

Analgesia perioperatória de gatas submetidas a ovariohisterectomia eletiva - uso preemptivo de carprofeno ou grapiprant

Perioperative Analgesia in Cats Undergoing Elective Ovariohysterectomy
- Preemptive use of Carprofen or Grapiprant

Jean Carlos Gasparotto¹, Luciana Gonçalves Teixeira², Charline Vanessa Vaccarin¹,
Paula Ivanir Schimites¹, Luiza Tonietto Mangini¹, Julia Mariani Griesang³,
Daniel Vargas¹, Emanuelle Bortolotto Degregori¹ & André Vasconcelos Soares⁴

ABSTRACT

Background: The nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) exert their analgesic effect through peripheral inhibition of prostaglandin synthesis and a variety of other peripheral and central mechanisms. However, NSAIDs are associated with some adverse effects, mainly related to the gastrointestinal, renal, and hepatic systems, highlighting the need for research to develop safer drugs. Therefore, the aim of this study was to evaluate the efficacy of preoperative oral administration of carprofen or grapiprant in female cats submitted to elective ovariohysterectomy on the quality of perioperative analgesia and the need for hypnotic and analgesic drugs.

Materials, Methods & Results: Thirty-three adult female cats were selected, without defined breed and healthy based on physical examination, routine laboratory analyses (complete blood count, total protein, Heinz body investigation and serum quantification of alanine transaminase [ALT], aspartate transaminase [AST], gamma glutamyl transpeptidase [GGT], alkaline phosphatase [ALP], urea, fructosamine, and glucose) and negative tests for feline immunodeficiency virus (FIV) and feline leukemia virus (FeLV). After 3 days of adaptation, they were submitted to ovariohysterectomy by celiotomy and randomly allocated into 2 groups according to the preoperative drug used: GCAR [carprofen - 4 mg/kg, VO, 2 h before surgery; n = 11] and GGRA (grapiprant - 2 mg/kg IV, 2 h before surgery; n = 21). The cats were pre-medicated with acepromazine 0.05 mg/kg IV and later submitted to general anesthesia with propofol intravenously. Anesthesia was maintained with isoflurane in 100% oxygen. After anesthetic induction, a continuous infusion of remifentanyl at a rate of 10 µg/kg/h was initiated. During the transanesthetic period, the parameters of heart rate; respiratory rate; systolic, mean, and diastolic arterial pressure using the oscillometric method; electrocardiogram; rectal temperature; partial pressure of CO₂ at the end of expiration; and partial saturation of O₂ in hemoglobin were continuously monitored. The evaluation of nociception was based on the changes in the aforementioned physiological parameters. The rate of remifentanyl used did not change over time with the use of carprofen. However, animals that received grapiprant required a lower remifentanyl dose at 20, 25, and 30 min during the procedure. The female cats that received carprofen showed an increase in mean heart rate at 30 min compared to that at 20 and 25 min. In the Grapiprant group, the heart rate at 35 min was higher only than that observed at 25 min.

Discussion: The remifentanyl rate did not differ between the groups, even between the times for GCAR. However, the remifentanyl rate was lower from 20 min of the procedure for GGRA. This decrease may be related to a decrease in the need for anesthetics and analgesics by decreasing temperature, which causes decreases in metabolism and surgical stimulation. The increase in systolic, mean, diastolic, and heart rate arterial pressure parameters observed in both treatments after 15 min of anesthesia is related to the nociceptive stimulus resulting from traction and ligation of the ovarian pedicles and maneuvers for exteriorization of the uterus. These are considered the moments of greater surgical stimulus during ovariohysterectomy, evidenced by the greater release of cortisol and increase in physiological parameters. The results of this study show that the administration of carprofen or grapiprant was clinically similar when used preemptively for perioperative analgesia in cats submitted to elective ovariohysterectomy.

Keywords: cats, NSAIDs, grapiprant, perioperative analgesia, nociception.

Descritores: gatos, AINES, grapiprant, analgesia perioperatória, nocicepção.

