



**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
DOUTORADO EM FISIOPATOLOGIA E SAÚDE ANIMAL**

**ISABELA PICOLO GUIMARÃES ALVES NICÁCIO**

**EFICÁCIA ANALGÉSICA E ANTI-INFLAMATÓRIA DA LIDOCAÍNA  
ADMINISTRADA EM PONTOS DE ACUPUNTURA COMPARATIVAMENTE À VIA  
INTRAVENOSA EM CADELAS COM PIOMETRA**

**ISABELA PICOLO GUIMARÃES ALVES NICÁCIO**

**EFICÁCIA ANALGÉSICA E ANTI-INFLAMATÓRIA DA LIDOCAÍNA  
ADMINISTRADA EM PONTOS DE ACUPUNTURA COMPARATIVAMENTE À VIA  
INTRAVENOSA EM CADELAS COM PIOMETRA**

Tese apresentada à Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Universidade do Oeste Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Fisiopatologia e Saúde Animal – Área de concentração: Fisiopatologia Animal.

Orientador:  
Profa. Dra. Renata Navarro Cassu

617.96  
N583e

Nicácio, Isabela Picolo Guimarães Alves.  
Eficácia analgésica e anti-inflamatória da lidocaína administrada em pontos de acupuntura comparativamente à via intravenosa em cadelas com piometra / Isabela Picolo Guimarães Alves Nicácio. – Presidente Prudente, 2022.  
93f.: il.

Tese (Doutorado) - Universidade do Oeste Paulista – Unoeste, Presidente Prudente, SP, 2022.  
Bibliografia.  
Orientador: Renata Navarro Cassu

1. Analgesia. 2. Farmacopuntura. 3. Dor pós-operatória. I. Título.

Catálogo na fonte: Michele Mogni – CRB 8-6204

**ISABELA PICOLO GUIMARÃES ALVES NICÁCIO**

**EFICÁCIA ANALGÉSICA E ANTI-INFLAMATÓRIA DA LIDOCAÍNA  
ADMINISTRADA EM PONTOS DE ACUPUNTURA COMPARATIVAMENTE À VIA  
INTRAVENOSA EM CADELAS COM PIOMETRA**

Tese apresentada à Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Universidade do Oeste Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Fisiopatologia e Saúde Animal – Área de concentração: Fisiopatologia Animal.

Orientador:  
Profa. Dra. Renata Navarro Cassu

**BANCA EXAMINADORA**

---

Profa. Dra. Renata Navarro Cassu - Orientadora  
Universidade do Oeste Paulista – Unoeste  
Presidente Prudente - SP

---

Profa. Dra. Rosa Maria Barilli Nogueira  
Universidade do Oeste Paulista – Unoeste  
Presidente Prudente - SP

---

Prof. Dra. Glauca Prada Kanashiro  
Universidade do Oeste Paulista – Unoeste  
Presidente Prudente – SP

---

Prof. Dr. Stelio Pacca Loureiro Luna  
Universidade Estadual Paulista - Unesp  
Botucatu - SP

---

Prof. Dr. Yudney Pereira Motta  
Centro de Especialidades Accore  
Presidente Prudente – SP

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho a minha filha Maria Isabel Guimarães Nicácio, por ter se tornado, desde o dia do seu nascimento, a minha maior fonte de inspiração para me tornar a cada dia uma pessoa melhor.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus, pois sem Ele nada seria possível.

Agradeço a minha orientadora Profa Dra Renata Navarro Cassu, pela confiança, compreensão, apoio, bom humor e amizade durante todas as etapas desse processo. Foi uma honra estar ao seu lado por tantos anos, muito obrigada por ter dedicado horas preciosas da sua carreira ao meu lado.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – (Brasil) CAPES – Código de Financiamento 001, que me permitiu dedicação exclusiva ao andamento do estudo, me proporcionando crescimento profissional e pessoal imensuráveis.

À FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Processo nº 2018/13116-0) pelo apoio financeiro essencial para realização dessa pesquisa.

Aos animais, que inconscientemente me ajudaram e aos seus tutores que facilitaram o processo depositando plena confiança em nossa equipe.

Ao meu marido Gabriel Montoro Nicácio pelo esforço realizado ao me ajudar como professor, cirurgião, amigo e companheiro, além de executar perfeitamente o papel de pai durante a minha ausência; também pelo incentivo, pelos conselhos e pelas noites não dormidas devido aos horários das aferições.

Aos aprimorandos de anestesiologia e cirurgia de pequenos animais, pela ajuda indispensável, compreensão, paciência e longas horas de convivência.

As professoras de cirurgia de pequenos animais, Camila Angela Bernardi, e anestesiologia Glaucia Prada Kanashiro, bem como os estagiários e alunos, pelo carinho e paciência ao ajudarem no que fosse preciso e adaptarem a rotina para facilitar o andamento desta pesquisa.

Agradeço ao meu amigo, João Victor Passareli, por todo apoio, conselho, tempo de convivência através de longas conversas e por não medir esforços ao me ajudar.

Também agradeço a todas as pessoas que tive o prazer de conhecer nesse período, que tornaram essa jornada mais leve e feliz, cada um à sua maneira.

A todos os professores, funcionários e colegas da Pós Graduação e do Hospital Veterinário da UNOESTE que contribuíram de forma direta e indireta para a conclusão desta etapa.

Agradeço também a minha mãe, minha irmã e minha sobrinha por todo incentivo e ajuda em todos os aspectos da minha vida.

## RESUMO

### **Eficácia analgésica e anti-inflamatória da lidocaína administrada em pontos de acupuntura comparativamente à via intravenosa em cadelas com piometra**

Objetivou-se avaliar a eficácia analgésica e anti-inflamatória da lidocaína administrada em pontos de acupuntura e por via intravenosa (IV) em cães. Foram avaliadas 27 cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia diagnosticadas com piometra. Após a administração de metadona (0,3 mg/kg), por via intramuscular (IM), a indução anestésica foi realizada com propofol IV, seguindo-se a manutenção com isofluorano/O<sub>2</sub>. Os animais foram distribuídos em três tratamentos: LIV (n = 9): administração IV de lidocaína 1% (*bolus* inicial: 2 mg/kg, infusão contínua de 50 µg/kg/min); LAP (n = 9): administração subcutânea bilateral de lidocaína (1mg/kg) nos pontos de acupuntura E36 e BP6; SAL (n = 9): administração IV de solução salina (*bolus* inicial: 0,2 ml/kg, infusão contínua de 2ml/kg/h). Fentanil (2,5 µg/kg IV) foi administrado para controlar a resposta cardiovascular ao estímulo cirúrgico. Durante as primeiras 24 horas após a extubação traqueal foi avaliado o grau de analgesia utilizando-se a Escala de Avaliação Numérica (EAN) e a Escala Composta de dor de Glasgow -forma abreviada (CMPS-SF), além do grau de sedação por sistema de score. Metadona (0,3 mg/kg IM) foi administrada como analgesia de resgate, em casos de CMPS-SF ≥ 6/24. A concentração sérica das interleucinas (IL-6 e IL-10), do fator de necrose tumoral alfa e da proteína C-reativa foram mensuradas no momento basal, 6, 12 e 24 horas após a cirurgia. Os dados foram analisados com ANOVA, teste de Tukey, teste de Kruskal-Wallis, teste de Friedman e teste de qui-quadrado e correlação de Spearman (P < 0,05). Houve necessidade de suplementação analgésica intraoperatória em 44,4% (4/9), 33,3% (3/9) e 11,1% (1/9) dos animais dos grupos SAL, LIV e LAP, respectivamente (P = 0,28). Os escores de dor e de sedação não diferiram entre os grupos. Suplementação analgésica pós-operatória foi necessária em 33,3% (3/9) dos animais nos grupos SAL e LIV e 11,1% (1/9) dos animais do LAP (P = 0,46). A concentração sérica dos marcadores inflamatórios não diferiu entre os tratamentos e nem ao longo do tempo. Em relação aos valores basais, houve redução de 56%, 29%, 20% na concentração de IL-6 nos grupos LAP, LIV e SAL, respectivamente, às 24 horas após a cirurgia (P = 0,13-0,49). Conclui-se que os três tratamentos foram estatisticamente comparáveis. Contudo, a administração de lidocaína nos acupontos E36 e BP6 pode ser considerada uma alternativa viável, uma vez esse tratamento resultou em menor prevalência de suplementação analgésica perioperatória e redução mais acentuada da concentração sérica de IL-6 em cadelas em SIRS decorrente de piometra. Palavras-chave: analgesia, dor pós-operatória, farmacopuntura, marcadores inflamatórios.

**Palavras-chave:** analgesia; dor pós-operatória; farmacopuntura; marcadores inflamatórios.



## ABSTRACT

### **Analgesic and anti-inflammatory efficacy of lidocaine administered at acupuncture points compared to intravenous in bitches with pyometra**

The aim of this study was to evaluate perioperative analgesic and anti-inflammatory efficacy of lidocaine administered at acupuncture points compared to intravenous (IV) route in dogs. Twenty-seven dogs undergoing ovariohysterectomy diagnosed with pyometra were included in the study. After methadone (0.3 mg/kg) administration by intramuscular (IM) route, anesthesia was induced with IV propofol and maintained with isoflurane/O<sub>2</sub>. The dogs were distributed into three groups: LIV (n = 9): IV lidocaine 1% infusion (loading dose of 2 mg/kg, constant rate infusion of 50 µg/kg/min); LAP (n = 9): subcutaneous lidocaine 1% (1 mg/kg) injected bilaterally at ST36 and SP6 acupoints; SAL (n=9): IV saline infusion (loading dose of 2 mL/kg, constant rate infusion of 2 mL/kg/min). Fentanyl (2.5 µg/kg IV) was given to control cardiovascular responses to surgical stimulation. Sedation and pain were assessed preoperatively and over 24 hours after extubation using sedation scoring, a Numerical Rating Scale (NRS) and the short-form of the Glasgow Composite Pain Scale (CMPS-SF). Methadone (0.3 mg/kg, IM) was administered as rescue analgesia if CMPS-SF ≥ 6/24. Serum concentration of interleukins (IL-6 and IL-10), tumor necrosis factor, and C-reactive protein were recorded at baseline, 6, 12, and 24 hours after surgery. Data were analyzed using the chi-square test, Tukey test, qui-square test, Kruskal–Wallis test, Friedman test, and Spearman correlation (P < 0.05). Intraoperatively, fentanyl was given to 44.4% (4/9), 33.3% (3/9) and 11.1% (1/9) of the dogs in the SAL, LIV and LAP groups, respectively (P = 0.46). Postoperative rescue analgesia was required in 33.3% (3/9), 33.3% (3/9) e 11.1% (1/9) of the dogs in the SAL, LIV and LAP groups, respectively (P = 0.46). The levels of inflammatory biomarkers did not differ among groups and over time. Compared with baseline values, at 24 h post-surgery the concentration of IL-6 was decreased by 56%, 29%, 20,4% in the LAP, LIV and SAL groups, respectively (P = 0.13-0.49). In conclusion, the three treatments were statistically comparable, however the administration of lidocaine at ST36 and SP6 acupoints resulted in a trend toward lower perioperative analgesic supplementation and greater reduction of IL- concentration in dogs in SIRS secondary to pyometra.

**Keywords:** analgesia; postoperative pain; pharmacopuncture; inflammatory markers.

## SUMÁRIO

<b>ARTIGO CIENTÍFICO 1.....</b>	<b>11</b>
<b>ARTIGO CIENTÍFICO 2.....</b>	<b>43</b>
<b>ANEXO 1- NORMAS DE PUBLICAÇÃO JOURNAL OF ACUPUNCTURE &amp; MERIDIAN STUDIES.....</b>	<b>60</b>
<b>ANEXO 2- NORMAS DE PUBLICAÇÃO JOURNAL OF VETERINARY EMERGENCY &amp; CRITICAL CARE.....</b>	<b>78</b>

**ARTIGO CIENTÍFICO 1****Eficácia analgésica da lidocaína administrada em pontos de acupuntura comparativamente à via intravenosa em cadelas com piometra**

Isabela P. G. A. Nicácio<sup>a</sup>, Matheus Gonsalves<sup>b</sup>, Luiza G. Peruchi<sup>a</sup>, Gabriel M. Nicácio<sup>c</sup>,  
Gustavo R. Zanelli<sup>a</sup>, Renata N. Cassu<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Discente do curso de Pós-Graduação em Ciência Animal – Universidade do Oeste Paulista

<sup>b</sup> Discente do curso de Medicina Veterinária – Universidade do Oeste Paulista

<sup>c</sup> Docente do curso de Medicina Veterinária – Universidade do Oeste Paulista

<sup>d</sup> Docente do curso de Pós-Graduação em Ciência Animal – Universidade do Oeste Paulista

## Resumo

Objetivo: Comparar a eficácia analgésica da lidocaína administrada em pontos de acupuntura e por via intravenosa (IV) em cães.

Materiais e métodos: Foram avaliadas 27 cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia diagnosticadas com piometra. Após a administração de metadona (0,3 mg/kg), por via intramuscular (IM), a indução anestésica foi realizada com propofol IV, seguindo-se a manutenção com isoflurano/O<sub>2</sub>. Os animais foram distribuídos em três tratamentos: LIV (n = 9): administração IV de lidocaína 1% (*bolus* inicial: 2 mg/kg, infusão contínua de 50 µg/kg/min); LAP (n = 9): administração subcutânea bilateral de lidocaína (1mg/kg) nos pontos de acupuntura E36 e BP6; SAL (n = 9): administração IV de solução salina (*bolus* inicial: 0,2 ml/kg, infusão contínua de 2ml/kg/h). Fentanil (2,5 µg/kg IV) foi administrado para controlar a resposta cardiovascular ao estímulo cirúrgico. Durante as primeiras 24 horas após a extubação traqueal foi avaliado o grau de analgesia utilizando-se a Escala de Avaliação Numérica (EAN) e a Escala Composta de dor de Glasgow - forma abreviada (CMPS-SF), além do grau de sedação por sistema de score. Metadona (0,3 mg/kg IM) foi administrada como analgesia de resgate, em casos de CMPS-SF  $\geq$  6/24. Os dados foram analisados com ANOVA, teste de Tukey, teste de Kruskal-Wallis, teste de Friedman e teste de qui-quadrado e correlação de Spearman (P < 0,05).

Resultados: Houve necessidade de suplementação analgésica intraoperatória em 44,4% (4/9), 33,3% (3/9) e 11,1% (1/9) dos animais dos grupos SAL, LIV e LAP, respectivamente (P = 0,28). Os escores de dor e de sedação não diferiram entre os grupos. Suplementação analgésica pós-operatória foi necessária em 33,3% (3/9) dos animais nos grupos SAL e LIV e 11,1% (1/9) dos animais do LAP (P = 0,46).

Conclusão: O tratamento com lidocaína por infusão contínua IV ou nos pontos de acupuntura E36 e BP6 não incrementou significativamente a analgesia perioperatória comparativamente ao tratamento controle. Contudo, a administração de lidocaína nos acupontos E36 e BP6 pode ser considerada uma alternativa viável, uma vez que esse tratamento resultou em menor prevalência de suplementação analgésica perioperatória e em cadelas em SIRS decorrente de piometra.

Palavras-chave: analgesia, dor pós-operatória, farmacopuntura.

## **Introdução**

A piometra é uma das doenças de maior incidência no trato genital canino, acometendo sobretudo cadelas de meia-idade ou idosas [1]. Trata-se de um processo inflamatório crônico do endométrio, caracterizado pelo acúmulo de exsudato e pus. Essa doença ocorre durante a fase luteal do ciclo estral, sendo associada às alterações hormonais e infecções bacterianas. Os principais sinais clínicos incluem apatia, anorexia, polidipsia, poliúria, perda de peso, distensão abdominal, vômito e diarreia [2]. Em casos graves, a evolução clínica da doença pode resultar em endotoxemia, septicemia e síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS ou SIRS) [3]. Estudos recentes têm demonstrado que a SIRS está presente em 50% dos casos de piometra, independente da ocorrência simultânea da sepse [4, 5].

O tratamento definitivo da piometra é cirúrgico, consistindo na realização da ovariosalpingohisterectomia (OSH), que normalmente é realizada com o animal sob anestesia geral [2]. No entanto, em casos de SIRS e sepse, a anestesia representa um fator de risco, em função da instabilidade hemodinâmica desses pacientes. O quadro de toxemia, acidose metabólica e desequilíbrio eletrolítico, contribui para ocorrência de hipotensão, hipoperfusão e arritmias cardíacas [6]. Além das alterações sistêmicas, o controle da dor perioperatória representa outro importante desafio a ser considerado nesses animais. A administração sistêmica de opioides no período perioperatório é uma conduta comumente empregada para o controle da dor, devido ao potente efeito analgésico desses medicamentos [7]. Contudo, a supressão da resposta imunológica associada aos opioides agonistas puros é um fator preocupante em portadores de infecções graves, pois os efeitos depressores podem ser acentuados nesses pacientes [8].

Assim, a utilização da anestesia balanceada tem sido recomendada para pacientes críticos, visando maximizar a eficácia analgésica, com a vantagem de reduzir

o risco e a gravidade de possíveis eventos adversos. Neste contexto, alguns estudos têm recomendado a utilização perioperatória da lidocaína por infusão contínua intravenosa (IV) tanto no homem [7, 9] como em cães [10,11]. A lidocaína é um anestésico local do tipo amino-amida, que apresenta propriedades analgésica, anti-hiperálgica e anti-inflamatória [12]. O mecanismo de ação da lidocaína é complexo, envolvendo o bloqueio dos canais de sódio voltagem dependentes [13] inibição dos receptores acoplados à proteína G [14] e dos receptores N-metil-D-aspartato [15].

Contudo, os resultados inerentes ao efeito analgésico da lidocaína ainda são conflitantes. Em cães, a infusão IV perioperatória de lidocaína proporcionou analgesia similar à morfina após cirurgia oftálmica [16]. Todavia, alguns estudos relataram efeito analgésico limitado no período pós-operatório em cadelas submetidas à OSH tratadas com infusão IV de lidocaína [17, 18].

A administração de fármacos em pontos de acupuntura, técnica denominada farmacopuntura, tem sido indicada para potencializar o efeito de diversos medicamentos tanto no homem [19], como em animais [20, 21, 22]. Vários pontos de acupuntura podem ser estimulados no período perioperatório, contribuindo para a redução da dor e do consumo de analgésicos no período pós-cirúrgico [23]. Os acupontos Estômago 36 (E36) e Baço Pâncreas 6 (BP6) são pontos clássicos para indução de analgesia em procedimentos envolvendo cirurgias na cavidade abdominal [24]. Em cães, a administração perioperatória de 1/10 da dose de morfina nos pontos de acupuntura Vesícula Biliar 34 (VB34), Estômago 36 (E36), Baço Pâncreas 6 (BP6), e Fígado 3 (F3), proporcionou analgesia similar ao tratamento com dose convencional do mesmo fármaco por via subcutânea [20]. Além dos opioides, estudos recentes têm relatado a eficiência analgésica da administração de anestésicos locais em pontos de acupuntura [25, 26]. Em seres humanos, a injeção perioperatória de lidocaína em pontos

de acupuntura reduziu os escores de dor, o requerimento de analgesia suplementar e a concentração sérica de marcadores inflamatórios em relação ao grupo tratado por via IV durante 48 horas após a realização de colecistectomia laparoscópica [25]. Em mulheres em trabalho de parto, a administração da ropivacaína em pontos de acupuntura resultou em menores escores de dor em relação ao grupo tratado com solução salina nos mesmos pontos [26]. Resultados divergentes foram relatados em gatas saudáveis submetidas à OSH eletiva, nas quais a farmacopuntura com lidocaína não reduziu os escores de dor e o consumo de opioides no período pós-operatório em relação ao tratamento controle [27]

Apesar da relevância da temática em questão, até a data vigente, não há dados na literatura com relação ao tratamento perioperatório com lidocaína administrada por infusão contínua IV ou em ponto de acupuntura em cadelas com piometra.

Objetivou-se avaliar a eficácia analgésica da administração perioperatória de lidocaína nos pontos de acupuntura E36 e BP6 comparativamente à infusão IV em cadelas com piometra encaminhadas para OSH, cuja hipótese formulada seria de que os efeitos analgésicos desse fármaco pudessem ser incrementados pela administração nos pontos de acupuntura, contribuindo para a redução dos escores de dor e do requerimento de analgesia suplementar no período perioperatório.

## **Metodologia**

### **Delineamento experimental**

Em estudo clínico, prospectivo, encoberto, aleatorizado e placebo controlado, foi investigada a eficácia analgésica da lidocaína administrada por infusão IV ou em pontos de acupuntura. O estudo foi desenvolvido mediante à aprovação da Comissão de Uso de Animais em Experimentação (CEUA, protocolo n° 5310) e assinatura do termo de



consentimento livre e esclarecido dos proprietários de cada um dos animais selecionados para participação na pesquisa.

