

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
CENTRO DE CIÊNCIAS RURAIS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

Jean Carlos Gasparotto

**GRAPIPRANT E DIPIRONA NA ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA DE  
GATAS SUBMETIDAS A OVARIOHISTERECTOMIA ELETIVA**

PPGMV/UFSM, RS

GASPAROTTO, Jean Carlos

Mestre

2022

Santa Maria, RS  
2022

Jean Carlos Gasparotto

**GRAPIPRANT E DAPIRONA NA ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA DE GATAS  
SUBMETIDAS A OVARIOHISTERECTOMIA ELETIVA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária.

Orientador: Prof. Dr. André Vasconcelos Soares  
Coorientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Marília Teresa de Oliveira

Santa Maria, RS  
2022

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001

Gasparotto, Jean Carlos  
Grapiprant e dipirona na analgesia pós operatória de  
gatas submetidas a ovariosterectomia eletiva / Jean  
Carlos Gasparotto.- 2022.  
39 p.; 30 cm

Orientador: André Vasconcelos Soares  
Coorientadora: Marília Teresa de Oliveira  
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa  
Maria, Centro de Ciências Rurais, Programa de Pós  
Graduação em Medicina Veterinária, RS, 2022

1. AINES 2. Analgesia 3. Felinos 4. Metamizol 5.  
Receptor EP4 I. Soares , André Vasconcelos II. de  
Oliveira , Marília Teresa III. Título.

Sistema de geração automática de ficha catalográfica da UFSM. Dados fornecidos pelo autor(a). Sob supervisão da Direção da Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central. Bibliotecária responsável Paula Schoenfeldt Patta CRB 10/1728.

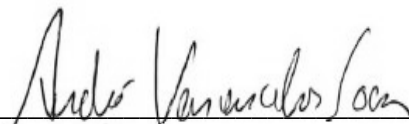
Declaro, JEAN CARLOS GASPAROTTO, para os devidos fins e sob as penas da lei, que a pesquisa constante neste trabalho de conclusão de curso (Dissertação) foi por mim elaborada e que as informações necessárias objeto de consulta em literatura e outras fontes estão devidamente referenciadas. Declaro, ainda, que este trabalho ou parte dele não foi apresentado anteriormente para obtenção de qualquer outro grau acadêmico, estando ciente de que a inveracidade da presente declaração poderá resultar na anulação da titulação pela Universidade, entre outras consequências legais.

**Jean Carlos Gasparotto**

**GRAPIPRANT E DAPIRONA NA ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA DE GATAS  
SUBMETIDAS A OVARIOHISTERECTOMIA ELETIVA**

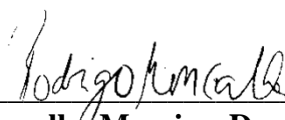
Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária.

**Aprovado em 11 de março de 2022:**



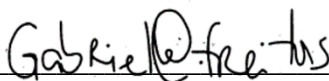
---

**André Vasconcelos Soares. Dr. (UFSM)**  
**Presidente/Orientador**  
(por videoconferência)



---

**Rodrigo Mencialha Moreira. Dr. (EBRAMEV)**  
(por videoconferência)



---

**Gabriele Coelho Freitas. Dra. (UFFS)**  
(por videoconferência)

Santa Maria, RS  
2022

## **AGRADECIMENTOS**

Em primeiro lugar, quero agradecer a Deus por ter me guiado para o caminho certo, acima de tudo, ter me dado a força necessária para percorrê-lo.

Meu pai Alfeu e minha mãe Rosane, por terem acreditado no poder de uma boa educação e formação profissional. Pela simplicidade, exemplo, carinho e apoio essenciais. Por terem acreditado em meu potencial, meu muito obrigado. Vocês são meu orgulho.

Agradeço ao meu professor e orientador André Vasconcelos Soares que desde a graduação me deu a oportunidade de fazer parte do grupo de anestesia. Muito obrigado pelos ensinamentos, e confiança em meu trabalho.

A todos os outros mestres, pelos conhecimentos partilhados durante essa etapa, meu muito obrigado.

A Luiza, amor da minha vida, que jamais me negou apoio, carinho e incentivo. Obrigado por me aguentar em tantas crises de estresse e ansiedade. Sem você, não teria chegado até aqui.

Aos alunos da pós graduação, residentes, estagiários e demais pessoas do hospital veterinário, pela parceria e apoio proporcionados durante todo o período.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES.

Ao programa de pós graduação em Medicina Veterinária – PPGMV/UFSM

A Universidade Federal de Santa Maria – UFSM.

Aos animais, que são o objetivo principal da minha escolha por essa profissão, e que sem eles todo esse trabalho não seria realizado.

## RESUMO

### GRAPIPRANT E DIPIRONA NA ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA DE GATAS SUBMETIDAS A OVARIOHISTERECTOMIA ELETIVA

AUTOR: Jean Carlos Gasparotto  
ORIENTADOR: André Vasconcelos Soares

O grapiprant, fármaco pertencente a nova classe piperant, é um potente antagonista e com alta especificidade ao receptor EP4 da prostaglandina E2. Atualmente, encontra-se aprovado em vários países para o controle da dor crônica e inflamação em cães. Embora a literatura ainda careça de estudos avaliando sua eficácia em gatos, o mesmo demonstrou ser seguro para administração em felinos por longos períodos. Portanto, o objetivo deste trabalho é avaliar a eficácia da administração de grapiprant associado a dipirona para analgesia pós operatória de gatas submetidas a ovariohisterectomia eletiva. Para isso, foram utilizadas 26 gatas adultas, sem raça definida e consideradas saudáveis através de avaliação clínica e exames complementares. Após três dias de adaptação ao ambiente e equipe, os animais foram submetidos a ovariohisterectomia eletiva por celiotomia e alocadas em três grupos de acordo com o tratamento utilizado: DIP (Grupo dipirona, 25 mg.kg<sup>-1</sup> 8/8 horas), GRA (Grupo grapiprant, 2 mg.kg<sup>-1</sup> 24/24 horas) e GDG (Grupo grapiprant 2 mg.kg<sup>-1</sup> 24/24 horas + dipirona 25 mg.kg<sup>-1</sup> 8/8 horas). Em ambos os grupos, os medicamentos foram administrados via oral, iniciando 2 horas antes da cirurgia. A dor pós operatória foi avaliada utilizando a escala multidimensional da UNESP para dor em felinos (EUNESP) e a escala composta de Glasgow adaptada para felinos (EGLASGOW). As avaliações foram realizadas no terceiro dia de adaptação (Basal) e 1, 3, 6, 8, 12 e 24 horas após o procedimento cirúrgico. Realizou-se a coleta de sangue e urina para avaliação de hemograma, bioquímica sérica e urinálise, imediatamente antes da administração dos tratamentos (Basal) e 24 horas após a extubação. Na avaliação de dor pós operatória, os escores de dor diferiram ao longo do tempo entre os três tratamentos. Em todos os grupos avaliados, os animais necessitaram um alto índice de resgate analgésico (GDG = 62,50%; DIP = 87,50% e GRA = 50,00%) nas primeiras 3 horas de avaliação. Os grupos GDG e DIP obtiveram menores escores de dor da 3 até as 24 horas. Entre os tempos para um mesmo grupo, apenas GDG apresentou menores escores de dor em na vigésima quarta hora de avaliação quando comparado a terceira hora. Nenhum animal do estudo necessitou de resgate analgésico a partir da 6h de avaliação. O GDG obteve aumento significativo de leucócitos do basal para 24 hora. No período basal, o grupo GRA apresentou maiores valores de albumina em relação ao grupo DIP. Já na 24 hora, a albumina em GRA foi maior tanto em relação à GDG quanto DIP. Demais parâmetros de hemoglobina, hematócrito, eritrócitos, plaquetas, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, gamaglutamiltransferase, fosfatase alcalina, creatinina, uréia, proteínas plasmáticas totais, pH urinário e relação proteína/creatinina urinária, não diferiram entre os tratamentos. Apesar de ser bem tolerada, os resultados obtidos por esse estudo sugerem que a administração de grapiprant e dipirona, associados ou isolados, não foram capazes de promover analgesia pós-operatória imediata adequada em felinos submetidos a ovariohisterectomia eletiva. Nenhuma alteração hematológica ou bioquímica de relevância foi causada por nenhum dos tratamentos nas primeiras 24 horas avaliadas.

**Palavras - chave:** AINES. Analgesia. Felinos. Metamizol. Receptor EP4.

## ABSTRACT

### GRAPIPRANT AND DIPIRONE IN POST-OPERATIVE ANALGESIA OF CATS SUBMITTED TO ELECTIVE OVARIOHYSTERECTOMY

AUTHOR: Jean Carlos Gasparotto  
ADVISOR: André Vasconcelos Soares

Grapiprant, a drug belonging to the new piperant class, is a potent antagonist with high specificity to the prostaglandin E2 EP4 receptor. It is currently approved in several countries for the control of chronic pain and inflammation in dogs. Although the literature still lacks studies evaluating its effectiveness in cats, it has been shown to be safe for administration to felines for long periods. Therefore, the objective of this study is to evaluate the efficacy of the administration of grapiprant associated with dipyrone for postoperative analgesia in cats undergoing elective ovariohysterectomy. For this, 26 adult cats were used, with no defined breed and considered healthy through clinical evaluation and complementary exams. After three days of adaptation to the environment and the team, the animals underwent elective ovariohysterectomy by celiotomy and were allocated into three groups according to the treatment used: DIP (Dipyrone Group, 25 mg.kg<sup>-1</sup> 8/8 hours), GRA (Grapiprant Group, 2 mg.kg<sup>-1</sup> 24/24 hours) and GDG (Grapiprant Group 2 mg.kg<sup>-1</sup> 24/24 hours + dipyrone 25 mg.kg<sup>-1</sup> 8/8 hours). In both groups, the drugs were administered orally, starting 2 hours before surgery. Postoperative pain was assessed using the UNESP multidimensional scale for feline pain (EUNESP) and the Glasgow composite scale adapted for felines (EGLASGOW). Assessments were performed on the third day of adaptation (Baseline) and 1, 3, 6, 8, 12 and 24 hours after the surgical procedure. Blood and urine were collected for evaluation of blood count, serum biochemistry and urinalysis, immediately before the administration of treatments (Basal) and 24 hours after extubation. In the assessment of postoperative pain, pain scores differed over time between the three treatments. In all evaluated groups, the animals required a high analgesic rescue rate (GDG = 62.50%; DIP = 87.50% and GRA = 50.00%) in the first 3 hours of evaluation. The GDG and DIP groups had lower pain scores from 3 to 24 hours. Among the times for the same group, only GDG had lower pain scores at the twenty-fourth hour of evaluation when compared to the third hour. No animal in the study required analgesic rescue from the 6th hour of evaluation. The GDG obtained a significant increase in leukocytes from baseline to 24 hours. At baseline, the GRA group had higher albumin levels compared to the DIP group. At 24 hours, albumin in GRA was higher in relation to both GDG and DIP. Other parameters of hemoglobin, hematocrit, erythrocytes, platelets, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, gamma-glutamyltransferase, alkaline phosphatase, creatinine, urea, total plasma proteins, urinary pH and urinary protein/creatinine ratio did not differ between treatments. Despite being well tolerated, the results obtained by this study suggest that the administration of grapiprant and dipyrone, combined or alone, were not able to promote adequate immediate postoperative analgesia in cats undergoing elective ovariohysterectomy. No relevant hematological or biochemical changes were caused by any of the treatments in the first 24 hours evaluated.