DOI: 10.22456/1679-9216.125647

Received: 2 December 2022

Accepted: 6 April 2022

Published: 30 April 2023

¹Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária (PPGMV); ²Graduação em Medicina Veterinária & ⁴Departamento de Clínica de Pequenos Animais (DCPA), Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS, Brazil. ³Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil. CORRESPONDENCE: A.V. Soares [sedavetufsm@hotmail.com]. DCPA - Hospital Veterinário Universitário - UFSM. Av. Roraima nº 1000. Camobi. CEP 97105-900 Santa Maria, RS, Brazil.

INTRODUÇÃO

A administração de analgésicos durante o intraoperatório, quando realizada de forma preemptiva, evita a sensibilização central, limita a nocicepção e diminui a necessidade de fármacos hipnóticos durante o período perioperatório [19]. Estudos avaliando a administração preemptiva de AINES a cães e gatos submetidos a ovariectomia e cirurgias ortopédicas demonstraram melhor qualidade analgésica bem como melhor estabilidade cardiovascular durante o período perioperatório, embora as doses de fármacos analgésicos e hipnóticos não diferiram entre os animais tratados e o grupo placebo [3,6,9].

Ao inibir a biossíntese de prostaglandinas, os AINES prejudicam diferentes funções biológicas e de homeostase [13]. Seus potenciais efeitos adversos são baseados nessa lógica de inibição da formação de prostaglandinas [12] e, em felinos, geralmente manifestam-se como ulceração do trato gastrointestinal, danos renais, hepatopatia e inibição da função plaquetária [2].

O grapiprant, fármaco da classe pirant, atua bloqueando a ação da prostaglandina E2 sobre seu receptor específico, EP4. Portanto, produz seus efeitos analgésicos e antiinflamatórios sem inibir as demais funções homeostáticas relacionadas as prostaglandinas [13]. Diferentemente dos AINES tradicionais, não foram encontrados estudos nas bases de dados avaliando a administração de grapiprant para analgesia preemptiva durante o período perioperatório em felinos. Portanto, o objetivo do estudo foi avaliar a administração pré-operatória de carprofeno ou grapiprant por via oral (VO) em gatas submetidas a ovariectomia sobre a eficácia analgésica perioperatória e necessidade de fármacos hipnóticos e analgésicos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Seleção dos animais

Trinta e três gatas foram selecionadas para ovariectomia eletiva através de celiotomia da linha média após consentimento por parte dos tutores. Os animais selecionados, todos sem raça definida, pesando entre 2 a 5 kg, e idade entre 12 e 60 meses, foram considerados saudáveis com base na avaliação física, hematológica e bioquímica [hemograma completo, albumina, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), gama glutamiltransferase (GGT), fosfatase alcalina (FA), ureia, creatinina e

frutossamina). Todas as gatas foram negativas para o vírus da Imunodeficiência Felina (FIV) e vírus da Leucemia Felina (FeLV) [FIV Ac/FeLV Ag Test Kit®]¹. Os critérios de inclusão compreendiam ainda, ausência de estro, gestação e tolerância do animal frente à manipulação para coleta de amostra sanguínea, tricotomia e aferição da pressão arterial sistólica com doppler vascular² [Doppler Vascular Portátil DV 610B®].

Após passarem por um período de 3 dias de adaptação ao ambiente e a equipe, as gatas foram alojadas em baias individuais de 1 m³ que continham caixas de papelão, travesseiros, cobertores e brinquedos, além de água e ração ad libitum. As pacientes foram acompanhadas por um membro da equipe durante 16 h por dia e submetidas apenas a um jejum sólido de 8 h previamente ao procedimento cirúrgico.