### **Animais**

Foram avaliadas 27 cadelas, de diferentes raças, provenientes da rotina cirúrgica do Hospital Veterinário da Universidade do Oeste Paulista, encaminhadas para realização de OSH diagnosticadas com piometra. O diagnóstico de piometra foi embasado nos sinais clínicos e exames complementares (ultrassonografia abdominal, hemograma e perfil bioquímico). O diagnóstico definitivo foi confirmado após a cirurgia pelo exame histopatológico do útero. O tempo de evolução da doença foi definido como o período transcorrido entre a percepção dos sinais clínicos pelo tutor até a data da consulta. Foram incluídas no estudo apenas cadelas com SIRS, reconhecida pela presença de pelo menos dois dos seguintes sinais clínicos: frequência cardíaca  $>120$  batimentos/minuto, frequência respiratória  $>20$  movimentos/ minuto, temperatura retal  $< 38,1^\circ \text{C}$  ou  $> 39,2^\circ \text{C}$  e leucograma  $< 6000 > 16000$  células/ $\mu\text{l}$  [28]. Critérios de exclusão: animais tratados com anti-inflamatórios há menos de 48 horas, presença de ruptura uterina, peritonite e/ou em choque séptico não foram incluídos no estudo. Ademais, animais cujo diagnóstico de piometra não foi confirmado no período pós cirúrgico, através do exame histopatológico foram excluídos da análise estatística.

### **Anestesia e instrumentação**

No dia da cirurgia, todos os animais foram submetidos a um completo exame físico, incluindo a mensuração dos parâmetros clínicos basais [frequência cardíaca (FC), frequência respiratória ( $f$ ), pressão arterial sistólica não invasiva (PAS), mensuração do grau de dor e de sedação. Dez minutos antes da medicação pré-anestésica, foi colhida

uma amostra de sangue arterial, mediante punção da artéria femoral para mensuração da pressão parcial de dióxido de carbono ( $\text{PaCO}_2$ ), pressão parcial de oxigênio ( $\text{PaO}_2$ ) pH, bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ) e déficit de base (BE). Para análise hemogasométrica<sup>1</sup> cada amostra foi analisada imediatamente após a colheita, cujos valores foram corrigidos com base na temperatura corpórea (T).

Todos os animais foram pré-medicados com metadona<sup>2</sup> (0,3 mg/kg) pela via intramuscular (IM). Trinta minutos após, foi realizada a cateterização<sup>3</sup> percutânea da veia cefálica, seguindo-se a indução anestésica com propofol<sup>4</sup>, em dose suficiente para obtenção de relaxamento muscular e inibição do reflexo traqueal. Ato contínuo, foi realizada a intubação orotraqueal, seguindo-se a manutenção com isoflurano em circuito com re-inalação parcial de gases<sup>5</sup>, pelo qual foi fornecido oxigênio a 100% com fluxo de 100 ml/kg/min, mantido por 10 minutos, com posterior redução para 60 ml/kg/min. Os animais foram mantidos em ventilação espontânea, sendo instituída a ventilação mecânica para os pacientes cuja concentração final expirada de dióxido de carbono ( $\text{ETCO}_2$ ) excedeu 45 mmHg. Para determinação da  $\text{ETCO}_2$  e concentração final expirada de isoflurano (ETiso), foi utilizado um analisador de gases infravermelho<sup>6</sup>, cuja calibração foi feita com amostra de gás padrão, antes de cada procedimento.

As cadelas foram posicionadas em decúbito lateral para cateterização percutânea da artéria dorsal podal. O cateter arterial foi conectado a um transdutor de pressão para mensuração da pressão arterial sistólica, média e diastólica (PAS, PAM e PAD) através de monitor multiparamétrico<sup>6</sup>. O transdutor de pressão foi posicionado no nível do

---

<sup>1</sup> pH/Blood Gas Analyzer, model 248, Ciba Corning Diagnostics, Medfield, MA, USA

<sup>2</sup> Metadon, Cristália, Itapira, SP.

<sup>3</sup> Insyte, Becton Dickinson, Juiz de Fora, MG.

<sup>4</sup> Propovan, Cristália, Itapira, SP.

<sup>5</sup> Sat 500, Takaoka, SãoPaulo-SP.

<sup>6</sup> Monitor Multi-Parâmetro LifeWindow™ LW9xVet, Digicare Animal Health, Flórida, EUA (Processo FAPESP 2018/13116-0)

coração (externo) com o valor zero de referência (0 mmHg) ajustado periodicamente de acordo com a pressão ambiente. O acesso arterial também foi utilizado para colheita de amostras de sangue para hemogasometria. A temperatura (T) foi aferida através de um sensor trans-esofágico<sup>6</sup>, sendo mantida entre 37,5-38,5 °C com o auxílio de um insuflador de ar aquecido<sup>7</sup>.

Para monitoração da frequência cardíaca (FC) foi empregada a derivação II do eletrocardiograma<sup>6</sup>. A saturação de oxigênio na hemoglobina (SpO<sub>2</sub>) foi monitorada por oxímetro de pulso<sup>6</sup>, adaptando-se o sensor infravermelho na língua dos animais.

Durante o procedimento anestésico, a ETiso foi ajustada visando a manutenção de plano anestésico cirúrgico, que foi estabelecido em função dos seguintes sinais clínicos: ausência de reflexo palpebral, ausência de tônus mandibular e PAM entre 60 e 90 mmHg [18]. A administração de analgesia suplementar no período intra-operatório foi feita em função das respostas autonômicas durante o procedimento cirúrgico. Em casos de incremento de 20% ou mais na FC ou PAM em relação à mensuração anterior de cada parâmetro, foi administrado um *bolus* IV de fentanil<sup>8</sup> (2,5 µg/kg). O número de doses administradas, bem como o número de animais medicados durante o procedimento cirúrgico foram registrados.

## **Grupos estudados**

Cinco minutos após a indução anestésica, os animais foram distribuídos aleatoriamente, com o auxílio de um programa computacional<sup>9</sup> em três tratamentos: LIV (n=9) - administração IV contínua de lidocaína; LAP (n=9) - administração de

---

<sup>7</sup> Sistema de Aquecimento de Ar Automático Veterinário, Warm Air WA-7001, Hefei *Longshore* Tech Co., Ltd., Anhui Province, China (Processo FAPESP 2018/13116-0)

<sup>8</sup> Fentanest, Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda, Itapira, SP.

<sup>9</sup> Research Randomizer, Computer software, <http://www.randomizer.org/>

lidocaína no ponto de acupuntura E36 e BP6 e SAL (n=9) - administração IV contínua de solução salina.

No grupo LIV, uma dose inicial de 2 mg/kg de lidocaína 1%<sup>10</sup> foi diluída em solução salina 0,9% para um volume final de 0,2 ml/kg, sendo administrado por acesso venoso em um período de 2 minutos. Imediatamente após o *bolus* IV, foi iniciada a infusão IV contínua na taxa de 50 µg/kg/min, mantida durante 60 minutos. Para administração por infusão contínua, a lidocaína foi diluída em solução salina 0,9% perfazendo um volume final de 60 ml, que foi administrado na taxa de 2 ml/kg/h, utilizando-se uma bomba de infusão de seringa.<sup>11</sup> No grupo SAL, a infusão intravenosa foi realizada de forma idêntica ao descrito para o grupo LIV, sendo administrado um *bolus* IV inicial de 0,2 ml/kg de solução salina 0,9%, seguindo-se a infusão de 2ml/kg/h, mantida durante 60 minutos.

No grupo LAP foi administrado 1mg/kg de lidocaína 2% nos pontos de acupuntura E36 e BP6, que foi diluída em solução salina 0,9% para obtenção de volume final de 1 ml, sendo equitativamente injetado no ponto E36 direito (0,25 ml), E36 esquerdo (0,25 ml), BP6 direito (0,25 ml) e BP6 esquerdo (0,25 ml). Para injeção foi utilizada uma seringa de 1 ml acoplada a uma agulha hipodérmica 20x5,5. Ademais, esse grupo também foi tratado com infusão contínua IV de solução salina, conforme descrito para o grupo SAL, visando manter o sigilo do tratamento administrado. Os tratamentos para infusão contínua IV foram preparados por um anestesista assessor, que não participou da monitoração realizada no período perioperatório.

A localização anatômica dos pontos de acupuntura foi determinada de acordo com os princípios da Medicina Tradicional Chinesa. O ponto E36 está localizado na face craniolateral do membro pélvico, 3 *cun* distal ao ponto E35 e 0,5 *cun* lateral ao

---

<sup>10</sup> Xylestesin 1% sem vasoconstrictor, Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda, Itapira, SP.

<sup>11</sup> Bomba de Seringa Universal modelo TR400VET - Uso Veterinario (Processo FAPESP 2018/13116-0)

aspecto cranial da crista tibial, na depressão do músculo tibial cranial e o ponto BP6 está localizado 3 *cm* proximal ao maléolo medial, na borda caudal da tíbia, na altura do cruzamento entre a veia safena e a borda caudal da tíbia [24] (Figura 1).

### **Procedimento cirúrgico e monitoração intraoperatória**

Em todos os grupos, o procedimento cirúrgico foi realizado após 15 minutos do início da infusão contínua IV. As cirurgias foram conduzidas pelo mesmo cirurgião, que empregou a mesma técnica cirúrgica e o mesmo material de sutura para todos os animais. Foi empregada a técnica de tradicional de OSH, utilizando-se uma incisão pré-retro-umbilical na linha mediana ventral. Em seguida, os ovários foram exteriorizados, sendo efetuada a ligadura e transfixação dos pedículos ovarianos com fio de náilon 2-0. A ligadura do útero foi realizada por transfixação numa posição cranial à cervix, envolvendo além do útero as veias e artérias uterinas. O corpo do útero foi seccionado próximo à ligadura, seguindo-se a sutura do coto uterino com pontos tipo *cushing* com fio de náilon 2-0. A parede abdominal foi laqueada em três planos de sutura: 1) peritônio, fáscia e músculo, utilizando-se pontos *Sultan*, com fio de náilon-2-0; 2) subcutâneo, utilizando-se pontos simples invertidos com náilon-3-0; 3) pele, utilizando-se pontos separados simples com náilon 3-0 [29].

Os parâmetros cardiorrespiratórios (FC, PAS, PAM, PAD, SpO<sub>2</sub>, ETCO<sub>2</sub>) e a ETiso foram monitorados continuamente, no entanto foram considerados para análise estatística os seguintes momentos: 5 minutos após o início da infusão contínua IV (T0), incisão da linha alba (T1), ligadura do ovário direito (T2), ligadura do ovário esquerdo (T3), ligadura do corpo uterino (T4), sutura da musculatura abdominal (T5), sutura do tecido subcutâneo (T6) e após o último ponto de pele (T7). As amostras de sangue

arterial foram colhidas 5 minutos após o início da infusão contínua IV e a cada 15 minutos até o término do procedimento cirúrgico.

Durante todo o procedimento, os animais foram mantidos em fluidoterapia administrada por bomba de infusão peristáltica<sup>12</sup>, seguindo-se a prescrição clínica estabelecida para cada paciente. Em situações de acidose metabólica e desequilíbrio eletrolítico, as correções foram feitas com base nas variáveis hemogasométricas. Em casos de hipotensão (PAM < 60 mmHg), o tratamento foi conduzido de acordo com as necessidades de cada paciente, podendo ser realizado pelo incremento da taxa de infusão de cristaloides, administração de coloides, utilização de agentes inotrópicos ou vasopressores. A fluidoterapia e os fármacos adicionais utilizados em cada animal foram registrados.

Os tempos de anestesia (tempo decorrido entre a administração do propofol e interrupção do isofluorano), de extubação (tempo decorrido entre a interrupção do isofluorano e a presença do reflexo laringo-traqueal), de cirurgia (tempo decorrido entre a incisão da linha alba e o último ponto de sutura de pele) e de recuperação (período transcorrido entre o término da cirurgia e a manutenção do animal em posição quadrupedal) foram registrados.

Sinais clínicos sugestivos de toxicidade da lidocaína como náusea, vômito, tremores musculares e ataxia foram monitorados durante 24 horas após a extubação. Complicações anestésicas também foram registradas. Bradicardia e hipotensão foram definidas como FC < 60 batimentos/minuto e PAM < 60 mmHg, respectivamente, persistindo por mais de 10 minutos consecutivos.

### **Avaliação do grau de analgesia e de sedação**

---

<sup>12</sup> Bomba de infusão UNK-IP-2014 Progetti Medical Equipaments Solutiions, Turim, Itália

O grau de analgesia e de sedação foram avaliados de forma encoberta por um único observador, antes da cirurgia (aproximadamente 60 minutos), 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18 e 24 horas após extubação traqueal. Para avaliação da dor pós-operatória foram utilizadas a Escala Composta de dor de Glasgow -forma abreviada (CMPS-SF, 0-24 pontos) [30], e a Escala de Avaliação Numérica (EAN, 0-10 pontos). Os animais com  $CMPS-SF \geq 6$  receberam analgesia suplementar com metadona (0,3 mg/kg, IM). Transcorridos 30 minutos após o primeiro resgate, os animais foram reavaliados em casos do CMPS-SF permanecer  $\geq 6$ , um novo resgate seria realizado com metadona (0,2 mg/kg IM). O grau de sedação foi avaliado utilizando-se Escala Descritiva Numérica (EDN, 0-12 pontos) [31].

### **Análise Estatística**

Considerando-se uma redução de 2 pontos na escala CMPS-SF no grupo tratado com farmacopuntura (LIV) em relação aos demais tratamentos (SAL e LIV), com desvio padrão (DP) de 1,4 e adotando-se como parâmetros adicionais, a proporção entre grupos de 1:1, poder do teste de 80% e nível alfa de 5%, estima-se que serão necessários no mínimo 8 animais em cada grupo. O DP foi estimado a partir de um estudo piloto. Os cálculos foram realizados com auxílio do software Biostat 5.3.

Os dados foram submetidos aos testes de normalidade Shapiro-Wilk para identificar a sua distribuição. A estatística foi realizada com Análise de Variância (ANOVA), seguindo-se o teste de Tukey para comparar diferenças entre as médias dos diferentes grupos, para variáveis paramétricas (peso corpóreo, idade, tempo de anestesia, tempo de cirurgia, tempo de extubação, tempo e qualidade de recuperação pós-anestésica). Os escores obtidos da avaliação do grau de analgesia e de sedação e a concentração sérica dos marcadores inflamatórios foram avaliados pelo teste de

Kruskal-Wallis para comparação das diferenças entre os grupos ao longo do tempo, enquanto o teste de Friedman foi empregado para comparar as diferenças ao longo do tempo dentro de cada grupo. Quando diferenças significativas foram detectadas, foi empregado o pós-teste de Dunn. A prevalência de analgesia de resgate foi comparada entre os tratamentos pelo teste qui-quadrado. O nível de significância utilizado em todos os testes foi de 5%. Foi utilizado o programa InStat Graphpad 5,1 para a análise estatística.

## **Resultados**

### **Dados demográficos, dose de propofol, ETiso e duração dos procedimentos**

Não houve diferença entre os tratamentos em relação ao peso corpóreo, idade, tempo de evolução da doença, dose de propofol, ETiso, tempo de anestesia, tempo de cirurgia, tempo de extubação, tempo de recuperação pós-anestésica (Tabela 1). Foram incluídos no projeto cadelas de diferentes raças: Pinscher (1), Fox-Paulistinha (3), Border Collie (2), Rottweiler (1), Lhasa Apso (2), Poodle (2), Maltês (1), Boxer (1), Fila Brasileiro (1) e SRD (13).

### **Parâmetros cardiorrespiratórios e variáveis hemogasométricas**

Os parâmetros cardiorrespiratórios (Tabela 2) e as variáveis hemogasométricas (Tabela 3) não diferiram entre os tratamentos. Com relação aos valores basais, houve aumento significativo da PAM e da PAD em todos os tratamentos durante a ligadura dos ovários direito e esquerdo (T2 e T3) ( $P < 0,0001$ ) (Tabela 2). Em todos os tratamentos, valores superiores de PaO<sub>2</sub> foram detectados de M1-M4 em relação ao M0 ( $P < 0,0001$ ) (Tabela 3).



### **Suplementação analgésica intraoperatória**

Fentanil foi administrado em 44,4% (4/9), 33,3% (3/9) e 11,1% (1/9) dos animais dos grupos SAL, LIV e LAP, respectivamente ( $P = 0,28$ ). Em um animal do grupo SAL, foram necessários dois resgates de fentanil (T3 e T5), enquanto os outros receberam apenas um resgate entre T2 e T4. No grupo LIV, fentanil foi administrado em dois animais no T1 e em um animal no T2. No grupo LAP, fentanil foi necessário em apenas um animal no T4 (Tabela 4).

### **Escores de dor e de sedação**

Os escores de dor e de sedação não diferiram entre os grupos. Os escores de sedação foram superiores em relação ao basal até a primeira hora após a extubação traqueal no grupo LAP ( $P = 0,0004$ ) e até a segunda hora nos grupos LIV a SAL ( $P < 0,0001$ ) (Tabela 5).

### **Suplementação analgésica pós-operatória**

Metadona foi administrada em 33,3% (3/9), 33,3% (3/9) e 11,1% (1/9) dos animais nos grupos SAL, LIV e LAP, respectivamente ( $P = 0,46$ ). Os resgates foram administrados em três animais do grupo SAL (totalizando 3 resgates, administrados entre 4 e 12 horas após a extubação traqueal), três animais do grupo LIV (totalizando 4 resgates, administrados 0,5, 1 e 4 horas após a extubação traqueal) e um animal do grupo LAP (totalizando 1 resgate, administrado 0,5 hora após a extubação traqueal). O número de doses de metadona administradas ao longo do tempo não diferiu entre os grupos ( $P = 0,45$ ) (Tabela 6).

### **Efeitos adversos**

No período intraoperatório, hipotensão foi detectada em 55,5% (5/9), 44,4% (4/9) e 44,4% (4/9) dos animais nos grupos SAL, LIV e LAP, respectivamente ( $P = 0,86$ ). A hipotensão foi prontamente revertida em 84,6% (11/13) dos animais pela

superficialização do plano anestésico e incremento da fluidoterapia (Ringer lactato, 10 ml/kg em 5 minutos). Houve necessidade de utilização de dopamina em dois animais.

Não foram observados sinais sugestivos de intoxicação por lidocaína ou outros efeitos adversos relacionados ao procedimento anestésico em nenhum dos tratamentos. Nenhuma complicação adicional foi evidenciada e nenhum dos animais veio a óbito, durante o período de 10 dias após a cirurgia.

## **Discussão**

A hipótese do atual estudo não foi confirmada, não sendo demonstrada redução significativa nos escores de dor e no requerimento analgésico nos animais tratados com farmacopuntura com lidocaína em relação aos demais tratamentos, divergindo de achados prévios descritos em pacientes humanos [25].

Este foi o primeiro estudo que investigou a eficácia analgésica da farmacopuntura com lidocaína na espécie canina. Paralelamente, até a data vigente, não foram publicados estudos com foco na utilização de lidocaína por infusão contínua intravenosa como parte de um protocolo de anestesia balanceada em cadelas com piometra. Em função da carência de estudos na área, a taxa de infusão IV de lidocaína (50 µg/kg/min) administrada no grupo LIV foi embasada em estudos anteriores desenvolvidos em cães saudáveis ou em endotoxemia [10, 11]. Enquanto que, a dose de 1 mg/kg de lidocaína administrada no grupo LAP foi escolhida visando reduzir a dose desse fármaco em torno de 50% em relação ao grupo LIV. É possível que a dose de lidocaína empregada em ambos os grupos (LAP e LIV) não tenha sido adequada para incrementar a analgesia perioperatória, visto que não houve redução significativa nos escores de dor ou na prevalência de suplementação analgésica nos grupos tratados com lidocaína em relação ao tratamento controle. Resultados semelhantes foram relatados

em estudos prévios, onde a infusão contínua intravenosa de lidocaína em doses variando de 50-100  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  não foi efetiva para reduzir a dor pós-operatória em cadelas submetidas à OSH [18]. Já nos animais tratados com farmacopuntura, é possível que a administração de doses mais elevadas de lidocaína não resultasse em incremento analgésico, pois alguns estudos têm sugerido que a injeção de anestésicos locais em tecidos adjacentes aos pontos de acupuntura, imediatamente antes do agulhamento, reduziu o efeito da acupuntura [32, 33]. Em gatas, a administração de lidocaína (5 mg/kg) nos pontos de acupuntura E36 e BP6 também não reduziu os escores de dor e a prevalência de analgesia de resgate após OSH eletiva [27]. Com base nesses dados, é possível que a injeção de lidocaína tenha inibido a transmissão dos impulsos aferentes até o sistema nervoso central, prejudicando o efeito terapêutico da acupuntura. No homem, um estudo de neuroimagem demonstrou que a injeção de lidocaína no ponto E36 antes do agulhamento reduziu a quantidade de áreas cerebrais ativadas pela acupuntura em relação ao tratamento controle [34].