**Keywords:** NSAIDs. Analgesia. Cats. Metamizole. EP4 receptor.

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 – Dados (média e desvio padrão) demográficos, tempo decorrido entre MPA e indução anestésica, tempo de anestesia e tempo de cirurgia para os animais do grupo GDG (dipirona 25 mg.kg 8/8 horas + grapiprant 2 mg.kg 24/24horas, ambos via oral); grupo DIP (dipirona 25 mg.kg 8/8 horas, via oral) e grupo GRA (Grapiprant 2 mg/kg, via oral) administrados aos felinos 2 horas previamente ao procedimento cirúrgico de ovariectomia. As letras abc denotam diferença entre os tempos para um mesmo tratamento.....29
- Tabela 2 – E scores de dor (média e desvio padrão) pela escala UNESP (EUNESP) para os animais do grupo GDG (dipirona 25 mg.kg 8/8 horas + grapiprant 2 mg.kg 24/24horas, ambos via oral); grupo DIP (dipirona 25 mg.kg 8/8 horas, via oral) e grupo GRA (Grapiprant 2 mg/kg, via oral) administrados aos felinos 2 horas previamente ao procedimento cirúrgico de ovariectomia. As letras abc denotam diferença entre os tempos para um mesmo tratamento.....30
- Tabela 3 – Escores de dor (média e desvio padrão) pela escala composta de Glasgow (EGLASGOW) para os animais do grupo GDG (dipirona 25 mg.kg 8/8 horas + grapiprant 2 mg.kg 24/24horas, ambos via oral); grupo DIP (dipirona 25 mg.kg 8/8 horas, via oral) e grupo GRA (Grapiprant 2 mg/kg, via oral) administrados aos felinos 2 horas previamente ao procedimento cirúrgico de ovariectomia. As letras abc denotam diferença entre os tempos para um mesmo tratamento.....30
- Tabela 4 – Valores hematológicos (média e desvio padrão) no basal e 24 horas após a cirurgia dos animais do grupo GDG (dipirona 25 mg.kg 8/8 horas + grapiprant 2 mg.kg 24/24horas, ambos via oral); grupo DIP (dipirona 25 mg.kg 8/8 horas, via oral) e grupo GRA (Grapiprant 2 mg/kg, via oral) administrados aos felinos 2 horas previamente ao procedimento cirúrgico de ovariectomia. As letras abc denotam diferença entre os tempos para um mesmo tratamento.....31
- Tabela 5 – Valores de bioquímica sérica (média e desvio padrão) no basal e 24 horas após a cirurgia para os animais do grupo GDG (dipirona 25 mg.kg 8/8 horas + grapiprant 2 mg.kg 24/24horas, ambos via oral); grupo DIP (dipirona 25 mg.kg 8/8 horas, via oral) e grupo GRA (Grapiprant 2 mg/kg, via oral) administrados aos felinos 2 horas previamente ao procedimento cirúrgico de ovariectomia. As letras abc denotam diferença entre os tempos para um mesmo tratamento.....32



## LISTA DE SIGLAS

AA	4-amino-antipirina
AAA	4-acetilaminoantipirina
AINES	Antiinflamatórios não esteroides
ALT	Alanina Aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
Bpm	Batimentos por minuto
CEUA	Comissão de Ética no Uso de Animais em Ensino e Pesquisa
CAM	Concentração Alveolar Mínima
CO <sub>2</sub>	Dióxido de carbono
COX	Ciclooxigenase
CYP	Citocromo P450
DIP	Grupo Dipirona
ECG	Eletrocardiograma
EtCO <sub>2</sub>	Pressão parcial de CO <sub>2</sub> expirado
EGLASGOW	Escala composta de Glasgow adaptada para felinos
EUNESP	Escala multidimensional da UNESP-Botucatu para avaliação de dor aguda pós-operatória em gatos
<i>f</i>	Frequência respiratória
FA	Fosfatase alcalina
FAA	4-formilaminoantipirina
FC	Frequência cardíaca
FELV	Vírus da leucemia felina
FIV	Vírus da imunodeficiência felina
GRA	Grupo grapiprant
GDG	Grupo dipirona + grapiprant
GGT	Gamaglutamiltransferase
h	Hora
Ht	Hematócrito
IL-1	Interleucina-1
IM	Intramuscular
IO	Intubação orotraqueal
IV	Intravenoso

kg	Quilograma
MAA	4-metilamino-antipirina
mmHg	Milímetros de mercúrio
mg	Miligramas
µg	Microgramas
min	Minutos
ml	Mililitros
MPA	Medicação pré anestésica
mpm	Movimentos por minuto
Nat	N-Acetiltransferase
ng	Nanogramas
OA	Osteoartrite
O <sub>2</sub>	Oxigênio
OVH	Ovariohisterectomia
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial média
PGE2	Prostaglandina E2
PPT	Proteínas plasmáticas totais
PO	Pós Operatório
SpO <sub>2</sub>	Saturação periférica de hemoglobina por oxigênio
TMPT	Tiopurina metiltransferase
UFSM	Universidade Federal de Santa Maria
VO	Via Oral

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>11</b>
1.1 ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES .....	11
1.2 GRAPIPRANT .....	13
1.3 DAPIRONA .....	15
<b>ARTIGO .....</b>	<b>18</b>
ABSTRACT .....	19
RESUMO .....	19
INTRODUÇÃO.....	20
MATERIAL E MÉTODOS.....	21
RESULTADOS .....	22
DISCUSSÃO.....	23
CONCLUSÕES .....	25
REFERÊNCIAS .....	25
<b>2 CONCLUSÃO.....</b>	<b>32</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>33</b>
<b>ANEXO A - ESCALA MULTIDIMENSIONAL DA UNESP-BOTUCATU PARA AVALIAÇÃO DE DOR AGUDA PÓS-OPERATÓRIA EM GATOS (EUNESP) .....</b>	<b>37</b>
<b>ANEXO B - ESCALA COMPOSTA DE GLASGOW ADAPTADA PARA FELINOS (EGLASGOW) MODIFICADA POR REID ET AL. (2017).....</b>	<b>39</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O processo inflamatório é a resposta de proteção do sistema imunológico frente a um estímulo prejudicial ao organismo. A capacidade de proporcionar uma resposta inflamatória é de extrema importância para a sobrevivência do indivíduo em face de sua exposição a patógenos ambientais e lesões. Porém, em algumas situações, a inflamação pode ser exagerada e sustentada, portanto, sem benefício aparente (TANG et al., 2012). Os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), possuem potente atividade anti-inflamatória, analgésica e antipirética, estando entre os fármacos mais utilizados em todo o mundo. Entretanto, estão associados a alguns efeitos adversos, principalmente relacionados ao sistema gastrointestinal, renal e hepático (BACCHI et al., 2012). Com a crescente preocupação dos médicos veterinários para com o controle da dor em pequenos animais, evidencia-se a necessidade de um maior número de pesquisas envolvendo a utilização de fármacos mais seguros (MONTEIRO; STEAGALL, 2019).

### 1.1 ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES

Devido à eficácia na redução da dor e inflamação, os anti-inflamatórios não esteróides estão entre os medicamentos mais utilizados atualmente visando o controle da dor (BINDU; MAZUMDER; BANDYOPADHYAY, 2020). Os AINEs inibem a expressão das enzimas ciclooxigenase (COX) nas membranas celulares (FLOWER; VANE, 1982). Essas enzimas são essenciais para a biossíntese de várias prostaglandinas a partir do ácido araquidônico. Atualmente, foram reconhecidas pelo menos 2 isoformas COX, são elas, COX-1 e COX-2. A primeira, parece estar envolvida em diferentes funções fisiológicas e constitutivas, como, por exemplo, a autorregulação do fluxo sanguíneo renal (MONTEIRO; STEAGALL, 2019). Já a segunda, acredita-se que seja uma forma induzível, responsável pela produção de mediadores inflamatórios (HARIRFOROOSH; ASGHAR; JAMALI, 1999). Tem-se sugerido que, a inibição da formação de COX-2 auxilia na diminuição da inflamação, e que a inibição da COX-1 pode levar a efeitos adversos (KHAN; MCLEAN, 2012).

Ao inibir enzimas COX específicas, os AINEs inibem a biossíntese de prostaglandinas responsáveis por diferentes funções biológicas e de homeostase (MONTEIRO; STEAGALL, 2019). Portanto, os potenciais efeitos adversos associados a esses medicamentos são baseados nessa lógica de inibição da formação de prostaglandinas, os quais incluem, mas não se limitam

a: irritação gastrointestinal, enteropatias, danos renais e aumento do tempo de sangramento pela diminuição da agregação plaquetária (MONTEIRO; STEAGALL; LASCELLES, 2013).

Ambas as enzimas COX são expressas constitutivamente nos rins, e seus metabólitos são importantes mediadores para a manutenção da perfusão e auto-regulação do fluxo sanguíneo renal. As prostaglandinas, como PGE2 e PGI2, promovem vasodilatação e inibição da reabsorção de sódio, enquanto o tromboxano A2 modula a produção de renina e vasoconstrição (CURIEL; KATZ, 2013). Esses mecanismos são particularmente importantes para a proteção da homeostase renal durante períodos de desidratação, hipovolemia e em animais com doenças coexistentes (CHENG; HARRIS, 2005). Assim, acredita-se que a inibição da formação de prostaglandinas após a administração de AINEs pode resultar em efeitos deletérios sobre a função renal de pacientes suscetíveis (RIOS, et al. 2012).

No sistema gastrointestinal, acredita-se que os AINEs induzem efeitos negativos por meio de ações locais e sistêmicas. A maioria dos AINEs é levemente ácida e portanto, pode se concentrar na mucosa gástrica por meio de um processo conhecido como aprisionamento iônico, o que leva a lesão celular direta (WOLFE, 1996). Os efeitos sistêmicos estão associados, novamente, à inibição da produção de prostaglandinas, que resulta em diminuição da qualidade da mucina e quantidade de bicarbonato da camada mucosa, o que, por consequência, leva a danos a barreira gastrointestinal (LEES; STEPHEN, 1992).

Em felinos, a utilização de AINES ainda é limitado devido, em parte, as particularidades como a dificuldade dos profissionais em avaliar a dor nesses indivíduos, a falta de pesquisa sobre a utilização desses fármacos na espécie em questão e, também, ao risco mais elevado de toxicidade associado a esses fármacos nesta espécie (LASCELLES et al., 2007).

A maioria dos AINEs, são eliminados a partir do metabolismo hepático, envolvendo principalmente a glicuronidação, seguida pela excreção dos metabólitos polares pela via biliar e/ou renal. (NIU et al., 2014). O metabolismo e transporte de um fármaco no organismo determinam a exposição celular a esse agente, sendo determinantes na toxicidade associada aos AINEs (SINNIAH; YAZID; FLOWER, 2021). O receio dos profissionais veterinários na utilização de AINES na espécie felina, em parte, se deve a menor capacidade de glicuronidação hepática realizada pelos gatos, que é a principal via de metabolização e excreção dessa classe farmacológica (COURT, 2014).

Os felinos não expressam duas isoformas da enzima uridina difosfato glucuronosiltransferase – a UGT1A6 e a UGT1A9, principal catalisadora da glicuronidação. Os gatos são deficientes em várias outras enzimas responsáveis pela conjugação dos metabólitos, como N-acetiltransferase (NAT) e tiopurina metiltransferase (TMPT),

possivelmente envolvidas no desenvolvimento de metahemoglobinemia. Soma-se a isso a menor atividade de isoenzimas do citocromo P450 (CYP) de gatos em relação a outras espécies e a incapacidade dos felinos em metabolizar adequadamente alguns fármacos, como a morfina (VAN BEUSEKOM; FINK-GREMMELS; SCHRICKX, 2014). Essas particularidades, tornam os felinos potencialmente mais suscetíveis aos efeitos adversos induzidos pelos AINEs. No cenário perioperatório, os AINEs são administrados com segurança em cães e gatos para o controle da inflamação e da dor pós-operatória quando as contraindicações são respeitadas (GUNEW; MENRATH; MARSHALL, 2008).

## 1.2 GRAPIPRANT

Os fármacos da classe piprant são antagonistas do receptor EP4, portanto, produzem seus efeitos analgésicos e antiinflamatórios inibindo seletivamente um único receptor prostanóide sem inibir as demais funções homeostáticas relacionadas as prostaglandinas (MONTEIRO; STEAGALL, 2019).

A farmacocinética do grapiprant foi descrita principalmente na espécie canina (RAUSCH-DERRA, et al., 2016; ŁEBKOWSKA-WIERUSZEWSKA, et al., 2016; NAGAHISA; OKUMURA, 2017) embora alguns estudos tenham sido publicados em gatos (ŁEBKOWSKA-WIERUSZEWSKA et al., 2017), cavalos (SARTINI; GIORGI, 2021) e coelhos (DE VITO et al., 2017).

A farmacocinética do grapiprant foi avaliada em gatos após a administração de 2 mg.kg<sup>-1</sup> por via oral (VO) e intravenosa (IV). Os autores encontraram uma grande variabilidade na concentração plasmática do grapiprant após a administração oral. A absorção pela via oral foi considerada rápida (média 1,33 horas, intervalo 1 – 2 horas) atingindo uma concentração máxima de 490–750 ng/ml com uma biodisponibilidade de 39,6% (ŁEBKOWSKA-WIERUSZEWSKA et al., 2017).

Rausch-Derra et al., (2016) avaliaram o perfil de segurança associado à administração de grapiprant oral realizado diariamente por um período de 28 dias. Utilizaram 24 gatos saudáveis aleatoriamente designados para receber uma cápsula de placebo ou grapiprant na dose de 3, 9 ou 15 mg/kg<sup>-1</sup>, administrado pela via oral uma vez ao dia por 28 dias. Os autores mais uma vez, encontraram uma ampla variação nos parâmetros farmacocinéticos após a administração do fármaco pela via oral. A concentração plasmática máxima variou de 683 a 4950 ng/ml alcançada dentro de 1 – 4 horas da administração. A meia-vida do medicamento

variou de 2 a 14 horas. Não sendo observados efeitos sobre o peso dos animais, consumo alimentar, variáveis clínico-patológicas ou achados de necropsia macroscópica e histológica.

O fármaco possui como mecanismo de ação o receptor EP4 da PGE2 (GIORGI, 2015). A PGE2 é um mediador inflamatório liberado após a indução da COX-2 em tecidos e células lesadas, principalmente em células imunes, como mastócitos, basófilos ou macrófagos, que se acumulam na área da lesão (MIZUMURA et al., 2009). Esta, exerce seus efeitos por meio de quatro receptores; EP1, EP2, EP3 e EP4 (WOODWARD; JONES; NARUMIYA, 2011). A PGE2 liga-se aos receptores EP com ativação subsequente de vias de sinalização intracelular, o que resulta em um aumento no AMPc intracelular e, assim, na ativação de proteínas quinases. Este último leva à fosforilação de uma série de proteínas-alvo, incluindo canais TRPV1, canais de cálcio e sódio que contribuem para os mecanismos de sensibilização no sistema nervoso periférico (KAWABATA, 2011). A consequência da sensibilização periférica e central é um aumento da sensibilidade a estímulos nociceptivos (hiperalgesia) ou uma resposta nociceptiva a estímulos não nocivos (GIORGI, 2015).

