

**FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA  
CAMPUS DE BOTUCATU**

**Efeitos sedativos e cardiorrespiratórios da metadona em  
cães: Estudo comparativo com a morfina**

**ARIÁDINE AUGUSTA MAIANTE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária Zootecnia de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, como exigências para obtenção do título de Mestre em Cirurgia.

Orientador: Prof. Ass. Dr. Francisco José Teixeira Neto

**Botucatu – SP**

**Julho/2007**

**DADOS CURRICULARES****Ariadine Augusta Maiante**

Nascimento	21.02.1979 – Santo André/SP
Filiação	Percival Donato Maiante Nely Aparecida Maiante
1997/2001	Curso de Graduação em Medicina Veterinária Universidade Metodista de São Paulo
2002/2003	Curso de Especialização “Latu Sensu” Área de Anestesiologia Veterinária FMVZ – Unesp, campus Botucatu
2004/Atual	Professora das disciplinas de Farmacologia e Anestesiologia Veterinária. UNIMAR – Universidade de Marília

***"Chegará o dia em que os homens conhecerão o íntimo dos animais e nesse dia, um crime contra um animal será considerado um crime contra a Humanidade."***

**Leonardo Da Vinci**

## DEDICATÓRIA

Aos meus pais Percival Donato Maiante e Nely Aparecida Maiante, minha fonte de  
inspiração....

Por vocês eu levanto todos os dias e agradeço minha existência nesta família. A  
cada dificuldade do cotidiano logo visualizo vocês; pois vocês são o maior  
exemplo de luta, dedicação e humildade.

Em resposta a tanto carinho oferecido dedico a vocês este trabalho e o meu amor  
eterno.

## AGRADECIMENTO

Ao meu marido Carlos Eduardo Barretto Penteadó Pedroso, companheiro de todos os momentos; sempre presente nos momentos de conquista e de lágrimas. Amor verdadeiro e para sempre. Amo você muito.

Ao meu orientador Prof. Dr. Francisco José Teixeira Neto pela sabedoria transmitida e pela intensa dedicação durante o decorrer desta trajetória.

Aos meus amigos Suzane, Cláudio, Fernando e Kelly, pela acolhida e ajuda em todas as fases do curso. Amigos do coração....

Ao aluno Renato Tavares que foi muito útil em toda parte experimental e na manutenção dos animais do canil.

À minha querida sogra Fernanda Barretto Penteadó Pedroso pelo incentivo nos momentos de desespero.

À toda minha família que sempre me apoiou e entendeu meus momentos de ausência e desabafo.

Aos meus amigos da Universidade de Marília, funcionários e professores, que estiverem sempre ao meu lado e que sempre dispostos tiveram uma grande importância para realização deste trabalho.

Aos professores Dr. Stélio Pacca Loureiro Luna e Dr. Antônio J. Aguiar por todos os momentos vividos e por todo o conhecimento transferido minha eterna admiração.

Enfim, a todos aqueles que mesmo de longe torceram pelo meu ideal meu sincero agradecimento e carinho.

**LISTA DE FIGURAS E QUADROS**

		Página
<b>Figura 1-</b>	Estruturas química da metadona e morfina	20
<b>Quadro 1-</b>	Critério para avaliação do grau de sedação através do emprego de escore quantitativo. O escore máximo possível (22) indica grau normal de consciência, enquanto o escore mínimo (0) indica sedação e hipnose profunda.	30
<b>Figura 2-</b>	Variação dos valores médios ( $\pm$ desvio padrão) de frequência cardíaca (FC), débito cardíaco (DC), índice cardíaco (IC), índice sistólico (IS), índice de resistência vascular sistêmica (IRVS) e pressão arterial média (PAM), em 5 cães tratados com 1 mg/kg/IV de morfina, 0,5 mg/kg/IV de metadona e 1,0 mg/kg/IV de metadona. Para cada tempo: médias seguidas por letras diferentes apresentam diferença estatística significativa ao nível de 5% de probabilidade (A > B > C).	37
<b>Figura 3-</b>	Variação dos valores médios ( $\pm$ desvio padrão) de pressão arterial sistólica e diastólica (PAS e PAD), pressão venosa central (PVC), pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP), pressão da artéria pulmonar (PAP) e índice de resistência vascular pulmonar (IRVP) em 5 cães tratados com 1 mg/kg/IV de morfina, 0,5 mg/kg/IV de metadona e 1,0 mg/kg/IV de metadona. Para cada tempo: médias seguidas por letras diferentes apresentam diferença estatística significativa ao nível de 5% de probabilidade (A > B > C)	41

**Figura 4-** Variação dos valores de frequência cardíaca (FC), índice cardíaco (IC), índice de resistência vascular sistêmica (IRVS), pressão arterial média (PAM), pressão venosa central (PVC) e pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) no animal 6 ao ser tratado com 1,0 mg/kg/IV de morfina (quadrados não preenchidos) em comparação aos valores médios ( $\pm$  desvio padrão) de 5 cães submetidos ao mesmo tratamento (quadrados preenchidos). + Valores do animal 6 acima ou abaixo dos intervalos gerados pela média  $\pm$  2 vezes o desvio padrão † “Outlier” de acordo com o teste de Grubb ( $P < 0.05$ ).

**Figura 5-** Variação dos valores de frequência cardíaca (FC), índice cardíaco (IC), índice de resistência vascular sistêmica (IRVS), pressão arterial média (PAM), pressão venosa central (PVC) e pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) no animal 6 ao ser tratado com 0,5 mg/kg/IV de metadona (círculos preenchidos) em comparação aos valores médios ( $\pm$  desvio padrão) de 5 cães submetidos ao mesmo tratamento (círculos não preenchidos). + Valores do animal 6 acima ou abaixo dos intervalos gerados pela média  $\pm$  2 vezes o desvio padrão.

- Figura 6-** Variação dos valores de frequência cardíaca (FC), índice cardíaco (IC), índice de resistência vascular sistêmica (IRVS), pressão arterial média (PAM), pressão venosa central (PVC) e pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) no animal 6 ao ser tratado com 1,0 mg/kg/IV de metadona (triângulos preenchidos) em comparação aos valores médios (± desvio padrão) de 5 cães submetidos ao mesmo tratamento (triângulos não preenchidos). + Valores do animal 6 acima ou abaixo dos intervalos gerados pela média ± 2 vezes o desvio padrão. † “Outlier” de acordo com o teste de Grubb (P < 0.05). 46
- Figura-7** Variação dos valores médios (± desvio padrão) de pH, pressão parcial de CO<sub>2</sub> e O<sub>2</sub> arterial (PaCO<sub>2</sub> e PaO<sub>2</sub>), bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), hematócrito (Ht) e temperatura corpórea (TC) em 6 cães tratados com 1 mg/kg/IV de morfina, 0,5 mg/kg/IV de metadona e 1,0 mg/kg/IV de metadona. Para cada tempo: médias seguidas por letras diferentes apresentam diferença estatística significativa ao nível de 5% de probabilidade (A > B) 50
- Figura 8-** Variação dos escores de sedação, representados como boxplots, em 6 cães tratados com 1 mg/kg/IV de morfina (retângulos cinza escuro), 0,5 mg/kg/IV ou 1,0 mg/kg/IV de metadona (retângulos cinza claro e branco, respectivamente). A mediana é representada pela linha contida dentro de cada caixa. As barras representam os valores máximos e mínimos, e os retângulos contêm 50% dos valores da população estudada. 52



**LISTA DE TABELAS**

		Páginas
<b>Tabela 1-</b>	Variação dos valores médios (desvio padrão) de frequência cardíaca (FC), débito cardíaco (DC), índice cardíaco (IC), índice sistólico (IS), índice de resistência vascular sistêmica (IRVS) e pressão arterial média (PAM), em 5 cães tratados com 1 mg/kg/IV de morfina (Morf), 0,5 mg/kg/IV de metadona (Met 0,5) e 1,0 mg/kg/IV de metadona (Met 1,0).	36
<b>Tabela 2-</b>	Variação dos valores médios ( $\pm$ desvio padrão) de pressão arterial sistólica e diastólica (PAS e PAD), pressão venosa central (PVC), pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP), pressão da artéria pulmonar (PAP) e índice de resistência vascular pulmonar (IRVP) em 5 cães tratados com 1 mg/kg/IV de morfina (Morf), 0,5 mg/kg/IV de metadona (Met 0,5) e 1,0 mg/kg/IV de metadona (Met 1,0).	40
<b>Tabela 3-</b>	Variação dos valores de índice sistólico (IS), pressão da artéria pulmonar (PAP), índice de resistência vascular pulmonar (IRVP), no animal 6 ao ser tratado com 1,0 mg/kg/IV de morfina, 0,5 mg/kg/IV e 1 mg/kg/IV de metadona. Valores do animal 6 acima (+) ou abaixo (*) do intervalos gerados pela média $\pm$ 2 vezes o desvio padrão. † "Outlier" de acordo com o teste de Grubb ( $P < 0.05$ ).	47
<b>Tabela 4-</b>	Variação dos valores médios ( $\pm$ desvio padrão) de pH arterial (pH), pressão parcial de dióxido de carbono arterial ( $\text{PaCO}_2$ ), pressão parcial de oxigênio arterial ( $\text{PaO}_2$ ), bicarbonato arterial ( $\text{HCO}_3^-$ ), Hematócrito (Ht) e temperatura do sangue na artéria pulmonar (TC), em 6 cães tratados com 1 mg/kg/IV de morfina (Morf), 0,5 mg/kg/IV de	49

metadona (Met 0,5) e 1,0 mg/kg/IV de metadona (Met 1,0).

**Tabela 5-**

Incidência de alterações comportamentais (euforia, vocalização), salivação excessiva e defecação observada em 6 cães tratados com 1 mg/kg/IV de morfina, 0,5 mg/kg/IV de metadona (metadona 0,5) e 1,0 mg/kg/IV de metadona (metadona 1,0).

53

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

**ALT** = alanina amino transferase

**ANOVA** = análise de variância

**bat/min** = batimentos cardíacos por minuto

**DC** = débito cardíaco

**dinas x seg/cm<sup>5</sup>** = dinas vezes segundo por centímetro elevado a cinco

**dinas x seg/cm<sup>5</sup>/m<sup>2</sup>** = dinas vezes segundo por centímetro elevado a cinco por metro quadrado

**dinas x seg/cm<sup>5</sup>/kg** = dinas vezes segundo por centímetro elevado a cinco por quilograma

**dL** = decilitro

**dL/min/m<sup>2</sup>** = decilitro por minuto por metro quadrado

**EDTA** = Ácido Etilenodiamínico Tetracético

**FC** = frequência cardíaca

**FR** = frequência respiratória

**G** = gauge

**g/dL** = grama por decilitro

**HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>** = íon bicarbonato

**IC** = índice cardíaco

**IRVP** = índice de resistência vascular pulmonar

**IRVS** = índice de resistência vascular sistêmica

**IS** = índice sistólico

**IV** = intravenoso (a)

**L/min** = litro por minuto

**L/min/m<sup>2</sup>** = litro por minuto por metro quadrado

**ug** = micrograma

**ug/mL** = micrograma por mililitro

**ug/kg/min** = micrograma por quilograma por minuto

**M** = grupo morfina

**mEq/L** = miliequivalente por litro

**Met A** = grupo metadona dose alta

**Met B** = grupo metadona dose baixa

**mg** = miligrama

**mg/kg** = miligrama por quilograma

**mL/bat/m<sup>2</sup>** = mililitro por batimento por metro quadrado

**mL/bat/kg** = mililitro por batimento por quilograma

**mL/dL** = mililitro por decilitro

**mL/kg** = mililitro por quilograma

**mL/kg/min** = mililitro por quilograma por minuto

**mL/kg/h** = mililitro por quilograma por hora

**mL/min** = mililitro por minuto

**mm Hg** = milímetros de mercúrio

**mpm** = movimento respiratório por minuto

**n<sup>o</sup>** = número

**O<sub>2</sub>** = oxigênio

**p** = nível de significância

**PaCO<sub>2</sub>** = pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial

**PaO<sub>2</sub>** = pressão parcial de oxigênio no sangue arterial

**PAD** = pressão arterial diastólica

**PAM** = pressão arterial média

**PAP** = pressão da artéria pulmonar

**POAP** = pressão de oclusão da artéria pulmonar

**PAS** = pressão arterial sistólica

**pH** = potencial hidrogênioônico

**PVC** = pressão venosa central

**RVP** = resistência vascular pulmonar

**RVS** = resistência vascular sistêmica

**SaO<sub>2</sub>** = saturação de oxigênio na hemoglobina do sangue arterial

**SC** = superfície corpórea

**°C** = graus Celsius

## SUMÁRIO

	Página
RESUMO.....	14
ABSTRACT.....	15
1. INTRODUÇÃO.....	16
2. REVISÃO DE LITERATURA .....	17
2.1 Características gerais e utilização de opióides nos animais....	17
2.2 Morfina.....	17
2.3 Metadona .....	19
3. OBJETIVOS .....	24
4. MATERIAL E MÉTODO.....	25
4.1. Animais.....	25
4.2. Instrumentação.....	25
4.3. Parâmetros avaliados.....	27
4.4. Protocolo experimental.....	31
4.5. Análise Estatística.....	31
5. RESULTADOS.....	33
5.1. Variáveis hemodinâmicas.....	33
5.2. Variáveis hemogasométricas, temperatura e hematócrito....	48
5.3. Efeitos sedativos e alterações comportamentais.....	51
6. DISCUSSÃO.....	54
7. CONCLUSÃO.....	63
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	64
APÊNDICE.....	71

MAIANTE, A.A.; Efeitos sedativos e cardiorrespiratórios da metadona em cães: Estudo comparativo com a morfina. Botucatu, 2007, Mestrado, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia UNESP-Campus Botucatu.

## RESUMO

Poucos estudos vem sendo reportados com uso da metadona em pequenos animais. Neste estudo os efeitos sedativos, cardiorrespiratórios e comportamentais da metadona e da morfina foram comparados em seis cães conscientes sem raça definida. No dia do estudo, os cães ( $16,4 \pm 2,8$  kg) foram instrumentados para monitorização hemodinâmica com isoflurano, e após 60 minutos do término da anestesia inalatória foi iniciada a coleta de dados. Morfina, (1 mg/kg) ou duas doses de metadona (0,5 mg/kg [MET0,5] ou 1,0 mg/kg [MET1]) foram administradas pela via intravenosa durante um minuto em um delineamento aleatório cruzado, aguardando-se um intervalo mínimo de 1 semana entre cada tratamento. As variáveis foram registradas antes (basal) e por 120 minutos após a administração dos fármacos, adotando como nível de significância  $p < 0,05$ . Devido a um marcado aumento (356%) do índice de resistência vascular sistêmica ( $\text{dinas} \cdot \text{seg}/\text{cm}^5/\text{m}^2$ ) após cinco minutos da administração de morfina, um animal apresentou resultado positivo para o teste de detecção de outlier (teste de Grubb) não sendo incluso na análise estatística das variáveis hemodinâmicas. Não houve diferença entre os tratamentos nos parâmetros basais. A morfina reduziu a FC (bpm), comparado aos valores basais, dos 30-120 minutos (valores mínimos:  $86 \pm 11$  aos 120 minutos), contudo o IC ( $\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ ) reduziu-se aos 120 minutos ( $4,40 \pm 1,07$ ). Comparado com a com a morfina, MET 1 causou maior e mais prolongada redução destes parâmetros (valores mínimos:  $63 \pm 16$  e  $2,95 \pm 1,06$  para FC e IC respectivamente); reduções intermediárias foram observadas com MET 0,5 (valores mínimos:  $78 \pm 9$  e  $3,72 \pm 0,81$  para FC e IC respectivamente). O IRVS aumentou apenas após a administração de metadona, sendo a MET 1 produziu maior aumento que MET 0,5 (valores máximos:  $3192 \pm 882$  e  $2178 \pm 588$  para MET

1 e MET 0,5 respectivamente) A morfina aumento a POAP (mmHg) após cinco minutos ( $12\pm 4$ ) enquanto que este parâmetro permaneceu aumentado por 90 e 120 minutos após MET 0,5 (valores máximos:  $16\pm 3$  e MET 1 (valores máximos:  $17,3\pm 3$ ) respectivamente. Aos cinco minutos a  $PaO_2$  foi menor para MET 0,5 ( $10,80\pm 1,87$ ) e para MET 1 ( $10,67\pm 2,27$ ) em comparação com a morfina ( $12,27\pm 1,20$ ), porém a  $PaCO_2$  não se alterou significativamente. Não houve diferença significativa nos escore de sedação entre tratamentos e o grau de sedação variou de leve a moderado. Observou-se salivação, defecação e vocalização em todos os tratamentos. A dose mais elevada de metadona (1 mg/Kg) induziu a depressão cardiovascular mais intensa que a morfina, devendo ser empregada com cautela em pacientes com alterações cardiovasculares preexistentes.

MAIANTE, A.A.; A comparative study of the sedative and cardiorespiratory effects of methadone and morphine in dogs. Botucatu, 2007, Mestrado, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia UNESP-Campus Botucatu.

## ABSTRACT

Few controlled studies have been reported on the use methadone in small animals. In this study, the cardio-respiratory effects of methadone and morphine were compared in six conscious mongrel dogs.

On the study day, the dogs ( $16.4 \pm 2.8$  kg) were instrumented for hemodynamic monitoring under isoflurane anesthesia, allowing at least 60 min from termination of inhalant anesthesia before commencing data collection. Morphine (1 mg/kg) or two different doses of methadone (0.5 mg/kg [MET0.5] or 1.0 mg/kg [MET1]) were administered intravenously over 1 min in a randomized crossover design (minimum washout period: 1-week). Variables were recorded before (baseline), and for 120 min after drug administration. A split plot design model compared cardiopulmonary data (mean $\pm$ SD) ( $p < 0.05$ ).

Because of marked increases in SVRI ( $\text{dynes} \cdot \text{seg}/\text{cm}^5/\text{m}^2$ ) after morphine (353% increase from baseline at 5 min, one animal tested positive for an outlier detection test (Grubbs' test) and was not included in the statistical analysis for hemodynamic data. Baseline variables did not differ among treatments. Morphine reduced HR (beats/min) compared to baseline from 30-120 min (lowest value:  $86 \pm 11$  at 120 min), while CI ( $\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ ) was reduced from baseline at 120 min ( $4.40 \pm 1.07$ ). Compared to morphine, MET1 caused greater and more prolonged reductions in these parameters (lowest values:  $63 \pm 16$  and  $2.95 \pm 1.06$  for HR and CI, respectively), while intermediate reductions in HR and CI were observed after MET0.5 (lowest values:  $78 \pm 9$  and  $3.72 \pm 0.81$  for HR and CI, respectively). The SVRI was increased after methadone only, with MET1 producing a higher SVRI than MET0.5 (highest values:  $3192 \pm 882$  and  $2178 \pm 588$  for MET1 and MET0.5, respectively). Morphine increased PAOP (mm Hg) from baseline at 5 min ( $12 \pm 4$ ),



while this parameter remained increased from baseline for 90 and 120 min after MET0.5 (maximum increase:  $16\pm 3$ ) and MET1.0 (maximum increase:  $17\pm 3$ ), respectively. At 5 min,  $\text{PaO}_2$  (kPa) was lower for MET0.5 ( $10.80\pm 1.87$ ) and for MET1.0 ( $10.67\pm 2.27$ ) in comparison to morphine ( $12.27\pm 1.20$ ), while  $\text{PaCO}_2$  did not change significantly. There was no difference in sedation scores among treatments and the sedation level ranged from discrete to moderate. Salivation, defecation and vocalization were observed in all treatments. A high dose of methadone (1 mg/kg/IV) produces greater cardio-respiratory depression in comparison to a high dose of morphine and should be used cautiously in animals with pre-existing cardiovascular disease.

## 1. INTRODUÇÃO

Opióides são amplamente empregados como agentes terapêuticos em medicina veterinária. Dentre os benefícios obtidos com o uso destes fármacos em cães, pode-se citar os efeitos analgésicos e sedativos. No que se refere ao uso de opióides na medicação pré-anestésica ou no tratamento da dor peri-operatória em cães, há uma tendência a se optar por fármacos longa duração de ação, uma vez que devido a esta característica, há menor necessidade de administrações. A metadona é um fármaco que se insere neste contexto como um opióide de grande potencial de uso em medicina veterinária. No homem, a metadona se caracteriza por possuir meia vida de eliminação prolongada, o que resulta em efeito analgésico prolongado e menor necessidade de analgesia suplementar no período pós-operatório imediato (GOURLAY *et al*, 1982; CHUI & GIN, 1992). Apesar dos opióides em geral propiciarem estabilidade cardiovascular, fármacos como a morfina podem causar liberação de histamina com conseqüente hipotensão, especialmente quando doses elevadas são administradas rapidamente pela via intravenosa (ROSOW *et al*, 1982; HERMENS *et al*, 1985; ROBINSON *et al*, 1988). No homem, apesar da administração intravenosa de metadona na indução anestésica ter sido associada à liberação de histamina em 8,7 % dos pacientes estudados, este opióide propiciou boa estabilidade cardiovascular (BOWDLE *et al*, 2004). Apesar do uso da metadona em cães ser difundido em certos países da Europa, há escassez de investigações sobre segurança e viabilidade deste fármaco em espécies domésticas de pequeno porte. Em um estudo prévio realizado em cães anestesiados com pentobarbital sódico, o uso de doses cumulativas de metadona (0,3 a 5,3 mg/kg) resultou em alterações cardiovasculares pouco significativas, com redução de até 21% no débito cardíaco após a dose máxima (STANLEY *et al*, 1980). Há pontos a serem esclarecidos no que se refere aos efeitos da metadona sobre a função hemodinâmica e alterações comportamentais em cães conscientes, tendo em vista que os resultados encontrados neste experimento podem ser fundamentalmente importantes para

complementar os estudos sobre as alterações hemodinâmicas da metadona, fornecendo assim subsídios para que este opióide possa ser empregado de forma segura no período peri-operatório e no controle da dor em pacientes veterinários.

## **2. REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1. Características gerais e utilização de opióides nos animais**

Com a descoberta dos receptores opióides endógenos na década de 1970, houve grandes avanços na investigação da farmacologia e uso clínico dos analgésicos opióides. Desde então, o entendimento progressivo da fisiologia e farmacologia da dor, bem como dos efeitos benéficos obtidos com o seu tratamento, propiciou um aumento efetivo do uso de analgésicos opióides nas clínicas (HELLEBREKERS, 2002).

Os opióides causam inibição da atividade da adenil-ciclase, resultando em analgesia por promover hiperpolarização, inibição da deflagração do potencial de ação e inibição pré-sináptica da liberação de neurotransmissores pelas células nervosas (SPINOSA *et al*, 2002; HARDMAN & LIMBIRD, 2003).