Apesar da ausência de diferença estatística entre os tratamentos, os nossos achados sugerem que o potencial analgésico da lidocaína tenha sido potencializado pela farmacopuntura, uma vez que o requerimento analgésico no período perioperatório foi menor no grupo LAP em relação aos demais tratamentos. No período intraoperatório, 44,4% (4/9) e 33,3% (3/9) dos animais dos grupos SAL e LIV, respectivamente, receberam suplementação analgésica com fentanil para atenuar a resposta cardiovascular frente à tração e ligadura dos pedículos ovarianos que representam o pico máximo de nocicepção durante a OSH. Por outro lado, suplementação analgésica intraoperatória foi necessária em apenas um animal (11%) do grupo LAP, durante a ligadura do corpo uterino. Esses achados corroboram estudos prévios realizados em cães e em humanos, que relataram redução no consumo perioperatório de opioides em

pacientes tratados com diferentes fármacos em pontos de acupuntura em relação às vias IV ou SC [20, 25]. Paralelamente, mesmo com a administração de baixa dose de lidocaína no grupo LAP, aparentemente a nocicepção foi inibida de forma mais efetiva em relação ao grupo LIV, reforçando a hipótese de que o efeito analgésico da lidocaína tenha sido intensificado pela aplicação nos acupontos.

No período pós-cirúrgico, os grupos foram comparáveis em termos de escores de dor durante 24 horas após a extubação traqueal. De uma forma geral, os animais apresentaram poucos sinais de desconforto, sendo realizada suplementação analgésica pós-operatória em apenas 26% (7/27) das pacientes [SAL = 3/9 (33%); LIV = 3/9 (33%); LAP = 1/9 (11%)]. Contudo, apesar da semelhança estatística entre os tratamentos, no grupo LAP foi efetuado apenas um resgate de metadona, enquanto que três resgates foram administrados em 3 animais do grupo SAL e quatro resgates em três animais no grupo LIV. Os primeiros resgates de metadona foram realizados aos 30 minutos após a extubação traqueal em ambos os grupos tratados com lidocaína, provavelmente devido à curta meia vida de eliminação desse fármaco [35]. Dados farmacocinéticos provenientes da espécie canina, demonstraram que a lidocaína apresenta meia vida de eliminação de 47 minutos [36]. Além disso, o grau de sedação também pode interferir na avaliação da dor, gerando viés de interpretação nas respostas comportamentais do animal [37]. Apesar das escalas CMPS-SF e EAN serem confiáveis e amplamente empregadas para o diagnóstico da dor pós-cirúrgica, em animais sedados a resposta à palpação pode ser reduzida, diminuindo a pontuação dos escores, enquanto que o comportamento quieto e letárgico pode aumentar a pontuação. No atual estudo, o único resgate efetuado no grupo LAP foi aos 30 minutos em um animal que apresentava grau moderado de sedação. No grupo LIV, um animal apresentou grau de sedação intenso durante 8 horas após a extubação, recebendo dois resgates de metadona. A

lidocaína pode ter intensificado o efeito sedativo residual dos fármacos empregados no protocolo anestésico, devido à depressão central, causando sonolência e letargia [12], de modo a prejudicar o reconhecimento da dor nas primeiras horas após a extubação. Paralelamente, tanto a utilização da metadona no período pré-operatório, como a suplementação analgésica pós-operatória com esse opioide podem ter contribuído para a ausência de diferença entre os tratamentos, visto que se trata de um potente analgésico, com duração de cerca de 4 horas após administração sistêmica em cães [38]. No atual estudo, os animais que receberam analgesia de resgate não foram removidos da análise estatística, devido ao número reduzido de animais avaliados em cada grupo.

Assim como a analgesia, os efeitos adversos da lidocaína também são dose-dependentes, de modo que a concentração plasmática deve ser mantida preferencialmente abaixo de 5 µg/mL para evitar interferência na condução nervosa, depressão cardiovascular e central [39]. No atual estudo, não foram observados efeitos adversos relacionados à toxicidade da lidocaína, corroborando estudos prévios que relataram a eficácia e segurança da lidocaína por infusão contínua em cães, utilizando a mesma dose administrada no grupo LIV [10, 11]. Hipotensão intraoperatória foi observada nos três tratamentos, provavelmente pela condição clínica das pacientes em SIRS, nas quais a redução da pressão arterial está associada à vasodilatação e redução da resistência vascular sistêmica [11], que pode ser intensificada pelo efeito vasodilatador do isoflurano [40]. Contudo, a hipotensão foi responsiva às condutas efetuadas no período intraoperatório, não tendo consequências clínicas importantes durante a recuperação dos animais.

Com relação às limitações do estudo, o tamanho amostral é um dos principais fatores que podem ter contribuído para ausência de diferença estatística entre os tratamentos. Estudos adicionais com tamanho amostral maior são necessários para

melhor esclarecimento dos nossos achados. Ademais, a investigação da resposta analgésica frente à utilização de diferentes doses de lidocaína também se faz necessária para o estabelecimento de uma dose ideal desse fármaco para administração em pontos de acupuntura.

### **Conclusão**

O tratamento com lidocaína por infusão contínua IV ou nos pontos de acupuntura E36 e BP6 não incrementou significativamente a analgesia perioperatória comparativamente ao tratamento controle. Contudo, a menor prevalência de suplementação analgésica nos animais tratados com farmacopuntura sugere que esse tratamento possa representar uma alternativa viável para o controle da dor perioperatória em cadelas com piometra submetidas à OSH

### **Referências**

1. Fieni F, Topie E, Gogny A. Medical treatment for pyometra in dogs. *Reprod Domest Anim* 2014; 2:28-32.
2. Hagman R. Canine pyometra: What is new? *Reprod Domest Anim* 2016; 2: 288-292.
3. Jitpean S, Ström-Holst B, Emanuelson U, Höglund OV, Pettersson A, Alneryd-Bull C, Hagman R. Outcome of pyometra in female dogs and predictors of peritonitis and prolonged postoperative hospitalization in surgically treated cases. *BMC Vet Res* 2014; 10: 6.
4. Fransson BA, Lagerstedt AS, Bergstrom A. C-reactive protein, tumor necrosis factor  $\alpha$ , and interleukin-6 in dogs with pyometra and SIRS. *J Vet Emerg Crit Care* 2007; 17: 373-381.
5. Nakamura M, Takahashi M, Ohno K, Koshino A, Nakashima K, Setoguchi A, Fujino Y, Tsujimoto H. C-reactive protein concentration in dogs with various diseases. *J Vet Med Sci* 2008; 70:127-131.
6. Barton L. Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome. In: Fossum, T.W. *Small Animal Surgery*. 3.ed. St. Louis: Mosby, p.124, 2007.

7. Koppert W, Weigand M, Neumann F, Sittl R, Schuettler J, Schmelz M, Hering W. Perioperative intravenous lidocaine has preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2004; 98:1050-1055.
8. Sehgal N, Smith HS, Manchikanti L. Peripherally acting opioids and clinical implications for pain control. *Pain Physician* 2011; 14: 249-258.
9. Song X, Sun Y, Zhang X, Li T, Yang B. Effect of perioperative intravenous lidocaine infusion on postoperative recovery following laparoscopic Cholecystectomy-A randomized controlled trial. *Int J Surg* 2017; 45: 8-13.
10. Ortega M, Cruz I. Evaluation of a constant rate infusion of lidocaine for balanced anesthesia in dogs undergoing surgery. *Can Vet J* 2011; 52: 856–860.
11. Bellini L, Seymour CJ. Effect of intraoperative constant rate infusion of lidocaine on short-term survival of dogs with septic peritonitis: 75 cases (2007-2011). *J Am Vet Med Assoc* 2016; 248: 422-429.
12. Lauretti GR. Mechanisms of analgesia of intravenous lidocaine. *Rev Bras Anest* 2008; 58: 280-286.
13. Sheets MF, Hanck DA. Molecular action of lidocaine on the voltage sensors of sodium channels. *J Gen Physiol* 2003; 121: 163-175.
14. Hollmann MW, Herroeder S, Kurz KS, Hoenemann CW, Struemper D, Hahnenkamp K, Durieux ME. Time-dependent inhibition of G protein-coupled receptor signaling by local anesthetics. *Anesthesiology* 2004; 100: 852-860.
15. Hahnenkamp K, Durieux ME, Hahnenkamp A, Schauerte SK, Hoenemann CW, Vegh V, Theilmeier G, Hollmann MW. Local anaesthetics inhibit signalling of human NMDA receptors recombinantly expressed in *Xenopus laevis* oocytes: role of protein kinase C. *Br J Anaesth* 2006; 96: 77-87.
16. Smith LJ, Bentley E, Shih A, Miller PE. Systemic lidocaine infusion as an analgesic for intraocular surgery in dogs: A pilot study. *Vet Anaesth Analg* 2004; 31:53-63.
17. Columbano N, Secci F, Careddu GM, Sotgiu G, Rossi G, Driessen B. Effects of lidocaine constant rate infusion on sevoflurane requirement, autonomic responses, and postoperative analgesia in dogs undergoing ovariectomy under opioid-based balanced anesthesia. *Vet J* 2012; 193: 448-455.
18. Gutierrez-Blanco E, Victoria-Mora JM, Ibancovich-Camarillo JA, Sauri-Arceo CH, Bolio-González ME, Acevedo-Arcique CM, Marin-Cano G, Steagall PV. Postoperative analgesic effects of either a constant rate infusion of fentanyl,

- lidocaine, ketamine, dexmedetomidine, or the combination lidocaine-ketamine-dexmedetomidine after ovariohysterectomy in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2015; 42: 309-318.
19. Cheon S, Zhang X, Lee IS Cho SH, Chae Y, Lee H. Pharmacopuncture for cancer care: a systematic review. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014; 804746.
  20. Luna SP, Martino ID, Lorena SE, Capua ML, Lima AF, Santos BP, Brondani JT, Vesce G. Acupuncture and pharmacopuncture are as effective as morphine or carprofen for postoperative analgesia in bitches undergoing ovariohysterectomy. *Acta Cir Bras* 2015; 30: 831-837.
  21. Cassu RN, Melchert A, Canoa JT, Oliveira PD. Sedative and clinical effects of the pharmacopuncture with xylazine in dogs. *Acta Cir Bras* 2014; 29: 47- 52.
  22. Pons A, Canfrán S, Benito J, Cediél-Algovia R, Gómez de Segura IA. Effects of dexmedetomidine administered at acupuncture point GV20 compared to intramuscular route in dogs. *J Small Anim Pract* 2017; 58: 23-28.
  23. Lu Z, Dong H, Wang Q, Xiong L. Perioperative acupuncture modulation: more than anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2015; 115, 2:183-93.
  24. Gaynor JS. Acupuncture for management of pain. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2000; 4: 875-84.
  25. Meng XL, Qu Q. Effect of subcutaneous injection of lidocaine in Zusanli (ST 36) and Jiaji (EX-B2) regions on immune function in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Zhen Ci Yan Jiu* 2016; 41: 74-9.
  26. Chen XN, Yang SH, Lin HR, Chen NN, Su CL, Huang W. Efficacy of ropivacaine injection at acupoints for labor analgesia and its effect on cortisol level in parturients. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2018; 38: 502-504.
  27. Lima CMS, Segatto CZ, Zanelli GR, Nicácio GM, Cassu RN. Effects of Lidocaine Injection at Acupuncture Points on Perioperative Analgesia in Cats Undergoing Ovariohysterectomy. *J Acupunct Meridian Stud* 2022; 15: 255-263.
  28. Hauptman JG, Walshaw R, Olivier NB. Evaluation of the sensitivity and specificity of diagnostic criteria for sepsis in dogs. *Vet Surg.* 1997; 26, 5 :393-397.
  29. Hedlund SC. Cirurgia dos sistemas reprodutivo e genital. In: Fossum WT. Cirurgia de pequenos animais. São Paulo: Roca, 2002, pp.571-637.
  30. Reid J, Nolan AM, Hughes JML, Lascelles D, Pawson P, Scott EM. Development of the short-form Glasgow composite measure pain scale (CMPSSF) and derivation of an analgesic intervention score. *Anim Welf* 2007; 16: 97-104.



31. Wagner MC, Hecker KG, Pang DSJ. Sedation levels in dogs: a validation study. *BMC Vet Res* 2017; 13: 110.
32. Chiang CY, Zhang QC, Khu, XL, Yang L. The peripheral afferent pathway in acupuncture analgesia. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 1974;54:360-4. Chinese
33. Dundee JW, Ghaly G. Local anesthesia blocks the antiemetic action of P6 acupuncture. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 50: 78-80
34. Jin LM, Qin CJ, Lan L, Sun JB, Zeng F, Zhu YQ, et al. Local anesthesia at ST36 to reveal responding brain areas to deqi. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014; 987365.
35. Araujo MC, Sinnott CJ, Strichartz GR. Multiple phases of relief from experimental mechanical allodynia by systemic lidocaine: responses to early and late infusions. *Pain* 2003; 103: 21-29.
36. Wilcke JR, Davis LE, Neff-Davis CA, Koritz GD. Pharmacokinetics of lidocaine and its active metabolites in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 1983; 6: 49-58.
37. Gomes DR, Nicácio IPGA, Cerazo LML, Dourado L, Teixeira-Neto FJ, Cassu RN. Addition of magnesium sulfate to intraperitoneal ropivacaine for perioperative analgesia in canine ovariohysterectomy. *J Vet Pharmacol Ther* 2020; 43: 355-363.
38. Mathews K, Kronen PW, Lascelles D, Nolan A, Robertson S, Steagall PV, Wright B, Yamashita K. Guidelines for recognition, assessment and treatment of pain: WSAVA Global Pain. *J Small Anim Pract* 2014; 55, E10-68.
39. Nunes de Moraes A, Dyson DH, O'Grady MR, McDonnell WN, Holmberg DL. Plasma concentrations and cardiovascular influence of lidocaine infusions during isoflurane anesthesia in healthy dogs and dogs with subaortic stenosis. *Vet Surg* 1998; 27: 486-97.
40. Iizuka, T., Kamata, M., Yanagawa, M. Incidence of intraoperative hypotension during isoflurane-fentanyl and propofol-fentanyl anaesthesia in dogs. *Vet J* 2013; 198: 289-291.

Tabela 1. Valores médios e desvio padrão do peso corpóreo, idade, tempo de evolução da doença, dose de propofol, ETiso, tempo de anestesia, tempo de cirurgia, tempo de extubação, tempo de recuperação pós-anestésica de cadelas com piometra submetidas à ovariosalpingohisterectomia tratadas com infusão contínua intravenosa de solução salina (SAL, n = 9), infusão contínua intravenosa de lidocaína (LIV, n = 9) ou lidocaína nos pontos de acupuntura E36 e BP6 (LAP, n = 9)

Variáveis	Grupos			Valor de P
	SAL	LIV	LAP	
Peso (kg)	15 ± 14	20 ± 11	9 ± 9	0,17
Idade (anos)	8,4 ± 4	6,4 ± 3	7,1 ± 3	0,50
Tempo de evolução (dias)	5 ± 4	8 ± 6	7 ± 4	0,59
Dose propofol (mg/kg)	4,6 ± 1,4	4,5 ± 0,9	4,9 ± 1,2	0,74
ETiso (V %)	1,34 ± 0,35	1,25 ± 0,12	1,24 ± 0,23	0,70
Tempo Cirúrgico (minutos)	31 ± 16	37 ± 13	34 ± 11	0,65
Tempo Anestésico (minutos)	67 ± 19	71 ± 14	70 ± 13	0,84
Tempo de Extubação (minutos)	5,3 ± 2	6,1 ± 4	8,6 ± 4	0,13
Tempo de Recuperação (minutos)	40 ± 30	48 ± 21	54 ± 31	0,58

Tabela 2. Valores médios e desvio padrão de frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica, média e diastólica (PAS, PAM, PAD), concentração final expirada de dióxido de carbono (ETCO<sub>2</sub>) e frequência respiratória (*f*) de cadelas com piometra submetidas à ovariossalpingohisterectomia tratadas com infusão contínua intravenosa de solução salina (SAL, n = 9), infusão contínua intravenosa de lidocaína (LIV, n = 9) ou administração de lidocaína nos pontos de acupuntura E36 e BP6 (LAP, n = 9)

FC (bat/min)								
Grupos	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7
SAL	112±21	129±27	128±25	124±26	126±19	131±31	129±25	128±29
LIV	91±21	94±25	92±26	93±33	88±31	89±31	93±32	96±29
LAP	124±31	107±41	126±31	115±31	122±34	125±35	124±29	115±28
PAS (mmHg)								
SAL	81±12	83±12	104±19	108±33	99±27	92±15	88±18	84±17
LIV	106±27	108±25	114±30	118±31	109±28	105±23	98±26	99±21
LAP	89±15	96±20	121±27	111±20	99±23	95±21	95±22	96±21
PAM (mmHg)								
SAL	60±10	62±14	80±17*	80±23*	76±19	68±14	66±12	64±12
LIV	63±17	73±23	88±20*	81±11*	70±13	70±21	66±17	70±17
LAP	59±8	67±14	96±22*	79±18*	74±15	70±16	71±15	70±16
PAD (mmHg)								
SAL	49±11	52±14	70±20*	75±29*	61±22	66±16	60±11	58±12
LIV	53±20	59±33	76±21*	73±14*	59±14	60±25	52±218	57±19
LAP	48±19	57±14	82±22*	70±18*	66±17	62±16	62±14	61±13
ETCO <sub>2</sub> (mmHg)								
SAL	38±6	38±5	34±8	36±9	37±11	37±12	37±10	33±8
LIV	38±8	34±7	34±5	37±6	36±7	38±9	38±8	37±8
LAP	37±8	34±8	35±6	34±6	36±8	37±7	37±8	36±8
<i>f</i> (mov/min)								
SAL	18±12	20±10	15±7	16±6	13±4	12±5	14±6	15±7
LIV	20±9	22±10	16±8	14±5	14±6	14±6	16±8	17±9
LAP	16±9	15±9	11±3	12±3	12±4	12±3	12±3	12±3

T0 =5 minutos após a início da infusão contínua IV, T1 = incisão da linha alba, T2 = ligadura do ovário direito, T3 = ligadura do ovário esquerdo, T4= ligadura do corpo uterino, T5= sutura da musculatura abdominal, T6 = sutura do tecido subcutâneo e T7= após o último ponto de pele.

\*Diferença significativa em relação ao basal (Teste de Tukey, P < 0,0001).

Tabela 3. Valores médios e desvio padrão da pressão parcial de dióxido de carbono ( $\text{PaCO}_2$ ), pressão parcial de oxigênio ( $\text{PaO}_2$ ), pH, bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ) e déficit de base (BE) de cadelas com piometra submetidas à ovariosalpingohisterectomia tratadas com infusão contínua intravenosa de solução salina (SAL, n = 9), infusão contínua intravenosa de lidocaína (LIV, n = 9) ou lidocaína nos pontos de acupuntura E36 e BP6 (LAP, n = 9)

	Período intraoperatório				
	M0	M1	M2	M3	M4
<b><math>\text{PaCO}_2</math> (mmHg)</b>					
SAL	33±7	35±4	35±6	40±8	39±6
LIV	33±4	33±3	37±4	38±6	37±6
LAP	33±3	33±3	35±6	36±7	33±7
<b><math>\text{PaO}_2</math> (mmHg)</b>					
SAL	96±1,4	338±73*	388±51*	358±76*	365±80*
LIV	98±0,7	276±39*	361±54*	401±33*	366±49*
LAP	97±1,7	351±49*	368±44*	426±30*	423±16*
<b>pH</b>					
SAL	7,37±0,10	7,38±0,08	7,35±0,07	7,32±0,09	7,32±0,07
LIV	7,38±0,05	7,35±0,06	7,32±0,07	7,28±0,03	7,30±0,09
LAP	7,39±0,06	7,34±0,02	7,36±0,03	7,33±0,05	7,36±0,07
<b><math>\text{HCO}_3^-</math> (mEq/l)</b>					
SAL	20±4,5	20±1,6	20±1,9	21±2,1	21±2,6
LIV	20±2,0	19±2,3	19±2,3	18±2,4	18±1,7
LAP	19±2,5	18±1,8	19±1,4	19±1,3	19±1,0
<b>BE (mmol/l)</b>					
SAL	-7,29±2	-7,25±3	-7,11±4	-7,55±4	-7,70±4
LIV	-6,14±3	-6,29±3	-7,87±3	-8,15±3	-8,30±2
LAP	-6,58±3	-6,88±3	-6,33±3	-6,84±3	-6,67±3

M0 (antes da anestesia), M1 =5 minutos após o início da infusão contínua IV, M2, M3 e M4 a cada 15 minutos até o término do procedimento cirúrgico.

