

# Efeito sedativo, físico e comportamental produzido por subdose de metadona no acuponto *Yin Tang* de gatos

*Sedative, physical and behavioral effect produced by a subdose of methadone on the Yin Tang acupoint of cats*

Erica Cristina Bueno do Prado Guirro<sup>1\*</sup>, Eduarda Ribeiro<sup>1</sup>, Nadine Waterkemper<sup>1</sup>, Lucas Dill Mocellin<sup>1</sup>, Luciana Wolfran<sup>1</sup>, Letícia D. Thomas<sup>2</sup>, Fabiola Bono Fukushima<sup>1</sup>, Luiza Prado Ricardo dos Santos Mariani<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal do Paraná (UFPR), Palotina, PR, Brasil

<sup>2</sup> FAEM Faculdades, Chapecó, SC, Brasil

<sup>3</sup> Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR)

\***Correspondência:** prof.ERICA.GUIRRO@gmail.com

## Resumo

A acupuntura é uma técnica chinesa milenar na qual os acupontos são estimulados por agulhas. A estimulação de acupontos por fármacos denomina-se farmacopuntura e o uso de subdoses reduz os efeitos colaterais. A metadona é um opioide sintético capaz de promover boa analgesia e sedação leve. O objetivo deste estudo foi verificar o efeito sedativo, físico e comportamental produzido por subdose de metadona administrada no acuponto *Yin Tang* de gatos. Esse foi um estudo prospectivo, randomizado e duplo-cego. Foram utilizados 36 gatos hípidos, de  $21,8 \pm 13,4$  meses e com peso de  $3,6 \pm 0,9$  kg. Após 60 minutos de adaptação ao ambiente, em T0 (tempo zero) os gatos foram submetidos à avaliação basal de frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), pressão arterial sistólica não invasiva, temperatura retal, diâmetro pupilar, presença de sialorreia, náusea, vômito, excitação, vocalização, exposição de 3ª pálpebra e escore de sedação. Realizou-se, então, os tratamentos conforme o grupo experimental, sendo G1 (n = 7): 0,05 ml de NaCl 0,9% no acuponto *Yin Tang* e 0,05 ml de NaCl 0,9% SC; G2 (n = 7): 0,05 ml de NaCl 0,9% no acuponto *Yin Tang* e 0,05 mg/kg de metadona SC; G3 (n = 7): 0,05 ml de NaCl 0,9% no acuponto *Yin Tang* e 0,10 mg/kg de metadona SC; G4 (n = 8): 0,05 mg/kg de metadona no acuponto *Yin Tang* e 0,05 ml de NaCl 0,9% SC; e G5 (n = 7): 0,10 mg/kg de metadona no acuponto *Yin Tang* e 0,05 ml de NaCl 0,9% SC. Houve reavaliação dos parâmetros em T10min, T20min, T30min, T40min, T50min e T60min. Os dados paramétricos foram submetidos à ANOVA de uma via seguida por Tukey, enquanto os dados não paramétricos foram submetidos à Kruskal Wallis, sempre com  $p < 0,05$ . Não observou-se variação significativa de FC, pressão arterial sistólica, exposição de 3ª pálpebra e escore de sialorreia, náusea, vômito, excitação e vocalização. Houve variação sutil e transitória de FR, temperatura retal e de diâmetro pupilar. Em relação à sedação, observou-se que entre tempos o escore de G4 em T0 foi menor que em T40; e em G5 o escore de T20, T30 e T40 foi superior ao verificado em T0, T10, T50

e T60. Entre grupos, em T0, T10, T50 e T60 não houve variação significativa, todavia, em T20, T30 e T40, o escore de G4 e G5 foi superior ao apresentado por G1, G2 e G3. Esses achados evidenciaram que as subdoses de metadona no *Yin Tang* praticamente não interferiram parâmetros físicos e comportamentais, mas foram capazes de promover sedação leve. Assim, conclui-se que subdoses de metadona (0,05 ou 0,10 mg/kg) aplicadas no *Yin Tang* de gatos promovem sedação leve isenta de efeitos colaterais. O protocolo com 0,10 mg/kg é mais efetivo.

**Palavras-chave:** Acupuntura. Farmacopuntura. Opióide. Sedação.

## **Abstract**

*Acupuncture is an ancient Chinese technique in which acupoints are stimulated by needles. The stimulation of acupoints by drugs is called pharmacopuncture and the use of subdoses reduces side effects. Methadone is a synthetic opioid capable of providing good analgesia and mild sedation. The objective of this study was to verify the sedative, physical and behavioral effect produced by a subdose of methadone administered to the Yin Tang acupoint of cats. This was a prospective, randomized, double-blind study. 36 healthy cats,  $21.8 \pm 13.4$  months old and weighing  $3.6 \pm 0.9$  kg, were used. After 60 minutes of adaptation to the environment, at T0 (time zero) the cats underwent baseline assessment of heart rate (HR), respiratory rate (RR), non-invasive systolic blood pressure, rectal temperature, pupil diameter, presence of sialorrhea, nausea, vomiting, excitement, vocalization, 3rd eyelid exposure and sedation score. Treatments were then carried out according to the experimental group, being G1 (n = 7): 0.05 ml of 0.9% NaCl at the Yin Tang acupoint and 0.05 ml of 0.9% NaCl SC; G2 (n = 7): 0.05 ml of 0.9% NaCl at the Yin Tang acupoint and 0.05 mg/kg of methadone SC; G3 (n = 7): 0.05 ml of 0.9% NaCl at the Yin Tang acupoint and 0.10 mg/kg of methadone SC; G4 (n = 8): 0.05 mg/kg of methadone at the Yin Tang acupoint and 0.05 ml of 0.9% NaCl SC; and G5 (n = 7): 0.10 mg/kg of methadone at the Yin Tang acupoint and 0.05 ml of 0.9% NaCl SC. There was a reassessment of the parameters at T10min, T20min, T30min, T40min, T50min and T60min. Parametric data were submitted to one-way ANOVA followed by Tukey, while non-parametric data were submitted to Kruskal Wallis, always with  $p < 0.05$ . There was no significant variation in HR, systolic blood pressure, 3rd eyelid exposure and sialorrhea score, nausea, vomiting, excitement and vocalization. There was subtle and transient variation in RR, rectal temperature and pupil diameter. Regarding sedation, it was observed that between times the G4 score at T0 was lower than at T40; and in G5 the score for T20, T30 and T40 was higher than that seen in T0, T10, T50 and T60. Between groups, at T0, T10, T50 and T60 there was no significant variation, however, at T20, T30 and T40, the score of G4 and G5 was higher than that presented by G1, G2 and G3. These findings showed that subdoses of methadone in Yin Tang practically did not interfere with physical and behavioral parameters, but were capable of promoting mild sedation. Thus, it is concluded that subdoses of methadone (0.05 or 0.10 mg/kg) applied to the Yin Tang of cats promote mild sedation free of side effects. The protocol with 0.10 mg/kg is more effective.*

**Keywords:** Acupuncture. Pharmacopuncture. Opioid. Sedation.

## **Introdução**

A acupuntura pertence à Medicina Tradicional Chinesa (MTC), é utilizada há mais de 3.000 anos (Schoen, 2001; Faria e Scognamillo-Szabó, 2008; Luna et al., 2008) e vem sendo comumente utilizada como terapia integrativa na medicina veterinária moderna (Cantwell, 2010). A acupuntura é a técnica na qual pontos específicos, denominados acupontos, são estimulados e promovem efeitos terapêuticos e homeostáticos (Faria e Scognamillo-Szabó,

2008; Campbell, 2016; Klos et al., 2020).

