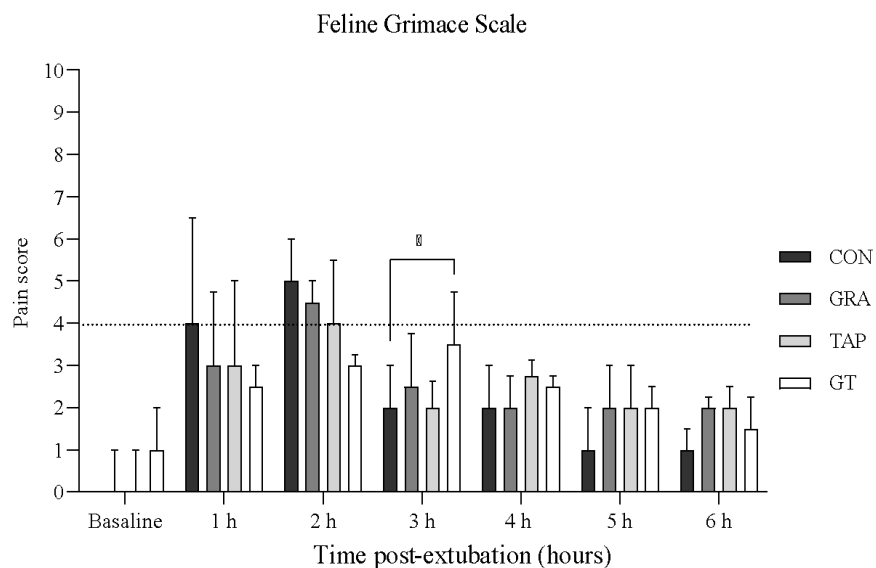


Figura 3. Mediana e intervalo interquartílico dos escores da FGS. * Indica diferença significativa ($p=0,0363$).

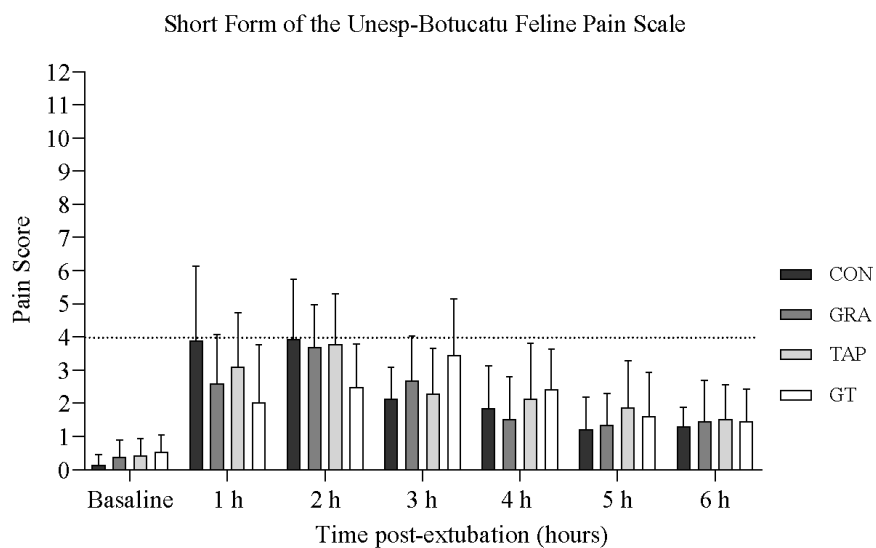


Figura 4. Mediana e rango interquartílico dos escores da UFESP-SF.

4.3.6. Resgate analgésico

A análise de sobrevivência de Kaplan Meyer revelou diferença entre grupos em relação ao tempo até a primeira aplicação de resgate analgésico no pós-operatório ($p= 0,0110$). A mediana do tempo para o primeiro resgate analgésico foi de: 1 h para CON, 2 h para GRA e TAP, e 3 h no GT. O grupo GT diferiu significativamente do grupo CON ($p=0,0007$) e do grupo GRA ($p= 0,0058$),

reforçando que a associação de grapiprant e tapentadol proporcionou analgesia mais duradora, permitindo maior conforto pós-operatório sem necessidade precoce de resgate analgésico.

Apenas uma gata do grupo TAP não necessitou de buprenorfina as 6 h de avaliação. Por outro lado, todos os animais dos demais grupos precisaram de resgate analgésico em diferentes momentos (Tabela 5). Além disso, três gatas dos grupos CON e TAP, e duas do grupo GRA necessitaram de resgate analgésico suplementar, sem diferença significativa entre os grupos ($p=0,2610$).

Tabela 5. Número de gatas e porcentagem (entre aspas) do momento no qual receberam o primer resgate analgésico nas primeiras 6 horas após a extubação.

Grupos	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	Total
CON	6 (55)	5 (45)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	11/11 (100)
GRA	5 (39)	6 (46)	2 (16)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	13/13 (100)
TAP	5 (36)	6 (43)	1 (7)	1 (7)	0 (0)	0 (0)	13/14 (93)
GT	2 (15)	2 (15)	6 (46)	2 (15)	1 (8)	0 (0)	13/13 (100)

4.4 DISCUSSÃO

Este estudo é pioneiro na investigação da associação de grapiprant e tapentadol para analgesia em felinos, sendo o primeiro ensaio clínico randomizado, cego e controlado a avaliar sua eficácia no manejo da dor pós-operatória. A ausência de estudos prévios sobre essa combinação reforça a relevância dos nossos achados e evidencia a necessidade de desenvolver novas abordagens multimodais para o controle da dor nesta espécie.

