

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS
CENTRO DE CIÊNCIAS DA VIDA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM
CIÊNCIAS DA SAÚDE

PAULA CRISTINA GUIMARÃES

**AVALIAÇÃO DA TRAZODONA ADMINISTRADA PELAS VIAS
TRANSDÉRMICA OU ORAL, SOBRE O ESCORE DE ESTRESSE
E SEDAÇÃO EM FELINOS SUBMETIDOS À ANESTESIA
GERAL: ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO**

CAMPINAS

2026

PAULA CRISTINA GUIMARÃES

**AVALIAÇÃO DA TRAZODONA ADMINISTRADA PELAS VIAS
TRANSDÉRMICA OU ORAL, SOBRE O ESCORE DE ESTRESSE
E SEDAÇÃO EM FELINOS SUBMETIDOS À ANESTESIA
GERAL: ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Saúde da Escola de Ciências da Vida, da Pontifícia Universidade Católica de Campinas, como exigência para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Profa. Dra. Alessandra Gambero

Co-orientadora: Prof. Dra. Gisele Mara Silva Gonçalves

PUC CAMPINAS

2026

Sistema de Bibliotecas e Informação - SBI
Gerador de fichas catalográficas da Universidade PUC-Campinas
Dados fornecidos pelo(a) autor(a).

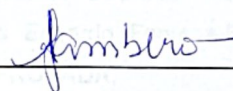
	Guimarães, PAULA
G963a	Avaliação da trazodona administrada pelas vias transdérmica e oral, sobre o escore de estresse e sedação em felinos submetidos à anestesia geral: estudo clínico randomizado. / PAULA Guimarães. - CAMPINAS: PUC-Campinas, 2026. f. : + 57 Orientador: Alessandra Gambero . Coorientador: Gisele Mara Gonçalves Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Programa de pós graduação Strictu Sensu, Escola de Ciências da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Campinas, CAMPINAS, 2026. Inclui bibliografia. 1. Mestrado . 2. Ciências da saúde . 3. Terapias inovadoras.

FOLHA DE APROVAÇÃO

PAULA CRISTINA GUIMARÃES

**AVALIAÇÃO DA TRAZODONA ADMINISTRADA PELAS VIAS
TRANSDÉRMICA E ORAL, SOBRE O ESCORE DE ESTRESSE E SEDAÇÃO
EM FELINOS SUBMETIDOS À ANESTESIA GERAL: ESTUDO CLÍNICO
RANDOMIZADO****BANCA EXAMINADORA**

Professor(a)-Orientador(a):

**Profª. Dra. Alessandra Gambero**

PUC-Campinas

Documento assinado digitalmente



KEINI BUOSI

Data: 23/07/2026 20:13:59-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Membro:

Profª. Dra. Keini Buosi

UNASP

Centro Universitário Adventista de São Paulo

Membro:

**Prof. Dr. Carlos Eduardo Fontana**

PUC-Campinas

AGRADECIMENTOS

Início esse texto com muito medo, do esquecimento às pessoas e fatos importantes que eu preciso agradecer. Começo dizendo que não irei numerar nem tão pouco classificar os agradecimentos. Farei de forma aleatória e sem nenhuma ordem, pois nesta longa, maravilhosa, um pouco exaustiva, mas feliz jornada do mestrado, tenho muito a agradecer.

À DEUS pela oportunidade que, por vezes, não agarrei como você esperava, mas você não desistiu de mim... Meu muito obrigada, meu senhor.

AOS MEUS PAIS, também pelas oportunidades infinitas que vocês me proporcionam até hoje. Meu muito obrigada por sempre permitir e apoiar o que eu sempre quis ser.

À FAMÍLIA, destacando aqui meus irmãos, minha tia Elaine (meu espelho), minha cunhada, meus sobrinhos, ao meu companheiro Daniel, pelas noites em que eu deveria chegar e não chegava, mas você segurava o serviço doméstico com carinho e atenção aos nossos filhos. Sem diversas redes de apoio, seria impossível.

AOS MEUS FILHOS, meu combustível para levantar, caminhar, correr e lutar. Vocês são minha maior e melhor causa. *Mamãe ama vocês.*

AOS AMIGOS, Marina Rangel, Taciano Ronchi, Carolina Akel, Jessica Ellen, Janaína Rodrigues, aos residentes e alunos, por cada apoio concedido. Em especial à profa. Daniele Baccarelli Silva, um braço direito, parceira, que sempre esteve ao meu lado, não importasse a hora.

À TODA EQUIPE da clínica veterinária PUC de Campinas, por sempre me apoiar e demonstrar interesse nos resultados.

AO GATO 1, 2, 3 até o 33. Vocês foram muito além de meus objetos de estudo, são obras Dele que eu tenho a obrigação de zelar, proteger, cuidar e tratar. Espero que eu tenha colaborado um pouco para que este evento tenha sido menos estressante para cada um de vocês. Eu tentei fazer meu melhor.

À MINHA ORIENTADORA, Profa Dra Alessandra Gambero, que muito além da orientação, teve paciência e parceria. Agradeço o privilégio de ter participado desta pesquisa e de ter abraçado esta causa comigo, desde o começo. À MINHA CO-ORIENTADORA, Profa Dra Gisele Gonçalves, cuja participação excepcionalmente brilhante. Sua destreza farmacológica e seus ensinamentos, mesmo que de corredor ou whatsApp, me fascinam.

À PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA, pela oportunidade de crescimento profissional, de portas e braços sempre abertos à todos que aqui trabalham.

“Não importa o que aconteça, continue a nadar”.

Walter Graham, **Procurando Nemo. 2003**

RESUMO

Introdução: O estresse é um fator que implica negativamente em pacientes felinos, tais como complicações pós-operatórias, alterações clínicas e comportamentais, além de comprometimento do bem-estar animal. Sabe-se que as administrações farmacológicas nesta espécie apresentam desafios e as formulações por via oral, além de não serem bem aceitas pela espécie, promovem estresse no manuseio e sialorreia intensa, podendo interferir na biodisponibilidade das medicações. **Objetivo:** comparar os efeitos clínicos da medicação, administrada pelas vias transdérmica e oral em pacientes felinos cirúrgicos. **Metodologia:** Participaram deste estudo clínico, randomizado, duplo-cego, pacientes felinos, elegíveis para castrações eletivas, atendidos na clínica veterinária da PUC-Campinas. Os animais foram separados de forma randomizada em quatro grupos (VO, TTD, PO, PTD), onde o grupo VO recebeu trazodona pela via oral, na dose de 20mg/kg e o grupo TTD recebeu trazodona pela via transdérmica na dose de 40mg/kg. Os grupos PO e PTD receberam apenas formulações sem fármaco, apenas veículo. Os pacientes foram avaliados de acordo com a graduação de estresse, utilizando como ferramenta a escala de estresse felino modificada (*Cat Stresse Score*) e após receberem as respectivas formulações, de acordo com o grupo randomizado, foram classificados por pontuação de sedação, pela escala multimétrica de sedação em felinos. A avaliação do escore de estresse ocorreu em 3 momentos, denominados de T0, T60 E T150 (admissão, 60 minutos após administração das formulações e 150 minutos após) e a sedação em 2 momentos, T60 e T150. **Análise de dados:** Dados sobre variáveis contínuas foram apresentados como média, mediana e desvio padrão, além do *slope* da curva de estresse. Também foi realizada análise percentual da concentração alveolar mínima do isoflurano, necessária para manutenção de plano anestésico utilizado no período perioperatório. **Resultados:** No grupo VO foi possível identificar diminuição na classificação de estresse dos felinos, enquanto os grupos TTD, PO e PTD não apresentaram resultados estatisticamente significativos. Nas doses estudadas, nenhum dos grupos apresentou efeito sedativo, porém sem impactos negativos associados aos mesmos. **Conclusão:** O uso da trazodona na dose de 20mg/kg pela via oral é benéfica quanto à redução de estresse, melhora o manejo e a experiência da equipe veterinária. A formulação transdérmica na dose de 40 mg/kg e volume médio de 1,5 ml por gato, não foi suficiente para produzir efeito sedativo ou reduzir o estresse em felinos submetidos à cirurgia eletivas.

Palavras-chave: felinos, anestesia, estresse, cirurgia.

ABSTRACT

Introduction: Stress negatively affects feline patients, leading to issues such as postoperative complications, clinical and behavioral changes, and compromised animal welfare. Administering medication to this species presents challenges; oral formulations are often poorly accepted, cause handling-related stress and intense hypersalivation, and may interfere with drug bioavailability. **Objective:** To compare the clinical effects of medication administered via transdermal and oral routes in feline surgical patients. **Methodology:** Feline patients eligible for elective neutering at the PUC-Campinas veterinary clinic participated in this randomized, double-blind clinical study. The animals were randomly assigned to four groups (VO, TTD, PO, PTD): the VO group received oral trazodone (20 mg/kg), and the TTD group received transdermal trazodone (40 mg/kg). The PO and PTD groups received only the vehicle formulation (without the active drug). Patients were evaluated for stress levels using a modified feline stress scale (*Cat Stress Score*) and, following administration of the assigned formulations, were scored for sedation using a feline multimetric sedation scale. Stress scores were assessed at three time points T0, T60, and T150 (admission, 60 minutes post-administration, and 150 minutes post-administration) while sedation was assessed at two time points T60 and T150. **Data analysis:** Data on continuous variables were presented as mean, median, and standard deviation, along with the stress curve slope. An analysis was also performed regarding the minimum alveolar concentration (MAC) of isoflurane required to maintain the anesthetic plane during the perioperative period. **Results:** A reduction in feline stress scores was observed in the oral (VO) group, whereas the TTD, PO, and PTD groups showed no statistically significant results. At the doses studied, none of the groups exhibited a sedative effect, though no negative impacts were associated with the treatments. **Conclusion:** Oral administration of trazodone at a dose of 20 mg/kg is beneficial for reducing stress and improves handling and the experience of the veterinary team. The transdermal formulation, at a dose of 40 mg/kg and a mean volume of 1.5 mL per cat, was insufficient to produce a sedative effect or reduce stress in cats undergoing elective surgery.

Keywords: felines, anesthesia, stress, surgery.

LISTAS DE FIGURAS

Figura 01.	Local de aplicação do gel transdérmico em felinos.....	26
Figura 02.	Classificação de estresse por pontuação da CCSM.....	28
Figura 03.	Escala de avaliação de dor em felinos.....	30
Figura 04.	Escala modificada de Aldrette-Kroulik.....	30
Figura 05.	Escore de sedação no T60.....	33
Figura 06.	Escala de estresse felino dos 4 grupos.....	34
Figura 07.	Variação da escala de estresse felina no T60 e T150.....	35

LISTA DE TABELA

Tabela 01.	Dados demográficos dos animais por grupo amostral.....	33
Tabela 02.	Análise de CAM do isofluorano nos grupos amostrais.....	35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAFP - *American Association Feline Pratitioners*

CAM – Concentração alveolar mínima

CCS – *Cat Score Stress*

°C – Grau *celsius*

CCSM – *Cat Score Stress* modificada

CRMV-SP – Conselho Regional de medicina veterinária de São Paulo

g - gramas

FC – Frequência cardíaca

FR – Frequência respiratória

IV – Intravenoso

IPB – Instituto Pet Brasil

ISFM - *International Society Feline Medicine*

IM – Intramuscular

MPA – medicação pré-anestésica

m-CPP - meta-clorofenilpiperazina

mg - miligramas

OHE – Ovariohisterectomia

OVE – Ovariectomia

PUC-Campinas – Pontifícia Universidade Católica de Campinas

USP – Universidade de São Paulo

VO – Via oral

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	15
2.1 O paciente felino e a avaliação de estresse.....	15
2.2 Trazodona como fármaco ansiolítico na medicina veterinária.....	20
3. OBJETIVOS.....	23
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	24
4.1 Triagem pré-anestésica.....	24
4.2 Critérios de inclusão e exclusão.....	24
4.3 Aspectos éticos.....	25
4.4 Grupos amostrais e formulação da trazodona.....	25
4.5 Escala de estresse felino e grau de sedação como ferramenta avaliativa.....	28
4.6 Intervenções e procedimentos realizados nos grupos amostrais.....	29
4.7 Análise estatística dos resultados.....	32
5. RESULTADOS.....	33
6. DISCUSSÃO.....	39
7. REFERÊNCIAS.....	43
8. ANEXOS.....	49
ANEXO I – Termo de consentimento do responsável do animal.....	49
ANEXO II - Escala de estresse felino, Kessler e Turner.....	52
ANEXO III - Escala de estresse felino modificada, Gomes.....	53
ANEXO IV - Escala de estresse felino modificada com pontuações.....	54
ANEXO V – Fluxograma da pesquisa.....	55
ANEXO VI - Escala multimétrica de sedação em felinos.....	56
ANEXO VII – Aprovação CEUA 059/2024.....	57