O acuponto é uma região da pele onde existe uma grande quantidade de concentrações nervosas, que possuem uma relação íntima com nervos, vasos sanguíneos, tendões, perióstios e cápsulas articulares (Scognamillo-Szabó e Bechara, 2001; Faria e Scognamillo-Szabó, 2008; Klos et al., 2020). Os acupontos são pontos de baixa resistência elétrica da pele e apresentam condutância elevada, padrões de campo organizados e diferenças de potencial elétrico, o que os tornam extremamente reativos ao pequeno estímulo gerado pela agulha ao ser inserida na pele (Scognamillo-Szabó e Bechara, 2001), sendo que a microlesão no tecido conjuntivo pode resultar em efeitos que podem persistir por horas ou dias (Klos et al., 2020). A maior parte dos acupontos distribui-se ao longo de canais pelos quais circula a energia vital denominada de *Qi* (Klos et al., 2020), responsável por controlar as atividades funcionais do corpo e restaurar o equilíbrio do organismo (Faria e Scognamillo-Szabó, 2008). Além desses, há também inúmeros acupontos extras, que localizam-se fora dos canais e que também influenciam no equilíbrio bioenergético do paciente, sendo que cada ponto extra tem finalidade específica (Chrisman e Xie, 2007).

A estimulação de acupontos pode ser feita com a inserção de agulhas, uso de calor, pressão, laser, entre outros (Schoen, 2001). A farmacopuntura é a técnica na qual os acupontos são estimulados a partir da injeção de fármacos (Faria e Scognamillo-Szabó, 2008). Pode-se empregar pequenos volumes de solução salina ou de água destilada no intuito de estimular o acuponto ou, então, é possível utilizar subdoses de hormônios, glicose, vitaminas, anti-inflamatórios ou anestésicos nesses pontos a fim de se obter efeito equipotente à dose convencional administrada pela via sistêmica (Scognamillo-Szabó e Bechara, 2001; Faria e Scognamillo-Szabó, 2008; Cantwell, 2010). Essa técnica é vantajosa à medicina veterinária, pois com o uso de subdoses há redução dos efeitos colaterais (Zhou et al., 2005; Viegas et al., 2012), do custo dos tratamentos, do uso indiscriminado de fármacos e, no caso de animais de produção, há diminuição do período de carência (Scognamillo-Szabó e Bechara, 2001; Faria e Scognamillo-Szabó, 2008).

A sedação de cães e gatos é um procedimento frequente e necessário para garantir o bem-estar do paciente e segurança à equipe profissional (Fantoni e Cortopassi, 2002). Há diversos sedativos disponíveis, nenhum deles isento de algum efeito colateral (Muir III et al., 2001; Tranquilli et al., 2012). Nesse contexto, o uso de anestésicos em farmacopuntura poderia promover sedação segura isenta de efeitos colaterais significativos (Faria e Scognamillo-Szabó, 2008).

O acuponto *Yin Tang* está localizado na linha média da cabeça entre as sobrancelhas (Schoen, 2001). Suas indicações médicas ocidentais incluem tratamento de obstrução

nasal, epistaxe, tosse, resfriado, sinusite, hipermeia cerebral, cervicalgeia, encefalite, cefaleia frontal, epilepsia, convulsão, ansiedade, insônia e medo (Schoen, 2001; Lima, 2018). Já as indicações energéticas, segundo a MTC, são tranquilizar o *Shen* e eliminar o vento e o calor (Lima, 2018). Dessa forma, a estimulação do *Yin Tang* gera efeitos sedativos nos animais (Faria e Scognamillo-Szabó, 2008) e devido à essa indicação já foi utilizado por alguns pesquisadores em diferentes protocolos de farmacopuntura.

Sala (2016) inferiu que a acepromazina, xilazina, diazepam e midazolam administrados em subdose no acuponto *Yin Tang* em cães e gatos promoveram sedação semelhante à dose terapêutica por via intramuscular. Cassu et al. (2014) observaram que a farmacopuntura com xilazina no *Yin Tang* induziu efeitos sedativos relevantes em cães, com a vantagem de reduzir a bradicardia, as arritmias cardíacas e a êmese. Amorim Neto et al. (2014) relataram que a acepromazina no *Yin Tang* gerou tranquilização adequada em cães, com mínima interferência sobre a frequência cardíaca e respiratória. Tannus et al. (2016) verificaram que a farmacopuntura com acepromazina no *Yin Tang* provocou tranquilização isenta de alterações nos parâmetros fisiológicos e hematológicos de gatos. Apesar desses achados, a pesquisa em farmacopuntura é incipiente e necessita de mais estudos sobre o efeito de diferentes fármacos nas mais variadas espécies e acupontos (Faria e Scognamillo-Szabó, 2008).

Os opioides são considerados a primeira linha de tratamento para dor aguda devido ao seu efeito analgésico, que permite reduzir a dose de sedativos e de outros anestésicos (Kanich e Wiese, 2017). Existem três tipos de receptores opioides, sendo mu ( $\mu$ ), kappa ( $\kappa$ ) e delta ( $\delta$ ), e a existência de variantes do receptor opioide mu justifica os diferentes efeitos adversos observados em cada espécie, variando desde a refratariedade até reação extrema (Carroll, 2012).

Os opioides também produzem sedação dose-dependente quando administrados isoladamente e geram sedação mais intensa quando associados a fenotizínicos ou a agonistas de receptores  $\alpha$ 2-adrenérgicos (Monteiro et al., 2008; Kanich e Wiese, 2017). Doses altas ou administração intravenosa rápida podem causar excitação e, em geral, considera-se que equinos e gatos são as espécies mais sensíveis, mas é fundamental atentar-se aos protocolos empregados nos estudos que relatam essa alteração, pois o uso de doses adequadas à espécie pode evitar efeitos adversos (Kanich e Wiese, 2017). Em 2018, *The American Association of Feline Practitioners* (AAFP) publicou que o uso de opioides na medicação pré-anestésica de gatos é vantajosa porque fornece analgesia e potencializa a sedação, o que pode reduzir o estresse do manuseio.

A metadona é um agonista opioide sintético que foi introduzido na medicina

veterinária nos anos 2000 (Holtman e Wala, 2007). Esse fármaco é um agonista de receptores  $\mu$ , com efeitos e potência semelhante à morfina e, além disso, é um antagonista de receptores N-metil-D-aspartado (NMDA) (Kapur et al., 2011; Carroll, 2012; Jericó, 2015; McKune e Robertson, 2015), o que torna a metadona mais efetiva do que a morfina para alívio da dor crônica e refratária, com a vantagem de não produzir tolerância (Carroll, 2012; Kanich e Wiese, 2017). Existem dois isômeros da metadona, sendo que ambos antagonizam os receptores NMDA (Gorman et al., 1997), porém o isômero levógiro tem afinidade pelo receptor  $\mu$  de 10 a 50 vezes mais que a fração dextrógiro (Kristensen et al., 1994).

Devido às suas amplas possibilidades, o uso da metadona está cada vez mais comum na medicina veterinária (McKune e Robertson, 2015). A utilização de metadona na medicação pré-anestésica de cães promove sedação leve e, quando associada à acepromazina ou xilazina, gera sedação de moderada a intensa (Monteiro et al., 2008). A pré-medicação com metadona promove analgesia de cães submetidos à cirurgia ortopédica (Cardozo et al., 2014). Utilizada no pós-operatório de cães submetidos à cirurgia de coluna vertebral, pode provocar efeitos adversos como anorexia, hiporexia e vômito (Ripplinger et al., 2018). A metadona não interfere em variáveis cardiorrespiratórias em cães mantidos sob anestesia geral com isoflurano (Pereira et al., 2013). Esse fármaco ainda promove efeito antiemético (Carroll et al., 2012; Jericó, 2015). Alguns dos efeitos adversos da metadona são o aumento do tônus muscular intestinal e, assim como a morfina, pode ocorrer redução do peristaltismo (Jericó, 2015), bradicardia e depressão respiratória (Kanich e Wiese, 2017).