\*Diferença significativa em relação ao basal (Teste de Tukey,  $P < 0,0001$ ).

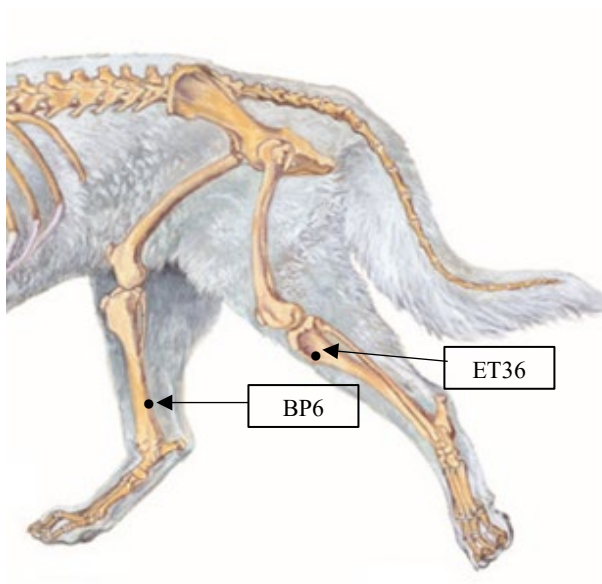
Tabela 4. Número de doses de fentanil administradas no período intraoperatório em cadelas com piometra submetidas à ovariosalpingohisterectomia tratadas com infusão contínua intravenosa de solução salina (SAL, n= 9), infusão contínua intravenosa de lidocaína (LIV, n=9) ou lidocaína nos pontos de acupuntura E36 e BP6 (LAP, n=9)

Grupo	Período intraoperatório								Nº de doses	Nº de animais
	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7		
<b>SAL</b>	0	0	2	1	1	1	0	0	5	4/9
<b>LIV</b>	0	2	0	1	0	0	0	0	3	3/9
<b>LAP</b>	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1/9

T0 =5 minutos após a início da infusão contínua IV, T1 = incisão da linha alba, T2 = ligadura do ovário direito, T3 = ligadura do ovário esquerdo, T4= ligadura do corpo uterino, T5= sutura da musculatura abdominal, T6 = sutura do tecido subcutâneo e T7= após o último ponto de pele.



Figura 1. Localização anatômica dos pontos de acupuntura Estômago 36 (E36) e Baço Pâncreas 6



## ARTIGO CIENTÍFICO 2

1 **Impacto da farmacopuntura com lidocaína comparativamente à infusão contínua**  
2 **intravenosa sobre a concentração sérica de citocinas e proteína C-reativa em cadelas**  
3 **com piometra**

4

5 Isabela P. G. A. Nicácio<sup>a</sup>, Matheus Gonsalves<sup>b</sup>, Luiza G. Peruchi<sup>a</sup>, Gabriel M. Nicácio<sup>c</sup>,  
6 Gustavo R. Zanelli<sup>a</sup>, Renata N. Cassu<sup>d</sup>

7 <sup>a</sup> Discente do curso de Pós-Graduação em Ciência Animal – Universidade do Oeste Paulista

8 <sup>b</sup> Discente do curso de Medicina Veterinária – Universidade do Oeste Paulista

9 <sup>c</sup> Docente do curso de Medicina Veterinária – Universidade do Oeste Paulista

10 <sup>d</sup> Docente do curso de Pós-Graduação em Ciência Animal – Universidade do Oeste Paulista

11

### 12 **Resumo**

13 *Objetivo:* Comparar a eficácia anti-inflamatória sistêmica da lidocaína administrada em  
14 pontos de acupuntura e por via intravenosa (IV) em cães.

15 *Design:* estudo clínico, prospectivo, encoberto, randomizado e placebo controlado

16 *Contexto:* Hospital Veterinário Universitário

17 *Animais:* 27 cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia diagnosticadas com piometra  
18 participaram do estudo.

19 *Grupos Estudados:* Após a administração de metadona (0,3 mg/ kg), por via intramuscular  
20 (IM), a indução anestésica foi realizada por via intravenosa (IV) com propofol, seguindo-se a  
21 manutenção com isoflurano/O<sub>2</sub>. Os animais foram distribuídos em três tratamentos: LIV (n =  
22 9):

23



24 administração IV de lidocaína 1% (*bolus* inicial: 2 mg/kg, infusão contínua de 50 µg/kg/min);  
25 LAP (n = 9): administração subcutânea bilateral de lidocaína (1mg/kg) nos pontos de  
26 acupuntura Estômago 36 (E36) e Baço-Pâncreas 6 (BP6); SAL (n = 9): administração IV de  
27 solução salina (*bolus* inicial: 0,2 ml/kg, infusão contínua de 2ml/kg/h). Fentanil (2,5 µg/kg  
28 IV) foi administrado para controlar a resposta cardiovascular ao estímulo cirúrgico.

29 *Avaliações e Resultados:* A concentração sérica das interleucinas (IL-6 e IL-10), do fator de  
30 necrose tumoral alfa e da proteína C-reativa foram mensuradas no momento basal, 6, 12 e 24  
31 horas após a cirurgia. Os dados foram analisados com ANOVA, teste de Tukey, teste de  
32 Kruskal-Wallis, teste de Friedman e teste de qui-quadrado e correlação de Spearman ( $P <$   
33 0,05). A concentração sérica dos marcadores inflamatórios não diferiu entre os tratamentos e  
34 nem ao longo do tempo. Em relação aos valores basais, houve redução de 56%, 29%, 20% na  
35 concentração de IL-6 nos grupos LAP, LIV e SAL, respectivamente, às 24 horas após a  
36 cirurgia ( $P = 0,13-0,49$ ). *Conclusão:* A resposta anti-inflamatória sistêmica foi similar nos  
37 três tratamentos, com tendência à redução mais acentuada da concentração sérica de IL-6 nos  
38 animais tratados com farmacopuntura.

39

40 Palavras-chave: farmacopuntura, lidocaína, marcadores inflamatórios.

41

## 42 **Introdução**

43 A piometra é um processo inflamatório crônico do endométrio, que ocorre na fase luteal  
44 do ciclo estral, em função de alterações hormonais e infecções bacterianas, com alta  
45 incidência, sobretudo em cadelas de meia-idade ou idosas<sup>1,2</sup>.

46 Em alguns casos, a infecção bacteriana pode desencadear a síndrome da resposta  
47 inflamatória sistêmica (SRIS ou SIRS), onde as repercussões decorrentes da inflamação  
48 generalizada são mediadas por citocinas pró-inflamatórias, que resultam no aumento das  
49 concentrações séricas de fator de necrose tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ) e interleucina 6 (IL-6)<sup>3</sup>. Após  
50 a liberação dessas citocinas, os hepatócitos sintetizam a proteína C reativa (PC-R), principal

51 proteína da fase aguda inflamatória em cães, que é responsável por regular a resposta  
52 imunológica para o controle da inflamação ou estímulo da reparação dos tecidos<sup>3,4</sup>. A medida  
53 em que a IL-6 é liberada, a interleucina 10 (IL-10), uma citocina anti-inflamatória, é  
54 sintetizada para que haja posterior supressão da resposta imune e atividade inflamatória<sup>5</sup>.  
55 Dessa maneira, a dosagem desses marcadores se tornou um parâmetro útil para o diagnóstico  
56 e acompanhamento de pacientes com SIRS tanto na medicina humana como na  
57 veterinária<sup>3,6,7</sup>.

58 Um dos grandes desafios é a estabilização perioperatória desses pacientes, uma vez que  
59 o tratamento definitivo da piometra é a ovariosalpingohisterectomia (OSH). Em casos de  
60 SIRS, o risco de complicações anestésicas é elevado, devido à instabilidade hemodinâmica  
61 provocada pela endotoxemia e citocinas inflamatórias, favorecendo a ocorrência de  
62 hipoperfusão, hipotensão e arritmias cardíacas<sup>8</sup>. Estudos de revisão sistemática e meta-  
63 análise desenvolvidos em seres humanos com sepse e SIRS demonstraram aumento  
64 significativo no tempo de hospitalização e na taxa de mortalidade em pacientes com  
65 concentrações séricas elevadas de citocinas e proteína C-reativa<sup>9</sup>.

66 A lidocaína é um anestésico local do tipo amino-amida, com potencial analgésico,  
67 anti-hiperálgico e anti inflamatórias que refletem na redução de citocinas tanto in vivo quanto  
68 in vitro  
69 <sup>10,11,12</sup>. Em modelo experimental de sepse a infusão contínua intravenosa de lidocaína reduziu  
70 a taxa de mortalidade em ratos<sup>11,12</sup>. Resultados semelhantes foram relatados por Bellini e  
71 Seymour (2016), que demonstraram que a infusão IV de lidocaína aumentou a taxa de  
72 sobrevivida após laparotomia, em cães com peritonite séptica. Ademais, em seres humanos  
73 submetidos a cirurgias abdominais, a infusão IV de lidocaína, foi capaz de atenuar o aumento  
74 de IL-6 no período pós operatório, quando comparada a infusão de solução salina<sup>14</sup>.

75 A farmacopuntura, técnica de administração de fármacos em pontos de acupuntura,  
76 tem sido indicada para potencializar o efeito de diversos medicamentos tanto no homem<sup>15</sup>,  
77 como em animais<sup>16,17,18</sup>. Em seres humanos, Meng e Qu (2016), relataram a redução da  
78 concentração sérica de marcadores inflamatórios quando tratados com lidocaína  
79 perioperatória em pontos de acupuntura em comparação aos pacientes que receberam  
80 lidocaína IV após a realização de colecistectomia laparoscópica.

81 O objetivo do presente estudo, foi avaliar a eficácia anti-inflamatória da administração  
82 de lidocaína perioperatória por infusão contínua IV e nos pontos de acupuntura Estômago 36  
83 (E36) e Baço-Pâncreas 6 (BP6) em comparação à administração IV de solução salina em  
84 cadelas com piometra encaminhadas para OSH, cuja hipótese foi que ambos os tratamentos  
85 utilizando a lidocaína seriam eficientes para controlar a resposta inflamatória sistêmica pós-  
86 operatória, reduzindo a concentração sérica das citocinas e da PC-R.

87

## 88 **Metodologia**

### 89 **Delineamento experimental**

90 A pesquisa foi iniciada após a aprovação da Comissão de Uso de Animais em  
91 Experimentação (CEUA, protocolo nº 5310) e consequente assinatura do termo de  
92 consentimento livre e esclarecido dos tutores dos animais selecionados. Realizou-se um  
93 estudo clínico, prospectivo, encoberto, randomizado e controlado por placebo, onde  
94 investigou-se a eficácia anti-inflamatória da lidocaína administrada por infusão IV e em  
95 pontos de acupuntura.

96

### 97 **Animais**

98 27 cadelas de diferentes raças, diagnosticadas com piometra e encaminhadas para  
99 realização de OSH, foram selecionadas. Todas foram provenientes da rotina cirúrgica do

100 Hospital Veterinário da Universidade do Oeste Paulista. O diagnóstico da patologia foi  
101 embasado tanto nos sinais clínicos, quanto pela realização de exames complementares  
102 (ultrassonografia abdominal, hemograma e perfil bioquímico), e confirmada através do  
103 exame histopatológico do útero após a realização da cirurgia. O período transcorrido entre a  
104 percepção dos sinais pelo tutor do animal até a data da consulta, foi definido como tempo de  
105 evolução. Apenas cadelas com SIRS foram incluídas no estudo, e esta foi reconhecida pela  
106 presença de pelo menos dois sinais clínicos que envolviam: frequência cardíaca >120  
107 batimentos/minuto, frequência respiratória >20 movimentos/ minuto, temperatura retal <  
108 38,1° C ou > 39,2° C e leucograma < 6000 > 16000 células/ $\mu\text{l}$ <sup>20</sup>. Os critérios de exclusão  
109 foram definidos em animais tratados com anti-inflamatórios há menos de 48 horas, presença  
110 de ruptura uterina, peritonite e/ou em choque séptico.

111

## 112 **Procedimento cirúrgico e anestésico**

113 Os animais foram pré-medicados com metadona<sup>a13</sup> (0,3 mg/kg) pela via intramuscular  
114 (IM). Trinta minutos após, foi realizada a cateterização<sup>b14</sup> percutânea da veia cefálica,  
115 seguindo-se a indução anestésica com propofol<sup>c15</sup>, em dose suficiente para obtenção de  
116 relaxamento muscular e inibição do reflexo traqueal. Ato contínuo, foi realizada a intubação  
117 orotraqueal, seguindo-se a manutenção com isoflurano em circuito com re-inalação parcial  
118 de gases<sup>d16</sup>, pelo qual foi fornecido oxigênio a 100% com fluxo de 100 ml/kg/min, mantido  
119 por 10 minutos, com posterior redução para 60 ml/kg/min. Durante o procedimento  
120 anestésico, monitoração contínua foi realizada em relação aos parâmetros cardiovasculares e

---

<sup>a1</sup>Metadon, Cristália, Itapira, SP.

<sup>b2</sup>Insyte, Becton Dickinson, Juiz de Fora, MG.

<sup>c3</sup>Propovan, Cristália, Itapira, SP.

<sup>d4</sup>Sat 500, Takaoka, SãoPaulo-SP.

<sup>e5</sup> Monitor Multi-Parâmetro LifeWindow™ LW9xVet, Digicare Animal Health, Flórida, EUA (Processo FAPESP 2018/13116-0)

121 respiratórios, utilizando-se um monitor multiparamétrico<sup>e5</sup>. A temperatura foi mantida entre  
122 entre 37,5-38,5 °C com o auxílio de um insuflador de ar aquecido<sup>f17</sup>.

123

#### 124 **Grupos estudados**

125 Os animais foram distribuídos aleatoriamente usando um programa de software  
126 online, cinco minutos após a indução anestésica para receber um dos três tratamentos (n = 9):  
127 administração IV contínua de solução salina (Grupo SAL), administração de lidocaína no  
128 ponto de acupuntura E36 e BP6 (grupo LAP), e administração IV contínua de lidocaína  
129 (grupo LIV). No grupo SAL, foi realizada infusão com um *bolus* IV inicial de 0,2 ml/kg de  
130 solução salina 0,9%, seguindo-se a infusão de 2ml/kg/h, mantida durante 60 minutos. No  
131 grupo LAP foi administrado 1mg/kg de lidocaína 2% nos pontos de acupuntura E36 e BP6,  
132 que foi diluída em solução salina 0,9% para obtenção de volume final de 1 ml, sendo  
133 equitativamente injetado no ponto E36 direito (0,25 ml), E36 esquerdo (0,25 ml), BP6 direito  
134 (0,25 ml) e BP6 esquerdo (0,25 ml). Para injeção foi utilizada uma seringa de 1 ml acoplada a  
135 uma agulha hipodérmica 20x5,5. Ademais, esse grupo também foi tratado com infusão  
136 contínua IV de solução salina, conforme descrito para o grupo SAL, visando manter o sigilo  
137 do tratamento administrado. No grupo LIV, uma dose inicial de 2 mg/kg de lidocaína 1%<sup>18</sup>  
138 foi diluída em solução salina 0,9% para um volume final de 0,2 ml/kg, sendo administrado  
139 por acesso venoso em um período de 2 minutos. Imediatamente após o *bolus* IV, foi iniciada  
140 a infusão IV contínua na taxa de 50 µg/kg/min, mantida durante 60 minutos. Para  
141 administração por infusão contínua, a lidocaína foi diluída em solução salina 0,9%  
142 perfazendo um volume final de 60 ml, que foi administrado na taxa de 2 ml/kg/h, utilizando-

---

<sup>e5</sup>Sistema de Aquecimento de Ar Automático Veterinário, Warm Air WA-7001, Hefei *Longshore* Tech Co., Ltd., Anhui Province, China (Processo FAPESP 2018/13116-0)

<sup>18</sup>Xylestesin 1% sem vasoconstrictor, Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda, Itapira, SP.

143 se uma bomba de infusão de seringa.<sup>19</sup> Os tratamentos para infusão contínua IV foram  
144 preparados por um anestesista assessor, que não participou da monitoração realizada no  
145 período perioperatório.

146 Os pontos de acupuntura foram localizados anatomicamente de acordo com os  
147 princípios da Medicina Tradicional Chinesa. O ponto E36 foi localizado na face craniolateral  
148 do membro pélvico, 3 *cun* distal ao ponto E35 e 0,5 *cun* lateral ao aspecto cranial da crista  
149 tibial, na depressão do músculo tibial cranial e o ponto BP6 foi localizado 3 *cun* proximal ao  
150 maléolo medial, na borda caudal da tibia, na altura do cruzamento entre a veia safena e a  
151 borda caudal da tibia<sup>21</sup> (Figura 1).

152 O procedimento cirúrgico foi realizado após 15 minutos do início da infusão contínua  
153 IV, em todos os grupos. Durante todo o procedimento, os animais foram mantidos em  
154 fluidoterapia administrada por bomba de infusão peristáltica<sup>g20</sup>, seguindo-se a prescrição  
155 clínica estabelecida para cada paciente.

156 O tempo de hospitalização, complicações anestésicas e efeitos adversos sugestivos de  
157 toxicidade da lidocaína como náusea, vômito, tremores musculares e ataxia, também foram  
158 registrados.

159

## 160 **Marcadores Inflamatórios**

161 As amostras de sangue para mensuração sérica dos marcadores inflamatórios foram  
162 coletadas da veia jugular antes do procedimento cirúrgico (BL), 6, 12 e 24 horas após o término  
163 da cirurgia. Essas amostras foram centrifugadas e o soro foi separado em eppendorfs e então  
164 congelado a -70 °C para posterior análise simultânea.

---

<sup>19</sup> Bomba de Seringa Universal modelo TR400VET - Uso Veterinario (Processo FAPESP 2018/13116-0)

<sup>g20</sup> Bomba de infusão UNK-IP-2014 Progetti Medical Equipaments Solutiions, Turim, Itália

165 As interleucinas (IL-6, IL-10) e o FNT $\alpha$  foram quantificados através do kit comercial  
166 CCYTOMAG 90K (Milliplex), enquanto a PCR foi mensurada pela utilização de kit ELISA  
167 ELK8301 (ELK Biotechnology) conforme as descrições do fabricante. A dosagem dos  
168 marcadores inflamatórios foi realizada pelo Laboratório Especializado em Análises Científicas  
169 (LEAC, São Paulo).

170

### 171 **Análise Estatística**

172 Considerando-se uma falha de resposta ao tratamento de 85% no grupo placebo (SAL) e  
173 20% nos grupos experimentais (LIV e LAP) e adotando-se como parâmetros adicionais, a  
174 proporção entre grupos de 1:1, poder do teste de 80% e nível alfa de 5%, estimou-se a  
175 necessidade de no mínimo oito animais em cada grupo. Os cálculos foram realizados com auxílio  
176 do software Biostat 5.3.

177 Os dados foram submetidos aos testes de normalidade Shapiro-Wilk para identificar a  
178 sua distribuição. A estatística foi realizada com Análise de Variância (ANOVA), seguindo-se  
179 o teste de Tukey para comparar diferenças entre as médias dos diferentes grupos, para  
180 variáveis paramétricas (peso corpóreo, idade, tempo de evolução da doença e tempo de  
181 hospitalização).

182 As concentrações séricas dos marcadores inflamatórios foram avaliadas pelo teste de  
183 Kruskal-Wallis para comparação das diferenças entre os grupos ao longo do tempo, enquanto  
184 o teste de Friedman foi empregado para comparar as diferenças ao longo do tempo dentro de  
185 cada grupo. O nível de significância utilizado em todos os testes foi de 5%. Foi utilizado o  
186 programa InStat Graphpad 5,1 para a análise estatística.

187

188

189

## 190 **Resultados**

### 191 **Dados demográficos, tempo de evolução da doença, tempo de hospitalização e contagem** 192 **de leucócitos totais**

193 Não houve diferença entre os tratamentos em relação a idade, peso corporal, tempo  
194 de evolução da doença, tempo de hospitalização e contagem de leucócitos totais (Tabela 1).  
195 Dentre as diferentes raças incluídas, estavam presentes: Fox-Paulistinha (3), Border Collie  
196 (2), Lhasa Apso (2), Poodle (2), Maltês (1), Pinscher (1), Rottweiler (1), Boxer (1), Fila  
197 Brasileiro (1) e SRD (13).