Protocolo de estudo

Os animais foram alocados aleatoriamente em 2 grupos: GCAR (animais que receberam carprofeno³ [Carprofan® - 4 mg/kg, VO; n = 11] e GGRA (animais que receberam grapiprant⁴ [Galliprant® - 2 mg/kg, VO; n = 21]. Ambos os tratamentos foram administrados 2 h previamente a cirurgia e foram realizados por membro da equipe que não participou do procedimento cirúrgico, sendo a administração cega à equipe anestésica/cirúrgica. A dose de grapiprant utilizada neste estudo foi determinada com base em estudos prévios [10,15] que identificaram 2 mg/kg como sendo uma dose segura para felinos.

Os animais foram pré-medicados com acepromazina⁵ [Apromazin® - 0,05 mg/kg, IV] diluída em NaCl 0,9%⁶ [Cloreto de sódio 0,9%® - 1 mL e administrado durante 2 min]. Após 30 min, procedeu-se a indução da anestesia geral. Esta, era realizada com propofol⁷ [Provive® - 2,5 mg/kg/min, IV] administrado ao efeito por meio de bomba de infusão de seringa⁸ [SDA 400®] até que se pudesse observar relaxamento mandibular e ausência de reflexos palpebrais medial, lateral, e rotação ventromedial do globo ocular. Após prévia dessensibilização da glote com lidocaína⁹ 2% [Hypocaina® - 0,1 mL] sem vasoconstritor, a intubação orotraqueal foi realizada com laringoscópio e tubo endotraqueal tipo Murphy adequado ao tamanho de cada animal.

A manutenção anestésica foi realizada com isoflurano¹⁰ [Isoforine®] em vaporizador universal a uma 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 reflexos 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 [com um fluxo de oxigênio de 200 mL/kg/min]. A fluidoterapia foi realizada com NaCl 0,9%⁶ [Cloreto de sódio 0,9%⁶ - 3 mL/kg/h, IV]. Após a indução anestésica, instituiu-se para todos os animais uma infusão contínua de remifentanil¹⁰ [Remifas[®] - 10 µg/kg/h, IV] em bomba de infusão de seringa⁸ [SDA 400[®]] não precedido de “bolus” inicial. Após a estabilização do plano anestésico, sempre a mesma dupla de cirurgiões experientes realizou a ovariectomia por celiotomia.

Avaliação da nocicepção

Durante o período anestésico, os animais foram monitorados de forma contínua com a utilização de monitor multiparamétrico¹¹ [Mindray PM 7000[®]], avaliando 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) por termômetro esofágico, pressão parcial de CO₂ (EtCO₂) e saturação parcial de O₂ na hemoglobina (SpO₂). Estes parâmetros foram registrados a cada 5 min (T0, T5, T10, T15, T20, T25, T30).

A avaliação da nocicepção foi baseada na alteração dos parâmetros de FC, *f*, PAS, PAM e PAD. Os valores de corte foram definidos como 20% acima dos valores basais, registrados previamente ao início da cirurgia. Quando observado um aumento acima do valor de corte era realizado o incremento da taxa de remifentanil¹⁰ [Remifas[®] - 2,5 µg/kg/h, IV]. O contrário também era realizado, ou seja, quando os parâmetros fisiológicos apresentavam uma queda acima de 20%, diminuía-se a taxa de remifentanil¹⁰ [Remifas[®] - 2,5 µg/kg/h, IV].

Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando o pacote estatístico SPSS12 [IBM SPSS Statistics for Windows, Versão 21.0[®]]. Após passarem pelo teste de normalidade de Shapiro-Wilk, as amostras paramétricas foram comparadas entre os grupos utilizando teste *t* para amostras independentes (peso, tempos entre medicação e extubação, MPA e indução e dose

de propofol) ou Mann-Whitney quando não paramétricas (idade). A comparação entre os grupos em cada tempo de avaliação foi realizada por teste *t* para amostras independentes ou Mann-Whitney, enquanto a comparação entre os tempos dentro de um mesmo grupo foi aferida utilizando o teste de Equações Estimadas Generalizadas (GEE) ou teste de Friedman. A significância estatística foi estabelecida como $P < 0,05$ para todas as comparações.