A metadona pode ser administrada pela via intravenosa na forma de bólus e de infusão contínua, intra-muscular ou subcutânea (Kanich e Wiese, 2017). Em relação à administração pela via oral parece haver divergências, pois alguns autores relatam excelente absorção e boa biodisponibilidade (Carroll et al., 2012; Jericó, 2015) enquanto Kanich e Wiese (2017) consideram que a biodisponibilidade baixa compromete o uso desse fármaco pela via oral.

Para cães e gatos, a dose recomendada de metadona pelas vias intramuscular ou subcutânea é de 0,25 a 0,5 mg/kg a cada 3 a 4 horas (Kanich e Wiese, 2017). Outros autores consideram que a dose convencional utilizada em cães e gatos via subcutânea, intramuscular ou intravenosa é de 0,1 a 0,5 mg/kg (Bley et al., 2004; Monteiro et al., 2008; Maiente et al., 2009; Ingvast-Larsson et al., 2010).

Nesse contexto, seria muito interessante estabelecer um protocolo de sedação com metadona no qual os efeitos colaterais fossem reduzidos. Talvez isso seja possível ao se

empregar a metadona na técnica da farmacopuntura. Assim, o objetivo deste estudo foi verificar os efeitos sedativo, físico e comportamental produzidos por subdoses de metadona administradas no acuponto *Yin Tang* de gatos.

## **Materiais e métodos**

Este estudo foi realizado após ser aprovado pelo Departamento de Ciências Veterinárias, Comitê Setorial de Pesquisa e Comissão de Ética no Uso de Animais do Setor Palotina da UFPR (Protocolo n. 16/2020). Em relação ao delineamento experimental, foi um estudo prospectivo, randomizado e duplo-cego. Todos os gatos utilizados nesse estudo eram de tutores e, portanto, os responsáveis pelos animais receberam informações sobre o estudo e assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE (Anexo I), permitindo a utilização dos animais.

Foram utilizados 36 gatos hígidos, selecionados a partir de uma avaliação física geral e dos resultados de hemograma e de exames de bioquímica hepática e renal. Realizou-se também uma avaliação comportamental e os animais excessivamente medrosos, tímidos, reativos ou que não aceitassem aproximação ou toque foram excluídos. Por fim, foram excluídas as fêmeas que estavam em estro pois as alterações comportamentais hormônio-dependentes poderiam interferir nos resultados. Essa avaliação ocorreu cerca de três dias antes do dia do experimento.

Procurou-se zelar pelo manejo *cat friendly* a fim de garantir ambientação adequada e reduzir o nível de estresse, não apenas durante o estudo, mas desde a chegada dos gatos na recepção até a sua devolução ao responsável. Ao serem recebidos na recepção, os animais já foram levados à sala de experimentação para se ambientarem por, no mínimo, 60 minutos. Nesse período os gatos foram mantidos em alojamento individual e a sala permaneceu com luminosidade moderada e em silêncio.

Em T0 precedeu-se a avaliação basal dos animais utilizando-se uma planilha individualizada por gato (Anexo II). A avaliação física e comportamental envolveu os parâmetros frequência cardíaca (auscultação cardíaca com estetoscópio por 60 segundos, bpm), frequência respiratória (inspeção visual, mpm), pressão arterial sistólica não invasiva (uso de ultrassom doppler, sendo o tamanho do manguito aproximadamente 40% da circunferência do membro colocado no terço distal do antebraço esquerdo na altura do coração, mmHg), temperatura retal (termômetria clínico digital até estabilização do valor, °C), diâmetro pupilar (uso de paquímetro digital, mm), presença de sialorreia (não/sim), náusea (não/sim), vômito (não/sim), excitação (não/sim), vocalização (não/sim) e exposição

de 3ª pálpebra (não/uni/bilateral). Além disso, realizou-se a avaliação dos efeitos sedativos por meio da escala descritiva numérica adaptada de Gurney et al. (2009), que se baseia na observação e classificação em escores da postura espontânea, resposta ao som e tônus muscular da mandíbula e língua.

Finalizada a avaliação em T0, os animais receberam o tratamento, conforme o grupo experimental, sendo os animais divididos aleatoriamente em G1 (n = 7): 0,05 ml de NaCl 0,9% no acuponto *Yin Tang* e 0,05 ml de NaCl 0,9% SC; G2 (n = 7): 0,05 ml de NaCl 0,9% no acuponto *Yin Tang* e 0,05 mg/kg de metadona SC; G3 (n = 7): 0,05 ml de NaCl 0,9% no acuponto *Yin Tang* e 0,10 mg/kg de metadona SC; G4 (n = 8): 0,05 mg/kg de metadona no acuponto *Yin Tang* e 0,05 ml de NaCl 0,9% SC; e G5 (n = 7): 0,10 mg/kg de metadona no acuponto *Yin Tang* e 0,05 ml de NaCl 0,9% SC. Todas as aplicações foram feitas com agulha 13 x 0,45 mm.

Como esse foi um estudo duplo-cego, o pesquisador desconhecia qual tratamento estava sendo administrado e para isso, após puxar a dosagem necessária de metadona, as seringas foram preenchidas até 0,05 ml com NaCl 0,9% e foram identificadas apenas com o nome do animal e a via a ser administrada. A injeção subcutânea foi realizada na região lateral do membro pélvico. O acuponto *Yin Tang* foi localizado no ponto médio entre as sobrancelhas dos animais (Figura 1).



**Figura 1** - Acuponto *Yin Tang* em gatos, localizado no ponto médio entre as sobrancelhas.

A partir da administração das injeções, iniciou-se a contagem de tempo e os mesmos parâmetros foram reavaliados em T10min, T20min, T30min, T40min, T50min e T60min, com exceção da temperatura retal que foi novamente aferida apenas em T20min, T40min e T60min. Para garantir que o estudo fosse duplo-cego, o avaliador também desconhecia a qual grupo cada animal pertencia.

Os dados paramétricos foram submetidos à ANOVA de uma via seguida por Tukey, enquanto os dados não paramétricos foram submetidos ao teste Kruskal Wallis, sempre com  $p < 0,05$ .

## **Resultados e discussão**

Dos 36 gatos utilizados nesse estudo, 16 foram fêmeas e 20 foram machos, sendo a média de idade  $21,8 \pm 13,4$  meses e o peso médio  $3,6 \pm 0,9$  kg. Mesmo com a seleção em relação ao comportamento dos animais e trabalhando com uma equipe capacitada, durante o desenvolvimento dos ensaios experimentais foi necessário substituir oito animais, que apresentaram extrema agressividade durante a coleta de dados. Esse achado reflete a necessidade de sempre conhecer o comportamento da espécie felina (Rodan, 2015) e de priorizar abordagem amistosa (Brunt, 2016).

A realização da técnica de farmacopuntura foi considerada de simples execução, desde que o paciente aceitasse o manejo. Houve um breve treinamento para capacitar o pesquisador que seria responsável pelas administrações e rapidamente a técnica já foi padronizada.

### **Efeito sobre variáveis físicas e comportamentais**

Frequência cardíaca: não houve variação significativa entre tempos e nem entre grupos (Tabela 1). Nesse estudo foram utilizadas subdoses de metadona, o que já poderia reduzir a ocorrência de alterações. Ademais, em geral considera-se que os opioides utilizados em doses adequadas não causam alterações cardiovasculares (Kanich e Wiese, 2017), inclusive em gatos (Brondani et al., 2003), o que corrobora os achados do presente estudo.