198

### 199 **Marcadores inflamatórios**

200 Os marcadores inflamatórios não diferiram entre os grupos e nem ao longo do tempo (P  
201 > 0,05) (Tabela 2). A concentração sérica de IL-6 reduziu 56%, 29% e 20% nos grupos LAP,  
202 LIV e SAL, respectivamente, às 24 horas após a cirurgia em relação aos valores basais (P =  
203 0,13-0,49).

204

## 205 **Discussão**

206 A hipótese do atual estudo foi refutada, uma vez que, os animais tratados com  
207 lidocaína nos pontos de acupuntura ou por infusão contínua IV resultou em efeito anti-  
208 inflamatório sistêmico semelhante ao do grupo tratado com solução salina, divergindo de  
209 achados prévios descritos em pacientes humanos<sup>19</sup>.

210 Resultados divergentes foram descritos com relação à utilização da lidocaína sobre a  
211 resposta inflamatória sistêmica em pacientes cirúrgicos, cujas discrepâncias podem estar  
212 associadas ao tempo de administração da lidocaína durante o período perioperatório<sup>14,22</sup>. Em  
213 seres humanos submetidos a cirurgias de cavidade abdominal, foi demonstrada redução  
214 significativa da concentração sérica de IL-6 e IL-10 após infusão IV de lidocaína por períodos



215 com duração em torno de 1 a 4 horas após o término da cirurgia<sup>14,22</sup>. Contudo, no atual  
216 estudo, a lidocaína foi administrada apenas no período intraoperatório, durante 60 minutos  
217 por infusão IV ou em dose única nos pontos de acupuntura, o que pode ter sido insuficiente  
218 para reduzir a resposta inflamatória sistêmica, justificando a ausência de diferença  
219 significativa nos grupos tratados com lidocaína em relação ao tratamento controle.

220 Paralelamente, o efeito anti-inflamatório da lidocaína parece ser mais efetivo em  
221 procedimentos cirúrgicos de maior magnitude, nos quais ocorre intensa liberação de  
222 marcadores inflamatórios<sup>14</sup>. Apesar da extensão do procedimento cirúrgico não ter diferido  
223 entre os grupos no atual estudo, a concentração sérica das interleucinas (IL-6 e IL-10)  
224 apresentou grande variação individual no momento basal, devido aos diferentes estágios  
225 inflamatórios da piometra, o que pode ter interferido nos nossos resultados. No atual estudo,  
226 apenas a IL-6 declinou após a intervenção terapêutica nos três grupos. É possível que a maior  
227 redução de IL-6 registrada no grupo LAP seja resultante da intensificação do efeito anti-  
228 inflamatório da lidocaína pela farmacopuntura, confirmando dados previamente relatados em  
229 pacientes humanos submetidos à laparoscopia, onde o tratamento com lidocaína em pontos de  
230 acupuntura reduziu a concentração sérica de IL-1 $\beta$  em comparação ao tratamento com  
231 lidocaína IV ou controle<sup>23</sup>. Uma vez que em cadelas com piometra, submetidas apenas a OSH  
232 a concentração sérica de IL-6 e IL-10 reduz em relação aos valores basais apenas após 3 dias  
233 da intervenção cirúrgica, com redução progressiva até 10 dias<sup>23</sup>.

234 Com relação a concentração sérica do FNT- $\alpha$ , os valores medianos mensurados ao  
235 longo do tempo mantiveram-se muito próximos dos valores basais, independente do  
236 tratamento efetuado. Embora o FNT- $\alpha$  seja usado como um precursor de endotoxemia em  
237 modelo animal de sepse<sup>24</sup>, no atual estudo apenas um animal de cada grupo (11%; 3/27)  
238 apresentou níveis elevados de FNT- $\alpha$ , concordando com estudos prévios que reportaram  
239 mínimo incremento desse marcador inflamatório para maioria das cadelas com SIRS devido

240 piometra<sup>5</sup>. O incremento da PC-R também é esperado em animais em SIRS, uma vez que a  
241 síntese dessa proteína é intensificada pelo aumento dos níveis séricos das citocinas, podendo  
242 aumentar até 1000 vezes na fase aguda inflamatória<sup>25</sup>. Entretanto, assim como as citocinas, a  
243 concentração sérica da PC-R também apresentou intensa oscilação individual, corroborando  
244 estudos prévios que demonstraram intensa variação da PC-R em cadelas com piometra,  
245 devido aos diferentes estágios inflamatórios da doença<sup>26,27</sup>.

246 A respeito das limitações do estudo, o tamanho amostral pode ter contribuído para  
247 ausência de diferença estatística entre os tratamentos. Por se tratar de um estudo clínico, com  
248 rígidos critérios de inclusão, a seleção dos participantes foi prejudicada, e apesar dos padrões  
249 para o diagnóstico de animais com SIRS ter sido embasado em estudos prévios<sup>13,20</sup>, esse  
250 método de seleção não possibilita classificar a gravidade da SIRS, fator que provavelmente  
251 contribuiu para heterogeneidade clínica e grande variabilidade na concentração sérica das  
252 citocinas e da PC-R, dificultando a interpretação do efeito de cada terapia sobre a resposta  
253 inflamatória. Paralelamente, apesar dos cuidados com a coleta e armazenamento das amostras  
254 sanguíneas, 30% delas não puderam ser analisadas, devido ocorrência de hemólise, reduzindo  
255 ainda mais a consistência dos dados. Outros estudos com tamanho amostral maior são  
256 necessários para melhor esclarecimento desses achados. Ademais, a investigação da resposta  
257 anti-inflamatória decorrente da utilização de diferentes doses de lidocaína também se faz  
258 necessária para ser estabelecida uma dose ideal desse fármaco para administração em pontos  
259 de acupuntura.

260

## 261 **Conclusão**

262 A resposta anti-inflamatória sistêmica foi similar nos três tratamentos, com tendência à  
263 redução mais acentuada da concentração sérica de IL-6 nos animais tratados com  
264 farmacopuntura.

265 **Referências**

266

267 1. Fieni F, Topie E, Gogny A. Medical treatment for pyometra in dogs. *Reprod Domest Anim*  
268 2014; 2:28-32.

269 2. Hagman R. Canine pyometra: What is new? *Reprod Domest Anim* 2016; 2: 288-292.

270 3. Gommeren, K., Desmas, I., Garcia, A., Bauer, N., Moritz, A., Roth, J., & Peeters, D.  
271 Inflammatory cytokine and C-reactive protein concentrations in dogs with systemic  
272 inflammatory response syndrome. *Journal of veterinary emergency and critical care (San*  
273 *Antonio, Tex. : 2001)* 2018; 28(1), 9–19.

274 4. Ceron JJ, Eckersall PD, Martynez-Subiela S. Acute phase proteins in dogs and cats: current  
275 knowledge and future perspectives. *Vet Clin Pathol* 2005; 34:85–99.

276 5. Karlsson I, Hagman R, Johannisson A, Wang L, Karlstam E, Wernersson S. Cytokines as  
277 immunological markers for systemic inflammation in dogs with pyometra. *Reprod Domest*  
278 *Anim.* 2012; 47(6):337-341.

279 6. Rau S, Kohn B, Richter C, et al. Plasma interleukin-6 response is predictive for severity  
280 and mortality in canine systemic inflammatory response syndrome and sepsis. *Vet Clin*  
281 *Pathol* 2007; 36:253–260.

282 7. Pettila V, Hynninen M, Takkunen O, et al. Predictive value of procalcitonin and  
283 interleukin 6 in critically ill patients with suspected sepsis. *Intensive Care Med* 2002;  
284 28:1220–1225

285 8. Barton L. In: Fossum, T.W. Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome.  
286 *Small Animal Surgery.* 3.ed. St. Louis: Mosby; 2007, p.124.

287 9. Jimenez RV, Szalai AJ. Therapeutic Lowering of C-Reactive Protein. *Front Immunol*  
288 2021; 11: 619564.

289 10. Hollmann M, Durieux M. Local anesthetics and the inflammatory response:  
290 a new therapeutic indication? *Anesthesiology* 2000; 93: 858-75

- 291 11. Taniguchi T, Shibata K, Yamamoto K, Mizukoshi Y, Kobayashi T. Effects  
292 of lidocaine administration on hemodynamics and cytokine responses  
293 to endotoxemia in rabbits. *Crit Care Med* 2000; 28: 755-9
- 294 12. Lauretti GR. Mechanisms of analgesia of intravenous lidocaine. *Rev Bras Anesthesiol.*  
295 2008;58(3):280-286.
- 296 13. Bellini L, Seymour CJ. Effect of intraoperative constant rate infusion of lidocaine on  
297 short-term survival of dogs with septic peritonitis: 75 cases (2007-2011). *J Am Vet Med*  
298 *Assoc* 2016; 248: 422-429.
- 299 14. Ortiz MP, Godoy MC, Schlosser RS, Ortiz RP, Godoy JP, Santiago ES, Rigo FK, Beck  
300 V, Duarte T, Duarte MM, Menezes MS. Effect of endovenous lidocaine on analgesia and  
301 serum cytokines: double-blinded and randomized trial. *J Clin Anesth.* 2016; 35: 70-77
- 302 15. Cheon S, Zhang X, Lee IS Cho SH, Chae Y, Lee H. Pharmacopuncture for cancer care: a  
303 systematic review. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014; 804746.
- 304 16. Luna SP, Martino ID, Lorena SE, Capua ML, Lima AF, Santos BP, Brondani JT, Vesce  
305 G. Acupuncture and pharmacopuncture are as effective as morphine or carprofen for  
306 postoperative analgesia in bitches undergoing ovariohysterectomy. *Acta Cir Bras* 2015; 30:  
307 831-837.
- 308 17. Cassu RN, Melchert A, Canoa JT, Oliveira PD. Sedative and clinical effects of the  
309 pharmacopuncture with xylazine in dogs. *Acta Cir Bras* 2014; 29: 47- 52.
- 310 18. Pons A, Canfrán S, Benito J, Cediel-Algovia R, Gómez de Segura IA. Effects of  
311 dexmedetomidine administered at acupuncture point GV20 compared to intramuscular route  
312 in dogs. *J Small Anim Pract* 2017; 58: 23-28.
- 313 19. Meng XL, Qu Q. Effect of subcutaneous injection of lidocaine in Zusanli (ST 36) and  
314 Jiaji (EX-B2) regions on immune function in patients undergoing laparoscopic  
315 cholecystectomy. *Zhen Ci Yan Jiu* 2016; 41: 74-9.

- 316 20. Hauptman JG, Walshaw R, Olivier NB. Evaluation of the sensitivity and specificity of  
317 diagnostic criteria for sepsis in dogs. *Vet Surg.* 1997; 26 (5):393-397..
- 318 21. Gaynor JS. Acupuncture for management of pain. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*  
319 2000; 30: 875-884.
- 320 22. Herroeder S, Pecher S, Schönherr M, Kaulitz G, Hahnenkamp K, Friess H, et al. Systemic  
321 lidocaine shortens length of hospital stay after colorectal surgery. *Ann Surg* 2007; 246: 192-  
322 200
- 323 23. Dąbrowski R, Pastor J, Szczubiał M, Piech T, Bochniarz M, Wawron W, Tvarijonavičiute  
324 A. Serum IL-6 and IL-10 concentrations in bitches with pyometra undergoing  
325 ovariohysterectomy. *Acta Vet Scand.* 2015; 26: 57-61
- 326 24. Otto, C.M. Clinical trials in spontaneous disease in dogs: a new paradigm for  
327 investigation of sepsis. *J Vet Emerg Crit Care* 2007; 17(4), 359-367.
- 328 25. Murata H, Shimada N, Yoshioka M. Current research on acute phase proteins in veterinary  
329 diagnosis: an overview. *Vet J* 2004; 168: 28–40.
- 330 26. Dąbrowski R, Kostro K, Szczubiał M. Concentrations of C-reactive protein, serum  
331 amyloid A, and haptoglobin in uterine arterial and peripheral blood in bitches with pyometra.  
332 *Theriogenology.* 2013; 80(5):494-7.
- 333 27. Enginler SO, Ateş A, Diren Sığırcı B, Sontaş BH, Sönmez K, Karaçam E, Ekici H,  
334 Evkuran Dal G, Gürel A. Measurement of C-reactive protein and prostaglandin F2 $\alpha$   
335 metabolite concentrations in differentiation of canine pyometra and cystic endometrial  
336 hyperplasia/mucometra. *Reprod Domest Anim.* 2014; 49(4):641-64

Tabela 1. Valores médios e desvio padrão do peso corpóreo, idade, tempo de evolução da doença, tempo de hospitalização e leucócitos totais de cadelas com piometra submetidas à ovariosalpingohisterectomia tratadas com infusão contínua intravenosa de solução salina (SAL, n = 9), infusão contínua intravenosa de lidocaína (LIV, n = 9) ou lidocaína nos pontos de acupuntura E36 e BP6 (LAP, n = 9)

Variáveis	Grupos			Valor de P
	SAL	LIV	LAP	
Peso (kg)	15 ± 14	20 ± 11	9 ± 9	0,17
Idade (anos)	8,4 ± 4	6,4 ± 3	7,1 ± 3	0,50
Tempo de evolução (dias)	5 ± 4	8 ± 6	7 ± 4	0,59
Tempo de hospitalização (dias)	3,1 ± 0,33	3,22 ± 0,44	3,8 ± 1,68	0,74
Leucócitos totais (mm <sup>3</sup> )	38,17 ± 30,77	26,2 ± 23,85	34,2 ± 20,11	0,70

Tabela 2. Mediana (min-max) da concentração sérica de interleucinas (IL-6 e IL-10), fator de necrose tumoral alfa (FNT $\alpha$ ) e proteína C-reativa (PC-R) em cadelas com piometra submetidas à ovariosalpingohisterectomia tratadas com infusão contínua intravenosa de solução salina (SAL, n= 9), infusão contínua intravenosa de lidocaína (LIV, n=9) ou lidocaína nos pontos de acupuntura E36 e BP6 (LAP, n=9)

		Período pós-operatório (h)			
<b>Grupo</b>		BL	6	12	24
PC-R	SAL	0,10 (0,08-1,21)	0,28 (0,21-1,52)	0,16 (0,09-2,31)	0,32 (0,08-1,97)
	LIV	0,66 (0,13-62)	0,67 (0,11-76)	0,68 (0,11-57)	0,69 (0,09-44)
	LAP	0,21(0,12-1,70)	0,25 (0,09-1,53)	0,34 (0,12-1,81)	0,34 (0,13-1,47)
IL-6	SAL	44 (19-315)	40 (25-420)	38 (16-511)	35 (17-729)
	LIV	62 (10-1368)	125 (11-785)	62 (14-741)	44 (15-510)
	LAP	66 (12-706)	37 (13-728)	51 (13-608)	29 (8-367)
IL-10	SAL	22 (14-625)	23 (13-630)	24 (14-787)	37 (16-734)
	LIV	17 (8,6-841)	17 (8,4-538)	17 (10-543)	15 (11-375)
	LAP	18 (12-39)	16 (11-25)	16 (11-21)	17 (10-22)
FNT $\alpha$	SAL	12 (3,2-294)	12 (3,3-292)	12 (3,6-283)	13 (4-169)
	LIV	6,5 (3,2-636)	6,3 (3,6-397)	7,5 (2,8-387)	7,5 (2,8-233)
	LAP	9,1 (2,5-394)	8,4 (2,7-392)	9,8 (2,7-383)	9,6 (3,2-269)

## **ANEXO 1- NORMAS PARA PUBLICAÇÃO JOURNAL OF ACUPUNTURE & MERIDIAN STUDIES**

### **Instructions for authors**

The Journal of Acupuncture and Meridian Studies (JAMS) is a bimonthly, peer-reviewed and open access journal. JAMS aims to disseminate evidence-based scientific findings on the acupuncture and meridian to researchers, clinicians, and engineers in the complementary and alternative medicine, and other health-related fields. JAMS publish scientific and technological studies on the biomedical, clinical, and humanities and social science aspects of acupuncture and meridians. The journal welcomes the original articles on the acupuncture and related approaches including manual acupuncture, acupressure, electroacupuncture, laser acupuncture, moxibustion and cupping, pharmacopuncture and veterinary acupuncture. Articles on general health science and other modalities, such as anthroposophy, ayurveda, bioelectromagnetic therapy, chiropractic, herbology (herbal medicine), homeopathy, neural therapy and meditation, are also eligible for consideration if the articles are related to acupuncture and meridian studies. The journal is indexed in MedLine/PubMed/Index Medicus, Emerging Sources Citation Index (ESCI), SCOPUS, ScienceDirect, EMBASE, CINAHL Plus, Google Scholar, DOAJ, Korea Citation Index (KCI), SHERPA/RoMEO, EZB, and Research Bible. Its abbreviated title is J Acupunct Meridian Stud. This journal was supported by the Korean Federation of Science and Technology Societies Grant funded by the Korean Government (Ministry of Education). JAMS is an open access journal: JAMS is supported by Medical Association of Pharmacopuncture Institute for article publishing cost. Currently there is no publication fee in this journal. All articles published by Journal of Acupuncture and Meridian Studies are made freely and permanently accessible online immediately upon publication, without registration barriers. The Editorial Board requires authors to be in compliance with the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (URMs); current URMs are available at <http://www.icmje.org>. It also adheres completely to the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (joint statement by COPE, DOAJ, WAME, and OASPA; <http://doaj.org/bestpractice>) if otherwise not described below.



## 1. Manuscript Submission

Authors are requested to submit their manuscript through the Editorial Manager, available at <https://www.editorialmanager.com/JAAMS>. For any further inquiries relating to manuscript submission, please contact the Editorial Office ([journalams@gmail.com](mailto:journalams@gmail.com)).

### Important information

- Articles submitted by e-mail should be in Microsoft Word document format (\*.doc or \*.docx) and prepared in the simplest form possible. We will add in the correct font, font size, margins, and so on according to the journal's style.
- You may use automatic page numbering, but do NOT use other kinds of automatic formatting such as footnotes, endnotes, headers, and footers.
- Put text, references, tables, figures, and legends in one file, with each table and figure on a new page.
- Figures that are line drawing or photographs must be submitted separately in high-resolution EPS, TIFF, JPEG, or PPT format. Please ensure that files are supplied at the correct resolution of a minimum of 300 dpi. The files are to be named according to the figure number and format, e.g. Fig1.tif. Figures with originality or of which the author owns the copyright should only be used. Or else, the source of the figure must be specified.

## 2. Before You Begin

### 2.1. Ethics in Publishing

All of the manuscripts should be prepared based on strict observation of research and publication ethics guidelines recommended by the Council of Science Editors (<http://www.councilscienceeditors.org>).

### 2.2. Ethical Approval of Studies

All studies involving human subjects or human data must be reviewed and approved by a responsible Institutional Review Board (IRB). Animal experiments also should be reviewed by an appropriate committee (IACUC) for the care and use of animals. Also, studies with pathogens requiring a high degree of biosafety should pass a review of a relevant committee (IBC). The approval should be described in the Methods section. For those investigators who do not have formal ethics review committees, the principles outlined in the Declaration of Helsinki should be followed (World Medical Association. Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. Available at: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>). The editor of JAMS may request submission of copies of informed consent from human subjects in clinical studies or IRB approval documents. The JAMS will follow the guidelines by the Committee on Publication Ethics (COPE, <http://publicationethics.org/>) for settlement of any misconduct.

### 2.3. Identification of Patients in Descriptions, Photographs, and Pedigrees

A signed statement of informed consent to publish (in print and online) patient descriptions, photographs and pedigrees should be obtained from all subjects (parents or legal guardians for minors) who can be identified (including by the subjects themselves) in such written descriptions, photographs or pedigrees. Such persons should be shown in the manuscript before its submission. Omitting data or making data less specific to de-identify patients is acceptable but changing any such data is not acceptable.

### 2.4. Conflict of Interest

The corresponding author of an article is asked to inform the Editor of the authors' potential conflicts of interest that may possibly influence the research or interpretation of data. A potential conflict of interest should be disclosed in a 'Disclosure' statement, and in the cover letter even when the authors are confident that their judgments have not been influenced during the study or in preparing the manuscript. Such conflicts may include financial support or private connections to pharmaceutical companies, political pressure from interest groups, or academic problems.

The submitted Disclosure format shall follow that of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) Uniform Disclosure Form for Potential Conflicts of Interest (<http://www.icmje.org/about-icmje/faqs/conflict-of-interest-disclosure-forms/>). The Editor will decide whether the information on the conflict should be included in the published paper. In particular, all sources of funding for a study should be explicitly stated. The JAMS asks referees to let the Editor know of any conflict of interest before undertaking a review of a given manuscript.

All authors are requested to disclose any actual or potential conflict of interest including any financial, personal or other relationships with other people or organizations within three years of beginning the submitted work that could inappropriately influence, or be perceived to influence, their work.