### **2.2. Morfina**

A morfina é o analgésico de eleição no controle da dor severa. Atua primariamente como agonista total de receptores  $\mu$ , e como os demais fármacos desta categoria não possui efeito teto no que se refere à analgesia, de forma que o aumento da dose administrada resulta em incrementos no efeito analgésico (HELLEBREKERS, 2002; HARDMAN & LIMBIRD, 2003). Geralmente este opióide é empregado em cães nas doses de 0,2 a 1,0 mg/kg pela via IM ou SC, produzindo efeitos analgésicos que perduram por 2 a 4 horas (PASCOE, 2000). A morfina também vem sendo empregada em infusão contínua intravenosa (0,1 a 1,0 mg/kg/hora) no controle da dor. Embora a via intravenosa geralmente seja evitada devido à possibilidade deste fármaco poder causar liberação de histamina com conseqüente hipotensão arterial (ROSOW *et al*, 1982; HERMENS *et al*, 1985; ROBINSON *et al*, 1988), esta via de administração pode ser empregada com

segurança desde que pequenas quantidades sejam administradas pela via IV de forma fracionada e lenta (PASCOE *et al*, 2000).

Em cães submetidos a uma variedade de procedimentos ortopédicos, a administração de morfina (0,3 a 0,8 mg/kg) resultou em analgesia satisfatória que perdurou por cerca de 4 horas em cerca de 70% dos animais (TAYLOR *et al*, 1984). Doses reduzidas de morfina (0,1 mg/kg) administradas pela via epidural induzem analgesia mais prolongada e com menor incidência de efeitos colaterais que doses similares administradas pela via sistêmica (WETMORE & GLOWASKI, 2000). No cão, doses de 0,1 mg/kg de morfina epidural apresentam início de ação entre 20 e 60 minutos, com duração da analgesia entre 16 e 24 horas. (BONATH & SALEH, 1985).

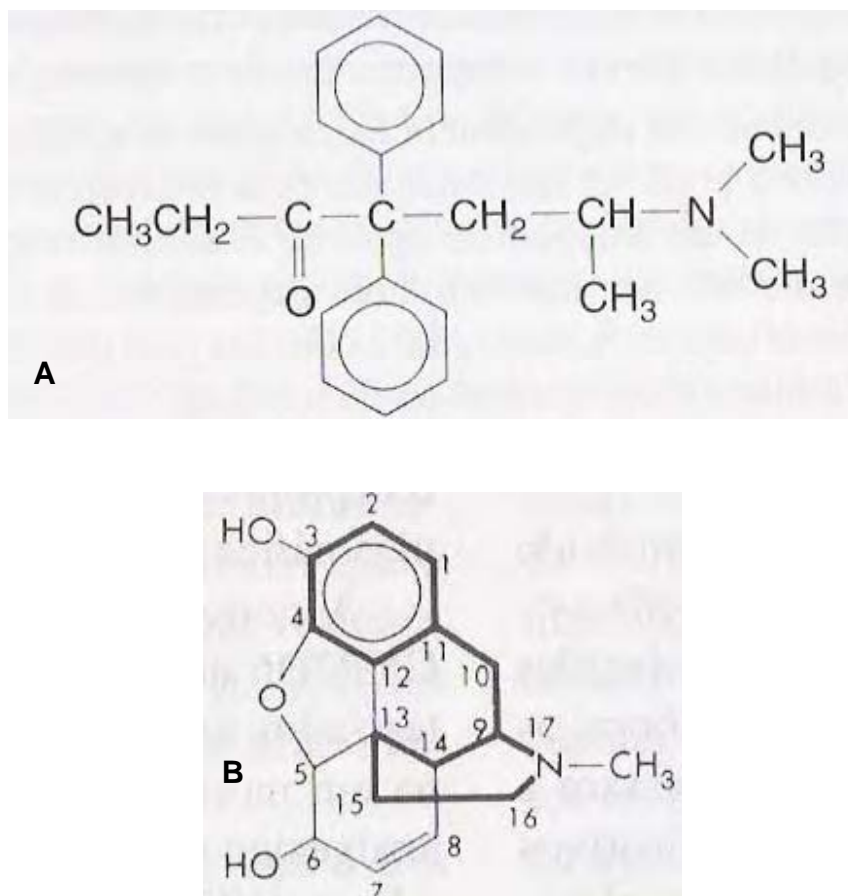
Os efeitos colaterais freqüentemente observados no cão são vômito e taquipnéia excessiva (“panting”) (PASCOE, 2000). Embora o vômito seja relativamente comum após o uso da morfina, este fenômeno somente é observado durante a primeira administração deste opióide, sendo que doses adicionais de manutenção geralmente não causam reincidência deste problema. A constipação com ressecamento das fezes é um fenômeno que pode ocorrer devido à ação agonista sobre receptores  $\mu$  da morfina (ROEBEL *et al*, 1979). Apesar da morfina estimular a contração da musculatura lisa intestinal resultando inicialmente em defecação, observa-se a longo prazo a constipação uma vez que o padrão de contração seqüencial e coordenada da musculatura lisa, responsável motilidade propulsiva, é abolido (ROEBEL *et al*, 1979). Além da constipação, eventualmente pode-se observar retenção urinária secundária a ação da morfina, necessitando de sondagem uretral para alívio da condição (HERPERGER, 1989).

A morfina e outros agonistas  $\mu$  produzem depressão respiratória dose-dependente por diminuir a responsividade do centro respiratório medular ao  $\text{CO}_2$ . No homem, períodos freqüentes de desaturação de  $\text{O}_2$  associados com apnéia, respiração paradóxica e diminuição da freqüência respiratória são reportados em pacientes que recebem morfina em infusão contínua no pós-operatório. (CODA, 2001). Os opióides podem causar depressão respiratória com conseqüente hipercapnia principalmente quando administrados durante a anestesia geral

(STEFFEY *et al*, 2003). De forma geral, a morfina e outros opióides causam poucas alterações cardiovasculares, sendo a hipotensão e a bradicardia as mais comuns. Esse efeito hipotensivo é provavelmente devido a dilatação arterial e venosa periférica, que tem sido atribuída à depressão central dos mecanismos estabilizadores vasomotores e à liberação de histamina (KATZUNG, 2003). Em um estudo em humanos comparando a morfina, fentanil e oximorfona, a liberação de histamina pela morfina foi maior que a da oximorfona e do fentanil (HERMENS, 1985). A falha do naloxone em prevenir a liberação de histamina pela morfina sugere que este mecanismo não está correlacionado com a ativação de receptores opióides (HERMENS, 1985). Apesar da liberação de histamina poder ocasionar hipotensão devido à vasodilatação periférica, esta pode ser atribuída como uma das principais causas de instabilidade cardiovascular após o uso da morfina (ROSOW *et al*, 1982; HERMENS *et al*, 1985), a importância clínica deste fenômeno é questionável. Em estudo realizado em cães, observou-se um aumento nas concentrações plasmáticas de histamina após 1 minuto da administração de morfina intravenosa (2 mg/kg), sendo que estes níveis diminuíram à metade em 2 minutos. (ROBINSON *et al*, 1988). Com o emprego de infusão contínua de morfina em cães (0,3 ou 0,6 mg/kg/IV, seguidos por 0,17 ou 0,34 mg/kg/hora, respectivamente), Guedes *et al* (2005) apesar de observarem liberação de histamina na circulação sistêmica não correlacionaram tais aumentos com alterações hemodinâmicas.

### **2.3 Metadona**

A metadona é um opióide sintético introduzido em 1940, sendo caracterizado primariamente um agonista  $\mu$  total com propriedades farmacológicas similares à morfina, apesar sua estrutura química diferir significativamente desta última (CODA, 2001) (Figura 1).



**FIGURA 1:** Fórmulas estruturais da metadona (A) e da morfina (B).

Embora a metadona possua duração de ação mais prolongada que a morfina, considera-se que os dois fármacos possuem potência e eficácia analgésica equivalentes numa fase inicial (KATZUNG, 2003). Devido ao seu baixo potencial em causar dependência química, a metadona tem sido empregada na supressão dos sintomas de abstinência em indivíduos com síndrome de dependência química aos opióides (CODA, 2001). Este fármaco também vem sendo empregado no tratamento da dor oncológica e da dor neuropática como alternativa aos opióides tradicionais (RIBEIRO *et al*, 2002; JUVER *et al*, 2005; BRUERA, *et al* 2004). Seu uso no tratamento da dor crônica é favorecido por ser um fármaco altamente eficaz e com efeitos analgésicos prolongados quando

administrado pela via oral (GOURLAY *et al*, 1986). A metadona representa uma alternativa efetiva e pode melhorar o controle da dor em alguns pacientes refratários a outros opióides como a morfina, principalmente nos indivíduos portadores de dor neuropática; pois demonstra uma boa relação custo benefício por apresentar a mesma eficácia com menor custo e morbidade (JUVER, 2005; RIBEIRO *et al*, 2006)

Apesar de ser menos frequentemente empregada no tratamento da dor peri-operatória, estudos tem demonstrado que a administração intravenosa de uma dose única de metadona proporciona analgesia prolongada, reduzindo o requerimento de doses suplementares de analgésicos no período pós-operatório (GOURLAY *et al*, 1982; CHUI & GIN, 1992). A administração de metadona (dose total: 20 mg) em 23 pacientes submetidos a vários tipos de cirurgia aboliu completamente a necessidade de analgesia suplementar no período pós-operatório em 39% dos indivíduos (GOURLAY *et al*, 1982). Neste estudo, houve a necessidade de analgesia suplementar com opióides somente após cerca de 18 horas do término da cirurgia em 35% dos pacientes, enquanto que os 26% restantes necessitaram apenas de analgésicos não opióides decorridas 26 horas do período pós-operatório (GOURLAY *et al*, 1982). Em outro estudo comparando os efeitos analgésicos pós-operatórios da metadona e da morfina em pacientes submetidos a cirurgias abdominais, observou-se que 67% dos indivíduos que receberam metadona (0,25 mg/kg, IV) durante a anestesia não necessitaram de analgesia suplementar com opióides, enquanto todos os pacientes tratados com dose equipotente de morfina (0,25 mg/kg, IV) necessitaram de pelo menos duas doses adicionais de morfina para o controle da dor pós-operatória (CHUI & GIN, 1992). De acordo com Chui & Gin (1992), apesar da maior eficácia analgésica da metadona, este analgésico opióide foi associado a uma maior incidência de náusea e vômito em relação a morfina (CHUI & GIN, 1992).

Apesar da eficácia analgésica da metadona ser comprovada no homem, os efeitos adversos deste fármaco são similares aos encontrados com a morfina (HARDMAN & LIMBIRD, 2003). Uma elevada percentagem de pacientes (48% a 73%) que receberam metadona pode apresentar náusea e vômito no período pós-

operatório imediato (GOURLAY, *et al* 1982; CHUI & GIN, 1992). Por outro lado, a incidência de prurido após a administração intravenosa deste opióide parece ser relativamente baixa. Chui & Gin (1992) observaram que 2/15 pacientes que receberam dose única de metadona (0,25 mg/kg) pela via intravenosa apresentaram prurido. O prurido pode consequência de eventual liberação de histamina na circulação sistêmica causada pela administração intravenosa de determinados analgésicos opióides como a morfina (HERMENS *et al*, 1985). De forma similar à morfina, a metadona também pode causar constipação principalmente em pacientes submetidos a tratamento prolongado com este opióide (YUAN *et al*, 1998).

A metadona é bem absorvida no trato gastrointestinal e pode ser detectada no plasma 30 minutos depois da ingestão oral; atingindo concentrações máximas em cerca de 4 horas (HARDMAN & LIMBIRD, 2003). Devido a sua elevada biodisponibilidade quando administrada pela via oral (cerca de 80%), este fármaco tem sido empregado no tratamento da dor oncológica (GOURLAY *et al*, 1986). Apresenta elevada ligação às proteínas plasmáticas (90%), sendo biotransformado no fígado com seus metabólitos excretados pelas vias renal e biliar, conjuntamente com pequenas quantidades do fármaco excretado inalterado. Apesar da meia-vida de eliminação da metadona ser altamente variável em pacientes humanos submetidos à cirurgia, esta é notadamente prolongada (média  $\pm$  desvio padrão: 35  $\pm$  22 horas) (GOURLAY *et al*, 1982). Sugere-se que a analgesia prolongada está correlacionada à concentração sanguínea que decresce lentamente na fase de eliminação (GOURLAY *et al*, 1982; GOURLAY *et al*, 1986).

Os efeitos cardiorrespiratórios produzidos pela metadona, bem como seus efeitos colaterais são semelhantes aos efeitos produzidos por outros opióides agonistas  $\mu$  totais (CODA, 2001; HELLEBREKERS, 2002. Exceto por uma pequena percentagem de pacientes, a administração intravenosa de metadona não causa liberação de histamina no homem (BOWDLE *et al*, 2004). Bowdle *et al* (2004) observaram que a administração de 20 mg de metadona em humanos resultou aumento dos níveis de histamina apenas em 2 pacientes de um total de



23 indivíduos estudados (BOWDLE *et al*, 2004). No entanto, a liberação de histamina não foi correlacionada a efeitos hemodinâmicos adversos (BOWDLE *et al*, 2004).

Em pequenos animais a metadona produz efeitos semelhantes à morfina. No entanto, quando ambos os fármacos são empregados em doses similares, reporta-se que a metadona produz menor intensidade de sedação e menor incidência de vômito que a morfina (HELLEBREKERS, 2002). Em cães submetidos à cirurgia corretiva de ruptura de ligamento cruzado, a metadona administrada pela via epidural (0,3 mg/kg) diminuiu o requerimento de isoflurano para manutenção da anestesia quando comparada ao uso de doses similares deste opióide pela via intravenosa (LEIBETSEDER *et al*, 2006). Neste estudo, ambas as vias de administração resultaram em analgesia pós-operatória satisfatória e de similar duração de ação (LEIBETSEDER *et al*, 2006). Apesar do seu uso como medicação pré-anestésica em pequenos animais ser popular na Europa, há escassez de estudos controlados avaliando sua eficácia e segurança em cães e felinos.

### **3. OBJETIVOS**

A metadona, apesar de ser um opióide de grande potencial de uso em medicina veterinária ainda é pouco estudada, havendo aspectos relativos a sua farmacocinética e farmacodinâmica a serem esclarecidos. Portanto, o presente estudo objetivou estudar de forma comparativa com a morfina (1 mg/kg, IV), as respostas cardiovasculares, respiratórias, sedativas e comportamentais observadas após o uso de duas doses de metadona (0,5 mg/kg e 1 mg/kg) administradas pela via intravenosa em cães.

## 4. MATERIAL E MÉTODO

### 4.1. Animais

O presente estudo seguiu as normas do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal e foi previamente aprovado pela Comissão de Ética e Experimentação Animal da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, UNESP, Campus de Botucatu sob o protocolo número 128/2006.

Foram utilizados seis animais, sem raça definida, quatro fêmeas e dois machos castrados, pesando  $16,4 \pm 2,8$  (média  $\pm$  desvio padrão), procedentes do canil do Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, UNESP, Campus Botucatu. A seleção dos animais foi baseada em exame clínico e em exames laboratoriais dentro dos valores de referência (hemograma, uréia, creatinina, fosfatase alcalina, e alanina amino transferase). Exames sorológicos para diagnóstico de Leptospirose, Toxoplasmose e Brucelose foram realizados sendo que todos apresentaram resultados negativos para estas patologias. Exames eletrocardiográficos prévios também foram realizados para descartar a presença de cardiopatias.

Os animais foram anestesiados em três ocasiões distintas com intervalo mínimo de uma semana entre cada experimento. Para se evitar interferência da ordem de escolha dos fármacos administrados, esta foi determinada aleatoriamente de forma que todos animais receberam os três tratamentos, sendo que o avaliador permaneceu “cego” durante todo experimento.

### 4.2. Instrumentação

Todos os animais foram submetidos a jejum alimentar prévio de 12 horas e água *ad libitum*. A indução anestésica foi realizada com isoflurano<sup>1</sup>, diluído em oxigênio puro, administrado por meio de máscara facial, conectada a um circuito circular valvular com absorvedor de CO<sub>2</sub>.<sup>2</sup> O vaporizador foi ajustado de forma a

---

1 Isoforine, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos. Itapira, SP, Brasil

2 Aparelho de Anestesia Línea C, Intermed LTDA, São Paulo, SP, Brasil\*

vaporizar uma concentração de 5% com um fluxo de O<sub>2</sub> de 300 mL/kg/min até que houvesse a inibição do reflexo laringotraqueal, permitindo a intubação. Imediatamente após a intubação orotraqueal a sonda foi conectada ao sistema com reinalação parcial (fluxo de O<sub>2</sub> de 50m-100 L/kg/min) e o vaporizador ajustado para manter um plano moderado de anestesia, de acordo como julgamento clínico.

Os animais permaneceram sob ventilação controlada de forma que a concentração de CO<sub>2</sub> expirado (ETCO<sub>2</sub>) permanecesse dentro dos limites fisiológicos (35-45 mm Hg); obtidos por um tubo coletor de amostra de gases, na extremidade da sonda endotraqueal interligado ao monitor multiparamétrico.<sup>3</sup> Os animais foram posicionados em decúbito dorsal, sobre o colchão térmico para, manter a temperatura corpórea durante a instrumentação.

Após tricotomia prévia, foram fixados eletrodos adesivos nas regiões acima das articulações úmero-rádio-ulnares e das articulações fêmuro-tíbio-patelares para registro do eletrocardiograma. Durante o experimento, o traçado eletrocardiográfico (2ª derivação de Einthoven) foi armazenado em um computador por meio um módulo de aquisição de dados.<sup>4</sup>

Após a anti-sepsia, foi realizada a venopunção cefálica direita com um cateter 20G.<sup>5</sup> Em seguida a anti-sepsia da região metatarsiana foi inserido um segundo cateter 20G na artéria metatarsiana por meio de punção percutânea. Os cateteres foram preenchidos com solução salina heparinizada e temporariamente ocluídos.

Após tricotomia e anti-sepsia da região cervical, introduziu-se de forma asséptica um cateter introdutor n° 6<sup>6</sup> na veia jugular direita empregando-se a técnica de Seldinger. Um cateter de artéria pulmonar n° 5F<sup>7</sup>, previamente preenchido com solução salina heparinizada e conectado a transdutores de pressão, foi introduzido na veia jugular através do cateter introdutor até que sua

---

3 A/S Anaesthesia Monitor, Datex Engstrom, Helsinki, Finlândia.

4 TEB versão 2.17, Tecnologia Eletrônica Brasileira, São Paulo, SP.

5 BD Insyte, Becton Dickinson Ind. Cirúrgicas LTDA, Brasil.

6 Kit introdutor percutâneo n°6 F- Edwards Critical Care Division, U.S.A.

7 Swan Ganz Catheter Model 132 n°5 F- Edwards Critical Care Division, U.S.A

extremidade distal estivesse posicionada na artéria pulmonar. O correto posicionamento do cateter de artéria pulmonar foi verificado através da observação das ondas de pressão características, na tela do monitor multiparamétrico. Para tanto, balonete presente na extremidade distal do cateter foi preenchido com 1 mL de ar. Com o balonete insuflado, o cateter foi então introduzido lentamente até a obtenção do traçado de pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP). A confirmação do correto posicionamento da extremidade do cateter em um tronco da artéria pulmonar foi constatada através da alternância entre o traçado da POAP e o traçado da pressão da artéria pulmonar (PAP), observado com a insuflação e remoção de ar do balonete, respectivamente.

Subseqüentemente ao seu correto posicionamento, o cateter de artéria pulmonar foi temporariamente desconectado dos transdutores de pressão e vedado após preenchimento dos lumens proximal (PVC) e distal (PAP e POAP) com solução salina heparinizada. O cateter foi fixado à região cervical com uma atadura auto-aderente, evitando-se seu deslocamento durante a fase de recuperação anestésica do animal.

Ao término da instrumentação, a administração de isoflurano foi interrompida e cada animal foi assistido até a completa recuperação da anestesia (nível de consciência e deambulação normais), Sendo este período nunca inferior a 60 minutos.

#### **4.3. Parâmetros avaliados**

Após a recuperação da anestesia, os animais foram novamente conectados ao monitor multiparamétrico e adequados ao ambiente (luzes apagadas e silêncio na sala experimental), até que estes se apresentassem tranquilos, para obtenção dos parâmetros basais. Para mensuração das pressões, durante a coleta dos parâmetros basais em todos os tratamentos, empregou-se o mínimo de contenção física, ao mesmo tempo em que se acariciava o animal de forma a reduzir sua ansiedade.

Dois transdutores foram conectados às vias proximal e distal do cateter de termodiluição para mensuração contínua da PVC e da PAP, respectivamente. A via distal deste cateter também foi empregada para mensuração intermitente da POAP ao se inflar o balonete de sua extremidade com 1 mL de ar. Um terceiro transdutor foi conectado ao cateter fixado na artéria metatarsiana para monitoração contínua da pressão arterial sistólica, diastólica e média (PAS, PAD e PAM). Após sua conexão ao monitor multiparamétrico, todos os transdutores de pressão foram calibrados em relação à pressão atmosférica, após terem sido nivelados na altura do olecrano, caso o animal estivesse em decúbito esternal ou no plano sagital mediano, caso o animal se apresentasse em decúbito lateral.

O termistor localizado na extremidade do cateter de artéria pulmonar foi empregado para se monitorar a temperatura corpórea (T) e também para mensuração da mudança da temperatura do sangue durante as mensurações do débito cardíaco (DC) por termodiluição.

Os valores de FC, PAS, PAD, PAM, PVC, PAP, POAP, e T representativos de cada momento de coleta de dados foram calculados com a média aritmética destes parâmetros, registrados imediatamente antes e após a mensuração do DC.

As mensurações do débito cardíaco (DC) foram realizadas pelo método de termodiluição, empregando-se como indicador térmico a solução de glicose a 5% resfriada (10 a 18 °C) administrada no interior da veia cava através da via proximal do cateter de termodiluição. Para cada momento de coleta de dados, a solução de glicose a 5% foi injetada na forma de bolus de 5 mL a cada vez até que se obtivessem 3 curvas de termodiluição resultando em valores de DC com o máximo de 10% de diferença entre si, ou até que se atingisse o total de seis bolus subsequentes de glicose a 5%. Os valores de DC representativos de cada tempo foram calculados com base na média aritmética dos três valores mais próximos entre si.

Amostras de sangue arterial foram coletadas em seringas heparinizadas e analisadas imediatamente em equipamento automatizado<sup>8</sup> após correção dos

---

8      Aparelho de hemogasometria 248PH Blood Gas Analyser CIBA-Corning Diagnostics LTDA.

gases sangüíneos com base na temperatura corpórea para determinação dos valores de pH, pressão parcial de CO<sub>2</sub> e O<sub>2</sub> arterial (PaCO<sub>2</sub> e PaO<sub>2</sub>) e bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>).

Posteriormente à aquisição dos dados em cada tempo, foram calculados os valores de superfície corpórea ( $SC = \text{peso (gramas)}^{2/3} \times 10,1 \times 10^{-4}$ ), índice cardíaco ( $IC = DC \times SC^{-1}$ ), índice sistólico ( $IS = IC \times FC^{-1}$ ), índice de resistência vascular sistêmica [ $IRVS = (PAM - PVC) \times IC^{-1} \times 79.9$ ] e índice resistência vascular pulmonar [ $IRVP = (PAP - POAP) \times IC^{-1} \times 79.9$ ], bem como foi determinado o hematócrito (Ht) com o emprego amostras de sangue arterial.