RESULTADOS

O peso médio e idade das gatas para o grupo GCAR foi de 2,98 ($\pm 0,58$) kg e 14,00 (8,00 - 36,00) meses respectivamente, enquanto para o grupo GGRA a média de peso e idade foi de 2,92 ($\pm 0,47$) kg e 12,00 (9,50 - 20,00) meses respectivamente. A Tabela 1 apresenta os tempos entre a medicação pré anestésica (MPA) e o momento de indução; tempo de anestesia e tempo de cirurgia. A anestesia geral transcorreu sem intercorrências.

A dose de propofol utilizada para indução anestésica, foi de 9,86 ($\pm 2,91$) e 8,76 ($\pm 1,81$) mg/kg para o grupo GCAR e GGRA, respectivamente ($P = 0,197$). A taxa de remifentanil utilizada não se alterou ao longo do tempo com a utilização de carprofeno ($P > 0,01$). Porém, os animais que receberam grapiprant necessitaram de uma dose de remifentanil inferior em T20, T25 e T30 ($P = 0,018$ e $0,0001$, respectivamente) de procedimento (Tabela 2).

Os animais que receberam carprofeno apresentaram uma elevação na FC média em T30 min em relação aos valores de FC em T20 e T25, respectivamente ($P = 0,021$, $0,029$). Ainda, GCAR apresentou o menor valor médio de PAS em T5 após indução anestésica ($P < 0,05$), assim como os valores de PAM ($P = 0,0001$) e PAD ($P < 0,0001$). Porém, entre os grupos para cada período específico não houve diferença significativa. A Tabela 3 apresenta os valores de FC, PAS, PAM e PAD em relação ao tempo após a indução anestésica.

Em relação a frequência respiratória, não houve diferença entre os grupos em cada tempo avaliado, porém, a *f* foi menor em T30 em relação a T5 e T10 ($P = 0,001$) para os animais que receberam carprofeno. Para o grupo Grapiprant, a *f* não se alterou ao longo do tempo ($P > 0,05$). Para os valores de EtCO₂ não foi observado alteração entre os tempos para um mesmo grupo, bem como entre os grupos (Tabela 4).

Tabela 1. Dados de tempo entre MPA e indução anestésica e tempos de anestesia e cirurgia para os animais dos grupos GCAR (Carprofeno 4 mg/kg, VO) e GGRA (Grapiprant 2 mg/kg, VO) administrados 2 h previamente ao procedimento cirúrgico.

Parâmetros	GCAR (n = 11)	GGRA (n = 21)	P-valor
Tempo entre MPA e indução (min, média ± DP)	42,09 ± 9,02	40,62 ± 5,02	0,624*
Tempo da anestesia (min, média ± DP)	30 (25 - 35)	29 (25,50 - 33,50)	0,876*
Tempo da cirurgia (min, média ± DP)	20 (18 - 23)	21 (19,50 - 26,50)	0,531*

MPA: medicação pré anestésica; DP: desvio padrão; GCAR: grupo Carprofeno; GGRA: grupo Grapiprant; *Teste *t* para amostras independentes; *Teste de Mann-Whitney.

Tabela 2. Taxa (média e desvio padrão) de remifentanil em relação ao tempo de anestesia para os animais dos grupos GCAR (Carprofeno 4 mg/kg, VO) e GGRA (Grapiprant 2 mg/kg, VO) administrados 2 h previamente ao procedimento cirúrgico.

	T5	T10	T15	T20	T25	T30
GCAR	10,00 ± 0,00	10,45 ± 1,50	10,90 ± 2,02	8,86 ± 2,05	7,00 ± 3,49	9,16 ± 2,04
GGRA	10,00 ± 0,00ab	12,14 ± 6,62ab	11,19 ± 3,02b	9,28 ± 3,63ac	8,23 ± 3,50ac	7,18 ± 2,4

GCAR: grupo Carprofeno; GGRA: grupo Grapiprant; T: tempo decorrido após indução anestésica. As letras abc denotam diferença entre os tempos para um mesmo tratamento.