Os resultados desse estudo demonstraram que a associação entre grapiprant e tapentadol (GT) proporcionou analgesia até 3 h no período do pós-operatório, sendo superior a administração do grapiprant ou tapentadol. Esse achado indica um potencial benefício da analgesia multimodal na redução da necessidade de resgate analgésico precoce, um aspecto fundamental para otimizar o manejo da dor pós-operatória em felinos.

Em um modelo de dor visceral em camundongos, a administração conjunta de tapentadol e cetorolaco resultou em um sinergismo antinociceptivo, possivelmente devido à convergência em alguma uma via comum de segundo mensageiro, uma vez que os fármacos agem em receptores distintos, e dessa maneira, potencializam a resposta analgésica (ZAPATA-MORALES et al., 2016).

De maneira semelhante, em um modelo de dor orofacial induzida por formalina em camundongos, essa interação sinérgica foi associada à ativação dos receptores opioides e à modulação dos canais de K^+ sensíveis ao ATP, reforçando a hipótese de que estratégias de tratamento multimodal podem ser mais eficazes no controle da dor e reduzir os efeitos adversos (BARRERAS-ESPINOZA et al., 2017).

Até o momento, três estudos avaliaram a eficácia analgésica do grapiprant em felinos submetidos à OVH eletiva, comparando-o a carprofeno (TEIXEIRA et al., 2022), dipirona (GASPAROTTO, 2022) e robenacoxib (PISACK et al., 2024). No presente estudo, a analgesia conferida pelo grapiprant foi limitada a 2 h de pós-operatório, um tempo inferior ao relatado nesses estudos anteriores, nos quais a analgesia foi por volta de 3 h após a cirurgia (GASPAROTTO, 2022; TEIXEIRA et al., 2022). Essa discrepância, pode estar relacionada a diferenças metodológicas, incluindo variações de tempo e frequência das avaliações da dor, escalas utilizadas e possíveis variações na farmacocinética do grapiprant. Além disso, a cinética de ação do grapiprant pode ser influenciada pelo tempo necessário para a ativação dos receptores EP4, conforme sugerido por BUDSBERG et al. (2019) e ST-JACQUES e MA (2013). Essa hipótese destaca a necessidade de investigações adicionais para compreender melhor a farmacodinâmica do grapiprant em felinos.

Uma possível explicação para a falta de eficácia precoce do grapiprant pode estar relacionada ao tempo necessário para a síntese e exteriorização dos receptores EP4 na membrana dos terminais nociceptivos (BUDSBERG et al., 2019; ST-JACQUES; MA, 2013; TEIXEIRA et al., 2022). Essa hipótese sugere que o efeito analgésico do grapiprant pode ser retardado em algumas condições, dependendo do tipo de estímulo nociceptivo e do tempo necessário para ativação completa dos receptores-alvo.

Curiosamente, PISACK et al., (2024) relataram que o grapiprant se mostrou um analgésico eficaz, não foi inferior ao robenacoxibe nas primeiras 24 horas do pós-operatório, resultado diferente encontrado neste estudo e nos demais previamente publicados. Resultado similar ao relatado por PISACK et al., (2024), foi observado por ROSS et al., (2023) em cadelas submetidas a OVH.

Até o momento, não existem dados publicados sobre a eficácia analgésica do tapentadol em gatas submetidas à OVH eletiva. Contudo, neste estudo, o tapentadol proporcionou analgesia por até 2 horas no período pós-operatório, um intervalo semelhante ao observado em modelos experimentais de antinocicepção térmica em gatos (DOODNAUGHT; EVANGELISTA;

STEAGALL, 2017). O tapentadol demonstrou eficácia analgésica em coelhos submetidos à orquiectomia, proporcionando bom controle da dor pós-operatória e recuperação rápida (GIORGI et al., 2013). Em cães da raça Beagle, a administração do tapentadol induziu um efeito antinociceptivo dependente da dose (KÖGEL; TERLINDEN; SCHNEIDER, 2014). No entanto, um estudo avaliando sua eficácia analgésica em cães submetidos à cirurgia do ligamento cruzado relatou que uma única dose oral de tapentadol (30 mg/kg) não resultou em melhorias significativas nos escores de marcha pós-operatória (KIEVES et al., 2020). Nesse cenário, o presente estudo fornece dados inéditos sobre a eficácia do tapentadol na espécie, e esses achados abrem caminho abrem caminho para novas pesquisas sobre sua farmacocinética e protocolos a diferentes doses, especialmente considerando seu mecanismo duplo de ação e possível sinergia com outros fármacos.

O intervalo de avaliação da dor a cada hora foi baseado na presença do grupo controle (CON) e das evidências prévias indicando que as primeiras seis horas pós-cirúrgicas são as mais críticas, devido à maior necessidade de analgesia de resgate (STEAGALL; MONTEIRO, 2019). De fato, neste estudo, 23% das gatas do grupo GT e 7% das gatas dos grupo TAP respectivamente, não necessitam de analgesia de resgate nas primeiras três horas de pós-operatório, o que sugere um efeito benéfico da associação de fármacos. Apenas uma gata do grupo TAP permaneceu sem analgesia de resgate durante todo o período de avaliação.