A sedação foi avaliada a partir dos 15 min após a administração dos fármacos. A avaliação da intensidade de sedação foi baseada na versão modificada de escore quantitativo previamente descrito na literatura (VAINIO *et al*, 1986; KUUSELA *et al*, 2000, KUUSELA *et al*, 2001) em que 0 é o escore mínimo e indica grau normal de consciência, enquanto 22 é o escore máximo que indica sedação e hipnose profunda, conforme quadro abaixo.

Quadro 1: Escore descritivo para avaliação da intensidade da sedação em cães (modificado de KUUSELA *et al* 2000)

Postura (0 a 4):	<p>0: Posição quadrupedal, propriocepção normal (animal deambula normalmente).</p> <p>1: Sustenta posição quadrupedal, mas permanece maior parte do tempo em decúbito esternal ou lateral.</p> <p>2: Permanece em decúbito esternal de forma espontânea. Sustenta a cabeça.</p> <p>3: Decúbito lateral, eventualmente se mexe ou levanta a cabeça.</p> <p>4: Decúbito lateral espontâneo, quando não estimulado não se mexe e não sustenta a cabeça.</p>
Reflexo Palpebral (0 a 3)	<p>0: Reflexos palpebral lateral e medial forte</p> <p>1: Reflexo palpebral lateral e medial presentes (diminuídos)</p> <p>2: Reflexo palpebral medial presente e lateral ausente</p> <p>3: Ausência de reflexo palpebral (medial e lateral)</p>
Posição do globo ocular (0-2)	<p>0: Globo central</p> <p>1: Globo semi-rotacionado</p> <p>2: Globo rotacionado</p>
Relaxamento de língua e mandíbula (0-4)	<p>0: Tônus de mandíbula e língua normais</p> <p>1: Tônus de mandíbula e língua reduzidos permite a abertura da mandíbula com certo grau de dificuldade, retrai a língua prontamente quando se tenta expô-la.</p> <p>2: Tônus de mandíbula reduzido, a língua pode ser exposta, mas logo o animal reage retraindo-a.</p> <p>3: Tônus de mandíbula significativamente reduzido, a língua pode ser exposta sem dificuldade, porém há certo tônus e o animal movimenta a língua ou a retrai.</p> <p>4: Ausência de tônus de mandíbula e língua.</p>
Resposta a estímulo sonoro (palmas) (0-2)	<p>0: Animal alerta, prontamente reage a um apito posicionado a 1 metro de distância.</p> <p>1: Animal apresenta reação reduzida ao som (movimenta a orelha, se mexe, porém aparenta sedado).</p> <p>2: Ausência de reação ao som</p>
Resistência quando posicionado em decúbito lateral (0-3)	<p>0: Animal resiste. Prontamente retorna à posição quadrupedal e/ou decúbito esternal quando posicionado em decúbito lateral</p> <p>1: Oferece pouca ou nenhuma resistência, porém retorna prontamente à posição quadrupedal e/ou esternal caso se permita.</p> <p>2: Não oferece resistência, porém de mexe ou levanta a cabeça, retornando a decúbito esternal caso se permita.</p> <p>3: Não resiste à contenção em decúbito lateral</p>
Aparência geral (0-4)	<p>0: Grau de consciência normal /alerta</p> <p>1: Animal aparenta estar superficialmente sedado, reage prontamente a estímulos ambientais e ou se movimenta.</p> <p>2: Animal aparenta grau moderado de supressão da consciência, se movimenta espontaneamente ou reage a estímulos ambientais.</p> <p>3: Animal aparenta estar em sono profundo, porém eventualmente se movimenta em resposta estímulos ambientais.</p> <p>4: Animal aparenta estar em sono profundo, decúbito lateral espontâneo.</p>



Um mesmo indivíduo, o qual desconhecia o tratamento administrado ao animal, avaliou os escores de sedação em todas as ocasiões, bem como registrou a possível ocorrência de fenômenos clínicos, como vômito, defecação e euforia no transcorrer do período experimental.

#### 4.4. Protocolo experimental

Em um delineamento aleatório cruzado, os animais receberam morfina<sup>9</sup> (1mg/kg), metadona<sup>10</sup> (0,5 mg/kg ou 1,0 mg/kg), aguardando-se um período mínimo de 1 semana de intervalo entre cada tratamento. Após a coleta dos parâmetros cardiorrespiratórios basais, os opióides diluídos em solução fisiológica a 0,9% (volume total: 5 mL), foram administrados pela via intravenosa durante um minuto. Os parâmetros foram novamente coletados após 5, 15, 30 e 60 e 120 minutos do término da administração dos fármacos, enquanto os escores de sedação foram registrados durante os mesmos tempos, à exceção do tempo 5 min.

Ao término de cada experimento os animais foram acompanhados até a sua recuperação completa, recebendo uma dose única de anti-inflamatório não esteroidal (meloxicam<sup>11</sup> 0,2 mg/kg/SC ), e penicilina benzatina<sup>12</sup>30.000UI/kg/SC<sup>8</sup> e curativo local nos locais das punções para introdução dos cateteres.

#### 4.5. Análise Estatística

A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa SAS versão 8.02.<sup>13</sup> Para análise dos efeitos dos tratamentos sobre as variáveis paramétricas, empregou-se um delineamento em parcelas subdivididas, considerando-se tempo como parcela e tratamento com sub-parcela. O valor de F da tabela de análise de

---

9 Dimorf®- Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos.

10 Metadon®- Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos.

11 Meloxicam medicamento genérico- Eurofarma Laboratórios LTDA.

12 Pentabiótico Reforçado®- Fort Dodge Saúde Animal LTDA.

13 SAS for Windows version 8.02, SAS Institute, Cary, NC

variância (ANOVA) foi empregado para se estudar o efeito do tempo, tratamento, e interação tratamento x tempo, seguido por um teste de comparações múltiplas análogo ao teste de Tukey, para se avaliar o efeito dos fármacos e do tempo sobre as variáveis contínuas. Para comparação dos escores de sedação entre tratamentos, empregou-se o teste de Kruskal-Wallis, seguido pelo teste de Dunn.

As variáveis paramétricas são apresentadas com média  $\pm$  desvio padrão, enquanto as variáveis não paramétricas (escores) são apresentadas como medianas e interquartis. A hipótese nula (ausência de diferença entre tratamentos) foi rejeitada quando  $P < 5\%$ .

## 5. RESULTADOS

### 5.1. Variáveis hemodinâmicas

O animal 6 apresentou algumas respostas atípicas em relação ao restante da população estudada no que se refere a algumas variáveis hemodinâmicas; fato este confirmado com o teste estatístico para detecção de “outliers” (teste de Grubb). Portanto os valores hemodinâmicos obtidos para este animal não foram submetidos à análise estatística e são apresentados e discutidos separadamente.

Não houve diferenças entre os tratamentos no momento basal para as variáveis cardiovasculares estudadas. Os valores hemodinâmicos obtidos na população de 5 animais são apresentados nas tabelas 1 e 2 e figuras 2 e 3.

A morfina causou redução significativa a frequência cardíaca dos 30 aos 120 min após sua administração (-15% a -26 % de redução dos valores médios em relação aos valores médios basais) (Tabela 1, Figura 2). Por outro lado, ambas as doses de metadona (0,5 e 1,0 mg/kg) causaram redução significativa da FC durante todo o período de coleta de dados, registrando-se reduções nos valores médios que variaram entre -19% a -28% e entre -32% a -46% com as doses de 0,5 e 1,0 mg/kg, respectivamente. A comparação entre tratamentos revelou que a FC no tratamento com 1,0 mg/kg de metadona resultou em valores de FC significativamente menores que os valores de FC observados com o uso de morfina durante 90 min após a administração dos opióides. A dose menor de metadona (0,5 mg/kg) resultou em valores de FC intermediários observados com a morfina e a metadona (1 mg/kg) durante 30 minutos.

Ao mesmo tempo em que houve uma redução de pequena magnitude da FC após o tratamento com morfina, o IC também não se alterou de forma substancial após a administração deste opióide, à exceção de uma redução significativa deste parâmetro em relação aos valores basais (-19% de redução) registrada ao final do período de observação (120 min). Por outro lado, reduções mais intensas e mais prolongadas no IC foram observadas com o uso da metadona. Enquanto o emprego de 0,5 mg/kg de metadona reduziu o IC por 60 min após sua administração (-17% a -27% de redução nos valores médios), a

dose mais elevada de metadona (1 mg/kg) reduziu o IC durante todo o período experimental (-24% a -52% de redução nos valores médios). A comparação entre tratamentos revelou que a administração de 0,5 ou de 1,0 mg/kg de metadona resultou em valores de IC significativamente menores que no tratamento morfina durante 60 min após o emprego do opióide. Apesar de haver uma discreta tendência aos valores médios de IC serem menores com a dose de 1,0 mg/kg em relação a dose de 0,5 mg/kg de metadona, não houve diferença na intensidade de depressão do IC induzidos por ambas as doses deste opióide; à exceção dos 30 min quando a dose 1,0 mg/kg causou redução mais significativa do IC que a dose de 0,5 mg/kg.

O emprego da morfina não modificou significativamente o IRVS (variação nos valores médios em relação aos valores médios basais de 2% a 24%). Nos animais tratados com 1 mg/kg de metadona, paralelamente à redução de maior intensidade na FC e no IC, observou-se uma elevação significativa na IRVS em relação aos valores basais e em relação ao tratamento morfina, a qual perdurou por 60 minutos após a administração dos fármacos em estudo. No tratamento metadona (1mg/kg), a IRVS atingiu seu valor máximo após 5 min da administração do opióide, com valores médios 165% acima dos valores médios basais. No tratamento com metadona dose baixa, a IRVS também se elevou em relação aos valores basais, resultando em valores de IRVS mais elevados que no tratamento morfina aos 5, 15 e 60 min (elevação máxima em relação aos valores basais de 57% aos 15 min). Apesar do tratamento com 0,5 mg/kg de metadona ter resultado em valores de IRVS significativamente maiores que no tratamento morfina aos 5, 15 e 60 min, estes foram inferiores, com exceção aos 60 min, aos valores observados com o tratamento empregando dose maior do mesmo opióide (1,0 mg/kg).

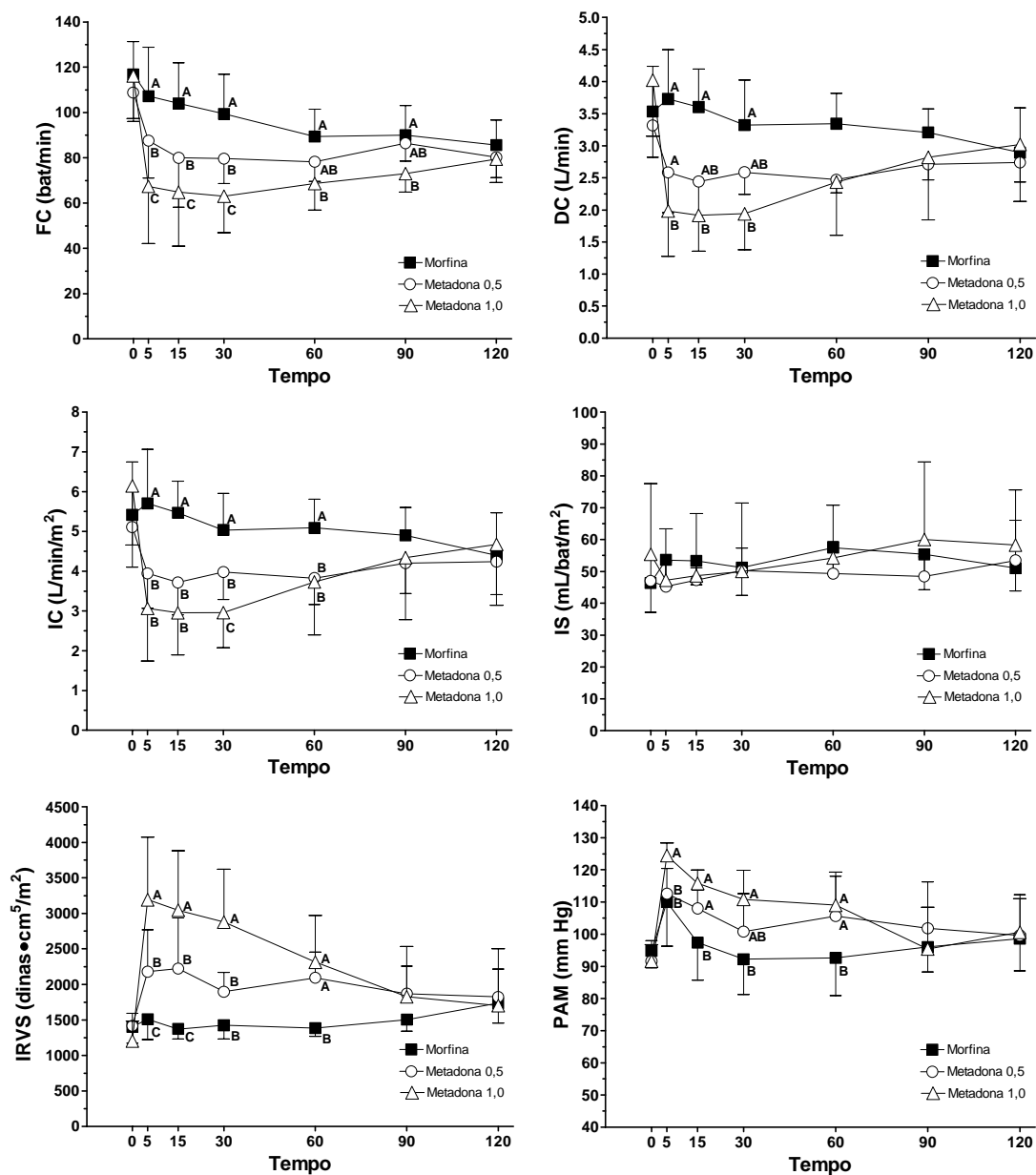
Houve elevação de pequena magnitude na PAM somente após 5 min da administração de morfina (16% de elevação em relação aos valores basais). Embora as elevações na PAM induzidas por ambas as doses de metadona não tenham sido de grande magnitude (elevações máximas de 23% e 35% com o uso de 0,5 e 1,0 mg/kg de metadona, respectivamente) os valores de PAM

permaneceram significativamente elevados em relação à morfina e ao valor basal por um período de tempo relativamente prolongado com este fármaco (até 60 min). Enquanto a dose de 1,0 mg/kg de metadona resultou em valores de PAM mais elevados que o tratamento morfina durante 60 min, a dose de 0,5 mg/kg deste opióide resultou em valores de PAM mais elevados em relação a morfina somente aos 15 e 60 min.

**TABELA 1.** Variação dos valores médios ( $\pm$  desvio padrão) de frequência cardíaca (FC), débito cardíaco (DC), índice cardíaco (IC), índice sistólico (IS), índice de resistência vascular sistêmica (IRVS) e pressão arterial média (PAM), em 5 cães tratados com 1 mg/kg/IV de morfina (Morf), 0,5 mg/kg/IV de metadona (Met 0,5) e 1,0 mg/kg/IV de metadona (Met 1,0).

Parâmetro	Tratamento	Tempo (min)						
		0	5	15	30	60	90	120
FC (bat/min)	Morf	117 $\pm$ 15	107 $\pm$ 22 <sup>A</sup>	104 $\pm$ 18 <sup>A</sup>	99 $\pm$ 17 <sup>*A</sup>	89 $\pm$ 12 <sup>*A</sup>	90 $\pm$ 13 <sup>*A</sup>	86 $\pm$ 11 <sup>*</sup>
	Met 0,5	109 $\pm$ 13	88 $\pm$ 17 <sup>*B</sup>	80 $\pm$ 22 <sup>*B</sup>	80 $\pm$ 11 <sup>*B</sup>	78 $\pm$ 9 <sup>*A</sup>	86 $\pm$ 8 <sup>*AB</sup>	80 $\pm$ 9 <sup>*</sup>
	Met 1,0	116 $\pm$ 19	67 $\pm$ 25 <sup>*C</sup>	65 $\pm$ 24 <sup>*C</sup>	63 $\pm$ 16 <sup>*C</sup>	69 $\pm$ 12 <sup>*B</sup>	73 $\pm$ 8 <sup>*B</sup>	79 $\pm$ 10 <sup>*</sup>
DC (L/min)	Morf	3.54 $\pm$ 0.70	3.73 $\pm$ 0.77	3.60 $\pm$ 0.59	3.33 $\pm$ 0.70	3.35 $\pm$ 0.48	3.21 $\pm$ 0.36	2.89 $\pm$ 0.69
	Met 0.5	3.32 $\pm$ 0.50	2.59 $\pm$ 0.62	2.44 $\pm$ 0.61	2.59 $\pm$ 0.35	2.47 $\pm$ 0.21	2.71 $\pm$ 0.24	2.74 $\pm$ 0.30
	Met 1.0	4.02 $\pm$ 0.89	1.98 $\pm$ 0.71	1.92 $\pm$ 0.55	1.94 $\pm$ 0.56	2.43 $\pm$ 0.83	2.82 $\pm$ 0.97	3.02 $\pm$ 0.89
IC (L/min/m <sup>2</sup> )	Morf	5.42 $\pm$ 1.33	5.70 $\pm$ 1.36 <sup>A</sup>	5.47 $\pm$ 0.79 <sup>A</sup>	5.04 $\pm$ 0.92 <sup>A</sup>	5.09 $\pm$ 0.72 <sup>A</sup>	4.90 $\pm$ 0.70	4.40 $\pm$ 1.07 <sup>*</sup>
	Met 0.5	5.11 $\pm$ 1.00	3.94 $\pm$ 0.88 <sup>*B</sup>	3.72 $\pm$ 0.81 <sup>*B</sup>	3.98 $\pm$ 0.69 <sup>*B</sup>	3.82 $\pm$ 0.66 <sup>*B</sup>	4.20 $\pm$ 0.77	4.24 $\pm$ 0.83
	Met 1.0	6.14 $\pm$ 1.48	3.07 $\pm$ 1.32 <sup>*B</sup>	2.95 $\pm$ 1.06 <sup>*B</sup>	2.96 $\pm$ 0.88 <sup>*C</sup>	3.73 $\pm$ 1.33 <sup>*B</sup>	4.34 $\pm$ 1.56 <sup>*</sup>	4.67 $\pm$ 1.53 <sup>*</sup>
IS (mL/bat/m <sup>2</sup> )	Morf	46 $\pm$ 9	54 $\pm$ 8	53 $\pm$ 8	51 $\pm$ 9	57 $\pm$ 8	55 $\pm$ 11	51 $\pm$ 7
	Met 0.5	47 $\pm$ 7	45 $\pm$ 8	47 $\pm$ 4	50 $\pm$ 7	49 $\pm$ 10	48 $\pm$ 6	53 $\pm$ 13
	Met 1.0	55 $\pm$ 22	47 $\pm$ 16	49 $\pm$ 19	50 $\pm$ 21	54 $\pm$ 17	60 $\pm$ 24	58 $\pm$ 17
IRVS (dinas.seg/	Morf	1402 $\pm$ 231	1506 $\pm$ 283 <sup>C</sup>	1372 $\pm$ 140 <sup>C</sup>	1422 $\pm$ 193 <sup>B</sup>	1384 $\pm$ 118 <sup>B</sup>	1503 $\pm$ 164	1736 $\pm$ 281
	Met 0.5	1415 $\pm$ 179	2178 $\pm$ 588 <sup>*B</sup>	2221 $\pm$ 714 <sup>*B</sup>	1896 $\pm$ 270 <sup>B</sup>	2091 $\pm$ 362 <sup>*A</sup>	1869 $\pm$ 386	1822 $\pm$ 392
	Met 1.0	1203 $\pm$ 283	3192 $\pm$ 882 <sup>*A</sup>	3044 $\pm$ 836 <sup>*A</sup>	2876 $\pm$ 746 <sup>*A</sup>	2313 $\pm$ 659 <sup>*A</sup>	1825 $\pm$ 709 <sup>*</sup>	1699 $\pm$ 813
PAM (mm Hg)	Morf	95 $\pm$ 5	110 $\pm$ 14 <sup>*B</sup>	97 $\pm$ 11 <sup>B</sup>	92 $\pm$ 11 <sup>B</sup>	93 $\pm$ 12 <sup>B</sup>	96 $\pm$ 8 <sup>A</sup>	99 $\pm$ 10 <sup>A</sup>
	Met 0.5	92 $\pm$ 6	113 $\pm$ 8 <sup>*B</sup>	108 $\pm$ 6 <sup>*A</sup>	101 $\pm$ 12 <sup>*AB</sup>	106 $\pm$ 13 <sup>*A</sup>	102 $\pm$ 14 <sup>A</sup>	100 $\pm$ 13 <sup>A</sup>
	Met 1.0	92 $\pm$ 5	124 $\pm$ 4 <sup>*A</sup>	116 $\pm$ 4 <sup>*A</sup>	111 $\pm$ 9 <sup>*A</sup>	109 $\pm$ 10 <sup>*A</sup>	95 $\pm$ 13 <sup>A</sup>	95 $\pm$ 13 <sup>A</sup>

Linhas: Médias de tratamentos seguidas por pelo símbolo (\*) diferem em relação ao valor basal (0 min). Colunas: Médias de tratamentos seguidas por letras diferentes apresentam diferença estatística significativa ao nível de 5% de probabilidade (A > B > C).



**Figura 2.** Variação dos valores médios ( $\pm$  desvio padrão) de frequência cardíaca (FC), débito cardíaco (DC), índice cardíaco (IC), índice sistólico (IS), índice de resistência vascular sistêmica (IRVS) e pressão arterial média (PAM), em 5 cães tratados com 1 mg/kg/IV de morfina, 0,5 mg/kg/IV e 1,0 mg/kg/IV de metadona. Para cada tempo: médias seguidas por letras diferentes apresentam diferença estatística significativa ao nível de 5% de probabilidade (A > B > C).

Os valores de PVC se elevaram significativamente em relação aos valores basais em todos os tratamentos. No entanto a elevação da PVC foi mais intensa e prolongada no tratamento com 1,0 mg/kg de metadona. Enquanto observou-se elevação significativa em relação aos valores basais somente aos 5 min e 120 min no grupo morfina, para ambas as doses de metadona, esta elevação persistiu durante todo o período de observação (120 min). A dose de 1,0 mg/kg de metadona resultou em valores mais elevados PVC que o tratamento morfina durante 60 min após a administração dos fármacos. Apesar da menor dose de metadona também resultar em valores PVC maiores que os observados no tratamento morfina neste mesmo período, estes foram menores quando comparados a dose mais elevada deste opióide durante 60 min, à exceção do tempo 15 min.

A POAP apresentou elevação significativa em relação aos valores basais em todos os tratamentos. No entanto, houve variação na intensidade e duração desta elevação. Enquanto no tratamento morfina observou-se uma elevação de curta duração da POAP, detectada apenas aos 5 min (71 % de elevação nos valores médios), nos tratamentos com 0,5 mg/kg e 1,0 mg/kg de metadona a POAP se elevou por 90 e 120 min, respectivamente. As elevações máximas dos valores médios foram registradas após 5 min da administração do opióide (129% e 143% de elevação após 0,5 mg/kg e 1,0 mg/kg de metadona, respectivamente). Nas comparações entre tratamentos, ambas as doses de metadona resultaram em valores de POAP similares e significativamente maiores que os valores registrados com o uso de morfina durante 30 min. Aos 60 min, somente a dose de 1,0 mg/kg deste opióide resultou em valores de POAP maiores que no tratamento morfina.