**Tabela 1** - Frequência cardíaca (média ± DP) em batimentos por minuto de gatos

Grupo	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60	p
G1	164 ± 8	155 ± 11	146 ± 23	151 ± 23	148 ± 20	143 ± 26	145 ± 16	0,634
G2	177 ± 31	168 ± 14	170 ± 8	162 ± 19	166 ± 22	168 ± 22	164 ± 22	0,942
G3	163 ± 36	159 ± 24	158 ± 33	162 ± 25	153 ± 39	156 ± 36	166 ± 21	0,996
G4	169 ± 18	158 ± 24	145 ± 12	144 ± 18	145 ± 11	154 ± 24	154 ± 25	0,356
G5	177 ± 15	153 ± 18	165 ± 24	173 ± 21	169 ± 12	164 ± 10	157 ± 26	0,311
p	0,748	0,757	0,511	0,203	0,220	0,548	0,615	---

Nota: Gatos tratados com 0,05 ml de NaCl 0,9% no acuponto *Yin Tang* e 0,05 ml de NaCl 0,9% SC (G1); 0,05 ml de NaCl 0,9% no acuponto *Yin Tang* e 0,05 mg/kg de metadona SC (G2); 0,05 ml de NaCl 0,9% no acuponto *Yin Tang* e 0,10 mg/kg de metadona SC (G3); 0,05 mg/kg de metadona no acuponto *Yin Tang* e 0,05 ml de NaCl 0,9% SC (G4); ou 0,10 mg/kg de metadona no acuponto *Yin Tang* e 0,05 ml de NaCl 0,9% SC (G5).

Frequência respiratória: na comparação entre grupos, em T10 observou-se que os valores de G2 e G4 foram maiores que o de G5. Não houve variação entre tempos (Tabela 2). Em geral considera-se que os opioides causam depressão respiratória, mediada principalmente por receptores supraespinais (Kanich e Wiese, 2017). Todavia, no presente estudo observou-se manutenção dos valores de frequência respiratória acima dos valores de referência, que vão de 20 a 40 mpm (Feitosa, 2020), inclusive em T0. O emprego de subdoses justifica que não tenha ocorrido redução de frequência respiratória.

**Tabela 2** - Frequência respiratória (média ± DP) em movimentos por minutos de gatos

Grupo	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60	p
G1	52 ± 10	51 ± 22 <sup>ab</sup>	50 ± 36	53 ± 30	54 ± 30	61 ± 36	55 ± 34	0,923
G2	66 ± 21	70 ± 6 <sup>b</sup>	52 ± 6	56 ± 21	53 ± 10	60 ± 12	58 ± 23	0,644
G3	50 ± 15	59 ± 18 <sup>ab</sup>	68 ± 31	70 ± 27	71 ± 21	66 ± 23	76 ± 29	0,686
G4	67 ± 16	74 ± 14 <sup>b</sup>	61 ± 20	59 ± 15	61 ± 24	70 ± 30	61 ± 17	0,626
G5	41 ± 5	40 ± 9 <sup>a</sup>	52 ± 16	47 ± 12	49 ± 18	47 ± 10	49 ± 13	0,687
p	0,059	0,012	0,533	0,614	0,603	0,645	0,529	---

Nota: Gatos tratados com 0,05 ml de NaCl 0,9% no acuponto *Yin Tang* e 0,05 ml de NaCl 0,9% SC (G1); 0,05 ml de NaCl 0,9% no acuponto *Yin Tang* e 0,05 mg/kg de metadona SC (G2); 0,05 ml de NaCl 0,9% no acuponto *Yin Tang* e 0,10 mg/kg de metadona SC (G3); 0,05 mg/kg de metadona no acuponto *Yin Tang* e 0,05 ml de NaCl 0,9% SC (G4); ou 0,10 mg/kg de metadona no acuponto *Yin Tang* e 0,05 ml de NaCl 0,9% SC (G5). Letras minúsculas sobrescritas diferentes indicam diferença entre linhas.

Pressão arterial sistólica: não houve variação significativa entre tempos e nem entre grupos (Tabela 3). Os opioides são frequentemente referidos como sendo seguros para animais por não causarem alterações cardiovasculares de forma significativa quando se

utilizam doses clínicas adequadas (Grimm et al., 2005; Kanich e Wiese, 2017), inclusive em gatos (Brondani et al., 2003). Essas informações corroboram o que foi verificado no presente estudo, ainda mais ao se considerar o emprego de subdoses.

**Tabela 3** - Pressão arterial sistólica (média  $\pm$  DP) em mmHg de gatos

Grupo	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60	p
G1	115 $\pm$ 10	113 $\pm$ 17	116 $\pm$ 14	115 $\pm$ 16	108 $\pm$ 11	111 $\pm$ 12	119 $\pm$ 20	0,954
G2	134 $\pm$ 12	113 $\pm$ 14	111 $\pm$ 15	120 $\pm$ 14	121 $\pm$ 5	111 $\pm$ 11	113 $\pm$ 6	0,113
G3	126 $\pm$ 8	122 $\pm$ 12	120 $\pm$ 11	122 $\pm$ 12	118 $\pm$ 15	119 $\pm$ 8	120 $\pm$ 11	0,963
G4	126 $\pm$ 8	112 $\pm$ 12	108 $\pm$ 5	110 $\pm$ 5	110 $\pm$ 10	109 $\pm$ 2	110 $\pm$ 8	0,057
G5	122 $\pm$ 11	127 $\pm$ 11	115 $\pm$ 5	117 $\pm$ 9	117 $\pm$ 9	111 $\pm$ 16	114 $\pm$ 7	0,248
p	0,129	0,342	0,450	0,489	0,318	0,699	0,658	---

Nota: Gatos tratados com 0,05 ml de NaCl 0,9% no acuponto *Yin Tang* e 0,05 ml de NaCl 0,9% SC (G1); 0,05 ml de NaCl 0,9% no acuponto *Yin Tang* e 0,05 mg/kg de metadona SC (G2); 0,05 ml de NaCl 0,9% no acuponto *Yin Tang* e 0,10 mg/kg de metadona SC (G3); 0,05 mg/kg de metadona no acuponto *Yin Tang* e 0,05 ml de NaCl 0,9% SC (G4); ou 0,10 mg/kg de metadona no acuponto *Yin Tang* e 0,05 ml de NaCl 0,9% SC (G5).

Temperatura retal: entre tempos, observou-se que em G3 o valor em T0 foi menor que o de T40. Entre grupos, em T0 o valor de G2 foi menor que o de G5 (Tabela 4). Vale observar que as variações ocorridas foram sutis e quase não oscilaram além da faixa fisiológica esperada para a espécie, que vai de 37,8 a 39,2 °C (Feitosa, 2020).

**Tabela 4** - Temperatura retal (média  $\pm$  DP) em °C de gatos

Grupo	T0	T20	T40	T60	p
G1	37,7 $\pm$ 0,3 <sup>ab</sup>	38,1 $\pm$ 0,4	38,1 $\pm$ 0,3	37,9 $\pm$ 0,4	0,232
G2	37,6 $\pm$ 0,3 <sup>a</sup>	37,7 $\pm$ 0,1	37,9 $\pm$ 0,3	38,1 $\pm$ 0,3	0,111
G3	38,0 $\pm$ 0,5 <sup>Aab</sup>	38,2 $\pm$ 0,2 <sup>AB</sup>	38,5 $\pm$ 0,4 <sup>B</sup>	38,4 $\pm$ 0,1 <sup>AB</sup>	0,027
G4	37,8 $\pm$ 0,4 <sup>ab</sup>	38,3 $\pm$ 0,4	38,4 $\pm$ 0,5	38,4 $\pm$ 0,6	0,220
G5	38,2 $\pm$ 0,3 <sup>b</sup>	38,4 $\pm$ 0,5	38,6 $\pm$ 0,3	38,6 $\pm$ 0,4	0,395
p	0,037	0,102	0,081	0,085	---

Nota: Gatos tratados com 0,05 ml de NaCl 0,9% no acuponto *Yin Tang* e 0,05 ml de NaCl 0,9% SC (G1); 0,05 ml de NaCl 0,9% no acuponto *Yin Tang* e 0,05 mg/kg de metadona SC (G2); 0,05 ml de NaCl 0,9% no acuponto *Yin Tang* e 0,10 mg/kg de metadona SC (G3); 0,05 mg/kg de metadona no acuponto *Yin Tang* e 0,05 ml de NaCl 0,9% SC (G4); ou 0,10 mg/kg de metadona no acuponto *Yin Tang* e 0,05 ml de NaCl 0,9% SC (G5). Letras maiúsculas sobrescritas diferentes indicam diferença entre colunas. Letras minúsculas sobrescritas diferentes indicam diferença entre linhas.