Tabela 3. Valores (média e desvio padrão) de frequência cardíaca (FC), e pressão arterial sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica em relação ao tempo de anestesia para os animais dos grupos GCAR (Carprofeno 4 mg/kg, VO) e GGRA (Grapiprant 2 mg/kg, VO) administrados 2 h previamente ao procedimento cirúrgico.

Parâmetros	T5	T10	T15	T20	T25	T30
PAS	GCAR 65,09 ± 13,83 ^a	81,77 ± 21,28 ^b	88,45 ± 27,41 ^{ab}	97,45 ± 22,55 ^b	97,90 ± 15,59 ^b	105,33 ± 21,87 ^b
	GGRA 62,77 ± 16,29 ^a	85,95 ± 19,69 ^{bc}	89,57 ± 20,07 ^{bc}	88,19 ± 17,03 ^b	100,94 ± 18,83 ^c	113,50 ± 28,41 ^{bc}
PAM	GCAR 44,45 ± 13,22 ^a	56,11 ± 19,02 ^{ab}	63,72 ± 24,29 ^{ab}	72,36 ± 25,53 ^b	67,80 ± 17,00 ^b	78,50 ± 15,87 ^b
	GGRA 43,11 ± 14,03 ^a	59,78 ± 20,90 ^{bc}	63,47 ± 19,34 ^{bc}	61,71 ± 16,36 ^b	74,23 ± 18,03 ^c	82,25 ± 24,29 ^{bd}
PAD	GCAR 29,36 ± 3,82 ^a	41,77 ± 19,46 ^{ab}	45,54 ± 24,32 ^{ab}	55,63 ± 26,60 ^{ab}	49,50 ± 20,16 ^b	64,00 ± 13,79 ^b
	GGRA 32,17 ± 14,83 ^a	44,57 ± 20,48 ^b	47,04 ± 20,64 ^b	42,61 ± 15,24 ^b	56,17 ± 16,30 ^b	64,50 ± 24,67 ^b

GCAR: grupo Carprofeno; GGRA: grupo Grapiprant; T: tempo decorrido após indução anestésica. As letras abc denotam diferença entre os tempos para um mesmo tratamento.

Tabela 4. Valores (média e desvio padrão) de frequência respiratória (f), e pressão parcial de CO₂ (EtCO₂) ao final da expiração em relação ao tempo de anestesia para os animais dos grupos GCAR (Carprofeno 4 mg/kg, VO) e GGRA (Grapiprant 2 mg/kg, VO) administrados 2 h previamente ao procedimento cirúrgico.

Parâmetros	T5	T10	T15	T20	T25	T30
F	GCAR 32,54 ± 5,16 ^a	31,00 ± 6,40 ^a	27,90 ± 4,76 ^{ab}	29,63 ± 6,00 ^{ab}	26,90 ± 5,23 ^{ab}	27,66 ± 7,31 ^{ab}
	GGRA 32,05 ± 90,5	29,04 ± 5,83	28,85 ± 6,67	28,14 ± 5,63	26,64 ± 4,54	24,28 ± 2,42
EtCO ₂	GCAR 24,90 ± 5,28	29,09 ± 4,67	29,72 ± 7,45	30,09 ± 7,20	31,10 ± 6,70	30,16 ± 6,33
	GGRA 27,14 ± 4,60	29,33 ± 4,73	31,28 ± 5,51	32,60 ± 6,57	31,87 ± 4,64	33,25 ± 5,00

GCAR: grupo Carprofeno; GGRA: grupo Grapiprant; T: tempo decorrido após indução anestésica. As letras abc denotam diferença entre os tempos para um mesmo tratamento.

DISCUSSÃO

É bem reconhecido que a analgesia multimodal pode ser alcançada por efeitos aditivos ou sinérgicos entre analgésicos com diferentes mecanismos de ação [21]. A administração preemptiva de um AINE permite que o medicamento apresente sua ação farmacológica (ou seja, início de ação) ainda durante a cirurgia [8].