O grupo GT apresentou os escores de dor mais baixos durante ao longo do período pós-operatório, enquanto o grupo CON teve maiores pontuações nas primeiras duas horas após a extubação. A única diferença entre os grupos foi observada na FGS às 3 horas com tamanho de efeito muito grande ($d=1.25$). Embora estudos em humanos demonstrem tamanhos de efeito muito grandes podem representar mudanças mínimas no escore da dor (BOGDUK, 2022), neste estudo, a menor necessidade de resgate analgésico no grupo GT sugere um efeito clínico relevante da associação de fármacos na redução da dor pós-operatório.

A falta de efeitos adversos gastrointestinais pode estar à administração do tapentadol em cápsulas de gelatina, impedindo que os animais percebessem seu sabor e aversão à medicação.

A TIVA com propofol e remifentanil proporciona analgesia, sedação e relaxamento muscular adequados para procedimentos cirúrgicos (CORREA et al., 2007; RAFFE, 2020). No entanto, estudos sugerem que infusões continua prolongadas (> 30 min) podem resultar em tempo de extubação maior (PADILHA et al., 2011).

De fato, neste estudo, o grupo GT apresentou um tempo de extubação significativamente maior, possivelmente ao efeito sedativo residual do tapentadol.

Os parâmetros cardiovasculares apresentaram aumento nos momentos de maior estímulo nociceptivo, como pinçamento dos pedículos ovarianos e ligadura do coto uterino, em resposta à ativação do sistema simpático, e ao efeito cronotrópico positivo (GORDAN; GWATHMEY; XIE, 2015; VICENTE; BERGSTRÖM, 2018). Nos grupos TAP e GT, observou-se uma tendência ao aumento da SAP, possivelmente associada a inibição da recaptação da NA pelo tapentadol e consequente ativação de receptores α adrenérgicos (GORDAN; GWATHMEY; XIE, 2015).

A hipotermia pode ser explicada pela ação de alguns fármacos (propofol, acepromazina) fatores ambientais, como temperatura da sala cirúrgica (ROBERTSON et al., 2018).

Este estudo representa um avanço significativo na pesquisa sobre analgesia felina, sendo o primeiro a demonstrar, em um ensaio clínico controlado, os efeitos da associação de grapiprant e tapentadol para o manejo da dor pós-operatória. Os achados sugerem que essa combinação pode oferecer uma alternativa analgésica segura e eficaz, minimizando a necessidade de resgate precoce. Além disso, este estudo amplia o conhecimento sobre abordagens multimodais para a dor em felinos, trazendo evidências clínicas que podem influenciar futuras diretrizes de analgesia veterinária. Estudos futuros devem focar na determinação das concentrações plasmáticas ideais desses fármacos, na avaliação de protocolos de dose múltipla e na investigação da analgesia em períodos prolongados (>6h), permitindo uma melhor compreensão do papel dessa associação no manejo clínico da dor em felinos.

4.5 CONCLUSÃO

A associação de grapiprant e tapentadol no período pré-operatório em gatas saudáveis submetidas a OVH eletiva, foi capaz de promover analgesia em até 3 horas pós-operatório sem produzir efeitos adversos, embora tenha um tempo de extubação maior. Não houve nenhuma redução nas variáveis fisiológicas no transoperatório nem na dose de propofol.

4.6 REFERÊNCIAS

BARRERAS-ESPINOZA, I. et al. The Antinociceptive Effect of a Tapentadol-Ketorolac Combination in a Mouse Model of Trigeminal Pain is Mediated by Opioid Receptors and ATP-Sensitive K^+ Channels. **Drug Development Research**, v. 78, n. 1, p. 63–70, 16 fev. 2017.

BOGDUK, N. Calibrating effect-size for studies of pain treatment. **Interventional Pain Medicine**, v. 1, p. 100123, 2022.

BUDSBERG, S. C. et al. Comparison of two inhibitors of E-type prostanoid receptor four and carprofen in dogs with experimentally induced acute synovitis. **American Journal of Veterinary Research**, v. 80, n. 11, p. 1001–1006, nov. 2019.

CORREA, M. DO A. et al. Effects of remifentanyl infusion regimens on cardiovascular function and responses to noxious stimulation in propofol-anesthetized cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 68, n. 9, p. 932–940, set. 2007.

COURT, M. H. Feline Drug Metabolism and Disposition. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 43, n. 5, p. 1039–1054, set. 2013.

DOMÍNGUEZ-OLIVA, A. et al. Clinical pharmacology of tramadol and tapentadol, and their therapeutic efficacy in different models of acute and chronic pain in dogs and cats. **Journal of Advanced Veterinary and Animal Research**, v. 8, n. 3, p. 404–422, 1 set. 2021.

DOODNAUGHT, G. M.; EVANGELISTA, M. C.; STEAGALL, P. V. M. Thermal antinociception following oral administration of tapentadol in conscious cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 44, n. 2, p. 364–369, 1 mar. 2017.

EVANGELISTA, M. C. et al. Facial expressions of pain in cats: the development and validation of a Feline Grimace Scale. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 19128, 13 dez. 2019.

GASPAROTTO, J. C. **Grapiprant e dipirona na analgesia pós-operatória de gatas submetidas a ovariectomia eletiva**. Dissertação Mestrado—Santa Maria RS: Universidade Federal de Santa Maria, 2022.

GORDAN, R.; GWATHMEY, J. K.; XIE, L.-H. Autonomic and endocrine control of cardiovascular function. **World Journal of Cardiology**, v. 7, n. 4, p. 204, 2015.