1. INTRODUÇÃO

A população felina ocupa 25% dos lares de família brasileiras, americanas e europeias, sendo uma das espécies de estimação mais comum no mundo. No entanto, existe uma preocupação de que os gatos não recebam assistência médica preventiva e corretiva adequada, pois a experiência desagradável e estressante desde o transporte até o manuseio do paciente em consultório pode ser um fator de relutância dos tutores em procurar serviços de assistência veterinária com mais frequência. (Orlando *et al*, 2016; Tucker *et al*, 2023). Em outro estudo, 27% dos responsáveis de gatos afirmaram que o estresse ao gato durante uma ida ao veterinário foi um fator muito importante na decisão de não os vacinar (Habacher; Gruffydd-jones; Murray, 2010), além disso, durante a consulta médica, algumas ações como contenção, movimentos rápidos e súbitos e sons altos podem ser intimidadores, causando reações hostis por parte do paciente (Rodan *et al.*, 2022)

O reconhecimento dos sinais de estresse e angústia são demonstrados por meio de posturas corporais e expressões faciais (Horwitz; Rodan, 2018). Dentre os elementos utilizados para avaliação, pode-se citar as vocalizações (miando, sibilando, rosnando, ronronando) e a postura (agachado, em pé, deitado). Ademais, também são avaliadas diferentes partes de seu corpo, como a posição das orelhas e da cauda (Elis, 2018). A linguagem corporal associada ao estresse pode ser manifestada de duas formas diferentes, o congelamento (*freezing*), em que o gato adota uma posição agachada, com a cabeça baixa e cauda próxima ao corpo, ou a agressiva, na qual o gato pode vocalizar, miando alto ou assobiando, sibilando ou gritando e, por fim, atacar. Além disso, as expressões faciais encontram-se alteradas, incluindo pupilas dilatadas/parcialmente dilatadas, orelhas viradas para o lado ou para trás e bigodes abertos ou para frente (Horwitz; Rodan, 2018).

Os sistemas de pontuação comportamental podem ser usados como instrumentos para avaliar a resposta a estressores. Para isso, com o intuito de identificar e quantificar o estresse, Kessler e Turner (1997) desenvolveram o *Cat Stress Score*, modificado por Gomes (2022), que consiste em uma escala de avaliação da postura, posição de cauda, orelhas, pupilas e vocalização, cuja pontuação vai de 1 a 7, sendo 1 o menor nível de estresse e 7 o extremo.

A gestão do estresse em gatos é importante em qualquer circunstância. Isso é relevante porque alguns animais não manifestam sinais visíveis de estresse, mesmo com níveis elevados de catecolaminas e outros hormônios associados ao evento (Ellis *et al.*, 2013).

A atribuição de práticas que minimizam o estresse, também chamadas de manejo *cat friendly*, objetivam remover tais barreiras e assegurar que, sob diversas condições médicas, os pacientes felinos recebam atendimento veterinário e, dentre elas, o uso de sedativos e ansiolíticos orais têm ganhado destaque, desde que confirmada a redução do estresse e segurança fisiológica ao paciente. Sobre isso, temos poucos protocolos baseados em evidências e que sustentam o uso de sedativos orais em felinos (Tucker *et al.*, 2023; Tucker *et al.*, 2024).

O cloridrato de trazodona, um ansiolítico de efeito antagonista na recaptação de serotonina, já bastante utilizado em terapias diversas em humanos, têm sido empregados como sedativo ansiolítico na medicina veterinária, tendo algumas evidências de uso experimental e clínico em cães (Gruen *et al.*, 2027; Lueck, Cameron, Zidan, 2022; Benjamin *et al.*, 2023), cavalos (Moss *et al.*, 2020; Davis, Shirmer, Medlin, 2017; José, *et al.*, 2025), ruminantes e espécies exóticas, animais silvestres e aves (Desmarchelier *et al.*, 2018; Yasmeen *et al.*, 2021; Yasmeen *et al.*, 2022).

Pacientes que serão submetidos à anestesia geral, comumente recebem sedativos e fármacos tranquilizantes como pré-medicação pela via intramuscular, para isso a contenção física é necessária, conferindo um ponto de estresse felino.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 O paciente felino e a avaliação de estresse

O Brasil conta com aproximadamente 30,8 milhões de gatos domésticos (CRMV-SP) e mundialmente a espécie representa o segundo pet mais adotado, com uma crescente anual de 5,4%, segundo o Censo Pet do IPB (Instituto Pet Brasil). O paciente felino ocupa de 8 a 22% no total de atendimentos veterinários, porém se extrapolarmos para clínicas e hospitais veterinários particulares, tais números aumentariam, visto que centros específicos para felinos estão em ascensão. Alguns dados preocupam, como relatado na revista *American Veterinary Medicine Association*, que demonstrou uma redução de 11% nos atendimentos felinos de 2001 a 2011, cujo foco da relutância foi atribuído à resistência dos gatos ao serem transportados, bem como os eventos estressantes dentro da clínica relacionados ao manejo, coletas, permanência em locais “desconhecidos” pelo animal. A redução no número de consultas impacta negativamente a saúde e o bem-estar dos gatos, bem como o resultado financeiro das clínicas veterinárias (Stevens *et al* 2016).

Os gatos são mamíferos não verbais, solitários e territoriais, e demonstram conforto sob ambientes controlados, seguros e familiares e quando qualquer um destes requisitos não são atingidos ou percebidos pelos felinos, esboçam reações positivas ou negativas, que podem ser traduzidas em emoções de engajamento (positivas) ou emoções protetoras (negativas), sendo a última um sinal de estresse, ansiedade e medo. Existem quatro respostas comportamentais primárias às emoções protetoras: inibição, apaziguamento, fuga e repulsão (agressividade). No contexto da experiência veterinária, as três respostas de maior importância são inibição, fuga e comportamentos agressivos, pois são os causadores de acidentes para o paciente e para equipe (Rodan *et al.*, 2022).

O termo estresse é empregado em vários sentidos, tornando sua definição precisa difícil. É uma palavra abrangente que pode explicar reações emocionais e fisiológicas complexas e pouco compreendidas a vários estímulos que ameaçam a homeostase de um indivíduo (Mills, 2016) e dentre as espécies domésticas, os felinos são de mais difícil interpretação. Sendo o estresse uma

reação física/mental à uma agressão externa (Clark, Beck, 2012) entende-se que os felinos demonstram mais medo (resposta emocional a uma ameaça real) e ansiedade (antecipação a um perigo ainda não real) (Clark, Beck, 2012; Rondan *et al.*, 2022). Alguns indicadores de estresse podem ser identificados em felinos, conforme descrito no quadro 01 (Bradshaw, 2026).

Quadro 01. Indicadores comportamentais de estresse felino

Dormir ou se esconder mais que o habitual
Menor tolerância a pessoas, animais ou ao manejo
Redução do comportamento lúdico ou da atividade habitual
Defecação e micção aumentada ou diminuída
Salivação excessiva
Sinais mais frequentes de ansiedade ou medo
Polidipsia e polifagia ou oligodipsia/ adipsia e inapetência
Redução na higienização pessoal
Inquietação
Comportamento agressivo e repulsivo
<i>Spraying</i> (comportamento de demarcação de território com pequenos jatos de urina)
Orelhas rebaixadas/ achatadas

Fonte: Bradshaw, 2016; Gomes (2022), adaptado pela autora.

Segundo as diretrizes, mundialmente reconhecidas, sobre interação veterinária amigável para o paciente felino, desenvolvido pela AAFP (*American Association Feline Practitioners*) e ISFM (*International Society Feline Medicine*) em 2022, a interação favorável está mais relacionada ao ambiente, a abordagem e à redução de práticas não aceitáveis, do que a utilização de farmacoterapias, porém citam que a utilização de ansiolíticos deve ser considerada, principalmente em felinos com comportamentos protetores e reforçam que quando administrados antes do evento estressante, os resultados são mais satisfatórios.

Dentre as recomendações propostas pela AAFP e ISFM, destaca-se a aclimação do ambiente sem manipulações excessivas, a diminuição de ruídos

na sala de consulta, o afastamento do paciente felino de demais setores dentro da clínica, a redução no tempo de espera e o entendimento do comportamento de conforto do paciente, realizando exames e coleta de dados clínicos onde ele se sentir mais confortável (Rodan *et al.*, 2011). Além disso, acredita-se que a utilização de um análogo sintético do feromônio facial felino no ambiente propicia bem-estar aos gatos, reduzindo o estresse e emoções negativas (Horwitz, Rodan, 2018).

Como método de avaliação do estresse felino tem-se a escala validada, proposta por Kessler e Turner (1997), denominada de “*Cat Score Stress*” (CCS) que qualifica o estresse em sete níveis, desde completamente relaxado, levemente relaxado, levemente tenso, muito tenso, temeroso, muito temeroso até extremamente estressado. Na escala são avaliados os posicionamentos e postura de corpo, membros, ventre, cauda, cabeça, olhos, pupila, orelhas, vibrissas, vocalização e nível de atividade (ANEXO II). A avaliação do escore de estresse permite a identificação de gatos estressados de forma não invasiva, não sendo necessária a aferição de parâmetros fisiológicos para tal, no entanto, a associação de ambos torna a avaliação mais fidedigna (Kessler; Turner, 1997).

Vários estudos utilizaram desta escala como ferramenta avaliativa de gatos sob diversas condições, tais como animais de abrigo (Ottwya; Hawkins, 2003; McCobb *et al.*, 2005; Broadley *et al.* 2013), gatos hospitalizados (Gilbert-Gregory *et al.*, 2016; Stoneburner *et al.* 2020; Paz *et al.* 2021; Klintip *et al.* 2022; Sato *et al.* (2023), pré-consultas, transporte e procedimentos veterinários (Stevens *et al.* 2016; Lamminen *et al.*, 2021; Versteg, 2021; Benz *et al.*, 2024; Girão *et al.*, 2024; Ulanin, 2025)

A fim de reduzir o tempo de avaliação e manter a integridade dos resultados, Gomes (2022) propôs uma adaptação da CCS para três níveis, sendo eles em estresse leve, moderado e intenso, mantendo as avaliações da escala original sobre a posição de corpo, cauda, cabeça, olhos, tipo de vocalização e postura (ANEXO III). Ambas as escalas não determinam de pontuam de forma numérica o estresse, porém avaliam de forma qualitativa o grau de estresse dos felinos, fazendo-se necessário um treinamento prévio do avaliador.

Em 2005, McCobb *et al.*, avaliaram os níveis de estresse em 120 gatos de quatro diferentes abrigos de animais, em três momentos do dia (manhã, tarde e

noite). O escore de estresse foi maior pela manhã na maioria dos gatos, no entanto, o estudo concluiu que a escala não foi útil para a metodologia utilizada, pois pode ter tido a influência do estado de sonolência de alguns animais, confundindo a avaliação, visto que ela está associada a expressões faciais. Ottwya e Hawkins (2003) compararam o estresse de gatos em alojamentos comunitários ao de gatos acomodados isoladamente ou com gatos da mesma família e concluíram que o alojamento apresenta um fator estressante importante para a espécie, porém Broadley *et al* (2013) fizeram comparações com os mesmos grupos e não tiveram diferenças estatísticas entre os grupos estudados.