Enquanto a PAP se elevou em relação aos valores basais somente aos 5 min após a administração de morfina (25% de aumento), esta variável permaneceu elevada em relação aos valores basais por 60 min com ambas as doses de metadona (elevação máxima aos 5 min: 44% e 56% com o emprego de 0,5 mg/kg e 1,0 mg/kg de metadona, respectivamente). Embora a diferença entre tratamentos tenha sido de pequena magnitude, as dose de 0,5 mg/kg de metadona resultou em valores de PAP maiores que no tratamento morfina aos 5 e



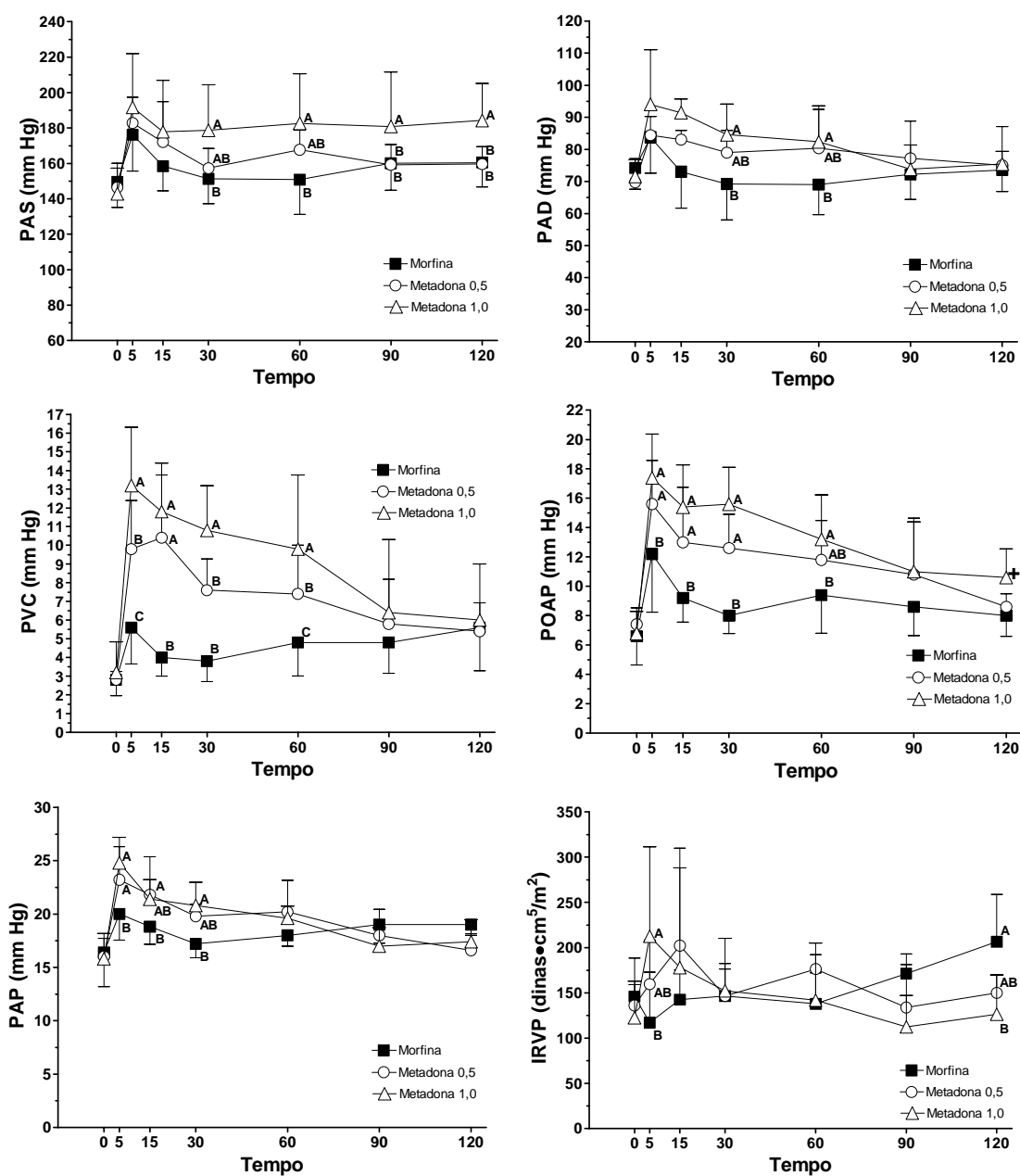
15 min, enquanto a dose de 1,0 mg/kg deste opióide foi associada a valores maiores que os observados com a morfina aos 5 e 30 min.

Os valores de IRVP apresentaram maior variabilidade que as demais variáveis contínuas estudadas. Aos 5 min após a administração de 1,0 mg/kg de metadona, observou-se aumento significativo na IRVP em relação ao valor basal (75% de elevação) e em relação aos demais tratamentos.

**TABELA 2.** Variação dos valores médios ( $\pm$  desvio padrão) de pressão arterial sistólica e diastólica (PAS e PAD), pressão venosa central (PVC), pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP), pressão da artéria pulmonar (PAP) e índice de resistência vascular pulmonar (IRVP) em 5 cães tratados com 1 mg/kg/IV de morfina (Morf), 0,5 mg/kg/IV de metadona (Met 0,5) e 1,0 mg/kg/IV de metadona (Met 1,0).

Parâmetro	Tratamento	Tempo (min)						
		0	5	15	30	60	90	120
<b>PAS</b> (mm Hg)	Morf	149 $\pm$ 14	176 $\pm$ 2*	158 $\pm$ 14	151 $\pm$ 14 <sup>B</sup>	151 $\pm$ 20 <sup>B</sup>	160 $\pm$ 15 <sup>B</sup>	160 $\pm$ 14 <sup>B</sup>
	Met 0.5	146 $\pm$ 14	183 $\pm$ 15*	172 $\pm$ 23	157 $\pm$ 11 <sup>AB</sup>	168 $\pm$ 11 <sup>AB</sup>	159 $\pm$ 11 <sup>B</sup>	160 $\pm$ 10 <sup>B</sup>
	Met 1.0	143 $\pm$ 14	192 $\pm$ 30*	178 $\pm$ 29*	179 $\pm$ 26 <sup>A</sup>	183 $\pm$ 28 <sup>A</sup>	181 $\pm$ 31 <sup>A</sup>	184 $\pm$ 21 <sup>A</sup>
<b>PAD</b> (mm Hg)	Morf	74 $\pm$ 7	84 $\pm$ 11	73 $\pm$ 11	69 $\pm$ 11 <sup>B</sup>	69 $\pm$ 9 <sup>B</sup>	72 $\pm$ 8	74 $\pm$ 7
	Met 0.5	70 $\pm$ 7	84 $\pm$ 6*	83 $\pm$ 3*	79 $\pm$ 7 <sup>AB</sup>	80 $\pm$ 12 <sup>AB</sup>	77 $\pm$ 12	75 $\pm$ 12
	Met 1.0	72 $\pm$ 5	94 $\pm$ 17*	91 $\pm$ 4*	85 $\pm$ 10 <sup>A</sup>	82 $\pm$ 11 <sup>A</sup>	74 $\pm$ 8	75 $\pm$ 4
<b>PVC</b> (mm Hg)	Morf	3 $\pm$ 1	6 $\pm$ 2 <sup>C</sup>	4 $\pm$ 1 <sup>B</sup>	4 $\pm$ 1 <sup>C</sup>	5 $\pm$ 2 <sup>C</sup>	5 $\pm$ 2	6 $\pm$ 2*
	Met 0.5	3 $\pm$ 1	10 $\pm$ 3 <sup>B</sup>	10 $\pm$ 3 <sup>A</sup>	8 $\pm$ 2 <sup>B</sup>	7 $\pm$ 3 <sup>B</sup>	6 $\pm$ 2*	5 $\pm$ 2*
	Met 1.0	3 $\pm$ 2	13 $\pm$ 3 <sup>A</sup>	12 $\pm$ 3 <sup>A</sup>	11 $\pm$ 2 <sup>A</sup>	10 $\pm$ 4 <sup>A</sup>	6 $\pm$ 4*	6 $\pm$ 3*
<b>POAP</b> (mm Hg)	Morf	7 $\pm$ 2	12 $\pm$ 4 <sup>B</sup>	9 $\pm$ 2 <sup>B</sup>	8 $\pm$ 1 <sup>B</sup>	9 $\pm$ 3 <sup>B</sup>	9 $\pm$ 2	8 $\pm$ 1 <sup>A</sup>
	Met 0.5	7 $\pm$ 1	16 $\pm$ 3 <sup>A</sup>	13 $\pm$ 4 <sup>A</sup>	13 $\pm$ 2 <sup>A</sup>	12 $\pm$ 3 <sup>AB</sup>	11 $\pm$ 4*	9 $\pm$ 1 <sup>AB</sup>
	Met 1.0	7 $\pm$ 1	17 $\pm$ 3 <sup>A</sup>	15 $\pm$ 3 <sup>A</sup>	16 $\pm$ 3 <sup>A</sup>	13 $\pm$ 3 <sup>A</sup>	11 $\pm$ 3*	11 $\pm$ 2 <sup>B</sup>
<b>PAP</b> (mm Hg)	Morf	16 $\pm$ 3	20 $\pm$ 2 <sup>B</sup>	19 $\pm$ 2 <sup>B</sup>	17 $\pm$ 1 <sup>B</sup>	18 $\pm$ 1	19 $\pm$ 2	19 $\pm$ 1
	Met 0.5	16 $\pm$ 2	23 $\pm$ 3 <sup>A</sup>	22 $\pm$ 4 <sup>A</sup>	20 $\pm$ 1 <sup>A</sup>	20 $\pm$ 3*	18 $\pm$ 2	17 $\pm$ 2
	Met 1.0	16 $\pm$ 2	25 $\pm$ 2 <sup>A</sup>	21 $\pm$ 2 <sup>AB</sup>	21 $\pm$ 2 <sup>A</sup>	20 $\pm$ 1*	17 $\pm$ 2	17 $\pm$ 2
<b>IRVP</b> (dinas.seg/ cm <sup>5</sup> /m <sup>2</sup> )	Morf	146 $\pm$ 42	117 $\pm$ 56 <sup>B</sup>	143 $\pm$ 33	146 $\pm$ 30	138 $\pm$ 34	171 $\pm$ 22	206 $\pm$ 53 <sup>A</sup>
	Met 0.5	136 $\pm$ 23	160 $\pm$ 49 <sup>AB</sup>	202 $\pm$ 108	146 $\pm$ 36	176 $\pm$ 16	134 $\pm$ 47	150 $\pm$ 20 <sup>AB</sup>
	Met 1.0	122 $\pm$ 40	213 $\pm$ 99 <sup>A</sup>	178 $\pm$ 110	152 $\pm$ 58	142 $\pm$ 63	112 $\pm$ 35	126 $\pm$ 43 <sup>B</sup>

Linhas: Médias de tratamentos seguidas por pelo símbolo (\*) diferem em relação ao valor basal (0 min). Colunas: Médias de tratamentos seguidas por letras diferentes apresentam diferença estatística significativa ao nível de 5% de probabilidade (A > B > C)



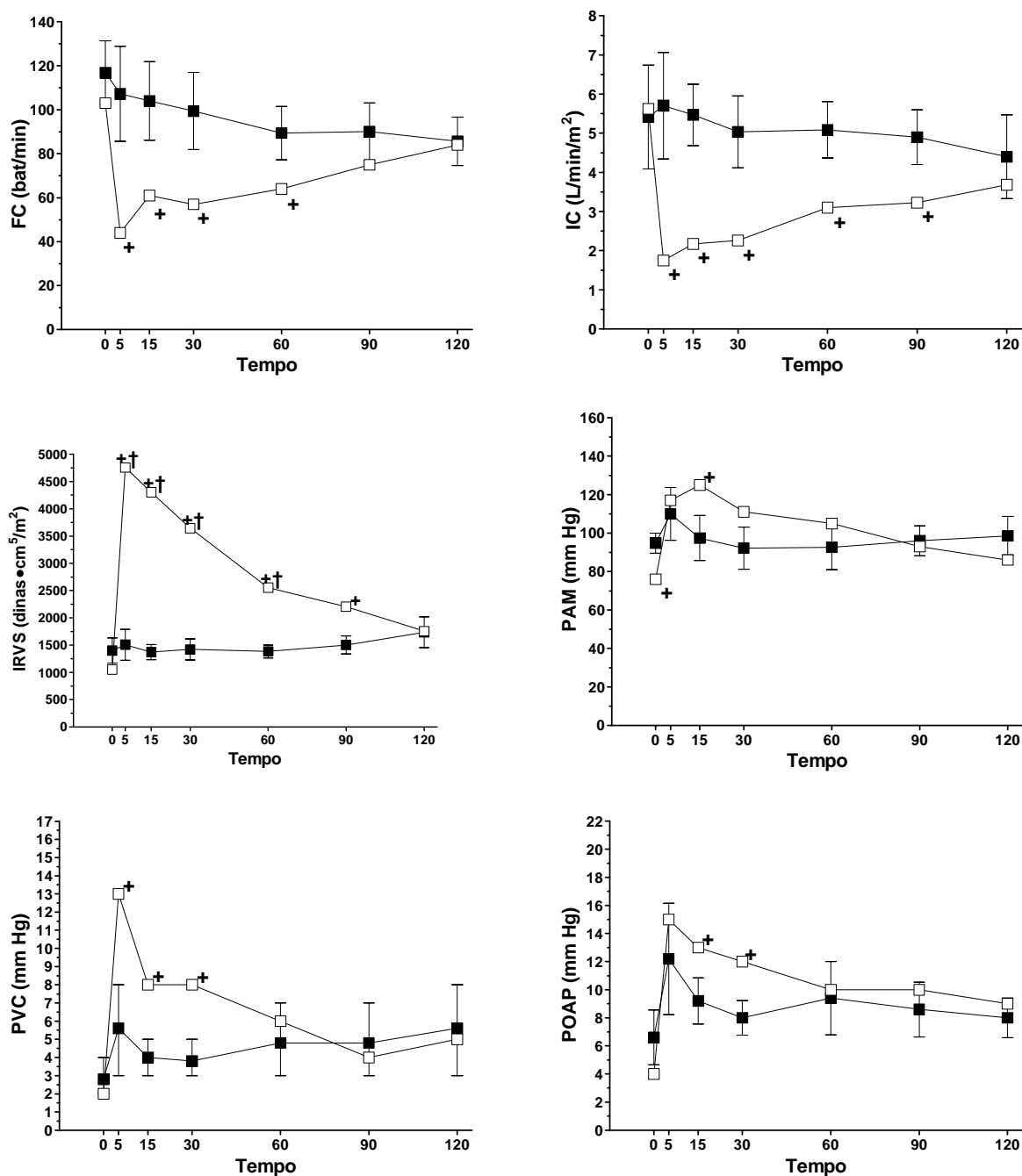
**Figura 3.** Variação dos valores médios ( $\pm$  desvio padrão) de pressão arterial sistólica e diastólica (PAS e PAD), pressão venosa central (PVC), pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP), pressão da artéria pulmonar (PAP) e índice de resistência vascular pulmonar (IRVP) em 5 cães tratados com 1 mg/kg/IV de morfina, 0,5 mg/kg/IV e 1,0 mg/kg/IV de metadona. Para cada tempo: médias seguidas por letras diferentes apresentam diferença estatística significativa ao nível de 5% de probabilidade (A > B > C)

Observou-se considerável variação na resposta do animal 6 em relação ao restante da população estudada para um mesmo tratamento, sendo que inúmeros valores registrados neste animal foram categorizados como atípicos ou como “outliers” dentro de uma distribuição Gaussiana (Figuras 4,5 e 6, Tabela 3).

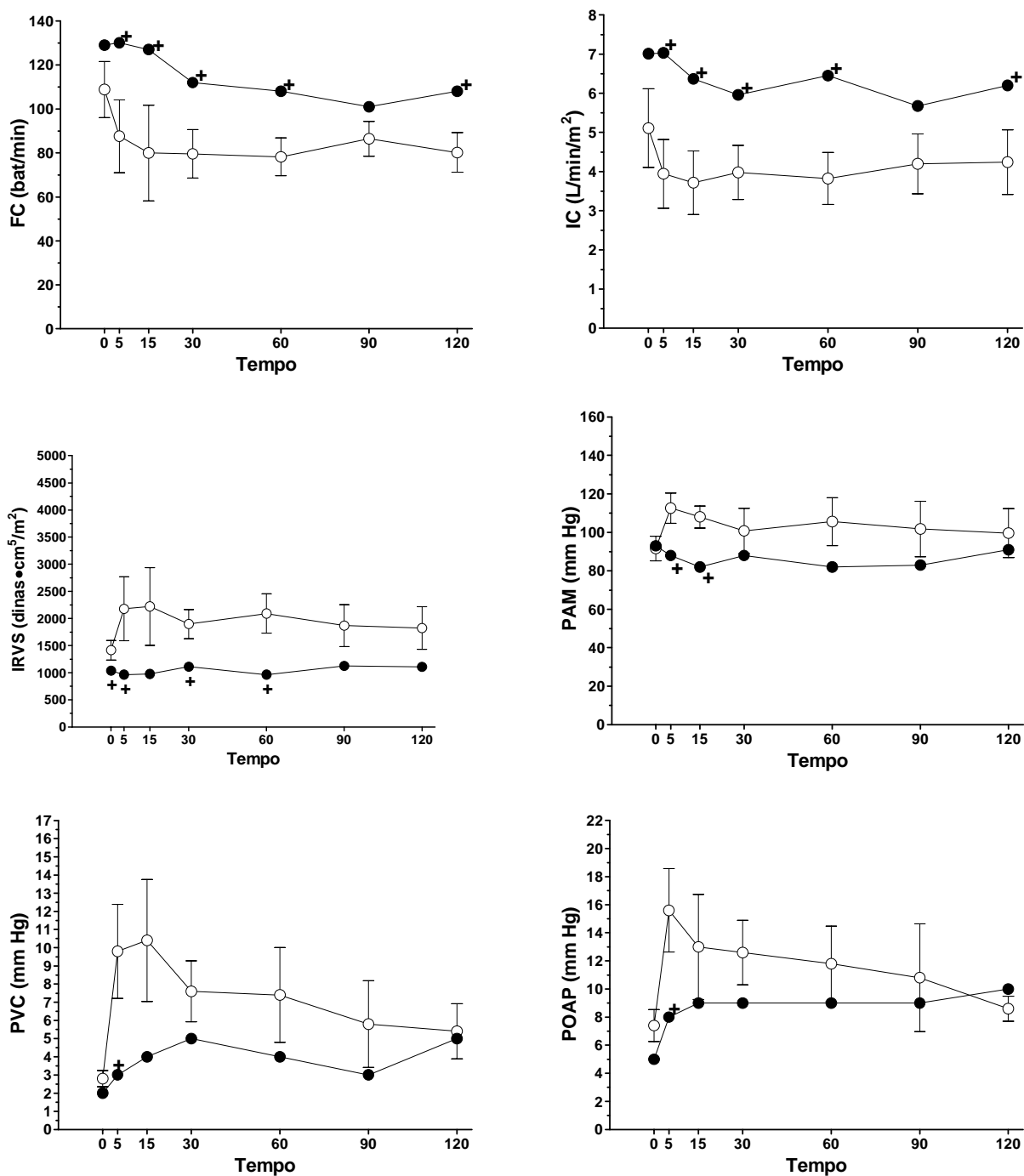
Enquanto a resposta hemodinâmica na maioria da população tratada com morfina se caracterizou por reduções moderadas na FC e IC, sem alterações significativas na IRVS, no animal 6 observaram-se reduções de maior magnitude na FC e IC (redução aos 5 min de -54% e -69%, respectivamente) que foram acompanhadas de elevações marcantes no IRVS e na PVC (elevação de 352% e 550% aos 5 min na IRVS e PVC, respectivamente) (Figura 4). Os valores de FC neste animal permaneceram abaixo dos intervalos que compreendem 95% dos valores da população (média  $\pm$  2 vezes o desvio padrão) dos 5 min aos 60 min após a administração da morfina; enquanto os valores de IC deste animal permaneceram abaixo deste intervalo durante 90 min subseqüentes à administração do opióide. Por sua vez, devido elevação marcante na IRVS induzida pela morfina no animal 6 contrastar significativamente com os valores de IRVS observados no restante da população, os valores desta variável no animal 6 foram considerados “outliers” dos 5 min aos 60 min da administração do opióide ( $P < 0,05$ ) e se posicionaram fora dos 95% dos valores observados na população dos 5 min aos 90 min após a morfina. A PAM no momento basal foi menor que os 95% dos valores da população no momento basal, se elevando acima deste intervalo aos 15 min após a morfina.

No tratamento com 0,5 mg/kg de metadona, as variáveis hemodinâmicas que se posicionaram fora do intervalo gerado pela média  $\pm$  2 vezes o desvio padrão foram os valores de FC, IC, IRVS, PAM, PVC e POAP (Figura 5). Neste animal, a FC e IC permaneceram acima do intervalo que abrange 95% da população, à exceção dos valores basais e dos valores registrados aos 90 min. Por outro lado, o IRVS (0 a 60 min), a PAM (5 e 15 min), a PVC e a POAP (5 min), apresentaram valores menores que os intervalos gerados pela média  $\pm$  2 vezes o desvio padrão.