Como mencionado, o receptor EP4 é um dos receptores envolvidos na inflamação induzida pela prostaglandina E2 e na sensibilização dos neurônios sensoriais (RAUSCH-DERRA et al., 2016), e, demonstrou-se que esse receptor regula a nocicepção inflamatória a nível periférico, mas também a nível central (LIN et al., 2006; BASBAUM et al., 2009), desempenhando um papel crucial no desenvolvimento da dor aguda, crônica e no processo inflamatório e, portanto, é um dos mais importantes responsáveis pelos efeitos da PGE2 nesses processos, indicando que esse receptor também pode ser um bom alvo para o desenvolvimento de novos anti-inflamatórios e analgésicos (SCHIFFMANN, et al 2014; KAWAHARA et al., 2015).

O grapiprant foi identificado como um antagonista competitivo do receptor prostanóide EP4 com potência semelhante em humanos, ratos e cães (NAGAHISA; OKUMURA, 2017). Sua eficácia e segurança foi avaliada em cães com osteoartrite, os quais receberam diariamente grapiprant 2 mg.kg<sup>-1</sup> ou placebo por um período de 28 dias. Neste estudo o grapiprant melhorou significativamente a dor e a qualidade de vida em comparação ao placebo (48,1 e 31,3% de sucesso no tratamento, respectivamente) (RAUSCH-DERRA et al., 2016).

Outro estudo avaliou a administração de grapiprant (2 mg.kg<sup>-1</sup>) ou carprofeno (4,4 mg.kg<sup>-1</sup>) para tratamento de sinovite induzida em cães. Utilizando avaliação de claudicação clínica, os autores observaram uma melhor eficácia do carprofeno em atenuar a claudicação induzida pela injeção de urato de sódio, quando comparado a administração de grapiprant (BUDSBERG et al., 2019).

No estudo realizado por De Salazar et al. (2019), os autores avaliaram a administração de grapiprant ou firocoxibe em modelo canino de artrite aguda induzida. Os autores observaram uma eficácia analgésica do firocoxibe significativamente superior, quando comparada ao grapiprant, que, neste caso, não se observou diferença significativa entre o mesmo e o grupo placebo, não tratado.

Teixeira e colaboradores (2022), avaliaram a eficácia da administração de grapiprant (2 mg.kg<sup>-1</sup>) e carprofeno (4 mg.kg<sup>-1</sup>) administrados por via intravenosa em gatas submetidas a ovariectomia eletiva. O grapiprant não se mostrou eficaz em promover analgesia pós-operatória adequada quando comparado ao carprofeno (Dados ainda não publicados). Em felinos, até o momento, não foram encontrados demais estudos nas bases de dados avaliando sua eficácia analgésica tanto para dor aguda, quanto em dor crônica.

Os estudos experimentais (BUDSBERG et al., 2019; DE SALAZAR et al., 2019; TEIXEIRA et al., 2022) observaram menor eficácia da administração do grapiprant, frente a tratamentos já estabelecidos. Os estudos, porém, utilizam um modelo experimental que produz dor aguda, enquanto o grapiprant é aprovado para dor crônica.

### 1.3 DIPIRONA

A dipirona, um derivado da pirazolina, também conhecida como metamizol, é comercializada sob centenas de marcas em todo o mundo (CRUNFLI; VILELA; GIUSTI-PAIVA, 2015). É considerado um anti-inflamatório não esteroide atípico, com baixas propriedades antiinflamatórias, mas com potentes efeitos analgésicos, podendo estes estarem relacionados a inibição central da enzima COX-3, sistema opioide e canabinoide (NIKOLOVA, et al. 2013).

A dipirona, ao contrário da maioria dos AINEs, não possui efeitos deletérios sobre os sistemas gastrointestinal ou renal (CRUNFLI; VILELA; GIUSTI-PAIVA, 2015). Sua segurança, tanto em humanos quanto em animais, é bastante questionada por conta do risco de agranulocitose, choque anafilático, anemia hemolítica e anemia aplásica, reações cutâneas e respiratórias (NIKOLOVA, et al. 2013).

Este fármaco sofre metabolismo hepático e excreção renal. Após a administração, o fármaco é hidrolisado em 4-metilamino-antipirina (MAA), 4-formilamino-antipirina e 4-amino-antipirina (AA) (IMAGAWA, et al. 2012). Segundo Crunfli et al. (2015), o metabolito 4-AA, parece ser responsável pela ativação do receptor canabinoide CB1, corroborando assim com a hipótese de que a dipirona atua nos receptores canabinóides. Além disso os metabolitos



da dipirona apresentam baixa ligação a proteínas plasmáticas e são distribuídos de forma homogênea e rápida para todo corpo devido a sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, permitindo assim, a sua ação central.

Apesar da contradição acerca da utilização de dipirona em felinos domésticos, esses animais convertem-na em seus metabólitos ativos com sucesso, à semelhança com o que ocorre em humanos (LEBKOWSKA-WIERUSZEWSKA, et al. 2018). Ainda assim, deve-se atentar para algumas particularidades na metabolização deste fármaco pelos felinos. Nesses animais, MAA aparece no plasma 5 minutos após a administração de 25 mg.kg<sup>-1</sup> pela via intravenosa, reduzindo sua máxima concentração (Cmax) à metade após 6 – 7 horas. O metabolismo de AA também é diferenciado, apresentando uma meia-vida de eliminação de aproximadamente 27 horas com uma Cmax 27 vezes maior do que aquela observada em cães (35,21 µg/mL versus 1,29 µg/mL) (GIORGI, et al., 2018; LEBKOWSKA-WIERUSZEWSKA, et al., 2018). Além disso, a eliminação de AA também é muito mais lenta nessa espécie, o que pode ser explicado pela ausência do sistema enzimático NAT2 (enzima polimórfica N-acetiltransferase), responsável pela acetilação de AA em AAA. Dessa forma, a concentração de AA nos gatos é maior durante um tempo mais elevado do que em outras espécies (GIORGI, et al., 2018).

No estudo realizado por Imagawa et al (2012), os autores observaram que, em cães submetidos a orquiectomia eletiva, a dose adequada de dipirona para fornecer analgesia pós operatória variou de 25 – 35 mg.kg<sup>-1</sup> a cada 8 horas. Os animais ao quais se administrou doses menores (15 mg.kg<sup>-1</sup>) necessitaram resgate analgésico imediatamente após a extubação. Em outro estudo, a administração de dipirona IV, de forma isolada ou em associação ao meloxicam resultou em diminuição da agregação plaquetária, porém não afetou os parâmetros de tromboelastometria ou tempo de sangramento da mucosa bucal em cães saudáveis (ZANUZZO et al. 2015).

No estudo realizado por Teixeira et al (2019), os autores observaram que, em felinos submetidos a ovariohisterectomia, os quais foram tratados com dipirona associada ao tramadol, os mesmos necessitaram de menos resgate analgésico quando comparados aos animais que receberam apenas dipirona ou tramadol separadamente. Também constatou-se que a dipirona não causou alterações bioquímicas significativas ou danos oxidativos aos eritrócitos, nos diferentes tempos de administração (8/8 horas; 12/12 horas e 24/24 horas).

A associação de grapiprant a demais fármacos corticosteroides ou AINES, ainda não foi avaliada em pequenos animais, e, portanto, essa associação ainda é contraindicada (MONTEIRO; STEAGALL, 2019). Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia da

administração de grapiprant associado a dipirona para analgesia pós operatória de gatas submetidas a ovariectomia eletiva.

**ARTIGO**

TRABALHO SUBMETIDO PARA PUBLICAÇÃO  
Periódico: Pesquisa Veterinária Brasileira  
(ISSN: 1678-5150)

**GRAPIPRANT E DIPIRONA NA ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA DE  
GATAS SUBMETIDAS A OVARIOHISTERECTOMIA ELETIVA**

## **Grapiprant e dipirona na analgesia pós-operatória de gatas submetidas a ovariectomia eletiva**

Jean Carlos Gasparotto<sup>2\*</sup>, André Vasconcelos Soares<sup>2</sup>, Dr.

**ABSTRACT.** – Gasparotto, J.C. & Vasconcelos, A.S. [Grapiprant and dipyrone in postoperative analgesia of cats undergoing elective ovariohysterectomy]. Grapiprant e dipirona na analgesia pós operatória de gatas submetidas a ovariectomia eletiva. Pesquisa Veterinária Brasileira 00(0):00-00. <sup>2</sup>Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Avenida Roraima, 1000, Camobi, Santa Maria, RS 97105-900, Brazil. E-mail: [jeangasparotto@hotmail.com](mailto:jeangasparotto@hotmail.com)

Grapiprant, a drug belonging to the new piroprant class, is a potent antagonist with high specificity to the prostaglandin E2 EP4 receptor. It is currently approved in several countries for the control of chronic pain and inflammation in dogs. Although the literature still lacks studies evaluating its effectiveness in cats, it has been shown to be safe for administration to felines for long periods. Therefore, the objective of this study is to evaluate the efficacy of the administration of grapiprant associated with dipyrone for postoperative analgesia in cats undergoing elective ovariohysterectomy. For this, 26 adult cats were used, with no defined breed and considered healthy through clinical evaluation and complementary exams. After three days of adaptation to the environment and the team, the animals underwent elective ovariohysterectomy by celiotomy and were allocated into three groups according to the treatment used: DIP (Dipyrone Group, 25 mg.kg<sup>-1</sup> 8/8 hours), GRA (Grapiprant Group, 2 mg.kg<sup>-1</sup> 24/24 hours) and GDG (Grapiprant Group 2 mg.kg<sup>-1</sup> 24/24 hours + dipyrone 25 mg.kg<sup>-1</sup> 8/8 hours). In both groups, the drugs were administered orally, starting 2 hours before surgery. Postoperative pain was assessed using the UNESP multidimensional scale for feline pain (EUNESP) and the Glasgow composite scale adapted for felines (EGLASGOW). Assessments were performed on the third day of adaptation (Baseline) and 1, 3, 6, 8, 12 and 24 hours after the surgical procedure. Blood and urine were collected for evaluation of blood count, serum biochemistry and urinalysis, immediately before the administration of treatments (Basal) and 24 hours after extubation. In the assessment of postoperative pain, pain scores differed over time between the three treatments. In all evaluated groups, the animals required a high analgesic rescue rate (GDG = 62.50%; DIP = 87.50% and GRA = 50.00%) in the first 3 hours of evaluation. The GDG and DIP groups had lower pain scores from 3 to 24 hours. Among the times for the same group, only GDG had lower pain scores at the twenty-fourth hour of evaluation when compared to the third hour. No animal in the study required analgesic rescue from the 6th hour of evaluation. The GDG obtained a significant increase in leukocytes from baseline to 24 hours. At baseline, the GRA group had higher albumin levels compared to the DIP group. At 24 hours, albumin in GRA was higher in relation to both GDG and DIP. Other parameters of hemoglobin, hematocrit, erythrocytes, platelets, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, gamma-glutamyltransferase, alkaline phosphatase, creatinine, urea, total plasma proteins, urinary pH and urinary protein/creatinine ratio did not differ between treatments. Despite being well tolerated, the results obtained by this study suggest that the administration of grapiprant and dipyrone, combined or alone, were not able to promote adequate immediate postoperative analgesia in cats undergoing elective ovariohysterectomy. No relevant hematological or biochemical changes were caused by any of the treatments in the first 24 hours evaluated.

INDEX TERMS: NSAIDs. Analgesia. Cats. Metamizole. EP4 receptor.

<sup>1</sup>Recebido em .....

Aceito para publicação em .....