Há ainda estudos que empregaram o CCS na rotina clínica. Um estudo recente incluiu 48 gatos saudáveis e avaliou o escore de estresse destes pacientes ao longo da realização de plestimografia barométrica de corpo inteiro, exame que avalia a função pulmonar, detectando redução do estresse dos participantes à medida que a avaliação aconteceu (Benz *et al.*, 2024).

Outro estudo avaliou a influência do nível de ruído sobre o escore de estresse durante o pós-operatório de 33 gatas submetidas à ovariohisterecetomia, constatando aumento do escore à medida que o ruído aumentava (Girão *et al.*, 2024). Paz *et al.* (2021) avaliaram o efeito da musicoterapia sobre o escore de estresse de gatos hospitalizados, comparando músicas específicas para gatos com músicas clássicas e, de acordo com os resultados, a interação social positiva foi maior em ambos os grupos, sem redução estatística na CCS. Nos estudos de Stoneburner *et al.* (2020), Klintip *et al.* (2022) e Sato *et al.* (2023) houve redução do escore de estresse de gatos hospitalizados após a aplicação de enriquecimento ambiental.

2.2 Trazodona como fármaco ansiolítico na medicina veterinária

Dentre os fármacos utilizados como tranquilizantes na medicina veterinária, destacam-se a trazodona, a gabapentina e o alprazolam, prescritos para administração domiciliar, visando a redução de sensações negativas para o paciente, como a relutância no transporte, comportamentos de estresse durante o mesmo e no momento da chegada e permanência em clínica e hospitais veterinários (Rodan *et al.*, 2022). Desinibição e repulsão podem ocorrer com alguns benzodiazepínicos (p. ex., diazepam, alprazolam) e o diazepam oral tem sido associado à hepatotoxicidade. A acepromazina, apesar do efeito tranquilizante, particularmente em felinos pode causar desinibição e comportamentos de repulsão (Rodan *et al.*, 2022).

A trazodona é um fármaco multifuncional, empregado em transtornos depressivos, mas também prescrito como ansiolítico e sedativo na terapêutica humana. O mecanismo de ação da trazodona em humanos, é descrita de forma dose-dependente. Em baixa dose (1 mg) antagoniza 50% dos receptores de serotonina (5-HT_{2A}) cerebrais devido à sua alta afinidade por estes receptores, enquanto doses de 20–100 mg produzem um efeito hipnótico por antagonizarem receptores de histamina H₁ e receptores adrenérgicos α -1. Ações como agonista parcial também são descritas para outros receptores serotoninérgicos como 5-HT_{1A} e 5-HT_{2C}. Doses mais altas (100 a 150 mg) são necessárias para bloquear os transportadores que recaptam serotonina e noradrenalina (SERTs) e, produzirem efeitos antidepressivos (Sthall, 2009; Gilbert-Gregory *et al.*, 2016; Chea; Giorgi, 2017; Jaffer *et al.*, 2017; Albert *et al.*, 2021; Parente, 2022).

Efeitos adversos potenciais em humanos incluem sedação, letargia, ataxia, distúrbios da condução cardíaca e agressão. Deve-se usar com cautela em pacientes com doenças cardíaca e hepática importantes, ou ainda ajustes de doses em portadores de insuficiência renal (Plumb, 2011; Ulanin, 2025).

O uso da trazodona na medicina veterinária tem mostrado bons efeitos para controle de ansiedade a longo prazo em cães e cavalos (Gilbert-Gregory *et al.*, 2016; Lefman, Prittie, 2016), como nas síndromes comportamentais e, a curto prazo, em pacientes que necessitam de intervenções, tais como a realização de exames mais invasivos e hospitalizações, sendo útil no manejo, conferindo bem-

estar aos pacientes (Gruen *et al.*, 2008; Hoffman *et al.*, 2018; Murphy *et al.*, 2017; Parente, 2022). Além disso, a trazodona tem se demonstrado um fármaco sedativo mais consistente em comparação à gabapentina (Tucker *et al.*, 2024)

A administração oral de medicamentos a pacientes felinos é um desafio, e poucos resultados estão disponíveis sobre a adesão à medicação (Sivén, *et al.*, 2017). Os gatos são mais difíceis de medicar do que os cães, devido à sua natureza discriminatória (Thombre, 2004). A aceitabilidade de livre escolha em gatos é tipicamente inferior a 50 por cento para comprimidos com sabor convencional (Ahmed, Kasraian, 2002). O uso de géis contendo medicamentos para uso pela via transdérmica pode ser uma alternativa interessante na terapêutica veterinária de felinos (Murphy *et al.*, 2017; Parente, 2022).

A trazodona é metabolizada quase que exclusivamente pelo fígado (99%) e apresenta um perfil de depuração em felinos mais lento que em cães, indicando sua utilização em doses únicas. A biodisponibilidade do fármaco pela via oral é de 54%, caracterizando um perfil de alta biodisponibilidade oral, porém ainda é menor se comparado a humanos (63%) e cães (84%) (Tucker *et al.*, 2023). Na referida espécie o fármaco apresenta absorção gastrointestinal mais rápida que em cães e equinos e efeito sedativo 20 minutos após administração oral, permanecendo o efeito máximo até 4 horas e meia-vida plasmática terminal em média de 4 horas (Shih, Wang, 2024).

Alguns estudos usaram preparações transdérmicas para administração de medicamentos a felinos, como mirtazapina (Benson, *et al.*, 2016), metimazol (Hoffman, *et al.*, 2003), buspirona (Chavez, *et al.*, 2016), anlodipina (Helms, 2007), atenolol (Mohamed, *et al.*, 2020), fluoxetina (Ciribassi, *et al.*, 2003), fenobarbital (Krull, *et al.*, 2019), gabapentina (Slovak, Costa, 2021) e maropitant (Boukaache, *et al.*, 2022). No entanto, até o momento, apenas Shih e Wang (2024) testaram o uso da trazodona via transdérmica na espécie.

Um estudo piloto, feito por Orlando *et al* (2016) avaliou a segurança e eficácia, em dose única, pela via oral da trazodona em gatos. Neste trabalho, foram administradas doses de 50 mg, 75 mg e 100 mg VO por animal e realizada avaliação (duplo-cego) através de vídeo por um observador experiente, em um período de 4 horas, sendo que o maior efeito sedativo observado foi com a dose de 50 mg/ animal.

Fries *et al.* (2018) asseguraram que a trazodona, na dose de 50mg/gato não altera variáveis hemodinâmicas ecocardiográficas de importância clínica na espécie. Tucker *et al.* (2023, 2024), após testarem clinicamente o fármaco na dose de 50mg/ gato VO isolada ou 5mg/kg VO associada à gabapentina 10 mg/kg por mesma via, obtiveram resultados satisfatórios quanto à segurança clínica, ausência de efeitos adversos e sedação mais consistente e profunda na associação citada.

As doses pela VO são variáveis entre 7 a 48,4 mg/kg (Jay, *et al.* 2013; Orlando, *et al.*, 2016; Gruen *et al.*; 2014; Murphy *et al.* 2017; Fries *et al.* 2018; Tucker *et al.* 2023; Shih e Wang 2024; Ulanin, 2025), sendo que as doses mais altas apresentaram efeitos excitatórios, como agressividade e comportamento repulsivo. A meta-clorofenilpiperazina (m-CPP), um metabólito ativo, produto da biotransformação da trazodona, possui propriedades excitatórias, particularmente nos felinos. Altos índices deste metabólito e o déficit de glicuronidação que a espécie apresenta, podem explicar a ocorrência de eventos excitatórios e ausência de efeito sedativo em alguns estudos recentes (Orlando *et al.*; 2016, Tucker *et al.*; 2023, Shih e Wang; 2024).

Estudos sobre a associação da trazodona para pacientes cirúrgicos, há mais escassez de informações. Brosnan *et al.* (2023) avaliaram em gatos, submetidos à anestesia geral com dexmedetomidina, fentanil e isoflurano, se a trazodona (8mg/kg) associada ou não ao protocolo diminuiria a CAM (concentração alveolar mínima) do halogenado. Conclui-se que na associação de trazodona e isoflurano houve redução de até 26% do requerimento do isoflurano, e quando o fentanil era utilizado como co-indutor a redução foi de 49%, além de expressar efeitos clínicos de sedação leve. De acordo com um estudo realizado por Murphy *et.al.* (2017), em cães saudáveis a trazodona pode ser administrada na dose de 5 mg/kg VO como medicação pré-anestésica, 2 horas antes da indução associada à morfina (0,5 mg/kg), sem causar impactos cardiovasculares clinicamente relevantes, se comparado à associação do opioide com acepromazina.

3. OBJETIVOS

Os objetivos deste trabalho consistiram em avaliar o grau de estresse e sedação, de forma comparativa entre duas vias de administração da trazodona, oral e transdérmica, em felinos que foram submetidos e mantidos em ambiente hospitalar para procedimentos cirúrgicos.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Triagem pré-anestésica.

Um total de 33 gatos foram recrutados através da procura por procedimentos eletivos, na clínica veterinária PUC-Campinas, porém apenas 29 foram incluídos no estudos. Todos os pacientes foram triados e considerados saudáveis mediante exame físico (frequência cardíaca, frequência respiratória, coloração de mucosas, auscultação cardiorádica, palpação abdominal e temperatura retal), hemograma e avaliação bioquímica de enzimas hepáticas e renais (dosagem sérica de creatinina, uréia, albumina, alanino aminotransferase, fosfatase alcalina e glicemia). Os animais eram domiciliados, com perfis comportamentais diferentes, entre eles dóceis, não dóceis, agressivos e medrosos, de acordo com os responsáveis. Determinou-se um número de 6 indivíduos por grupo amostral ($n = 24$, considerando 4 grupos), considerando um poder de 80%, intervalo de confiança de 90% e desvio padrão de 10%.

4.2 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão adotados foram: pacientes felinos domiciliados, de ambos os sexos, pesando de 1,5 a 5 kg, saudáveis, com indicação para esterilização cirúrgica de orquiectomia, ovariectomia e ovariohisterectomia atendidos na clínica veterinária da PUC-Campinas. Os pesos foram selecionados de acordo com as características da espécie, considerando apenas indivíduos adultos. Para melhor esclarecimento e consentimento dos tutores, foi disponibilizado um termo de consentimento esclarecendo as etapas da pesquisa e dos procedimentos cirúrgicos (ANEXO I).

Os animais que apresentaram alterações clínicas e/ou laboratoriais, tais como: febre, apatia, anorexia, vômito, diarreia, hipoproteïnemia, anemia severa, leucocitose severa, alterações de enzimas hepáticas e renais foram encaminhados para a clínica médica de pequenos animais para investigação diagnóstica mais completa. Para aqueles que apresentassem doenças infectocontagiosas, congênitas, afecções hepáticas ou renais, seriam direcionados ao serviço veterinário especializado e particular da clínica

veterinária PUC-Campinas e excluídos do estudo.

Para evitar interações farmacológicas, os pacientes não puderam receber quaisquer medicações que contivessem em sua formulação: L-triptofano, L-teanina e valeriana por um período de 14 dias que antecederam as cirurgias. Também foram orientados a evitar o uso de feromônios faciais felinos (Feliway®) durante a realização da avaliação pré-cirúrgica, cirurgia e avaliação pós-operatória. Além dos critérios supracitados, foram inelegíveis a participar da pesquisa animais que foram anestesiados e/ou sedados em um período de 14 dias antes do início do experimento.

4.3 Aspectos éticos

O estudo foi conduzido após aprovação pela Comissão de ética no uso de animais da Universidade PUC Campinas (CI CEUA N° 059/2024). Foi esclarecido sobre os riscos e benefícios da medicação estudada, assim como do procedimento e os responsáveis assinaram termos alegando a ciência.