### 2.5. Submission Declaration

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract or as part of a published lecture or academic thesis or as an electronic preprint, see [http://www.journal-jams.org/content/policy/data\\_sharing\\_policy.html](http://www.journal-jams.org/content/policy/data_sharing_policy.html)), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere including electronically in the same form, in English or in any other language, without the written consent of the copyright holder.

### 2.6. Authorship

The Corresponding author must submit a completed Author Consent Form (Copyright Transfer Agreement form) to the JAMS editorial office with manuscripts. All authors must sign the Author Consent Form. The JAMS follows the recommendations for authorship of the ICMJE ([www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf](http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf)).

The ‘Uniform Requirements’ of the ICMJE presents authorship recommendations as follows. “Authorship credit should be based on 1) substantial contributions to conception and design, acquisition of data, or analysis and interpretation of data; and 2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content; and 3) final approval of the version to be published; and 4) agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that the questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.” The authors should meet these 4 conditions. All individuals who meet the first criterion should have the opportunity to participate in the review, drafting, and final approval of the manuscript.

The contribution of each author must be stated according to the CRediT (Contributor Roles Taxonomy) Taxonomy of author roles ([casrai.org/ credit/](http://casrai.org/credit/)) and presented on the title page. If a person does not meet the above four criteria, they may be mentioned as a contributor to the manuscript’s acknowledgments section.

#### Examples of author contributions

Conceptualization: name; Data curation: name; Formal analysis: name; Funding acquisition: name; Investigation: name; Methodology: name; Project administration: name; Resources: name; Software: name; Supervision: name; Validation: name; Visualization: name; Writing - original draft: name; Writing - review & editing: name.

The Editor assumes that all author(s) listed in a manuscript have agreed with the following JAMS policies on manuscript submission: 1) The manuscript submitted to the JAMS must be previously unpublished and not be under consideration for publication elsewhere; 2) the identities of referees will not be revealed under any circumstances; and 3) if an author(s) should be added or deleted after submission of manuscript, it is the responsibility of the corresponding author to ensure that all the authors involved are aware of and agree to the change in authorship. JAMS has no responsibility for such changes.

#### 2.7. Changes to Authorship

Authors are expected to consider carefully the list and order of authors before submitting their manuscript and provide the definitive list of authors at the time of the original submission. Any addition, deletion or rearrangement of author names in the authorship list should be made only before the manuscript has been accepted and only if approved by the journal Editor. To request such a change, the Editor must receive the following from the corresponding author: (a) the reason for the change in author list and (b) written confirmation (e-mail, letter) from all authors that they agree with the addition, removal or rearrangement. In the case of addition or removal of authors, this includes confirmation from the author being added or removed. Only in exceptional circumstances will the Editor consider the addition, deletion or rearrangement

of authors after the manuscript has been accepted. While the Editor considers the request, the publication of the manuscript will be suspended. If the manuscript has already been published in an online issue, any requests approved by the Editor will result in a corrigendum.

## 2.8. Copyright

All published papers become the permanent property of the Medical Association of Pharmacopuncture Institute. Copyrights of all published materials are owned by the Medical Association of Pharmacopuncture Institute. Permission must be obtained from the Medical Association of Pharmacopuncture Institute for any commercial use of materials. Every author should sign the copyright transfer agreement forms.

## 2.9. Open Access

Every peer-reviewed research article appearing in this journal will be published open access. This means that the article is universally and freely accessible via the internet in perpetuity, in an easily readable format immediately after publication. The author does not have any publication charges for open access. The Medical Association of Pharmacopuncture Institute will pay to make the article open access. A CC user license manages the reuse of the article. All articles will be published under the following license: Creative Commons Attribution-NonCommercialNoDerivs (CC BY-NC-ND): For non-commercial purposes, lets others distribute and copy the article, and to include in a collective work (such as an anthology), as long as they credit the author(s) and provided they do not alter or modify the article.

## 2.10. Role of the Funding Source

You are requested to identify who provided financial support for the conduct of the research and/or preparation of the article and to briefly describe the role of the sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication. If the funding source(s) had no such involvement, then this should be stated.

## 2.11. Submission

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details and uploading your files. The system converts your article files to a single PDF file used in the peer-review process. Editable files (Microsoft Word file; \*.doc or \*.docx) are required to typeset your article for final publication. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, is sent by e-mail.

# 3. Categories of Articles

## 3.1. Review Articles

Review articles describe new developments of the significance in the field of acupuncture and meridian studies and highlight unresolved questions and future directions. Most reviews are solicited by the editors, but unsolicited submissions may also be considered for publication. In general, review articles must not include unpublished material (unpublished/original data,

submitted manuscripts, or personal communications). However, in the case of systematic review, the inclusion of unpublished material is allowed. Review articles should have an Abstract and keywords, Introduction, brief main headings (subsections relevant for the subject), Discussion, and Conclusions.

In addition, systematic reviews and meta-analyses should follow the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement. In the case of systematic review on acupuncture, PRISMA for Acupuncture (PRISMA-A) may be considered (<http://www.prisma-statement.org/>). In the case of the systematic review protocol, PRISMA for systematic review protocols (PRISMA-P) should be followed, and the number (e.g. PROSPERO number) or doi of pre-registered protocol should be presented.

Length limitation: Up to 6,500 words from Introduction to Conclusion; One paragraph abstract up to 250 words; 100 references, 10 tables and figures.

### 3.2. Research Articles

Research articles are expected to present major advances and important new research results related to acupuncture and meridian studies. Research articles should follow proper reporting guidelines available through the EQUATOR Network (<http://www.equator-network.org>) or other official sources:

- CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials)-for clinical trials (<http://www.consort-statement.org/>)
- STRICTA (STandards for Reporting Interventions in Clinical Trials of Acupuncture)-for clinical acupuncture trials (<https://www.stricta.info/>)
- STARD (Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies)- for diagnostic test evaluation
- STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology)-for cross-sectional, case-control, and cohort studies
- PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)-for systematic reviews and meta-analyses ([http:// www.prisma-statement.org/](http://www.prisma-statement.org/))
- ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments)-for all studies involving laboratory animals ([https://www.nc3rs.org.uk/ arrive-guidelines](https://www.nc3rs.org.uk/arrive-guidelines))
- SPQR (Standards for Reporting Qualitative Research)-for all studies involving qualitative research

Section headings should be written in the following format: Abstract and keywords; Introduction; Materials and Methods; Results; Discussion; Conclusions (if any); Acknowledgements; References; and Tables and Figures.

**Abstract** should be structured with maximum of 250 words as follows: Background, Objectives, Methods, Results, and Conclusions.

**Introduction** should provide (1) background; (2) problems of previous work and unknown factors in the area of interest; (3) question/purpose of the study (addition made by the study); and (4) experimental approach. The introduction should be prepared to draw audience's attention to the paper and to provide sufficient background for readers to appreciate the study without prior knowledge.

**Materials and Methods** should contain detailed procedures of the experiment including investigation period, methods of subject selection, and information on subjects such as age, gender, and other significant features, in order to enable the experiment to be repeated. The procedure which has been already published or standardized shall be described only briefly using literature citations. Clinical trials or experiments involving laboratory animals or pathogens must elaborate animal care and use and experimental protocols, in addition to mentioning the approval from the relevant committees. The sources of special equipment and chemicals must be stated with the name and location of the manufacturer (city and country). All statistical procedures used in the study and criteria for determining significance levels must be described. The Theory / Calculation should extend, not repeat, the background to the article already dealt with in the Introduction and provide the foundation for further work. In contrast, a Calculation section represents a practical development from a theoretical basis. The name of reporting guideline(s) referred should be stated.

**Results** should be presented in a logical sequence. Only the most important observation should be emphasized or summarized, where the main or the most important findings should be mentioned first. Table and figures must be numbered in the order they are cited in the text, kept to a minimum, and should not be repeated. Supplementary materials and other details can be separately sited in an appendix. State the statistical method used to analyze the results (statistical significance of differences) with the probability values given in parentheses. Subheadings may be used to organize the Results.

**Figures** should be easy to read and the important point be emphasized. Figure legend should provide enough information for reader to understand without referring the text. Figure legend usually has the following 4 components: (1) a brief title; (2) experimental details; (3) definition of symbols, line or bar patterns and abbreviations not defined earlier in the legend; and (4) for graphs, statistical information. Figures with originality or of which the author owns the copyright should only be used. Or else, the source of the figure must be specified.

**Tables** are for to present background information related to the methods and to present data that support results, and should be arranged to have clear visual impact. Give each type of information its own column and its own column heading. Do not put lines separating the columns. Use footnotes to explain items in the title, column headings, or body of a table, such as experimental details, or abbreviations, and substitute for a column values. Use also footnotes to explain statistical significance. Put the information in the footnotes in the same order as information in a figure legend. Do not provide the same data as figure and table.

**Discussion** should state and interpret first the key findings and the answers to the research questions described in the Introduction. Provide the evidence supporting your conclusion, compare and contrast the findings with the published before in the subject. State the newness

and significance of the findings and generalize if possible. Provide any unexpected findings and limitations. The information already mentioned in Introduction or Results sections should not be repeated and the main conclusions of the study may be presented in the discussion. Subheadings may be used to organize the Discussion.

**Conclusions** must be linked with the purpose of the study stated in the abstract, clearly supported by the data produced in the study. Provide the analysis of most important results and the significance of the work. Try to generalize your specific findings to other broader situations. New hypotheses may be stated when warranted but must be clearly labeled.

**Length limitation:** Up to 4,000 words excluding Abstract, References, and Figure/Table Legends; 250 words for abstract; 50 references; 10 tables and figures.

### 3.5. Clinical Study Protocols

Clinical Study Protocols should report planned or ongoing research studies. Protocols are presented in a ‘recipe’ style, providing step-by-step descriptions of procedures that users can immediately apply in their own research. We encourage the submission of protocol manuscripts at an early stage of the study. As a supporting primary research paper is a requirement for publication, novelty is not a prerequisite. However, it is important that clinical study protocols add value to the published literature and expand significantly upon the information available in the supporting papers (for example, with additional detail relating to experimental design, troubleshooting, data analysis, etc.).

Clinical Study Protocols of randomized trials should follow the SPIRIT guidelines (<http://www.spirit-statement.org/>), including the SPIRIT flow diagram in the main body of the text, with the populated checklist provided as an additional file. All protocols for clinical trials must have a trial registration number and date of registration included as the last line of the abstract, as described in our editorial policies.

Abstract should be structured with maximum of 250 words as follows: Background, Methods, and Discussion.

Length limitation: Up to 4,000 words excluding Abstract, References, and Figure/Table Legends. 250 words for abstract; 50 references; 10 tables and figures

### 3.8. Letters to the Editor

These are letters about readers’ opinions or issues of concern on previously published articles in the journal. Receipt of letters will not be acknowledged nor are authors generally consulted before publication. The text should be limited to 500 words (including spaces) and accepted letters are subject to editing for clarity and space. An abstract is not required.

Length limitation: Up to 500 words. No abstract; 10 references; 2 tables and figures.

**Table 1.** Recommended maximums for articles submitted to the *Journal of Acupuncture and Meridian Studies*

Type of article	Abstract (Word)	Text (Word) <sup>a)</sup>	References	Tables & Figures
Review article	250	6,500	100	10
Research article	250 (structured)	4,000	50	10
Brief report	150	2,000	20	4
Case report	150	2,000	20	6
Clinical study protocol	250 (structured)	4,000	50	10
Perspective article	150	2,000	15	3
Guideline and recommendation	150	Not specified	Not specified	Not specified
Letter to the editor	None	500	10	2

<sup>a)</sup>Maximum number of words is **exclusive** of the tables, figures, and references.

## 4. Manuscript Preparation

### 4.1. Use of Word Processing Software

It is important that the file be saved in the native format of the word processor used. The text should be in single-column format. Keep the layout of the text as simple as possible. Most formatting codes will be removed and replaced on processing the article. In particular, do not use the word processor's options to justify text or to hyphenate words. However, do use boldface, italics, subscripts, superscripts, etc. When preparing tables, if you are using a table grid, use only one grid for each individual table and not a grid for each row. If no grid is used, use tabs, not spaces, to align columns. The electronic text should be prepared in a way very similar to that of conventional manuscripts. Note that source files of figures, tables, and text graphics will be required whether or not you embed your figures in the text. See also the section on Electronic artwork. To avoid unnecessary errors you are strongly advised to use the 'spell-check' and 'grammar-check' functions of your word processor.

### 4.2. Manuscript Structure

Manuscripts should be typed double-spaced throughout. Each section of the manuscript should begin on a new page. Pages should be numbered consecutively and organized as follows.

#### 4.2.1. Cover letter

The corresponding author should highlight the key points and originality of the article in few sentences and provide written assurance that neither the submitted materials nor portions thereof have been published previously or are under consideration for publication elsewhere. When more than one related manuscript has been published or is under consideration for publication by this or other journals, authors are required to declare this in their letter and to enclose copies of those publications for editorial perusal. Authors may recommend experts in the field of the manuscript's content as potential reviewers. The suggested reviewers may not



be working at the same institution and, preferably, not in the same country as the corresponding author(s).

#### 4.2.2. Title page

The title page should contain the following information:

- category of paper
- article title\*
- names (spelled out in full) of all authors\*\* with their ORCID IDs, and the institutions with which they are affiliated
- short running title not exceeding 50 characters
- corresponding author details: name, academic degree, e-mail address
- Contribution of each author and funding sources should be included as footnotes on the title page.
- declaration of any source of financial support

\*The article title should not exceed two lines in print. This equates to 100 characters (including spaces) for articles. The article title does not normally include numbers, acronyms, abbreviations or punctuation. It should include sufficient detail for indexing purposes but be general enough for readers outside the field to appreciate what the paper is about. \*\*The name of each author should be written with the family name last, e.g. Charles Darwin. Authorship is restricted only to direct participants who have contributed significantly to the work.

#### 4.2.3. Abstracts and keywords

The abstract should effectively present the contents of the manuscript in less than 250 words. In principle, acronyms and informal abbreviations should be avoided, but, if needed, they should be kept to an absolute minimum with proper identifications. 4-6 relevant keywords should be listed at the end of the abstract page. For the selection of keywords, refer to Medical Subject Headings (MeSH) service of PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>) or that of the US National Library of Medicine (<https://meshb.nlm.nih.gov/search>).

#### 4.2.4. Main text

The text for Research Articles should include the following sections:

Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, and Conclusions (if any). Subheadings may be used to organize the Results and Discussion. Sections for Brief Reports are: Introduction, Materials and Methods, Results, and Discussion. Sections for Case Reports are: Introduction, Case Presentation, and Discussion. Each section should begin on a new page.

#### 4.2.4.1. Abbreviations

Where a term/definition will be continually referred to, it must be written in full when it first appears in the text, followed by the subsequent abbreviation in brackets. Thereafter, the abbreviation may be used. The use of abbreviations should be kept to a minimum.

#### 4.2.4.2. Ethical Approval

All manuscripts should be prepared according to the research and publication ethics guidelines recommended by the Council of Science Editors (<http://www.councilscienceeditors.org/>), the ICMJE (<http://www.icmje.org/>), the World Association of Medical Editors (WAME, <http://www.wame.org/>), or the Korean Association of Medical Journal Editors (KAMJE, [http://www.kamje.or.kr/intro.php?body=eng\\_index](http://www.kamje.or.kr/intro.php?body=eng_index)).

The approvals obtained for the below should be described in the manuscript's Methods section. For studies of humans, including case reports, also state whether informed consent was obtained from the study participants. The Editor may request submission of copies of IRB, IACUC, or IBC approval documents and copies of informed consent from human subjects in clinical studies.

**Research involving humans:** All studies involving human subjects or human data must be reviewed and approved by a responsible Institutional Review Board (IRB). The IRB approval number should be provided (e.g. Approval No. 2019013). In addition, informed consent must be obtained from all subjects at the time they are enrolled. Authors should follow the principles embodied in the Declaration of Helsinki (<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>) for all investigations involving human materials.

**Identification of Patients in Descriptions, Photographs, and Pedigrees:** Omitting data or making data less specific to de-identify patients is acceptable but changing any such data is not acceptable.

**Research using animals:** For animal experimentation, the procedures used and the care of animals should be approved by the Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC) of one of the authors' institution(s), and the approval number should be provided (e.g. Approval No. 2019011). We encourage authors to adhere to animal research reporting standards, for example, the ARRIVE reporting guidelines (<https://www.nc3rs.org.uk/arrive-guidelines>) for reporting study design and statistical analysis; experimental procedures; experimental animals, and housing and husbandry practices. For studies using client-owned animals, authors should demonstrate a high standard (best practice) of veterinary care that includes obtaining informed client consent. The Editor retains the right to reject manuscripts on the basis of ethical or animal welfare concerns.

**Research using pathogens:** Studies with pathogens requiring a high degree of biosafety should pass the review of a relevant committee (i.e., an Institutional Biosafety Committee; IBC).

Use of terms on sex: We recommend authors ensure the correct use of the term sex when reporting biological factors, and, unless inappropriate, report the sex of experimental animals or cells, and describe the methods used to determine sex. If the study involved a sex-excluded population (i.e. only one sex), authors should justify the reason for that choice, except in obvious cases (e.g., prostate cancer). Authors should indicate how they determined animal breed and justify the relevance of the breed choice.

#### 4.2.4.3. Units

International System of Units (SI) must be used, with the exception of blood pressure values which are to be reported in mmHg. Please use the metric system for the expression of length, area, mass, and volume. Temperatures are to be given in degrees Celsius.

#### 4.2.4.4. Drug names

Use the Recommended International Non-proprietary Name for medicinal substances, unless the specific trade name of a drug is directly relevant to the discussion.

#### 4.2.4.5. Acupuncture Nomenclature and Traditional Medicine Terminologies

Refer to the Standard Acupuncture Nomenclature (<https://www.kmcric.com/database/acupoint>) and WHO International Standard Terminologies on Traditional Medicine in the Western Pacific Region (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/206952>) published by the World Health Organization Regional Office for the Western Pacific (e.g. GV20 is correct, while GV-20, Gv20, DU20, DU-20, or Baihui are all incorrect.).

#### 4.2.4.6. Controlled Trials of Acupuncture in Clinical Studies

Use the preferred reporting criteria based on the Guidelines for Clinical Research in Acupuncture (<https://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2948e/>).

#### 4.2.4.7. Statistical analysis

For manuscripts that report statistics, the JAMS recommends authors to refer the following guidelines on the statistical analysis and its presentation. In case there was consultation with statisticians, authors may provide evidence of statistical consultation (or at least expertise) by either the inclusion of a statistician/epidemiologist among the authors or in the acknowledgments.

##### 4.2.4.7.1. Methods section

- Identify the statistical tests used to analyze the data.
- Provide published references for complex or unusual statistical methods (i.e., beyond t-tests, correlation, chi-square, stratified analysis, analysis of variance, regression and survival analysis).
- Indicate the prospectively determined p-value that was taken to indicate a significant difference.

- Identify any statistics software used. (List software name, version, and company in parentheses in the text, not in the reference list.)

#### 4.2.4.7.2. Results and Discussion sections

- Report actual p-values rather than thresholds: not just whether the p-value was above or below the significant-difference threshold. Example: write “ $p = 0.18$ ”, not “ $p > 0.05$ ” or “ $p = \text{NS}$ .”
- p-value should be expressed to 2 significant digits for  $p \geq 0.01$  because expressing p to more than 3 digits does not add useful information. (e.g.  $p = 0.054$ ; not  $p = 0.05372$ ). If  $p < 0.001$ , it should be expressed as  $p < 0.001$ , rather than  $p < 0.0001$  or  $p = 0.00001$  for example. In certain types of studies, it may be important to express p-values to more significant digits. If  $p > 0.99$ ,  $p = 0.999$  for example, it should be expressed as  $p > 0.99$ .
- Present only meaningful digits. A practical rule is to round values so that the change caused by rounding is less than one-tenth of the standard error. Such rounding increases the variance of the reported value by less than 1% so that less than 1% of the relevant information contained in the data is sacrificed. In most cases, 2 or 3 significant digits (not decimal places) are sufficient.
- If the number of observations is small, present all of the data (e.g., scatterplot in which results for each animal are depicted). Avoid tables containing individual animal data.
- Provide appropriate descriptive statistics. 1) For numerical data, provide the number of observations, a measure of central tendency (such as mean or median), and a measure of variability (standard deviation [SD], range or inter-percentile ranges [deciles, quartiles]), as appropriate for the data. Present the SD, rather than the standard error of the mean (SEM) to show variability among individuals or individual responses. The SEM or 95% confidence intervals (CI) are appropriate statistics for reporting the reliability of estimated parameters, including mean effects such as odds ratios. 2) For categorical data, provide the numerator and denominator for each proportion (percentage) in each group and category. Cut-points used to create categorical variables from continuous data must be explained and justified. The calculation of proportions to summarize small samples ( $< 20$ ) is uninformative and should be avoided.
- Manuscripts should concentrate on differences that are biologically important rather than merely statistically significant. Very small unimportant differences can be statistically significant if the sample size is large enough. A “nonsignificant” relationship or difference (e.g.  $xx \pm yy$  and  $aa \pm bb$ , respectively, in groups 1 and 2,  $p = 0.056$ ) should not be interpreted to suggest the absence of a relationship or difference simply because of  $p > 0.05$ . Before declaring that “There was no difference ...”, you should state what a biologically important difference would be, and state the power to find that difference. Otherwise, use phrases such as “We did not detect a difference ...” and then discuss the reasons for the lack of a difference, or mention the limitations of your study in the discussion if this is important to the study.