<sup>2</sup>Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Avenida Roraima, 1000, Camobi, Santa Maria, RS, 97105-900, Brasil. \*Autor para correspondência: [jeangasparotto@hotmail.com](mailto:jeangasparotto@hotmail.com)

**RESUMO.** – O grapiprant, fármaco pertencente a nova classe piroprant, é um potente antagonista e com alta especificidade ao receptor EP4 da prostaglandina E2. Atualmente, encontra-se aprovado em vários países para o controle da dor crônica e inflamação em cães. Embora a literatura ainda careça de estudos avaliando sua eficácia em gatos, o mesmo demonstrou ser seguro para administração em felinos por longos períodos. Portanto, o objetivo deste trabalho é avaliar a eficácia da administração de grapiprant associado a dipirona para analgesia pós operatória de gatas submetidas a ovariectomia eletiva. Para isso, foram utilizadas 26 gatas adultas, sem raça definida e consideradas saudáveis através de avaliação clínica e exames complementares. Após três dias de adaptação ao ambiente e equipe, os animais foram submetidos a

ovariohisterectomia eletiva por celiotomia e alocadas em três grupos de acordo com o tratamento utilizado: DIP (Grupo dipirona, 25 mg.kg<sup>-1</sup> 8/8 horas), GRA (Grupo grapiprant, 2 mg.kg<sup>-1</sup> 24/24 horas) e GDG (Grupo grapiprant 2 mg.kg<sup>-1</sup> 24/24 horas + dipirona 25 mg.kg<sup>-1</sup> 8/8 horas). Em ambos os grupos, os medicamentos foram administrados via oral, iniciando 2 horas antes da cirurgia. A dor pós operatória foi avaliada utilizando a escala multidimensional da UNESP para dor em felinos (EUNESP) e a escala composta de Glasgow adaptada para felinos (EGLASGOW). As avaliações foram realizadas no terceiro dia de adaptação (Basal) e 1, 3, 6, 8, 12 e 24 horas após o procedimento cirúrgico. Realizou-se a coleta de sangue e urina para avaliação de hemograma, bioquímica sérica e urinálise, imediatamente antes da administração dos tratamentos (Basal) e 24 horas após a extubação. Na avaliação de dor pós operatória, os escores de dor diferiram ao longo do tempo entre os três tratamentos. Em todos os grupos avaliados, os animais necessitaram um alto índice de resgate analgésico (GDG = 62,50%; DIP = 87,50% e GRA = 50,00%) nas primeiras 3 horas de pós operatório. Os grupos GDG e DIP obtiveram menores escores de dor da 3 até as 24 horas. Entre os tempos para um mesmo grupo, apenas GDG apresentou menores escores de dor em na vigésima quarta hora de avaliação quando comparado a terceira hora. Nenhum animal do estudo necessitou de resgate analgésico a partir da 6h de avaliação. O GDG obteve aumento significativo de leucócitos do basal para 24 hora. No período basal, o grupo GRA apresentou maiores valores de albumina em relação ao grupo DIP. Já na 24 hora, a albumina em GRA foi maior tanto em relação à GDG quanto DIP. Demais parâmetros de hemoglobina, hematócrito, eritrócitos, plaquetas, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, gamaglutamiltransferase, fosfatase alcalina, creatinina, uréia, proteínas plasmáticas totais, pH urinário e relação proteína/creatinina urinária, não diferiram entre os tratamentos. Apesar de ser bem tolerada, os resultados obtidos por esse estudo sugerem que a administração de grapiprant e dipirona, associados ou isolados, não foram capazes de promover analgesia pós-operatória imediata adequada em felinos submetidos a ovariohisterectomia eletiva. Nenhuma alteração hematológica ou bioquímica de relevância foi causada por nenhum dos tratamentos nas primeiras 24 horas avaliadas.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: AINES. Analgesia. Felinos. Metamizol. Receptor EP4.

### INTRODUÇÃO

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), atualmente, são uma das classes de medicamentos mais utilizadas para tratar uma variedade de condições clínicas. Além de seus efeitos benéficos, os AINEs também apresentam alguns efeitos indesejáveis que podem ser observados tanto com a utilização em doses clínicas, principalmente em administração prolongada, quanto em situações de superdosagem (McLean e Khan 2018). Seu mecanismo de ação envolve a inibição das enzimas COX. Ambas as isoformas (COX-1 e COX-2) estão relacionadas a produção de mediadores inflamatórios que são de total interesse para a nocicepção; pode-se aqui citar as prostaglandinas, prostaciclina e tromboxano A2 (Simmons et al. 2004). Entretanto, os mesmos mediadores estão relacionados a processos fisiológicos, e, portanto, sua inibição, predispõe a efeitos deletérios, o que torna contraindicado a utilização de AINEs em pacientes nefropatas, hepatopatas ou com doenças do trato gastrointestinal (Monteiro-Steagall et al. 2013).

As prostaglandinas, mais especificamente a prostaglandina E2 (PGE2) atua ligando-se a quatro receptores (EP1 – EP4) acoplados à proteína G que são expressos por neurônios sensoriais primários e no gânglio da raiz dorsal após inflamação na periferia (Kawahara et al. 2015). O receptor EP4 desempenha um importante papel no processo de dor aguda e desenvolvimento da dor crônica, bem como no processo inflamatório (Lin et al., 2006; Schiffmann et al., 2014), regulando a nocicepção inflamatória a nível periférico e do SNC (Basbaum et al. 2009).

A dipirona é um fármaco derivado da pirazolona desprovido de efeitos deletérios sobre os sistemas gastrointestinal e renal. Possui baixa atividade anti-inflamatória proporciona seu efeito analgésico por vias adicionais, como a ativação dos sistemas opióide e canabinóide, ao mesmo tempo em que inibe a síntese de prostaglandinas (Jasiecka et al. 2014; Crunfli et al. 2015), sendo principalmente utilizada como analgésico durante o pós operatório (Lebkowska-Wieruszewska et al. 2018).

O grapiprant, um fármaco da classe piprant, atua bloqueando a ação da prostaglandina E2 (PGE2) sobre seu receptor específico, EP4 (Kawahara et al. 2015). Este, não inibe a produção de outros prostanóides e não interfere na manutenção de inúmeras funções homeostáticas, prevenindo os clássicos efeitos adversos associados aos AINEs (Giorgi 2015). Estudos que avaliaram a administração de grapiprant em coelhos e cães, observaram uma redução do processo de sensibilização inflamatória, crônica (Rausch-Derra et al. 2016; De Vito et al. 2017; Budsberg et al. 2019) embora, o fármaco não tenha sido mais eficaz do que tratamentos já estabelecidos, como os AINEs. Em felinos, até o momento, não foram encontrados estudos nas bases de dados avaliando sua eficácia analgésica tanto para dor aguda, quanto dor crônica.

A associação de grapiprant a demais fármacos corticosteroides ou AINEs, ainda não foi avaliada em pequenos animais, e, portanto, essa associação ainda é contraindicada (MONTEIRO; STEAGALL, 2019).

Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia da administração de grapiprant associado a dipirona para analgesia pós operatória de gatas submetidas a ovariohisterectomia eletiva.

### MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética para Uso de Animais da Universidade Federal de Santa Maria sob número 8735260121. Após o consentimento informado por parte dos tutores, foram selecionadas vinte e seis gatas ( $2,84 \pm 0,41$ ; 16,00 (12,00 – 27,00) meses de idade), sem raça definida, e consideradas saudáveis através de exame físico e hematológicos (hemograma, contagem plaquetária, proteínas plasmáticas totais (PPT), pesquisa de corpúsculos de Heinz e dosagem sérica de creatinina, albumina e alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), gamaglutamiltransferase (GGT), fosfatase alcalina (FA), ureia, frutossamina e glicose) com valores dentro da faixa de normalidade para a espécie, além de teste rápido para o vírus da imunodeficiência felina (FIV) e o vírus da leucemia felina (FeLV) (FIV Ac/FeLV Ag *Test Kit*; IDEXX – Brasil). Os critérios de inclusão compreendiam, ainda, ausência de estro, gestação ou alteração reprodutiva; e a tolerância do animal à manipulação, evidenciada pela ausência de comportamento de luta/ fuga e agressividade à coleta de amostra sanguínea, tricotomia e aferição da pressão arterial sistólica com *doppler* vascular (Doppler Vascular Portátil DV 610B; Medmega – Brasil) com manguito posicionado acima da articulação do carpo.

Os animais permaneceram internados em baias individuais com água e ração *ad libitum* durante 5 dias, sendo três dias de adaptação previa ao procedimento cirúrgico. Durante o período de adaptação os animais foram acompanhados por um avaliador por um período mínimo de 16 horas diárias afim de aclimatar os animais a presença de pessoas bem como manuseio. No dia da realização do procedimento cirúrgico, os animais permaneceram em jejum solido e hídrico por 8 e 2 horas respectivamente.

As gatas foram alocadas aleatoriamente em três grupos: DIP (Grupo que recebeu dipirona, 25 mg.kg<sup>-1</sup> (Dipirona Sódica; União Química - Brasil) 8/8h; n= 8), GRA (Grupo que recebeu grapiprant (Galliprant; Elanco - Brasil) 2 mg.kg<sup>-1</sup> 24/24h; n= 10) e GDG (Grupo que recebeu grapiprant 2 mg.kg<sup>-1</sup> 24/24h, associado a dipirona 25 mg.kg<sup>-1</sup> 8/8h; n= 8). Todos os tratamentos foram realizados pela via oral (VO) 2 horas previamente ao procedimento cirúrgico. A dose de grapiprant utilizada neste estudo foi determinada com base nos estudos de Lebkowska-Wieruszewska et al. (2017) e Rausch-Derra e Rhodes (2016) que identificaram a dose de 2 mg.kg<sup>-1</sup> como sendo uma dose segura para felinos. Os medicamentos foram manipulados em farmácia especializada, por meio de trituração, pesagem e encapsulamento de acordo com as doses especificadas para cada animal. Neste momento também era realizado o acesso venoso com cateter 22G (Solidor; Lamedid Comercial - Brasil) em veia cefálica direita para a administração dos medicamentos anestésicos e fluidoterapia.

As gatas foram pré-medicadas com acepromazina (Acepran; Syntec – Brasil) 0,05 mg.kg<sup>-1</sup> diluído em NaCl 0,9% para um volume final de 1 ml e aplicado em 1 minuto por via intravenosa (IV). Após 30 minutos, procedeu-se a tricotomia da região abdominal e posteriormente os animais foram induzidos a anestesia geral com propofol (Provive; União Química - Brasil) por via IV. A administração de propofol foi realizada em bomba de seringa (SDA 400; SDAMED – Brasil) na velocidade de 2,5 mg.kg.min<sup>-1</sup>. Após prévia dessensibilização da glote com 0,1 mL de lidocaína 2% (Hypocaina - Hypofarma - Brasil) sem vasoconstritor, a intubação orotraqueal foi realizada com laringoscópio e tubo endotraqueal tipo Murphy adequado ao tamanho do animal.

A manutenção da anestesia foi realizada com isoflurano (Isoforine; Cristália - Brasil) em vaporizador universal e diluído em oxigênio a 100% em concentração suficiente para manter os animais em plano adequado de anestesia indicado pela perda do reflexo laringotraqueal e interdigital, rotação rostroventral do globo ocular, ausência de reflexo palpebral medial e lateral, presença de reflexo corneal, e parâmetros fisiológicos estáveis. Para isso utilizou-se um sistema de anestesia sem reinalação de gases tipo Baraka a um fluxo de oxigênio de 100 mL.kg.min. A fluidoterapia foi realizada com a infusão de NaCl 0,9% na taxa de 3 mL.kg.h<sup>-1</sup>, IV. Após a indução anestésica, foi iniciado para todos os animais uma infusão contínua de remifentanil (Remifas; Cristália - Brasil) na taxa de 10 µg.kg.h<sup>-1</sup> em bomba de infusão de seringa (SDA 400; SDAMED – Brasil) não precedido de bolus inicial, visando analgesia transoperatória.

Os animais foram monitorados de forma contínua com a utilização de monitor multiparamétrico (Mindray PM 7000; China). Foram avaliados os parâmetros de frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (*f*), pressão arterial sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD) por método oscilométrico, eletrocardiograma (ECG), temperatura central (T°C), pressão parcial de CO<sub>2</sub> ao final da expiração (EtCO<sub>2</sub>) e saturação periférica de O<sub>2</sub> na hemoglobina (SpO<sub>2</sub>). Estes parâmetros foram registrados a cada 5 minutos. Após a estabilização do plano anestésico, um cirurgião experiente realizou a OVH por celiotomia.

A avaliação da nocicepção foi baseada na alteração dos parâmetros fisiológicos de FC, *f*, PAS, PAM e PAD. Os valores de corte foram definidos como 20% acima dos valores basais, registrados antes do início da estimulação cirúrgica. Quando observado um aumento acima do valor de corte era realizado o aumento

de 2,5  $\mu\text{g.kg.h}^{-1}$  na taxa de infusão de remifentanil. O contrário, ou seja, quando os parâmetros fisiológicos apresentavam uma queda abaixo de 20% dos valores basais, a taxa de remifentanil era diminuída em 2,5  $\mu\text{g.kg.h}^{-1}$ . O procedimento cirúrgico e anestésico fora realizado sempre pelo mesmo cirurgião e anestesista, respectivamente e cegos ao tratamento.

A dor pós-operatória foi avaliada por dois avaliadores cegos ao tratamento, utilizando a Escala multidimensional da UNESP-Botucatu para avaliação de dor aguda pós-operatória em gatos (EUNESP) e a Escala Composta de Glasgow adaptada para felinos (EGLASGOW). As avaliações foram realizadas no terceiro dia de adaptação (basal) e 1, 3, 6, 8, 12, e 24 horas após a extubação. O resgate analgésico, quando necessário, foi realizado com morfina (Dimorf; Cristália - Brasil) via IV ( $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) caso o animal pontuasse acima de 7 na EUNESP e 5 na EGLASGOW, seguido de reavaliação da dor com ambas as escalas após 30 minutos até a normalização dos escores de dor.

Procedeu-se a coleta de sangue venoso através de um cateter em veia cefálica para avaliação de hemograma total e bioquímica sérica (ALT, AST, GGT, FA, creatinina e uréia). A glicemia sanguínea também foi avaliada utilizando um glicosímetro portátil. As amostras foram obtidas imediatamente antes da administração dos tratamentos (basal) e 24 horas após. Ainda, realizou-se a coleta de urina via cistocentese e sondagem uretral após cateterismo sob sedação com propofol, respectivamente. A urina foi coletada no início e 24 horas após a administração dos tratamentos para realização de urinálise e avaliação da relação proteína - creatinina urinária.