4.4 Grupos amostrais e formulação da trazodona

Ao serem admitidos, os pacientes foram ambientalizados em baias por 15 minutos e após este período, sem a presença dos responsáveis, um único observador experiente aplicou a escala de CCS modificada, para determinar o tipo de comportamento que o animal expressa naturalmente, sendo identificados o estresse em leve, moderado e intenso. Na classificação não há nenhuma pontuação para os dados coletados, porém para melhor análise estatística foram atribuídos pontos de acordo com a informação coletada, sendo desta forma atribuído um valor de escore de estresse (ANEXO IV). As pontuações atribuídas de acordo com a característica observada resultam em pontuações mínima e máxima de 6 a 58 pontos, respectivamente, sendo que de 6 a 19 classifica o animal em estresse leve; de 19 a 24 pontos em estresse leve/ moderado; 25 a 44 pontos em estresse moderado; 45 a 48 pontos em estresse moderado/ extremo e 49 a 58 pontos classifica o estresse extremo.

A randomização dos animais foi realizada utilizando uma escala numérica de agendamento pelo Microsoft Excel (Microsoft Corporation, 2026) e divididos em 4 grupos amostrais, sendo eles trazodona oral A, trazodona oral B, trazodona transdémica E e trazodona transdémica F. A formulação das cápsulas e do gel foi feita de forma cega ao observador. Ao final do estudo, os dados foram reconhecidos para separação em grupos trazodona via oral (TO), trazodona via transdémica (TTD), grupos placebo oral (PO) e transdémico (PTD). De acordo com a separação, foi estabelecido que:

- **GRUPO TRAZODONA VO (TO):** pacientes que receberam pela via oral cápsulas contendo o fármaco, na dose de 20 mg/kg. As formulações da trazodona foram feitas em cápsulas de 10, 20 e 30 mg.

- **GRUPO TRAZODONA TRANSDÉRMICA (TTD):** pacientes que receberam, na dose de 40 mg/kg, a trazodona na formulação em creme, na face interna das orelhas, conforme indicação na figura 01. A manipulação do creme de trazodona foi feito com a concentração final de 8%. Caso o volume ultrapassasse a área da face interna, era utilizada a orelha contralateral.

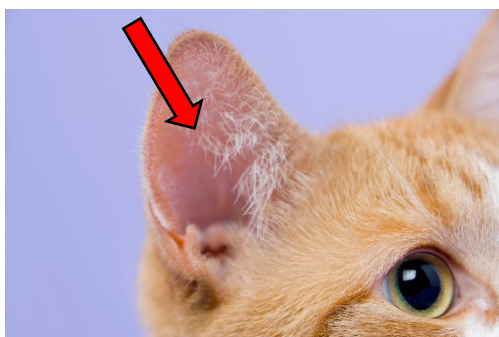


Figura 01. Local de aplicação do gel transdémico em felinos. Seta vermelha.

- **GRUPO PLACEBO VO (PO):** pacientes receberam apenas cápsulas com excipiente. As cápsulas de placebo foram identificadas, assim como da trazodona, em 10, 20 e 30 mg e a administração foi de acordo com a dosagem de 20mg/kg de peso vivo do paciente, mantendo-se o cegamento.

- **GRUPO PLACEBO TRANSDÉRMICO (PTD):** pacientes receberam o creme na região de orelha (identificada na figura 01), contendo apenas a base transdémica não iônica (Versapro crema base).

As cápsulas do grupo TO foram preparadas por enchimento manual a partir de comprimidos de cloridrato de trazodona de uso humano (Donarem®, 100 mg). Dez comprimidos foram pesados individualmente para o cálculo do peso médio e triturados em gral de porcelana. O pó foi tamisado em tamis 20 para controle granulométrico. As cápsulas do grupo PO foram preenchidas com celulose microcristalina (excipiente). Empregando-se encapsuladora manual (Tepron®) e cápsulas duras n° 4, essas foram preenchidas com quantidades de pó calculadas para obter 10, 20 ou 30 mg de cloridrato de trazodona em função do peso médio. Após o enchimento, as cápsulas foram fechadas, limpas e acondicionadas em recipientes adequados, protegidos da luz e umidade. As cápsulas produzidas foram submetidas à pesagem como forma de controle de qualidade.

No preparo do gel transdérmico foi utilizado o cloridrato de trazodona (NC Farma, Brasil) e base transdérmica não iônica comercial (VersaPro® Cream base, Medisca, Canadá). Após testes preliminares, verificou-se a necessidade de realizar a dispersão prévia do cloridrato de trazodona para a incorporação à base transdérmica e definiu-se a concentração de 8% (p/p) para o cloridrato de trazodona na formulação final, para a manutenção da viscosidade do produto.

Portanto, foram aquecidos 4 g de polietilenoglicol 400 e 4 g de propilenoglicol a 50 °C. Durante o processo de aquecimento, adicionaram-se 3,2 g de cloridrato de Trazodona sob agitação contínua, até completa solubilização do fármaco. Nas formulações destinadas ao grupo placebo, o fármaco não foi incorporado. Após a solubilização, a dispersão foi adicionada à base transdérmica até completa homogeneização da mistura, utilizando-se 28,8 g para as formulações contendo trazodona e 40 g para as formulações placebo, com a finalidade de manter o volume final e a consistência entre os grupos experimentais. Posteriormente, o creme homogeneizado foi acondicionado em recipientes de vidro, devidamente rotulados na concentração de 8%, e mantido em temperatura ambiente, protegido da luz.

4.5 Instrumentos de avaliação: escala de estresse felino e grau de sedação

Para qualificação do estresse dos gatos nos períodos estudados foi utilizada a Foram a escala de estresse felino (Kessler e Turner, 1997) modificada (Gomes, 2022) e escala multimétrica de sedação em felinos (Rutherford, 2022) (ANEXO VI). A CCSM era aplicada nos momentos T0, que compreende o período pós ambientalização, T60 (60 minutos após administração da trazodona ou placebo) e T150 (recuperação anestésica e 150 minutos após administração). A escala de sedação multimétrica foi utilizada apenas no T60, pois no T150 haveria efeito residual dos anestésicos utilizados no protocolo.

Para melhor avaliação e identificação de animais que estariam no limite de cada nível, foi adicionada à CCSM uma escala numérica de acordo com uma pontuação escalonada, sendo o nível de estresse leve referenciado com os menores pontos (de 6 a 19) e intenso com maiores (de 49 a 58) e a interpretação da somatória dos pontos de: 6-19 caracterizam estresse leve; de 20-27 leve/moderado; de 28-44 moderado; de 45-49 moderado/intenso e 50-58 intenso. Desta forma os animais receberiam mais 2 novos níveis de classificação, não citados na CCSM, como estresse de leve a moderado e de moderado a intenso.

Figura 02. Classificação de estresse por pontuação da CCSM

6 a 19 Leve	20 a 27 Leve/ moderado	28 a 44 Moderado	45 a 49 Moderado/ intenso	50 a 58 intenso
----------------	------------------------------	---------------------	---------------------------------	--------------------

A escala multimétrica de sedação em felinos, validada pela Universidade de Guelph, por Rutherford *et al.* (2022), como uma ferramenta confiável para avaliação clínica e em pesquisas, é dividida em 4 seções onde são avaliados postura, comportamento, resposta ao som e à contenção para realização de acesso venoso. Cada avaliação recebe uma pontuação que somados classificam a sedação em nula = 0 (0 a 5), leve = 4 (1 a 7), moderada = 6 (2 a 10) (ANEXO VI).

4.6 Intervenções e procedimentos realizados nos grupos amostrais

Embora o período de jejum recomendado para felinos seja de 6 horas para alimentos e 2 horas para água, optou-se por adotar protocolo diferenciado em razão do período de observação mais prolongado para o estudo. Dessa forma, os tutores foram orientados a realizar jejum alimentar de 4 horas antes do procedimento cirúrgico, sem restrição hídrica pré-operatória.

A anestesia deu início logo após as avaliações no T60, com dexmedetomidina 5 mcg/kg, pela via IM. Após 10 minutos os animais foram manipulados para venopunção e colocação de cateter periférico para posterior indução anestésica com a associação de fentanil, na dose de 5 mcg/kg, seguido de propofol 2mg/kg/minuto até atingir plano de profundidade anestésica 2 do estágio III. Para intubação foi utilizada lidocaína 2% na dose de 1 mg/kg na região periglótica, a fim de evitar laringoespasma. Na manutenção anestésica receberam sob infusão contínua controlada por bombas de seringa de infusão (SDAMed 403®) fentanil na dose de 2,5 mcg/kg/ hora e isoflurano, sob vaporização controlada por analisador de gases veterinário (SDAG-1®). Também receberam fluidoterapia com ringer lactato na taxa de 3 ml/kg/hora.

Durante o período de indução, manutenção e recuperação imediata, os animais foram monitorados por eletrocardiografia, mensuração de saturação de oxigênio sanguíneo (oxímetro de pulso), FC, FR, capnometria, temperatura corpórea, utilizando um monitor multiparamétrico veterinário (SDAMonitor 8 ®).

Anteriormente à exteriorização das gônadas e exérese cirúrgica, todos os pacientes receberam bloqueios regionais com lidocaína 2% na dose de 2 mg/kg (técnica de infiltração para orquiectomia e instilação abdominal para OHE e OVE). Logo após o término da cirurgia foram medicados com meloxicam (0,1 mg/kg, IV), dipirona (25 mg/kg, IM) e tramadol (1 mg/kg, IM). Os animais que apresentaram escore de dor acima de 1, segundo a escala de *Grimace Scale feline* (figura 03), durante o período de pós operatório imediato, receberam uma dose adicional de metadona, na dose de 0,15 mg/kg pela via IM.



Figura 03. Escala de avaliação de dor em felinos (Evangelista *et al.*, 2019)

No período pós-operatório imediato os animais foram monitorados e novamente avaliados com relação ao grau de estresse com a CCSM (T150). Além da avaliação de sedação e de estresse, como ferramentas metodológicas da pesquisa, foi utilizada escala de recuperação anestésica e de parâmetros fisiológicos para acompanhamento dos pacientes, conforme demonstrado na figura 04. Os pacientes foram liberados para casa quando apresentaram uma pontuação superior à 08 e saturação de oxigênio sanguíneo maior que 92%.

Item		Nota
Atividade	Move quatro membros	02
	Move dois membros	01
	Move nenhum membro	00
Respiração	Profunda	02
	Limitada, dispnéia	01
	Apnéia	00
Consciência	Acordado	02
	Despertado ao chamado	01
	Não responde ao chamado	00
Circulação (PA)	20% nível pré-anestésico	02
	20 a 49% nível pré-anestésico	01
	50 % nível pré-anestésico	00
SpO₂	SpO ₂ > 92 em ar ambiente	02
	SpO ₂ > 90% em ar ambiente	01
	SpO ₂ < 90% em ar ambiente	00

Figura 04. Escala modificada de Aldrette-Kroulik para recuperação anestésica.

Ao serem liberados, todos os pacientes receberam prescrições de antibióticos, anti-inflamatórios e analgésicos, de acordo com a avaliação individualizada. Após a recuperação de 10 dias, os animais retornaram para retirada de pontos da cirurgia e alta médica.

4.7 Análise de dados

A coleta de dados e acompanhamento dos pacientes ocorreram nos meses de março a dezembro de 2025. As fichas de avaliação utilizadas, além da ficha anestésica padrão da clínica veterinária, eram preenchidas com informações de dados do paciente, peso (kg), sexo, raça, nome do responsável, horário de cada tempo de avaliação, divididos em T0 admissão, T60 1 hora após a administração da trazodona ou placebo, T150 recuperação anestésica. Informações como protocolo, volumes de fármacos, CAM do isoflurano, intercorrências trans anestésicas, grupo amostral e medicações pós-operatórias eram alocadas na ficha anestésica do paciente.

Os dados coletados (peso, idade, pontuação de estresse no T0, no T60, no T150, pontuação de sedação no T60) foram apresentados como mediana e intervalo de confiança. A análise estatística foi realizada com software GraphPad Prism (versão 10), pelo teste ANOVA, seguido de teste de Dunnet. Foi calculado o decaimento da curva de estresse. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo para os resultados apresentados.