Os AINEs inibem a expressão das enzimas ciclooxigenase nas membranas celulares. Essas enzimas são essenciais para a biossíntese de várias prostaglandinas a partir do ácido araquidônico [13]. As ações deletérias da PGE2 são inibidas em vários graus pelos AINEs por inibir a ciclo-oxigenase, porém, a administração de tais fármacos também elimina efeitos constitutivos,

também chamados fisiológicos das prostaglandinas. Além disso, os AINES também exercem efeitos através de mecanismos serotoninérgicos centrais e interação com receptores NMDA. O grapiprant, ao inibir apenas o receptor EP4, mantém as funções fisiológicas da PGE2, e atualmente, se desconhece outros mecanismos envolvidos em analgesia deste fármaco [4].

A farmacocinética do grapiprant foi avaliada em felinos. Nesta espécie, o fármaco apresenta uma biodisponibilidade de aproximadamente 39,6% quando administrado em uma dose de 2 mg/kg VO, atingindo uma concentração plasmática máxima entre 1 e 2 h (média de 1,33 h) [10]. Enquanto o carprofeno possui uma biodisponibilidade acima de 90% por via oral, atingindo concentração plasmática máxima entre 1 e 3 h [11]. Baseado nestes estudos, seria razoável supor que a administração de carprofeno resultaria em melhor analgesia perioperatória. Porém, essa hipótese não foi confirmada neste estudo.

A dose de propofol utilizada para indução anestésica, bem como a taxa de remifentanil foram estatisticamente semelhantes para ambos os grupos. O propofol pode induzir a diminuição da frequência cardíaca, contratilidade miocárdica e consequentemente na pressão arterial de forma dose dependente, o que explica as pressões arteriais significativamente menores observados aos 5 min de procedimento pela necessidade de altas doses de propofol para indução anestésica [1]. A acepromazina utilizada como medicação pré anestésica também afeta a hemodinâmica em gatos. Sua ação em receptores alfa 1 adrenérgicos periféricos resulta em vasodilatação e consequentemente diminuição da pressão arterial, principalmente quando associada a fármacos anestésicos como isoflurano [20] e, portanto, certamente está relacionada as baixas pressões arteriais observadas no início do procedimento.

Como mencionado anteriormente, a taxa de remifentanil não foi significativamente diferente entre os grupos, nem mesmo entre os tempos do GCAR, porém no GGRA, a taxa de remifentanil foi significativamente menor a partir de 20 min de procedimento. Isso pode estar relacionado a diminuição da necessidade de anestésicos e analgésicos pela diminuição da temperatura, o que ocasiona uma diminuição do metabolismo e por consequência da concentração alveolar mínima (CAM) do anestésico halogenado [17], bem como pela diminuição do estímulo cirúrgico. Ainda,

aos 30 min de anestesia foi observado a menor taxa de remifentanil no GGRA. Este valor pode ser questionável devido ao menor número de animais neste momento de procedimento, o que produz valores de pouca relevância estatística.

O aumento dos parâmetros de PAS, PAM, PAD e FC observados em ambos os tratamentos a partir de 15 min de anestesia, está relacionado ao estímulo nociceptivo decorrente da tração e ligadura dos pedículos ovarianos e das manobras para exteriorização do útero, pois, são os momentos de maior estímulo cirúrgico durante a ovariectomia, evidenciado pela maior liberação de cortisol e aumento dos parâmetros fisiológicos [14]. Ainda, por causa das artérias relativamente pequenas dos felinos domésticos, o manguito oclusivo do dispositivo oscilométrico pode ser incapaz de detectar as oscilações do pulso arterial, principalmente em situações de hipotensão [5] e, portanto, também pode estar relacionado a variabilidade das pressões arteriais aferidas nesse estudo para um mesmo grupo.