Alguns autores relatam que opioides podem gerar leve aumento de temperatura retal em gatos (Brondani et al., 2009; Posner et al., 2010; Carroll, 2012), possivelmente decorrente do aumento da atividade muscular e locomotora e da interação direta com neurônios na área pré-óptica do hipotálamo anterior, alterando o ponto de ajuste termorregulador e as respostas compensatórias (Branson et al., 2001; Kanich e Wiese, 2017). Esse incremento não foi observado no presente estudo possivelmente porque foram utilizadas subdoses e, possivelmente, a interferência na temperatura seja um efeito dose-dependente (Geller et al., 1983; Kanich e Wiese, 2017).

Diâmetro pupilar: não houve variação na comparação entre tempos. Entre grupos, verificou-se em T0, T10 e T60 que os valores de G1 foram menores que o de G3 (Tabela 5). Os efeitos dos opioides sobre o diâmetro pupilar dependem da espécie e são bastante variáveis (Kanich e Wiese, 2017). Em gatos há tendência à midríase por mecanismos não totalmente esclarecidos, mas que parecem envolver uma resposta periférica decorrente da liberação de catecolaminas e alguma ação no núcleo acessório do nervo oculomotor (Sharpe e Pickworth, 1985; Kanich e Wiese, 2017). Apesar da midríase ser frequente em gatos tratados com metadona (Ferreira et al., 2011; Murrell, 2011; Wolfran et al., 2022), esse efeito não foi observado no presente estudo, possivelmente porque este efeito seja dose-dependente.

**Tabela 5** - Diâmetro pupilar (média  $\pm$  DP) em mm de gatos

Grupo	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60	p
G1	6,7 $\pm$ 1,0 <sup>a</sup>	7,8 $\pm$ 0,4 <sup>a</sup>	8,3 $\pm$ 0,5	8,4 $\pm$ 1,2	7,6 $\pm$ 1,9	7,8 $\pm$ 1,5	7,6 $\pm$ 1,5 <sup>a</sup>	0,541
G2	7,6 $\pm$ 0,8 <sup>ab</sup>	8,2 $\pm$ 0,4 <sup>ab</sup>	9,3 $\pm$ 0,9	9,0 $\pm$ 0,8	8,4 $\pm$ 0,8	8,7 $\pm$ 0,9	9,2 $\pm$ 0,8 <sup>ab</sup>	0,050
G3	9,0 $\pm$ 0,7 <sup>b</sup>	9,7 $\pm$ 1,1 <sup>b</sup>	9,6 $\pm$ 1,3	9,8 $\pm$ 0,5	9,6 $\pm$ 1,2	9,5 $\pm$ 0,9	9,7 $\pm$ 0,4 <sup>b</sup>	0,923
G4	8,2 $\pm$ 1,0 <sup>ab</sup>	8,6 $\pm$ 1,1 <sup>ab</sup>	8,6 $\pm$ 1,3	8,3 $\pm$ 1,2	8,7 $\pm$ 1,0	8,4 $\pm$ 1,1	8,2 $\pm$ 0,9 <sup>ab</sup>	0,946
G5	8,4 $\pm$ 1,0 <sup>ab</sup>	9,4 $\pm$ 1,3 <sup>ab</sup>	8,9 $\pm$ 0,8	8,8 $\pm$ 0,8	9,2 $\pm$ 0,9	9,1 $\pm$ 1,1	9,6 $\pm$ 1,2 <sup>ab</sup>	0,603
p	0,019	0,042	0,421	0,203	0,177	0,286	0,025	---

Nota: Gatos tratados com 0,05 ml de NaCl 0,9% no acuponto *Yin Tang* e 0,05 ml de NaCl 0,9% SC (G1); 0,05 ml de NaCl 0,9% no acuponto *Yin Tang* e 0,05 mg/kg de metadona SC (G2); 0,05 ml de NaCl 0,9% acuponto *Tang* e 0,10 mg/kg de metadona SC (G3); 0,05 mg/kg de metadona no acuponto *Yin Tang* e 0,05 ml de NaCl 0,9% SC (G4); ou 0,10 mg/kg de metadona no acuponto *Yin Tang* e 0,05 ml de NaCl 0,9% SC (G5). Letras minúsculas sobrescritas diferentes indicam diferença entre linhas.

Exposição de 3ª pálpebra: não houve variação significativa entre tempos e nem entre grupos (Tabela 6). Segundo Ferreira et al. (2011), a metadona pode causar a exposição da 3ª pálpebra, mas isso não parece estar relacionado ao grau de sedação. Provavelmente

tal efeito seja dose-dependente e por isso não foi observado no presente estudo.

**Tabela 6** - Valor da mediana (mínimo - máximo) do escore de exposição de terceira pálpebra de gatos

<b>Grupo</b>	<b>T0</b>	<b>T10</b>	<b>T20</b>	<b>T30</b>	<b>T40</b>	<b>T50</b>	<b>T60</b>	<b>p</b>
G1	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	1,000
G2	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	1,000
G3	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 2)	0 (0 - 2)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0,486
G4	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	1,000
G5	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	1,000
p	1,000	1,000	1,000	0,305	0,305	1,000	1,000	---

Nota: Gatos tratados com 0,05 ml de NaCl 0,9% no acuponto *Yin Tang* e 0,05 ml de NaCl 0,9% SC (G1); 0,05 ml de NaCl 0,9% no acuponto *Yin Tang* e 0,05 mg/kg de metadona SC (G2); 0,05 ml de NaCl 0,9% acupTang e 0,10 mg/kg de metadona SC (G3); 0,05 mg/kg de metadona no acuponto *Yin Tang* e 0,05 ml de NaCl 0,9% SC (G4); ou 0,10 mg/kg de metadona no acuponto *Yin Tang* e 0,05 ml de NaCl 0,9% SC (G5).

Outros parâmetros: os escores de sialorreia, náusea, vômito, excitação e vocalização não apresentaram variação e mantiveram-se em zero em todo o estudo. A sialorreia sugere a presença de náusea e em um estudo que comparou os efeitos produzidos por morfina, tramadol e metadona, os autores relatam a ocorrência de sialorreia apenas após o uso de tramadol (Ripplinger et al., 2018). A metadona tende a produzir efeito antiemético devido à rápida penetração no sistema nervoso central e à inibição do centro do vômito (Kanich e Wiese, 2017) e essa informação corrobora os achados no presente estudo, no qual não foram observados náusea ou vômito. A vocalização pode ser um sinal de disforia (Kanich e Wiese, 2017), incluindo os choramingos que podem ocorrer após administração subcutânea de metadona e não podem ser confundidos com dor (Ripplinger et al., 2018). No presente estudo não houve vocalização, diferente de Ripplinger et al. (2018), que relatam que 6,6% dos cães vocalizaram após o uso de metadona. Provavelmente essa diferença deve ao uso de subdose do fármaco.

Efeito sedativo: como foi utilizada a escala descritiva numérica adaptada de Gurney et al. (2009), que é composta por diversos parâmetros para avaliar o efeito sedativo dos tratamentos, optou-se por apresentar na Tabela 7 os dados obtidos por parâmetro, enquanto a pontuação geral e a análise estatística estão exibidas na Tabela 8.