5. RESULTADOS

Um total de 33 gatos foram elegíveis para cirurgia e estudo clínico, porém durante o período de permanência, 4 gatos apresentaram comportamento repulsivo intenso e fuga da baia, durante a primeira manipulação, sendo excluídos da coleta de dados. Do total de 29 animais estudados, 45% eram fêmeas (n=16) e 55% machos (n=13), com idades entre 5 e 12 meses e peso médio de 3,2 kg ($1,4\text{kg} \pm 5,5\text{ kg}$). O tempo médio de cirurgia foi de 31 minutos ($15\text{ min} \pm 60\text{ min}$), sendo para orquiectomias o tempo médio de 29,8 minutos ($17 \pm 35\text{ min}$) e de 34,2 minutos ($15 \pm 60\text{min}$) para ovariectomias e ovariectomias.

Os dados demográficos dos animais incluídos no estudo estão apresentados na Tabela 01. Os quatro grupos experimentais foram compostos por 29 gatos, com peso corporal médio de $3,19 \pm 0,97\text{ kg}$ e idade média de $7,72 \pm 1,87\text{ anos}$. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação ao peso e à idade, indicando homogeneidade das amostras.

Tabela 01. Dados demográficos dos animais por grupo experimental.

Grupo	n	Peso (kg)		Idade (meses)	
		Mediana	Intervalo	Mediana	Intervalo
Placebo oral	5	2,5	2,1–4,0	7,0	5,0–9,0
Trazodona oral	8	3,4	1,4–5,5	8,0	5,0–12,0
Placebo transdérmico	9	3,3	2,5–5,0	8,0	6,0–12,0
Trazodona transdérmica	7	3,0	2,3–5,5	8,0	7,0–9,0

Fonte: Elaborado pela autora.

As doses calculadas foram de 20mg/kg para grupo VO e 40mg/kg para grupos TTD. Desta forma a dose média do grupo TO foi de 19,7 mg/kg (21,4 – 16,3 mg/kg) e não houve mudança na dose do grupo TTD, porém o volume médio administrado do creme foi de 1,5 ml (1 ml – 2,3ml) divididos em 2 orelhas.

As classificações do nível de estresse no grupo TO, de acordo com os tempos analisados, foram de $48 \pm 2,6$ (estresse moderado/intenso) no T0, $38,5 \pm 4$ (estresse moderado) no T60 e $21,5 \pm 9,7$ (estresse leve/moderado) no T150

e o escore de sedação no T60 de $1 \pm 1,2$ ponto (sedação nula a leve) ($p=0,006$). No grupo TTD foi observado valores de 43 ± 16 (estresse moderado) no T0, 36 ± 16 (estresse moderado) no T60, 28 ± 13 (estresse moderado) no T150 e grau de sedação de $1 \pm 0,48$ (sedação nula a leve).

Os grupos placebo (PO e PTD), passaram pelos mesmos processos e podemos considerar que a manipulação para administração oral em felinos é um fator estressante. Desta forma temos escores de estresse de $20 \pm 9,9$ (estresse leve/moderado) no T0, $20 \pm 8,9$ (estresse leve/moderado) no T60 e $19 \pm 7,3$ (estresse leve) no T150 para o grupo PO e $33 \pm 13,6$ (estresse moderado), $29 \pm 13,8$ (estresse moderado) e $24 \pm 10,7$ (estresse leve/moderado), nos respectivos tempos estudados no grupo PTD. As escalas de sedação foram de 1 para ambos os grupos, considerado sedação nula ou leve. Não houve diferença estatística entre os tempos de avaliação em correlação com as classificações.

Os escores de sedação registrados 60 minutos após a administração dos tratamentos estão ilustrados na Figura 05. Os resultados indicam que nenhuma apresentação da trazodona foi capaz de sedar os animais.

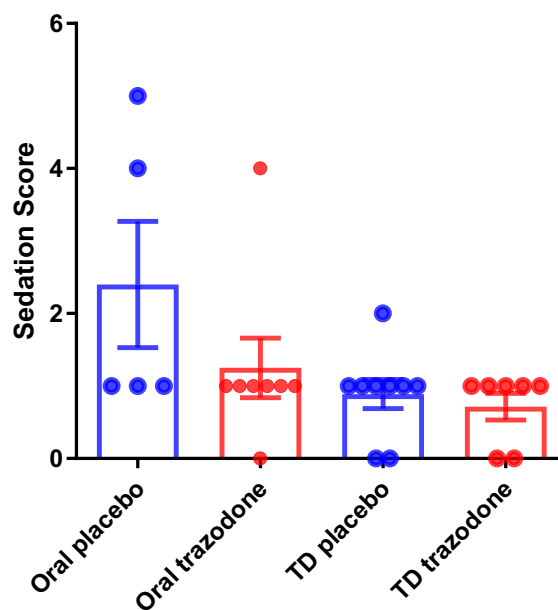


Figura 05. Escore de sedação no T60. ($n = 5-9$ / grupo).

No entanto, as pontuações de estresse foram estatisticamente menores no grupo TO ($p = 0,0078$). Pode-se observar na Figura 06 as pontuações de estresse nos tempos T0, T60 e T150 de todos os quatro grupos. Nota-se que o decaimento da curva obtida com a trazodona oral foi de -3,50 enquanto para o placebo oral foi de -11,94 sendo estatisticamente diferentes ($p=0,006$), mostrando que a redução do estresse foi maior no grupo TO. Isso não foi observado no grupo TTD, onde o decaimento da curva foi de -4,50 enquanto para o placebo transdérmico foi de -4.33, não havendo diferença entre os níveis de estresse a cada tempo de observação.

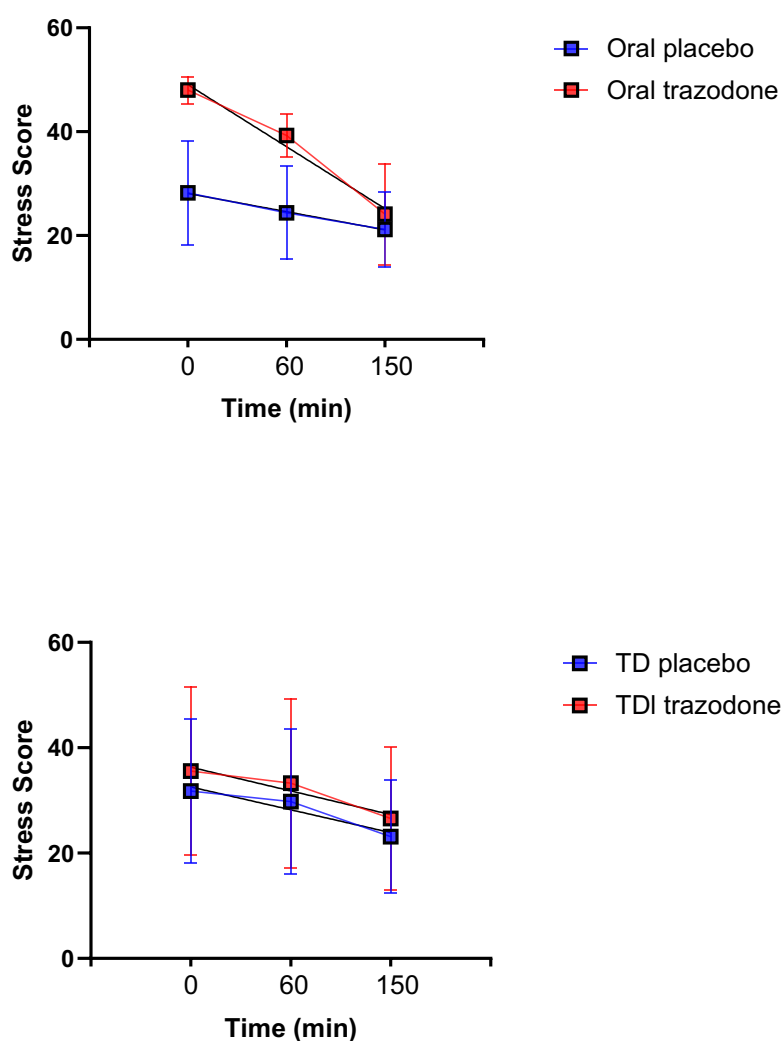


Figura 06. Escala de estresse felino dos 4 grupos (PO, TO, PTD, TTD) nos tempos estudados (T0, T60, T150). (n = 5-9 por grupo).

Observou-se diferença estatisticamente significativa ao comparar a variação da escala de estresse entre grupos PO e TO no T150, bem como ao comparar os momentos T60 ($p=0,0427$) e T150 ($p=0,0078$) dentro do grupo TO, demonstrando uma redução progressiva do estresse nos animais tratados por essa via. Em contrapartida, a análise dos dados referentes à administração transdérmica não evidenciou resultados estatisticamente significativos em nenhuma das comparações realizadas, reforçando a ausência de eficácia ansiolítica da trazodona pela via transdérmica nas condições avaliadas neste estudo.

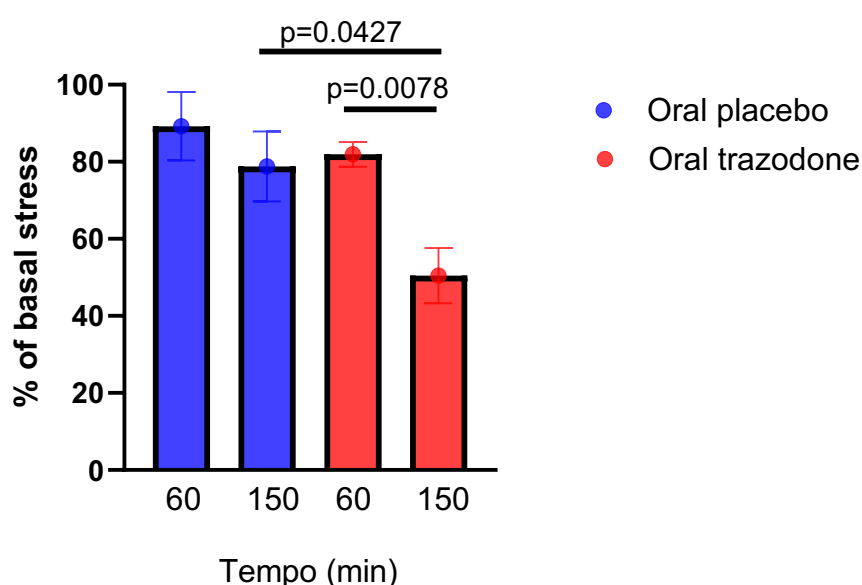


Figura 07. Variação da escala de estresse felina após 60 e 150 minutos da administração da trazodona oral ou placebo (n= 5-8 por grupo).

Na coleta de dados dos períodos transanestésico e pós-anestésico imediato não houve nenhum efeito adverso significativo, como excitação, salivação, midríase intensa e mioclonias (efeito serotoninérgico), porém houve necessidade de resgate anestésico com fentanil e/ou propofol no período transanestésico em 1/5 gato do grupo PO (20%), 1/9 gato do grupo PTD (11%), 3/7 gatos do grupo TTD (42%) e nenhum gato do grupo TO.

As análises de CAM do isofluorano nos grupos amostrais estão organizadas na tabela 02. Observou-se redução significativa da CAM em 61% nos felinos do grupo TO, sem diferenças estatísticas nos demais grupos.

Tabela 02. Análise de CAM do isofluorano nos grupos amostrais.

Grupo	CAM Mínima (%)	CAM Máxima (%)	Mediana (%)	Redução máxima (%)
TO	0,7	1,0	1,0%	61%
TTD	1,2	2,0	1,3	27%
PO	0,9	1,7	1,55	13,8%
PTD	0,3	1,6	1,2	33%

CAM = Concentração alveolar mínima.