Após o período de avaliação, as gatas retornaram para seus respectivos tutores com a devida prescrição de cuidados pós operatórios bem como administração de fármacos analgésicos.

Os dados foram analisados utilizando o programa GraphPad Prism 9.0.2 (GraphPad Software, San Diego, California USA). Os resultados estão descritos como média $\pm$ desvio padrão ou mediana (percentil 25–percentil75) de acordo com a normalidade dos dados, verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. Os dados referentes às observações temporais entre os grupos foram analisados por ANOVA uma via seguida pelo teste de Tukey para múltiplas comparações ou Kruskal-Wallis. Já os dados pareados entre tempos dentro do mesmo grupo foram avaliados pelo teste t de Student para amostras pareadas ou Wilcoxon. Dados demográficos e tempos avaliados foram acessados pelos testes de ANOVA uma via ou Kruskal-Wallis de acordo com a distribuição dos dados.

A diferença entre escores de dor pelas duas escalas entre grupos e tempos foi analisada pelo teste ANOVA de duas vias seguida pelo teste de Tukey post hoc. A correlação entre os avaliadores de dor foi avaliada pelo teste de Spearman. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo para todas as comparações.

## RESULTADOS

A administração de grapiprant, associado a dipirona, foi bem tolerada. Nenhum efeito colateral como vômito, diarreia, salivação e anorexia foram observados em nenhum dos tratamentos. Vinte e seis gatas participaram do estudo até o final. Um animal do grupo GDG foi removido por apresentar comportamento agressivo apesar de se apresentar dócil na seleção, impossibilitando a sua manipulação sem estresse. A idade, peso, duração da anestesia e cirurgia foram semelhantes entre os grupos (Tabela 1).

A anestesia transcorreu sem intercorrências. Houve diferença entre os tempos de tratamento e extubação ( $p=0,0078$ ) e MPA - Indução ( $p=0,0153$ ) para o grupo GRA, e dose de propofol utilizada ( $p=0,027$ ) em DIP (Tabela 1).

Em relação a avaliação de dor pós operatória o grapiprant isolado, foi menos eficaz que a dipirona em fornecer analgesia a partir da 3ª hora de pós operatório, embora os animais não necessitaram de resgate analgésico determinado pela pontuação das escalas. Pela EUNESP, os escores de dor diferiram ao longo do tempo entre os três tratamentos. Os grupos GDG ( $p= 0,0197$ ) e DIP ( $p=0,0411$ ) obtiveram escores de dor significativamente mais baixos a partir da 3ª até a 24ª h (GDG ( $p= 0,0039$ ) e DIP ( $p=0,0087$ )) em relação a GRA. Entre os tempos para um mesmo grupo, apenas o GDG apresentou menores escores de dor em T24 quando comparado ao T3. Os grupos DIP e GRA não apresentaram diferença nos escores de dor entre os diferentes tempos a partir da 6 hora de avaliação (Tabela 2), entretanto, nenhum animal do estudo necessitou de resgate analgésico a partir da 6h de avaliação.

Na EGLASGOW, mais uma vez os escores de dor diferiram ao longo do tempo entre os três tratamentos. Os grupos GDG ( $p= 0,0031$ ) e DIP ( $p=0,0302$ ) obtiveram menores escores de dor a partir da terceira hora de pós operatório em relação ao GRA. Entre os tempos para um mesmo grupo, os três tratamentos apresentaram menores escores de dor em T24 do que T3. Entretanto, os escores de dor foram ainda menores nos grupos tratados com dipirona em relação ao grapiprant isolado (Tabela 3).

Os valores de hemoglobina ( $p=0,6720$  e  $0,5099$ ), hematócrito, ( $p=0,2466$  e  $0,1926$ ), eritrócitos ( $p=0,0783$  e  $0,0513$ ) e plaquetas ( $p= 0,4548$  e  $0,8672$ ), não diferiram entre os tempos basal e 24 horas, respectivamente, entre os tratamentos (tabela 4).

Os valores de leucócitos não diferiram entre os grupos no basal ( $p=0,5786$ ) ou 24h ( $p=0,4596$ ). Porém, GDG obteve aumento significativo de leucócitos do basal para as 24h ( $p=0,0187$ ), enquanto DIP ( $p=0,0945$ ) e GRA ( $p=0,2196$ ) não mostraram aumento estatisticamente significativo entre os tempos.

No período basal, o grupo GRA apresentou maiores valores de albumina em relação ao grupo DIP ( $p=0,0025$ ). Já nas 24h, a albumina em GRA foi maior tanto em relação à GDG ( $p=0,0065$ ) quanto DIP ( $p=0,0158$ ), não havendo diferença entre os outros dois grupos ( $p>0,999$ ). Ainda, GDG e DIP reduziram a albumina em 24h em relação ao basal ( $p=0,013$  e  $0,0469$ , respectivamente), enquanto GRA manteve os níveis de albumina nos dois tempos ( $p=0,5000$ ).

Os valores de ALT ( $p=0,1496$  e  $0,3575$ ), AST ( $p=0,6012$  e  $0,362$ ), GGT ( $p=0,0730$  e  $0,7770$ ), FA ( $p=0,1847$  e  $0,3952$ ), creatinina ( $p=0,1706$  e  $0,1675$ ), uréia ( $p=0,2537$  e  $0,0890$ ) e proteínas plasmáticas totais ( $p=0,1872$  e  $0,3463$ ), não diferiram entre os tratamentos para os tempos basal e 24 horas, respectivamente (tabela 5). Entretanto, na comparação entre os tempos para um mesmo grupo, os valores de FA reduziram significativamente em 24h para o grupo GRA ( $p=0,0137$ ), enquanto não houve alteração entre os tempos em GDG ( $p=0,2031$ ) e DIP ( $p=0,2500$ ). Não ocorreram alterações entre os tempos para um mesmo grupo nos demais parâmetros avaliados.

Os valores basais de glicemia não diferiram estatisticamente entre os grupos ( $p=0,2336$ ), assim como 1h após a extubação ( $p=0,7676$ ). Contudo, em todos os grupos houve aumento significativo da glicemia em 1h (GDG,  $p=0,0078$ ; DIP,  $p=0,0078$ , e GRA,  $p=0,0098$ ).

Os valores de pH urinário não diferiram entre os grupos no basal ( $p=0,8220$ ) ou em 24h ( $p=0,0902$ ). Os valores de UPC, por sua vez, também não diferiram significativamente entre os grupos no basal ( $p=0,1473$ ) ou em 24h ( $p=0,3518$ ). Dentro dos grupos também não houve diferença significativa para UPC entre os tempos em GDG ( $p=0,2500$ ), DIP ( $p=0,2500$ ) e GRA ( $0,7422$ ).

## DISCUSSÃO

Neste estudo, embora nenhum dos tratamentos tenha tido efeitos significativos sobre parâmetros hematológicos e urinários, o grapiprant isolado, foi menos eficaz que a dipirona em fornecer analgesia a partir da 3ª hora de pós operatório, embora os animais não necessitaram de resgate analgésico determinado pela pontuação das escalas. Já sua associação, demonstrou reduzir os escores de dor, mas não se mostrou estatisticamente significativo em relação a dipirona isolada. O grapiprant possui interação com o receptor EP4 da PGE2 (Giorgi, 2015). Esse receptor é um dos principais receptores envolvidos no processo inflamatório induzido pela prostaglandina E2, bem como na sensibilização dos neurônios sensoriais (Rausch-Derra et al., 2016a).

A eficácia do grapiprant foi avaliada em cães. Rausch-Derra et al. (2016b), compararam a administração de grapiprant por até 28 dias em cães acometidos naturalmente com osteoartrite (OA). Os autores observaram uma significativa melhora nos escores de dor ao 28º dia de tratamento, obtendo um escore de 48,1 e 31,3% de sucesso na administração de grapiprant e placebo, respectivamente. Budsberg et al. (2019) avaliou a administração de grapiprant ( $2 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) ou carprofeno ( $4,4 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) para tratamento de sinovite induzida em cães. Utilizando avaliação de claudicação clínica, os autores observaram uma melhor eficácia do carprofeno em atenuar a claudicação induzida pela injeção de urato de sódio, quando comprado a administração de grapiprant. No estudo realizado por De Salazar et al. (2019), os autores avaliaram a administração de grapiprant ou firocoxibe em modelo canino de osteoartrite induzida. Observou-se uma eficácia analgésica do firocoxibe significativamente superior. As pontuações médias de claudicação dos animais que receberam grapiprant foram significativamente maiores quando comparados aos animais tratados com firocoxibe. Os dois últimos estudos, corroboram nossos resultados observando menor eficácia da administração de grapiprant, frente a tratamentos já estabelecidos. Entretanto, um ponto comum a todos, é a utilização de um modelo experimental de dor aguda.

No presente estudo, o grapiprant foi administrado 2 horas antes do procedimento cirúrgico com a finalidade de alcançar uma concentração adequada no pós operatório imediato. Segundo Lebkowska-Wieruszewska et al. (2017), a biodisponibilidade do fármaco em felinos após administração VO é de aproximadamente 39%, existindo grande variabilidade na concentração plasmática quando utilizado por essa via. Entretanto, a absorção pode ser considerada rápida, com um tempo médio de 1,33h (intervalo 1-2 h) atingindo uma concentração plasmática média de 625 ng/ml (490 – 750 ng/ml). A meia vida terminal foi relatada em 4,40h. Em cães, a concentração plasmática considerada eficaz, varia entre 114 a 164 ng/ml (Nagahisa e Okumura 2017). De acordo com Lebkowska-Wieruszewska et al. (2018), se extrapolarmos o valor mais alto encontrado em cães, como sendo a concentração mínima efetiva necessária para a espécie felina, a administração de grapiprant VO, na dose de  $2 \text{ mg.kg}^{-1}$ , com uma biodisponibilidade de aproximadamente 39%, excede essa concentração por até 10 horas.

Com base nos dados de farmacocinética, esperávamos que o grapiprant apresentasse um efeito adequado já nas primeiras horas de pós operatório (PO), porém, isso não foi observado, pois os animais



necessitaram um alto índice de resgate analgésico (GDG = 62,50%; DIP = 87,50% e GRA = 50,00%) nas primeiras 3 a 6 horas. Isso pode ser explicado pela grande variabilidade na biodisponibilidade de grapiprant VO, encontrada por estudos de farmacocinética nesta espécie (Lebkowska-Wieruszewska et al. 2017). Entretanto, nenhum animal necessitou de analgesia de resgate após as primeiras 3 a 6 horas de pós-operatório, quando a maioria dos gatos sob tratamento precisou de uma administração de morfina. Uma vez que em felinos, se espera que a morfina seja eficaz por 4 a 6 horas (Steagall 2020), a diminuição dos escores de dor observados após esse período podem ser atribuídos a um efeito analgésico tardio de ambos os fármacos.

Outro ponto a ser levado em consideração, é a expressão de receptores EP4 em relação ao tempo decorrido desde o início da lesão. Liu et al. (2021) utilizaram um modelo de camundongo com degeneração da placa terminal vertebral através de cirurgia para causar instabilidade da coluna lombar dos animais. Os autores utilizaram qRT-PCR para avaliar alterações dos níveis de mRNA dos quatro tipos de receptores EP após a cirurgia. Após 8 semanas de avaliação, os autores observaram um aumento na concentração de PGE2 no local da lesão. Ainda, pode-se observar um aumento na expressão de receptores EP4 em até 6 vezes, quando comparado ao grupo controle. Assim, pode-se explicar os resultados obtidos por nosso estudo, bem como estudos realizados por De Salazar et al. (2019) e Budsberg et al. (2019), os quais utilizaram um modelo de dor aguda, o que por consequência, explica a baixa eficácia do grapiprant nas primeiras horas de avaliação, frente a outros tratamentos.

Entretanto, os grupos tratados com dipirona também apresentaram altos escores de resgate analgésico. A dipirona é um fármaco analgésico, não opioide, comumente utilizada em medicina humana e veterinária (Jasiecka et al. 2014). Após sua administração, sofre hidrólise, com a concentração do fármaco original diminuindo rapidamente para concentrações não detectáveis no sangue (Vlahov et al. 1990; Levy et al. 1995; Lebkowska-Wieruszewska et al. 2018). Em humanos, é rapidamente metabolizada em quatro metabólitos principais; 4-metilaminoantipirina (MAA), 4-aminoantipirina (AA) 4-formilaminoantipirina (FAA) e 4-acetilaminoantipirina (AAA), porém, apenas os dois primeiros possuem propriedades antipiréticas, anti-inflamatórias e analgésicas. Na espécie felina, os metabólitos MAA, e AA alcançam uma concentração plasmática de  $20.59 \pm 15.29$  e  $5.10 \pm 2.92$  µg/ml ocorrendo em  $6.33 \pm 2.33$  e  $6.70 \pm 3.23$  horas respectivamente, após administração oral (Lebkowska-Wieruszewska et al. 2018), o que explica a necessidade de resgate analgésico também em DIP e GDG, principalmente nas primeiras 3 horas de pós-operatório.