**Tabela 7** - Valor da mediana (mínimo - máximo) do escore de postura espontânea, resposta ao som e tônus muscular de mandíbula e língua apresentado por gatos

Grupo	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60
<b>Postura espontânea</b>							
G1	0 (0 - 0)	0 (0 - 1)	1 (1 - 2)	1 (0 - 2)	1 (0 - 2)	1 (0 - 2)	1 (1 - 2)
G2	0 (0 - 0)	0 (0 - 1)	1 (0 - 1)	1 (0 - 1)	1 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)
G3	0 (0 - 0)	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)
G4	0 (0 - 0)	0 (0 - 1)	0,5 (0 - 2)	1 (0 - 2)	1 (0 - 2)	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)
G5	0 (0 - 0)	0,5 (0 - 2)	1 (0 - 2)	1 (0 - 2)	0 (0 - 2)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)
<b>Resposta ao som</b>							
G1	0 (0 - 0)	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	1 (0 - 1)	1 (0 - 1)
G2	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 1)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)
G3	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0 (0 - 0)
G4	0 (0 - 0)	0 (0 - 1)	0,5 (0 - 2)	0,5 (0 - 2)	0,5 (0 - 2)	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)
G5	0 (0 - 1)	0 (0 - 2)	2 (0 - 2)	2 (0 - 2)	0,5 (0 - 2)	0 (0 - 1)	0 (0 - 0)
<b>Tônus muscular da mandíbula e língua</b>							
G1	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)
G2	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)
G3	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)
G4	0 (0 - 0)	0,5 (0 - 1)	0,5 (0 - 1)	0,5 (0 - 1)	0,5 (0 - 1)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)
G5	0 (0 - 0)	0,5 (0 - 1)	1 (0 - 2)	1 (0 - 2)	1 (0 - 2)	0,5 (0 - 1)	0 (0 - 0)

Nota: Gatos tratados com 0,05 ml de NaCl 0,9% no acuponto *Yin Tang* e 0,05 ml de NaCl 0,9% SC (G1); 0,05 ml de NaCl 0,9% no acuponto *Yin Tang* e 0,05 mg/kg de metadona SC (G2); 0,05 ml de NaCl 0,9% acupTang e 0,10 mg/kg de metadona SC (G3); 0,05 mg/kg de metadona no acuponto *Yin Tang* e 0,05 ml de NaCl 0,9% SC (G4); ou 0,10 mg/kg de metadona no acuponto *Yin Tang* e 0,05 ml de NaCl 0,9% SC (G5).

**Tabela 8** - Valor da mediana (mínimo - máximo) da pontuação geral obtida na escala descritiva numérica adaptada de Gurney et al. (2009) aplicada em gatos

Grupo	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60	p
G1	0 (0 - 0) <sup>Aa</sup>	0,5 (0 - 1) <sup>Aa</sup>	1 (0 - 2) <sup>Aa</sup>	0,5 (0 - 3) <sup>Aa</sup>	0,5 (0 - 2) <sup>Aa</sup>	0,5 (0 - 3) <sup>Aa</sup>	1 (0 - 3) <sup>Aa</sup>	0,201
G2	0 (0 - 0) <sup>Aa</sup>	0 (0 - 1) <sup>Aa</sup>	0 (0 - 2) <sup>Aa</sup>	0 (0 - 1) <sup>Aa</sup>	0 (0 - 1) <sup>Aa</sup>	0 (0 - 1) <sup>Aa</sup>	0 (0 - 1) <sup>Aa</sup>	0,319
G3	0 (0 - 0) <sup>Aa</sup>	0 (0 - 1) <sup>Aa</sup>	0 (0 - 2) <sup>Aa</sup>	0 (0 - 1) <sup>Aa</sup>	0 (0 - 1) <sup>Aa</sup>	0 (0 - 1) <sup>Aa</sup>	0 (0 - 0) <sup>Aa</sup>	0,904
G4	0 (0 - 0) <sup>Aa</sup>	1 (0 - 2) <sup>ABa</sup>	1 (0 - 3) <sup>ABab</sup>	1,5 (0 - 3) <sup>Bb</sup>	1,0 (0 - 3) <sup>ABb</sup>	0 (0 - 1) <sup>Aa</sup>	0 (0 - 2) <sup>ABa</sup>	0,006
G5	0 (0 - 1) <sup>Aa</sup>	1 (0 - 3) <sup>ABa</sup>	2 (0 - 4) <sup>Bb</sup>	2 (0 - 4) <sup>Bb</sup>	1,5 (0 - 3) <sup>Bb</sup>	0 (0 - 1) <sup>Aa</sup>	0 (0 - 0) <sup>Aa</sup>	<0,001
p	0,406	0,117	0,006	0,004	0,023	0,243	0,081	---

Nota: Gatos tratados com 0,05 ml de NaCl 0,9% no acuponto *Yin Tang* e 0,05 ml de NaCl 0,9% SC (G1); 0,05 ml de NaCl 0,9% no acuponto *Yin Tang* e 0,05 mg/kg de metadona SC (G2); 0,05 ml de NaCl 0,9% acupTang e 0,10 mg/kg de metadona SC (G3); 0,05 mg/kg de metadona no acuponto *Yin Tang* e 0,05 ml de NaCl 0,9% SC (G4); ou 0,10 mg/kg de metadona no acuponto *Yin Tang* e 0,05 ml de NaCl 0,9% SC (G5). Letras maiúsculas sobrescritas diferentes indicam diferença entre colunas. Letras minúsculas sobrescritas diferentes indicam diferença entre linhas.

Observou-se, entre tempos, que o escore de G4 em T0 foi menor que em T30; e em G5 o escore de T20, T30 e T40 foi superior ao verificado em T0, T10, T50 e T60. Entre grupos, em T0, T10, T50 e T60 não houve variação significativa. Todavia, em T20, T30 e T40, o escore de G4 e G5 foi superior ao apresentado por G1, G2 e G3.

Esses achados indicam que os grupos tratados com metadona no *Yin Tang* (G4 e G5) apresentaram maior somatória de pontos na escala de sedação de T20 a T40, com destaque ao G5, que recebeu a dose de 0,10 mg/kg de metadona no acuponto. Isso permite afirmar que a administração de 0,10 mg/kg de metadona no *Yin Tang* de gatos promove sedação leve por até 40 minutos, indicada para procedimentos de curta duração, desde que se respeite a latência de 20 minutos. Dessa maneira, o presente estudo traz um novo protocolo de sedação leve para gatos, que permite a realização de procedimentos de curta duração, sem a necessidade de adição de outros fármacos.

Na literatura há divergência em relação ao efeito sedativo da metadona. Alguns estudos indicam que esse opioide não gera sedação em gatos (Dobromylskyj, 1993; Bley et al., 2004), enquanto outros autores relatam sedação leve, especialmente quando se utiliza levo-metadona (Rohrer et al., 2000; Möllenhoff et al., 2005) ou quando a metadona está associada a fenotiazínicos (Bortolami et al., 2013) ou a agônistas de receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos (Monteiro et al., 2008; Kanich e Wiese, 2017).

Ao verificar alguns estudos que utilizaram farmacopuntura com tranquilizantes ou sedativos em pequenos animais, verificou-se que a dose empregada variou de 5% (Tannus et al., 2016) a 10% em relação à dose convencional (Amorim Neto et al., 2014; Cassu et al., 2014). No presente estudo optou-se por realizar a farmacopuntura com 10% (0,05 mg/kg) e 20% (0,10 mg/kg) da dose clínica e essa escolha foi considerada adequada, pois mesmo com o uso da dose de 20% em relação à dose terapêutica foi possível verificar que o efeito sedativo observado em G5 (0,10 mg/kg no *Yin Tang*) foi diferente do observado em G3 (0,10 mg/kg no subcutâneo), o que permite afirmar que os efeitos observados decorreram da via de administração e não da dose empregada.

## **Conclusão**

Conclui-se que subdoses de metadona (0,05 ou 0,10mg/kg) aplicadas no *Yin Tang* de gatos promovem sedação leve e isenta de efeitos colaterais. O protocolo com 0,10 mg/kg é mais efetivo.