6. DISCUSSÃO

Gomes (2022), propondo uma redução e facilitação na aplicação da CCS original em gatos hospitalizados, comparou o uso da escala com uma modificação simplificada, onde de 7 níveis seriam avaliados 3 (estresse leve, moderado e intenso) e 6 tópicos (posição de corpo, cauda, cabeça, olhos, vocalização e postura), sendo esta última denominada de escala de estresse felino modificada (CCSM). O resultado da pesquisa do referente autor apresentou forte correlação e confiabilidade ($R^2=0,98$) entre as duas escalas, sendo uma opção para rotina em hospitais e clínicas veterinárias.

Tucker *et al.* (2023) e (2024), analisando o uso de trazodona oral em suspensão, relatam resultado significativo sobre a sedação em felinos com doses de 3 e 5 mg/kg, porém sedação evidente e profunda quando em associação com gabapentina na dose de 10mg/kg. O uso da medicação em suspensão pode colaborar para um efeito mais rápido. Outro estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, conduzido por Steven *et al.* (2016), utilizando doses de 7,7 a 15,2 mg/kg, avaliou a redução do estresse durante consultas veterinárias e houve correlação significativa com uso do fármaco antes do transporte.

O efeito mais evidenciado nos estudos citados foram as mudanças de comportamento para forma amistosa, como ronronar, amassar e rolar. Tal comportamento corrobora com os resultados desta pesquisa, de que há evidência de que o estresse é reduzido no uso de trazodona para a espécie felina. Utilizando a dose média de 19,7mg/kg, não observou-se eventos excitatórios, como observado no estudo de Orlando *et al.* (2016), que em um estudo piloto, comparou 3 doses de 50, 75 e 100 mg por animal (intervalos de doses 10,6–16,7 mg/kg, 16,0–25 mg/kg e 21,3- 33,3 mg/kg, respectivamente) e obteve maior grau de sedação na menor dose (86%, 43% e 66%, respectivamente) e algum efeito excitatório mínimo na dose de 100mg/animal. A administração em cápsulas pode colaborar com um aumento no tempo de biodisponibilidade do fármaco e como os animais receberam um sedativo na sequência, os efeitos excitatórios poderiam ser atenuados pela pré-medicação.

O m-CPP, metabólito ativo da trazodona, pode colaborar com efeitos excitatórios ou menor sedação aparente. Devido ao perfil de boa biodisponibilidade oral do fármaco em felinos (54%), há uma hipótese de que, se avaliado com 120 minutos após a administração, a depuração do m-CPP poderia colaborar com escores de sedação diferentes do observado. As indicações atuais são de que a trazodona VO deve ser administrada 2 horas antes dos eventos estressantes e, ainda melhor, feitas em casa pelo responsável (Tucker *et al.*, 2023; Shih e Wang, 2024).

Recentemente Tucker *et al.* (2023, 2024) analisaram o uso do fármaco sob o âmbito sedativo, porém Shih e Wang (2024) utilizaram como ferramenta avaliativa, além da escala CCS mais duas formas de avaliação que retratam o estresse do transporte, o escore de resposta corporal (BRS, *Behavioral response score*) e um questionário que avalia a experiência do responsável sobre o transporte (OES, *Overall experience score*). No segundo estudo os gatos eram manipulados de forma menor e maior em relutância no transporte, exame físico, corte ungueal, otoscopia e colheita de exames por venóclise. Os últimos procedimentos, apesar de rotineiro em clínicas veterinárias, são bem estressantes para a espécie e, por vezes, são procedimentos negados pelos responsáveis.

Além de avaliação mais ampla e envolvendo mais de um observador (médico veterinário e responsável), a administração transdérmica, escolhida por Shih e Wang (2024), apresentou uma possibilidade de atenuação do estresse nas administrações pela VO, replicados no presente estudo. Durante a manipulação foi possível realizar a administração mais rapidamente e sem a presença de um auxiliar. As doses foram equivalente, sendo de 33,8 mg (23,3-48,4 mg/kg) no estudo e 40 mg/kg nesta pesquisa, porém houve uma diferença significativa no volume final administrado, devido à formulação da trazodona em creme. Os autores referenciam que utilizaram 0,15 ml de creme por pavilhão auricular, enquanto o volume médio utilizado neste estudo foi de 1,5 ml. A área preenchida pelo fármaco e a concentração de creme por local pode colaborar com a ineficiência absorptiva do medicamento. Na tentativa de manipular a trazodona em maiores concentrações, a fórmula apresentava instabilidade e heterogeneidade, não sendo recomendada sua utilização.

Os resultados de Shih e Wang (2024) mostraram que a trazodona transdérmica reduziu o estresse dos gatos em 76,9% dos 13 animais estudados, durante o transporte, 61,5% de redução durante o exame veterinário, facilitando manejo clínico e apenas 23,1% deles tiveram sinais de sonolência e letargia, caracterizando algum grau de sedação, o qual não foi significativamente estatístico para tal efeito, corroborando com os resultados apresentados nesta pesquisa. A redução na vocalização foi de 86% dos animais e 100% não relutaram às manipulações. As vocalizações são caracterizadas como estado de agoniação em felinos, sendo a forma mais extrema de estresse na espécie e colabora com a relutância dos responsáveis em transportá-los até o médico veterinário. Alguns dos efeitos observados nos questionários dos responsáveis como redução do estresse na consulta, facilitação de transporte e a percepção positiva dos tutores sobre o uso foram também relatados nesse artigo.

Foram observados três comportamentos agressivos no presente estudo, porém eles antecederam as administrações da trazodona. Desta forma, concordando com os dados do autor supracitado, a administração domiciliar reduz estes eventos. Além disso, o volume da aplicação transdérmica foi substancialmente maior que o estudo de Shih e Wang (2024), chegando à uma média de 1,5ml por animal, colaborando com a ineficiência absorptiva da medicação. As áreas alopécicas do pavilhão auricular dos felinos é menor, se comparado à outras espécies domésticas, como o cão. O uso de volume reduzido pode ter colaborado com respostas mais satisfatórias e significativas do autor citado anteriormente.

Especificamente sobre a interação da trazodona com anestésicos gerais, Brosnan, Pypendop e Cenani (2023) avaliaram em felinos qual a repercussão da adição do fármaco sobre a redução da CAM do isofluorano, usando fentanil como co-indutor. Houve redução significativa de 49% da CAM do isofluorano na espécie, quando o protocolo utilizado associava trazodona na dose de 8mg/kg, dexmedetomidina, fentanil, sem efeitos adversos clínicos relevantes. Isoladamente o fármaco reduziu 26% da CAM do isofluorano. No presente estudo a redução foi ainda maior no grupo TO (61% de redução da CAM), com protocolos semelhantes. Porém, diferentemente da metodologia aplicada no trabalho citado, não houve a utilização de bombas de infusão alvo controlada e

sim de doses já conhecidas para a espécie. A utilização desses equipamentos confere segurança e possibilidade de redução de doses administradas. Como a padronização do protocolo foi de 5 mcg/kg de dexmedetomidina IM na MPA, seguido de 5mcg/kg de fentanil em bolus IV como co-indutor, a dose padrão pode ter sido mais alta, se comparada ao estudo de Brosnan *et al.* (2023) e colaborou com a redução significativamente maior da CAM do Isoflurano. Ainda assim, ambos os estudos concluem a redução da CAM, no protocolo proposto, com a adição da trazodona.

7. CONCLUSÃO

A proposição descrita para a pesquisa de que os efeitos da trazodona sobre o estresse seria satisfatória foram confirmadas, porém sem grandes efeitos sedativos, já esperado, mediante análise de outros estudos recentes. Os resultados corroboraram com a hipótese inicial parcialmente, pois a administração oral promoveu tal efeito enquanto a formulação transdérmica utilizada nesse estudo, não foi suficiente para exercer tal efeito em gatos domiciliados. A trazodona é um fármaco com características ansiolíticas não sedativas, que facilitam o manejo prévio de procedimentos anestésicos, melhoram a experiência de médicos veterinários quanto a este período de permanência do paciente em clínicas e hospitais veterinários. Diante das colocações, reforça-se a necessidade de mais estudos sobre o volume administrado, concentrações, uso de promotores de permeação e avaliação em tempos diferentes, no uso da trazodona pela via transdérmica.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

ALBERT, U.; LAMBA, P.; STAHL, S.M. Early response to trazodone once-a-day in major depressive disorder: review of the clinical data and putative mechanism for faster onset of action. **CNS Spectrums**. 2021; 26(3): 232-242. doi:10.1017/S1092852921000304

AHMED, I. & KASRAIAN, K. Pharmaceutical challenges in veterinary product development. **Advanced Drug Delivery Reviews**, 2002, 54, 871.

BENSON, K.K., ZAJIC, L.B., MORGAN, P.K., BROWN, S.R., HANSEN, R.J., LUNGHOFFER, P.J., WITTENBURG, L.A., GUSTAFSON, D.L. e QUIMBY, J.M. 2017. Drug exposure and clinical effect of transdermal mirtazapine in healthy young cats: a pilot study. **J. Feline Med. Surg.** 19(10), 998–1006.

BOUKAACHE, Y.; FERRET, ML.; PRÉVOLAT, D.; KHOUKH, K.; ENACHE, A.; IWASZKIW, D.; BERTIN, S. e BRUNO, F. Evaluation of the efficacy of transdermal administration of maropitant in managing vomiting in cats. **Open Veterinary Journal**, (2022), Vol. 12(5): 618–621.

BRADSHAW, J. What is a cat, and why can cats become distressed? In ELLIS, S., SPARKES, A. *ISFM guide to feline stress and health: managing negative emotions to improve feline health and well-being* (pp. 19–30). Tisbury: **International Cat Care**, 2016

BROSNAN, R.J.; PYPENDOP, B.H.; CENANI, A. Effectis of trazodone and dexmedetomidine and fentanyl-mediated reduction of isoflurane Minimum Alveolar Concentration in cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2023.09.130>.

CHÁVEZ, G.; PARDO, P.; UBILLA, M.J.; Chávez, G., Pardo, P., Ubilla M.J. and Marín M.P. Effects on behavioural variables of oral versus transdermal buspirone administration in cats displaying urine marking. **J. Appl. Anim. Res.** 44(1), 454–457. 2016.

CIRIBASSI, J., LUESCHER, A., PASLOSKE, K.S., ROBERTSON PLOUCH, C., ZIMMERMAN, A. e KALOOSTIAN, L.W. Comparative bioavailability of fluoxetine after transdermal and oral administration to healthy cats. *Am. J. Vet. Res.* 64(8), 994–998. 2003.

CLARK, D. A. BECK, A. T. **Terapia Cognitiva para Transtorno de Ansiedade**. Porto Alegre: Artmed, 2012.

DESMARCHELIER, *et al.* Determination of the pharmacokinetics of a single oral dose of trazodone and its effect on the activity level of domestic pigeons (*Columba livia*). **American Journal veterinary research**. v 80, n 1, January, 2019.

DEMURTAS, *et al.* Desenvolvimento, otimização e avaliação ex vivo de uma formulação transdérmica contendo trazodona. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**. v.201. out 2024.

ERICKSON, A. et al. A review of pre-appointment medications to reduce fear and anxiety in dogs and cats at veterinary visits. **The Canadian veterinary journal**. v. 62, pg 952-960, 2021.

EVALNGELISTA, MC, Watanabe, R., Leung, VSY *et al.* Expressões faciais de dor em gatos: desenvolvimento e validação de uma Escala de Caretas Felinas. *Sci Rep* **9** , 19128 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55693-8>

FRIES et.al. Effects of oral trazodone on echocardiographic and hemodynamic variables in healthy cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. v 21, pg 1080-1085, 2019.

GILBERT-GREGORY, S. E. et. al. Effects of trazodone on behavioral signs of stress in hospitalized dogs. **Journal os the American Veterinary Medical Association**. v. 249, n. 11, pg 1281-1291, 2016.

GRUEN, M.E.; SHERMAN, B.L. Use of trazodone as na adjuntive agente in the tretment of canine anxiety disorders: 56 cases (1995-2007). **Journal os the American Veterinary Medical Association**. v. 233, n. 12, 2008.

