



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA

Gabriel Amaral Lima

Sedação e analgesia da metadona associada à dexmedetomidina pela via intranasal comparado a via intramuscular em cães.

FLORIANÓPOLIS

2022

Gabriel Amaral Lima

Sedação e analgesia da metadona associada à dexmedetomidina pela via intranasal comparado a via intramuscular em cães.

Dissertação submetida ao Programa de Mestrado Profissional em Farmacologia da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do título de Mestre em Farmacologia.

Orientador: Prof. Carlos Rogério Tonussi, Dr.

Florianópolis

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Lima, Gabriel Amaral

Sedação e analgesia da metadona associada à
dexmedetomidina pela via intranasal comparado a via
intramuscular em cães / Gabriel Amaral Lima ; orientador,
Carlos Rogério Tonussi, 2022.

56 p.

Dissertação (mestrado profissional) - Universidade
Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas,
Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Florianópolis,
2022.

Inclui referências.

1. Farmacologia. 2. Farmacologia. 3. Sedação. 4.
Analgésia. 5. Anestesia. I. Tonussi, Carlos Rogério . II.
Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós
Graduação em Farmacologia. III. Título.

Gabriel Amaral Lima

Sedação e analgesia da metadona associada a dexmedetomidina pela via intranasal comparado a via intramuscular em cães.

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Carlos Rogério Tonussi, Dr.

Presidente da Banca Examinadora (UFSC)

Prof. Giordano Cabral Gianotti, Dr.

Membro Titular Externo (UFRGS)

Prof. José Eduardo da Silva Santos, Dr.

Membro Titular interno (UFSC)

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de mestre em Farmacologia.

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Prof. Carlos Rogério Tonussi, Dr.

Orientador

Florianópolis, 2022.

Dedico este trabalho ao meu orientador de monitoria acadêmica, iniciação científica e residência profissional professor Emerson Antonio Contesini (in memoriam) que este ano nos deixou deste plano, por tantas oportunidades e por ter aberto as portas da minha trajetória profissional.

AGRADECIMENTOS

A Deus por sempre, de alguma maneira, guiar o caminho correto.

Ao meu orientador Prof. Dr. Carlos Rogério Tonussi, pela orientação e direcionamento nesse longo período de pós-graduação e a todo o pessoal do laboratório LANEN, pelas ajudas, discussões, apresentações de seminários, um período de grande aprendizado.

A todos os professores do departamento de farmacologia da UFSC e colegas que compartilharam esses momentos de profundo aprendizado e discussões proveitosas durante as disciplinas do curso. À Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL), faculdade de Veterinária Florianópolis Ilha e coordenador do curso Francis Leonardo Pazzini por permitir a execução dos experimentos da pesquisa, onde pude contar com estrutura, alunos e colaboradores, o que foi essencial.

Ao colega, professor, amigo e cirurgião do experimento, Paulo de Tarso Leme, que se dispôs a realizar os procedimentos cirúrgicos da pesquisa e que sempre foi um grande exemplo, não apenas profissionalmente. Aos alunos da gestão da Liga Acadêmica de Anestesia e Intensiva Veterinária do curso de Veterinária UNISUL ilha que participaram da etapa experimental e foram fundamentais na sua execução.

À Colega anestesista Veterinária e amiga Ángeles Peciña e à orientada Liziane Mufatto por terem realizado de maneira incansável etapas importantes desta pesquisa, suas presenças foram sempre fundamentais e especiais.

À toda a minha família pelo apoio e incentivo tanto nos momentos de dificuldade, como nos momentos mais tranquilos. Um agradecimento especial a minha companheira Carla Reis, por estar comigo durante essa trajetória, pelo apoio e incentivo justamente em uma fase tão importante de gestação, no momento em que escrevo estas linhas se prepara para trazer ao mundo nosso primeiro filho Matteo, que deve chegar próximo a defesa deste mestrado, amo vocês.

E também aos cães participantes deste estudo, e a todos os animais por serem uma verdadeira inspiração e seres divinos.

RESUMO

A via intranasal surge como uma alternativa não invasiva de administração de fármacos em medicina veterinária e se apresenta como uma promessa para sedação, contenção química e analgesia em animais. São algumas características positivas: a aplicação rápida e indolor, a alta biodisponibilidade e início de ação rápido. Assim, o estudo com fármacos comumente utilizados pelas vias tradicionais ganha interesse pela via intranasal. Dessa maneira, o objetivo do presente estudo foi avaliar a sedação e analgesia da metadona associada à dexmedetomidina pela via intranasal comparado a via intramuscular em cães. Os vinte (n=20) animais do estudo foram distribuídos em dois grupos conforme a o protocolo da pré-medicação: DEX MET IM (dexmedetomidina 10 ug.kg e metadona 0,3 mg.kg intramuscular) e DEX MET IN (dexmedetomidina 10 ug.kg e metadona 0,3 mg.kg intranasal). Os animais foram avaliados durante trinta minutos quanto ao grau de sedação e variáveis fisiológicas em ambos os grupos, e os cães do grupo intranasal foram avaliados quanto a tolerabilidade da aplicação dos fármacos aplicados pela via, para isto algumas reações adversas foram anotadas caso ocorressem, assim como a duração destes efeitos. Foi avaliada também a dose de indução anestésica de propofol e na sequência realizou-se a orquiectomia por cirurgião experiente padronizado como modelo de dor aguda visceral e somática. No período trans anestésico foram avaliadas as variáveis fisiológicas, sendo que ambos os grupos receberam o mesmo protocolo farmacológico de manutenção anestésica: anestesia inalatória com isoflurano e infusão contínua de remifentanil nas mesmas doses. No pós-operatório imediato os animais foram avaliados durante 4 horas quanto a presença de dor e possível necessidade de resgate analgésico pela escala de Glasgow; o resgate seria realizado com metadona (0,2 mg.kg IV) quando o escore ultrapassasse 30% do total da escala. Quanto aos resultados, as medianas do escore de sedação em DEX MET IN foram inferiores a DEX MET IM em todos os tempos de avaliação, assim como maior necessidade de propofol para indução (3,64 mg.kg \pm 1,27) em DEX MET IN. Quanto as variáveis cardiorrespiratórias durante a sedação, de maneira geral, os parâmetros foram levemente mais deprimidos no grupo DEX MET IM, e ocorreram algumas reações adversas como lamber a região e bufar por exemplo, na aplicação pela via intranasal, porém, reações curtas, sendo esta via de aplicação considerada tolerável para estes fármacos. Não houve grandes diferenças entre os grupos quanto as variáveis fisiológicas no transoperatório. No pós-operatório não houve diferença significativa na avaliação de dor pela escala de Glasgow. Conclui-se que a via intranasal possui menor efeito sedativo para o protocolo do que a via intramuscular, porém com melhores variáveis cardiorrespiratórias. No pós-operatório a analgesia dos protocolos foi semelhante em ambas as vias. A metadona associada a dexmedetomidina foi bem tolerada pela via intranasal.

Palavras-chave: sedoanalgesia; metadona; dor; orquiectomia.

ABSTRACT

The intranasal route emerges as a non-invasive alternative for drug administration in veterinary medicine and presents itself as a promise for sedation, chemical restraint and analgesia in animals. The alleged positive features, i.e.: fast and painless application, high bioavailability and fast onset of action, has motivated the comparison of commonly used drugs by the traditional routes with the intranasal route. Thus, the aim of the present study was to evaluate the sedation and analgesia of dexmedetomidine (DEX; 10 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) associated with methadone (MET; 0.3 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) applied by intranasal (IN) route in comparison to the intramuscular route (IM) in dogs underwent the orchietomy surgery. Twenty ($n=20$) animals were divided in two groups according to the premedication protocol: DEX MET IM and DEX MET IN. The degree of sedation and physiological variables were evaluated through thirty minutes in both groups. The intranasal group had also evaluated some behaviors suggestive of distress (shacking head, sneezing, coughing). The dose of propofol needed for anesthetic induction was also evaluated. Both groups received the same pharmacological protocol for anesthetic maintenance: isoflurane (1%) and continuous infusion of remifentanyl (10 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}\cdot\text{h}^{-1}$) in the transanesthetic period. In the immediate postoperative period, the animals scored by Galsgow scale for 4 hours, analgesic rescue was made with methadone (0.2 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ IV) when the score exceeded 30%. The median sedation score for DEX MET IN was lower than for DEX MET IM at all evaluation times, as well as a greater dose for propofol was needed for induction (3.64 ± 1.27 ml) in IN group than IM group. Cardiorespiratory parameters were slightly more depressed in IM group, and some reactions such as licking muzzle and snorting, for example, were observed after the intranasal application, Physiological variables behaved similarly in both groups throughout surgery, and no significant difference in pain after surgery, as well. It was concluded that the association of dexmedetomidine and methadone given by intranasal route was well tolerated and produced less sedative effect than intramuscular route, but with better cardiorespiratory outcomes and similar analgesic effect.

Keywords: sedoanalgesia; methadone; pain; orchietomy.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
2	OBJETIVOS	11
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	12
3.1	VIA INTRANASAL.....	12
3.2	ANATOMIA E FISIOLOGIA.....	14
3.3	ENTREGA INTRANASAL DE FÁRMACOS.....	15
3.3.1	Entrega local	15
3.3.2	Entrega sistêmica	16
3.3.3	Entrega ao sistema nervoso central	17
3.4	FATORES QUE INFLUENCIAM A ABSORÇÃO NASAL DOS FÁRMACOS.....	18
3.5	FARMACOCINÉTICA DE FÁRMACOS VIA INTRANASAL.....	19
3.6	OPIOIDES.....	21
3.7	AGENTES SEDATIVOS.....	21
3.8	SEDOANALGESIA.....	22
3.8.1	Dexmedetomidina	22
3.8.2	Metadona	24
4	MATERIAL E MÉTODOS	27
4.1	ANIMAIS	27
4.2	PROTOCOLO EXPERIMENTAL.....	28
4.2.1	Grupos experimentais	28
4.2.2	Protocolo anestésico, cirúrgico e avaliações pré e trans anestésicas	28
4.2.3	Avaliações pós operatórias	30
4.2.3	Análise estatística	31
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	32
5.1	AVALIAÇÃO PRÉ-ANESTÉSICA	32
5.2	AVALIAÇÕES TRANS-ANESTÉSICAS.....	38
5.3	AVALIAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS.....	40
6	CONCLUSÕES	42
	REFERÊNCIAS	43
	ANEXO A	51
	ANEXO B	52
	ANEXO C	55
	ANEXO D	56

1 INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, algumas vias alternativas não invasivas de administração de fármacos, entre estes, sedativos e analgésicos, ganharam interesse na medicina veterinária (GIOENI et al., 2020) em decorrência da sua utilização em humanos. Nesse contexto, a via intranasal (IN), a qual oferece uma grande área para absorção de fármacos em razão de seu maior fluxo sanguíneo e consequente maior biodisponibilidade, se apresenta como uma promessa para sedação e contenção química de animais (MICIELI et al., 2017).

Essa via oferece vantagens interessantes tanto para humanos, adultos e pediátricos, como para animais de diversas espécies, como administração rápida e indolor, evitando o uso de agulhas, apresenta alta biodisponibilidade, tempo de início curto e resposta clínica mais rápida, além de evitar o efeito de primeira passagem hepática e ter possível transporte direto do nariz para o cérebro (MICIELI; SANTANGELO et al., 2017; GRASSIN-DELYLE et al., 2012; DEL PIZZO e CALLAHAN, 2014).

Levando-se em consideração as características positivas mencionadas da cavidade nasal, a via intranasal vem sendo mais considerada para liberação e desenvolvimento de fármacos ou na melhoria do perfil terapêutico de fármacos existentes. Porém, para avaliar a viabilidade terapêutica dessa via, deve ser levado em consideração a anatomia e fisiologia da região nasal da espécie em questão, a condição patológica, se aguda ou crônica, e os efeitos pretendidos do tratamento farmacológico, se local, sistêmico ou no Sistema Nervoso Central (SNC) (PIRES et al., 2009). Assim como as propriedades físico-químicas de um fármaco, que são imprescindíveis para determinar uma biodisponibilidade adequada a fim de atingir efeitos sistêmicos desejados (GRASSIN-DELYLE et al., 2012) e propriedades que influenciam a absorção nasal (PIRES et al., 2009).

Os agonistas α -2-adrenérgicos são amplamente utilizados na medicina veterinária, sendo que a dexmedetomidina desempenha papel primário na prática veterinária de pequenos animais (DI CESARE et al., 2019) como potente agente sedativo para uso em diversas espécies, porém, podem causar importantes alterações cardiovasculares (CARDOSO et al., 2014). A utilidade da dexmedetomidina no cenário perioperatório continua a se expandir. É um adjuvante útil à anestesia e sedação devido aos seus efeitos farmacológicos de interesse (YUEN et al., 2007). Assim como investigar a viabilidade clínica de diferentes indicações off-label

promissoras, como por exemplo a administração intranasal e o potencial para reduzir o consumo de opioides (WEERINK et al., 2017).

Uma combinação muito utilizada no cenário de anestesia veterinária e sedoanalgesia são agonistas do receptor α -2 com opioides, como a metadona por exemplo, com intuito de potencializar seu efeito analgésico e sedativo por meio de um efeito sinérgico, sem alterações nas variáveis cardiorrespiratórias (MONTEIRO et al., 2008). A metadona é um analgésico opioide singular devido as suas características farmacológicas, menos suscetível a tolerância, previne hiperalgesia e tem uma ação melhor sobre a dor neuropática (NETO et al., 201). A metadona intranasal em humanos exhibe rápida captação e início e longa duração de efeito, assim como alta biodisponibilidade e sem apresentar metabolismo pré-sistêmico significativo (DALE et al., 2002). Dessa maneira a administração nasal pode ser uma via vantajosa de aplicação de metadona também para os cães, já que a via ainda não foi testada para este fármaco nesta espécie.

Nesse contexto, a utilização da via intranasal surge como uma nova alternativa em Medicina Veterinária para a aplicação de fármacos. A dexmedetomidina tem eficiência comprovada pela via intranasal em cães, enquanto a metadona tem seu uso pela via intranasal relatado em humanos, porém sem relatos na literatura em Medicina Veterinária. A hipótese deste trabalho é que essa associação possa ser utilizada por esta via alternativa em cães e que quando comparada a via intramuscular tenha efeitos sedativos e analgesia residual semelhantes e que tornara melhor as variáveis cardiorrespiratórias.

2 OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho foi investigar e comparar os efeitos sedativos, cardiovasculares, respiratórios e analgésicos (pós-operatório) da associação de dexmedetomidina e metadona após a administração IN ou IM como medicação pré-anestésica para sedoanalgesia, em cães saudáveis submetidos a orquiectomia eletiva.