Foram observadas limitações que podem alterar as interpretações deste estudo, dentre as quais, a utilização de um vaporizador universal certamente é a mais importante. Alguns trabalhos relatam a redução de 10% [7] a 14% [22] da CAM de anestésicos halogenados com a utilização previa de AINES durante o período perioperatório. Porém, a redução da CAM associada à administração de AINES, por ser modesta, em geral, pode ser considerada dentro do erro experimental dos estudos e, portanto, é questionável se seu efeito é clinicamente relevante [16]. De qualquer forma o conhecimento do valor de concentração alveolar mínima (CAM), ou também, da pressão parcial de isoflurano expirado (EtISO), ajuda o anestesista a administrar a anestesia em um nível adequado para a realização do procedimento sem causar sobredose no paciente e, subsequentemente, sem efeitos adversos demasiados [18]. Outra limitação, encontra-se na falta de um grupo que recebesse apenas placebo. Dada a alta ligação as proteínas plasmáticas de ambos os fármacos, estes podem competir com o fármaco analgésico e por consequência resultar em maior quantidade de remifentanil na forma livre, capaz de fornecer um efeito analgésico mais pronunciado, e, portanto, explica um mecanismo farmacocinético e não farmacodinâmico por parte do grapiprant.

CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo mostram que a administração de carprofeno 4 mg/kg VO ou grapiprant 2 mg/kg VO foram clinicamente semelhantes quando utilizados de modo preemptivo visando analgesia perioperatória de gatas submetidas a ovariectomia eletiva.

MANUFACTURERS

¹Importador ALERE S.A. São Paulo, SP, Brazil.

²Medmega Industria de equipamentos médicos Ltda. Franca, SP, Brazil.

³Agener União Saúde Animal. São Paulo, SP, Brazil.

⁴Elanco. São Paulo, SP, Brazil.

⁵Syntec do Brasil. Tamboré, SP, Brazil.

⁶Fresenius Kabi Brasil Ltda. Aquiraz, CE, Brazil.

⁷União Química Farmacêutica Nacional S.A. São Paulo, SP, Brazil.

⁸SDAMed. Campinas, SP, Brazil.

⁹Hypofarma. Ribeirão das Neves, MG, Brazil.

¹⁰Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Campinas, SP, Brazil.

¹¹Mindray do Brasil - Comércio e Distribuição de Equipamentos Médicos Ltda. São Paulo, SP, Brazil.

¹²IBM Corporation Released. Armonk, NY, USA.

Funding. This project was supported by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Acknowledgements. We thank the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) and the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) for supporting the research.

Ethical approval. This study was approved by the Ethics Committee for Animal Use under protocol number 8735260121.

Declaration of interest. The authors declare that there are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for the content and writing of the article.