KIEVES, N. R. et al. Effectiveness of tapentadol hydrochloride for treatment of orthopedic pain in dogs: A pilot study. **Can Vet J**, v. 61, p. 289–93, mar. 2020.

KÖGEL, B.; TERLINDEN, R.; SCHNEIDER, J. Characterisation of tramadol, morphine and tapentadol in an acute pain model in Beagle dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 41, n. 3, p. 297–304, maio 2014.

LAUTZ, L. S. et al. Metabolism and pharmacokinetics of pharmaceuticals in cats (*Felis sylvestris catus*) and implications for the risk assessment of feed additives and contaminants. **Toxicology Letters**, v. 338, p. 114–127, mar. 2021.

LORENA, S. E. et al. Current attitudes regarding the use of perioperative analgesics in dogs and cats by Brazilian veterinarians. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 41, n. 1, p. 82–89, 2014.

LUNA, S. P. L. et al. Multilingual validation of the short form of the Unesp-Botucatu Feline Pain Scale (UFEPS-SF). **PeerJ**, v. 10, p. e13134, 23 mar. 2022.

MORALES-VALLECILLA, C. et al. Survey of pain knowledge and analgesia in dogs and cats by Colombian veterinarians. **Veterinary Sciences**, v. 6, n. 1, 2019.

MOSELE, B. D. M.; ALMEIDA, D. B. DE; HESS, V. B. Tapentadol: what every doctor needs to know about this new drug. **Brazilian Journal Of Pain**, v. 1, n. 1, 2018.

PADILHA, S. T. et al. A Clinical Comparison of Remifentanyl or Alfentanil in Propofol-Anesthetized Cats Undergoing Ovariohysterectomy. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 13, n. 10, p. 738–743, 6 out. 2011.

PARK, S. et al. Sample size calculation in clinical trial using R. **Journal of Minimally Invasive Surgery**, v. 26, n. 1, p. 9–18, 15 mar. 2023.

PISACK, E. K. et al. Evaluation of the analgesic efficacy of grapiprant compared with robenacoxib in cats undergoing elective ovariohysterectomy in a prospective, randomized, masked, non-inferiority clinical trial. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 26, n. 3, 21 mar. 2024.

RAFFE, M. R. Total Intravenous Anesthesia for the Small Animal Critical Patient. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 50, n. 6, p. 1433–1444, nov. 2020.

RAUSCH-DERRA, L. et al. A Prospective, Randomized, Masked, Placebo-Controlled Multisite Clinical Study of Grapiprant, an EP4 Prostaglandin Receptor Antagonist (PRA), in Dogs with Osteoarthritis. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 30, n. 3, p. 756–763, 13 maio 2016.

RAUSCH-DERRA, L. C.; RHODES, L. Safety and toxicokinetic profiles associated with daily oral administration of grapiprant, a selective antagonist of the prostaglandin E2 EP4 receptor, to cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 77, n. 7, p. 688–692, jul. 2016.

ROBERTSON, S. A. et al. AAFP Feline Anesthesia Guidelines. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 20, n. 7, p. 602–634, 10 jul. 2018.

RODRIGUES, N. M. et al. Surgical procedures in cats in a teaching veterinary hospital. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 6, p. e2011628685, 18 abr. 2022.

ROMAGNOLI, S. et al. WSAVA guidelines for the control of reproduction in dogs and cats. **Journal of Small Animal Practice**, v. 65, n. 7, p. 424–559, 28 jul. 2024.

ROSS, J. M. et al. Evaluation of the perioperative analgesic effects of grapiprant compared with carprofen in dogs undergoing elective ovariohysterectomy. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 261, n. 1, p. 118–125, 1 jan. 2023.

RUTHERFORD, A.-A. et al. Description and validation of a new descriptive and multiparametric numeric rating scale to assess sedation in cats. **Can Vet J**, v. 63, p. 603–608, jun. 2022.

SARTINI, I.; GIORGI, M. Grapiprant: A snapshot of the current knowledge. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 44, n. 5, p. 679–688, 31 set. 2021.

STEAGALL, P. V et al. 2022 ISFM Consensus Guidelines on the Management of Acute Pain in Cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 24, n. 1, p. 4–30, 23 jan. 2022.

STEAGALL, P. V; MONTEIRO, B. P. Acute pain in cats: Recent advances in clinical assessment. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 21, n. 1, p. 25–34, 15 jan. 2019.

ST-JACQUES, B.; MA, W. Prostaglandin E2/EP4 signalling facilitates EP4 receptor externalization in primary sensory neurons in vitro and in vivo. **Pain**, v. 154, n. 2, p. 313–323, fev. 2013.

TAYLOR, S. et al. 2022 ISFM/AAFP Cat Friendly Veterinary Environment Guidelines. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 24, n. 11, p. 1133–1163, 19 nov. 2022.

TEIXEIRA, L. G. et al. Grapiprant or carprofen following ovariohysterectomy in the cat: analgesic efficacy, hematological, biochemical and urinalysis evaluation. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 24, n. 8, p. e153–e162, 9 ago. 2022.

VICENTE, D.; BERGSTRÖM, A. Evaluation of intraoperative analgesia provided by incisional lidocaine and bupivacaine in cats undergoing ovariohysterectomy. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 20, n. 10, p. 922–927, 11 out. 2018.