A via de administração da dipirona, em gatos, possui grande interferência em sua eficácia. No estudo de Pereira et al. (2018), os autores administraram dipirona nas doses de  $12,5 \text{ mg.kg}^{-1}$  12/12 h;  $12,5$  e  $25 \text{ mg.kg}^{-1}$  24/24 h por via IV em gatas submetidas a ovariectomia eletiva. Os autores observaram uma melhor eficácia analgésica, dada pelo menor percentual de resgate necessário para cada grupo (20 a 40%), escores que são significativamente menores aos encontrados por nosso estudo no grupo dipirona isolada. Segundo Lebkowska-Wieruszewska et al. (2018), os parâmetros farmacocinéticos de MAA diferem de acordo com a via de administração. De acordo com os autores, a administração por via IV apresenta concentração plasmática significativamente mais alta e com valores de tempo variando significativamente entre as vias de administração. A administração do fármaco diretamente na circulação sistêmica resulta na rápida formação de MAA em comparação com outras vias de administração onde é necessária uma fase de absorção, o que pode explicar a grande variabilidade entre os estudos.

Em relação aos parâmetros hematológicos, os valores de hemoglobina, eritrócitos, hematócrito e plaquetas permaneceram inalterados ao longo de 24 horas, o que corrobora com os resultados de Teixeira et al. (2020) e Rausch-Derra e Rhodes (2016) que não demonstraram alterações significativas no perfil hematológico de felinos submetidos a administrações repetidas de dipirona e grapiprant, respectivamente.

O aumento dos parâmetros leucocitários observado em GDG nas 24h, pode refletir em parte, o processo inflamatório inicial, relatado por Alves et al. (2010). O aumento do número de leucócitos possivelmente ocorreu devido à ação do cortisol liberado nos animais sob estresse e/ou dor. O aumento do cortisol induz a um rápido aumento dos leucócitos circulantes, uma vez que, em associação com a IL-1, o cortisol provoca uma diminuição da adesividade dos neutrófilos maduros pertencentes ao chamado pool marginal ao endotélio dos vasos, que se desprendem e entram no sangue para se deslocarem aos tecidos inflamados (Paltrinieri 2008), e portanto, são valores esperados após a realização de um procedimento cirúrgico nesta espécie.

Atualmente, variáveis como uréia, creatinina, ALT, AST e FA e UPC urinária têm sido utilizados como triagem de parâmetros renais e hepáticos, onde potenciais elevações nos valores de triagem podem ser interpretadas como uma contra-indicação para a administração de AINEs, bem como a interrupção da terapia medicamentosa (Belshaw et al. 2016; Chalifoux et al. 2021). Em nosso estudo, não observamos alterações nos valores de ALT, AST, GGT, creatinina e proteína plasmática total. Os valores de FA para o grupo GRA, reduziram as 24h em relação ao basal. Segundo Lawrence e Steiner (2017), o aumento nos

valores de FA, ALT e AST têm sido utilizados como marcador de lesão hepatocelular e colestase. Entretanto, em nosso estudo, ocorreu a diminuição de forma isolada. Assim como observado no estudo, Rausch-Derra e Rhodes (2016) demonstraram que a administração de grapiprant na dose de 2 mg.kg<sup>-1</sup> não alterou o perfil eritrocitário, leucocitário ou de bioquímica sérica e não foram encontradas lesões histopatológicas viscerais que indicassem toxicidade pelo uso do fármaco, que foi considerado seguro para a utilização em felinos.

### CONCLUSÕES

O Grapiprant e a dipirona, associados ou isolados, não foram capazes de promover analgesia pós-operatória imediata adequada em felinos submetidos a ovariectomia eletiva. Nenhuma alteração hematológica ou bioquímica de relevância foi causada por nenhum dos tratamentos nas primeiras 24 horas avaliadas.

### AGRADECIMENTOS

Agradeço à CAPES pelo fomento à pesquisa, aos meus colegas, estagiários e orientador, pela ajuda no desenvolvimento e realização deste estudo.

### REFERÊNCIAS

- Alves A., Ribeiro A., Filippo P., Apparicio M., Fagliari J., Vicente W. 2010. Leucogram and serum acute phase protein concentrations in queens submitted to conventional or videolaparoscopic ovariectomy. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 62. 10.1590/S0102-09352010000100012.
- Bacchi S., Palumbo P., Sponta A., Coppolino M.F. 2012. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 11(1):52-64.
- Basbaum A. I., Bautista D. M., Scherrer G., Julius D. 2009. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*. 16;139(2):267-84.
- Belshaw Z., Asher L., Dean R. S. 2016. The attitudes of owners and veterinary professionals in the United Kingdom to the risk of adverse events associated with using non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) to treat dogs with osteoarthritis. *Prev Vet Med*. 1;131:121-126.
- Budsberg S. C., Kleine S. A., Norton M. M., Sandberg G. S. 2019. Comparison of two inhibitors of E-type prostanoid receptor four and carprofen in dogs with experimentally induced acute synovitis. *Am J Vet Res*. 80(11):1001-1006.
- Chalifoux N.V., Kaiman G., Drobotz K. J., Thawley V. J. 2021. Evaluation of renal and hepatic blood value screening before non-steroidal anti-inflammatory drug administration in dogs. *J Small Anim Pract*. Jan;62(1):12-18.
- Crunfli F., Vilela F. C., Giusti-Paiva A. 2015. Cannabinoid CB1 receptors mediate the effects of dipyrone. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 42(3):246-55.
- de Salazar Alcalá AG, Gioda L, Dehman A, Beugnet F. 2019. Correção para: Avaliação da eficácia do firocoxib (Previcox®) e grapipante (Galliprant®) em um modelo induzido de artrite aguda em cães. *BMC Vet Res*. 17;15(1):347.
- De Vito V, Salvadori M, Poapolathep A, Owen H, Rychshanova R, Giorgi M. 2017. Pharmacokinetic / pharmacodinamic de avaliação grapiprant em um modelo de dor inflamatória induzida por carrageenano no coelho. *J Veterinário Pharmacol Ther*. 40(5):468-475.
- Giorgi, M. (2015). CJ-023,423 (Grapiprant) a Potential Novel Active Compound with Antihyperalgetic Properties for Veterinary Patients. *American Journal of Animal and Veterinary Sciences*. 10(2), 53-56.
- Jasiecka A., Maślanka T., Jaroszewski J. J. 2014. Pharmacological characteristics of metamizole. *Pol J Vet Sci*.;17(1):207-14.
- Lawrence YA, Steiner JM. 2017. Laboratory Evaluation of the Liver. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 47(3):539-553.
- Lebkowska-Wieruszewska B, Kim TW, Chea B, Owen H, Poapolathep A, Giorgi M. 2018. Pharmacokinetic profiles of the two major active metabolites of metamizole (dipyrone) in cats following three different routes of administration. *J Vet Pharmacol Ther*. 41(2):334-339.
- Lebkowska-Wieruszewska B, De Vito V, Owen H, Poapolathep A, Giorgi M. 2017. Pharmacokinetics of grapiprant, a selective EP prostaglandin PGE receptor antagonist, after 2 mg/kg oral and i.v. administrations in cats. *J Vet Pharmacol Ther*. 40(6):11-15.
- Levy M, Zylber-Katz E, Rosenkranz B. 1995. Clinical pharmacokinetics of dipyrone and its metabolites. *Clin Pharmacokinet*. 28(3):216-34.

- Lin C.R., Amaya F., Barrett L., Wang H., Takada J., Samad T. A., Woolf C. J. 2006. Prostaglandin E2 receptor EP4 contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *J Pharmacol Exp Ther.* 319(3):1096-103.
- Liu S, Wang Q, Li Z, Ma L, Li T, Li Y, Wang N, Liu C, Xue P, Wang C. 2021. TRPV1 Channel Activated by the PGE2/EP4 Pathway Mediates Spinal Hypersensitivity in a Mouse Model of Vertebral Endplate Degeneration. *Oxid Med Cell Longev.* Aug 21:9965737.
- McLean M. K., Khan S. A. 2018. Toxicology of Frequently Encountered Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Dogs and Cats: An Update. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 48(6):969-984.
- Monteiro-Steagall B. P., Steagall P. V., Lascelles B. D. 2013. Systematic review of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced adverse effects in dogs. *J Vet Intern Med.* 27(5):1011-9.
- Nagahisa A, Okumura T. 2017. 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. *J Vet Pharmacol Ther.* 40(3):285-292.
- Paltrinieri S. 2008. The feline acute phase reaction. *Vet J.* 177(1):26-35.
- Pereira, M. A. A. 2017. Avaliação da eficácia analgésica e da inibição ex vivo da atividade das cicloxigenases 1 e 2 após o emprego da dipirona ou do meloxicam em gatas submetidas à ovariosalpingohisterectomia eletiva. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, p. 73 – 75.
- Rausch-Derra LC, Rhodes L. 2016. Safety and toxicokinetic profiles associated with daily oral administration of grapiprant, a selective antagonist of the prostaglandin E2 EP4 receptor, to cats. *Am J Vet Res.* 77(7):688-92.
- Rausch-Derra L., Huebner M., Wofford J., Rhodes L. 2016b. A Prospective, Randomized, Masked, Placebo-Controlled Multisite Clinical Study of Grapiprant, an EP4 Prostaglandin Receptor Antagonist (PRA), in Dogs with Osteoarthritis. *J Vet Intern Med.* 30(3):756-63.
- Simmons DL, Botting RM, Hla T. 2004. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev.* 56(3):387-437.
- Schiffmann S., Weigert A., Männich J., Eberle M., Birod K., Häussler A., Ferreiros N., Schreiber Y., Kunkel H., Grez M, Weichand B, Brüne B, Pfeilschifter W, Nüsing R, Niederberger E, Grösch S, Scholich K, Geisslinger G. 2014. PGE2/EP4 signaling in peripheral immune cells promotes development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Biochem Pharmacol.* 5:87(4):625-35.
- Steagall P. V. 2020. Analgesia: What Makes Cats Different/Challenging and What Is Critical for Cats? *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 50(4), 749-767.
- Teixeira LG, Martins LR, Schimites PI, Dornelles GL, Aiello G, Oliveira JS, da Silva FC, Brum BT, Walter TM, Andrade CM, Soares AV. 2020. Evaluation of postoperative pain and toxicological aspects of the use of dipyrone and tramadol in cats. *J Feline Med Surg.* Jun;22(6):467-475.
- Vlahov V, Badian M, Verho M, Bacracheva N. 1990. Pharmacokinetics of metamizol metabolites in healthy subjects after a single oral dose of metamizol sodium. *Eur J Clin Pharmacol.* 38(1):61-5.

### Legendas das figuras

Tabela 1. Dados (média e desvio padrão) demográficos, tempo decorrido entre MPA e indução anestésica, tempo de anestesia e tempo de cirurgia para os animais do grupo GDG (dipirona 25 mg.kg 8/8 horas + grapiprant 2 mg.kg 24/24horas, ambos via oral); grupo DIP (dipirona 25 mg.kg 8/8 horas, via oral) e grupo GRA (Grapiprant 2 mg/kg, via oral) administrados aos felinos 2 horas previamente ao procedimento cirúrgico de ovariohisterectomia. As letras abc denotam diferença entre os tempos para um mesmo tratamento.

Tabela 2. Escores de dor (média e desvio padrão) pela escala UNESP (EUNESP) para os animais do grupo GDG (dipirona 25 mg.kg 8/8 horas + grapiprant 2 mg.kg 24/24horas, ambos via oral); grupo DIP (dipirona 25 mg.kg 8/8 horas, via oral) e grupo GRA (Grapiprant 2 mg/kg, via oral) administrados aos felinos 2 horas previamente ao procedimento cirúrgico de ovariohisterectomia. As letras abc denotam diferença entre os tempos para um mesmo tratamento.

Tabela 3. Escores de dor (média e desvio padrão) pela escala composta de Glasgow (EGLASGOW) para os animais do grupo GDG (dipirona 25 mg.kg 8/8 horas + grapiprant 2 mg.kg 24/24horas, ambos via oral); grupo DIP (dipirona 25 mg.kg 8/8 horas, via oral) e grupo GRA (Grapiprant 2 mg/kg, via oral) administrados

aos felinos 2 horas previamente ao procedimento cirúrgico de ovariectomia. As letras abc denotam diferença entre os tempos para um mesmo tratamento.

Tabela 4. Valores hematológicos (média e desvio padrão) no basal e 24 horas após a cirurgia dos animais do grupo GDG (dipirona 25 mg/kg 8/8 horas + grapiprant 2 mg/kg 24/24 horas, ambos via oral); grupo DIP (dipirona 25 mg/kg 8/8 horas, via oral) e grupo GRA (Grapiprant 2 mg/kg, via oral) administrados aos felinos 2 horas previamente ao procedimento cirúrgico de ovariectomia. As letras abc denotam diferença entre os tempos para um mesmo tratamento.