Objetivos específicos:

1. Comparar a sedação da metadona associada a dexmedetomidina pela via intranasal em relação a via intramuscular.
2. Comparar os efeitos cardiovasculares e respiratórios da metadona associada a dexmedetomidina pela via intranasal em relação a via intramuscular.
3. Avaliar a dose de propofol para indução anestésica nos animais pré medicados com metadona e dexmedetomidina pelas vias intranasal e intramuscular.
4. Comparar a qualidade da analgesia residual pós operatória da metadona associada a dexmedetomidina pela via intranasal em relação a via intramuscular.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 VIA INTRANASAL

Recentemente, algumas vias alternativas de administração não invasivas de fármacos sedativos e analgésicos ganharam interesse na medicina veterinária (GIOENI et al., 2020). Nesse contexto, a via intranasal (IN) aparece como uma promessa para sedação e contenção química de animais devido à grande área oferecida para absorção dos fármacos. As conchas nasais aumentam a superfície da mucosa nasal de maneira considerável, esta que tem um maior fluxo sanguíneo por centímetro cúbico em relação aos tecidos muscular, cerebral e hepático, aumentando assim a biodisponibilidade do medicamento aplicado (MICIELI et al., 2017). Entre as vantagens de grande interesse que essa via oferece pode-se citar a administração rápida e indolor, alta biodisponibilidade, tempo de início curto, além de evitar o efeito de primeira passagem hepática e ter um possível transporte direto do nariz para o cérebro (MICIELI; SANTANGELO et al., 2017).

Em humanos, a via IN é caracterizada por uma resposta clínica mais rápida do que a observada após aplicações por vias oral, intramuscular e transcutânea. Em pacientes pediátricos essa via ganhou popularidade devido à facilidade de administração, rápido início de ação, e menor dor para o paciente pelo fato de se evitar o uso de agulhas (GRASSIN-DELYLE et al., 2012; DEL PIZZO e CALLAHAN, 2014).

Na prática veterinária, a via IN tem sido usada para sedação de pássaros e coelhos (HORNAK et al, 2015; CANPOLAT et al., 2016). A eficácia sedativa e analgésica da dexmedetomidina e fentanil, respectivamente, após administração IN foram descritos em cães (MICIELI et al., 2017; MICIELI; SANTANGELO et al., 2017), a administração IN de tramadol em roedores produziu um início mais rápido de ação e melhor analgesia ao longo do tempo do que seu tratamento pela via oral (DUCHI et al., 2011). E a administração de tramadol IN pareceu tão eficaz quanto administração endovenosa de metadona e tramadol para controlar a dor após ovariectomia em cães (DI SALVO et al., 2020).

A via intranasal também pode ser uma alternativa para aplicação de cetamina quando utilizada por suas propriedades anestésicas, sedativas ou analgésicas em pequenos animais. Quando existe a dificuldade de colocação de cateter intravenoso devido a problemas médicos ou problemas comportamentais ou para o tratamento ambulatorial da dor crônica (VLERICK et al., 2020). Em gatos, foi demonstrado que a administração intranasal de cetamina-midazolam é eficaz para induzir sedação (MARJANI et al., 2015).

A aplicação de fármacos pela via IN normalmente está associada à produção de um efeito local. O exemplo mais típico é o tratamento de doenças alérgicas ou infecciosas, como a rinite, com fármacos corticoides, anti-histamínicos e/ou vasoconstritores (GRASSIN-DELYLE et al., 2012). Entretanto esta via de administração farmacológica já é reconhecida como uma alternativa útil e confiável para as vias oral e parenteral como uma opção também para a entrega sistêmica de fármacos em razão de determinadas características anatômicas fisiológicas e histológicas da cavidade nasal, fazendo do nariz tanto um alvo terapêutico quanto um portal para aplicação de fármacos (PIRES et al., 2009; GRASSIN-DELYLE et al., 2012).

A extensa área de superfície da mucosa nasal proporciona um rápido início do efeito da terapia, potencial para entrega direta ao sistema nervoso central (SNC), sem metabolismo de primeira passagem e sem invasividade; o que possibilita maximizar a conveniência, o conforto e a adesão do paciente, neste caso, o humano. Além de que essa entrega nasal dos compostos parece ser uma forma favorável de contornar obstáculos como a barreira hematoencefálica (BHE), permitindo a entrega direta do fármaco na biofase do SNC (COSTANTINO et al., 2007).

O cão foi um dos modelos animais mais comumente utilizado para estudos de entrega de fármacos pela via intranasal e foram úteis, assim como macacos e ovelhas, em estudos farmacocinéticos e de formulação. Possuem volumes sanguíneos suficientes para permitir coleta de sangue frequente (1 a 2 ml) e permitem uma caracterização completa da absorção e da determinação do perfil farmacocinético dos fármacos (GIZURARSON et al., 1990).

As principais vantagens da aplicação IN são a facilidade de administração, um rápido início de ação e a prevenção de doenças gastrointestinais e efeitos de primeira passagem hepática; conseqüentemente, o nariz constitui uma rota muito valiosa para a administração de princípios ativos com baixa biodisponibilidade oral. Entretanto, as limitações dessa via estão relacionadas a necessidade de atravessar a mucosa nasal, e as propriedades fisiológicas que influenciam a absorção do fármaco e incluem alterações relacionadas a doenças e anatomia (GRASSIN-DELYLE et al., 2012). Outras limitações são alguns efeitos adversos relatados recentemente e frequentemente associados a rota IN, os quais são espirros curtos e balançar de cabeça, como com o uso do canabidiol em cães (POLIDORO et al., 2020). Essas reações durante ou após a administração intranasal também foram relatados em três outros estudos com fármacos como diazepam IN (MUSULIN et al., 2010), midazolam IN (CHARALAMBOUS et al., 2017;2019) e cetamina IN (VLERICK et al., 2020).

Além de propriedades físico-químicas de medicamentos e características de suas formulações finais, uma variedade de condições fisiológicas e patológicas relacionadas à mucosa nasal também podem comprometer a extensão da absorção nasal do fármaco e eficácia da terapia (ILLUM et al., 2002; ARORA et al., 2002). É importante ressaltar ainda que o baixo volume da cavidade nasal restringe a quantidade de formulação de fármaco administrada a cerca de 100-150 μL (PIRES et al., 2009; COSTANTINO et al., 2007). Em cães, a quantidade aplicada na cavidade nasal em cada narina não deve exceder cerca de 200 μL (GIZURARSON et al., 1990).

Conseqüentemente, problemas particulares podem aparecer se a administração nasal de altas doses de medicamentos solúveis em água se faz necessária. Porém, essas desvantagens são muitas vezes superadas com o uso de química medicinal e/ou farmacêutica, estratégias tecnológicas envolvendo, por exemplo, a síntese de pró-drogas e/ou uso de potenciadores ou polímeros bioadesivos para aumentar permeabilidade e tempo de residência na cavidade nasal. Os inibidores enzimáticos também podem ser empregados para proteger os fármacos contra a degradação enzimática na mucosa nasal (PIRES et al., 2009).

3.2 ANATOMIA E FISIOLOGIA

O olfato e a respiração são as principais funções da cavidade nasal nos humanos e nos animais. Estão entre outras funções, a atividade protetora, uma vez que filtra, aquece e umidifica o ar inalado antes da sua chegada às vias aéreas inferiores. Também estão entre outras funções essenciais no nariz e suas estruturas, o metabolismo de substâncias endógenas, atividades imunológicas, a depuração mucociliar e ressonâncias de sons (PIRES et al., 2009; MARTTIN et al., 1998).

Anatomicamente, a cavidade nasal é dividida pelo septo nasal, com 2 aberturas no rosto, através das narinas. Existe uma conexão com a cavidade oral pela nasofaringe. As três principais regiões da cavidade nasal são os vestibulos anterior e posterior, a região respiratória e a região olfativa. As paredes laterais contam com uma estrutura dobrada, o nariz. Esta estrutura compreende ainda os cornetos superior, mediano e inferior, proporcionando total área de superfície de cerca de 150 cm^2 em humanos (COSTANTINO et al., 2007).

A anatomia do cão é um pouco diferente da do humano, apesar de similaridades em valores de área de superfície e tamanho do volume. A grande área de superfície ocorre em função da ramificação das conchas situadas anteriormente no nariz e pode estar envolvido na grande absorção quando fármacos são aplicados nessa região, ao redor dos 10 mm dentro do

nariz. A região olfatória é reconhecida pela coloração acinzentada da membrana mucosa (GIZURARSON et al., 1990).

Na região respiratória onde se encontra a mucosa respiratória nasal, considerada a seção mais importante para a entrega de fármacos sistemicamente, é constituído pelo epitélio, membrana basal e lâmina própria (PIRES et al., 2009). Como o tecido epitelial dentro da cavidade nasal é altamente vascularizado, fornece um canal potencial para entrega de fármacos. A composição celular deste tecido consiste principalmente de células colunares ciliadas as quais facilitam o transporte de muco para a nasofaringe, células colunares não ciliadas, células caliciformes que contêm numerosos grânulos cheios de mucina e produzem as secreções que formam camada de muco, células basais pouco diferenciadas que substituem outras células epiteliais, cada tipo com as devidas proporções variando em diferentes regiões da cavidade nasal (COSTANTINO et al., 2007).

A região olfatória está localizada no teto da cavidade nasal e se estende um pouco abaixo septo e parede lateral. Seu neuroepitélio é a única parte do Sistema Nervoso Central que está diretamente exposta ao ambiente externo (CHARLTON et al., 2007).

3.3 ENTREGA INTRANASAL DE FÁRMACOS

Em vista das características positivas da cavidade nasal, a via intranasal vem sendo mais considerada para liberação e desenvolvimento de fármacos ou na melhoria do perfil terapêutico de fármacos existentes. Porém, para avaliar a viabilidade terapêutica dessa via, algumas abordagens devem ser consideradas, como à consideração da condição patológica, se aguda ou crônica e aos efeitos pretendidos do tratamento farmacológico, se local, sistêmico ou no SNC (PIRES et al., 2009).

3.3.1 Entrega local

A administração intranasal de medicamentos é a escolha natural para o tratamento de distúrbios nasais tópicos em humanos. Exemplos proeminentes são os descongestionantes para sintomas de resfriado nasal e anti-histamínicos e corticosteróides para rinite alérgica (BLOEBAUM et al., 2002). Nesses casos, a via intranasal é a principal opção para administração de medicamentos, pois permite um alívio rápido dos sintomas com um perfil de eventos adversos mais favorável em relação as vias oral ou parenteral (PIRES et al., 2009).

Os corticosteróides e anti-histamínicos IN têm potencial mínimo para efeitos adversos sistêmicos, diferentemente à terapia oral, pelo fato de que doses relativamente baixas são eficazes quando administradas em uso tópico. A dosagem terapêutica recomendada de anti-histamínicos IN não causa sedação significativa ou comprometimento da função psicomotora, porém na administração oral, a qual é necessária uma dose muito maior, esses efeitos podem ser observados. Esses fatores tornam a administração IN de anti-histamínicos e corticosteróides uma via de administração atraente e preferida, ainda mais se for necessário o alívio rápido dos sintomas (SALIB e HOWARTH, 2003).

A antibioticoterapia tópica tem sido considerada na rinosinusite crônica na tentativa de erradicar bactérias do biofilme, muitas vezes resistentes ao tratamento sistêmico, e ainda evitando toxicidade sistêmica (LIM et al., 2008). Também foi caracterizado um modelo canino para congestão nasal crônica que concluiu que medições por rinometria acústica podem ser uma ferramenta eficaz em pesquisas voltadas aos mecanismos fisiopatológicos da rinite alérgica, assim como a descoberta de novos tratamentos farmacológicos para congestão nasal (KOSS et al., 2002).

3.3.2 Entrega sistêmica

A via intranasal é considerada uma opção eficiente como alternativa às vias mais convencionais para liberação sistêmica de fármacos (PIRES et al., 2009). Suas características atraentes para entrega sistêmica aumentam o conforto e a adesão do paciente (COSTANTINO et al., 2007).

Na verdade, parece apresentar absorção rápida e prolongada do fármaco, o que tem sido apoiado por estudos planejados para comparar a administração intranasal versus a administração oral e parenteral. Desta maneira, a quantidade de fármacos administrados como formulações nasais destinadas a alcançar efeitos sistêmicos aumentou de maneira significativa (VARSHOSAZ et al., 2006; IKECHUKWU et al., 2000; FURUBAYASHI et al., 2007). Alguns exemplos proeminentes incluem analgésicos potentes como a morfina (STOKER et al., 2008), fármacos cardiovasculares como o carvedilol (PATIL e SAWANT, 2009), hormônios como a insulina (VARSHOSAZ et al., 2006), agentes anti-inflamatórios como o ceterolaco (MOODIE et al., 2008) e drogas antivirais, o aciclovir (ALSARRA et al., 2008).

Já em medicina veterinária podemos citar alguns trabalhos relacionados a fármacos pela via intranasal; sedativos e analgésicos como a dexmedetomidina (YUEN et al., 2007; SANTANGELO et al 2019; MICIELI et al., 2017), a cetamina em subdoses analgésicas (VLERICK et al., 2020), o analgésico tramadol para analgesia pós operatória (DI SALVO et al, 2020), o fentanil em episódio de dor aguda severa (MICIELI; SANTANGELO et al., 2017) e também mais recentemente o canabidiol voltado para possíveis efeitos terapêuticos da dor, comportamentos agressivos e epilepsias (POLIDORO et al., 2020) e a buprenorfina com intuito analgésico (ENOMOTO et al., 2022). A epinefrina também foi testada por esta via como possível tratamento para casos alérgicos e anafiláticos (DRETCHEN et al., 2020; TUTTLE et al., 2020). O antagonista opioide naloxona também foi testado em cães com intuito de reverter efeitos tóxicos de possíveis sobredoses de opioides agonistas (WAHLER et al., 2019).

3.3.3 Entrega ao Sistema Nervoso Central

A via intranasal também pode ser uma via direta para a entrega de fármacos no sistema nervoso central (PIRES et al., 2009). A entrega melhorada ao cérebro pela via IN foi relatada para alguns fármacos de baixo peso molecular como a carbamazepina (BARAKAT et al., 2006), bem como peptídeos, por exemplo peptídeo vasoativo intestinal (VIP) e proteínas terapêuticas (DUFES et al., 2003).

A entrega de fármacos do nariz ao SNC pode ocorrer via neuroepitélio olfatório e pode envolver transporte paracelular, transcelular e/ou neuronal (ILLUM, 2000). Embora a via olfatória apresente potencial para contornar a barreira hemato encefálica, a glicoproteína P (P-gp) parece ser também funcional nesta área. Sua presença, que atenua a captação cerebral de substratos, foi confirmada tanto no epitélio olfatório quanto nas células endoteliais que circundam o bulbo olfatório (GRAFF e POLLACK, 2005). Além disso, o transporte via sistema nervoso trigêmeo da cavidade nasal para o SNC também foi descrito (COSTANTINO et al., 2007).