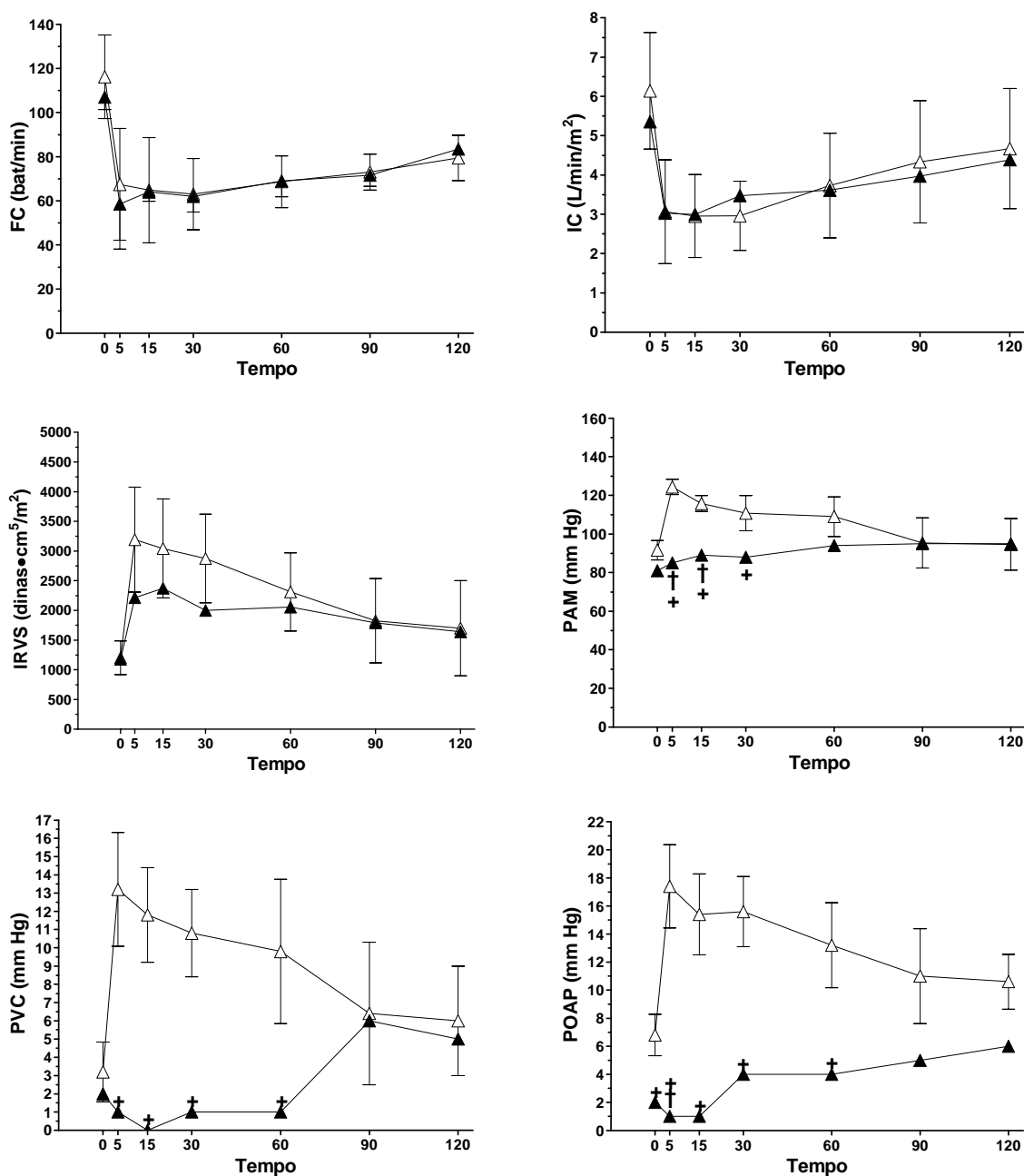
Observou que o animal 6 apresentou também repostas notadamente diferentes em relação ao restante da população também durante o tratamento com 1 mg/kg de metadona, no que refere aos valores de PAM, PVC e PAOP (Figura 6). Similarmente ao tratamento com 0,5 mg/kg de metadona, a PAM não se elevou notadamente neste animal, com valores permanecendo abaixo da média  $\pm 2$  vezes o desvio padrão dos 5 aos 30 min após a administração do opióide, enquanto a PAM aos 15 e 30 min também foi considerada como “outlier” ( $P < 0,05$ ). Tanto a PVC, como a POAP e a PAP (Tabela 3) se reduziram após a administração de 1,0 mg/kg de metadona no animal 6 e seus respectivos valores se posicionaram abaixo dos intervalos de 95% da população durante 60 min. No que se refere à POAP, os valores basais também se apresentaram abaixo dos intervalos de 2 vezes o desvio padrão, bem como o valor registrado aos 5 min foi classificado como “outlier” ( $P < 0,05$ ). Os valores de PAP registrados aos 5 e 15 min foram considerados “outliers”.



**Figura 4.** Variação dos valores de frequência cardíaca (FC), índice cardíaco (IC), índice de resistência vascular sistêmica (IRVS), pressão arterial média (PAM), pressão venosa central (PVC) e pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) no animal 6 ao ser tratado com 1,0 mg/kg/IV de morfina (quadrados não preenchidos) em comparação aos valores médios ( $\pm$  desvio padrão) de 5 cães submetidos ao mesmo tratamento (quadrados preenchidos). + Valores do animal 6 acima ou abaixo dos intervalos gerados pela média  $\pm 2$  vezes o desvio padrão † "Outlier" de acordo com o teste de Grubb ( $P < 0,05$ ).



**Figura 5.** Variação dos valores de frequência cardíaca (FC), índice cardíaco (IC), índice de resistência vascular sistêmica (IRVS), pressão arterial média (PAM), pressão venosa central (PVC) e pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) no animal 6 ao ser tratado com 0,5 mg/kg/IV de metadona (círculos preenchidos) em comparação aos valores médios ( $\pm$  desvio padrão) de 5 cães submetidos ao mesmo tratamento (círculos não preenchidos). + Valores do animal 6 acima ou abaixo dos intervalos gerados pela média  $\pm$  2 vezes o desvio padrão.



**Figura 6.** Variação dos valores de frequência cardíaca (FC), índice cardíaco (IC), índice de resistência vascular sistêmica (IRVS), pressão arterial média (PAM), pressão venosa central (PVC) e pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) no animal 6 ao ser tratado com 1,0 mg/kg/IV de metadona (triângulos preenchidos) em comparação aos valores médios ( $\pm$  desvio padrão) de 5 cães submetidos ao mesmo tratamento (triângulos não preenchidos). + Valores do animal 6 acima ou abaixo dos intervalos gerados pela média  $\pm$  2 vezes o desvio padrão. † "Outlier" de acordo com o teste de Grubb ( $P < 0,05$ ).



**Tabela 3.** Variação dos valores de índice sistólico (IS), pressão da artéria pulmonar (PAP), índice de resistência vascular pulmonar (IRVP), no animal 6 ao ser tratado com 1,0 mg/kg/IV de morfina, 0,5 mg/kg/IV e 1 mg/kg/IV de metadona. Valores do animal 6 acima (+) ou abaixo (\*) do intervalos gerados pela média  $\pm$  2 vezes o desvio padrão. † “Outlier” de acordo com o teste de Grubb ( $P < 0,05$ ).

Variável	Tratamento	Tempo (min)						
		0	5	15	30	60	90	120
IS	Morf	55	40	36+	40	48	43	44
	Met 0,5	54	54	50	53	60	56	58
	Met 1,0	48	42	45	52	49	58	53
PAP	Morf	12	19	18	16	17	17	17
	Met 0,5	17	20	19	22	19	19	21*
	Met 1,0	17	10+†	10+†	11+	15+	15	16
IRVP	Morf	113.7	183.0	183.9	141.5	180.5	173.5	173.5
	Met 0,5	136.7	136.3	125.5	174.3	123.9	140.7	141.6
	Met 1,0	223.8	237.4	240.1	161.0	243.1	201.2	182.0

## 5.2. Variáveis hemogasométricas, temperatura e hematócrito

Não houve diferenças entre os tratamentos com relação aos valores hemogasométricos basais. Apesar da observação de algumas alterações estatisticamente significativas nos valores hemogasométricos após a administração dos fármacos em estudo, estas alterações foram de pequena relevância. (Tabela 4 e Figura 7).

Quando comparado aos valores basais, houve uma redução de pequena relevância no pH em todos os tratamentos. Apesar desta diminuição do pH não ter sido associada a alterações notáveis nos valores de  $\text{PaCO}_2$  ou de  $\text{HCO}_3^-$  em nenhum tratamento, a redução do pH nos grupos tratados com 0,5 e 1,0 mg/kg de metadona, foi associada a uma tendência discreta a valores menores de  $\text{HCO}_3^-$  com o emprego deste opióide.

Cinco minutos após a administração dos opióides, os valores de  $\text{PaO}_2$  foram significativamente menores com o emprego de ambas as doses de metadona em relação a morfina. Nenhum animal tratado com morfina apresentou hipoxemia ( $\text{PaO}_2 < 60$  mm Hg), o valor mínimo individual (58,7 mm Hg) registrado em todo o experimento foi observado em 1 animal após 5 min da administração da dose mais elevada de metadona.

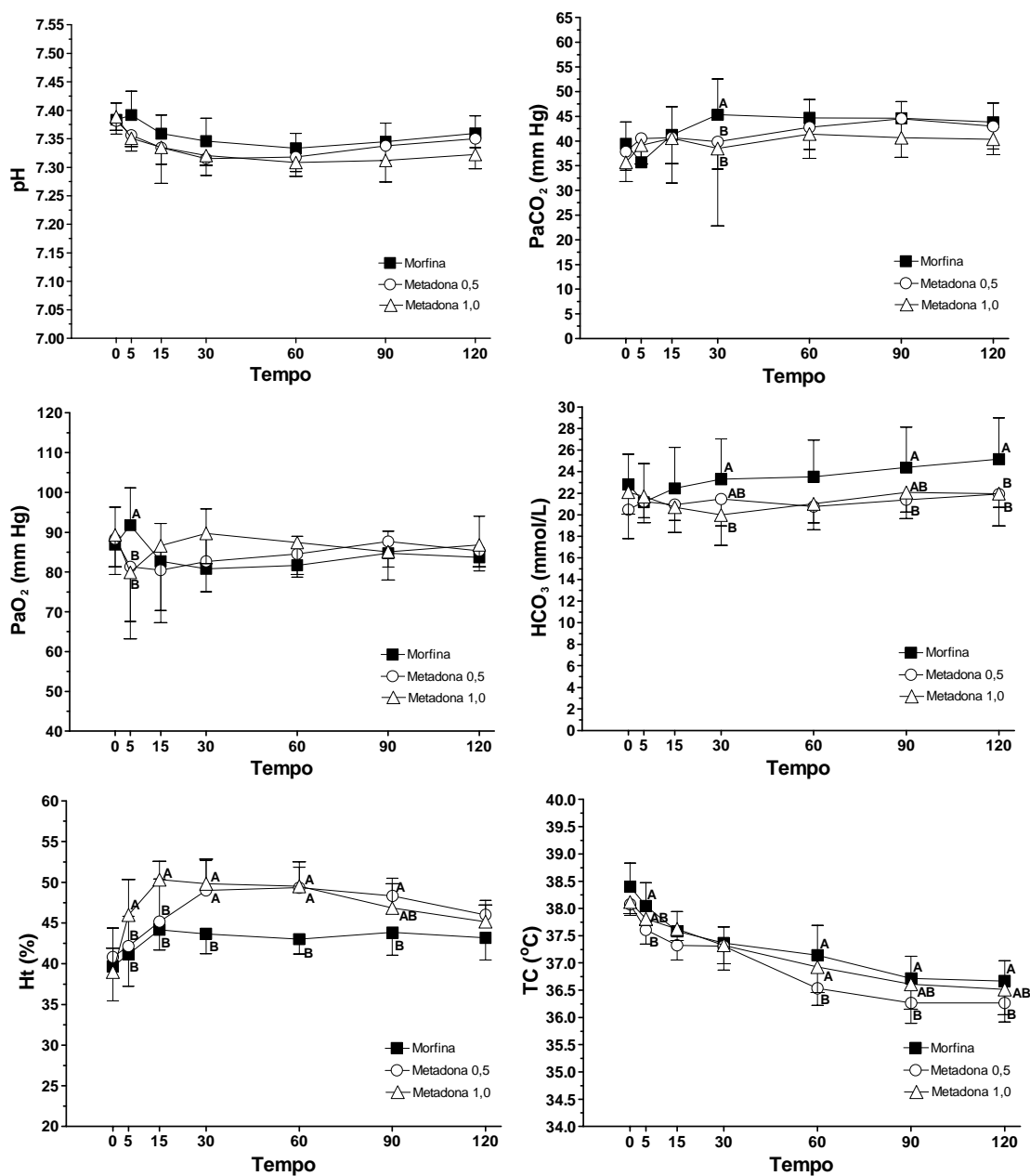
Os valores de Ht se elevaram em relação aos valores basais a partir de 15 min nos tratamentos morfina e metadona 0,5 mg/kg e a partir dos 5 min no tratamento metadona 1,0 mg/kg. A dose mais elevada de metadona resultou em valores de Ht significativamente maiores que no tratamento morfina dos 5 min aos 60 min após a administração dos opióides. Por sua vez, a dose menor de metadona resultou em valores de Ht maiores que no grupo morfina e similares ao tratamento metadona 1,0 mg/kg dos 30 a 90 min após a administração dos fármacos em estudo.

A temperatura corpórea (TC) se reduziu em todos os tratamentos. Apesar dos valores médios de TC observados no tratamento metadona 0,5 mg/kg terem sido menores em relação ao tratamento morfina em determinados tempos (5, 60, 90 e 120 min), tal diferença foi de pequena magnitude (diferença máxima de 0,6 °C entre os valores médios nos tratamentos morfina e metadona 0,5 mg/kg)

**TABELA 4.** Variação dos valores médios ( $\pm$  desvio padrão) de pH arterial (pH), pressão parcial de dióxido de carbono arterial ( $\text{PaCO}_2$ ), pressão parcial de oxigênio arterial ( $\text{PaO}_2$ ), bicarbonato arterial ( $\text{HCO}_3^-$ ), Hematócrito (Ht) e temperatura do sangue na artéria pulmonar (TC), em 6 cães tratados com 1 mg/kg/IV de morfina (Morf), 0,5 mg/kg/IV de metadona (Met 0,5) e 1,0 mg/kg/IV de metadona (Met 1,0).

Parâmetro	Tratamento	Tempo (min)						
		0	5	15	30	60	90	120
pH	Morf	7.38 $\pm$ 0.03	7.39 $\pm$ 0.04 <sup>A</sup>	7.36 $\pm$ 0.03	7.35 $\pm$ 0.04	7.33 $\pm$ 0.03*	7.35 $\pm$ 0.03*	7.36 $\pm$ 0.03
	Met 0,5	7.38 $\pm$ 0.02	7.36 $\pm$ 0.03 <sup>AB</sup>	7.33 $\pm$ 0.03*	7.31 $\pm$ 0.03*	7.32 $\pm$ 0.03*	7.34 $\pm$ 0.03*	7.35 $\pm$ 0.02
	Met 1,0	7.39 $\pm$ 0.02 <sup>A</sup>	7.35 $\pm$ 0.01 <sup>B</sup>	7.33 $\pm$ 0.06*	7.32 $\pm$ 0.02*	7.31 $\pm$ 0.02*	7.31 $\pm$ 0.04*	7.32 $\pm$ 0.03*
$\text{PaCO}_2$ (mm Hg)	Morf	40 $\pm$ 4	40 $\pm$ 6	42 $\pm$ 4	44 $\pm$ 5 <sup>A</sup>	44 $\pm$ 3	44 $\pm$ 3	43 $\pm$ 4
	Met 0.5	36 $\pm$ 4	39 $\pm$ 4	41 $\pm$ 4	39 $\pm$ 16 <sup>B</sup>	41 $\pm$ 5	41 $\pm$ 4	40 $\pm$ 3
	Met 1.0	38 $\pm$ 4	41 $\pm$ 5	41 $\pm$ 9	40 $\pm$ 6 <sup>AB</sup>	43 $\pm$ 5	45 $\pm$ 5*	43 $\pm$ 5
$\text{PaO}_2$ (mm Hg)	Morf	87 $\pm$ 9	92 $\pm$ 9 <sup>A</sup>	83 $\pm$ 9	81 $\pm$ 15	82 $\pm$ 7	85 $\pm$ 6	84 $\pm$ 10
	Met 0.5	88 $\pm$ 9	81 $\pm$ 14 <sup>B</sup>	81 $\pm$ 10	83 $\pm$ 8	85 $\pm$ 6	88 $\pm$ 6	85 $\pm$ 5
	Met 1.0	89 $\pm$ 8	80 $\pm$ 17 <sup>B</sup>	87 $\pm$ 19	90 $\pm$ 8	87 $\pm$ 8	85 $\pm$ 7	87 $\pm$ 6
$\text{HCO}_3^-$ (mmol/L)	Morf	22.8 $\pm$ 2.8	21.2 $\pm$ 3.6	22.5 $\pm$ 3.8	23.3 $\pm$ 3.7 <sup>A</sup>	23.5 $\pm$ 3.4	24.4 $\pm$ 3.8 <sup>A</sup>	25.2 $\pm$ 3.8 <sup>A</sup>
	Met 0.5	20.5 $\pm$ 2.7	21.2 $\pm$ 1.5	20.9 $\pm$ 1.5	21.5 $\pm$ 2.5 <sup>AB</sup>	20.8 $\pm$ 1.5	21.4 $\pm$ 1.2 <sup>B</sup>	21.9 $\pm$ 1.2 <sup>B</sup>
	Met 1.0	22.1 $\pm$ 2.0	21.7 $\pm$ 2.4	20.7 $\pm$ 2.3	20.0 $\pm$ 2.8 <sup>B</sup>	21.0 $\pm$ 2.4	22.1 $\pm$ 2.4 <sup>AB</sup>	22.0 $\pm$ 3.0 <sup>B</sup>
Ht (%)	Morf	40 $\pm$ 4	41 $\pm$ 4 <sup>B</sup>	44 $\pm$ 3 <sup>B</sup>	44 $\pm$ 2 <sup>AB</sup>	43 $\pm$ 2 <sup>B</sup>	44 $\pm$ 3 <sup>B</sup>	43 $\pm$ 3*
	Met 0.5	41 $\pm$ 4	42 $\pm$ 4 <sup>B</sup>	45 $\pm$ 5 <sup>B</sup>	49 $\pm$ 4 <sup>A</sup>	49 $\pm$ 3 <sup>A</sup>	48 $\pm$ 2 <sup>A</sup>	46 $\pm$ 2*
	Met 1.0	39 $\pm$ 3	46 $\pm$ 4 <sup>A</sup>	50 $\pm$ 2 <sup>A</sup>	50 $\pm$ 3 <sup>A</sup>	50 $\pm$ 3 <sup>A</sup>	47 $\pm$ 3 <sup>AB</sup>	45 $\pm$ 2*
TC (°C)	Morf	38.4 $\pm$ 0.4	38.1 $\pm$ 0.4 <sup>A</sup>	37.6 $\pm$ 0.4*	37.4 $\pm$ 0.3*	37.1 $\pm$ 0.5 <sup>A</sup>	36.7 $\pm$ 0.4 <sup>A</sup>	36.7 $\pm$ 0.4 <sup>A</sup>
	Met 0.5	38.1 $\pm$ 0.2	37.6 $\pm$ 0.3 <sup>B</sup>	37.3 $\pm$ 0.3*	37.3 $\pm$ 0.4*	36.5 $\pm$ 0.3 <sup>AB</sup>	36.3 $\pm$ 0.4 <sup>B</sup>	36.3 $\pm$ 0.3 <sup>AB</sup>
	Met 1.0	38.1 $\pm$ 0.2	37.8 $\pm$ 0.1 <sup>AB</sup>	37.6 $\pm$ 0.2*	37.3 $\pm$ 0.3*	36.9 $\pm$ 0.5 <sup>A</sup>	36.6 $\pm$ 0.5 <sup>AB</sup>	36.5 $\pm$ 0.5 <sup>AB</sup>

Linhas: Médias de tratamentos seguidas por pelo símbolo (\*) diferem em relação ao valor basal (0 min). Colunas: Médias de tratamentos seguidas por letras diferentes apresentam diferença estatisticamente significativa ao nível de 5% de probabilidade (A > B > C).



**Figura 7.** Variação dos valores médios ( $\pm$  desvio padrão) de pH, pressão parcial de CO<sub>2</sub> e O<sub>2</sub> arterial (PaCO<sub>2</sub> e PaO<sub>2</sub>), bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), hematócrito (Ht e temperatura corpórea (TC) em 6 cães tratados com 1 mg/kg/IV de morfina, 0,5 mg/kg/IV e 1,0 mg/kg/IV de metadona. Para cada tempo: médias seguidas por letras diferentes apresentam diferença estatística significativa ao nível de 5% de probabilidade (A > B)

### 5.3 Efeitos sedativos e alterações comportamentais

Com relação a postura dos animais, em todos os grupos atingiram-se scores máximo; onde, em algum momento do experimento, permaneceram em decúbito lateral espontâneo e quando não estimulados não se movimentavam.

O reflexo palpebral permaneceu presente em todos os tratamentos, sendo que os animais do grupo metadona, em algum momento do experimento, apresentaram globo ocular semi-rotacionado.

Os animais do grupo metadona dose alta alcançaram maior score na abertura da mandíbula, permitindo a exposição da língua e retraindo-a prontamente, assim como em resposta ao estímulo sonoro, houve ausência de reação as palmas em 50% dos animais do grupo.

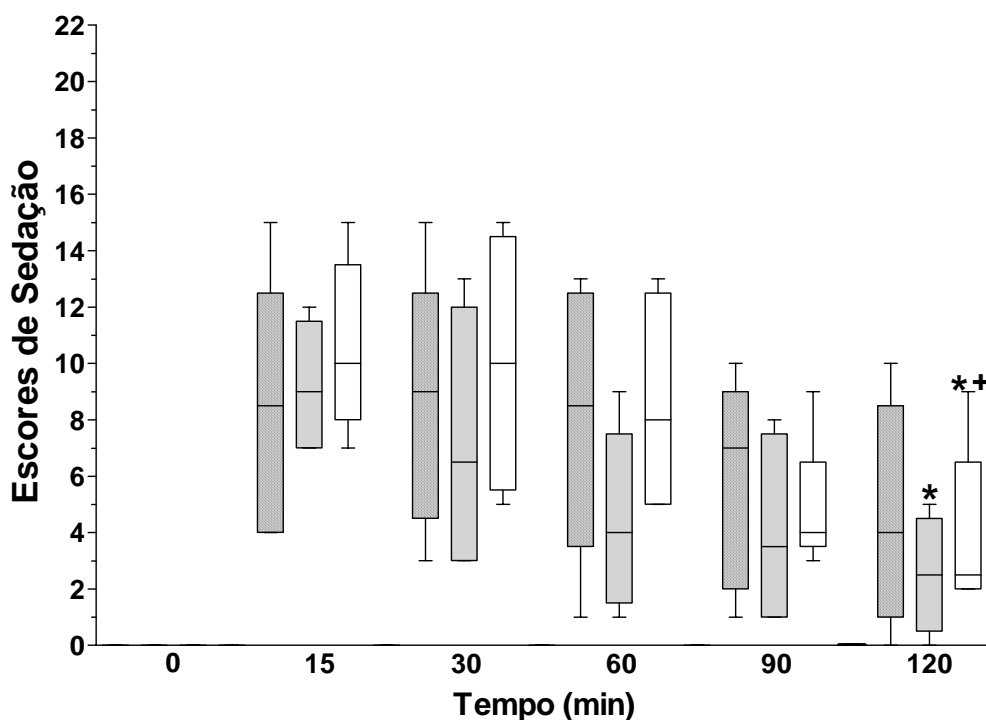
Quando posicionados em decúbito lateral os animais dos três grupos permaneceram de forma homogênea, não oferecendo resistência a contenção em 50% dos animais do grupo.

Taquipnéia excessiva ocorreu em 5 animais do grupo morfina, 3 animais do grupo metadona dose alta e 3 animais do grupo metadona dose baixa.

Verificou-se que os opióides induziram sedação que variou de discreta a moderada, não havendo diferenças no nível de sedação produzido pelos diferentes tratamentos, com grau moderado de supressão da consciência sendo que os animais movimentavam-se e eram reativos aos estímulos externos.