ZAPATA-MORALES, J. R. et al. Isobolographic Analysis of the Interaction Between Tapentadol and Ketorolac in a Mouse Model of Visceral Pain. **Drug Development Research**, v. 77, n. 4, p. 187–191, 12 jun. 2016.

5. REFERÊNCIAS

- BARRERAS-ESPINOZA, I. et al. The Antinociceptive Effect of a Tapentadol-Ketorolac Combination in a Mouse Model of Trigeminal Pain is Mediated by Opioid Receptors and ATP-Sensitive K⁺ Channels. **Drug Development Research**, v. 78, n. 1, p. 63–70, 16 fev. 2017.
- BEE, L. A. et al. Mu-opioid and noradrenergic α 2-adrenoceptor contributions to the effects of tapentadol on spinal electrophysiological measures of nociception in nerve-injured rats. **Pain**, v. 152, n. 1, p. 131–139, jan. 2011.
- BELLI, M. et al. Clinical validation of the short and long UNESP-Botucatu scales for feline pain assessment. **PeerJ**, v. 9, p. e11225, 12 abr. 2021.
- BERRY, S. H. **Analgesia in the Perioperative Period. Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice** W.B. Saunders, 1 set. 2015.
- BREYER, R. M. et al. Prostanoid Receptors: Subtypes and Signaling. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 41, n. 1, p. 661–690, abr. 2001.
- BRONDANI, J. T. et al. Validade e responsividade de uma escala multidimensional para avaliação de dor pós-operatória em gatos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 64, n. 6, p. 1529–1538, dez. 2012.
- BRONDANI, J. T. et al. Validation of the English version of the UNESP-Botucatu multidimensional composite pain scale for assessing postoperative pain in cats. **BMC Veterinary Research**, v. 9, n. 1, p. 143, 17 dez. 2013.
- CALVO, G. et al. Development of a behaviour-based measurement tool with defined intervention level for assessing acute pain in cats. **Journal of Small Animal Practice**, v. 55, n. 12, p. 622–629, 1 dez. 2014.
- CAPNER, A.; LASCELLES, B. D. X.; WATERMAN-PEARSON, A. E. Current British veterinary attitudes to perioperative analgesia for dogs. **Veterinary Record**, v. 145, n. 4, p. 95–99, 24 jul. 1999.
- CASTLEBERRY, T. A. et al. Molecular cloning and functional characterization of the canine prostaglandin E2 receptor EP4 subtype. **Prostaglandins & Other Lipid Mediators**, v. 65, n. 4, p. 167–187, jul. 2001.

CHANG, E. J.; CHOI, E. J.; KIM, K. H. Tapentadol: Can It Kill Two Birds with One Stone without Breaking Windows? **The Korean Journal of Pain**, v. 29, n. 3, p. 153–157, 31 jul. 2016.

CHENG, A. J. et al. Construct validity, responsiveness and reliability of the Feline Grimace Scale in kittens. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 25, n. 12, 14 dez. 2023.

CLARK, T. P. The history and pharmacology of buprenorphine: New advances in cats. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 45, n. S1, 5 jul. 2022.

CLARK-PRICE, S. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Corticosteroids. Em: EGGER CHRITINE M; LOVE LYDIA; DOHERTY TOM (Eds.). **Pain Management in Veterinary Practice**. Wiley, 2013. p. 69–84.

COSTA, G. L. et al. Analgesic efficacy of tapentadol in chronic joint disorders in horses: plasma serotonin concentration and adrenocortical response as biomarkers of pain-induced stress. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 11, 17 dez. 2024.

COX, S. et al. Determination of grapiprant plasma and urine concentrations in horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 47, n. 5, p. 705–709, set. 2020.

DOMÍNGUEZ-OLIVA, A. et al. Clinical pharmacology of tramadol and tapentadol, and their therapeutic efficacy in different models of acute and chronic pain in dogs and cats. **Journal of Advanced Veterinary and Animal Research**, v. 8, n. 3, p. 404–422, 1 set. 2021.

DOODNAUGHT, G. M.; EVANGELISTA, M. C.; STEAGALL, P. V. M. Thermal antinociception following oral administration of tapentadol in conscious cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 44, n. 2, p. 364–369, 1 mar. 2017.

EVANGELISTA, M. C. et al. Facial expressions of pain in cats: the development and validation of a Feline Grimace Scale. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 19128, 13 dez. 2019.

EVANGELISTA, M. C. et al. Clinical applicability of the Feline Grimace Scale: real-time versus image scoring and the influence of sedation and surgery. **PeerJ**, v. 8, p. e8967, 14 abr. 2020.

EVANGELISTA, M. C.; STEAGALL, P. V. Agreement and reliability of the Feline Grimace Scale among cat owners, veterinarians, veterinary students and nurses. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 5262, 4 mar. 2021.

GASPAROTTO, J. C. **Grapiprant e dipirona na analgesia pós-operatória de gatas submetidas a ovariectomia eletiva**. Dissertação Mestrado—Santa Maria RS: Universidade Federal de Santa Maria, 2022.

GASPAROTTO, J. C. et al. Perioperative Analgesia in Cats Undergoing Elective Ovariectomy - Preemptive use of Carprofen or Grapiprant. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 51, 2023.

GAYNOR, J. S.; MUIR, W. W. Alternative Drugs and Novel Therapies Used to Treat Pain. Em: **Handbook of Veterinary Pain Management**. [s.l.] Elsevier, 2015. p. 280–301.