A entrega de fármacos no SNC por via intranasal foi relatada em humanos ou modelos animais, por exemplo para epilepsia (BARAKAT et al., 2006) e dor (WESTIN et al., 2005), entre outros. Porém é válido ressaltar que, em alguns outros casos faltam evidências que sustentem a maior exposição cerebral via administração intranasal, apesar da desnecessária passagem de BHE e da ausência de eliminação pré-sistêmica gastrointestinal e hepática (KAUR e KIM, 2008).

3.4 FATORES QUE INFLUENCIAM A ABSORÇÃO NASAL DOS FÁRMACOS

A absorção pelo epitélio nasal ocorre após a deposição do fármaco pela administração local de spray. A proporção do fármaco que realmente atravessa o epitélio depende de vários fatores fisiológicos, moleculares e farmacêuticos (GRASSIN-DELYLE et al., 2012). Quando um fármaco é administrado por via nasal para atuar no SNC ou induzir efeitos sistêmicos, ele precisa passar pela camada de muco e membrana epitelial para passar diretamente para o SNC ou antes de atingir a corrente sanguínea (PIRES et al., 2009).

As limitações de absorção dos fármacos estão relacionadas à formulação farmacêutica do medicamento e às características do spray criado pelo dispositivo de aplicação. Em pacientes humanos o volume administrado em relação a baixa área de superfície da mucosa nasal limita a administração de princípios ativos a volumes abaixo de 200 μL (GRASSIN-DELYLE et al., 2012). Já em cães os volumes não devem exceder um volume de 200 μL por narina, assumindo uma distribuição uniforme para as espécies (GIZURARSON et al., 1990). O diâmetro aerodinâmico das partículas emitidas pelo dispositivo de pulverização deve ser maior ou igual a 10 μm , a fim de garantir a impactação das partículas na mucosa nasal e desta maneira evitar que sejam aspiradas nas vias aéreas inferiores pelo fluxo inspiratório (GRASSIN-DELYLE et al., 2012).

Usando um modelo de cone de silicone anatomicamente preciso do nariz humano e das cavidades nasais, foi demonstrado que a área de deposição diminuiu com sprays de viscosidade crescente provavelmente devido a um aumento no tamanho das gotas em viscosidades mais altas (KUNDOOR & DALBY, 2011). A administração do spray e os ângulos da pluma são os principais determinantes da distribuição ideal do medicamento. A combinação de um ângulo de administração de 30° e um ângulo de pluma de 30° levou à deposição principalmente na região anterior do nariz, com eficiência de deposição próxima a 90% (FOO et al., 2007). Micieli et al (2017) utilizaram um ângulo de 30° da cabeça do cão para cima para aplicação intranasal de dexmedetomidina.

Quanto aos fatores fisiológicos nasais, o fluxo sanguíneo é de extrema importância uma vez que a mucosa nasal apresenta uma grande área de superfície e é ricamente suprida de sangue e, tornando-se um local ideal para a absorção do fármaco. A vasodilatação e a vasoconstrição podem determinar o fluxo sanguíneo e conseqüentemente a velocidade e a extensão da absorção do fármaco (PIRES et al., 2009). Um exemplo é que a absorção nasal de dopamina pela via intranasal é lenta e incompleta, provavelmente devido ao seu próprio efeito vasoconstritor, desta

maneira, a vasoconstrição diminui a absorção nasal do fármaco ao diminuir o fluxo sanguíneo (KAO et al., 2000).

A depuração mucociliar é o mecanismo de autolimpeza dos brônquios e influencia a absorção nasal do fármaco. Quando esse mecanismo diminui, o tempo que o fármaco permanece na mucosa nasal aumenta e também a sua permeação, já quando a depuração aumenta, efeito oposto é observado, então uma descarga de fármacos administradas por via nasal da cavidade nasal em direção a nasofaringe ocorre, diminuindo a sua absorção (PIRES et al., 2009). Pode-se supor que a camada mucosa em mamíferos tem cerca de 5-11 μm de espessura e se move em direção à faringe com uma velocidade de 2-25 mm/min. A meia-vida de depuração esperada (ou teórica) para várias espécies pode ser calculada, em cães foi relatado um período em torno de 20 a 30 minutos (GIZURARSON et al., 1990).

Sobre a degradação enzimática sabe-se que fármacos administrados por via nasal evitam o efeito de primeira passagem gastrointestinal e hepático. Porém eles podem ser metabolizados no lúmen da cavidade nasal ou durante a passagem pela barreira epitelial nasal devido à presença de uma ampla gama de enzimas metabólicas nos tecidos nasais. Assim, enzimas metabolizadoras de xenobióticos existentes na mucosa nasal podem afetar o perfil farmacocinético e farmacodinâmico de fármacos aplicados por via nasal. Nesse contexto, embora o metabolismo de primeira passagem nasal seja geralmente mais fraco que o hepático e intestinal, ele não pode ser ignorado (SARKAR et al., 1992).

3.5 FARMACOCINÉTICA DE FÁRMACOS VIA INTRANASAL

As propriedades físico-químicas de um fármaco são essenciais e determinantes pela capacidade de atravessar a mucosa nasal de maneira eficiente a proporcionar uma biodisponibilidade adequada para alcançar os efeitos sistêmicos desejados, em termos de início de ação e intensidade (GRASSIN-DELYLE et al., 2012) e propriedades como a solubilidade, o peso molecular, pKa, lipofilicidade e estabilidade são capazes de influenciar a absorção nasal (PIRES et al., 2009).

Fármacos lipofílicos são bem absorvidas pela cavidade nasal com perfis farmacocinéticos parecidos em administração pela via intravenosa e biodisponibilidade nasal praticamente total, como por exemplo o fentanil (ZEPPESELLA, 2000). São absorvidos rápida e eficientemente através da membrana nasal por meio de mecanismos transcelulares, mas isso

ocorre para compostos lipofílicos que apresentam um peso molecular inferior a 1 kDa. Já a extensão da absorção nasal de drogas lipofílicas maiores que 1 kDa é significativamente reduzida (McMARTIN et al., 1987).

A passagem através das biomembranas também é afetada pela quantidade de fármaco existente como espécie não carregada. Isso depende do pKa do fármaco e do pH do local de absorção, que fica entre 5,0-6,5 na mucosa nasal humana (WAHINGTON et al., 2000). A fração não ionizada de um fármaco é mais permeável do que a ionizada. Para a mucosa nasal, foram realizados estudos avaliando o efeito da lipofilicidade e do pH na absorção de fármacos como a metoclopramida por exemplo e demonstrou que a absorção nasal de eletrólitos fracos depende do seu grau de ionização e a maior absorção ocorre para as espécies não ionizadas (ZAKI et al., 2006).

Antes da absorção nasal, o fármaco deve ser dissolvido nos fluidos aquosos da cavidade nasal. É fundamental que a solubilidade aquosa do fármaco permita contato suficiente com a mucosa nasal e posterior absorção (ZAKI et al., 2006). Porém, o perfil de absorção não é influenciado somente pela solubilidade do fármaco, mas também pela natureza das preparações farmacêuticas, que devem liberar o fármaco em doses terapêuticas. Em razão do pequeno tamanho da cavidade nasal, o volume permitido de solução do medicamento é baixo para administração intranasal do fármaco (CONSTANTINO et al., 2007). Assim, fármacos pouco solúveis em água e/ou que requerem altas doses podem constituir um problema. Isso pode ser alcançado aumentando a solubilidade aquosa do fármaco (ARORA et al., 2002; CONSTANTINO et al., 2007; KAO et al., 2000).

Desta maneira, os aspectos incomuns da farmacocinética de fármacos administrados por via intranasal são devido a causas fisiológicas e propriedades físico-químicas das moléculas, que levam a variações na absorção. Pode ser interessante modular esses fenômenos e melhorar a biodisponibilidade de certos princípios, tanto em quantidade de princípio ativo absorvido quanto em velocidade com que atinge a circulação sistêmica. Alguns métodos podem ser utilizados para este fim, como ajuste de formulação farmacêutica, modulação de fenômenos de eliminação (GRASSIN-DELYLE et al., 2012), estudos de estabilidade biológica, química e física de fármacos são uma questão de grande importância e diversas estratégias podem ser seguidas, principalmente por meio do uso de pró-drogas e inibidores enzimáticos. (PIRES et al., 2009).

3.6 OPIOIDES

A principal indicação desta classe farmacológica é para tratar e/ou prevenir a dor aguda ou crônica causada por cirurgia, trauma ou câncer. Em pacientes humanos com câncer, a dor pode ser crônica e, em 50% a 89% dos casos, um componente agudo conhecido como dor irruptiva. Estes episódios algícos são imprevisíveis em cerca de 50% dos casos e caracteriza-se por um início rápido em menos de 3 minutos, uma duração média de 30 minutos de intensidade de grave a insuportável (HAUGEN et al., 2010). Os analgésicos utilizados para o tratamento desses episódios devem ter um início de ação rápido e duração de ação que coincidem com o tempo do episódio. Micieli et al., (2017) relataram o uso de fentanil pela via intranasal em canino com diagnóstico de cauda equina com surtos de dor aguda não responsiva a anti-inflamatório não esteroidal, rejeitando qualquer tipo de aproximação, onde a conduta acima foi aplicada com êxito para futura estabilização do quadro de dor.

Desta maneira, o fármaco correto deve ser escolhido em função da formulação farmacêutica e da via de administração (McCARBERG et al., 2007). A administração IN é interessante devido ao seu curto início de ação. Vários analgésicos podem ser administrados desta forma sendo que uma gama de opoides têm características físico-químicas uniformes em termos de PM e pKa. O PM (entre 285 e 425 Da) é compatível com absorção IN, porém a lipofilicidade varia bastante; a morfina é a menos lipofílica e o fentanil mais lipofílico (GRASSIN-DELYLE et al., 2012).

3.7 AGENTES SEDATIVOS

O midazolam IN foi clinicamente testado para possíveis aplicações, incluindo o período pré-operatório como sedativo ou em associação em diversos procedimentos cirúrgicos e odontológicos ou tratamentos médicos, tanto em adultos quanto em crianças, outra indicação seria para o tratamento do transtorno do pânico (SCHWEIZER et al., 1992; BJORKMAN et al., 1997; KOGAN et al., 2002). No entanto, foi relatado irritação nasal grave associada ao fármaco via IN, o que pode ser considerado uma desvantagem, principalmente em crianças (KOGAN et al., 2002). Já a farmacocinética e farmacodinâmica foram mais desejáveis em comparação com as vias oral e retal, com o midazolam IN exibindo cerca de 50 a 80% de biodisponibilidade absoluta com início muito rápido, 5 minutos (COSTANTINO et al., 2007)

Outro fármaco explorado foi a cetamina IN, que tem uma resposta farmacocinética e farmacodinâmica igual ou melhor às vias oral ou retal. Em crianças anestesiadas o rápido início de ação foi semelhante à dosagem IV, porém com variabilidade maior (WEBER et al., 2003, 2004). A biodisponibilidade absoluta da cetamina IN foi de cerca de 50% com uma concentração plasmática máxima (C_{max}) alcançada em torno de 20 minutos, já por via retal teve metade da biodisponibilidade absoluta que a via IN e o dobro do tempo para atingir uma C_{max} equivalente (MALINOVSKY et al., 1996). Outra aplicação potencial da cetamina IN é o controle da dor irruptiva para pacientes com dor crônica (CARR et al., 2004). Os opioides IN também foram explorados para obter sedação, entre eles o sulfentanil e congêneres de morfina (COSTANTINO et al., 2007).

3.7 SEDOANALGESIA

3.7.1 Dexmedetomidina

Os agonistas alfa-2-adrenérgicos são amplamente utilizados na medicina veterinária, sendo que a dexmedetomidina desempenha papel primário na prática veterinária de pequenos animais (DI CESARE et al., 2019). Embora os agonistas alfa-2-adrenérgicos sejam potentes agentes sedativos disponíveis para uso em várias espécies animais, esses agentes podem causar importantes alterações cardiovasculares (CARDOSO et al., 2014).

Esses compostos ativam receptores α -2 pré-sinápticos no sistema nervoso central, produzindo efeitos inibitórios na liberação de adrenalina e estimulação de receptores α -2 pós-sinápticos acoplados à proteína G, resultando em vasoconstrição, analgesia e outros efeitos (DI CESARE et al., 2019). Além disso, os agonistas de adrenoceptores alfa-2 podem ter seus efeitos clínicos revertidos de maneira efetiva com antagonistas do seu receptor como o atipamezole, (GRANHOLM et al., 2007; CANFRÁN et al., 2016).

A dexmedetomidina foi originalmente desenvolvido como um medicamento sedativo e analgésico para uso em terapia intensiva em humanos (YUEN et al., 2007), é o agonista α -2-adrenérgico mais seletivo, e é comumente utilizado em pequenos animais pelo seu efeito sedativo, analgésico e relaxamento muscular. Por outro lado, este fármaco causa alterações cardiovasculares relacionadas à dose, como vasoconstrição periférica transitória, bradicardia e redução do débito cardíaco (GIOENI et al., 2020). A dexmedetomidina é utilizada principalmente em cães e gatos, mas também em outras espécies (RANKIN, 2017) e tem uma

razão de afinidade de 1620:1 para o receptor $\alpha_2:\alpha_1$, em humanos, proporciona sedação em baixas doses sem observar os efeitos cardiovasculares causados pela ativação dos receptores vasculares (HERBERT et al. 2007).

Este fármaco também permite uma redução na dose de agentes de indução necessária para anestesia geral e é aprovado para uso em pacientes caninos por via de administração intravenosa (IV) e intramuscular (IM) como sedativo/analgésico ou como pré-anestésico, bem como para uso em formulação de gel via administração bucal para tratar e ou prevenir a aversão a ruídos sonoros (DI CESARE et al., 2019).

Estudos farmacocinéticos mostraram que o tamanho corporal e a função hepática têm uma influência significativa no perfil farmacocinético da Dexmedetomidina, a albumina plasmática e o débito cardíaco têm impacto no volume aparente de distribuição e depuração. Ao contrário de medicamentos sedativos, como propofol e benzodiazepínicos, a dexmedetomidina não atua nos receptores do ácido gama-aminobutírico (GABA). Induz sedação através da ativação de receptores α_2 no locus coeruleus e induz um estado que imita o sono natural. Enquanto sedado, a respiração é minimamente afetada e os pacientes permanecem despertáveis (WEERINK et al., 2017).

Em humanos, a biodisponibilidade da dexmedetomidina após a administração IN pode atingir 65%; na mesma dosagem, a dexmedetomidina IN apresenta menores concentrações plasmáticas máximas em relação a via IV e o início da sedação ocorre após 25 a 30 minutos e os efeitos duram 55 a 100 minutos, com menos efeito nos sistemas respiratório e circulatório em comparação com um bolus IV. Tais características tornam a dexmedetomidina por meio da via IN adequado para sedação clínica em humanos (LIROLA et al., 2011; HAN et al., 2014).