## Referências

- Amorim Neto J, Quessada AM, Lopes RRFB, Alves RPA, Borges TB, Rufino PHQ. Subdose de acepromazina no acuponto *Yin Tang* para tranquilização de cães. *Arq Cienc Vet Zool UNIPAR*. 2014;17(4):233-6.
- Bley CR, Neiger-Aeschbacher G, Busato A, Schatzmann U. Comparison of perioperative racemic methadone, levo-methadone and dextromoramide in cats using indicators of post-operative pain. *Vet Anaesth Analg*. 2004;31(3):175-82.
- Bortolami E, Murrell JC, Slingsby LS. Methadone in combination with acepromazine as premedication prior to neutering in the cat. *Vet Anaesth Analg*. 2013;40(2):181-93.
- Branson KR, Gross ME, Booth NH. Opioids agonists and antagonists. In: Adams HR. *Veterinary pharmacology and therapeutics*. Ames: States Press; 2001. p. 274-310.
- Brondani JT, Luna SPL, Beier SL, Minto BW, Padovani CR. Analgesic efficacy of perioperative use of vedaprofen, tramadol or their combination in cats undergoing ovariohysterectomy. *J Feline Med Surg*. 2009;11(6):420-9.
- Brondani JT, Natalini CC, Schossler JEW, Pinto Filho STL, Bertin AP. Alterações cardiovasculares de gatos submetidos à toracotomia intercostal, pré- medicados com associação de tramadol, butorfanol e atropine e anestesiados com propofol e halotano. *Cienc Rural*. 2003;33(5):869-73.
- Brunt JE. Abordagem amistosa no atendimento a gatos. In: Little SE. *O Gato - Medicina Interna*. 1 ed. Rio de Janeiro: Roca; 2016. p.19-23.
- Campbell A. History of medical acupuncture. In: Filshie J, White A, Cummings M (eds.). *Medical Acupuncture: A Western scientific approach*. 2 ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p.11-20.
- Cantwell SL. Traditional Chinese veterinary medicine: the mechanism and management of acupuncture for chronic pain. *Top Companion Anim Med*. 2010;25(1):53-8.
- Cardozo LB, Cotes LC, Kahvegian MA, Rizzo MF, Otsuki DA, Ferrigno CR, et al. Evaluation of the effects of methadone and tramadol on postoperative analgesia and serum interleukin-6 in dogs undergoing orthopaedic surgery. *BMC Vet Res*. 2014;10:194.
- Carroll GL. Anestesia e analgesia de pequenos animais. Barueri: Manole; 2012. p. 77-92.
- Cassu RN, Melchert A, Canoa JT, Martins PD. Sedative and clinical effects of the pharmacopuncture with xylazine in dogs. *Acta Cir Bras*. 2014;29(1):47-52.
- Chrisman C, Xie H. Canine classical acupoints. In: Xie H, Preast V. *Xie's veterinary acupuncture*. Iowa: Blackwell Publishing, 2007. p. 217-34.
- Dobromylskyj P. Assessment of methadone as an anaesthetic premedicant in cats. *J Small Anim Pract*. 1993;34(12):604-8.
- Fantoni DT, Cortopassi SRG. *Anestesia em cães e gatos*. São Paulo: Roca; 2002. 389 p.
- Faria AB, Scognamillo-Szabó MVR. *Acupuntura veterinária: conceitos e técnicas* - Revisão. *ARS Vet*. 2008;24(2):83-91.
- Feitosa FLF. *Semiologia veterinária: a arte do diagnóstico*. Rio de Janeiro: Roca; 2020. p.47-64.

- Ferreira TH, Rezende ML, Mama KR, Hudachek SF, Aguiar AJ. Plasma concentrations and behavioral, antinociceptive, and physiologic effects of methadone after intravenous and oral transmucosal administration in cats. *Am J Vet Res.* 2011;72(6):764-71.
- Geller EB, Hawk C, Keinath SH, Tallarida RJ, Adler MW. Subclasses of opioids based on body temperature change in rats: acute subcutaneous administration. *J Pharmacol Exp Ther.* 1983;225(2):391-8.
- Gorman AL, Elliott KJ, Inturrisi CE. The d- and l-isomers of methadone bind to the non-competitive site on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in rat forebrain and spinal cord. *Neurosci Lett.* 1997;223(1):5-8.
- Grimm KA, Tranquilli WJ, Gross DR, Sisson DD, Bulmer BJ, Benson GJ, et al. Cardiopulmonary effects of fentanyl in conscious dogs and dogs sedated with a continuous rate infusion of medetomidine. *Am J Vet Res.* 2005;66(7):1222-6.
- Gurney M, Cripps P, Mosing M. Subcutaneous pre-anaesthetic medication with acepromazine-buprenorphine is effective as and less painful than the intramuscular route. *J Small Anim Pract.* 2009;50(9):474-7.
- Holtman JR Jr, Wala EP. Characterization of the antinociceptive and pronociceptive effects of methadone in rats. *Anesthesiology.* 2007;106(3):563-71.
- Ingvast-Larsson C, Holgersson A, Bondesson U, Lagerstedt AS, Olsson K. Clinical pharmacology of methadone in dogs. *Vet Anaesth Analg.* 2010;37(1):48-56.
- Jericó MM, Kogika MM, Andrade Neto JP. *Tratado de medicina interna de cães e gatos.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2015.
- Kanich K, Wiese AJ Opioides. In: Grimm KA, Lamont LA, Greene SA, Robertson SA. *Lumb & Jones - Anestesiologia e analgesia veterinária.* 5 ed. Rio de Janeiro: Roca; 2017. p.199-219.
- Kapur BM, Hutson JR, Chibber T, Luk A, Selby P. Methadone: a review of drug-drug and pathophysiological interactions. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2011;48(4):171-95.
- Klos TB, Coldebella F, Jandrey FC. *Fisioterapia e reabilitação animal na medicina veterinária.* Pubvet. 2020;14(10):a669.
- Kristensen K, Christensen CB, Christrup LL. The mu1, mu2, delta, kappa opioid receptor binding profiles of methadone stereoisomers and morphine. *Life Sci.* 1995;56(2):PL45-50.
- Lima PR. *Manual de acupuntura: direto ao ponto.* 4 edição. Porto Alegre: Zen; 2018. 331 p.
- Luna SP, Angeli AL, Ferreira CL, Lettry V, Scognamillo-Szabó M. Comparison of pharmacopuncture, aquapuncture and acepromazine for sedation of horses. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2008;5(3):267-72.
- Maiante AA, Teixeira Neto FJ, Beier SL, Corrente JE, Pedroso CE. Comparison of the cardio-respiratory effects of methadone and morphine in conscious dogs. *J Vet Pharmacol Ther.* 2009;32(4):317-28.
- McKune C, Robertson S. Analgesia. In: Little SE. *O Gato - Medicina Interna.* 1 ed. Rio de Janeiro: Roca; 2015. p. 86-105.