GIORGI, M. et al. Plasma Concentrations of Tapentadol and Clinical Evaluations of a Combination of Tapentadol Plus Sevoflurane for Surgical Anaesthesia and Analgesia in Rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) Undergoing Orchiectomy. **Israel Journal of Veterinary Medicine**, v. 68, p. 141–148, 2013.

GIORGI, M.; MEIZLER, A.; MILLS, P. C. Pharmacokinetics of the novel atypical opioid tapentadol following oral and intravenous administration in dogs. **Veterinary Journal**, v. 194, n. 3, p. 309–313, dez. 2012.

GRUEN, M. E. et al. 2022 AAHA Pain Management Guidelines for Dogs and Cats. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 58, n. 2, p. 55–76, 2 mar. 2022.

HALLERAN, J. et al. Pharmacokinetics of grapiprant in goat kids at two different dosing regimens. **Small Ruminant Research**, v. 205, p. 106531, dez. 2021.

HERNANDEZ-AVALOS, I. et al. Review of different methods used for clinical recognition and assessment of pain in dogs and cats. **International Journal of Veterinary Science and Medicine**, v. 7, n. 1, p. 43–54, 2 jan. 2019.

HIRATA, T.; NARUMIYA, S. Prostanoid Receptors. **Chemical Reviews**, v. 111, n. 10, p. 6209–6230, 12 out. 2011.

HOWARD, J. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics after oral administration of tapentadol hydrochloride in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 79, n. 4, p. 367–375, abr. 2018.

HUGONNARD, M. et al. Attitudes and concerns of French veterinarians towards pain and analgesia in dogs and cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 31, n. 3, p. 154–163, jul. 2004.

HUNT, J. R. et al. **Prescription of perioperative analgesics by UK small animal veterinary surgeons in 2013. Veterinary Record** British Veterinary Association, , 9 maio 2015.

JOUBERT, K. E. The use of analgesic drugs by South African veterinarians : continuing education. **Journal of the South African Veterinary Association**, v. 72, n. 1, p. 57–60, 9 jul. 2001.

KAWABATA, A. Prostaglandin E2 and Pain-An Update. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 34, n. 8, p. 1170–1173, 2011.

KHAN, S. A.; MCLEAN, M. K. Toxicology of Frequently Encountered Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Dogs and Cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 42, n. 2, p. 289–306, mar. 2012.

KIEVES, N. R. et al. Effectiveness of tapentadol hydrochloride for treatment of orthopedic pain in dogs: pilot study. **Can Vet J**, v. 61, p. 289–93, mar. 2020.

KIRKBY SHAW, K.; RAUSCH-DERRA, L. C.; RHODES, L. Grapiprant: an EP4 prostaglandin receptor antagonist and novel therapy for pain and inflammation. **Veterinary Medicine and Science**, v. 2, n. 1, p. 3–9, 21 fev. 2016.

KLEINE, S. et al. Pharmacokinetics of a single oral dose of grapiprant in juvenile pigs (*Sus scrofa domestica*). **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 46, n. 5, p. 269–275, 26 set. 2023.

KNYCH, H. K.; SEMINOFF, K.; MCKEMIE, D. S. Detection and pharmacokinetics of grapiprant following oral administration to exercised Thoroughbred horses. **Drug Testing and Analysis**, v. 10, n. 8, p. 1237–1243, 20 ago. 2018.

KÖGEL, B.; TERLINDEN, R.; SCHNEIDER, J. Characterisation of tramadol, morphine and tapentadol in an acute pain model in Beagle dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 41, n. 3, p. 297–304, maio 2014.

LAKRITZ, J. et al. Pharmacokinetics of oral tapentadol in cats. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 47, n. 1, p. 14–20, 23 jan. 2024.

LAMONT, L. A. Multimodal Pain Management in Veterinary Medicine: The Physiologic Basis of Pharmacologic Therapies. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 38, n. 6, p. 1173–1186, nov. 2008.

LASCELLES, B. D. X. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats: a review. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 34, n. 4, p. 228–250, jul. 2007.

LAUTZ, L. S. et al. Metabolism and pharmacokinetics of pharmaceuticals in cats (*Felis sylvestris catus*) and implications for the risk assessment of feed additives and contaminants. **Toxicology Letters**, v. 338, p. 114–127, mar. 2021.

ŁEBKOWSKA-WIERUSZEWSKA, B. et al. Pharmacokinetics and estimated bioavailability of grapiprant, a novel selective prostaglandin E2 receptor antagonist, after oral administration in fasted and fed dogs. **New Zealand Veterinary Journal**, v. 65, n. 1, p. 19–23, 2 jan. 2017.

ŁEBKOWSKA-WIERUSZEWSKA, B. et al. Pharmacokinetics of grapiprant, a selective EP4 prostaglandin PGE2 receptor antagonist, after 2 mg/kg oral and i.v. administrations in cats. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 40, n. 6, p. e11–e15, dez. 2017.

LEE, H. K. et al. Pharmacokinetics of the novel atypical opioid tapentadol after intravenous, intramuscular and subcutaneous administration in cats. **Veterinary Journal**, v. 198, n. 3, p. 620–624, dez. 2013.

LEI, W. et al. Functional Analyses of Bitter Taste Receptors in Domestic Cats (*Felis catus*). **Plos One**, v. 10, n. 10, p. e0139670, 21 out. 2015.