Os efeitos sedativos máximos foram observados aos 15-30 min da administração dos opióides, com subsequente tendência a redução progressiva na intensidade da sedação até o final do período de observação (120 min) (Figura 8). Apesar de haver uma tendência a uma redução no nível de sedação nos animais tratados com morfina, esta não se alterou significativamente ao longo do tempo. Por outro lado, as medianas dos escores de sedação aos 120 min foram significativamente menores em relação as medianas observadas aos 15 min no tratamento metadona 0,5 e em relação aos 15 min e 30 min no tratamento metadona 1,0. Devido a variabilidade nas respostas individuais aos efeitos sedativos dos fármacos em estudo, enquanto alguns animais ainda apresentavam sedação discreta a moderada, outros animais não se apresentaram mais sedados ao final do período de observação. Após a

remoção dos cateteres ao final do último momento de coleta de dados, todos os animais sustentaram a posição quadrupedal e foram capazes de deambular sem ataxia.



**Figura 8.** Variação dos escores de sedação, representados como boxplots, em 6 cães tratados com 1 mg/kg/IV de morfina (retângulos cinza escuro), 0,5 mg/kg/IV ou 1,0 mg/kg/IV de metadona (retângulos cinza claro e branco, respectivamente). A mediana é representada pela linha contida dentro de cada caixa. As barras representam os valores máximos e mínimos, e os retângulos contém 50% dos valores da população estudada.

Na tabela 5 encontra-se a incidência de alterações comportamentais (euforia e vocalização), salivação excessiva e defecação. Observou-se euforia em 1 animal tratado com 0,5 mg/kg metadona e em 1 animal tratado 1,0 mg/kg de metadona (animais diferentes). O comportamento eufórico se caracterizou por opistótomo, ganidos e movimentação repetitiva da cabeça. Vocalização intermitente, salivação e defecação foram observadas em todos os grupos (Tabela5).

**Tabela 5.** Incidência de alterações comportamentais (euforia, vocalização), salivação excessiva e defecação observada em 6 cães tratados com 1 mg/kg/IV de morfina, 0,5 mg/kg/IV de metadona (metadona 0,5) e 1,0 mg/kg/IV de metadona (metadona 1,0).

<b>Parâmetro clínico</b>	<b>Incidência (número de animais)</b>		
	<b>Morfina</b>	<b>Metadona 0,5</b>	<b>Metadona 1,0</b>
<b>Euforia</b>	-	1	1
<b>Vocalização</b>	5	3	4
<b>Salivação</b>	3	2	3
<b>Defecação</b>	1	1	3

## 6. DISCUSSÃO

As alterações hemodinâmicas provocadas pela metadona, em nosso estudo, são de grande importância clínica pois proporcionam maior conhecimento sobre a ação cardiorrespiratória do fármaco, visto que este possui características muito interessantes para utilização na medicação pré-anestésica ou no controle da dor pós-operatória.

A vasodilatação decorrente da liberação de histamina na circulação sistêmica por mastócitos cutâneos em sido apontada como principal causa das alterações cardiovasculares decorridas da administração intravenosa de morfina (ROSOW *et al*, 1982; HERMENS *et al*, 1985; DOENICKE *et al*, 1995; HARDMAN & LIMBIRD 2003). A histamina é um autacóide rapidamente metabolizado no plasma pela enzima histamina metil-transferase (HARDMAN & LIMBIRD 2003). Em pacientes humanos recebendo doses elevadas de morfina (1 mg/kg/IV, durante 10 minutos), constatou-se redução significativa da resistência vascular sistêmica e da pressão arterial concomitantemente ao aumento dos níveis circulantes de histamina aos 10 minutos após o término da infusão do opióide (ROSOW *et al*, 1982). Por outro lado, doses reduzidas de morfina (0,3 ou 0,6 mg/kg/IV, seguidos por infusão contínua durante 2 horas de 0,17 ou 0,34 mg/kg/hora, respectivamente) resultaram em aumentos variáveis nos níveis de histamina bem como efeitos cardiovasculares mínimos em cães conscientes (GUEDES *et al*, 2005). Apesar do emprego da morfina pela via intravenosa em cães poder induzir liberação de histamina, doses mais reduzidas deste opióide pode não causar alterações cardiovasculares importantes em cães saudáveis (GUEDES *et al*, 2005). No presente experimento, a ausência de reduções significativas da IRVS bem como a ausência de hipotensão arterial após a administração de morfina demonstram que, caso tenha ocorrido liberação de histamina devido à administração do opióide, este fenômeno não resultou em instabilidade cardiovascular significativa. Mesmo antes do primeiro momento de coleta de dados após a administração do opióide (5 min), não foram verificadas alterações notáveis da pressão arterial (PAM < 80 mm Hg)



que pudessem sugerir instabilidade cardiovascular causada por uma possível liberação de histamina. (Apêndice pág. 81)

A morfina é um opióide agonista total de receptores mu que normalmente causa alterações cardiovasculares mínimas em cães e em pacientes humanos sadios (LOWENSTEIN *et al*, 1969; PRIANO & VATNER, 1981). Doses relativamente elevadas de morfina (1 mg/kg, IV) não induziram alterações hemodinâmicas significativas em pacientes sem doença cardíaca ou pulmonar; enquanto doses similares administradas a indivíduos portadores de estenose aórtica produziram melhora em alguns índices de função cardíaca (LOWENSTEIN *et al*, 1969). Em cães conscientes, a administração de morfina (1 mg/kg) resulta em estabilidade hemodinâmica similar à verificada em humanos, não resultando em alterações substanciais na pressão arterial, resistência vascular sistêmica, débito e frequência cardíacas (PRIANO & VATNER, 1981). Embora as alterações hemodinâmicas induzidas pela morfina em cães conscientes sejam pouco significativas, estas respostas diferem fundamentalmente de outras situações onde a morfina é administrada durante a anestesia geral, quando se observa depressão cardiovascular significativa após o uso deste opióide (LEE *et al*, 1981). Com a dose de morfina empregada no presente estudo, observou-se redução clinicamente pouco significativa na FC dos 30 aos 120 min após sua administração (15% a 26% de redução na FC), bem como se observou redução no IC em relação aos valores basais (19% de redução no IC) somente aos 120 min após a administração do opióide. Corroborando com estudos prévios realizados em cães e em pacientes humanos conscientes (LOWENSTEIN *et al*, 1969; PRIANO & VATNER, 1981) os resultados do presente estudo demonstram que morfina produz estabilidade da função cardiovascular na maioria dos animais conscientes, mesmo quando empregada em doses elevadas pela via intravenosa.

A administração de doses elevadas de morfina (1 mg/kg, IV) pode produzir melhora em alguns índices de função cardíaca em indivíduos portadores de doença cardíaca (LOWENSTEIN *et al*, 1969). De forma geral, os opióides são considerados fármacos seguros em pacientes com reserva cardíaca reduzida, uma vez que exercem ação pouco relevante sobre contratilidade do miocárdio, principalmente quando comparados a outros anestésicos intravenosos ou

inalatórios. (FUKUDA, 2005). A morfina pode causar aumento da capacitância dos vasos venosos (venodilatação), com conseqüente redução da pré-carga (PVC e pressão ventricular diastólica final) em cães com edema pulmonar cardiogênico, característica benéfica que torna este fármaco indicado na sedação do paciente com insuficiência cardíaca (VASKO *et al*, 1966). No presente estudo, observou-se que os efeitos da morfina sobre os índices de pré-carga (PVC e POAP) foram mínimos. A PVC elevou em relação aos valores basais somente aos 5 min e 120 min; assim como a elevação da POAP foi de curta duração, detectada apenas aos 5 min após a administração da morfina. Estas alterações podem estar relacionadas à redução da FC ocasionada por este opióide.

No homem, a metadona apresenta potência analgésica semelhante à da morfina (HARDMAN & LIMBIRD, 2003). Apesar de ambos os fármacos possuírem eficácia analgésica semelhante, estudos realizados na espécie humana sugerem que a duração da analgesia pós-operatória proporcionada pela metadona é substancialmente mais prolongada que a duração da analgesia proporcionada por doses equipotentes de morfina (GOURLAY *et al*, 1982; CHUI *et al*, 1992). Em um estudo de potência analgésica os autores concluíram que a metadona apresentou potência analgésica 1,75 vezes maior que a morfina (VAUPEL & JASINSKI, 1997). De forma geral, as alterações cardiovasculares induzidas pela dose alta de metadona (1mg/kg) foram significativamente mais intensas que as alterações cardiovasculares proporcionadas pelas pela morfina. Esta relação de potência analgésica mais intensa na metadona também ocorre com a depressão cardiovascular, visto que em nosso estudo a metadona é um depressor cardiovascular mais potente que a morfina à semelhança da analgesia.

As duas doses de metadona produziram reduções dose-dependentes da FC (9% a 28% e de 32% a 46% com o emprego de 0,5 e 1,0 mg/kg, respectivamente), sendo que ambas as doses deste fármaco produziram maior intensidade de redução da FC que a morfina. A redução da FC pode ser atribuída a um efeito central do opióide ocasionando aumento no tônus vagal (STANLEY *et al*, 1980). A redução da FC nos animais tratados com metadona também foi acompanhada de reduções mais intensas e prolongadas no IC em

relação a morfina. As reduções no IC observadas no presente estudo (-17% a -27% e -24 a -52% com 0,5 e 1,0 mg/kg de metadona, respectivamente), foram substancialmente mais intensas que as alterações ocasionadas pela metadona em cães anestesiados com pentobarbital sódico (STANLEY *et al*, 1980). Neste estudo, doses cumulativas de metadona (0,3 a 5,3 mg/kg) resultaram em alterações cardiovasculares pouco significativas, com reduções de até 21% no débito cardíaco após a administração da dose cumulativa máxima do opióide (STANLEY *et al*, 1980). A redução do IC registrada após a administração dos opióides em estudo foi primariamente atribuída à redução da FC, uma vez que os valores de IS não se modificaram de forma significativa em nenhum tratamento.

No presente estudo, paralelamente à redução da FC e IC, houve aumento no IRVS e na pressão arterial com o emprego da metadona. A elevação do IRVS foi mais intensa e duradoura com o emprego dose alta deste opióide (elevações máximas de 57%, 165% após 0,5 e 1,0 mg/kg de metadona, respectivamente). Apesar da maior intensidade de elevação do IRVS após a dose alta de metadona, tal fenômeno não resultou em aumento clinicamente marcante na pressão arterial, uma vez que o incremento do IRVS foi em grande parte contrabalanceado pela redução no IC. Embora os efeitos cronotrópicos negativos dos opióides sejam atribuídos a um aumento do tônus vagal através de um mecanismo central, o aumento da IRVS e da pressão arterial verificados com o uso da metadona no presente estudo pode ainda estar ter contribuído para a bradicardia e redução no IC ocasionada por este opióide via estimulação de barorreceptores (HELLEBREKERS *et al*, 1989).

A estimulação cardiovascular decorrente de fenômenos estimulantes centrais induzidos por opióides é frequentemente observada após o uso destes fármacos em felinos e equinos (GAUMANN *et al*, 1988; CARREGARO *et al*, 2006). A vasoconstrição sistêmica com elevação da pressão arterial pode estar relacionada a liberação de catecolaminas secundária à estimulação do sistema nervoso central ocasionada pelos opióides. Em gatos tratados com o opióide sufentanil observou-se aumento da concentração de catecolaminas circulantes e conseqüente aumento da pressão arterial (GAUMANN *et al*, 1988). No homem há relatos que opióides como a morfina podem induzir uma resposta

circulatória hiperdinâmica (THOMSON *et al*, 1986; MILDH *et al*, 2000). No entanto há controvérsias se a estimulação cardiovascular é acompanhada de alterações nos níveis de catecolaminas circulantes (THOMSON *et al*, 1986; MILDH *et al*, 2000). Com o emprego de morfina (0,07 a 0,14 mg/kg, IV), aumentos na FC e pressão arterial não foram associados à elevação dos níveis circulantes epinefrina e norepinefrina (MILDH *et al*, 2000).

No entanto, outro fator que mais provavelmente explica a elevação da resistência vascular sistêmica verificada com a metadona é a liberação de vasopressina endógena induzida por este opióide (HELLEBREKERS *et al*, 1989). A vasopressina produz vasoconstrição intensa ao estimular receptores V1 localizados na musculatura lisa de vasos arteriais, enquanto seu efeito antidiurético está correlacionado a estimulação de receptores V2 localizados nos ductos coletores do rins (HARDMAN & LIMBIRD, 2003). Hellebrekers *et al* (1989) reportaram que doses de até 0,5 mg/kg de metadona não aumentaram significativamente os níveis de vasopressina em cães, enquanto doses acima deste valor causaram aumentos notáveis nos níveis circulantes deste hormônio (HELLEBREKERS *et al*, 1989). Com a administração de bolus único de 1 mg/kg de metadona, pela via intravenosa, os autores reportaram elevações prolongadas nos níveis circulatórios de vasopressina (acima de 2 horas), com níveis séricos médios até 40 vezes superiores aos níveis basais (HELLEBREKERS *et al*, 1989). Ainda de acordo com estes autores, as elevações dos níveis circulantes deste hormônio foram coincidentes com a elevação significativa da pressão arterial e redução da FC ocasionada pelo opióide (HELLEBREKERS *et al*, 1989). Embora os níveis circulantes de vasopressina não tenham sido mensurados no presente estudo, a elevação da IRVS, observada particularmente com a dose alta de metadona (1 mg/kg), pode estar associada a uma elevação nos níveis séricos deste hormônio.

Com o emprego da metadona, tanto a PVC como a POAP se apresentaram significativamente maiores que no tratamento morfina. Os valores de PVC e POAP com 0,5 mg/kg de metadona foram menores que os valores com 1,0 mg/kg deste opióide somente em alguns momentos do estudo. A elevação da PVC e POAP observada após a administração da metadona pode estar relacionada à redução da FC causada pelo opióide ou ainda à

venoconstrição decorrente da liberação de vasopressina, causando centralização do volume circulante. Os achados de Ht do presente estudo corroboram com hipótese de aumento do volume circulante, uma vez que observaram-se valores de Ht maiores com a dose alta de metadona em relação à morfina durante 60 min após a administração dos opióides. O aumento do Ht associado ao uso da metadona foi relatado anteriormente e pode estar associado à contração de vasos esplênicos pela ação da vasopressina causando liberação de hemácias na circulação sistêmica (HELLEBREKERS *et al*, 1989).

A metadona induziu elevações substanciais na pós-carga, com valores médios de IRVS se elevando 165% acima dos valores basais com a dose alta deste opióide. Uma vez que a vasoconstrição sistêmica (aumento na pós-carga) pode resultar em depressão marcante dos índices de função sistólica no coração insuficiente (SCHWINN *et al*, 1989), pode-se presumir estas doses elevadas deste fármaco poderiam deprimir de forma mais intensa a função sistólica em pacientes apresentando determinados tipos de insuficiência cardíaca. Os achados do presente estudo ainda sugerem que a metadona nas doses estudadas (0,5 e 1,0 mg/kg, IV) não é recomendada na maioria dos pacientes apresentando insuficiência cardíaca devido às alterações significativas que se observam na pré-carga ocasionadas pelas elevações marcantes na PVC e POAP induzidas por este opióide. No homem, valores de POAP acima de 15 mm Hg podem estar associados à congestão e edema pulmonar (TONNESEN, 1993). Os valores médios de POAP permaneceram iguais ou acima deste valor crítico por 5 e 30 minutos após a administração da dose baixa e alta de metadona, respectivamente.

As alterações cardiovasculares induzidas pela metadona observadas no presente estudo foram similares em termos qualitativos as alterações induzidas pelo opióide oximorfona em cães conscientes (COPLAND *et al*, 1987). Neste estudo a oximorfona foi administrada como bolus inicial de 0,4 mg/kg/IV, seguidos por três bolus de 0,2 mg/kg/IV a cada 20 min. Com o emprego destas doses, a oximorfona induziu reduções na FC e no IC, as quais foram acompanhadas por elevações prolongadas na PVC, POAP (PWP), pressão arterial e pressão da artéria pulmonar. Neste estudo também foram observados

valores de POAP substancialmente elevados (valores médios acima de 12 mm Hg) por 270 min após a primeira administração de oximorfona) indicando de que houve um aumento substancial na pressão hidrostática dos capilares pulmonares e na pressão diastólica do ventrículo esquerdo.

No presente experimento, um animal (animal 6) apresentou alguns valores hemodinâmicos notadamente fora da curva normal e após testes estatísticos apropriados, foi determinado como “outlier” no que se refere aos valores de IRVS no tratamento morfina, e aos valores PAM e POAP no tratamento com 1,0 mg/kg de metadona. De forma diferente dos demais animais submetidos a tratamento similar, o animal 6 aprestou elevações marcantes na IRVS (352% de elevação) que foram acompanhadas de reduções substanciais na FC e IC (redução aos 5 min de -54% e -69%, respectivamente) após a administração de morfina. Não se pode identificar a causa para esta resposta cardiovascular atípica, que, por outro lado, mais se assemelhou a resposta observada com o uso da dose alta de metadona. Estes resultados indicam que, apesar da morfina geralmente causar alterações cardiovasculares pouco substanciais, eventualmente alguns indivíduos podem apresentar reações idiossincrásicas associadas a depressão cardiovascular marcante em resposta a este opióide.

A depressão respiratória tem sido reportada como um dos efeitos adversos mais significativos encontrados com o emprego de opióides (FUKUDA, 2005). No entanto, é evidente que este efeito colateral é pouco observado quando estes fármacos são empregados isoladamente na medicação pré-anestésica ou mesmo no controle da dor no período pós-operatório. Corroborando com esta evidência clínica, não houve evidência de depressão respiratória (elevação da PaCO<sub>2</sub>) após o uso de morfina ou metadona nos animais do presente estudo. De fato, a maioria dos animais apresentou taquipnéia marcante (FR acima de 120 mov/min em 5/6, 3/6, e em 3/6 animais tratados com 1,0 mg/kg de morfina, 0,5 mg/kg e 1,0 mg/kg de metadona, respectivamente). A ocorrência de taquipnéia excessiva tem sido atribuída à atuação do opióide no centro termorregulador hipotalâmico, que devido a um “reajuste” passaria a reconhecer a temperatura externa como elevada, determinando conseqüentemente o aumento da FR como parte de uma resposta termorregulatória (PASCOE, 2000). Apesar da ocorrência de

taquipnéia excessiva em um grande número de animais, a ventilação alveolar não se modificou significativamente provavelmente devido a uma redução do volume corrente, uma vez que os valores médios de PaCO<sub>2</sub> se mantiveram dentro de limites fisiológicos após o uso dos opióides em estudo (entre 35 e 45 mm Hg).

Por outro lado, os opióides, quando administrados concomitantemente aos anestésicos gerais ou na presença de doença restritiva respiratória pré-existente podem causar depressão respiratória significativa. A administração de uma dose de morfina similar à empregada no presente estudo (1 mg/kg) causou depressão respiratória (hipercapnia) de magnitude similar tanto para o isoflurano como para o halotano (STEFFEY *et al* , 1993). A metadona também pode causar depressão respiratória quando administrada pela via intravenosa durante a anestesia. Em um estudo recente realizado em cães anestesiados pelo isoflurano, enquanto a administração de metadona (0,3 mg/kg) pela via epidural não resultou em alterações respiratórias substanciais, doses similares empregadas pela via intravenosa resultaram depressão respiratória que justificou o emprego de ventilação mecânica em 50% dos animais que receberam o opióide por esta via de administração (LEIBETSEDER *et al*, 2006).

Apesar dos valores médios de PaO<sub>2</sub> terem se mantido dentro valores de referência em todos os tratamentos, observaram-se hipoxemia (PaO<sub>2</sub> ≤ 60 mmHg) em um animal o tratamento metadona 1mg/kg. No entanto, os valores reduzidos desta variável não coincidiram com elevações na PaCO<sub>2</sub>, podendo-se descartar a hipoventilação como causa da redução da oxigenação sanguínea. Estas alterações hemogasométricas sugerem que a causa da redução da PaO<sub>2</sub> pode ser atribuída aos desequilíbrios na relação ventilação/perfusão associados ao uso da metadona.

O vômito, apesar de ser um efeito colateral esperado especialmente após o uso da morfina, não foi observado em nenhum tratamento. De fato, o vômito pode inexistir com o emprego de doses elevadas de opióides (BLANCQUAERT *et al.*, 1986). Enquanto doses reduzidas de morfina e metadona podem atuar induzindo êmese devido a sua ação sobre os quimiorreceptores da zona do gatilho, doses relativamente elevadas de opióides inibem o vômito devido a sua

atuação direta no centro do vômito do SNC (BLANCQUAERT *et al.*, 1986; HERSOM & MACKENZIE, 1987).

Em cães, relata-se que a metadona produz menor intensidade de sedação e menor incidência de êmese que doses similares de morfina (HELEBREKERS, 2002). Em pacientes humanos com dor neuropática, a metadona produz menor incidência de sedação e náusea que a morfina (JUVER *et al.*, 2005). No presente experimento não foi possível detectar uma diferença no nível de sedação produzido pelos três tratamentos, sendo que tanto a morfina quanto a metadona produziram intensidades de sedação que variaram de discreta a moderada. Vocalização intermitente e comportamento disfórico, foram observados em todos os tratamentos, e são fenômenos associados à ação estimulantes central promovida pelos opióides (HELEBREKERS, 2002).



## 7. CONCLUSÕES

A morfina, mesmo em doses relativamente elevadas administradas pela via intravenosa (1 mg/kg, IV), não causa depressão cardiorrespiratória clinicamente relevante em cães conscientes.

As alterações hemodinâmicas da metadona são induzidas de forma dose dependentes, sendo que este fármaco é um depressor cardiovascular mais potente que a morfina em cães conscientes.

Devido às elevações significativas em determinados índices de pré e de pós-carga induzidas pela metadona nas doses estudadas, este opióide deve ser usado com cautela em pacientes com disfunção cardiovascular prévia.

A metadona e a morfina, nas doses estudadas, são adequadas para contenção química em cães.

Estudos adicionais são recomendados para se verificar o papel da vasopressina nas alterações cardiovasculares decorrentes da metadona, bem como o papel deste opióide no manejo da dor peri-operatória em pequenos animais.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BLANCQUAERT, J.P.; LEFEBVRE, R.A.; WILLEMS, J.L. Emetic and antiemetic effects of opioids in the dog. **Eur J Pharmacol**, v.128, p.143–150, 1986.

BONATH, K.H.; SALEH, A.S. Long term pain treatment in the dog by peridural morphine. **Proceedings of the 2<sup>nd</sup> international congress of veterinary anesthesia**, p.7-10, October, Sacramento, California, 1985.

BOWDLE, T.A.; EVEN, A.; SHEN, D.D.; SWARDSTROM, M. Methadone for the induction of anesthesia: plasma histamine concentration, arterial blood pressure, and heart rate. **Anesth Analg**, v.98, p.1692-7, 2004.

BRUERA, E.; PALMER, J. I.; BOSNJAK, S.; RICO, M.A.; MOYANO, J.; *et al.* Methadone versus morphine as a first-line strong opioid for cancer pain: a randomized, double-blind study. **J Clin Oncol**, v.22, n.1, p.185-192, 2004.

CARREGARO, A.B.; NETO, F.J.; BEIER, S.L.; LUNA, S.P. Cardiopulmonary effects of buprenorphine in horses. **Am J Vet Res**, v.67, n.10, p.1675-80, 2006.

CHUI, P.T.; GINT, T. A double-Blind randomized trial comparing postoperative analgesia after perioperative loading doses of methadone or morphine. **Anaesth Intens Care**, v.20, p.46-51, 1992.