Tabela 5. Valores de bioquímica sérica (média e desvio padrão) no basal e 24 horas após a cirurgia para os animais do grupo GDG (dipirona 25 mg/kg 8/8 horas + grapiprant 2 mg/kg 24/24 horas, ambos via oral); grupo DIP (dipirona 25 mg/kg 8/8 horas, via oral) e grupo GRA (Grapiprant 2 mg/kg, via oral) administrados aos felinos 2 horas previamente ao procedimento cirúrgico de ovariectomia. As letras abc denotam diferença entre os tempos para um mesmo tratamento.

**Tabela 1. Dados (média e desvio padrão) demográficos, tempo decorrido entre MPA e indução anestésica, tempo de anestesia e tempo de cirurgia para os animais do grupo GDG (dipirona 25 mg.kg 8/8 horas + grapiprant 2 mg.kg 24/24horas, ambos via oral); grupo DIP (dipirona 25 mg.kg 8/8 horas, via oral) e grupo GRA (Grapiprant 2 mg/kg, via oral) administrados aos felinos 2 horas previamente ao procedimento cirúrgico de ovariohisterectomia. As letras abc denotam diferença entre os tempos para um mesmo tratamento.**

	Total	GDG	DIP	GRA	p-valor
Idade (meses)	16,00 (12,00–27,00)	18,50 (12,75–30,00)	21,00 (13,25–28,50)	12,00 (8,50–26,00)	0,1970
Peso (kg)	2,84±0,41	2,80±0,47	2,89±0,40	2,82±0,40	0,9028
Dose de propofol (mg/kg)	8,53 (7,50–10,06)	9,55 (8,52–12,43)a	7,12 (6,09–8,64)b	8,65 (7,60–9,92)ab	0,0274
Tempo anestesia (min)	29,00 (27,00–33,00)	29,50 (26,25–30,75)	30,00 (27,25–35,00)	29,00 (27,00–41,00)	0,8708
Tempo cirúrgico (min)	23,61±5,16	22,50±4,24	23,63±2,66	24,50±7,26	0,7333
Tempo MPA - indução	35,77±6,14	34,00±5,47ab	32,38±5,57b	39,90±5,04a	0,0153
Tratamento - extubação	138,65±15,55	141,1±8,77ab	149,4±12,52a	128,1±16,08b	0,0078

**Tabela 2. Escores de dor (média e desvio padrão) pela escala UNESP (EUNESP) para os animais do grupo GDG (dipirona 25 mg.kg 8/8 horas + grapiprant 2 mg.kg 24/24horas, ambos via oral); grupo DIP (dipirona 25 mg.kg 8/8 horas, via oral) e grupo GRA (Grapiprant 2 mg/kg, via oral) administrados aos felinos 2 horas previamente ao procedimento cirúrgico de ovariectomia. As letras abc denotam diferença entre os tempos para um mesmo tratamento.**

	Total	GDG	DIP	GRA
Basal	2,76±0,84	3,37±4,74ABC	3,12±3,57AB	1,80±2,94AB
T1	5,66±0,96	6,12±2,58B	6,13±4,34AB	4,55±2,15AB
T3	5,44±1,26	4,56±2,83AB	4,87±2,87 <sup>a</sup>	6,90±3,69B
T6	2,58±1,18	1,94±1,20ACa	1,87±1,64Ba	3,95±1,60ABb
T8	1,80±1,72	0,68±0,75ACa	0,93±0,10Ba	3,80±1,56ABb
T12	1,35±1,38	0,62±0,69Ca	0,50±0,70Ba	2,95±1,78ABb
T24	1,18±1,41	0,43±0,41Ca	0,62±0,70ABa	2,50±1,47ABb

**Tabela 3. Escores de dor (média e desvio padrão) pela escala composta de Glasgow (EGLASGOW) para os animais do grupo GDG (dipirona 25 mg.kg 8/8 horas + grapiprant 2 mg.kg 24/24horas, ambos via oral); grupo DIP (dipirona 25 mg.kg 8/8 horas, via oral) e grupo GRA (Grapiprant 2 mg/kg, via oral) administrados aos felinos 2 horas previamente ao procedimento cirúrgico de ovariectomia. As letras abc denotam diferença entre os tempos para um mesmo tratamento.**

	Total	GDG	DIP	GRA
Basal	2,24±0,91	3,12±4,14ABC	2,31±3,11A	1,30±2,58AB
T1	4,55±0,82	5,00±1,55B	5,06±3,23BC	3,60±1,50AB
T3	4,01±0,89	3,56±2,17AB	3,43±1,72C	5,05±2,65B
T6	1,88±0,58	2,00±1,10A	1,25±1,43AB	2,40±1,23AB
T8	1,51±0,95	0,81±0,70ACa	1,25±1,02ABa	2,60±1,17ABb
T12	1,17±1,06	0,43±0,56ACa	0,68±0,53ABa	2,40±1,04ABb
T24	0,92±1,06	0,18±0,25Ca	0,43±0,32Aa	2,15±1,31Ab

**Tabela 4. Valores hematológicos (média e desvio padrão) no basal e 24 horas após a cirurgia dos animais do grupo GDG (dipirona 25 mg.kg 8/8 horas + grapiprant 2 mg.kg 24/24horas, ambos via oral); grupo DIP (dipirona 25 mg.kg 8/8 horas, via oral) e grupo GRA (Grapiprant 2 mg/kg, via oral) administrados aos felinos 2 horas previamente ao procedimento cirúrgico de ovariectomia. As letras abc denotam diferença entre os tempos para um mesmo tratamento.**

	GDG	DIP	GRA
Hemoglobina (g/dl)			
Basal	9,45 (7,78-9,85)	9,10 (8,28-10,63)	8,65 (8,42-9,705)
24h	8,24 (6,64-9,05)	8,715 (8,00-9,34)	8,490 (7,83-9,62)
Hematócrito (%)			
Basal	39,09±3,41	40,81±4,72	39,80±5,99
24h	34,83±4,95	39,99±2,11	38,44±4,21
Eritrócitos (/μL)			
Basal	12,85 (12,05-13,38)	13,15 (12,65-14,25)	13,75 (12,15-15,13)
24h	11,25 (1038-12,23)	12,30 (11,25-12,73)	12,90 (11,70-14,45)
Plaquetas (/μL)			
Basal	320,00 (144,75-384,47)	289,50 (180,75-442,50)	210,00 (148,00-291,00)
24h	256,50 (144,50-342,00)	252,00 (189,00-283,00)	245,50 (159,75-327,60)
Leucócitos (/μL)			
Basal	11,250±3,997	12,463±3,971	13,620±5,529
24h	21,025±11,509	15,450±4,107	22,467±16,045

**Tabela 5. Valores de bioquímica sérica (média e desvio padrão) no basal e 24 horas após a cirurgia para os animais do grupo GDG (dipirona 25 mg.kg 8/8 horas + grapiprant 2 mg.kg 24/24horas, ambos via oral); grupo DIP (dipirona 25 mg.kg 8/8 horas, via oral) e grupo GRA (Grapiprant 2 mg/kg, via oral) administrados aos felinos 2 horas previamente ao procedimento cirúrgico de ovariectomia. As letras abc denotam diferença entre os tempos para um mesmo tratamento.**

Variables/ Time-points		DG	DP	GRA
Albumina	Basal	2,71±0,17ABa	2,62±0,23Aa	3,23±0,34B
	24h	2,33±0,48Ab	2,41±0,19Ab	3,16±0,54B
ALT (g/dL)	Basal	74,50±48,86	46,50±35,63	67,80±76,89
	24h	73,88±43,45	44,38±26,21	64,70±60,13
AST (UI/μL)	Basal	14,63±9,38	27,63±33,69	19,30±26,63a
	24h	17,00±13,94A	20,13±12,46AB	37,50±19,15Bb
FA (UI/L)	Basal	52,30±52,39	30,13±7,47	60,60±44,52a
	24h	40,08±28,91	27,60±9,44	42,60±28,23b
GGT (mg/dL)	Basal	2,37±1,92AB	3,37±1,59A	0,80±1,03B
	24h	2,25±1,16	2,25±1,58	2,00±1,49
Proteínas Totais (g/dl)	Basal	6,72±1,45	7,41±0,77a	6,69±0,77
	24h	6,33±1,31	6,91±0,71b	6,43±0,63
Creatinina (mg/dl)	Basal	0,76±0,24	0,76±0,25	0,93±0,13
	24h	0,71±0,18	0,78±0,22	0,90±0,20
Uréia (mg/dl)	Basal	49,58±11,73	50,9±8,36	43,10±9,23
	24h	46,76±14,59AB	53,61±9,70A	38,60±4,76B



## **2 CONCLUSÃO**

O Grapiprant e a dipirona, associados ou isolados, não foram capazes de promover analgesia pós-operatória imediata de forma adequada em felinos submetidos a ovariectomia eletiva, embora nenhuma alteração hematológica ou bioquímica de relevância foi causada por nenhum dos tratamentos nas primeiras 24 horas avaliadas.

## REFERÊNCIAS

- BACCHI, S. et al. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review. **Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry**, v. 11, n. 1, p. 52 – 64, 2012.
- BASBAUM, A. I. et al. Cellular and molecular mechanisms of pain. **Cell**, v. 16, n. 139, p. 267 – 84, 2009.
- BINDU S.; MAZUMDER, S.; BANDYOPADHYAY, U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. **Biochemical Pharmacology**, v. 180 p. 114 – 147, 2020.
- 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, 2019.
- CHENG, H. F.; HARRIS, R. C. Renal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and selective cyclooxygenase-2 inhibitors. **Current Pharmaceutical Design**, v. 11, n. 14, p. 1795 – 804, 2005.
- COURT, M. H. Feline drug metabolism and disposition: pharmacokinetic evidence for species differences and molecular mechanisms. **Veterinary clinics of North America. Small animal practice**. v. 43, n. 5, p. 1039 – 1054, 2013.
- CRUNFLI, F.; VILELA, F. C.; GIUSTI-PAIVA, A. Cannabinoid CB1 receptors mediate the effects of dipyron. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 42, n. 3, p. 246 – 255, 2015.
- CURIEL, R. V.; KATZ, J. D. Mitigating the cardiovascular and renal effects of NSAIDs. **Pain Medicine**, v. 14, n. 1, p. 23 – 28, 2013.
- DE SALAZAR A. et al. Assessment of the efficacy of firocoxib (Previcox®) and grapiprant (Galliprant®) in an induced model of acute arthritis in dogs. **BMC Veterinary Research**, v. 17, n. 1, p. 347, 2019.
- De VITO V. et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of grapiprant in a carrageenan-induced inflammatory pain model in the rabbit. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. v. 40, n. 5, p. 468 – 475, 2017.
- FLOWER, R. J.; VANE, J. R. Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the anti-pyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol). **Nature**. v. 15, n. 240, p. 5381 – 5410, 1982.
- GIORGI, M. CJ-023,423 (Grapiprant) a Potential Novel Active Compound with Antihyperalgetic Properties for Veterinary Patients. **American Journal of Animal and Veterinary Sciences**, v. 10, n. 2, p. 53 – 56, 2015.

GIORGI, M. et al. Pharmacokinetic profiles of the active metamizole metabolites after four different routes of administration in healthy dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 41, n. 3, p. 428 – 436, 2018.

GUNEW, M. N.; MENRATH, V. H.; MARSHALL, R. D. Long-term safety, efficacy and palatability of oral meloxicam at 0.01-0.03 mg/kg for treatment of osteoarthritic pain in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. v. 10, n. 3, p. 235 – 241, 2008.

HARIRFOROOSH, S.; ASGHAR, W.; JAMALI, F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. **Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 16, n. 5, p. 821 – 847, 2013.

KAWABATA, A. Prostaglandin E2 and pain--an update. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**. v. 34, n. 8, p.1170 - 1173, 2011

KAWAHARA, K. et al. Prostaglandin E2-induced inflammation: Relevance of prostaglandin E receptors. **Biochimica et Biophysica Acta**. v. 1851, n. 4, p. 414 – 421, 2015.

IMAGAWA, V.H. et al. The use of different doses of metamizol for post-operative analgesia in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 38, n. 4, p. 385 – 393, 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, 2012.

KIRKBY, S. 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. 21, n. 2, p. 3 – 9, 2015.

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

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, 2017.

LEBKOWSKA-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. 11 – 15, 2017.

LEBKOWSKA-WIERUSZEWSKA, B. et al. Pharmacokinetic profiles of the two major active metabolites of metamizole (dipyrone) in cats following three different routes of administration. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 41, n. 2, p. 334 – 339, 2018.

LEES, P. M.; STEPHEN, M. Q. Pharmacology and therapeutics of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the dog and cat: 1 General pharmacology. **Journal of Small Animal Practice**, v. 32, p. 183 – 193, 2008.

LIN, C. R. et al. Prostaglandin E2 receptor EP4 contributes to inflammatory pain hypersensitivity. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 319, n. 3, p. 1096 – 1103, 2006.

MIZUMURA, K. et al. Excitation and sensitization of nociceptors by bradykinin: what do we know? **Experimental Brain Research**, v. 196, n. 1, p. 53 – 65, 2009.

MONTEIRO, B.; STEAGALL, P. V. Antiinflammatory Drugs. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 49, n. 6, p. 993 – 1011, 2019.

MONTEIRO, B. P.; STEAGALL, P. V.; LASCELLES, B. D. Systematic review of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced adverse effects in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, n. 5, p. 1011-1019, 2013.