- In analyzing repeated observations on an individual, use appropriate methods of statistical analysis that account for the correlation among observations.
- Randomized controlled trials (RCTs) and other studies of the effect of intervention often involve small sample sizes and might be underpowered, resulting in type II (false negative) error. Manuscripts describing RCTs or other studies examining the effect of an intervention (e.g. administration of a drug) must specify the primary outcome of interest, describe how sample size was determined (including all elements used in calculations), and report the CI for observed treatment effects.

#### 4.2.4.8. Acknowledgments

General acknowledgments for consultations, statistical analysis, etc., should be listed at the end of the text, including the names of the individuals involved. All financial and material support for the research and the work should be clearly and completely identified. Ensure that any conflicts of interest are explicitly declared.

#### 4.2.5. References

- References should be assembled on a separate sheet and should be limited to those cited in the text.
- Each reference citation within the main body of the text should be an Arabic numeral enclosed in square brackets on the same line as the text, not a superscript.
- References must be numbered consecutively in the order of appearance in the text, and listed in numerical order in the reference list: do not alphabetize.
- References cited in tables or figure legends should be included in sequence at the point where the table or figure is first mentioned in the main text.
- Abstracts should not be cited unless the abstract is the only available reference to an important concept.
- Do not cite uncompleted work or work that has not yet been accepted for publication as references.
- References should include the complete title of the article and the last names and initials of all the authors up to 6. If there are 7 or more authors, include the last names and initials of the first 6 authors only, followed by “et al”.
- Abbreviations for journal titles should conform to those used in MEDLINE.
- If citing a website, please provide the author information, article title, website address and the date you accessed the information.
- Reference to an article that is in press must state the journal name and, if possible, the year and volume.

Authors are responsible for the accuracy and completeness of their references and for correct text citation.

Examples are given below. Other types of references not described below should follow Citing and Referencing: Vancouver Style ([https:// www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/administration-and-support-services/library/public/vancouver.pdf](https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/administration-and-support-services/library/public/vancouver.pdf)), or Citing and referencing: Vancouver (<https://guides.lib.monash.edu/citing-referencing/vancouver>).

Journal articles:

1. Streitberger K, Steppan J, Maier C, Hill H, Basks J, Plaschke K. Effects of verum acupuncture compared to placebo acupuncture on quantitative EEG and heart rate variability in healthy volunteers. *J Altern Complement Med* 2008;14:505-13.
2. Yeh GY, Ryan MA, Phillips RS, Audette JF. Doctor training and practice of acupuncture: results of a survey. *J Eval Clin Pract* 2008;14: 439-45.
3. Chien CM, Cheng JL, Chang WT, Tien MH, Tsao CM, Chang YH, et al. Polysaccharides of *Ganoderma lucidum* alter cell immunophenotypic expression and enhance CD56+ NK-cell cytotoxicity in cord blood. *Bioorg Med Chem* 2004;12:5603-9.

Book:

Robinson AJ, Snyder-Mackler L. *Clinical Electrophysiology: Electrotherapy and Electrophysiologic Testing*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

Book chapter:

Baldry P. Acupuncture treatment of fibromyalgia and myofascial pain. In: Chaitow L, ed. *Fibromyalgia Syndrome: A Practitioner's Guide to Treatment*, 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2003:113-27.

Conference proceedings:

Pacak K, Aguilera G, Sabban E, Kvetnansky R, eds. *Stress: Current Neuroendocrine and Genetic Approaches*. 8th Symposium on Catecholamines and Other Neurotransmitters in Stress, June 28-July 3, 2003, Smolenice Castle, Slovakia. New York: New York Academy of Sciences, 2004.

Website:

National Cancer Institute. Acupuncture (PDQ). Available at: [https:// www.cancer.gov/about-cancer/treatment/cam/hp/acupuncture-pdq](https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/cam/hp/acupuncture-pdq) [Date accessed: July 21, 2008]

#### 4.2.6. Tables

Tables should supplement, not duplicate, the text. They should be numbered consecutively using Arabic numerals in the order of their citation in the text. Tables should be typed double-spaced on separate pages in as simple a form as possible, with a short descriptive title typed

directly above and with essential footnotes below. Information requiring explanatory footnotes should be denoted using these symbols (in order of appearance): \*, †, ‡, §, ?, ¶, #, \*\*, ††, ‡‡. Abbreviations used in the table must be defined in the footnotes. If you include data from another source, whether published or unpublished, you must acknowledge the original source.

#### 4.2.7. Figures

The number of figures should be restricted to the minimum necessary to support the textual material. Figures should be labeled in Arabic numerals in the order of their citation in the text. All symbols and abbreviations should be defined in the legend. Figure legends should indicate the anatomic area and/or pathologic condition shown. Patient identification should be obscured. All lettering should be done professionally and should be in proportion to the drawing, graph or photograph. For photomicrographs, include the type of specimen, original magnification, and stain. Each figure should be submitted separately in high-resolution EPS, TIFF, JPEG, or PPT format. Please ensure that files are supplied at the correct resolution of a minimum of 300 dpi. The files are to be named according to the figure number and format, e.g. Fig1.tif. Figures with originality or of which the author owns the copyright should only be used. Or else, the source of the figure must be specified.

## 5. JAMS Editorial Policies

### 5.1. Supplementary Material

Supplementary material can support and enhance your scientific research. Supplementary files offer the author additional possibilities to publish supporting applications, high-resolution images, background datasets, sound clips and more. Please note that such items are published online exactly as they are submitted; there is no typesetting involved (supplementary data supplied as an Excel file or as a PowerPoint slide will appear as such online). Please submit the material together with the article and supply a concise and descriptive caption for each file. If you wish to make any changes to supplementary data during any stage of the process, then please make sure to provide an updated file, and do not annotate any corrections on a previous version. Please also make sure to switch off the 'Track Changes' option in any Microsoft Office files as these will appear in the published supplementary file(s).

### 5.2. Editorial and Peer Review Process

#### 5.2.1. Manuscript handling

As a general rule, the receipt of a manuscript will be acknowledged by e-mail within 2 weeks of submission, and authors will be provided with a manuscript number for future correspondence. If such an acknowledgment is not received in a reasonable period of time, the author should contact the Editorial Office.

Manuscripts are reviewed by the Editorial Office to ensure that the submission contains all parts. The Editorial Office will not accept a submission if the author has not supplied all parts of the manuscript as outlined in this document.

Manuscripts are then forwarded to the Editor-in-Chief, who makes an initial assessment of the manuscript. If the manuscript does not appear to be of sufficient merit or is not appropriate for the journal, then the manuscript will be rejected.

Manuscripts that appear meritorious and appropriate for the journal are reviewed by at least two Editorial Board members or consultants assigned by the Editor-in-Chief. Authors should, at the time of manuscript submission, also submit a list of up to five suggested reviewers whom they wish to review their manuscript. Authors will usually be notified within 10 weeks by e-mail of whether the submitted article is accepted for publication, rejected, or subject to revision before acceptance. However, do note that delays are sometimes unavoidable.

The publisher of the Journal of Acupuncture and Meridian Studies, Inforang/Medrang, is a member of the CrossCheck plagiarism detection initiative. In cases of suspected plagiarism CrossCheck is available to the editors of Journal of Acupuncture and Meridian Studies to detect instances of overlapping and similar text in submitted manuscripts. CrossCheck is a multi-publisher initiative allowing screening of published and submitted content for originality

#### 5.2.2. Peer review

JAMS operates a double-blind review process. All information on the reviewers is confidential and so is that of the contributing authors. Authors' names and affiliations are removed during peer review.

All contributions will be initially assessed by the editor for suitability for the journal. Papers deemed suitable are then sent to a minimum of two independent expert reviewers to assess the scientific quality of the paper.

The invited reviewers should respond to the offer of review within 14 days. Recommended decisions can vary from "Accept," "Major revision," "Minor revision," or "Reject." Reviewers should submit their decisions on the journal's electronic manuscript system. Emails from reviewers and authors are considered as digital signatures.

Upon the review decision, the paper may return back to the corresponding author. Each comment by the reviewers should be addressed one point by one point. The corresponding author should clearly indicate what alterations have been made using underline or highlight. The revised version should be uploaded online.

The Editor is responsible for the final decision regarding acceptance or rejection of articles. There may be additional requests to improve the quality and to avoid potential weak points prior to publication. If necessary, certificates issued by professional English language editing company or English proofreading by language experts may be requested to the authors.

#### 5.2.3. Corrections

Corrections including erratum and corrigendum provide a means of correcting errors in a published article. Erratum and corrigendum should be sent directly to the Editor-in-Chief and



are treated in the same manner as a formally published paper. An erratum is to notify the errors accused during the production of the journal article, including errors of omission such as failure to make factual proof corrections requested by authors within the deadline provided by the journal and within journal policy. A corrigendum is a notification of a significant error made by the authors of the article. All corrigenda are normally approved by the editors of the journal.

## **ANEXO 2- NORMAS PARA PUBLICAÇÃO JOURNAL OF VETERINARY EMERGENCY & CRITICAL CARE**

### **Journal of Veterinary Emergency & Critical Care (JVECC) Instructions to Authors**

#### **Aims and Scope**

The Journal of Veterinary Emergency and Critical Care's primary aim is to advance the international clinical standard of care for emergency/critical care patients of all species. The journal's content is relevant to specialist and non-specialist veterinarians practicing emergency/critical care medicine. The journal achieves its aims by publishing descriptions of unique case presentations or management strategies; retrospective and prospective evaluations of prognosis, novel diagnosis, or therapy; translational basic science studies with clinical relevance; in-depth reviews of pertinent topics; topical news and letters; and regular themed issues.

JVECC is the official publication of the American College of Veterinary Emergency and Critical Care, the Veterinary Emergency and Critical Care Society, and the European Veterinary Emergency and Critical Care Society. It is a bimonthly publication with international impact and adheres to currently accepted ethical standards.

#### **Conflict of Interest**

Authors are required to disclose any possible financial conflict of interest, for example patent ownership, stock ownership, consultancies, or speaker's fees. Such financial arrangements with companies that are direct competitors of any product featured in the publication are also considered conflict of interest. Declared conflicts of interest (or information specifying the absence of conflicts of interest) will be published under a separate heading entitled "Declared Conflicts of Interest" with the manuscript.

#### **Source of Funding**

Authors are required to specify the source of funding for their research when submitting a paper. Suppliers of materials should be named and their location (town, state/county, country) included. The information will be disclosed in the published article.

#### **Published Statement of Human and Animal Rights**

All material published in *JVECC* must adhere to high ethical standards concerning animal

welfare. Manuscripts will be considered for publication only if the work detailed therein:

- 1) Follows international, national, and/or institutional guidelines for humane animal treatment and complies with relevant legislation. Specifically, experiments and clinical trials should be carried out in accordance with the Guidelines laid down by the National Institute of Health (NIH) in the USA regarding the care and use of animals for experimental procedures or with the European Communities Council Directive of 24 November 1986 (86/609/EEC) and in accordance with local laws and regulations
- 2) Has been approved by the ethics review committee at the institution or practice at which the studies were conducted where such a committee exists;
- 3) For studies using client-owned animals, demonstrates a high standard (best practice) of veterinary care and involves informed client consent
- 4) Meets all additional ethical standards set by *JVECC*, as follows:
  - a. When experimental or client-owned animals are used the material and methods section must clearly indicate that adequate measures were taken to minimize pain or discomfort
  - b. For experiments using animals authors should specify in cover letter that legal and ethical requirements have been met with regards to the humane treatment of animals described in the study title page.

#### **Animal ethics-based criteria for manuscript rejection**

- 1) Manuscripts and authors that fail to meet the aforementioned requirements
- 2) Studies that involve unnecessary pain, distress, suffering, or lasting harm to animals
- 3) The Editor retains the right to reject manuscripts on the basis of ethical or welfare concerns.

#### **Manuscript**

#### **Types**

The *JVECC* conducts blinded peer review; therefore there should be no information within the manuscript text that would identify either the author or the institution. Your manuscript will be unsubmitted and returned to you if it contains identifying information. If such information is critical to the integrity of the manuscript, it can be added following peer review.

The journal features the following types of publications:

**Original Studies and Retrospective Studies.** Original studies include randomized controlled trials, intervention studies, laboratory and animal research, outcome studies, cost-effectiveness analyses, and case-control series. Retrospective studies are reports of a large series of cases focusing on the diagnosis, treatment or characteristics of specific disease states. The objective and hypothesis should be clearly stated. Include information

about study design and methodology, including study setting and time setting; participants, including inclusion and exclusion criteria; any interventions; main outcome measures; main study results; discussion putting the results in the context of other published literature; and conclusions. The *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* will publish studies with negative results, provided that the study design, statistical analysis and interpretation are valid.

### **Review Articles**

**State-of-the-Art Review.** Critical assessment of literature and data pertaining to clinical topics. State-of-the-Art Reviews should follow the following format: introduction, current published human research information and data, current published veterinary information (research, case reports, etc.), application to veterinary emergency and critical care, recommendations for future studies/change in current practices. References must include, but need not be limited to, the last 3 years of literature.

Review articles, which may be solicited by the editorial board or submitted unsolicited by an author(s), are meant to provide the reader with an overview of the state-of-the-art in a specialized area of veterinary emergency and critical care. They should be submitted by individuals who are actively working in the area and not by individuals who have reviewed the literature as a prelude to beginning a project in the area. The review should be informative and accessible to both the general as well as the specialist readership. Outlines of the unsolicited review articles should be submitted to the editors for approval before extensive writing is done.

**Clinical Practice Review.** A review of management of common emergencies and critical conditions may be submitted. The review should be organized in the following manner: introduction, current published veterinary information (including original case studies, previous reviews, and case reports), etiology, diagnosis, therapy, and prognosis. If applicable, recommendations for future studies/change in current practices may be reported. Outlines of unsolicited review articles should be submitted to the editors for approval before extensive writing is done.

**Case Reports and Case Series.** Reports of single or small numbers of cases will be considered for publication if they describe new or rarely-reported clinical syndromes, a novel diagnostic or treatment approach (ie, they offer insight into clinical management or if the report impacts the care and management of future cases), or first reports of a disease in

a new species of animal. The more novel or new the report is, the more likely it is to be considered. Authors should be aware that editorial policy is to reject submissions prior to peer-review that do not meet the aforementioned guidelines. Authors should include a short statement outlining the justification for consideration for publication in the cover letter accompanying the manuscript.

A case report is a report that includes a detailed description of one animal. A case series may include detailed descriptions of up to and including 5 animals. Authors wishing to report observations on more than 5 animals should follow the guidelines for original articles or retrospective studies. The case presentation, complete diagnostic investigation, therapy and outcome should be presented in detail and should highlight the new or unique information the case/series provides. Case reports/series should not exceed 3000 words excluding references (which should be limited to 25), and figures/tables. A short, structured abstract must be included.

### **Other Types of Short Reports**

**Brief Clinical Communications.** Submissions in this category must adhere to one of the following formats: 1) short reports highlighting some compelling or unique clinical feature that does not warrant publication as a case report using high quality photographs of clinical or diagnostic images and accompanying short clinical description, 2) short reports detailing novel clinical diagnostic or therapeutic techniques relevant emergency/critical medicine using short narrative descriptions and high quality photographs or illustrations (if appropriate), 3) short communications detailing small or preliminary experiments and their results, or 4) short communications detailing emerging epidemics or issues of public or animal health significance. For each feature, the author will provide concise background clinical data and pertinent descriptions of the illustrations submitted. Manuscripts must be less than 2000 words, contain no more than 10-12 references, and no more than 3-4 tables or figures. A short structured abstract of 200 words or less using pertinent headings should also be submitted. Submissions will be subjected to peer review.

**Letters to the Editor.** Letters to the Editor are encouraged. Letters should focus discussion on a recent *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* article. Letters should be no more than 500 words with up to 5 references.

### **Preparation of Manuscripts**

All manuscripts should be written conforming to the Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals. For additional details see *The Journal of the American Medical Association* 1997;277:927-934 or <http://www.icmje.org/index.html>

### **Format**

Format the manuscript on US letter paper, 216 x 279 mm (8-1/2 x 11 in), with margins of at least 25 mm (1 in). Use double-spacing throughout, including for the title page, abstract, text, acknowledgments, references, individual tables and legends. Each paragraph should be indented with a tab. MS Word fonts or the Symbol font should be used for special characters. Pages should be numbered consecutively beginning with the title page. Put the page number in the upper right-hand corner of each page. Include continuous line numbers, beginning with the first page.

### **Cover**

### **Letter**

Submission of a manuscript will be held to imply that it contains original unpublished work and is not being submitted for publication elsewhere at the same time. Both should be confirmed to the Editor-in-Chief in the cover letter. The corresponding author must confirm that all authors have agreed with the submission in its present (and subsequent) forms. The authors should also indicate in their covering letter the importance and significance of the work, and the novelty meriting consideration for publication. The authors must supply a full statement to the Editor-in-Chief about all prior submissions and previous reports that might be regarded as redundant or duplicate publication of the same or very similar work. Lastly, For experiments using animals authors should specify in cover letter that legal and ethical requirements have been met with regards to the humane treatment of animals described in the study

### **Title**

### **Page**

The title page should carry (1) the title of the article, which should not exceed 50 words; (2) the authors' full names (first name, middle initial, surname) degrees and certifications and institutional affiliation (name of the department [if any], institution, city, and state or country where the work was done); (3) disclaimers, (if necessary to separate author's views from those of employers, funding agencies, or others); (4) the name, full postal address, and email address of the author responsible for correspondence concerning the manuscript; (5) the name, full postal address, and email address of the author to whom requests for offprints should be addressed or a statement that offprints will not be available from the

authors (note: the journal will provide a PDF file of the final manuscript to the author at no charge--please see the instructions in the "Offprint" section below); (6) sources of support in the form of grants, equipment, or drugs; (7) statement disclosing financial or other types of conflicts of interest (see above); and (8) statement indicating if results or partial results have been presented at a scientific meeting.

### **Abbreviation**

### **List**

In general, use of abbreviations other than standard abbreviations and units of measures should be kept to a minimum. In the structured abstract, a term should be abbreviated only if it is used at least 3 times in the structured abstract. The term must be expanded at first mention, with the abbreviation given in parentheses after the expanded term. Similarly, in the text a term should be abbreviated only if it is used at least 3 times. All abbreviations except for standard abbreviations and units of measure should be listed in alphabetical order at the beginning of the manuscript text following the abstract, along with their definitions. These abbreviations should then be used without expansion in the text, except when used to start a sentence. [Standard abbreviations used in JVECC \(see list\)](#) can be used without expansion in JVECC as they are considered standard abbreviations in veterinary medicine.

### **Authorship**

All persons designated as authors should qualify for authorship, and all those who qualify should be listed. Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for appropriate portions of the content. One or more authors should take responsibility for the integrity of the work as a whole, from inception to published article. Authorship credit should be based only on (1) substantial contributions to conception and design, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data; (2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content; and (3) final approval of the version to be published. Conditions 1, 2, and 3 must all be met. Acquisition of funding, the collection of data or general supervision of the research group, by themselves, do not justify authorship. All authors must identify and sign for their specific contribution to the manuscript and approve of the manuscript submission on the [Author Contribution Form](#). The *JVECC* recognizes that author order is important and sometimes ambiguous, as a result, senior authors/mentors may be identified with an (\*).

### **Abstract**

**and**

### **Key**

### **Words**

Structured abstracts are required for all manuscripts (except editorials, short reports, letters,

and book reviews). Abstracts should be no more than 300 words in length. Include the abstract at the beginning of your manuscript document. You will also copy and paste the abstract into an electronic submission field during the submission process.

**Original or Retrospective Studies** abstracts must have the following headings:

*Objective* – State the precise objective or study question addressed in the report (eg “To determine whether...”)

*Design* – State the basic design of the study, the years of the study and the period of follow up.

*Setting* – Describe the study setting to assist readers to determine the applicability of the report to other circumstances (eg, university teaching hospital, private referral center, etc).