CODA, B.A. Opioids In: BARASH, P.G.; CULLEN, B.F.; STOELTING, R.K **Clinical anesthesia**, fourth edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001.

COPLAND V.S., HASKINS S.C.; PATZ, J.D. Oxymorphone: Cardiovascular, pulmonary, and behavioral effects in dogs. **Am J Vet Res**, v. 48, n.11, p.1626-30, 1987.

COPLAND V.S., HASKINS S.C.; PATZ, J.D. Naloxone reversal of oxymorphone. **Am J Vet Res**, v.50, n.11, p.1854-58, 1989.

COPLAND V.S., HASKINS S.C.; PATZ, J.D Cardiovascular and pulmonary effects of atropine reversal of oxymorphone-induced bradycardia in dogs. **Vet Surg**, v.21, n.5, p.414-7, 1992.

DOENICKE, A.; MOSS, J.; LORENZ, W.; HOERNECKE, R.; Intravenous morphine and nalbuphine increase histamine and catecholamine release without accompanying hemodynamic changes. **Clin Pharmacol Therap**, v.58, n.1, p. 81-89, 1995.

FUKUDA, K. Opioids In: MILLER, R.D.: **Miller's Anesthesia**, 6<sup>th</sup> edition, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2005. 3198p.

GAUMANN, M.D.; YAKSH, T.L.; TYCE, G.M.; LUCAS, D.L. Opioids preserve the adrenal medullary response evoked by severe hemorrhage: studies on adrenal catecholamine and met-enkephalin secretion in halotane anesthetized cats. **Anesthesiology**, v.58, p.743-753, 1988.

GOURLAY, G.K.; WILSON, P.R.; GLYNN, C.J. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of methadone during the perioperative period. **Anesthesiology**, v.57, p.458-467, 1982.

GOURLAY, G.K.; CHERRY, D.A.; COUSINS, M.J. A comparative study of the efficacy and pharmacokinetics of oral methadone and morphine in the treatment of severe pain in patients with cancer. **Pain**, v.25, n.3, p.297-321, 1986.

GUEDES, A.G.P.; RUDÉ, E.P., RIDER, M.A. Evaluation of histamine release during constant rate infusion of morphine in dogs. **Vet Anaesth Analg** p.1-8, 2005

HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E.; GOODMAN & GILMAN. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 10<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hiel, 2003. 1647p.

HELLEBREKERS, L.J.; **Dor em animais**. 1<sup>o</sup> ed. São Paulo: Manole, 2002.166p.

HELLEBREKERS, L.J.; BROM, W.E.; MOL, J.A.; Plasma arginine vasopressin response to intravenous methadone and naloxone in conscious dogs. **J Pharmacol Exp Ther**, v. 248, n.1, p. 329-248, 1989.

HELDRICH, M.; ECKENHOFF, J.R.; JONES, R.E.; ROLPH, W.D. Influence of opiates on the respiratory response of man to thiopental. **Anesthesiology**, v.17, n.3, p.459-467, 1956.

HERMENS, J.M.; EBERTZ, J.M.; HANIFIN, J.M.; HIRSHMAN, C.A. Comparison of histamine release in human skin mast cells induced by morphine, fentanyl, and oxymorphone. **Anesthesiology**, v.62, p.124-129, 1985.

HERPERGER, L.J. Postoperative urinary retention in a dog following morphine with bupivacaine epidural analgesia. **Can Vet J**, v. 39, n.10, p.650-2, 1998.

HERSOM, A.S.; MACKENZIE, J.E. Opioid receptors involved in emesis in the dog. **Br J Pharmacol**, v.92, p.648, 1987.

JACOBSON, John D.; MCGRATH, Charles J.; SMITH, Eric P. Cardiorespiratory effects of four opioid-tranquilizer combinations in dogs. **Vet Surg**, v.23, p.299-306, 1994.

JUVER, J.P.S.; FIGUEIREDO, N.V.; BARRUCAND, L.; TOSTES, M.A. Uso da metadona no tratamento da dor neuropática não-oncológica. Relado de casos. **Rev Bras Anesthesiol**, v.55, n.4, 2005.

KATZUNG, Bertram G. **Farmacologia básica & clínica**. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. 1504p.

KEEGAN, R.D.; GREENE, S.A.; WEIL, A.B. Cardiovascular effects of epidurally administered morphine and a xylazine-morphine combination in isoflurane-anesthetized dogs. **Am J Vet Res**, v.56, n.4, p.496-500, 1995.

KUUSELA E., RAEKALLIO M., ANTTILA M., FALCK I., MOLSA S., VAINIO O. Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs. **J Vet Pharmacol Ther**, v.23, p.15-20, 2000.

KUUSELA E., RAEKALLIO M., VAISANEN M., MYKKANEN K., ROPPONEN H., VAINIO O. Comparison of medetomidine and dexmedetomidine as premedicants in dogs undergoing propofol-isoflurane anesthesia. **Am J Vet Res**, v.62, p.1073-1080, 2001.

LEE, D.C., CLIFFORD, D.H., LEE, M.O., NELSON, L. Reversal by acupuncture of cardiovascular depression induced with morphine during halothane anaesthesia in dogs. **Can Anaesth Soc J**, v.28, n.2, p.129-135, 1981.

LEIBETSEDER, E.N.; *et al.* A comparison of extradural and intravenous methadone on intraoperative isoflurane and postoperative analgesia requirements. **Vet Anaesth Analg**, v.33, n.2, p.128-36, 2006.

LOWENSTEIN, E.; HALLOWELL, P.; LEVINE, F.H.; *et al* Cardiovascular response to large doses of intravenous morphine in man. **N Engl J Med**, v.281, p.1389-93, 1969.

MILDH, L. H., TUOMISTO, L.M.; *et al*. Morphine-induced cardiovascular stimulation: the effects of two doses on healthy subjects. **Anesth Analg**, v. 91, p.51-7, 2000.

PASCOE, P.J. Opioid analgesics. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v.30, n. 4, p.757-72, 2000.

PRIANO, L.L., VATNER, S.F. Morphine effects on cardiac output and regional blood flow distribution in conscious dogs. **Anesthesiology**, v.55, n.3, p.236-243, 1981.

RIBEIRO, S.; SCHMIDT, A.P.; SCHMIDT, S.R.G. O uso de opióides no tratamento da dor crônica não oncológica: o papel da metadona. **Rev Bras Anesthesiol**, v.52, n.5, 2002.

ROBINSON, Elaine P., *et al*. Comparison of histamine release induced by morphine and oxymorphone administration in dogs. **Am J Vet Res**, v.49, n.10, p. 1699-1701, 1988.

ROEBEL, L.E., CAVANAGH, R.L., BUYNISKI, J.P. Comparative gastrointestinal and biliary tract effects of morphine and butorphanol (Stadol). **J Med**, v.10, n.4, p.225-38, 1979.

ROSOW, C.E. MOSS, J.; PHILBIN, D.M.; SAVARESE, J.J., Histamine release by narcotics and muscle relaxants in humans. **Anesthesiology**, v.56, p.93-96, 1982.

SCHWINN, D.A.; REVES, J.G. Time course and hemodynamic effects of alpha-1 adrenergic bolus administration in anesthetized patients with myocardial disease. **Anesth Analg**, v.68, p.571-8, 1989.

SPINOSA, H.; S. GÓRNIAK, S.L., BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002, 752p.

STANLEY, T.H.; LIU, W.S.; WEBSTER, L.R.; JOHANSEN, R.K.. Haemodynamic effects of intravenous methadone anaesthesia in dogs. **Can Anaesth Soc J**, v.27, n.1, p.53-57, 1980.

T

STEFFEY, E.P.; EISELE, J.H.; BAGGOT, J. D.; WOLINER, M.J.; JARVIS, K.A.; ELLIOTT, A.R. Influence of inhaled anesthetics on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of morphine. **Anesth Analg**, v.77, p.346-51, 1993.

TAYLOR, P.M. & HOULTON J.E.F. Post-operative analgesia in the dog: A comparison of morphine, buprenorphine and pentazocine. **J Small Anim Pract**, v.25, p.437, 1984

THOMSON, I.R.; PUTNINS, C.L.; FRIESEN, R.M. Hyperdynamic cardiovascular responses to anesthetic induction with high-dose fentanyl. **Anesth Analg**, v.65, p.91-95, 1986.

TONNESEN, A.S. Cristalóides e colóides In: MILLER, R.D. **Anestesia**, Terceira edição, Artes Médicas, 1993, p. 1439-65.

VAINIO O., VAHA-VAHE., PALMU L. Sedative and analgesic effects of medetomidine in dogs. **J Vet Pharmacol Ther**, v.12, p.225-231, 1989.

VASKO, M.D.; HENNEY, R.P.; OLDHAM, H.N.; BRAWLEY, R.K.; MORROW, A.G. Mechanisms of action of morphine in the treatment of experimental pulmonary edema. **Am J Cardiol**, v.18, p.876-883, 1966.

VAUPEL, D.B.; JASINSK, D.R. I- $\alpha$ -acetylmethadol, I- $\alpha$ -acetyl-N-normethadol and I- $\alpha$ -acetyl-N, N-dinormethadol: Comparisons with morphine and methadone in suppression of the opioid withdrawal syndrome in the dog. **J Pharmacol Exp Ther**, v.283, n.2, p.833-842, 1997.

VESAL N.; CRIBB P.H.; FRKETIC M. Posto Analgesic and Cardiopulmonary effects in dogs of oxymorphone administered epidurally and intramuscularly, and medetomidine administered epidurally: a comparative clinical study. **Vet Surg**, v.25, p.361-369, 1996.

WETMORE, L.A.; GLOWAKI, M.M. Epidural anesthesia and analgesia in critical care. **Clin Tech Small Anim Pract**, v.15, p.177-188, 2000.

YUAN, C.S.; FOSS, J.F.; O'CONNOR, M. Gut motility and transit changes in patients receiving long-term methadone maintenance. **J Clin Pharmacol**, v.38, n.10, p.931-5, 1998.



## APÊNDICE

### VALORES INDIVIDUAIS DOS ANIMAIS

**APÊNDICE 1.** Índice Cardíaco (ml/min/m<sup>2</sup>) em seis animais tratados com Morfina (1 mg/kg), Metadona dose alta (1 mg/kg) e Metadona dose baixa (0,5 mg/kg) administrados pela via Intravenosa.

<b>Grupo Morfina</b>							
<b>Animal</b>	<b>IC_B</b>	<b>IC_5</b>	<b>IC_15</b>	<b>IC_30</b>	<b>IC_60</b>	<b>IC_90</b>	<b>IC_120</b>
<b>1</b>	7.683	7.595	6.722	6.445	6.350	6.038	6.200
<b>2</b>	4.756	4.718	5.422	5.278	4.882	4.409	4.494
<b>3</b>	4.344	6.682	5.595	4.838	4.905	4.879	4.020
<b>4</b>	5.438	5.005	4.880	4.641	4.755	4.245	3.589
<b>5</b>	4.852	4.520	4.738	3.972	4.552	4.918	3.689
<b>6</b>	5.621	1.747	2.172	2.259	3.098	3.224	3.684
<b>Grupo Metadona Alta</b>							
<b>Animal</b>	<b>IC_B</b>	<b>IC_5</b>	<b>IC_15</b>	<b>IC_30</b>	<b>IC_60</b>	<b>IC_90</b>	<b>IC_120</b>
<b>1</b>	7.819	5.339	4.666	3.385	4.271	4.080	5.305
<b>2</b>	5.342	2.363	2.282	2.465	2.615	2.445	2.427
<b>3</b>	7.677	3.117	3.253	4.303	5.723	6.777	6.621
<b>4</b>	4.734	2.370	2.484	2.489	3.552	4.027	4.317
<b>6</b>	5.138	2.143	2.075	2.148	2.481	4.351	4.681
<b>5</b>	5.356	3.029	2.995	3.475	3.615	3.971	4.390
<b>Grupo Metadona Baixa</b>							
<b>Animal</b>	<b>IC_B</b>	<b>IC_5</b>	<b>IC_15</b>	<b>IC_30</b>	<b>IC_60</b>	<b>IC_90</b>	<b>IC_120</b>
<b>1</b>	6.847	5.100	4.526	4.918	4.725	5.135	5.170
<b>2</b>	4.909	4.381	4.108	3.477	2.857	3.009	3.308
<b>3</b>	4.746	3.985	3.816	3.816	3.925	4.318	4.060
<b>4</b>	4.246	3.446	3.758	4.446	3.857	4.158	3.635
<b>5</b>	4.802	2.802	2.366	3.242	3.758	4.382	5.032
<b>6</b>	7.012	7.035	6.368	5.960	6.451	5.679	6.205

**APÊNDICE 2.** Valores débito cardíaco (L/min) em seis animais tratados com Morfina (1 mg/kg), Metadona dose alta (1 mg/kg) e Metadona dose baixa (0,5 mg/kg) administrados pela via Intravenosa.

<b>Grupo Morfina</b>							
<b>Animal</b>	<b>DCB</b>	<b>DC5</b>	<b>DC15</b>	<b>DC30</b>	<b>DC60</b>	<b>DC90</b>	<b>DC120</b>
<b>1</b>	4.610	4.557	4.033	3.867	3.810	3.623	3.720
<b>2</b>	3.757	3.727	4.283	4.170	3.857	3.483	3.550
<b>3</b>	2.867	4.410	3.693	3.193	3.237	3.220	2.653
<b>4</b>	3.480	3.203	3.123	2.970	3.043	2.717	2.297
<b>5</b>	2.960	2.757	2.890	2.423	2.777	3.000	2.250
<b>6</b>	3.260	1.013	1.260	1.310	1.797	1.870	2.137
<b>Grupo Metadona Alta</b>							
<b>Animal</b>	<b>DCB</b>	<b>DC5</b>	<b>DC15</b>	<b>DC30</b>	<b>DC60</b>	<b>DC90</b>	<b>DC120</b>
<b>1</b>	4.613	3.150	2.753	1.997	2.520	2.407	3.130
<b>2</b>	4.167	1.843	1.780	1.923	2.040	1.907	1.893
<b>3</b>	5.067	2.057	2.147	2.840	3.777	4.473	4.370
<b>4</b>	3.030	1.517	1.590	1.593	2.273	2.577	2.763
<b>5</b>	3.160	1.787	1.767	2.050	2.133	2.343	2.590
<b>6</b>	3.237	1.350	1.307	1.353	1.563	2.741	2.949
<b>Grupo Metadona Baixa</b>							
<b>Animal</b>	<b>DCB</b>	<b>DC5</b>	<b>DC15</b>	<b>DC30</b>	<b>DC60</b>	<b>DC90</b>	<b>DC120</b>
<b>1</b>	3.903	2.907	2.580	2.803	2.693	2.927	2.947
<b>2</b>	3.780	3.373	3.163	2.677	2.200	2.317	2.547
<b>3</b>	3.180	2.670	2.557	2.557	2.630	2.893	2.720
<b>4</b>	2.760	2.240	2.443	2.890	2.507	2.703	2.363
<b>5</b>	3.997	4.010	3.630	3.397	3.677	3.237	3.537
<b>6</b>	2.977	1.737	1.467	2.010	2.330	2.717	3.120

**APÊNDICE 3.** Valores de índice sistólico (ml/bat/m<sup>2</sup>) em seis animais tratados com Morfina (1 mg/kg), Metadona dose alta (1 mg/kg) e Metadona dose baixa (0,5 mg/kg) administrados pela via Intravenosa.

<b>Grupo Morfina</b>							
<b>Animal</b>	<b>Is B</b>	<b>Is 5</b>	<b>Is 15</b>	<b>Is 30</b>	<b>Is 60</b>	<b>Is 90</b>	<b>Is 120</b>
<b>1</b>	59.1	61.3	61.7	65.1	67.6	65.6	60.8
<b>2</b>	36.0	41.4	44.1	42.9	47.4	42.8	54.8
<b>3</b>	39.1	53.0	48.2	44.8	52.2	48.3	45.2
<b>4</b>	47.7	51.1	52.5	51.6	55.9	51.8	43.2
<b>5</b>	50.0	61.1	60.0	51.6	64.1	68.3	51.2
<b>6</b>	54.6	39.7	35.6	39.6	48.4	43.0	43.9
<b>Grupo Metadona Alta</b>							
<b>Animal</b>	<b>Is B</b>	<b>Is 5</b>	<b>Is 15</b>	<b>Is 30</b>	<b>Is 60</b>	<b>Is 90</b>	<b>Is 120</b>
<b>1</b>	62.1	50.4	47.1	52.1	53.4	48.6	61.0
<b>2</b>	40.5	32.8	32.1	29.0	37.4	38.2	38.5
<b>3</b>	91.4	72.5	81.3	84.4	81.8	101.2	84.9
<b>4</b>	38.5	33.9	35.5	35.6	48.0	51.6	48.5
<b>5</b>	44.3	46.6	47.2	48.8	50.6	60.4	58.5
<b>6</b>	48.3	41.5	44.7	51.9	48.9	58.4	52.9
<b>Grupo Metadona Baixa</b>							
<b>Animal</b>	<b>Is B</b>	<b>Is 5</b>	<b>Is 15</b>	<b>Is 30</b>	<b>Is 60</b>	<b>Is 90</b>	<b>Is 120</b>
<b>1</b>	58.0	58.6	45.3	59.2	62.2	52.4	56.2
<b>2</b>	39.3	39.8	43.7	43.5	37.6	38.1	41.9
<b>3</b>	44.8	41.1	46.5	42.4	45.1	47.4	47.8
<b>4</b>	45.7	45.9	47.0	52.9	44.8	51.3	47.2
<b>5</b>	47.1	40.6	53.8	53.1	56.9	52.8	74.0
<b>6</b>	54.4	54.1	50.1	53.2	59.7	56.2	57.5

**APÊNDICE 4.** Valores de frequência cardíaca (bat/min) em seis animais tratados com Morfina (1 mg/kg), Metadona dose alta (1 mg/kg) e Metadona dose baixa (0,5 mg/kg) administrados pela via Intravenosa.

<b>Grupo Morfina</b>							
<b>Animal</b>	<b>FC B</b>	<b>FC 5</b>	<b>FC 15</b>	<b>FC 30</b>	<b>FC 60</b>	<b>FC 90</b>	<b>FC 120</b>
<b>1</b>	130	124	109	99	94	92	102
<b>2</b>	132	114	123	123	103	103	82
<b>3</b>	111	126	116	108	94	101	89
<b>4</b>	114	98	93	90	85	82	83
<b>5</b>	97	74	79	77	71	72	72
<b>6</b>	103	44	61	57	64	75	84
<b>Grupo Metadona Alta</b>							
<b>Animal</b>	<b>FC B</b>	<b>FC 5</b>	<b>FC 15</b>	<b>FC 30</b>	<b>FC 60</b>	<b>FC 90</b>	<b>FC 120</b>
<b>1</b>	126	106	99	65	80	84	87
<b>2</b>	132	72	71	85	70	64	63
<b>3</b>	84	43	40	51	70	67	78
<b>4</b>	123	70	70	70	74	78	89
<b>5</b>	116	46	44	44	49	72	80
<b>6</b>	111	73	67	67	74	68	83
<b>Grupo Metadona Baixa</b>							
<b>Animal</b>	<b>FC B</b>	<b>FC 5</b>	<b>FC 15</b>	<b>FC 30</b>	<b>FC 60</b>	<b>FC 90</b>	<b>FC 120</b>
<b>1</b>	118	87	100	83	76	98	92
<b>2</b>	125	110	94	80	76	79	79
<b>3</b>	106	97	82	90	87	91	85
<b>4</b>	93	75	80	84	86	81	77
<b>5</b>	102	69	44	61	66	83	68
<b>6</b>	129	130	127	112	108	101	108

**APÊNDICE 5.** Pressão arterial diastólica (mmHg) em seis animais tratados com Morfina (1 mg/kg), Metadona dose alta (1 mg/kg) e Metadona dose baixa (0,5 mg/kg) administrados pela via Intravenosa.

<b>Grupo Morfina</b>							
<b>Animal</b>	<b>Pad B</b>	<b>Pad 5</b>	<b>Pad 15</b>	<b>Pad 30</b>	<b>Pad 60</b>	<b>Pad 90</b>	<b>Pad 120</b>
<b>1</b>	82	97	83	77	82	80	79
<b>2</b>	77	87	84	81	72	81	78
<b>3</b>	64	85	74	73	68	64	64
<b>4</b>	73	66	57	55	56	69	69
<b>5</b>	75	84	67	60	67	67	78
<b>6</b>	58	91	99	89	80	69	60
<b>Grupo Metadona Alta</b>							
<b>Animal</b>	<b>Pad B</b>	<b>Pad 5</b>	<b>Pad 15</b>	<b>Pad 30</b>	<b>Pad 60</b>	<b>Pad 90</b>	<b>Pad 120</b>
<b>1</b>	73	103	95	89	99	85	81
<b>2</b>	76	103	97	97	87	75	78
<b>3</b>	64	96	88	79	73	64	73
<b>4</b>	69	104	88	86	81	72	71
<b>5</b>	76	64	89	72	72	73	74
<b>6</b>	76	85	69	65	68	68	67
<b>Grupo Metadona Baixa</b>							
<b>Animal</b>	<b>Pad B</b>	<b>Pad 5</b>	<b>Pad 15</b>	<b>Pad 30</b>	<b>Pad 60</b>	<b>Pad 90</b>	<b>Pad 120</b>
<b>1</b>	76	91	85	84	89	91	91
<b>2</b>	78	83	82	88	75	78	85
<b>3</b>	69	80	81	75	72	66	66
<b>4</b>	60	78	80	71	69	65	67
<b>5</b>	66	90	87	77	97	86	66
<b>6</b>	71	62	58	63	60	62	68

**APÊNDICE 6.** Valores de pressão arterial sistólica (mmHg) em seis animais tratados com Morfina (1 mg/kg), Metadona dose alta (1 mg/kg) e Metadona dose baixa (0,5 mg/kg) administrados pela via Intravenosa.

<b>Grupo Morfina</b>							
<b>Animal</b>	<b>PAS B</b>	<b>PAS 5</b>	<b>PAS 15</b>	<b>PAS 30</b>	<b>PAS 60</b>	<b>PAS 90</b>	<b>PAS 120</b>
<b>1</b>	138	193	154	158	178	171	176
<b>2</b>	135	155	158	148	137	157	157
<b>3</b>	151	186	169	148	148	157	157
<b>4</b>	152	153	138	132	129	138	141
<b>5</b>	171	194	173	170	162	177	171
<b>6</b>	125	183	179	165	167	155	158
<b>Grupo Metadona Alta</b>							
<b>Animal</b>	<b>PAS B</b>	<b>PAS 5</b>	<b>PAS 15</b>	<b>PAS 30</b>	<b>PAS 60</b>	<b>PAS 90</b>	<b>PAS 120</b>
<b>1</b>	157	207	196	192	194	186	187
<b>2</b>	122	151	152	172	180	180	190
<b>3</b>	156	189	175	172	145	139	151
<b>4</b>	140	232	217	213	221	225	209
<b>5</b>	139	179	149	144	173	174	184
<b>6</b>	169	160	132	145	161	142	182
<b>Grupo Metadona Baixa</b>							
<b>Animal</b>	<b>PAS B</b>	<b>PAS 5</b>	<b>PAS 15</b>	<b>PAS 30</b>	<b>PAS 60</b>	<b>PAS 90</b>	<b>PAS 120</b>
<b>1</b>	126	162	143	141	162	145	149
<b>2</b>	145	174	153	162	154	162	173
<b>3</b>	161	188	183	163	184	159	161
<b>4</b>	143	193	184	169	167	154	151
<b>5</b>	157	197	197	151	171	176	164
<b>6</b>	149	160	144	156	142	149	138

**APÊNDICE 7.** Valores de pressão arterial média (mmHg) em seis animais tratados com Morfina (1 mg/kg), Metadona dose alta (1 mg/kg) e Metadona dose baixa (0,5 mg/kg) administrados pela via Intravenosa.