LORENA, S. E. et al. Current attitudes regarding the use of perioperative analgesics in dogs and cats by Brazilian veterinarians. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 41, n. 1, p. 82–89, 2014.

MENÉNDEZ, S.; CABEZAS, M. A.; GOMEZ DE SEGURA, I. A. Attitudes to acute pain and the use of pain assessment scales among Spanish small animal veterinarians. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 10, 18 dez. 2023.

MEROLA, I.; MILLS, D. S. Systematic review of the behavioural assessment of pain in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 18, n. 2, p. 60–76, 13 fev. 2016.

MONTEIRO, B. P. et al. 2022 WSAVA guidelines for the recognition, assessment and treatment of pain. **Journal of Small Animal Practice**, v. 64, n. 4, p. 177–254, 27 abr. 2023.

MONTEIRO, B. P.; LEE, N. H.; STEAGALL, P. V. Can cat caregivers reliably assess acute pain in cats using the Feline Grimace Scale? A large bilingual global survey. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 25, n. 1, 17 jan. 2023.

MORALES-VALLECILLA, C. et al. Survey of pain knowledge and analgesia in dogs and cats by Colombian veterinarians. **Veterinary Sciences**, v. 6, n. 1, 2019.

MOSELE, B. D. M.; ALMEIDA, D. B. DE; HESS, V. B. Tapentadol: what every doctor needs to know about this new drug. **Brazilian Journal Of Pain**, v. 1, n. 1, 2018.

NAGAHISA, A.; OKUMURA, T. Pharmacology of grapiprant, a novel EP4 antagonist: receptor binding, efficacy in a rodent postoperative pain model, and a dose estimation for controlling pain in dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 40, n. 3, p. 285–292, 6 jun. 2017.

NAKAO, K. et al. CJ-023,423, a Novel, Potent and Selective Prostaglandin EP4 Receptor Antagonist with Antihyperalgesic Properties. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 322, n. 2, p. 686–694, ago. 2007.

PAUL, A. K. et al. Opioid analgesia and opioid-induced adverse effects: A review. **Pharmaceuticals**, v. 14, n. 11, p. 1–22, 1 nov. 2021.

PISACK, E. K. et al. Evaluation of the analgesic efficacy of grapiprant compared with robenacoxib in cats undergoing elective ovariohysterectomy in a prospective, randomized, masked, non-inferiority clinical trial. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 26, n. 3, 21 mar. 2024.

PORTALVET. **População felina cresce no brasil e mercado pet segue essa tendência.** Disponível em: <<https://portalvet.royalcanin.com.br/saude-e-nutricao/negocios/crescimento-da-populacao-felina/>>. Acesso em: 1 jan. 2025.

QUARTERONE, C. et al. Ovariohysterectomy requires more post-operative analgesia than orchiectomy in dogs and cats. **Can Vet J**, v. 58, n. 11, p. 1191–1194, nov. 2017.

RAE, L. et al. Attitudes and practices of veterinarians in Australia to acute pain management in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 24, n. 8, p. 715–725, 1 ago. 2022.

RAEKALLIO, M. et al. Pain Alleviation in Animals: Attitudes and Practices of Finnish Veterinarians. **The Veterinary Journal**, v. 165, n. 2, p. 131–135, mar. 2003.

RAFFA, R. B. et al. Mechanistic and functional differentiation of tapentadol and tramadol. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 13, n. 10, p. 1437–1449, 15 jul. 2012.

RAUSCH-DERRA, L. et al. A Prospective, Randomized, Masked, Placebo-Controlled Multisite Clinical Study of Grapiprant, an EP4 Prostaglandin Receptor Antagonist (PRA), in Dogs with Osteoarthritis. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 30, n. 3, p. 756–763, 13 maio 2016.

RAUSCH-DERRA, L. C.; RHODES, L. Safety and toxicokinetic profiles associated with daily oral administration of grapiprant, a selective antagonist of the prostaglandin E2 EP4 receptor, to cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 77, n. 7, p. 688–692, jul. 2016.

REID, J. et al. Definitive Glasgow acute pain scale for cats: Validation and intervention level. **Veterinary Record**, v. 180, n. 18, p. 449, 6 maio 2017.

REID, J.; NOLAN, A. M.; SCOTT, E. M. Measuring pain in dogs and cats using structured behavioural observation. **The Veterinary Journal**, v. 236, p. 72–79, jun. 2018.

ROBERTSON, S. How do we know they hurt? Assessing acute pain in cats. **In Practice**, v. 40, n. 10, p. 440–448, 1 dez. 2018.

ROBERTSON, S. A. Acute Pain and Behavior. Em: RODAN ILONA; HEATH SARAH (Eds.). **Feline Behavioral Health and Welfare**. St Louis, MO: Elsevier, 2016. p. 162–183.

RODAN, I. Understanding Feline Behavior and Application for Appropriate Handling and Management. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 25, n. 4, p. 178–188, nov. 2010.

ROMAGNOLI, S. et al. WSAVA guidelines for the control of reproduction in dogs and cats. **Journal of Small Animal Practice**, v. 65, n. 7, p. 424–559, 28 jul. 2024.

ROSS, J. M. et al. Evaluation of the perioperative analgesic effects of grapiprant compared with carprofen in dogs undergoing elective ovariohysterectomy. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 261, n. 1, p. 118–125, 1 jan. 2023.

SARTINI, I.; GIORGI, M. Grapiprant: A snapshot of the current knowledge. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 44, n. 5, p. 679–688, 31 set. 2021.