Em crianças pequenas com doença cardíaca congênita, este fármaco administrado pela via IN na faixa de 0,0025–0,003 mg.kg demonstrou fornecer sedação eficaz sem concomitante hipotensão, hipoperfusão ou diminuição da contratilidade detectada no ecocardiograma (MILLER et al., 2016). Em cães saudáveis, a diminuição na frequência cardíaca foi menos marcada após 0,02 mg.kg IN em comparação com a mesma dose administrada por via IM por pelo menos 45 min após a administração, enquanto pressão arterial média foi mantida dentro da faixa normal (MICIELI et al., 2017).

O efeito da dexmedetomidina IN forneceu sedação semelhante ao IM em cães, com menor impacto na função cardiovascular. Isto poderia ser explicado pelos diferentes perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos associados com esta via de administração

(SANTANGELO et al., 2019). A administração IN de 0,02 mg.kg de dexmedetomidina produz sedação mais profunda e menos bradicardia em comparação com a injeção IM, portanto, pode ser considerada uma alternativa eficaz e fácil às convencionais vias de administração de Dexmedetomidina para sedação em cães saudáveis (MICIELI et al., 2017).

A utilidade da dexmedetomidina no cenário perioperatório continua a se expandir. Seus efeitos sedativos, ansiolíticos, analgésicos e hemodinâmicos o tornaram um adjuvante útil à anestesia e sedação (YUEN et al., 2007). Ainda assim mais pesquisas são necessárias para investigar a viabilidade clínica de diferentes indicações off-label promissoras, como uso na população pediátrica e geriátrica, administração intranasal de dexmedetomidina, seu uso como adjuvante para prolongar bloqueios nervosos periféricos ou espinhais e o potencial da dexmedetomidina para reduzir o consumo de opioides (WEERINK et al., 2017).

3.7.2 Metadona

Em Medicina Veterinária, os agonistas do receptor α -2 são geralmente combinados com opioides, como a metadona por exemplo, para potencializar seu efeito analgésico e sedativo por meio de um efeito sinérgico, sem alterações nas variáveis cardiorrespiratórias (MONTEIRO et al., 2008). Na verdade, o sinergismo entre os agonistas do receptor α -2 e opioides é bem conhecido pelo fato de usarem a mesma transdução de sinal, a ativação da proteína G, e têm uma sobreposição parcial do receptor central (MURREL e HELLEBREKERS, 2005).

O opioide metadona, sintetizado em 1938, foi denominado Dolophine na época e utilizado por soldados alemães durante o período da guerra para controle da dor como substituta da morfina, cujos estoques estavam baixos e em queda, mas com pouca aceitação devido a efeitos adversos, porém atualmente o reconhecimento de características farmacológicas especiais juntamente ao custo baixo tem proporcionado o crescimento do seu uso (NETO et al., 2015).

A metadona, um fármaco básico lipossolúvel com pKa de 9,2 e administrado como mistura racêmica de dois enantiômeros: R-metadona e S-metadona (NETO et al., 2015), é um opioide agonista total sintético que apresenta potência analgésica e características farmacocinéticas semelhantes às da morfina e tem seus efeitos analgésicos resultantes pela sua ação em receptores opioides μ (MONTEIRO et al., 2008). É uma substância lipofílica, que se distribui amplamente pelos tecidos e se liga extensamente as proteínas plasmáticas, pode chegar

a 86%, predominantemente a alfa glicoproteína ácida. Seu metabolismo é hepático e sua excreção é renal (NETO et al., 2015).

Também tem atividade antagônica sobre os receptores N-metil-d-aspartato (NMDA), o que pode adicionar outra dimensão à analgesia deste fármaco e auxiliar na prevenção do desenvolvimento de tolerância ao opioide (WAGNER, 2002), e reduzir a hiperalgesia induzida por altas doses de opioides (HIO) devido ao receptor NMDA e o sistema glutamérgico central têm papel central no desenvolvimentos da HIO, assim como tolerância e sensibilização (NETO et al., 2015), além de efeitos inibitórios na recaptção de noradrenalina e serotonina. Foi relatado que a administração de metadona produz um efeito analgésico potente em cães, juntamente com sedação e efeitos cardiorrespiratórios dependentes da dose (GIOENI et al., 2020). Além de ser tão efetivo como a morfina, porém com menos efeitos adversos como a náusea, vômito e disforia (DI CESARE et al., 2019).

Em humanos a metadona é administrada preferencialmente por via oral, da mesma maneira que os demais opioides, mas outras possibilidades de via são possíveis, como: a via venosa, muscular, subcutânea, retal, sublingual, espinhal, peridural e a nasal (NETO et al., 2015). Na medicina humana, existem vários relatos de eficácia da metadona no tratamento da dor resistente a outros opioides como morfina e hidromorfona, além de ter alta capacidade de biodisponibilidade oral e uma meia vida terminal longa em comparação com muitos outros opioides (DALE et al. 2002, 2004). Em cães, no entanto, a biodisponibilidade oral é baixa e as meias-vidas terminais variam de 1,75 a 4 horas após administração endovenosa (IV) e 2 a 12 horas após a administração subcutânea (SC) (KUKANICH & BORUM, 2008; INGVAST-LARSSON et al., 2010).

A administração nasal é uma via alternativa que pode atingir rápido início de efeito dos opioides. Estudos farmacocinéticos com vários opioides mostraram biodisponibilidades de 50% a 70%, que geralmente são maiores do que para as vias oral ou retal. As concentrações séricas máximas foram alcançadas 10 a 50 minutos após a administração. Estudos em pacientes humanos com opioides pós-operatórios via intranasal demonstraram tempos médios de início do alívio da dor de 12 a 16 minutos (DALE, HJORTKJÆR et al., 2002). O uso de fentanil nasal em pacientes com dor oncológica também foi relatado (ZEPPESELLA, 2000). A eliminação lenta e duração longa do efeito da metadona, permite uma dosagem relativamente infrequente, e essas características tornam o fármaco um candidato atraente para administração nasal em pacientes selecionados (DALE et al., 2002).

Quando administrada isoladamente, a metadona causa sedação dependente da dose e diminuição da frequência cardíaca (fC) (MENEGETI et al. 2014), efeito este, que foi atribuído a um aumento mediado centralmente no tônus vagal (STANLEY et al. 1980; PUIGHIBET et al 2015). Em cães, a administração intravenosa (IV) de metadona em doses aumentadas de maneira progressiva causou diminuição da frequência cardíaca (FC), do débito cardíaco e da pressão arterial com resistência vascular sistêmica aumentada (STANLEY et al, 1980), porém com pouco significado clínico. Também foi demonstrado que metadona não induz vômito.

A metadona é considerada um analgésico opioide singular devido as suas características farmacológicas, sendo menos suscetível a tolerância, previne hiperalgesia e tem uma ação melhor em teoria sobre a dor neuropática, seu uso deve ser realizado com bom julgamento clínico e com base nas propriedades farmacológicas (NETO et al., 2015). Foi concluído que a metadona intranasal em humanos exibe rápida captação e início do efeito, uma longa duração de efeito, e uma alta biodisponibilidade semelhante àquela da formulação oral. Nenhum metabolismo pré-sistêmico significativo foi visto. A administração nasal pode ser uma via vantajosa de aplicação de metadona (DALE et al., 2002).

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 ANIMAIS

Um total de 20 cães machos adultos não castrados com idade entre 1 e 6 anos, com peso corporal entre 2,5 e 25 kg, foram selecionados e distribuídos aleatoriamente em dois grupos, 10 em cada, e foram submetidos aos protocolos farmacológicos de sedoanalgesia instituídos, avaliações programadas e cirurgia de orquiectomia.

Antes de serem incluídos no estudo os cães passaram por consulta médica e se encaixaram dentro das seguintes condições: machos sem raça definida (SRD) ou de diferentes raças encaminhados para procedimento eletivo de orquiectomia (castração) e que não apresentassem alguma condição patológica em exames laboratoriais como hemograma, proteínas plasmáticas totais e dosagem sérica de glicose, alanina aminotransfera (ALT), fosfatase alcalina (FA), ureia e creatinina, exames clínicos e de imagem (caso necessário) e assim categorizados como ASA I (de preferência) ou ASA II conforme classificação da associação americana de anestesiologia (FANTONI – 2010).

Os animais foram internados 6 horas antes da realização dos procedimentos cirúrgicos e avaliações para que se adaptassem ao ambiente de realização da pesquisa e também à equipe de trabalho, desta maneira alojados em baias individuais em ambiente com temperatura controlada. Os mesmos já se encontravam em jejum prévio hídrico de 6 horas e alimentar de 12 horas.

Para a realização do presente estudo, este foi submetido e aprovado pela comissão de ética do uso de animais da UFSC (CEUA-UFSC) protocolo 8367221121 (ANEXO A), os pacientes selecionados foram oriundos da rotina clínico cirúrgica da clínica veterinária da Universidade Unisul Florianópolis Ilha. Os tutores/órgãos foram informados sobre todas as etapas do estudo e consentiram com a participação de seus animais neste estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO B).

4.2 PROTOCOLO EXPERIMENTAL

4.2.1 Grupos experimentais

O estudo clínico foi delineado prospectivo randomizado cego. Assim, os animais foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos contendo 10 animais cada de acordo com a via de aplicação dos protocolos: Grupo DEX MET IM Dexmedetomidina 10 µg.kg e Metadona 0,3 mg.kg por via intramuscular; e Grupo DEX MET IN Dexmedetomidina 10 µg.kg e Metadona 0,3 mg.kg via intranasal, em ambas as vias, os fármacos foram misturados na mesma seringa.

4.2.2 Protocolo anestésico, cirúrgico e avaliações pré e trans anestésicas

As aplicações dos protocolos instituídos foram realizadas da seguinte maneira: no grupo DEX MET IM os volumes calculados para o peso de cada paciente foram misturados em uma única seringa e aplicado por via intramuscular no membro pélvico, no grupo DEX MET IN, os volumes calculados para o peso de cada paciente foram misturados em uma única seringa e diluídos em 0,1 ml de solução fisiológica e aplicado por via intranasal em uma única narina com auxílio do dispositivo atomizador de mucosa intranasal MAD 300 (Teleflex, INC), conectado a uma seringa de 3 ml luerlock. Durante a aplicação IN a cabeça do cão foi posicionada para cima aproximadamente em um ângulo de 30 graus e mantida nesta posição durante 30 segundos, os animais deste grupo foram avaliados quanto a tolerabilidade da aplicação destes fármacos pela via IN, que consistiu em anotar reações adversas positivas ou negativas como espirrar, tossir, balançar a cabeça, bufar e lambear, assim como o tempo de duração destes efeitos.

A pontuação de sedação foi avaliada e registrada a cada 5 minutos durante 30 minutos por um anestesista experiente que não estava presente durante a administração do fármaco e não sabia qual a via utilizada. O grau de sedação foi avaliado com uma escala de classificação numérica variando de 0 (falta de sedação) a 15 (sedação máxima) (GURNEY et al., 2009) (ANEXO C). O pico de tempo de sedação corresponde ao tempo da pontuação máxima de sedação para cada cão no período avaliado. Essa escala de sedação compreende da avaliação de postura espontânea, reflexo palpebral, posição do globo ocular, resposta ao som, resistência ao decúbito lateral e aparência geral do animal.

As seguintes variáveis fisiológicas foram monitoradas continuamente durante todo o procedimento: frequência respiratória (fR) obtido por observação direta de movimentos

torácicos; frequência cardíaca (fC), obtido a partir registro de eletrocardiografia em uma derivação contínua II; saturação de oxigênio de hemoglobina (SpO₂) e pressão arterial sistólica não invasiva (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e pressão arterial média (PAM) usando monitor multiparamétrico (Umecl2 Vet ; Mindray®). Todos os dados [fC, fR, SpO₂, PAS, PAD, PAM e pontuação de sedação (SS)] foram coletados sequencialmente imediatamente antes (linha de base ¼ T0) e em 5 (T5), 10 (T10), 15 (T15), 20 (T20), 25 (T25), 30 (T30) minutos após administração dos fármacos.

Após o período de observação e quando suficientemente sedados os animais foram submetidos a acesso venoso em membro torácico na veia cefálica para infusão de fármacos e fluidoterapia, os animais ainda receberam solução de ringer lactato de modo a totalizar taxa de infusão de 5 ml.kg.h durante todo o procedimento anestésico, e tricotomia na região onde foi realizado o procedimento cirúrgico de orquiectomia, utilizando a técnica pré-escrotal aberta (HEADLAND – 2008) e receberia antibiótico profilático amoxicilina 20 mg.kg pela via subcutânea.

Desta maneira, os animais foram encaminhados a sala de cirurgia e a anestesia foi induzida com propofol endovenoso administrado ao efeito até que fossem observados perda de reflexos protetores e relaxamento muscular suficientes para intubação orotraqueal com tubo de tamanho adequado, e registrou-se a dose total de propofol necessária para indução anestésica para a comparação das doses necessárias para a indução anestésica entre os grupos.

Após intubação endotraqueal os animais foram conectados a um sistema de reinalação de gases e a manutenção da anestesia foi realizado com o anestésico inalatório isoflurano em 100% de oxigênio aliado a infusão contínua de remifentanil 10 µg.kg.h endovenoso, um opioide agonista do receptor µ puro de ação ultracurta (MONTEIRO e TEIXEIRA-NETO, 2010; MONTEIRO, 2010), utilizando bomba de infusão de seringa (digiPump SR31x, Digicare®), para que o protocolo de manutenção anestésica não influenciasse as avaliações pós-operatórias, os cães foram mantidos em respiração espontânea.

Durante a anestesia, as mesmas variáveis avaliadas durante a sedação foram monitoradas e registradas a cada 5 minutos, incluindo as avaliações de temperatura esofágica (t) e capnografia (EtCO₂). As cirurgias foram realizadas utilizando sempre o mesmo protocolo. O procedimento anestésico foi padronizado da seguinte forma: o oxigênio foi fornecido a 50 ml.kg.min e o vaporizador calibrado (HB®) definido para 1% de isoflurano. Além disso, foram avaliados relaxamento muscular, posição de globo ocular e reflexo palpebral para avaliação de

plano anestésico. Durante a cirurgia, bolus de propofol (0,2 a 0,5 mg.kg) seriam administrados se o plano anestésico fosse considerado inadequado com base na posição dos olhos, tonus de mandíbula e resposta a estímulos nocivos.

Caso necessário, o isoflurano também seria ajustado de modo a manter plano anestésico cirúrgico, caracterizado por ausência de movimentação espontânea, rotação de globo ocular, ausência de tônus mandibular, ausência ou diminuição de reflexo palpebral e estabilidade de parâmetros cardiorrespiratórios. Caso fosse observada superficialização do plano anestésico, caracterizada por aumento de fC, fR e PAS, movimentação espontânea, centralização de globo ocular com reflexo palpebral presente e/ou tônus mandibular, realizaria-se o incremento de 0,5% de isoflurano para atingir o plano anestésico cirúrgico novamente. No caso de aumento da profundidade anestésica, caracterizada por diminuição de fC, fR e PAS, e globo ocular centralizado com ausência de reflexo palpebral e/ou do tônus mandibular, realizaria-se redução de 0,5% de isoflurano.