REFERENCES

- 1 Bauquier S.H., Bayldon W., Warne L.N., Carter J.E. & Beths T. 2017.** Influence of two administration rates of propofol at induction of anaesthesia on its relative potency in cats: a pilot study. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 19(12): 1297-1301.
- 2 Brainard B.M., Meredith C.P., Callan M.B., Budsberg S.C., Shofer F.S., Driessen B. & Otto C.M. 2007.** Changes in platelet function, hemostasis, & PG expression after treatment NSAIDs various COX selectivities in dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 68(3): 251-257.
- 3 Bufalari A., Maggio C., Cerasoli I., Morath U. & Adami C. 2012.** Preemptive carprofen for peri-operative analgesia in dogs undergoing Tibial Plateau Leveling Osteotomy (TPLO): A prospective, randomized, blinded, placebo controlled clinical trial. *Schweizer Archiv Für Tierheilkunde*. 154(3): 105-111.
- 4 Cashman J.N. 1996.** The mechanisms of action of NSAIDs in analgesia. *Drugs*. 52(5): 13-23.
- 5 Caulkett N.A., Cantwell S.L. & Houston D.M. 1998.** A comparison of indirect blood pressure monitoring techniques in the anesthetized cat. *Veterinary Surgery*. 27(4): 370-377.
- 6 Erol M. & Izci C. 2011.** Postoperative analgesic effects of carprofen following osteotomy and laparotomy in dogs. *Journal of Animal and Veterinary Advances*. 10(7): 922-927.
- 7 Fukui S., Ooyama N., Tamura J., Umar M.A., Ishizuka T., Itami T., Miyoshi K., Sano T. & Yamashita K. 2017.** Interaction between maropitant and carprofen on sparing of the minimum alveolar concentration for blunting adrenergic response (MAC-BAR) of sevoflurane in dogs. *Journal of Veterinary Medical Science*. 79(3): 502-508.
- 8 Ingwersen W., Fox R., Cunningham G. & Winhall M. 2012.** Efficacy and safety of 3 versus 5 days of meloxicam as an analgesic for feline onychectomy and sterilization. *Canadian Veterinary Journal*. 53(3): 257-264.
- 9 Lascelles B.D.X., Cripps P.J., Jones A. & Waterman-Pearson A.E. 1998.** Efficacy and kinetics of carprofen, administered preoperatively or postoperatively, for the prevention of pain in dogs undergoing ovariectomy. *Veterinary Surgery*. 27(6): 568-582.
- 10 Lebkowska-Wieruszewska B., De Vito V., Owen H., Poapholatep A. & Giorgi M. 2017.** Pharmacokinetics of grapiprant, a selective EP 4 prostaglandin PGE 2 receptor antagonist, after 2 mg/kg oral and i.v. administrations in cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 40(6): 11-15.
- 11 McKellar Q.A., Delatour P. & Lees P. 1994.** Stereospecific pharmacodynamics and pharmacokinetics of carprofen in the dog. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 17(6): 447-454.

- 12 Monteiro-Steagall B.P., Steagall P.V.M. & Lascelles B.D.X. 2013.** Systematic review of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced adverse effects in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 27(5): 1011-1019.
- 13 Monteiro B. & Steagall P. V. 2019.** Antiinflammatory drugs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 49(6): 993-1011.
- 14 Quessada A.M., Sousa A.A.R., Costa A.P.R., Sousa A.A.S. & Rocha R.R.C. 2018.** Comparação de técnicas de ovariosalpingohisterectomia em cadelas. *Acta Scientiae Veterinariae*. 37(3): 253-258.
- 15 Rausch-Derra L.C. & 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. *American Journal of Veterinary Research*. 77(7): 688-692.
- 16 Reed R. & Doherty T. 2018.** Minimum alveolar concentration: Key concepts and a review of its pharmacological reduction in dogs. Part 2. *Research in Veterinary Science*. 118(1): 27-33.
- 17 Regan M.J. & Eger E.I. 1967.** Effect of hypothermia in dogs on anesthetizing and apneic doses of inhalation agents. Determination of the anesthetic index (Apnea/MAC). *Anesthesiology*. 28(4): 689-700.
- 18 Shaughnessy M.R. & Hofmeister E.H. 2014.** A systematic review of sevoflurane and isoflurane minimum alveolar concentration in domestic cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 41(1): 1-13.
- 19 Shih A.C., Robertson S., Isaza N., Pablo L. & Davies W. 2008.** Comparison between analgesic effects of buprenorphine, carprofen, and buprenorphine with carprofen for canine ovariohysterectomy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 35(1): 69-79.
- 20 Steagall P.V.M., Taylor P.M., Brondani J.T., Luna S.P.L. & Dixon M.J. 2008.** Antinociceptive effects of tramadol and acepromazine in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 10(1): 24-31.
- 21 Tobias K.M., Harvey R.C. & Byarlay J.M. 2006.** A comparison of four methods of analgesia in cats following ovariohysterectomy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 33(6): 390-398.
- 22 Yamashita K., Okano Y., Yamashita M., Umar M.A. & Kushiro T. 2007.** Effects of carprofen and meloxicam with or without butorphanol on the Minimum Alveolar Concentration of Sevoflurane in Dogs. *Journal of Veterinary Medical Science*. 70(1): 29-35.