GRUEN, *et.al.* Use of trazodone to facilitate postsurgical confinement in dogs. **Journal os the American Veterinary Medical Association.** v. 245, n. 03, 2014.

GOMES, S. P.A.; **Modification of the Cat-Stress-Score for use in hospitalized cats.** Relatório final de estágio em mestrado de ciências integradas. Instituto de ciências biomédicas Abel Slazar, Porto – Portugal. 2022.

HELMS, S.R. 2007. Treatment of feline hypertension with transdermal amlodipine: a pilot study. **J. Am. Anim. Hosp. Assoc.** 43(3), 149–156.

HOBBS, *et al.* The effects of orally administered trazodone on ambulation and recumbency in healthy horses. **J Vet Intern Med.** v. 37, p 1899–1906. Doi: 10.1111/jvim.16821. jul 2023.

HOFFMAN, E.A. *et al.* Effects of oral trazodone on the minimum alveolar concentration in dogs. **Veterinary anaesthesia and Analgesia.** doi: 10.1016/j.vaa.2018.08.002. 2018.

HOFFMANN, G., MARKS, S.L., TABOADA, J., HOSGOOD, G.L. and WOLFSHEIMER, K.J. Transdermal methimazole treatment in cats with hyperthyroidism. **J. Feline Med. Surg.** 5(2), 77–82. 2003.

HORWITZ, D.F, RODAN, I. Behavioral awareness in the feline consultation: Understanding physical and emotional health. **J Feline Med Surg.** 2018 May;20(5):423-436. doi: 10.1177/1098612X18771204. PMID: 29706091; PMCID: PMC11395291.

JAY, A.R. *et al.* Pharmacokinetics bioavailability and hemodynamic effects of trazodone after intravenous and oral administration of a single dose to dogs. **American jornal os veterinary research.** V. 74, N 11, 2013.

KAMINSKY, *et al.* Alternate routes of administration of antidepressant and antipsychotic medications. **Annals of Pharmacotherapy.** v.49, n.7. doi: org/10.1177/1060028015583893. 2015.

KESSLER, M. R.; TURNER, D. C. Stress and adaptation of cats (*Felis silvestris catus*) housed singly, in pairs and in groups in boarding catteries. **Animal Welfare**, v. 6, n. 3, p. 243–254.1997.

KRULL, D.P., STEPHANIE, A.T., ANNIE, V.C., KATRINA, L.M. e MARK, G.P. 2019. Evaluation of Transdermal Administration of Phenobarbital in Healthy Cats. **J. Am. Anim. Hosp. Assoc.** 55(1), 1–7. 2019.

LANDSBERG, G.M.; HUNTHAUSEN, W.; ACKERMAN, L. Pharmacologic intervention in behavioral therapy In: **Behavior problems of the dog and cat**. 3 edição, Edinburgh: Saunders, 2013.

MILLS, D. What are stress and distress, and what emotions are involved? In S. ELLIS, L., SPARKES, A. *ISFM guide to feline stress and health : managing negative emotions to improve feline health and well-being* (pp. 7–18). Tisbury: **International Cat Care**, 2016.

MOHAMED, S.M., CHRISTENSEN, J.M. e LEBLANC, N. Transdermal formulation development and topical administration of atenolol to cats. **Pharmacol. Pharm.** 11, 39–53. 2020.

MURPHY, L.A. et.al., Effects of acepromazine and trazodone on anesthetic induction dose of propofol and cardiovascular variables in dogs undergoing general anesthesia for orthopedic surgery. **Journal on the American Veterinary Medical Association**. v. 250, n. 4, 2017.

ORLANDO, J.M. et.al. Use of oral trazodone for sedation in cats: a pilot study. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 18, pg 476-482, 2016.

PARENTE, A. T. I. **Uso da trazodona como medicação ansiolítica em cães: revisão de literatura**. Trabalho de conclusão de curso apresentado na Pós-graduação na modalidade de residência em medicina veterinária, Universidade de Brasília, Brasília, 2022.

RODAN, I. et al. 2022 AAFP/ ISFM Cat Friendly Veterinary Interaction Guidelines: Approach and Handling Techniques. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, Thousand Oaks, v. 24, n. 11, p. 1093-1132, 2022.

RUTHERFORD, A.; SANCHEZ, A.; MONTEITH, G.; TISOTTI, T.; AGUILERA, R.; VALVERDE, A. Description and validation of a new descriptive and multiparametric numeric rating scale to assess sedation in cats. **Can Vet J**. 2022 Jun;63(6):603-608.

SANTOS, *et al.* Prevalence of Disorders Recorded in Cats (*Felis silvestris catus*) Attended in Veterinary School Hospital (FMVZ - Unesp, Botucatu), São Paulo, Brazil. *In: World Small Animal Veterinary Association Congress Proceedings*, 2018. Disponível em: <https://www.vin.com/doc/?id=8896931>. Acesso em: 15 jun. 2023.

SIVÉN, *et al.* Difficulties in administration of oral medication formulations to pet cats: an e-survey of cat owners. **Veterinary Record**, March 11, 2017, doi: 10.1136/vr.103991.

SHIH, P.C.; WANG, S.L. Use of transdermal trazodone before veterinary visit to reduce stress and anxiety in cats. **Journal of Veterinary Behavior**, jun, 2024, doi.org/10.1016/j.jveb.2024.06.012.

STEVENS, B.J, et.al. Efficacy of single dose of trazodone hydrochloride given to cats prior to veterinary visits to reduce signs of transport and examination-related anxiety. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v. 245, 2014.

SLOVAK, J.E. e COSTA, A.P. 2021. A pilot study of transdermal gabapentin in cats. **J Vet Intern Med**. 35(4), 1981–1987. 2021.

THOMBRE, A.G. Oral delivery of medications to companion animals: Palatability considerations. **Advanced Drug Delivery Review** 56, 1399–1413. 2004.

TUCKER, Laura E. et al. Pharmacokinetic, sedative, and physiological effects of oral compounded formulations of trazodone alone or in combination with gabapentin in male cats. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 46, n. 5, p. 300-310, 2023a.

TUCKER, Laura E. et al. Evaluation of the sedative properties of oral trazodone, gabapentin or their combination in healthy cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 26, n. 10, p. 1-7, 2024b.

ULANIN, M. **Efeito da trazodona sobre o exame neurológico, escore de**

Estresse e parâmetros fisiológicos de gatos saudáveis. Dissertação de mestrado do programa de pós-graduação em Ciências Veterinárias da

Universidade federal do Rio Grande do Sul da Faculdade de Veterinária. Porto Alegre, 2025.

ANEXO I – Termo de consentimento para o tutor do animal

TERMO DE CONSENTIMENTO PARA UTILIZAÇÃO DE ANIMAIS EM ATIVIDADES DE PESQUISA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTU SENSU

Eu,

_____,
RG n.º _____, CPF n.º _____,
profissão: _____, domiciliado (endereço) _____, em

_____, abaixo assinado, concordo que meu(s) animal (is),
identificado pelo nome _____, raça _____,
idade _____, sexo _____,

participe(m) do projeto de pesquisa denominado:
Avaliação comparativa dos efeitos ansiolíticos e da farmacocinética da trazodona, administrada pelas vias transdérmica e oral, como medicação pré-anestésica administrada em felinos submetidos a cirurgias eletivas
sob a responsabilidade do pesquisador: Paula Cristina Guimarães, RG n.º 40.233.297-0 , CPF n.º 360.774.588-99, médica veterinária, endereço profissional na rua Avenida John Boyd Dunlop, sem número, PUC Campus II, em Campinas – SP, (19) 98128-9944.

Estou ciente de que:

Os objetivos do projeto de pesquisa acima identificada são: ***avaliar os efeitos da trazodona sob a redução do estresse felino, além da análise da quantidade de fármaco absorvido pelo meu animal, após administração do medicamento.***

O procedimento será:

- Avaliação clínica sob contenção física. Coleta de sangue para realização de exames prévios (hemograma, dosagem sérica de creatinina, uréia, albumina, enzimas hepáticas e glicemia, dosagem sérica de trazodona).
- No dia da cirurgia, os pacientes serão sorteados de acordo com o grupo, de forma aleatória e receberão a trazodona por uma das 2 vias distintas (oral ou transdérmica) e ficarão sob observação por um período total de 2 horas. Existirá um grupo que não receberá o fármaco, sendo aplicado apenas um placebo na orelha ou pela via oral. Todos os pacientes serão submetido à cirurgia, de acordo

com o sexo, sob anestesia geral e devidamente monitorado. Receberão analgésicos de pós operatório imediato.

- Realizada a cirurgia, os pacientes serão encaminhados para uma sala de recuperação anestésica e observados por um período de 1 hora.
- O paciente será liberado por um médico veterinário e será prescrito o uso de medicações anti-inflamatória e analgésica, cuja aquisição será de **responsabilidade dos tutores**.

Durante a permanência de meu(s) animal(is), sob minha responsabilidade, nesta atividade de ensino/pesquisa, os cuidados básicos com eles, como alimentação, hidratação, higiene, abrigo e medicação serão de minha responsabilidade do pesquisador.

A participação do(s) meu(s) animal(is) sob minha responsabilidade é isenta de despesas durante os períodos pré e transoperatórios, e não **serei remunerado pela participação na pesquisa**.

Meu(s) animal(is) sob minha responsabilidade tem direito à assistência veterinária e tratamento por eventuais danos, efeitos colaterais e reações adversas decorrentes de sua participação na presente pesquisa.

Concordo que sejam divulgados os resultados da pesquisa em publicações científicas, desde que meus dados pessoais não sejam usados ou divulgados.

Poderei consultar o pesquisador responsável no endereço e telefone acima quando entender necessário obter informações ou esclarecimentos sobre a participação do(s) meu(s) animal(is)/animal(is) sob minha responsabilidade.

Esta pesquisa foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da PUC-Campinas, com protocolo de aprovação de número 059/2024.

Este documento contém informações suficientes sobre o projeto de pesquisa para que eu decida participar. Se eu desistir de colaborar a qualquer momento, sem necessidade de qualquer explicação, isso não causará nenhum prejuízo ao atendimento do meu animal junto à Clínica Veterinária da PUC-

Campinas. A participação neste projeto de pesquisa não altera os procedimentos e rotinas de atendimento que o meu animal receberá.

Declaro que obtive todas as informações necessárias e esclarecimento quanto às dúvidas por mim apresentadas e, por estar de acordo, assino o presente documento em duas vias de igual teor (conteúdo) e forma, ficando uma em minha posse.