Ao final do procedimento a infusão contínua de remifentanil e o isoflurano foram interrompidos de forma abrupta, o curativo cirúrgico era confeccionado neste momento e logo em seguida o cão era posicionado em decúbito lateral. Quando respirando de forma espontânea com todos os parâmetros fisiológicos dentro da normalidade, o paciente era desconectado do sistema de reinalação de gases e aparelho de anestesia e assim que apresentasse os reflexos protetores e deglutição o animal seria extubado.

4.2.3 Avaliações pós operatórias

A partir deste momento tiveram início as avaliações por observador cego para a alocação do grupo e treinado no uso da Escala Composta de Medida de Dor de Glasgow (ECMDG) (ANEXO D) baseada em sinais comportamentais que avaliam a dor e pontuação máxima de 24 para cães com mobilidade e 20 pontos caso animais não se movessem. Cada cão foi avaliado a cada 30 minutos: 30 minutos (T30), 1 hora (T1), 1 hora e 30 minutos (T1,5), 2 horas (T2), 2 horas e 30 minutos (T2,5), 3 horas (T3), 3 horas e 30 minutos (T3,5) e 4 horas (T4) pelo mesmo observador durante todo o período de observação, totalizando 4 horas. A analgesia de resgate com metadona 0,2 mg.kg IM seria fornecida se os cães mostrassem sinais de desconforto de acordo com as pontuações de dor. Este ponto será instituído acima de 6/24 da escala (ECMDG). Ao término das avaliações os pacientes receberam anti-inflamatório não esteroide meloxicam 0,2 mg.kg SC, e analgésico cloridrato de tramadol 4 mg.kg SC e recebiam alta somente quando

em perfeitas condições de saúde e bem-estar aos seus tutores com todas as devidas instruções de pós-operatório. Qualquer alteração do paciente no período pós-operatório era recomendado retorno do paciente para reavaliação.

4.2.4 Análise Estatística

Todos os dados foram avaliados quanto a normalidade e homogeneidade pelo teste Shapiro-Wilk (SW). Dados paramétricos foram submetidos à análise de variância (ANOVA) e comparação estatística pelo teste de Tukey na monitoração da sedação, no transoperatório e para indução anestésica.

Dados que não obedeceram a distribuição normal (dados não-paramétricos) foram submetidos aos testes de Kruskal-Wallis (KW) entre grupos na monitoração da sedação e monitoração no transoperatório e teste de Friedman entre os tempos na monitoração da sedação e no transoperatório.

Para as comparações de Escores de dor (Escala de Glasgow no pós-operatório) foi realizado teste de Kruskal-Wallis (KW) entre os grupos e teste de Friedman entre os tempos.

Para todas as comparações foi utilizado nível de significância de 5%.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os animais presentes neste estudo foram considerados hígidos, ASA 1, com base no exame físico e nos exames laboratoriais realizados em cada paciente. A média de peso corporal dos animais foi de $14,6 \pm 8,90$ e $13,98 \pm 7,37$ kg para os grupos DEX MET IM e DEX MET IN, respectivamente, e na comparação estatística pelo teste t não houve diferença significativa entre grupos ($p=0,86$). A média de idade dos animais foi de $3,75 \pm 2,63$ e $2,10 \pm 1,22$ anos para os grupos DEX MET IM e DEX MET IN, respectivamente, e na comparação estatística pelo teste t não houve diferença significativa entre grupos ($p=0,089$).

Todos os animais foram submetidos à cirurgia de orquiectomia eletiva como modelo de dor aguda (visceral e somática) para avaliação dos tratamentos analgésicos, pois é um procedimento comum em cães e gatos e é utilizado, assim como a ovariectomia, como modelo experimental para vários estudos que avaliam a dor clínica nesta espécie (QUARTERONE, 2014). O procedimento escolhido para o experimento foi um método eficiente para avaliação da dor trans e pós-operatória e é amplamente utilizado para este tipo de estudo (ALMEIDA et al., 2010); (KUSHNIR et al., 2017); (KONGARA et al., 2013); (McMILLAN et al., 2012).

Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados pelo mesmo cirurgião experiente que utilizou a mesma técnica cirúrgica, a orquiectomia pré-escrotal aberta (HEADLAND – 2008), para a padronização da manipulação cirúrgica. Os animais do presente estudo foram distribuídos igualmente entre grupos, de maneira aleatória. Optou-se pela não utilização de grupo controle negativo (placebo), por questões éticas relacionadas ao bem-estar animal, o que pode causar limitações na interpretação das comparações entre grupos.

5.1 AVALIAÇÃO PRÉ-ANESTÉSICA

Geralmente a medicação pré-anestésica (MPA) objetiva preparar o paciente para indução anestésica, proporcionando sedação, analgesia e consequentemente potencializar os efeitos dos agentes anestésicos injetáveis e inalatórios, reduzindo a dose dos fármacos de indução e manutenção anestésica (FANTONI; CORTOPASSI, 2010). O efeito da sedação dos tratamentos instituídos e aplicados na MPA foi determinado por meio de escore baseado na escala de sedação adaptada (GURNEY et al., 2009). Os animais foram avaliados quanto a

sedação antes da aplicação de qualquer medicamento (T0) e a cada cinco minutos após a MPA (T5, T10, T15, T20, T25, T30) para que fosse possível avaliar o comportamento basal de cada indivíduo e o efeito dos tratamentos instituídos. Todos os animais apresentaram grau de sedação zero antes da aplicação dos tratamentos. Os animais pré-medicados do grupo DEX MET IM apresentaram escores significativamente maiores de sedação em comparação aos animais do grupo DEX MET IN (TABELA 1).

Tabela 1- Escore de sedação (mediana, valor máximo e mínimo), (T0 a T30) em cães pré medicados com dexmedetomidina e metadona intramuscular (DEX MET IM) (n=10) ou intranasal (DEX MET IN) (n=10) submetidos orquiectomia eletiva.

GRUPOS	0	5	10	15	20	25	30
DEX MET IM	-	6(0-13) ^a	12,5 (9-15) ^a	14 (10-15) ^a	14 (11-15) ^a	14 (12-15) ^a	14 (12-15) ^a
DEX MET IN	-	1 (0-7) ^b	3,5 (1-14) ^b	7 (0-14) ^b	6 (0-14) ^b	7 (1-14) ^b	7,5 (1-14) ^b

FONTE: O autor (2022).

NOTA: Para escore de sedação letras minúsculas na coluna evidenciam diferença estatística entre grupos pelo teste de Kruskal-Wallis ($p < 0,05$).

Os escores de sedação maiores observados no grupo DEX MET IM é semelhante ao encontrado por Gioeni *et al.*, (2020). Porém, o estudo mencionado comparou um protocolo semelhante pela via intramuscular em relação a via transmucosa oral (TMO), dessa maneira observando também efeito sedativo semelhante comparando as vias IN à TMO, já que quando comparados os tempos e as vias no presente estudo e no estudo citado, os graus de sedação foram semelhantes.

Já Micieli *et al.*, (2017) compararam apenas a sedação da dexmedetomidina entre as vias IM e IN utilizando uma dose de 20 ug.kg, ou seja, o dobro da utilizada no presente trabalho, observaram um grau de sedação maior e com início mais rápido pela via nasal, que era a hipótese do presente trabalho, e que não se mostrou verdadeiro nos resultados obtidos. O que parece uma contradição pelo fato de que a metadona, um opioide sintético agonista μ com poder sedativo comprovado em cães (MONTEIRO *et al.*, 2008, 2009) foi o outro fármaco de escolha do nosso protocolo e seu efeito sinérgico juntamente ao sedativo agonista α -2-adrenérgico dexmedetomidina promove um efeito sedativo maior pela via IM, porém isso não ocorreu pela via IN nas doses estipuladas. Isto pode ter relação com a vasoconstrição periférica que ocorre pelo uso da dexmedetomidina e sua interação com receptores α -2B de esfíncteres pré-capilares

no leito vascular periférico, o que ocasionaria redução da absorção periférica de fármacos (DI CESARE et al., 2019; GIOENI et al., 2020).

É válido ressaltar que não foi encontrado na literatura em medicina veterinária a utilização deste fármaco, a metadona, pela via intranasal, sua indicação de uso por esta via está relatada em trabalhos em humanos (DALE et al., 2002; NETO et al., 2015). A dose utilizada no presente estudo foi de 0,3 mg.kg, já que estudos semelhantes utilizaram doses semelhantes (GIOENI et al., 2020). É interessante que futuras pesquisas com a metadona utilizando a via intranasal em cães realizem a análise farmacocinética.

Quanto a avaliação de tolerabilidade após a aplicação do protocolo pela via intranasal (TABELA 2), foram observadas algumas reações adversas nos animais, sendo que nenhum dos animais apresentou espirros, apenas um apresentou tosse e dois animais apresentaram balançar de cabeça, já no estudo que avaliou a tolerabilidade da cetamina IN (VLERICK et al., 2020), quatro cães de um total de sete apresentaram espirros e três apresentaram tosse e um balançar de cabeça, todas essas reações também foram relatados em outros estudos, com a aplicação do canabidiol (POLIDORO et al., 2022), diazepam (MUSULIN et al., 2010) e midazolam (CHARALAMBOUS et al., 2017, 2019) pela via intranasal. Esses sinais foram observados logo após a aplicação do protocolo de pré-medicação, e não perduraram por mais de um minuto.

No presente estudo sete animais apresentaram a reação de bufar e oito reação de lamber, o que também foi relatado no trabalho com cetamina IN (VLERICK et al., 2020) em proporções parecidas com a reação de bufar e maior com a reação de lamber, porém também foram reações curtas que não perduraram por mais de um minuto. Foi ainda observado que dois animais apresentaram salivação durante dez minutos e dois minutos e um animal apresentou engasgos pelo período de um minuto. As reações observadas podem ser causadas por uma leve irritação local no momento da aplicação, em humanos foi relatado sensação de queimação após a aplicação de metadona que perdurou por três a cinco minutos (DALE *et al.*, 2002). A administração IN se mostrou de fácil execução e bem tolerada pelos cães, os efeitos adversos relatados foram leves e de curta duração associados à via de administração, sendo esta, bem tolerada pelos cães do estudo. Optou-se pela realização da aplicação em apenas uma narina, justamente pelas reações apresentadas, porém a utilização de metade do volume em cada narina talvez resultasse em melhor aproveitamento da via.

Tabela 2. Reações adversas após aplicação intranasal de 10 ug.kg de dexmedetomidina e 0,3 mg.kg de metadona em cães submetidos à orquiectomia eletiva (n=10).

CÃO	ESPIRRO	TOSSE	BALANÇAR CABEÇA	BUFAR	LAMBER	DURAÇÃO
1	-	-	+	+	+	< 1 min
2	-	+	-	+	+	< 1 min
3	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	+	+	< 1 min
5	-	-	-	+	+	< 1 min
6	-	-	-	-	+	< 1 min
7	-	-	+	+	+	< 1 min
8	-	-	-	-	+	< 30 seg
9	-	-	-	+	+	< 1 min
10	-	-	-	+	-	< 1 min

Fonte: O autor (2022).

Com relação à dose de propofol necessária para indução anestésica, observou-se que essa foi significativamente maior no grupo DEX MET IN em comparação ao grupo DEX MET IM ($p < 0,05$) (TABELA 3).

Tabela 3. Dose de propofol (mg.kg IV) para indução anestésica (média \pm desvio padrão) em cães pré-medicados com dexmedetomidina e metadona intramuscular (DEX MET IM) (n=10) ou Intranasal (DEX MET IN) (n=10) em cães submetidos à orquiectomia eletiva.

GRUPOS	DOSE DE PROPOFOL PARA INDUÇÃO
DEX MET IM	2,13 \pm 0,79 ^a
DEX MET IN	3,64 \pm 1,27 ^b

Fonte: O autor (2022).

NOTA: Para dose de indução de propofol letras minúsculas na coluna evidenciam diferença estatística entre grupos pelo teste de tukey ($p < 0,05$).

Esses resultados indicam o menor poder sedativo da via intranasal em relação a via intramuscular para essa associação farmacológica de sedonalgesia nas doses estipuladas. Gioeni *et al.*, (2020) comparou doses de indução de propofol (mg.kg) com dexmedetomidina associada a metadona pela via intramuscular (1,60 \pm 0,80) e a via transmucosa oral (2,90 \pm 0,80) e obteve

resultados semelhantes ao do presente trabalho com doses de indução um pouco menores em ambos os grupos se compararmos as vias intramuscular entre si e a via intranasal com a via transmucosa oral (TMO), demonstrando um poder sedativo semelhante para o protocolo de MPA entre as vias IN e TMO. É válido ressaltar que o trabalho citado utilizou dose maior de metadona (0,4 mg.kg) em relação ao presente estudo (0,3 mg.kg).

Na avaliação da pressão arterial (PAS), (PAM) e (PAD) no período de avaliação da sedação/pré-operatório (TABELA 4), não foram evidenciadas diferenças entre os grupos e entre os tempos.

Tabela 4. Pressão arterial sistólica (PAS) (média \pm desvio padrão), pressão arterial média (PAM) (média \pm desvio padrão) e pressão arterial diastólica (PAD) (média \pm desvio padrão) em (T0 a T30) em cães pré-medicados com dexmedetomidina e metadona intramuscular (DEX MET IM) (n=10) ou Intranasal (DEX MET IN) (n=10) submetidos à orquiectomia eletiva.

GRUPOS	PA	0	5	10	15	20	25	30
DEX MET IM	PAS	151,5 \pm 15,40	153,2 \pm 18,81	147 \pm 26,77	151,4 \pm 18,56	152,4 \pm 16,54	146,7 \pm 16,86	141,4 \pm 25,54
	PAM	129,9 \pm 12,44	127,7 \pm 19,90	125,1 \pm 24,49	127,9 \pm 16,07	124,8 \pm 18,73	123 \pm 15,43	108,9 \pm 18,75
	PAD	115,1 \pm 14,60	112,4 \pm 15,24	101,6 \pm 27,59	108,2 \pm 23,39	110,2 \pm 19,20	108,5 \pm 17,57	92,7 \pm 20,87
DEX MET IN	PAS	147 \pm 12,34	158,4 \pm 20,58	157,5 \pm 32,54	150,4 \pm 27,88	145,3 \pm 32,65	139,8 \pm 25,99	135,1 \pm 23,43
	PAM	118,7 \pm 16,90	132,4 \pm 23,00	125,4 \pm 24,35	122,2 \pm 33,19	118,4 \pm 34,28	109,9 \pm 31,04	107,9 \pm 25,64
	PAD	99,3 \pm 14,67	121,2 \pm 14,67	113,6 \pm 24,37	109,5 \pm 23,70	103,5 \pm 35,70	95,8 \pm 32,90	98,7 \pm 36,95

Fonte: O autor (2022)

Em relação a Frequência Cardíaca (fC) (Tabela 5) houve diferença significativa entre os grupos com frequências mais altas no grupo IN em relação ao IM o que pode estar relacionado com a possibilidade de uma passagem direta da dexmedetomidina para o SNC com limitada distribuição sistêmica do fármaco e menores efeitos periféricos α -2-adrenérgicos para o grupo DEX MET IN (MICIELI et al., 2017). Também na comparação entre tempos houve redução significativa da fC em T10 até T30 em relação a T5 e T0 (basal) no grupo DEX MET IN, enquanto houve também redução em todos os tempos em relação a T0 (basal) no grupo DEX MET IM, já que um dos efeitos comuns é a bradicardia induzida pela dexmedetomidina comumente relatada após aplicações intravenosas (KUUSELA et al., 2001), intramuscular (GRANHOLM et al., 2007) e TMO (DENT et al., 2019; GIOENI et al., 2020).