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, 2017.

NIU, X. et al. Precision cut intestinal slices are an appropriate ex vivo model to study NSAID-induced intestinal toxicity in rats. **Toxicology in Vitro**, v. 28, n. 7, p. 296 – 305, 2014.

NIKOLOVA, I. et al. “Metamizole: A Review Profile of a Well-Known “Forgotten” Drug. Part I: Pharmaceutical and Nonclinical Profile.” **Biotechnology & Biotechnological Equipment**, v. 26, p. 3329 – 3337, 2013.

RAUSCH-DERRA, L. C. 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, 2016.

RAUSCH-DERRA, L. C. et al. Pharmacokinetic comparison of oral tablet and suspension formulations of grapiprant, a novel therapeutic for the pain and inflammation of osteoarthritis in dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 39, n. 6, p. 566 – 571, 2016.

RIOS, A. et al. Cyclooxygenase-2 and kidney failure. **Prostaglandins & Other Lipid Mediators**, v. 98, n. 4, p. 86 – 90, 2012

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

SCHIFFMANN, S. et al. PGE2/EP4 signaling in peripheral immune cells promotes development of experimental autoimmune encephalomyelitis. **Biochemical Pharmacology**, v. 15, n. 87, p. 625 – 635, 2014.

SINNIAH, A.; YAZID, S.; FLOWER, R. J. From NSAIDs to Glucocorticoids and Beyond. **Cells**, v. 14, n. 10, p. 35 – 24, 2021.

TANG, D. et al. PAMPs and DAMPs: signal 0s that spur autophagy and immunity. **Immunological Reviews**, v. 249, n. 1, p. 158 – 175, 2012.

TEIXEIRA LG et al. Evaluation of postoperative pain and toxicological aspects of the use of dipyrone and tramadol in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 22, n. 6, p. 467 – 475, 2020.

WOODWARD, D. F.; JONES, R. L.; NARUMIYA, S. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXIII: classification of prostanoid receptors, updating 15 years of progress. **Pharmacological Reviews**, v. 63, n. 3, p. 471 – 538, 2011.

WOLFE, M. M. NSAIDs e a mucosa gastrointestinal. **Hospital Practice**, v. 15, n. 12, p. 37 - 44, 1996.

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, 2014.

ZANUZZO, F. S. et al. Effects of dipyrone, meloxicam, or the combination on hemostasis in conscious dogs. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 25, n. 4, p. 512 – 520, 2015.

**ANEXO A - ESCALA MULTIDIMENSIONAL DA UNESP-BOTUCATU PARA AVALIAÇÃO DE DOR AGUDA PÓS-OPERATÓRIA EM GATOS (EUNESP)**

<b>Subescala 1: ALTERAÇÃO PSICOMOTORA (0 – 15)</b>		
<b>Postura</b>	• O gato está em uma postura considerada natural para a espécie e com seus músculos relaxados (ele se movimenta normalmente).	0
	• O gato está em uma postura considerada natural para a espécie, porém seus músculos estão tensos (ele se movimenta pouco ou está relutante em se mover).	1
	• O gato está sentado ou em decúbito lateral com suas costas arqueadas e cabeça abaixada; ou o gato está em decúbito dorsolateral com seus membros pélvicos estendidos ou contraídos.	2
	• O gato altera frequentemente sua posição corporal na tentativa de encontrar uma postura confortável.	3
<b>Conforto</b>	• O gato está confortável, acordado ou adormecido, e receptivo quando estimulado (ele interage com o observador e/ou se interessa pelos arredores).	0
	• O gato está quieto e pouco receptivo quando estimulado (ele interage pouco com o observador e/ou não se interessa muito pelos arredores).	1
	• O gato está quieto e “dissociado do ambiente” (mesmo se estimulado ele não interage com o observador e/ou não se interessa pelos arredores). O gato pode estar voltado para o fundo da gaiola.	2
	• O gato está desconfortável, inquieto (altera frequentemente a sua posição corporal) e “dissociado do ambiente” ou pouco receptivo quando estimulado. O gato pode estar voltado para o fundo da gaiola.	3
<b>Atividade</b>	• O gato se movimenta normalmente (se mobiliza prontamente quando a gaiola é aberta; fora da gaiola se movimenta de forma espontânea após estímulo ou manipulação).	0
	• O gato se movimenta mais que o normal (dentro da gaiola ele se move continuamente de um lado a outro).	1
	• O gato está mais quieto que o normal (pode hesitar em sair da gaiola e se retirado tende a retornar; fora da gaiola se movimenta um pouco após estímulo ou manipulação).	2
	• O gato está relutante em se mover (pode hesitar em sair da gaiola e se retirado tende a retornar; fora da gaiola não se movimenta mesmo após estímulo ou manipulação).	3
<b>Atitude</b>	Observe e assinale a presença dos estados mentais listados abaixo:	
	<b>A - Satisfeito:</b> O gato está alerta e interessado no ambiente (explora os arredores); amigável e interagindo com o observador (brinca e/ou responde a estímulos). * O gato pode inicialmente interagir com o observador por meio de brincadeiras para se distrair da dor. Observe com atenção para diferenciar distração, de brincadeiras de satisfação.	A
	<b>B - Desinteressado:</b> O gato não está interagindo com o observador (não se interessa por brincadeiras ou brinca um pouco; não responde aos chamados e carinhos do observador). * Nos gatos que não gostam de brincadeiras, avalie a interação com o observador pela resposta do gato aos chamados e carinhos.	B
	<b>C - Indiferente:</b> O gato não está interessado no ambiente (não está curioso; não explora os arredores). * O gato pode inicialmente ficar receoso em explorar os arredores. O observador deve manipular o gato (retirá-lo da gaiola e/ou alterar sua posição corporal) e encorajá-lo a se movimentar.	C
	<b>D - Ansioso:</b> O gato está assustado (tenta se esconder ou escapar) ou nervoso (demonstra impaciência e geme ou rosna ou sibila ao ser acariciado e/ou quando manipulado).	D
	<b>E - Agressivo:</b> O gato está agressivo (tenta morder ou arranhar ao ser acariciado e/ou quando manipulado).	E
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presença do estado mental A.</li> <li>• Presença de um dos estados mentais B, C, D ou E.</li> <li>• Presença de dois dos estados mentais B, C, D ou E.</li> <li>• Presença de três ou de todos os estados mentais B, C, D ou E.</li> </ul>	0 1 2 3

<b>Miscelânea de comportamentos</b>	Observe e assinale a presença dos comportamentos listados abaixo: A - O gato está deitado e quieto, porém movimenta a cauda.	A
	B - O gato está contraindo e estendendo os membros pélvicos e/ou o gato está contraindo os músculos abdominais (flanco).	B
	C - O gato está com os olhos parcialmente fechados (olhos semicerrados).	C
	D - O gato está lambendo e/ou mordendo a ferida cirúrgica.	D
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Todos os comportamentos acima descritos estão ausentes.</li> <li>• Presença de um dos comportamentos acima descritos.</li> <li>• Presença de dois dos comportamentos acima descritos.</li> <li>• Presença de três ou de todos os comportamentos acima descritos.</li> </ul>	0 1 2 3
<b>Subescala 2: PROTEÇÃO DA ÁREA DOLOROSA (0 – 6)</b>		
<b>Reação à palpação da ferida cirúrgica</b>	• O gato não reage quando a ferida cirúrgica é tocada e quando pressionada; ou não altera a sua resposta pré-operatória (se avaliação basal foi realizada).	0
	• O gato não reage quando a ferida cirúrgica é tocada, porém ele reage quando pressionada, podendo vocalizar e/ou tentar morder.	1
	• O gato reage quando a ferida cirúrgica é tocada e quando pressionada, podendo vocalizar e/ou tentar morder.	2
	• O gato reage quando o observador se aproxima da ferida cirúrgica, podendo vocalizar e/ou tentar morder. O gato não permite a palpação da ferida cirúrgica.	3
<b>Reação à palpação do abdome/flanco</b>	• O gato não reage quando o abdome/flanco é tocado e quando pressionado; ou não altera a sua resposta pré-operatória (se avaliação basal foi realizada). O abdome/flanco não está tenso.	0
	• O gato não reage quando o abdome/flanco é tocado, porém ele reage quando pressionado. O abdome/flanco está tenso.	1
	• O gato reage quando o abdome/flanco é tocado e quando pressionado. O abdome/flanco está tenso.	2
	• O gato reage quando o observador se aproxima do abdome/flanco, podendo vocalizar e/ou tentar morder. O gato não permite a palpação do abdome/flanco.	3
<b>Subescala 3: VARIÁVEIS FISIOLÓGICAS (0 – 6)</b>		
<b>Pressão arterial</b>	• 0% a 15% acima do valor pré-operatório.	0
	• 16% a 29% acima do valor pré-operatório.	1
	• 30% a 45% acima do valor pré-operatório.	2
	• > 45% acima do valor pré-operatório.	3
<b>Apetite</b>	• O gato está comendo normalmente.	0
	• O gato está comendo mais que o normal.	1
	• O gato está comendo menos que o normal.	2
	• O gato não está interessado no alimento.	3
<b>Subescala 4: EXPRESSÃO VOCAL DA DOR (0 – 3)</b>		
<b>Vocalização</b>	• O gato está em silêncio; ou ronrona quando estimulado; ou mia interagindo com o observador; porém não rosna, geme ou sibila.	0
	• O gato ronrona espontaneamente (sem ser estimulado ou manipulado pelo observador).	1
	• O gato rosna ou geme ou sibila quando manipulado pelo observador (quando a sua posição corporal é alterada pelo observador).	2
	• O gato rosna ou geme ou sibila espontaneamente (sem ser estimulado e/ou manipulado pelo observador).	3
<b>ESCORE TOTAL (0 – 30)</b>		

## ANEXO B - ESCALA COMPOSTA DE GLASGOW ADAPTADA PARA FELINOS (EGLASGOW) MODIFICADA POR REID ET AL. (2017)

### Glasgow Feline Composite Measure Pain Scale: CMPS - Feline

Choose the most appropriate expression from each section and total the scores to calculate the pain score for the cat. If more than one expression applies choose the higher score

#### LOOK AT THE CAT IN ITS CAGE:

Is it?

##### Question 1

Silent / purring / meowing	0
Crying/growling / groaning	1

##### Question 2

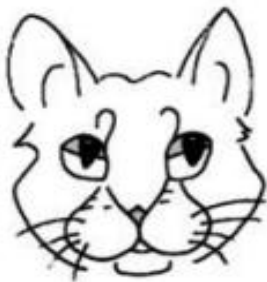
Relaxed	0
Licking lips	1
Restless/cowering at back of cage	2
Tense/crouched	3
Rigid/hunched	4

##### Question 3

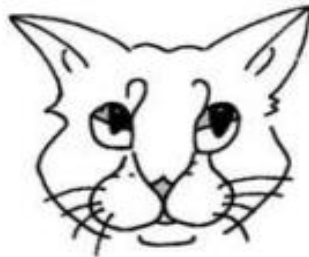
Ignoring any wound or painful area	0
Attention to wound	1

##### Question 4

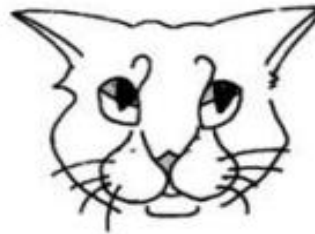
- a) Look at the following caricatures. Circle the drawing which best depicts the cat's ear position?



0



1

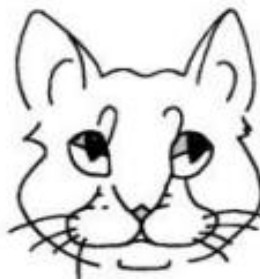


2

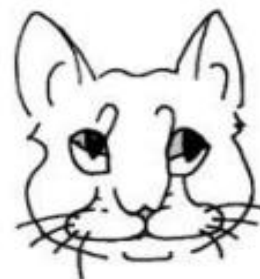
- b) Look at the shape of the muzzle in the following caricatures. Circle the drawing which appears most like that of the cat?



0



1



2



**APPROACH THE CAGE, CALL THE CAT BY NAME & STROKE ALONG ITS BACK FROM HEAD TO TAIL**

**Question 5**

Does it?		
Respond to stroking		0
Is it?		
Unresponsive		1
Aggressive		2

**IF IT HAS A WOUND OR PAINFUL AREA, APPLY GENTLE PRESSURE 5 CM AROUND THE SITE. IN THE ABSENCE OF ANY PAINFUL AREA APPLY SIMILAR PRESSURE AROUND THE HIND LEG ABOVE THE KNEE**

**Question 6**

Does it?		
Do nothing		0
Swish tail/flatten ears		1
Cry/hiss		2
Growl		3
Bite/lash out		4

**Question 7**

General impression		
Is the cat?		
Happy and content		0
Disinterested/quiet		1
Anxious/fearful		2
Dull		3
Depressed/grumpy		4

**Pain Score ... /20**

© Universities of Glasgow & Edinburgh Napier 2015. Licensed to NewMetrica Ltd. Permission granted to reproduce for personal and educational use only. To request any other permissions please contact [jacky.reid@newmetrica.com](mailto:jacky.reid@newmetrica.com).