_____ (), _____ de _____ de _____.

Proprietário

Pesquisador Responsável

Testemunhas: (necessárias apenas quando o proprietário não souber ou não puder assinar)

Nome:
RG ou RNE:
CPF/MF:
Telefone:

Nome:
RG ou RNE:
CPF/MF:
Telefone:

ANEXO II – Escala de estresse felino (Kessler e Turner, 1997)

Score	Body	Belly	Legs	Tail	Head	Eyes	Pupils	Ears	Whiskers	Vocal	Activity
1. Fully Relaxed	i: laid out on side or on back a: not applicable	Exposed, slow ventilation	Fully extended a: not applicable	Extended or loosely wrapped a: not applicable	Laid on surface with chin up or on surface	Closed or half	Normal	Half-back (normal)	Lateral (normal)	None	Sleeping or resting
2. Weakly Relaxed	i: laid ventrally or half on side or sitting a: standing or moving, back horizontal	Exposed or not, slow or normal ventilation	i: bent, hind legs may be laid out a: when standing, extended	i: extended or loosely wrapped a: tail up or loosely downwards	Laid on surface or over the body, some movement	Closed, half opened or normal opened	Normal	Half-back (normal) or erected to front	Lateral (normal) or forward (normal)	None	Sleeping, resting, alert or active, may be playing
3. Weakly Tense	i: laid ventrally or sitting a: standing or moving, back horizontal	Not exposed, normal ventilation	i: bent a: when standing, extended	May be twitching i: on the body or curved backwards a: up or tense downwards	Over the body, some movement	Normal opened	Normal	Half-back or erected to front or back and forward on head	Lateral (normal) or forward	Meow or quiet	Resting, awake or actively exploring
4. Very Tense	i: laid ventral, rolled or sitting a: standing or moving, body behind lower than in front	Not exposed, normal ventilation	i: bent a: when standing, hind legs bent, in front extended	i: close to the body a: tense downwards or curled forward, may be twitching	Over the body or pressed to body, little or no movement	Widely open or pressed together	Normal or partially dilated	Erected to front or back, or back and forward on head	Lateral (normal) or forward	Meow, plaintive meow or quiet	Cramped sleeping, resting or alert may be actively exploring, trying to escape
5. Fearful, Stiff	i: laid ventrally or sitting a: standing or moving, body behind lower than in front	Not exposed, normal or fast ventilation	i: bent a: bent near to surface	i: close to the body a: curled forward close to the body	On the plane of the body, less or no movement	Widely opened	Dilated	Partially flattened	Lateral (normal) or forward or back	Plaintive meow, yowling, growling or quiet	Alert, may be actively trying to escape
6. Very Fearful	i: laid ventrally or crouched directly on top of all paws, may be shaking a: whole body near to ground, crawling, may be shaking	Not exposed, fast ventilation	i: bent a: bent near to surface	i: close to the body a: curled forward close to the body	Near to surface, motionless	Fully opened	Fully dilated	Fully flattened	Back	Plaintive meow, yowling, growling or quiet	Motionless alert or actively prowling
7. Terrorized	Crouched directly on top of all fours, shaking a: not applicable	Not exposed, fast ventilation	Bent a: not applicable	Close to the body a: not applicable	Lower than the body, motionless	Fully opened	Fully dilated	Fully flattened back on head	Back	Plaintive meow, yowling, growling or quiet	Motionless alert

Legenda: Level 0 identificados em verde, caracterizam sinais de estresse mínimo; level 1 identificados em amarelo, sinais de estresse moderado e level 2 estresse extremo.

ANEXO III - Escala de estresse felino modificada (Gomes, 2022)

Escore de estresse	Corpo	Cauda	Cabeça	Olhos	Vocalização	Atividade/ postura
Leve	- Deitado de lado - Deitado de costas - Deitado ventralmente - Sentado - Em pé - Movendo-se	- Estendida - Levemente relaxada - Para cima - Levemente para baixo	- Apoiado sob superfície - Com alguma movimentação	- Normais, atentos	- Nenhuma	- Dormindo - Em repouso - Alerta - Ativo - Eventualmente brincando
Moderado	- Deitado ventralmente - Rolando - Sentado - Em pé - Movendo-se - Membros pélvicos mais retraídos	- Sobre o corpo - Curvada para trás - Elevada - Enrolada para frente	- Na altura do corpo - Pressionada contra o corpo (pescoço flexionado) - No mesmo plano do corpo - Com poucos movimentos	- Levemente achatados	- Miando - Miado queixoso - Quietos	- Em repouso - Dormindo encolhido - Acordado - Alerta - Explorando ativamente - Tentando escapar
Intenso	- Agachado sobre todos os membros - Tremendo - Com todo o corpo próximo ao chão - Rastejando	- Próxima ao corpo	- Apoiada sob a superfície - Abaixo do corpo - Imóvel	- Totalmente achatados	- Miando queixoso - Uivando - Rosnando - Quietos	- Alerta e imóvel - Rondando ativamente

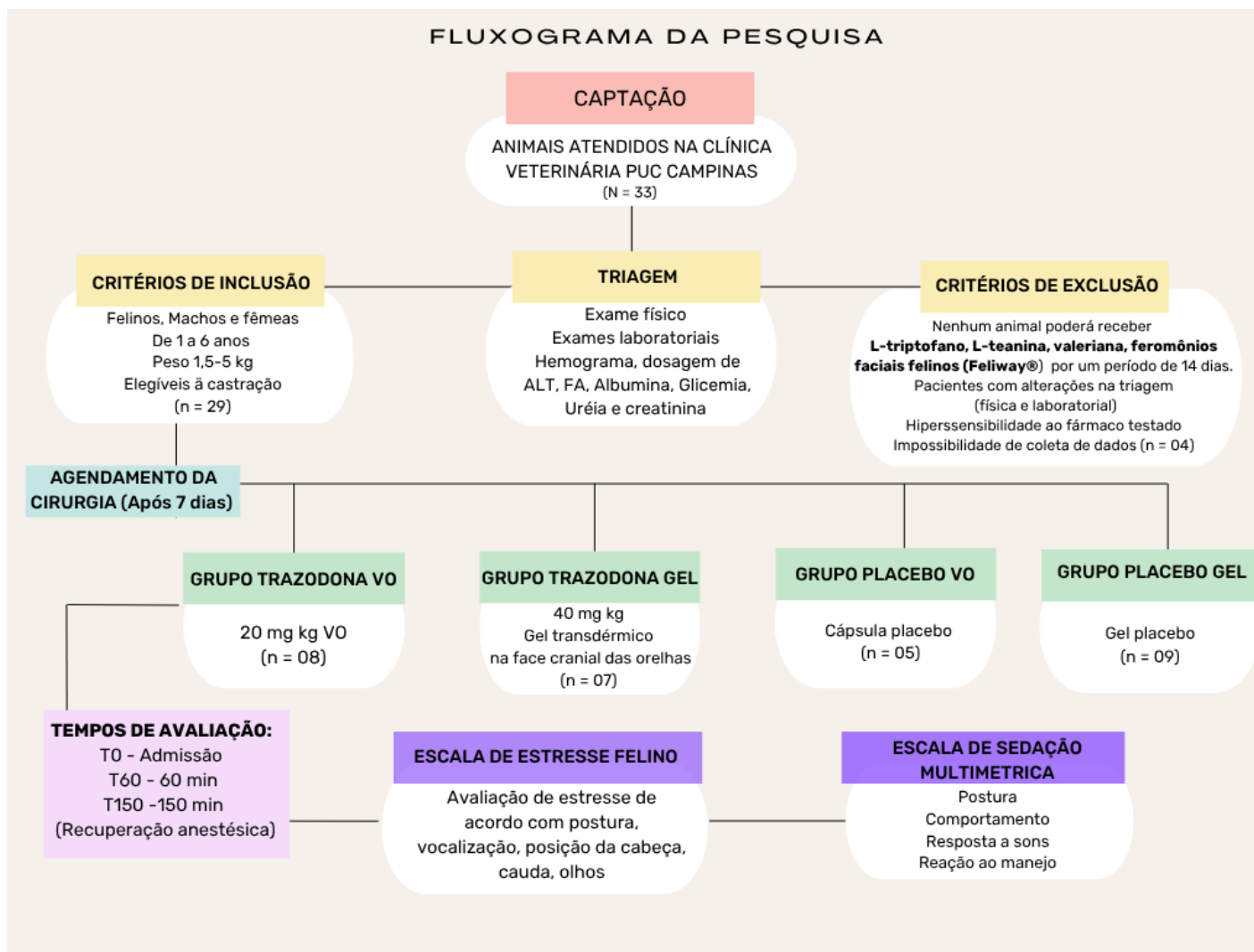
ANEXO IV – Escala de estresse felino modificada com pontuações (adaptada pela autora).

Estresse	Corpo	Pontos	Cauda	Pontos	Cabeça	Pontos	Olhos	Pontos
Leve	Deitado de lado	1	Estendida	1	Apoiado sob superfície	1	Normais, atentos	1
	Deitado de costas	2	Levemente relaxada	2	Com alguma movimentação	2		
	Deitado ventralmente	3	Para cima	3				
	Sentado	4	Levemente para baixo	4				
	Em pé	5		5				
	Movendo-se	6						
Moderado	Deitado ventralmente	7	Sobre o corpo	5	Na altura do corpo	3	Levemente achatados	2
	Rolando	8	Curvada para tras	6	Pressionada contra o corpo	4		
	Sentado	9	Elevada	7		5		
	Em pé	10	Enrolada para frente	8	No mesmo plano do corpo	6		
	Movendo-se	11			Com poucos movimentos			
	Membros pélvicos mais retraídos	12						
Intenso	Agachado sobre os membros	13	Próximo ao corpo	9	Apoiado sobre a superfície	7	Totalmente achatados	3
	Tremendo	14			Abaixo do corpo	8		
	Corpo próximo ao chão	15			Imóvel	9		
	Rastejando	16						

Continuação escala ANEXO IV.

Estresse	Vocalização	Pontos	Atividade/ postura	Pontos
Leve	Nenhuma	1	Dormindo	1
			Em repouso	2
			Alerta	3
			Ativo	4
			Eventualmente brincando	5
Moderado	Miando	2	Em repouso	6
	Miando queixoso	3	Dormindo encolhido	7
	Quieto	4	Acordado	8
			Alerta	9
			Explorando ativamente	10
			Tentando escapar	11
Intenso	Miando queixoso	5	Alerta e imóvel	12
	Uivando	6	Rondando ativamente	13
	Rosnando	7		
	Quieto	8		

ANEXO V – Fluxograma da pesquisa



ANEXO VI - Escala multimétrica de sedação em felinos

Postura	0	Sentado e/ou andando; sem ataxia
	1	Decúbito esternal, de cabeça erguida e/ou fica em pé com ataxia leve
	2	Decúbito esternal ou lateral com a cabeça baixa Ataxia moderada/grave
	3	Decúbito lateral, mesmo quando estimulado
Comportamento	0	Alerta e interativo
	1	Alerta, mas com resposta lenta à interação
	2	Resposta mínima á interação
	3	Nenhuma resposta á interação
Respostas ao som	0	Reage à estímulo sonoro (palma) ou interagindo com outras coisas no ambiente
	1	Resposta lenta ou suave à palmas
	2	Resposta muito lenta à palmas
	3	Sem resposta à estímulo sonoro
Reações à contenção	0	Muito interativo e com forte resposta
(contenção e acesso IV)	1	Resistência inicial, mas desiste
	2	Resistência mínima, fácil contenção
	3	Sem resistência

ANEXO VI – Aprovação CEUA 059/2024

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E EXTENSÃO
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS – CEUA

Campinas, 03 de dezembro de 2024.

CI CEUA Nº 059/2024

À ESPECIAL ATENÇÃO DA PROFESSORA PAULA CRISTINA GUIMARÃES FELIX

De: Comissão de Ética no Uso de Animais
Para: Docente da Faculdade de Medicina Veterinária

C/C:

REF.: **PARECER DA CEUA PARA USO DE ANIMAIS EM EXPERIMENTAÇÃO “USO DA TRAZODONA COMO MEDICAÇÃO PRÉ-ANESTÉSICA, EM DOSE ÚNICA PELAS VIAS TRANSDÉRMICA E ORAL EM FELINOS SUBMETIDOS A CIRURGIAS ELETIVAS E AVALIAÇÃO DOS EFEITOS COMPORTAMENTAIS E SEDATIVOS: ESTUDO RANDOMIZADO E DUPLO-CEGO” DA FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA.**

Cumprimentamos Vossa Senhoria e encaminhamos em anexo, o parecer exarado pela Comissão de Ética no Uso de Animais – CEUA/PUC-Campinas, na 125ª Reunião Ordinária realizada no dia 27 de novembro de 2024, referente à proposta ao Uso de Animais em Experimentação do Plano de trabalho para o Projeto de Ensino intitulado “Uso da Trazodona como Medicação Pré-Anestésica, em Dose Única Pelas Vias Transdérmica e Oral em Felinos Submetidos a Cirurgias Eletivas e Avaliação dos Efeitos Comportamentais e Sedativos: Estudo Randomizado e Duplo-Cego” da Faculdade de Medicina Veterinária.

Sendo o que nos cumpre para o momento, aproveitamos para renovar votos de estima e consideração.

Atenciosamente,


Professor Doutor Gustavo Henrique da Silva
Presidente da Comissão da Ética no Uso de Animais
CEUA/PUC-Campinas