Tabela 5. Frequência cardíaca (média \pm desvio padrão) em (T0 a T30) em cães pré-medicados com dexmedetomidina e metadona intramuscular (DEX MET IM) (n=10) ou intranasal (DEX MET IN) (n=10) submetidos à orquiectomia eletiva.

GRUPOS	0	5	10	15	20	25	30
DEX MET IM	111,2 \pm 29,40 ^{aA}	54,6 \pm 22,51 ^{aB}	49,4 \pm 16,07 ^{aB}	47,9 \pm 13,01 ^{aB}	53 \pm 19,39 ^{aB}	57,1 \pm 21,34 ^{aB}	46,8 \pm 13,48 ^{aB}
DEX MET IN	114,4 \pm 26,27 ^{aA}	91,8 \pm 32,15 ^{bA}	68,1 \pm 15,24 ^{bB}	63,8 \pm 10,32 ^{bB}	62,5 \pm 21,19 ^{aB}	58,5 \pm 20,81 ^{aB}	64,7 \pm 19,79 ^{bB}

Fonte: O autor (2022)

NOTA: Para frequência cardíaca letras minúsculas na coluna evidenciam diferença estatística entre grupos pelo teste de Kruskal-Wallis. Letras maiúsculas na linha evidenciam diferença estatística entre tempos pelo teste Friedman ($p < 0,05$).

Quanto à fR, foi evidenciado diferença significativa entre os grupos, com fRs maiores em DEX MET IN (TABELA 6). Dexmedetomidina e metadona, administrados via IN e IM, pode ter influenciado a fR. Os dados obtidos no presente estudo corroboram os achados relatados na literatura em que há redução na fR após a administração de injeção intramuscular simultânea de dexmedetomidina e metadona. De fato, a combinação desses dois fármacos pode aumentar o efeito depressor respiratório total de cada fármaco isolado (NISHIMURA et al., 2018).

Além disso, no Grupo DEX MET IM, fR caiu para valores mais baixos mais rapidamente e permaneceu menor do que no grupo DEX MET IN durante todo o período de observação. Esse resultado precisa ser interpretado relacionando-os aos escores de sedação. Em geral, os cães pré-medicados por injeção intramuscular foram mais sedados do que os cães recebendo administração IN. Cães que apresentam um nível de sedação mais leve são provavelmente mais propensos também a ser influenciados por estímulos externos que, especialmente no ambiente clínico, podem causar um aumento em fR (BRAGG et al., 2015).

É válido ressaltar que no grupo DEX MET IN, os pacientes apresentaram diminuição mais lenta e gradual da fR em relação ao grupo DEX MET IM. O que pode ser explicado devido ao comportamento do perfil farmacocinético da via IN para essa associação farmacológica apresentando absorção mais lenta e biodisponibilidade mais baixa em comparação com a via intramuscular, similar ao ocorrido pela via transmucosa oral (GIOENI et al., 2020).

Tabela 6. Frequência respiratória (média \pm desvio padrão) em (T0 a T30) em cães pré-medicados com dexmedetomidina e metadona intramuscular (DEX MET IM) (n=10) ou intranasal (DEX MET IN) (n=10) submetidos à orquiectomia eletiva.

GRUPOS	0	5	10	15	20	25	30
DEX MET IM	58 \pm 53,26 ^a	26,1 \pm 16,60 ^a	22,2 \pm 12,58 ^a	23,6 \pm 14,7 ^a	21,3 \pm 11,13 ^a	14,4 \pm 5,92 ^a	13,7 \pm 6,42 ^a
DEX MET IN	55 \pm 31,62 ^a	48,3 \pm 29,25 ^b	30,1 \pm 6,33 ^b	27,1 \pm 5,50 ^a	26,9 \pm 4,38 ^a	26,4 \pm 8,93 ^b	28,3 \pm 10,64 ^b

Fonte: O autor (2022).

NOTA: Para frequência respiratória letras minúsculas na coluna evidenciam diferença estatística entre grupos pelo teste de Kruskal-Wallis. Letras maiúsculas na linha evidenciam diferença estatística entre tempos pelo teste Friedman ($p < 0,05$).

5.2 AVALIAÇÕES TRANS-ANESTÉSICAS

Com relação as avaliações durante o procedimento cirúrgico, optou-se pela utilização do mesmo protocolo anestésico e analgésico com intuito de interpretar os parâmetros coletados em relação ao protocolo utilizado de sedoanalgesia na MPA pelas diferentes vias. Com relação aos parâmetros fisiológicos, na comparação entre grupos, a frequência cardíaca (fC) foi menor nos animais dos grupos DEX MET IN durante todo o período do procedimento cirúrgico, porém sem diferença estatística (TABELA 7). Na comparação entre tempos em ambos os grupos, não se observou alterações significativas da fC durante o procedimento (TABELA 7). Esses resultados já eram esperados, pois sabe-se que o remifentanil é um opioide potente de ultracurta duração que possui início de ação rápido e efeito estimulador parassimpático, que leva a redução da fC e bradicardia (MONTEIRO, E. R., TEIXEIRA-NETO et al., 2010; MONTEIRO et al., 2010), e que foi utilizado em ambos os grupos como protocolo analgésico trans cirúrgico na mesma dose, sendo o intuito maior do estudo avaliar a analgesia pós-operatória da metadona e comparar as vias.

Em relação a avaliação da pressão arterial (PA), na comparação entre grupos, observou-se PA (PAS, PAM e PAD) maior em DEX MET IM do que em DEX MET IN em praticamente todos os momentos, porém sem significância estatística (TABELA 7). Em DEX MET IM pode-se observar a diminuição de PAS, PAM, e PAD em todos os tempos em relação ao tempo (T5), contudo sem diferenças estatísticas, ao contrário do que se observou em DEX MET IN no qual as pressões apresentaram diminuição apenas em T(15) em relação a todos os outros tempos anteriores, também sem relevância estatística.

Em relação a SpO₂ os valores se apresentaram normais e não houve diferenças entre os grupos e entre os tempos, já que todos os animais estavam sob anestesia geral, devidamente intubados e recebendo oxigênio a 100% durante todo o procedimento cirúrgico.

Quanto a frequência respiratória, na comparação entre grupos, não houve diferença estatística no transoperatório. Na comparação entre tempos, também não se observou diferenças estatísticas (TABELA 7), mostrando estabilidade respiratória com o uso dos protocolos instituídos.

Com relação a capnografia, não foi observada diferença estatística entre grupos para essa variável. Entre tempos, imediatamente após a indução anestésica (T₀), os valores de EtCO₂ estavam mais baixos em ambos os grupos (TABELA 7), provavelmente um reflexo das maiores fRs em função do período da avaliação da sedação em ambos os grupos antes da administração do agente indutor (FERRO et al., 2005). Com a redução da frequência respiratória causada pelo propofol durante a indução e consequente manutenção anestésica pode ter refletido em aumento significativo na fração expirada de CO₂ em DEX MET IN em todos os tempos em relação a (T₀) e no grupo DEX MET IM de (T₁₅) em relação a (T₀ e T₅), ainda que os animais fossem submetidos a ventilação assistida de modo a tentar manter o EtCO₂ entre 35-50 mmHg.

Quanto a temperatura esofágica as médias para vias e tempos nos grupos DEX MET IM e DEX MET IM não chamam a atenção em comparação aos valores de referência para a espécie, já que o tempo de cirurgia de orquiectomia é curto e não existe exposição de cavidade abdominal neste procedimento.

Tabela 7. Pressão arterial sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD), frequência cardíaca (fC), frequência respiratória (fR), saturação de oxigênio (SpO₂), pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração (EtCO₂) e temperatura esofágica (TEMP) transoperatória (média ± desvio padrão) em cães pré-medicados com dexmedetomidina e metadona intramuscular (DEX MET IM) (n=10) ou intranasal (DEX MET IN) (n=10) submetidos à orquiectomia eletiva.

GRUPOS	VARIÁVEL	5	10	15	20
DEX MET IM	PAS	126,3±31,39	108,4±22,15	116,3±18,76	112,9±22,06
	PAM	101,3±30,64	81,3±19,33	83,9±18,23	82,9±22,35
	PAD	90,4±30,99	67,7±18,99	72,9±19,59	68,2±22,40
DEX MET IN	PAS	115,3±17,58	109±13,88	110,7±17,83	97,8±11,67
	PAM	82,5±19,06	76±11,65	77,1±17,74	65±8,36
	PAD	64,5±12,25	64,1±16,05	63,3±18,64	50,8±7,82
DEX MET IM	fC	69,5±14,99	63,4±14,13	62,5±16,93	67,9±17,42
DEX MET IN	fC	62±17,44	59,6±10,69	57,6±16,08	60,2±15,12
DEX MET IM	fR	10,3±9,47	10,1±5,54	8,5±4,67	7,3±4,34
DEX MET IN	fR	9,4±3,97	11,5±4,27	12,8±10,15	10,2±5,84
DEX MET IM	SpO ₂	96,8±4,02	96,8±4,98	98,5±1,77	98,2±1,31
DEX MET IN	SpO ₂	98±1,41	97,9±2,13	98±2	98,4±1,64
DEX MET IM	EtCO ₂	43,8±17,58	41,9±11,10	49,6±14,14	52,6±11,66
DEX MET IN	EtCO ₂	45±8,23	51,4±9,97	51,7±9,67	54,2±10,23
DEX MET IM	TEMP	38,1±1,11	38,03±1,12	37,94±1,21	37,85±1,19
DEX MET IN	TEMP	37,81±0,53	37,74±0,52	37,69±0,58	37,66±0,60

Fonte: O autor (2022)

5.3 AVALIAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS

No período pós-operatório foi avaliado a dor (Escala de Glasgow). As avaliações da escala foram realizadas durante as primeiras quatro horas após a extubação orotraqueal. O início das avaliações foi a partir de 30 minutos após a extubação (T0,5), mesmo que não completa a recuperação anestésica, uma vez que a sedação poderia interferir na avaliação de dor, causando confusão na interpretação das escalas, porém o período estipulado para as avaliações foi de quatro horas (GUILLOT et al., 2011).

Em relação a avaliação de dor pela escala de Glasgow modificada não houve diferença estatística entre grupos (TABELA 8). Quanto a comparação entre tempos, no grupo DEX MET IN também não foram observadas diferenças entre os tempos, já em DEX MET IN observou-se maiores escores nas primeiras avaliações (T0,5) e (T1), observando-se diferenças estatísticas em relação a (T3,5) e (T4,0), os escores reduziram gradualmente durante o período das avaliações.

Tabela 8. Escores de Glasgow em avaliação de dor pós-operatória (mediana, valor máximo e mínimo) em cães pré-medicados com dexmedetomidina e metadona intramuscular (DEX MET IM) (n=10) ou Intranasal (DEX MET IN) (n=10) submetidos à orquiectomia eletiva.

GRUPOS	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4
DEX MET IM	3(0;6) ^a	2,5(0;6) ^a	3(0;6) ^a	2(0;6) ^a	3(0;6) ^a	4(0;6) ^a	2,5(0;6) ^a	2(0;5) ^a
DEX MET IN	4(2;6) ^a	4(1;6) ^a	3(1;6) ^a	1,5(1;6) ^a	1(0;6) ^a	1(1;6) ^a	1(0;3) ^a	1(0;4) ^a

Fonte: O autor (2022)

NOTA: Para frequência Escores de dor letras minúsculas na coluna evidenciam diferença estatística entre grupos pelo teste de Kruskal-Wallis.

Segundo Comassetto et al., (2017) a escala de Glasgow é a mais sensível para instituição de resgate analgésico no pós-operatório, desta maneira foi a escala escolhida no presente estudo. Nenhum dos animais pré-medicados com dexmedetomidina e metadona IM ou IN precisaram de resgate analgésico durante o período das avaliações. No presente estudo, o ponto de corte das escalas de dor aplicadas correspondeu a 30% do valor total como sugerido por Alves et al., (2014). Não existe um padrão de ponto de corte bem estabelecido para as escalas, podendo variar de 25 a 50%, dependendo do estudo (COMASSETO et al., 2017). Assim, o valor de 30% teve como objetivo identificar os animais com dor moderada, e assim evitar o resgate precoce ou o retardo no tratamento da dor.

6 CONCLUSÕES

A partir dos resultados do presente estudo concluímos que a dexmedetomidina associado à metadona causou sedação em ambos os grupos, porém mais intensa e com início mais rápido pela via intramuscular em relação a via intranasal e com consequente maior necessidade de propofol para indução anestésica para o grupo IN em relação ao IM. Vale ressaltar que a sedação promovida por este protocolo pela via intranasal foi satisfatória para manejar o paciente no período pré-operatório com segurança, assim como para realização do acesso venoso e preparo para o procedimento cirúrgico. Apesar dos pacientes do grupo intranasal apresentarem algumas reações adversas após a aplicação com dispositivo intranasal, não perduraram por um período significativo e que prejudicasse os pacientes, que toleraram bem as aplicações, e principalmente a metadona que ainda não havia sido testada pela mesma via em cães.