SCALES, C. Know your NSAIDs. **The Veterinary Nurse**, v. 12, n. 4, p. 193–199, 2 maio 2021.

SHARMA, M.; SONI, R. Improved therapeutic potential of tapentadol employing cationic exchange resins as carriers in neuropathic pain: evidence from pharmacokinetic and pharmacodynamics study. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 2812, 12 fev. 2018.

SIMON, B. T.; STEAGALL, P. V. The present and future of opioid analgesics in small animal practice. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 40, n. 4, p. 315–326, 30 ago. 2017.

SOLLITO, A. Por que brasileiros têm preferido escolher gatos como companheiros do lar. **Veja**, 2022.

SOUTHERN, B. L. et al. Preliminary evaluation of the effects of grapiprant compared with carprofen on acute pain and inflammation following ovariohysterectomy in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 83, n. 7, 1 jul. 2022.

SPAHIJA, N. et al. Current attitudes and self-rated abilities of Bosnia and Herzegovina veterinarians toward pain recognition and quantification in domestic animals. **Animal Welfare**, v. 32, p. e50, 24 jul. 2023.

STEAGALL, P. V et al. 2022 ISFM Consensus Guidelines on the Management of Acute Pain in Cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 24, n. 1, p. 4–30, 23 jan. 2022.

STEAGALL, P. V; MONTEIRO, B. P. Acute pain in cats: Recent advances in clinical assessment. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 21, n. 1, p. 25–34, 15 jan. 2019.

TAYLOR, S. et al. 2022 ISFM/AAFP Cat Friendly Veterinary Environment Guidelines. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 24, n. 11, p. 1133–1163, 19 nov. 2022.

TAYLOR, S. et al. 2024 ISFM and AAFP consensus guidelines on the long-term use of NSAIDs in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 26, n. 4, 8 abr. 2024.

TEIXEIRA, L. G. et al. Grapiprant or carprofen following ovariohysterectomy in the cat: analgesic efficacy, hematological, biochemical and urinalysis evaluation. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 24, n. 8, p. e153–e162, 9 ago. 2022.

TOMSIČ, K. et al. A survey study on the recognition and treatment of pain in dogs and cats by Slovenian veterinarians. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 48, n. 3, p. 334–343, 1 maio 2021.

VAN BEUSEKOM, C. D.; FINK-GREMMELS, J.; SCHRICKX, J. A. Comparing the glucuronidation capacity of the feline liver with substrate-specific glucuronidation in dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 37, n. 1, p. 18–24, 24 fev. 2014.

WATANABE, R. et al. Inter-Rater Reliability of the Feline Grimace Scale in Cats Undergoing Dental Extractions. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 7, 29 maio 2020.

WATANABE, R. et al. The Effects of Sedation with Dexmedetomidine–Butorphanol and Anesthesia with Propofol–Isoflurane on Feline Grimace Scale© Scores. **Animals**, v. 12, n. 21, p. 2914, 24 out. 2022.

YAM, M. F. et al. General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 8, p. 2164, 24 jul. 2018.

ZAINI, S. et al. Knowledge and attitudes of Malaysian and UK veterinarians on pain and analgesia in cats. **Journal of Veterinary Malaysia**, v. 34, n. 1, p. x, 2022.

ZAPATA-MORALES, J. R. et al. Isobolographic Analysis of the Interaction Between Tapentadol and Ketorolac in a Mouse Model of Visceral Pain. **Drug Development Research**, v. 77, n. 4, p. 187–191, 12 jun. 2016.

ZAPATA-MORALES, J. R. et al. Assessment of the antinociceptive and ulcerogenic activity of the tapentadol–diclofenac combination in rodents. **Drug Development Research**, v. 79, n. 1, p. 38–44, 3 fev. 2018.

6. APÊNDICE

Material Suplementar. Tabela S1. Escala Multiparamétrica de Sedação Felina (Adaptada)

Postura (observação de longe)	BL[#]	S1	S2	S3	S4	S5
0 = Sentado e/ou andando sem ataxia. 1 = Decúbito esternal, cabeça erguida e/ou capaz de ficar em pé com ataxia leve ao caminhar 2 = Decúbito esternal ou lateral, cabeça baixa 3 = Deitado mesmo quando estimulado						
Comportamento						
0 = Alerta, interação normal com o avaliador 1 = Alerta, mas reposta, mas lenta que o normal a interação com o avaliador 2 = Resposta mínima a interação com o avaliador 3 = Nenhuma resposta a interação						
Resposta a som						
0 = reage rapidamente a palmas ou está muito distraído 1 = Resposta mais lenta ou mais suave que o normal as palmas 2 = Resposta muito leve as palmas 3 = Nenhuma resposta as palmas						
Resistencia a contenção ou interação. Resposta a cateterizarão*						
0 = Resiste prontamente á restrição ou é muito interativo com o avaliador. Forte resposta a aplicação do catéter* 1 = Resistencia inicial para conter, mas desiste. Resposta moderada a aplicação do cateter* 2 = Resistencia mínima, fácil de conter. Resposta leva a aplicação do catéter* 3 = Sem resistência a contenção. Sem resposta durante a aplicação do cateter*						
Escore final (0 a 12)						

[#]BL: Baseline.

Escore de sedação final: nenhuma 0 (0 - 2); leve 4 (3 - 6); moderada 6 (7 - 9) e profunda 12 (10 - 12).