*Animals* – State the number of patients or subjects, the clinical disorder, main eligibility criteria, and number of matched patients (if applicable). Where applicable, state the number of patients who completed the study, those who experienced adverse effects, and those who did not complete the study. State the selection procedure for enrollment (eg, *consecutive sample, convenience sample, random sample, etc.*)

*Interventions* – Describe the essential features of any interventions, including their method and duration of administration. Name the intervention by its most common clinical name and use nonproprietary drug names.

*Measurements and Main Results* – State the primary study outcome measurement(s) and results.

*Conclusions* – Provide only conclusions of the study directly supported by the results, taking into account the limitations (eg, observational study, retrospective study) along with implications for clinical practice, avoiding speculation and overgeneralization. Give equal emphasis to both positive and negative findings of equal scientific merit.

**State-of-the-Art-Reviews** abstracts must have the following headings:

*Objective* – State the specific aim of the review.

*Data Sources* – Describe the evidence acquisition (data sources used, including the search strategies, years searched)

*Human Data Synthesis* – address the major findings of the human data and literature review in an evidence-based, objective, and balanced fashion, emphasizing the highest-quality evidence available.

*Veterinary Data Synthesis* - address the major findings of the veterinary data and literature



review in an evidence-based, objective, and balanced fashion, emphasizing the highest-quality evidence available.

*Conclusions* – state any conclusions that can be drawn from the synthesis of the human and veterinary literature. Emphasize the clinical application of the information.

**Clinical Practice Reviews** abstracts must have the following headings:

*Objective* – State the aim of the review.

*Etiology* – Define the etiology of the problem as clearly and succinctly as possible.

*Diagnosis* – State the method of definitive diagnosis.

*Therapy* – Describe goals of therapy and give a broad description of how those goals may be achieved.

*Prognosis* – State the prognosis that is associated with the problem.

**Case Report/Series** abstracts must have the following headings:

*Objective* – State the objective of the case report (eg to describe a case, its management and outcome).

*Case or Series Summary* – provide a brief description of the presentation, diagnosis, treatment and outcome.

*New or Unique Information Provided* – describe unique information provided, emphasizing clinical application and utility.

**Brief Clinical Communication** abstracts should have 3-4 pertinent headings such as: *Background, Key Findings, Significance* as appropriate to the format of material presented.

For details regarding the preparation of structured abstracts, see *JAMA* 1995; 273:28–30.

All submissions must include Keywords (after the abstract and before the body of the manuscript). Keywords should be 3-6 descriptive words or short phrases and ideally be MeSH headings from Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=mesh>). These words should not repeat words used in the title of the article. These keywords are not necessarily the same keywords that you will use to designate your article during the submission process.

## **Text**

The *JVECC* conducts blinded peer review; therefore there should be no information within

the manuscript text that would identify either the author, the institution or country of origin.

*General.* Avoid the use of jargon, spell out all nonstandard abbreviations and place the abbreviations in parentheses the first time they are mentioned. When referring to a drug, use the generic name approved by the US Food and Drug Administration or recognized as the US-adopted name. The use of first person narrative is discouraged.

*Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* adheres to the principles specified in *Nomina Anatomica*, *Nomina Histologica*, *Nomina Embryologica*, *Nomina Anatomica Veterinaria*, and *Nomina Anatomica Avium* where appropriate. The Journal strictly follows *The American Medical Association Manual of Style*, 10th edition. Spelling will follow the *Merriam-Webster Online Dictionary (Unabridged and Medical)*.

*Introduction.* State the purpose of the article and summarize the rationale for the study or observation. Give only strictly pertinent references and do not include data or conclusions from the work being reported.

*Materials and Methods.* Include a clear description of the observations or experimental subjects. Provide a concise description of the experimental and statistical methods and of the procedures in sufficient detail to allow other workers to reproduce the results. A statement of animal care must be made (see previous). Studies with client-owned animals must include information regarding owner consent. When the methods have been extensively detailed elsewhere, there is no need to duplicate this material. Instead, list the appropriate reference. Discuss the eligibility of experimental subjects (inclusion/exclusion criteria). Give details about randomization. Describe the methods for and success of any blinding of observations.

*Statistical methods.* Describe statistical methods with enough detail to enable a knowledgeable reader with access to the original data to verify the reported results. When possible, quantify findings and present them with appropriate indicators of measurement error or uncertainty (such as confidence intervals). Avoid relying solely on statistical hypothesis testing, such as the use of P values, which fails to convey important quantitative information. The Journal encourages authors to also consider the clinical significance of their work by including measures of clinical significance (such as reporting number needed to treat [NNT] etc.). References for the design of the study and statistical methods should be to standard works when possible (with pages stated) rather than to papers in which the

designs or methods were originally reported. Specify any general-use computer programs used. In studies in which a statistical difference is not detected, the results section of the manuscript should state: (1) the magnitude of a clinically important difference (commonly called the effect size) for all major variables of interest, (2) the probability of a type I error ( $\alpha$ ), (3) the power to detect the clinically important difference, where power =  $1 - \beta$ , and  $\beta$  is the probability of a type II error, and (4) an estimate of the number of subjects required to detect the clinically important difference.

*Results.* State concisely, in logical sequence, the results of the study. Subheadings may be used for particular sections, eg, clinical findings, radiographic findings. Report complications of treatment. Give numbers of observations. Report losses to observation (such as dropouts from a clinical trial). Do not reproduce the same data in both tables and figures. Emphasize or summarize only the important observations. Lengthy descriptions of numerical clinical findings (eg, laboratory findings) are often best presented in a table.

*Discussion.* Provide a concise discussion of the investigation or study. Emphasize the new and important implications of the findings, their limitations, and how the observations relate to other relevant studies.

*Acknowledgments:* Acknowledgments should be added to the manuscript after peer review or listed on the Title Page. List all contributors who do not meet the criteria for authorship, such as a person who provided purely technical help, writing assistance, or a department chair who provided only general support. Because readers may infer their endorsement of the data and conclusions, all persons must give written permission to be acknowledged.

*Author contributions:* The specific contribution of each author must be identified on the [Author Contribution Form](#) available at the electronic submission website. (see above for guidelines for authorship)

*Footnotes:* Footnotes should be designated by superscript letters in alphabetical order. Footnotes are used for manufacturer information of all drugs, laboratory consumables, software (such as statistical software), important equipment, and citations of abstracts. For manufacturer information, include the trade name or name of product, company, city and state. Footnotes may also be used to indicate personal communications, or unpublished data. Personal communications should include full name of person, affiliation and year the information was provided. Unpublished data should cite author of data, affiliation, location and year data was produced. All footnotes should be placed at the

end of the text prior to references. Do NOT use the footnote feature of Word or other word processing programs to list footnotes.

*References:* References should be included in the same electronic file as the body of the manuscript and prepared using AMA style. If using reference managing software, such as Endnote, please disable the macros so that references are no longer linked with the author's reference libraries. Number references consecutively in the order in which they first appear in the text. Identify all references in the text, tables and legends by superscript Arabic numbers. The authors are responsible for the accuracy and completeness of the references. Unpublished observations, personal communications, submitted papers not yet accepted and abstracts should not appear in the reference section. References with 5 or more authors may include the names of the first 3 authors followed by et al. Journals not indexed by Medline should be spelled out completely and will be abbreviated by the editors according to the AMA Style Guide, journals that are indexed should use the official abbreviation. (see <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=journals> ).

Reference listings should use the following style:

#### Journal citations

1. Powell LL, Rozanski EA, Tidwell AS, Rush JE. A retrospective analysis of pulmonary contusions secondary to motor vehicular accidents in 143 dogs: 1994-1997. J Vet Emerg Crit Care 1999;9(3):127-136.

#### Book Chapter:

2. Rooney DK. Clinical Nutrition. In: Reed SM, Bayly WM, editors. Equine Internal Medicine. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1998, pp. 216-229.

#### Book

3. Ettinger SJ. Textbook of Veterinary Internal Medicine. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1983, pp. 55-57.

#### Conference Proceeding

4. Dowers K, Bright JM. Anti-aggregatory effects of GP IIa/IIIb antagonist on feline platelet function. In: Proceedings of the American College of Veterinary Internal Medicine; 2000: Chicago, USA. pp. 712.

N.B. Scientific abstracts should be listed as footnotes rather than references

*Units of Measurement.* Temperatures should be given in Celsius; Fahrenheit equivalents may follow in parentheses. Weights should be reported in metric units. Because JVECC is an internationally distributed journal, laboratory values must be reported in conventional (US) units and Système Internationale (SI) units. SI units should be listed first with conventional US units listed in parentheses afterwards. All measurements should be in the metric system. If confusion could result, include other measurement systems in parentheses.

*Tables.* Tables are a concise means of presenting large amounts of numerical data in a logical format. Large tables containing raw data for a number of variables for each individual animal are not appropriate. Such data should be summarized or analyzed (eg, descriptive statistics), and the summary data presented in either in a table or in the text. Tables can be used to summarize large amounts of numerical clinical data (especially over time) rather than report it in the text. Tables including laboratory data should follow instructions for reporting units of measures (see above)

Type each table with double-spacing at the end of the text, after references. Do not embed tables within the text of manuscript. Number tables consecutively in the order of their first citation in the text, and supply a brief title for each. Give each column a short or abbreviated heading. Place explanatory matter in footnotes, not in the heading. Explain in footnotes all nonstandard abbreviations that are used in each table. For footnotes use the following symbols, in this sequence: \*, §, ||, ¶, \*\*, etc. Identify statistical measures of variations such as standard deviation. Be sure that each table is cited in the text. If you use data from another published or unpublished source, obtain permission and acknowledge them fully.

*Figures.* Submit figures as separate electronic files (EPS or TIFF format) and should NOT be embedded within the main text. Figures should be computer generated or professionally drawn and digitally scanned. Freehand drawing or lettering is unacceptable. Letters, numbers, and symbols should be clear and even throughout and of sufficient size that when reduced for publication each item will still be legible. Photomicrographs must include a calibration bar of appropriate length. Four-color illustrations will be considered for publication. However, the author will be required to bear the costs of their publication

(currently \$500 USD per figure regardless of its size). The color transparency or negative should be supplied in addition to color prints.

Please save vector graphics (eg, line artwork) in Encapsulated Postscript Format (EPS) and bitmap files (eg, half-tones) in Tagged Image Format (TIFF). Detailed information on our digital illustration standards is available on the journal publisher's homepage at: [http://media.wiley.com/assets/7323/92/electronic\\_artwork\\_guidelines.pdf](http://media.wiley.com/assets/7323/92/electronic_artwork_guidelines.pdf).

*Figure Size.* Whenever possible, generate artwork at the size it is to appear in the journal. Original artwork and graphs should occupy one column when feasible but not more than two columns. Multi-paneled figures should be arranged in a layout that leaves the least amount of blank space and does not exceed the normal text area.

*Figure Legends.* Figure legends should contain enough information to understand the illustration without referring to the text, but should be concise and should not repeat information already stated in text. Legends should be typed double-spaced (see File Uploading and Submission below) and included at the end of the text, after reference section.

*Permissions.* Any submitted materials that are to be reproduced (or adapted) from copyrighted publications must be accompanied by a written letter of permission both from the author and the copyright holder (Publisher). Accepted manuscripts will be delayed if necessary permissions are not on file.

## **Supporting**

## **Information**

Supporting Information can be a useful way for an author to include important but ancillary information with the online version of an article. Examples of Supporting Information include additional tables, data sets, figures, movie files, audio clips, and other related nonessential multimedia files. Supporting Information should be cited within the article text, and a descriptive legend should be included. It is published as supplied by the author, and a proof is not made available prior to publication; for these reasons, authors should provide any Supporting Information in the desired final format.

For further information on recommended file types and requirements for submission, please visit: <https://authorservices.wiley.com/author-resources/Journal-Authors/Prepare/manuscript-preparation-guidelines.html>.

## Copyright

If your paper is accepted, the author identified as the formal corresponding author for the paper will receive an email prompting them to login into Author Services; where via the Wiley Author Licensing Service (WALS) they will be able to complete the license agreement on behalf of all authors on the paper.

### For authors signing the copyright transfer agreement

If the open access option is not selected the corresponding author will be presented with the copyright transfer agreement (CTA) to sign. The terms and conditions of the CTA can be previewed in the samples associated with the Copyright FAQs below: CTA Terms and Conditions: <https://authorservices.wiley.com/author-resources/Journal-Authors/licensing-and-open-access/licensing/licensing-info-faqs.html>.

### For authors choosing open access

Creative Commons Attribution License	OAA
Creative Commons Attribution Non-Commercial License	OAA
Creative Commons Attribution Non-Commercial -NoDerivs License	OAA

To preview the terms and conditions of these open access agreements please visit the Copyright FAQs hosted on Wiley Author Services:

<https://authorservices.wiley.com/author-resources/Journal-Authors/licensing-and-open-access/licensing/licensing-info-faqs.html> and

visit <http://www.wileyopenaccess.com/details/content/12f25db4c87/Copyright--License.html>.

If you select the open access option and your research is funded by The Wellcome Trust and members of the Research Councils UK (RCUK) you will be given the opportunity to publish your article under a CC-BY license supporting you in complying with Wellcome Trust and Research Councils UK requirements. For more information on this policy and the Journal's compliant self-archiving policy please visit: <http://www.wiley.com/go/funderstatement>.

### Self-Archive by Authors

(1) Authors may self-archive the peer-reviewed (but not final) version of their paper on their own personal website, in their company/institutional repository or archive, and in not for profit subject-based repositories. Any self-archiving must be done after the relevant embargo period by the author, or by their institutional librarian. (2) Self-archived papers

should link to Wiley's standard terms of use for self-archived articles and not use any form of Creative Commons license. (3)The deposited version must link to the final article on Wiley Online Library. It should not be updated or replaced by the final article.

### **Submissions by Authors that are not Native English Speakers**

The Journal is committed to publishing works from all countries that meet both scientific and style standards. One of the most common reasons for rejection of work submitted by authors that are not native English speakers is because of a failure to meet style and grammar standards of the journal. Non-native English speakers are encouraged to utilize scientific writing and editing services that are commercially available, or English-speaking colleagues that are familiar with medical/scientific writing. Some services can be found at <http://wileveditingservices.com/en/>.

### **File Uploading & Submission**

Authors must submit the following file types as applicable:

1) Title page as a separate Word file that includes ALL nine items listed above. Name file as lastnamekeywordMMDDYYTitle.doc

2) The Manuscript and Table(s) document(s) should follow the following format: ONE Word document containing Manuscript text, Footnotes, References, Table(s) with accompanying titles and legends, Figure titles and legends. Name file as lastnamekeywordMMDDYY.doc

3) Figure files should be submitted separately (not embedded in text) as .tif or .eps formats. One file should be uploaded for each Figure. Name file(s) as lastnamekeywordMMDDYYFigureX.tif(.eps)

### **Submission of manuscripts**

The *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* accepts manuscript submissions electronically at the following website: <http://mc.manuscriptcentral.com/jvecc> Follow all instructions at the site for creating an account and uploading your files for consideration. The Author Center is where all manuscript submission is accomplished. Please ensure that all forms and data fields are correctly and completely filled out. If you encounter difficulty, an extensive online help system is available. You may also contact the editorial assistant below for further assistance.

### **Important Points to Remember When Submitting Your Manuscript**



- Ensure that you are using a recommended browser (requirements are listed on the submission homepage) with any pop-up blocker software disabled.
- Submit a cover letter confirming originality of submission, that the work is not currently being reviewed by any other journal, that all authors consent to the submission, and the reason the journal should consider publishing the work.
- The title page must be uploaded as a unique and separate document from the document that forms your manuscript.
- Remember that the manuscript text should contain no information within the manuscript text that would identify either the author, institution, or country in order to preserve the blinded peer review process. Your manuscript will be unsubmitted and returned to you if it contains identifying information.
- When uploading Figure(s), please insert the Figure number and title/legend when prompted.
- Review your submission (in both PDF and HTML formats) before sending to the Journal.
- You must submit a signed [Author Contribution Form](#) when you upload your manuscript. Manuscripts will not be sent to reviewers until this form is received. If you need help submitting this form, contact the Editorial Office at [jvecc@veccs.org](mailto:jvecc@veccs.org).
- You may suspend a submission at any phase before clicking the “Submit” button and save it to submit later. After submission, you will receive a confirmation e-mail. You can also access ScholarOne Manuscripts any time to check the status of your manuscript. The Journal will inform you by e-mail once a decision has been made.

## **Review**

## **Procedure**

*JVECC* is a refereed journal. Each article will be reviewed by at least two qualified reviewers. Average time for review and principal author notification of acceptance or rejection will be 8-12 weeks from the time an acceptable manuscript has been received. If revisions are required, you will be asked to resubmit the manuscript within 30 days of notification, and the revised manuscript may undergo review by the original or new peer reviewers. A statistical review may also be requested in some cases. When all substantive content changes have been accepted, final editorial revisions will be made to ensure the manuscript meets the Journal style. Final acceptance will be granted when all revisions are

complete and the manuscript will be submitted to the publisher for production. At the Editor's discretion, particularly meritorious manuscripts that are of unusually high priority and significance will be considered for expedited review and publication. Manuscripts may be placed in the EarlyView area of the Publisher's electronic journal homepage prior to final publication in the Journal.

### **Editorial**

### **Policies**

The Journal adheres to policies set out by the Committee On Publishing Ethics (COPE; <https://publicationethics.org/>). If concerns are raised regarding potential misconduct, such as plagiarism, redundant publication, or fabrication or manipulation of data, authors should be aware that the Journal will follow the COPE guidelines in dealing with the case, which, if the Journal is not satisfied with the authors' explanation, can lead to the withdrawal of a manuscript from peer-review, or the publication of a retraction, and also to the Journal informing the authors' employers or institution of the details of the case. The Journal uses plagiarism-detection software on all submissions and shall inform the authors if any violations are identified. The definition of plagiarism used by the journal is as follows: "The wrongful appropriation, close imitation, or purloining and publication, of another author's language, thoughts, ideas, or expressions, and the representation of them as one's own original work." (source: Wikipedia). If a suspicion regarding the omission of conflicts of interest is raised during peer-review or after publication, the Journal will follow the relevant COPE guidelines to investigate this, and authors should be aware that this could lead to the publication of a correction statement. <sup>[1]</sup><sub>[SEP]</sub>

### **Proofs**

Authors are responsible for ensuring that all manuscripts (whether original or revised) are accurately typed before final submission. Authors will be sent proofing instructions via e-mail. Corrections must be completed within 48 hours of receipt. Authors should note that corrections should be marked as clearly as possible and kept to a minimum. The Publishers reserve the right to charge for any changes made at the proof stage (other than Typesetter's errors) since the insertion or deletion of a single word may necessitate the resetting of whole paragraphs.

### **Offprints**

A PDF file will be provided free of charge to the corresponding author of each contribution. Free access to the final PDF offprint of your article will be available via Wiley's Author Services. Please sign up for author services if you would like to access

your article PDF offprint upon publication of your paper, and enjoy the many other benefits the service offers. Visit <https://authorservices.wiley.com> to sign up for author services. Paper copy reprints can be ordered following instructions in the email sent with the proofs.

**Article** **Preparation** **Support**  
[Wiley Editing Services](#) offers expert help with English Language Editing, as well as translation, manuscript formatting, figure illustration, figure formatting, and graphical abstract design – so you can submit your manuscript with confidence.

Also, check out our resources for [Preparing Your Article](#) for general guidance about writing and preparing your manuscript.

**Article** **Promotion** **Support**  
[Wiley Editing Services](#) offers professional video, design, and writing services to create shareable video abstracts, infographics, conference posters, lay summaries, and research news stories for your research – so you can help your research get the attention it deserves.

### *Journal Contact Information*

Journal of Veterinary Emergency Critical Care Editorial Office  
c/o VECCS  
6335 Camp Bullis Rd, Ste 12  
San Antonio, TX 78257  
Fax: (210) 698-7138

For general information contact:

Ms. Laura Brashear

Phone: (972) 854-8948

Email: [jvecc@veccs.org](mailto:jvecc@veccs.org)

Dr. Daniel L. Chan

Email: [dchan@rvc.ac.uk](mailto:dchan@rvc.ac.uk)

### **Useful websites:**

Manuscript are submitted and status can be tracked in your author center at <http://mc.manuscriptcentral.com/jvecc>

All authors must identify and initial their specific contribution to the manuscript in the Author Contribution

Form: <http://mc.manuscriptcentral.com/societyimages/jvecc/Author%20Contribution.pdf>

Merriam-Webster Online Dictionaries: <http://www.merriam-webster.com/>

Medline Indexed Journals and

Abbreviations: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=journals>

MeSH keywords: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=mesh>

English Language Editing Services: <http://wileyeditingservices.com/en/>

Wiley Author Services: <https://authorservices.wiley.com>