Em relação aos parâmetros cardiorespiratórios, estes se mostraram um pouco menos pronunciados em relação a depressão no período da sedação para a via intranasal, já durante o período trans-operatório foram semelhantes. No pós-operatório nenhum dos grupos necessitou de resgate analgésico quando avaliados pela escala de Glasgow durante o período estipulado para as avaliações, o que sugere que os protocolos instituídos por ambas as vias são semelhantes no controle da dor moderada causada pelo procedimento cirúrgico de orquiectomia eletiva. Demonstrou-se a viabilidade do uso da metadona pela via intranasal em cães, porém é necessário que próximos estudos realizem a farmacocinética deste fármaco para a via intranasal.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, Ricardo M. *et al.* Comparison of analgesia provided by lidocaine, lidocaine-morphine or lidocaine-tramadol delivered epidurally in dogs following orchiectomy. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 37, n. 6, p. 542-549, nov. 2010.
- ALSARRA, Ibrahim A. *et al.* Acyclovir liposomes for intranasal systemic delivery: development and pharmacokinetics evaluation. **Drug delivery**, v. 15, n. 5, p. 313-321, jun. 2008.
- ALVES, I. P. G. *et al.* Analgesic comparison of systemic lidocaine, morphine or lidocaine plus morphine infusion in dogs undergoing fracture repair. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 29, n. 4, p. 245-251, 2014.
- ARORA, Priyanka *et al.* Permeability issues in nasal drug delivery. **Drug Discovery Today**, v. 7, n. 18, set. 2002.
- BARAKAT, N. S. *et al.* Carbamazepine uptake into rat brain following intra-olfactory transport. **The Journal of pharmacy and pharmacology**, v. 58, n.1, p. 63-72, jan. 2006.
- BLOEBAUM, R. M. Managing allergic rhinitis: The role of pharmacotherapy; sound treatment can improve your patient's quality of life. **Journal of Respiratory Disease**, v. 23, n. 7, p.370–376, jul. 2002.
- BRAGG, Ryan F. *et al.* Evaluation of the effects of hospital visit stress on physiologic variables in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 246, n. 2, p 212-215, jan. 2015.
- CANFRÁN, S. *et al.* Comparison of sedation scores and propofol induction doses in dogs after intramuscular administration of dexmedetomidine alone or in combination with methadone, midazolam, or methadone plus midazolam. **The Veterinary journal**, v. 210, p. 56-61, abr. 2016.
- CARDOSO, Clarisse G. *et al.* Cardiorespiratory, sedative and antinociceptive effects of dexmedetomidine alone or in combination with methadone, morphine or tramadol in dogs. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 41, n. 6, p. 636-643, nov. 2014.
- CARR, Daniel B. *et al.* Safety and efficacy of intranasal ketamine for the treatment of breakthrough pain in patients with chronic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. **Pain**, v. 108, n. 1-2, p;17-27, mar. 2004.
- CANPOLAT, İbrahim *et al.* The efficacy of intranasal administration of dexmedetomidine, ketamine and morphine combination to rabbit. **International Journal of Development Research**, v. 6, n. 7, p. 8634-8636, jul. 2016.
- CHARALAMBOUS, Marios *et al.* Intranasal Midazolam versus Rectal Diazepam for the Management of Canine Status Epilepticus: A Multicenter Randomized Parallel-Group Clinical Trial. **Journal of veterinary internal medicine** v. 31, n. 4, p. 1149-1158, mai. 2017.

CHARALAMBOUS, Marios *et al.* Comparison of intranasal versus intravenous midazolam for management of status epilepticus in dogs: A multi-center randomized parallel group clinical study. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 33, n. 6, out. 2019.

CHARLTON, S. *et al.* Distribution and clearance of bioadhesive formulations from the olfactory region in man: Effect of polymer type and nasal delivery device. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 30, n. 3-4, p. 295-302, mar. 2007.

COMASSETTO, F. *et al.* Correlação entre as escalas analógica visual, de Glasgow, Colorado e Melbourne na avaliação de dor pós-operatória em cadelas submetidas à mastectomia total unilateral. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 69, n. 2, p. 355-363, 2017.

COSTANTINO, Henry R. *et al.* Intranasal delivery: physicochemical and therapeutic aspects. **International journal of pharmaceutics**, vol. 337, n. 1-2, p 1-24. jun. 2007.

DALE, Ola., HJORTKJÆR, R. *et al.* "Nasal administration of opioids for pain management in adults. **Acta anaesthesiologica Scandinavica**, v. 46, n. 7, p. 759-770, ago. 2002.

DALE, Ola *et al.* Disposition of nasal, intravenous, and oral methadone in healthy volunteers. **Clinical pharmacology and therapeutics**, v. 72, n 5, p. 536-545, nov. 2002.

DALE, Ola *et al.* Bioavailabilities of rectal and oral methadone in healthy subjects. **British journal of clinical pharmacology**, v. 58, n. 2, p. 156-162, ago. 2004.

DEL PIZZO, J., CALLAHAN, J.M. Intranasal medications in pediatric emergencymedicine. **Pediatric Emergency Care**, v. 30, n. 7, 496–501 jul. 2014.

DENT, Brian *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of oral transmucosal and intravenous administration of dexmedetomidine in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 80, n. 10, p 969-975, out. 2019.

DI CESARE, Federica *et al.* Clinical pharmacokinetics of a dexmedetomidine-methadone combination in dogs undergoing routine anaesthesia after buccal or intramuscular administration. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, v. 42, n. 4, p. 392-400, abr. 2019.

DI SALVO, Alessandra *et al.* Pharmacokinetics and analgesic efficacy of intranasal administration of tramadol in dogs after ovariohysterectomy. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 47, n.4, p. 557-566, jul. 2020.

DUCHI, Shaher *et al.* Nasal tramadol delivery system: a new approach for improved pain therapy. **European Journal of Pain Supplements**, v. 5, n. 2, p. 449-452, nov. 2011.

DUFES, Christine *et al.* Brain delivery of vasoactive intestinal peptide (VIP) following nasal administration to rats. **International journal of pharmaceutics**, v. 255, n. 1-2, p. 87-97, abr. 2003.

DRETCHEN, Kenneth L. *et al.* Intranasal epinephrine in dogs: Pharmacokinetic and heart rate effects. **Pharmacology research & perspectives**, v. 8, n. 2, mar. 2020.

ENOMOTO, Hiroko *et al.* Pharmacokinetics of intravenous, oral transmucosal, and intranasal buprenorphine in healthy male dogs. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, v. 45, n. 4, p.358-365, mar. 2022.

FANTONI, D. T., CORTOPASSI, S. R. G. **Medicação Pré-anestésica**. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. Anestesia em cães e gatos. 2.ed. São Paulo: Roca, 2010. p. 217-227.

FERRO, P. C. *et al.* Variáveis fisiológicas em cães submetidos à infusão contínua de diferentes doses de propofol. **Ciência Rural**, v. 35, n. 5, p. 1103-1108, set-out. 2005.

FOO, Mow Yee *et al.* The influence of spray properties on intranasal deposition. **Journal of aerosol medicine**, v. 20, n. 4, p. 495-508, 2007.

FURUBAYASHI, Tomoyuki *et al.* Evaluation of the contribution of the nasal cavity and gastrointestinal tract to drug absorption following nasal application to rats. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, v. 30, n. 3, p. 608-611, mar. 2007.

FUTEMA, Fábio. **Avaliação Pré-anestésica**. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. Anestesia em cães e gatos. 2.ed. São Paulo: Roca, 2010. p. 73-82.

GIOENI, Daniela *et al.* Oral Transmucosal or Intramuscular Administration of Dexmedetomidine-Methadone Combination in Dogs: Sedative and Physiological Effects. **Animals : an open access journal from MDPI**, v. 10(11), n. 2057, nov. 2020.

GIZURARSON, S. Animal models for intranasal drug delivery studies. A review article. **Acta pharmaceutica Nordica**, v. 2, n. 2, p. 105-122, fev. 1990.

GRAFF, Candace L., POLLACK, Gary M. Functional evidence for P-glycoprotein at the nose-brain barrier. **Pharmaceutical research**, v. 22, n. 1, p. 86-93, jan. 2005.

GRASSIN-DELYLE, Stanislas *et al.* Intranasal drug delivery: an efficient and non-invasive route for systemic administration: focus on opioids. **Pharmacology & therapeutics**, v. 134, n.3, p. 366-379, mar. 2012.

GRANHOLM, M. *et al.* Evaluation of the clinical efficacy and safety of intramuscular and intravenous doses of dexmedetomidine and medetomidine in dogs and their reversal with atipamezole. **The Veterinary Record**, v. 160, n. 26, p. 891-897, jun. 2007.

GUILLOT, M. *et al.* Pain Induced by a Minor Medical Procedure (Bone Marrow Aspiration) in Dogs: Comparison of Pain Scales in a Pilot Study. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.25, n.5, p.1050-1056, set. 2011.

GURNEY, M. *et al.* Subcutaneous pre-anaesthetic medication with acepromazine–buprenorphine is effective as and lesspainful than the intramuscular route. **Journal of Small Animal Practice**, v.50, n.9, p. 474-477, set. 2009.

HAN, Guang *et al.* A randomized study of intranasal vs. intravenous infusion of dexmedetomidine in gastroscopy. **International journal of clinical pharmacology and therapeutics**, v. 52, n. 9, p. 756-761, set. 2014.

HAUEGEN, Dagny Faksvåg *et al.* Assessment and classification of cancer breakthrough pain: a systematic literature review. **Pain**, v. 149, n. 3, p. 476-482, jun. 2010.

HEADLAND, Cheryl S. **Cirurgia dos Sistemas Reprodutivo e Genital**. In: FOSSUM, Theresa Welch. *Cirurgia de Pequenos Animais*. 3.ed. Rio de Janeiro : Elsevier, 2008. p. 702-774.

HERBERT, Bernardo A. G. *et al.* Uso de Dexmedetomidina em Neurocirurgia. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 57, n. 2, p. 223-231, mar-abr. 2007.

HORNAK, Slavomir *et al.* A preliminary trial of the sedation induced by intranasal administration of midazolam alone or in combination with dexmedetomidine and reversal by atipamezole for a short-term immobilization in pigeons. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 42, n.2 p. 192–196, mar. 2015.

IKECHUKWU, Ugwoke M. *et al.* Intranasal bioavailability of apomorphine from carboxymethylcellulose-based drug delivery systems. **International journal of pharmaceuticals**, v. 202, n. 1-2, p. 125-131, jul. 2000.

ILLUM, Lisbeth. Transport of drugs from the nasal cavity to the central nervous system. **European journal of pharmaceutical sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences**, v. 11, n. 1, p 1-18, jul. 2000.

ILLUM, Lisbeth *et al.* Nasal drug delivery: new developments and strategies. **Drug Discovery Today**, v. 7, n. 23, p. 1184-1189, dez. 2002.

INGVAST-LARSSON, Carina *et al.*, Clinical pharmacology of methadone in dogs. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 37, n. 1, p. 48-56. jan. 2010.

KOGAN, Alexander *et al.* Premedication with midazolam in young children: a comparison of four routes of administration. **Paediatric anaesthesia**, v. 12, n. 8, p. 685-689, out. 2002.

KAO, H. D. *et al.* Enhancement of the systemic and CNS specific delivery of L-dopa by the nasal administration of its water soluble prodrugs. **Pharmaceutical research** v. 17, n. 8, p 978-984, ago. 2000.

KAUR, Paramjeet, KIM, Kwonho. Pharmacokinetics and brain uptake of diazepam after intravenous and intranasal administration in rats and rabbits. **International journal of pharmaceuticals**, v. 364, n. 1, p. 27-35, nov. 2008.

KONGARA, K. *et al.* Effects of tramadol or morphine in dogs undergoing castration on intra-operative electroencephalogram responses and post-operative pain. **New Zealand veterinary journal**, v. 61, n, 6, p. 349-353, abr. 2013.

KOSS, Michael C. *et al.* Acoustic rhinometry in the dog: a novel large animal model for studies of nasal congestion. **American journal of rhinology**, v. 16, n. 1, p. 49-55, jan-fev. 2002.

KUNDOOR, Vipra e DALBY, Richard N. "Effect of formulation- and administration-related variables on deposition pattern of nasal spray pumps evaluated using a nasal cast. **Pharmaceutical research**, v. 28, n.8, p. 1895-1904, ago. 2011.

KUSHNIR, Yishai *et al.* Intratesticular and incisional line infiltration with ropivacaine for castration in medetomidine-butorphanol-midazolam sedated dogs. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 44, n. 2, p. 346-355, jan. 2017.

KUUSELA, Erja *et al.* Comparison of medetomidine and dexmedetomidine as premedicants in dogs undergoing propofol-isoflurane anesthesia. **American Journal of Veterinary Research**. v. 62, n. 7, p. 1073–1080, jul. 2001.

KUKANICH, Butch e BORUM, Stacy L. The disposition and behavioral effects of methadone in Greyhounds. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 35, n. 3, p.242-248, mai. 2008.

LIM, Mingyann *et al.* Topical antimicrobials in the management of chronic rhinosinusitis: a systematic review. **American Journal of Rhinology**, v. 22, n. 4, p 381-389, jul-ago. 2008.

LIROLA, Timo *et al.* Bioavailability of dexmedetomidine after intranasal administration. **European journal of clinical pharmacology**, v. 67, n. 8, p. 825-831, ago. 2011.

MALINOVSKY, J. M. *et al.* Ketamine and norketamine plasma concentrations after i.v., nasal and rectal administration in children. **British journal of anaesthesia**, v. 77, n. 2, p 203-207, ago. 1996.

MARJANI, Mehdi *et al.* Comparison of intranasal and intramuscular ketamine-midazolam combination in cats. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v.4 2, n. 2, p. 178-181, mar. 2015.

MARTTIN, Emmeline, *et al.* Nasal mucociliary clearance as a factor in nasal drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 29, n. 1-2, p 13-38, jan. 1998.

McCABERG, Bill H. The treatment of breakthrough pain. **Pain medicine**, v. 8, n. 1, p. 8-13, jan-fev. 2007.

McMARTIN, C. *et al.* Analysis of structural requirements for the absorption of drugs and macromolecules from the nasal cavity. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 76, n.7, p. 535-540, jul. 1987.

McMILLAN, M. W. *et al.* Effect of intratesticular lidocaine on isoflurane requirements in dogs undergoing routine castration. **The Journal of small animal practice**, v. 53, n. 7, p. 393-397, jul. 2012.

MENEGHETI, T. M. *et al.* Electrocardiographic evaluation of the degree of sedation and the isolated use of methadone in healthy dogs. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 41, n. p. 97–104, 2014.

- MICIELI, Fabiana; SANTANGELO, Bruna *et al.* Intranasal fentanyl for acute severe pain episodes control in a dog. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 44, n. 6, p. 1400-1401, jun. 2017.
- MICIELI, Fabiana *et al.* Sedative and cardiovascular effects of intranasal or intramuscular dexmedetomidine in healthy dogs. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 44, n. 4, p. 703-709, jun. 2017.
- MILLER, Jeffrey W. *et al.* Dosing and efficacy of intranasal dexmedetomidine sedation for pediatric transthoracic echocardiography: a retrospective study. **Canadian journal of anaesthesia**, v. 63, n. 7, p. 834-841, jul. 2016.
- MONTEIRO, Eduardo R. *et al.* Effects of methadone, alone or in combination with acepromazine or xylazine, on sedation and physiologic values in dogs. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 35, n. 6, p. 519-527, nov. 2008.
- MONTEIRO, Eduardo R. *et al.* Comparative study on the sedative effects of morfine, methadone, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine, in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 36, n.1, p.25-33, jan. 2009.
- MONTEIRO, E. R., TEIXEIRA-NETO, F. J. *et al.* Effects of remifentanil on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. **American journal of veterinary research**, v. 71, n. 2, p. 150-156, fev. 2010.
- MONTEIRO, Eduardo R. *et al.* Hemodynamic effects in dogs anesthetized with isoflurane and remifentanil-isoflurane. **American journal of veterinary research**, v. 71, n. 10, p. 1133-1141, out. 2010.
- MOODIE, John E. *et al.* The safety and analgesic efficacy of intranasal ketorolac in patients with postoperative pain. **Anesthesia and analgesia**, v. 107, n. 6, p. 2025-2031, dez. 2008.
- MORTON, C. *et al.* Application of a scaling model to establish and validate an interval level pain scale for assessment of acute pain in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 66, n. 12, p. 2154-2166, 2005.
- MURREL, Joanna C., HELLEBREKERS, Ludo J. Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 32, n. 3, p. 117-127, mai. 2005.
- MUSULIN, S. E. *et al.* Diazepam pharmacokinetics after nasal drop and atomized nasal administration in dogs. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, v. 34, n. 1, p. 17-24, jan. 2010.
- NETO, Barbosa *et al.* Revisiting methadone: pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical indication. **Revista Dor**, v. 16, n. 1, p. 60-66, jan-mar. 2015.
- NISHIMURA, Lilina T. *et al.* Effects of dexmedetomidine combined with commonly administered opioids on clinical variables in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 79, n. 3, p. 267-275, mar. 2018.