- Möllenhoff A, Nolte I, Kramer S. Anti-nociceptive efficacy of carprofen, levomethadone and buprenorphine for pain relief in cats following major orthopaedic surgery. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med.* 2005;52(4):186-98.
- Monteiro ER, Picoli FM, Queiroz MGO, Campagnol D, Quitzan JG. Efeitos sedativo e cardiorrespiratório da administração da metadona, isoladamente ou em associação à acepromazina ou xilazina, em gatos. *Braz J Vet Res Anim Sci.* 2008;45(4):289-97.
- Muir III WW, Hubbell JAE, Skarda RT, Bednarski RM. Manual de anestesia veterinária. 3 ed. São Paulo: Artmed; 2001. 432 p.
- Murrell J. Clinical use of methadone in cats and dogs. *Comp Anim.* 2011;16(5):56-61.
- Pereira DA, Marques JA, Borges PA, Batista PACS, Oliveira CA, Nunes N, et al. Efeitos cardiorrespiratórios da metadona, pelas vias intramuscular e intravenosa, em cadelas submetidas à ovariossalpingo-histerectomia. *Arq Bras Med Vet Zootec.* 2013;65(4):967-74.
- Posner LP, Pavuk AA, Rokshar JL, Carter JE, Levine JF. Effects of opioids and anesthetic drugs on body temperature in cats. *Vet Anaesth Analg.* 2010;37(1):35-43.
- Ripplinger A, Aiellio G, Chaves RO, Andrades AO, Beckmann DV, Polidoro D, et al. Efeitos adversos da morfina, metadona e tramadol no pós-operatório de cães submetidos à cirurgia da coluna vertebral: 180 casos (2011-2016). *Pesq Vet Bras.* 2018;38(7):1431-7.
- Rodan I. Compreensão e manuseio amistoso dos gatos. In: Little SE. *O Gato: Medicina Interna.* 1 ed. Rio de Janeiro: Roca; 2015. p. 2-18.
- Rohrer C, Neiger G, Busato A, Schatzmann U. Post-operative analgesia in cats: a comparison of racemic methadone, levo-methadone and dextromoramide. *Vet Anaesth Analg.* 2000;27(1):62.
- Sala PL. Farmacopuntura no acuponto *Yin Tang* para tranquilização de cães e gatos [dissertação]. Uiversidade Paranaense; 2016.
- Schoen AM. *Veterinary acupuncture: ancient art to modern medicine.* St. Louis: Mosby; 2001.
- Scognamillo-Szabó MVR, Bechara GH. Acupuntura: bases científicas e aplicações. *Cienc Rural.* 2001;31(6):1091-9.
- Sharpe LG, Pickworth WB. Opposite pupillary size effects in the cat and dog after microinjections of morphine, normorphine and clonidine in the Edinger-Wesphal nucleus. *Brain Res Bull.* 1985;15(3):329-33.
- Tannus LF, Eurides D, Mundim ED, Mundim VA, Eurides GP, Vieira RBK. Farmacopuntura com maleato de acepromazina sobre a tranquilização, hematologia e parâmetros vitais em gatos. *Sci Elec Arch.* 2016;9(1):45-9.
- Tranquilli WL, Thurmon JC, Grimm K.A. *Lumb & Jones - Anestesiologia e analgesia veterinária.* 4 ed. São Paulo: Roca; 2012. 1096 p.
- Viegas VG, Castro VB, Schaffer DPH, Lima TS. O uso da técnica de farmacopuntura no ponto yin-tang para redução da dose da xilazina na sedação de cães. *Arch Vet Sci.* 2012;17(1 Supl. 1):16-8.
- Wolfran L, Debiage RR, Lopes DM, Fukushima FB. Ophthalmic effects of dexmedetomidine,

methadone and dexmedetomidine-methadone in healthy cats and their reversal with atipamezole. *J Feline Med Surg.* 2022;24(12):1253-9.

Zhou W, Fu LW, Tjen-A-Looi SC, Li P, Longhurst JC. Afferent mechanisms underlying stimulation modality-related modulation of acupuncture-related cardiovascular responses. *J Appl Physiol.* 2005;98(3):872-80.

## ANEXO I

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

PROJETO: EFEITOS SEDATIVO, CARDIOVASCULAR E RESPIRATÓRIO DE SUBDOSES DE METADONA ADMINISTRADA NO ACUPONTO *YIN TANG* DE GATOS

#### Identificação do Tutor

Nome:	
Idade:	CPF:
Endereço:	
Cidade:	Telefone:

#### Identificação do Paciente

Nome:	Pelagem:
Idade:	Peso:
Raça:	Obs.:

Informo que estou sendo convidado a participar de um estudo denominado *Efeitos sedativo, cardiovascular e respiratório de subdoses de metadona administrada no acuponto Yin Tang de gatos*.

A minha participação no referido estudo será VOLUNTÁRIA e concordo que o paciente supracitado seja submetido à realização do exame físico, coleta de sangue para os exames necessários, sedação e avaliação ecocardiográfica.

Estou ciente de que:

Se eu trazer meu animal nas datas e horários estipulados e realizar tudo que foi orientado, poderei esperar alguns benefícios, tais como isenção dos exames laboratoriais e de imagem;

O animal poderá passar por possíveis desconfortos e riscos decorrentes do estudo, levando-se em conta que é uma pesquisa e os resultados positivos ou negativos somente serão obtidos após a sua realização;

Meu animal será submetido à contenção para coleta de sangue, haverá sedação e o paciente será submetido à avaliação ecocardiográfica;

Haverá tricotomia nas regiões necessárias;

Minha privacidade será respeitada, ou seja, meu nome ou qualquer outro dado ou elemento que possa de qualquer forma me identificar será mantido em sigilo;

Posso me recusar a participar do estudo ou retirar meu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar, e se eu desejar sair da pesquisa, não sofrerei qualquer prejuízo à assistência que venho recebendo;

Não há nenhum valor econômico a receber ou a pagar por minha participação e de meu animal;

A pesquisadora responsável é a Prof. Erica Cristina Bueno P. Guirro, da Universidade Federal do Paraná e com ela poderei manter contato pelo telefone (44) 3211-8538 ou (44) 3211-8556.

Enfim, tendo sido orientado quanto ao teor de todo o aqui mencionado e compreendido a natureza e o objetivo do já referido estudo, manifesto meu livre consentimento:

( ) Concordo em participar ( ) Discordo

Palotina, \_\_\_\_de \_\_\_\_de 20\_\_.

---

Tutor responsável

**ANEXO II****FICHA DE COLETA DE DADOS**

**PROJETO: EFEITO SEDATIVO DE SUBDOSE DE METADONA ADMINISTRADA NO ACUPONTO YIN TANG DE GATOS**

Identificação do paciente:	Peso:
Idade:	Sexo:
Data:	Hora da administração dos fármacos:
A ser preenchido posteriormente: <input type="checkbox"/> G1: 0,05ml de NaCl 0,9% no acuponto <i>Yin Tang</i> e 0,05ml de NaCl 0,9% SC <input type="checkbox"/> G2: 0,05ml de NaCl 0,9% no acuponto <i>Yin Tang</i> e 0,05mg/kg de metadona SC <input type="checkbox"/> G3: 0,05ml de NaCl 0,9% no acuponto <i>Yin Tang</i> e 0,10mg/kg de metadona SC <input type="checkbox"/> G4: 0,05mg/kg de metadona no acuponto <i>Yin Tang</i> e 0,05ml de NaCl 0,9% SC <input type="checkbox"/> G5: 0,10mg/kg de metadona no acuponto <i>Yin Tang</i> e 0,05ml de NaCl 0,9% SC	

**AVALIAÇÃO FÍSICA E COMPORTAMENTAL**

	T0min	T10min	T20min	T30min	T40min	T50min	T60min
FC (bpm)							
FR (mpm)							
PAS (mmHg)							
TR (°C)		---		---		---	
Náusea (não/sim)							
Vômito (não/sim)							
Sialorreia (não/sim)							
Diâm. Pupilar (mm)							
Excitação (não/sim)							
Vocalização (não/sim)							

Exposição de 3ª pálpebra (não/ uni/bilateral)							
---	--	--	--	--	--	--	--

## Avaliação da Sedação

Critérios	Descrição	Escore	T0min	T10min	T20min	T30min	T40min	T50min	T60min
Postura espontânea	Normal	0							
	Cansado mas em pé	1							
	Cansado, capaz de ficar em decúbito esternal	2							
	Deitado, levanta com dificuldade	3							
	Incapaz de levantar	4							
Resposta ao som (queda de uma pinça hemostática)	Sensível ou normal	0							
	Reação fraca	1							
	Sem reação	2							
Tônus muscular da mandíbula e língua	Normal	0							
	Ligeiramente fraca, a língua não pode ser puxada para fora ou é puxada apenas com dificuldade	1							
	Fraca, a língua pode ser puxada para fora, mas o gato é capaz de recolher a língua	2							
	Muito fraco, a língua pode ser facilmente puxada para fora e o gato não consegue recolher a língua	3							
	Pontuação obtida	máx. 9							