- PATIL, Sanjay B., SAWANT, Krutika K. Development, optimization and in vitro evaluation of alginate mucoadhesive microspheres of carvedilol for nasal delivery. **Journal of microencapsulation**, v. 26, n. 5, p. 432-443, ago. 2009.
- PIRES, Anaísa *et al.* Intranasal drug delivery: how, why and what for? **Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences**, v. 12, n. 3, p 288-311, out. 2009.
- POLIDORO, Dakir *et al.* Pharmacokinetics of Cannabidiol Following Intranasal, Intrarectal, and Oral Administration in Healthy Dogs. **Frontiers in veterinary Science**, v. 9, n. 899940, jun. 2022.
- PUIGHIBET, Zoë *et al.* The sedative effects of intramuscular low-dose medetomidine in combination with butorphanol or methadone in dogs. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 42, n. 6, nov. 2015.
- QUARTERONE, Carolina. **Comparação da dor pós-operatória em cães versus gatos após orquiectomia versus ovariectomia**. 2014. **Dissertação** (Mestrado em Anestesiologia) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu, 2014.
- RANKIN, David C. **Sedativos e Tranquilizantes**. In: TRANQUILLI, W. J. et al. Lumb & Jones: Anestesiologia e analgesia em veterinária. 5.ed. Rio de Janeiro: Roca, 2017. p. 577-610.
- SARKAR, M. A. Drug metabolism in the nasal mucosa. **Pharmaceutical research**. v. 9, n.1, 1-9, jan. 1992.
- SALIB, R. J., HOWARTH, P. H. Safety and tolerability profiles of intranasal antihistamines and intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. **Drug Safety**, v. 26, n. 12 , p. 863–893, 2003.
- SANTANGELO, Bruna *et al.* Intranasal dexmedetomidine in healthy beagles: An echocardiographic and pharmacokinetic/pharmacodynamic study. **The Veterinary journal**, v. 251, n. 105346, set. 2019
- SCHWEIZER, E. et al. The use of low-dose intranasal midazolam to treat panic disorder: a pilot study. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 53, n. 1 p. 19-22, jan. 1992.
- STANLEY, T. H. *et al.* Haemodynamic effects of intravenous methadone anaesthesia in dogs. **Canadian Anaesthetists' Society journal**, v. 27, n. 1, p. 52-57, jan. 1980.
- STOKER, Douglas G. *et al.* Analgesic efficacy and safety of morphine-chitosan nasal solution in patients with moderate to severe pain following orthopedic surgery. **Pain medicine**, v. 9, n. 1, p. 3-12, jan-fev. 2008.
- TUTTLE, Richard *et al.* Intranasal epinephrine effects on epinephrine pharmacokinetics and heart rate in a nasal congestion canine model. **Respiratory research**, v. 21, n. 78, abr. 2020.
- VARSHOSAZ, Jaleh *et al.* Nasal delivery of insulin using bioadhesive chitosan gels. **Drug delivery**. v. 13, n. 1, p. 31-38, jan-fev. 2006.

VLERICK, Lise *et al.* Pharmacokinetics, absolute bioavailability and tolerability of ketamine after intranasal administration to dexmedetomidine sedated dogs. **PLOS ONE**, vol. 15, n. 1, jan. 2020.

YUEN, Vivian M. *et al.* A double-blind, crossover assessment of the sedative and analgesic effects of intranasal dexmedetomidine. **Anesthesia and analgesia**, v. 105, n. 2, p. 374-380, ago 2007.

WAGNER, A. E. Opioids. *In*: GAYNOR, J. S., MUIR, W. W. (org.). **Veterinary Pain Management**. St. Louis, MO, USA: Mosby, 2002, pp. 164–183.

WAHLER, Brandon M. *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intranasal and intravenous naloxone hydrochloride administration in healthy dogs. **American journal of veterinary research**, v. 80, n. 7, p. 696-701, jul. 2019.

WASHINGTON, N. *et al.* Determination of baseline human nasal pH and the effect of intranasally administered buffers. **International journal of pharmaceutics**, v. 198, n. 2, p. 139-146, abr. 2000.

WEBER, Frank *et al.* Premedication with nasal s-ketamine and midazolam provides good conditions for induction of anesthesia in preschool children. **Canadian journal of anaesthesia**, v. 50, n. 5, p. 470-475, mai. 2003.

WEBER, Frank *et al.* S-ketamine and s-norketamine plasma concentrations after nasal and i.v. administration in anesthetized children. **Paediatric anaesthesia**, v. 14, n. 12, p. 983-988 dez. 2004.

WEERINK, Maud A. S. *et al.* Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. **Clinical pharmacokinetics**, v.56, n. 8, p. 893-913, ago. 2017.

WESTIN, Ulrika *et al.* Transfer of morphine along the olfactory pathway to the central nervous system after nasal administration to rodents. **European journal of pharmaceutical sciences**, v. 24, n. 5, p. 565-573 abr. 2005.

ZAKI *et al.* Rapid-onset intranasal delivery of metoclopramide hydrochloride. Part I. Influence of formulation variables on drug absorption in anesthetized rats. **International journal of pharmaceutics**, v. 327, n. 1-2, p 89-96, dez. 2006.

ZEPPESELLA, G. An assessment of the safety, efficacy, and acceptability of intranasal fentanyl citrate in the management of cancer-related breakthrough pain: a pilot study. **Journal of pain and symptom management**, v. 20, n. 4 p. 253-258, out. 2000.

ANEXO A – Comitê de Ética no Uso de Animais



Comissão de Ética no
Uso de Animais



CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Sedação e analgesia da metadona associada a dexmedetomidina pela via intranasal comparado a via intramuscular em cães.", protocolada sob o CEUA nº 8367221121 (ID 002001), sob a responsabilidade de **Carlos Rogério Tonussi e equipe; Gabriel Amaral Lima** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Santa Catarina (CEUA/UFSC) na reunião de 22/02/2022.

We certify that the proposal "Methadone associated Dexmedetomidine sedation and analgesia via the intranasal route compared to the intramuscular route in dogs.", utilizing 20 Dogs (20 males), protocol number CEUA 8367221121 (ID 002001), under the responsibility of **Carlos Rogério Tonussi and team; Gabriel Amaral Lima** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the Federal University of Santa Catarina (CEUA/UFSC) in the meeting of 02/22/2022.

Finalidade da Proposta: [Pesquisa](#)

Vigência da Proposta: de [12/2021](#) a [12/2022](#) Área: [Farmacologia](#)

Origem: [Não aplicável](#)

Espécie: [Cães](#)

sexo: [Machos](#)

idade: [1 a 10 anos](#)

N: [20](#)

Linhagem: [srd](#)

Peso: [5 a 15 kg](#)

Local do experimento: Clínica veterinária da Universidade Unisul Florianópolis Ilha. Termo de consentimento em anexo

Florianópolis, 14 de março de 2022

Luciana A. Honorato

Luciana Aparecida Honorato
Presidente da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Federal de Santa Catarina

Vanessa R. F. da Silva

Vanessa Rafaella Foletto da Silva
Vice-Presidente da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Federal de Santa Catarina

ANEXO B – Termo e declaração de consentimento

TERMO DE CONSENTIMENTO

Título do Projeto: Sedação e analgesia da metadona associada a dexmedetomidina pela via intranasal comparado a via intramuscular em cães.

Pesquisador responsável: Carlos Rogério Tonussi, Professor do Departamento de Farmacologia da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

Pós-graduando responsável: Gabriel Amaral Lima, Mestrando do Programa de Pós-graduação em Farmacologia – Mestrado Profissional da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

Razão Social e Ciaep Instituição do CEUA que aprovou: Universidade Federal de Santa Catarina, CIAEP/CONCEA N°: 01.0127.2014

Objetivos do estudo: O projeto visa investigar e comparar os efeitos sedativos, cardiovasculares, respiratórios e analgésicos após a administração Intranasal ou Intramuscular da mesma dose de metadona e dexmedetomidina em cães saudáveis.

Procedimentos a serem realizados com os animais: O seu animal será submetido ao procedimento cirúrgico de orquiectomia eletiva (castração), tendo alta assim que o animal estiver em condições seguras, podendo ficar sob avaliação por até 24 horas. Todos os procedimentos serão realizados no Bloco Cirúrgico deste hospital – Clínica Veterinária Unisul Florianópolis Ilha.

Potenciais riscos para os animais: Se algo inesperado acontecer, o animal receberá todos os cuidados necessários. O proprietário e seu animal terão direito a participação na pesquisa e garantia de sigilo das informações obtidas bem como direito de retirar o consentimento a qualquer tempo.

Cronograma: Os procedimentos envolvidos na pesquisa serão realizados no primeiro semestre de 2022, com consulta prévia e realizações dos exames pré-operatórios e consequente agendamento dos procedimentos cirúrgicos.

Benefícios: A utilização da via intranasal surge como uma nova alternativa em Medicina Veterinária para a aplicação de fármacos. A Dexmedetomidina tem eficiência comprovada pela via intranasal em cães, enquanto a metadona tem seu uso pela via intranasal relatado em humanos, porém sem relatos na literatura em Medicina Veterinária. A hipótese deste trabalho é que essa associação possa ser utilizada por esta via alternativa em cães e que quando comparada a via intramuscular tenha efeitos sedativos e analgesia residual semelhantes e que tornara melhor as variáveis cardiorrespiratórias.

Esclarecimentos ao proprietário sobre a participação do animal neste projeto:

Sua autorização para a inclusão do seu animal neste estudo é voluntária. Seu(s) animal(is) poderá(ão) ser retirado(s) do estudo, a qualquer momento, sem que isso cause qualquer prejuízo a ele(s).

A confidencialidade dos seus dados pessoais será preservada.

Os membros da CEUA ou as autoridades regulatórias poderão solicitar suas informações e, nesse caso, elas serão dirigidas especificamente para fins de inspeções regulares.

O Médico Veterinário responsável pelo(s) seu(s) animal(is) será o Dr. Gabriel Amaral Lima, inscrito no CRMV/SC 7410. Além dele, e a equipe do pesquisador principal, o Dr. Paulo de Tarso de Oliveira Leme Junior, também se responsabilizará pelo bem-estar do(s) seu(s) animal (is) durante todo o estudo e ao final dele. Quando for necessário, durante ou após o período de estudo, você poderá entrar em contato com o Pesquisador principal ou com sua equipe pelos contatos:

Tel. de emergência: (48) 988027447 Dr. Gabriel Amaral Lima

Equipe: Gabriel Amaral Lima, Paulo de Tarso de Oliveira Leme Junior

Endereço: Rua Salvatina Feliciano dos Santos, 525, Itacorubi, Florianópolis – SC

Telefone: (48) 988027447 Email: gabre.universidade@gmail.com

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO

Fui devidamente esclarecido (a) sobre todos os procedimentos deste estudo, seus riscos e benefícios ao(s) animal(is) pelos qual(is) sou responsável. Fui também informado que posso retirar meu(s) animal(is) do estudo a qualquer momento. Ao assinar este Termo de Consentimento, declaro que autorizo a participação do(s) meu(s) animal(is), identificado(s) a seguir, neste projeto.

Esse documento será assinado em duas vias, sendo que uma ficará comigo e a outra com o pesquisador.

Florianópolis, ___/___/2022.

Assinatura do Responsável

Assinatura do Pesquisador

Responsável:

Nome:

Documento de identidade:

Identificação do animal (is):

Nome:

Número de identificação:

Espécie:

Raça:

ANEXO C – Escala de Avaliação de Sedação Modificada

Crítérios	Descrição	Escore
Postura espontânea	Em pé	0
	Decúbito esternal	1
	Decúbito lateral	2
Reflexo palpebral	Forte	0
	Lento	1
	Ausente	2
Posição do globo ocular	Centralizado	0
	Rotacionado ventralmente	2
Resposta ao som (palma)	Movimenta o corpo	0
	Movimenta a cabeça	1
	Mexe a orelha	2
	Sem reação	3
Resistência ao decúbito lateral	Total (fica em pé)	0
	Contenção moderada requerida	1
	Contenção leve requerida	2
	Sem resistência	3
Aparência geral	Nenhuma sedação aparente	0
	Sedação leve	1
	Sedação moderada	2
	Bem sedado	3
Escore de sedação total possível		15

FONTE: Adaptada de (GURNEY et al., 2009)

ANEXO D - Escala composta de medida de dor de GLASGOW

A. Olhe para o animal no canil	
O cão está?	
(I)	
Quieto	0
Chorando ou Choramingando	1
Gemendo	2
Gritando	3
(II)	
Ignorando qualquer ferida ou área dolorida	0
Olhando para a ferida ou área dolorida	1
Lambendo a ferida ou área dolorida	2
Coçando a ferida ou área dolorida	3
Mordendo a ferida ou área dolorida	4
B. Coloque guia no cão e tire-o do canil	
Quando o cão se levanta/ anda ele está?	
(III)	
Normal	0
Claudica	1
Devagar ou relutante	2
Duro	3
Se recusa a movimentar	4
C. Se existe ferida ou área dolorida, incluindo abdômen, aplique pressão	
O que acontece?	
(IV)	
Não faz nada	0
Olha ao redor	1
Foge	2
Rosna ou protege a área	3
Tenta morder	4
Chora	5
D. No geral	
O cão está?	
(V)	
Feliz e contente ou feliz e animado	0
Quieto	1
Indiferente ou não responsivo ao ambiente	2
Nervoso ou ansioso ou medroso	3
Deprimido ou não responsivo à estimulação	4
O cão está?	
(VI)	
Confortável	0
Sem posição	1
Inquieto	2
Arqueado ou tenso	3
Rígido	4
ESCORE TOTAL (I+II+III+IV+V+VI)=	

FONTE: Adaptada de (MORTON et al., 2005)