<b>Grupo Morfina</b>							
<b>Animal</b>	<b>PAM B</b>	<b>PAM 5</b>	<b>PAM 15</b>	<b>PAM 30</b>	<b>PAM 60</b>	<b>PAM 90</b>	<b>PAM 120</b>
<b>1</b>	100	125	106	102	109	104	109
<b>2</b>	93	108	106	99	93	103	102
<b>3</b>	87	115	102	97	92	88	87
<b>4</b>	95	88	78	75	76	88	89
<b>5</b>	99	114	95	88	93	97	106
<b>6</b>	76	117	125	111	105	93	86
<b>Grupo Metadona Alta</b>							
<b>Animal</b>	<b>PAM B</b>	<b>PAM 5</b>	<b>PAM 15</b>	<b>PAM 30</b>	<b>PAM 60</b>	<b>PAM 90</b>	<b>PAM 120</b>
<b>1</b>	91	130	121	115	125	112	110
<b>2</b>	92	121	116	122	110	99	105
<b>3</b>	87	123	110	103	99	86	95
<b>4</b>	88	127	118	114	110	101	85
<b>5</b>	100	121	114	100	101	79	78
<b>6</b>	81	85	89	88	94	95	95
<b>Grupo Metadona Baixa</b>							
<b>Animal</b>	<b>PAM B</b>	<b>PAM 5</b>	<b>PAM 15</b>	<b>PAM 30</b>	<b>PAM 60</b>	<b>PAM 90</b>	<b>PAM 120</b>
<b>1</b>	97	116	104	113	112	113	116
<b>2</b>	96	107	105	110	101	102	110
<b>3</b>	93	112	107	102	98	89	88
<b>4</b>	81	104	106	95	93	86	89
<b>5</b>	91	124	118	84	124	119	95
<b>6</b>	93	88	82	88	82	83	91

**APÊNDICE 8.** Índices de Resistência vascular sistêmica (dinas.seg<sup>5</sup>/m<sup>2</sup>) em seis animais tratados com Morfina (1 mg/kg), Metadona dose alta (1 mg/kg) e etadona dose baixa (0,5 mg/kg) administrados pela via Intravenosa.

<b>Grupo Morfina</b>							
<b>Animal</b>	<b>RVS_B</b>	<b>RVS_5</b>	<b>RVS_15</b>	<b>RVS_30</b>	<b>RVS_60</b>	<b>RVS_90</b>	<b>RVS_120</b>
<b>1</b>	1019.1	1262.4	1224.4	1227.3	1308.6	1323.2	1366.0
<b>2</b>	1512.1	1744.4	1488.5	1422.9	1407.4	1739.8	1671.4
<b>3</b>	1563.4	1291.4	1399.4	1552.5	1449.9	1392.0	1649.8
<b>4</b>	1351.9	1357.0	1228.0	1239.7	1226.7	1580.9	1870.0
<b>5</b>	1564.3	1873.9	1517.8	1669.6	1526.9	1478.4	2122.9
<b>6</b>	1051.9	4757.7	4303.2	3643.7	2553.1	2205.6	1756.5
<b>Grupo Metadona Alta</b>							
<b>Animal</b>	<b>RVS_B</b>	<b>RVS_5</b>	<b>RVS_15</b>	<b>RVS_30</b>	<b>RVS_60</b>	<b>RVS_90</b>	<b>RVS_120</b>
<b>1</b>	919.7	1825.8	1917.8	2478.6	2132.6	2076.0	1581.4
<b>2</b>	1316.1	3550.6	3501.2	3467.7	2902.3	2843.2	3094.7
<b>3</b>	884.6	2820.0	2431.6	1745.4	1326.4	1002.1	1110.2
<b>4</b>	1400.8	3775.4	3441.2	3338.4	2272.2	1865.3	1480.6
<b>5</b>	1492.8	3989.7	3928.4	3348.4	2930.7	1340.6	1229.0
<b>6</b>	1178.5	2215.9	2374.4	2000.6	2055.4	1790.7	1638.1
<b>Grupo Metadona Baixa</b>							
<b>Animal</b>	<b>RVS_B</b>	<b>RVS_5</b>	<b>RVS_15</b>	<b>RVS_30</b>	<b>RVS_60</b>	<b>RVS_90</b>	<b>RVS_120</b>
<b>1</b>	1096.9	1707.7	1729.9	1722.3	1792.6	1664.9	1715.4
<b>2</b>	1513.7	1787.5	1847.8	2321.2	2544.8	2469.4	2463.8
<b>3</b>	1515.1	2005.0	1988.9	1947.0	1852.3	1572.9	1633.5
<b>4</b>	1486.5	2225.8	2062.1	1617.4	1843.7	1594.7	1868.2
<b>5</b>	1464.3	3165.6	3478.1	1873.1	2423.7	2042.1	1429.0
<b>6</b>	1036.9	965.4	978.6	1112.8	966.1	1125.6	1107.4



**APÊNDICE 9.** Pressão da artéria pulmonar (mmHg) em seis animais tratados com Morfina (1 mg/kg), Metadona dose alta (1 mg/kg) e Metadona dose baixa (0,5 mg/kg) administrados pela via Intravenosa.

<b>Grupo Morfina</b>							
<b>Animal</b>	<b>Pap B</b>	<b>Pap 5</b>	<b>Pap 15</b>	<b>Pap 30</b>	<b>Pap 60</b>	<b>Pap 90</b>	<b>Pap 120</b>
<b>1</b>	19	21	20	19	19	20	19
<b>2</b>	12	17	18	17	18	19	18
<b>3</b>	15	23	21	18	17	16	20
<b>4</b>	20	18	18	16	17	20	18
<b>5</b>	16	21	17	16	19	20	23
<b>6</b>	12	19	18	16	17	17	17
<b>Grupo Metadona Alta</b>							
<b>Animal</b>	<b>Pap B</b>	<b>Pap 5</b>	<b>Pap 15</b>	<b>Pap 30</b>	<b>Pap 60</b>	<b>Pap 90</b>	<b>Pap 120</b>
<b>1</b>	16	22	20	20	21	18	18
<b>2</b>	14	25	23	24	20	18	19
<b>3</b>	13	23	19	18	18	14	13
<b>4</b>	17	28	23	21	20	18	19
<b>5</b>	19	26	22	21	19	17	17
<b>6</b>	17	10	10	11	15	15	16
<b>Grupo Metadona Baixa</b>							
<b>Animal</b>	<b>Pap B</b>	<b>Pap 5</b>	<b>Pap 15</b>	<b>Pap 30</b>	<b>Pap 60</b>	<b>Pap 90</b>	<b>Pap 120</b>
<b>1</b>	17	20	20	20	19	19	18
<b>2</b>	13	21	21	20	18	16	15
<b>3</b>	17	26	19	21	21	19	18
<b>4</b>	16	22	21	18	18	15	15
<b>5</b>	17	27	28	20	25	21	17
<b>6</b>	17	20	19	22	19	19	21

**APÊNDICE 10.** Valores de pressão venosa central (mmHg) em seis animais tratados com Morfina (1 mg/kg), Metadona dose alta (1 mg/kg) e Metadona dose baixa (0,5 mg/kg) administrados pela via Intravenosa.

<b>Grupo Morfina</b>							
<b>Animal</b>	<b>Pvc B</b>	<b>Pvc 5</b>	<b>Pvc 15</b>	<b>Pvc 30</b>	<b>Pvc 60</b>	<b>Pvc 90</b>	<b>Pvc 120</b>
1	2	5	3	3	5	4	3
2	3	5	5	5	7	7	8
3	2	7	4	3	3	3	4
4	3	3	3	3	3	4	5
5	4	8	5	5	6	6	8
6	2	13	8	8	6	4	5
<b>Grupo Metadona Alta</b>							
<b>Animal</b>	<b>Pvc B</b>	<b>Pvc 5</b>	<b>Pvc 15</b>	<b>Pvc 30</b>	<b>Pvc 60</b>	<b>Pvc 90</b>	<b>Pvc 120</b>
1	1	8	9	10	11	6	5
2	4	16	16	15	15	12	11
3	2	13	11	9	4	1	3
4	5	15	11	10	9	7	5
5	4	14	12	10	10	6	6
6	2	1	0	1	1	6	5
<b>Grupo Metadona Baixa</b>							
<b>Animal</b>	<b>Pvc B</b>	<b>Pvc 5</b>	<b>Pvc 15</b>	<b>Pvc 30</b>	<b>Pvc 60</b>	<b>Pvc 90</b>	<b>Pvc 120</b>
1	3	7	6	7	6	6	5
2	3	9	10	9	10	9	8
3	3	12	12	9	7	4	5
4	2	8	9	5	4	3	4
5	3	13	15	8	10	7	5
6	2	3	4	5	4	3	5

**APÊNDICE 11.** Valores de resistência vascular pulmonar ( $\text{dinas.seg/cm}^5/\text{m}^2$ ) em seis animais tratados com Morfina (1 mg/kg), Metadona dose alta (1 mg/kg) e Metadona dose baixa (0,5 mg/kg) administrados pela via Intravenosa.

<b>Grupo Morfina</b>							
<b>Animal</b>	<b>RVP_B</b>	<b>RVP_5</b>	<b>RVP_15</b>	<b>RVP_30</b>	<b>RVP_60</b>	<b>RVP_90</b>	<b>RVP_120</b>
<b>1</b>	135.2	21.0	95.1	136.4	88.1	158.8	154.6
<b>2</b>	100.8	118.6	132.6	136.2	147.3	199.3	160.0
<b>3</b>	202.3	143.5	185.6	198.2	179.2	163.8	278.3
<b>4</b>	176.3	143.7	147.4	120.5	151.2	188.2	200.4
<b>5</b>	115.3	159.1	151.8	140.8	122.9	146.2	303.3
<b>6</b>	113.7	183.0	183.9	141.5	180.5	173.5	173.5
<b>Grupo Metadona Alta</b>							
<b>Animal</b>	<b>RVP_B</b>	<b>RVP_5</b>	<b>RVP_15</b>	<b>RVP_30</b>	<b>RVP_60</b>	<b>RVP_90</b>	<b>RVP_120</b>
<b>1</b>	102.2	134.7	119.9	141.6	130.9	137.1	120.5
<b>2</b>	104.7	135.3	105.0	129.6	61.1	98.0	164.6
<b>3</b>	83.3	153.8	73.7	74.3	111.7	94.3	36.2
<b>4</b>	135.0	303.4	321.6	192.6	180.0	158.7	166.6
<b>5</b>	186.6	335.6	269.6	223.2	225.4	73.5	119.5
<b>6</b>	223.8	237.4	240.1	161.0	243.1	201.2	182.0
<b>Grupo Metadona Baixa</b>							
<b>Animal</b>	<b>RVP_B</b>	<b>RVP_5</b>	<b>RVP_15</b>	<b>RVP_30</b>	<b>RVP_60</b>	<b>RVP_90</b>	<b>RVP_120</b>
<b>1</b>	116.7	109.7	229.5	97.5	152.2	140.0	154.5
<b>2</b>	113.9	164.2	155.6	160.9	167.8	79.7	120.8
<b>3</b>	168.3	180.4	83.7	188.4	183.2	185.0	177.1
<b>4</b>	131.7	115.9	170.1	161.7	186.4	172.9	153.8
<b>5</b>	149.8	228.2	371.5	123.2	191.3	91.2	142.9
<b>6</b>	136.7	136.3	125.5	174.3	123.9	140.7	141.6

**APÊNDICE 12.** Pressão de oclusão da artéria pulmonar (mmHg) em seis animais tratados com Morfina (1 mg/kg), Metadona dose alta (1 mg/kg) e Metadona dose baixa (0,5 mg/kg) administrados pela via Intravenosa.

<b>Grupo Morfina</b>							
<b>Animal</b>	<b>Poap B</b>	<b>Poap 5</b>	<b>Poap 15</b>	<b>Poap 30</b>	<b>Poap 60</b>	<b>Poap 90</b>	<b>Poap 120</b>
1	6	19	12	8	12	8	7
2	6	10	9	8	9	8	9
3	4	11	8	6	6	6	6
4	8	9	9	9	8	10	9
5	9	12	8	9	12	11	9
6	4	15	13	12	10	10	9
<b>Grupo Metadona Alta</b>							
<b>Animal</b>	<b>Poap B</b>	<b>Poap 5</b>	<b>Poap 15</b>	<b>Poap 30</b>	<b>Poap 60</b>	<b>Poap 90</b>	<b>Poap 120</b>
1	6	13	13	14	14	11	10
2	7	21	20	20	18	15	14
3	5	17	16	14	10	6	10
4	9	19	13	15	12	10	10
5	7	17	15	15	12	13	10
6	2	1	1	4	4	5	6
<b>Grupo Metadona Baixa</b>							
<b>Animal</b>	<b>Poap B</b>	<b>Poap 5</b>	<b>Poap 15</b>	<b>Poap 30</b>	<b>Poap 60</b>	<b>Poap 90</b>	<b>Poap 120</b>
1	7	13	7	14	10	10	8
2	6	12	13	13	12	13	10
3	7	17	15	12	12	9	9
4	9	17	13	9	9	6	8
5	8	19	17	15	16	16	8
6	5	8	9	9	9	9	10

**APÊNDICE 13.** Valores de frequência respiratória (mov/min) em seis animais tratados com Morfina (1 mg/kg), Metadona dose alta (1 mg/kg) e Metadona dose baixa (0,5 mg/kg) administrados pela via Intravenosa.

<b>Grupo Morfina</b>							
<b>Animal</b>	<b>FR B</b>	<b>FR 5</b>	<b>FR 15</b>	<b>FR 30</b>	<b>FR 60</b>	<b>FR 90</b>	<b>FR 120</b>
<b>1</b>	21	> 120	> 120	115	100	36	26
<b>2</b>	32	> 120	100	68	20	30	20
<b>3</b>	32	> 120	> 120	> 120	> 120	80	80
<b>4</b>	> 120	> 120	> 120	> 120	84	24	24
<b>5</b>	20	14	18	20	12	11	9
<b>6</b>	16	44	42	44	46	46	32
<b>Grupo Metadona Alta</b>							
<b>Animal</b>	<b>FR B</b>	<b>FR 5</b>	<b>FR 15</b>	<b>FR 30</b>	<b>FR 60</b>	<b>FR 90</b>	<b>FR 120</b>
<b>1</b>	24	> 120	> 120	> 120	46	30	23
<b>2</b>	24	110	> 120	80	54	26	20
<b>3</b>	24	110	85	101	110	77	90
<b>4</b>	30	24	22	29	24	20	20
<b>5</b>	32	4	20	40	24	39	41
<b>6</b>	24	64	64	54	36	44	52
<b>Grupo Metadona Baixa</b>							
<b>Animal</b>	<b>FR B</b>	<b>FR 5</b>	<b>FR 15</b>	<b>FR 30</b>	<b>FR 60</b>	<b>FR 90</b>	<b>FR 120</b>
<b>1</b>	22	> 120	> 120	100	28	22	12
<b>2</b>	> 120	> 120	> 120	92	52	30	30
<b>3</b>	38	> 120	> 120	> 120	108	70	44
<b>4</b>	> 120	> 120	> 120	> 120	> 120	115	22
<b>5</b>	20	13	12	20	20	30	17
<b>6</b>	60	> 120	> 120	> 120	86	40	27

**APÊNDICE 14.** Pressão parcial de oxigênio (mmHg) em seis animais tratados com Morfina (1 mg/kg), Metadona dose alta (1 mg/kg) e Metadona dose baixa (0,5 mg/kg) administrados pela via Intravenosa.

<b>Grupo Morfina</b>							
<b>Animal</b>	<b>PaO<sub>2</sub>_B</b>	<b>PaO<sub>2</sub>_5</b>	<b>PaO<sub>2</sub>_15</b>	<b>PaO<sub>2</sub>_30</b>	<b>PaO<sub>2</sub>_60</b>	<b>PaO<sub>2</sub>_90</b>	<b>PaO<sub>2</sub>_120</b>
1	89.4	108.6	81.6	85.7	89.9	86.5	88.5
2	95.6	92.3	96.9	102.2	90.3	91.7	96.8
3	91.8	94.8	83.9	58.9	74.8	85.9	86.2
4	92.5	84.4	67.3	71.1	77.3	80.1	74
5	82.1	83.1	81.3	89.2	74.2	76.5	68.8
6	70	87.3	85.3	77.6	83.7	87.7	87.8
<b>Grupo Metadona Alta</b>							
<b>Animal</b>	<b>PaO<sub>2</sub>_B</b>	<b>PaO<sub>2</sub>_5</b>	<b>PaO<sub>2</sub>_15</b>	<b>PaO<sub>2</sub>_30</b>	<b>PaO<sub>2</sub>_60</b>	<b>PaO<sub>2</sub>_90</b>	<b>PaO<sub>2</sub>_120</b>
1	86.5	91.2	81.4	82.8	84.2	91.1	91.1
2	99.5	98.8	103.7	92.7	99.1	90	95.6
3	84.1	63.2	72.9	93.8	90.9	78.9	81.1
4	81.5	57.8	64	85.3	75.1	92.1	83.7
5	99.4	91.5	115.5	101.6	85.1	75.1	86.6
6	85	77	82.1	82.2	90.2	83.3	83
<b>Grupo Metadona Baixa</b>							
<b>Animal</b>	<b>PaO<sub>2</sub>_B</b>	<b>PaO<sub>2</sub>_5</b>	<b>PaO<sub>2</sub>_15</b>	<b>PaO<sub>2</sub>_30</b>	<b>PaO<sub>2</sub>_60</b>	<b>PaO<sub>2</sub>_90</b>	<b>PaO<sub>2</sub>_120</b>
1	94.5	82.5	78.3	86.9	90.5	89.4	84.3
2	96.5	87.9	81.8	91.1	87.7	95.5	87.3
3	91.1	100.7	94.6	82.1	80.2	89.2	88.6
4	79.7	60	63.3	69	75.3	76.5	75.5
5	74.6	73.2	80.8	80.8	84.8	85.2	87.9
6	93.5	83.7	83.9	86.2	88.7	90.4	88.5

**APÊNDICE 15.** Pressão parcial de dióxido de carbono (mmHg) em seis animais tratados com Morfina (1 mg/kg), Metadona dose alta (1 mg/kg) e Metadona dose baixa (0,5 mg/kg) administrados pela via Intravenosa.

<b>Grupo Morfina</b>							
<b>Animal</b>	<b>PaCO<sub>2</sub> B</b>	<b>PaCO<sub>2</sub> 5</b>	<b>PaCO<sub>2</sub> 15</b>	<b>PaCO<sub>2</sub> 30</b>	<b>PaCO<sub>2</sub> 60</b>	<b>PaCO<sub>2</sub> 90</b>	<b>PaCO<sub>2</sub> 120</b>
<b>1</b>	38.7	31.7	40.9	45.7	43.6	44.8	47.3
<b>2</b>	32.5	32.8	33.9	34.7	37.9	38.4	39.2
<b>3</b>	38.3	30.9	37.7	40	47.2	48.5	44.9
<b>4</b>	39.2	36.9	48.2	52.1	46.9	45.2	48.6
<b>5</b>	42.5	44.2	47.8	53.9	47.8	46.3	43.3
<b>6</b>	45.6	37.6	38.8	45.8	44.8	44.5	39.5
<b>Grupo Metadona Alta</b>							
<b>Animal</b>	<b>PaCO<sub>2</sub> B</b>	<b>PaCO<sub>2</sub> 5</b>	<b>PaCO<sub>2</sub> 15</b>	<b>PaCO<sub>2</sub> 30</b>	<b>PaCO<sub>2</sub> 60</b>	<b>PaCO<sub>2</sub> 90</b>	<b>PaCO<sub>2</sub> 120</b>
<b>1</b>	42	42.5	44.7	46.3	45.8	44	45.5
<b>2</b>	33.5	32.8	34.9	34.3	36.4	40.4	37.1
<b>3</b>	36.2	47.9	47.3	40.4	44.2	50.3	48.5
<b>4</b>	38.1	40.4	51.2	40.3	48.5	37.8	43.6
<b>5</b>	34.7	36.8	26	32.7	38.8	46.6	37.8
<b>6</b>	42.6	42.8	40	45.1	43	48.1	45.4
<b>Grupo Metadona Baixa</b>							
<b>Animal</b>	<b>PaCO<sub>2</sub> B</b>	<b>PaCO<sub>2</sub> 5</b>	<b>PaCO<sub>2</sub> 15</b>	<b>PaCO<sub>2</sub> 30</b>	<b>PaCO<sub>2</sub> 60</b>	<b>PaCO<sub>2</sub> 90</b>	<b>PaCO<sub>2</sub> 120</b>
<b>1</b>	32.6	39.7	40	38.9	41.8	38	38.8
<b>2</b>	32.5	35.3	35.5	33.7	34.1	34.9	35
<b>3</b>	36.3	34.6	34.1	10.3	41	40.1	40
<b>4</b>	33	38.6	42.5	46.5	38.2	42.9	42.3
<b>5</b>	42.5	44.2	47.8	55	47.8	46.3	43.3
<b>6</b>	37.3	42.4	43.4	46.5	45.6	41.7	42.8

**APÊNDICE 16.** Valores de bicarbonato no sangue arterial (mEq/L) em seis animais tratados com Morfina (1 mg/kg), Metadona dose alta (1 mg/kg) e Metadona dose baixa (0,5 mg/kg) administrados pela via Intravenosa.

<b>Grupo Morfina</b>							
<b>Animal</b>	<b>HCO<sub>3</sub> B</b>	<b>HCO<sub>3</sub> 5</b>	<b>HCO<sub>3</sub> 15</b>	<b>HCO<sub>3</sub> 30</b>	<b>HCO<sub>3</sub> 60</b>	<b>HCO<sub>3</sub> 90</b>	<b>HCO<sub>3</sub> 120</b>
<b>1</b>	20.6	16.6	19.8	21.9	21.9	23.9	26.8
<b>2</b>	18.2	17.5	17.8	17.6	18.3	18.3	19.6
<b>3</b>	23.8	20.8	23	24.3	26.3	27.8	27.1
<b>4</b>	24.6	22.2	27.2	28.9	25.5	25.9	26.7
<b>5</b>	24.3	24.9	26.5	24.7	27.2	28.2	29.4
<b>6</b>	25.4	25	20.4	22.4	21.9	22.2	21.3
<b>Grupo Metadona Alta</b>							
<b>Animal</b>	<b>HCO<sub>3</sub> B</b>	<b>HCO<sub>3</sub> 5</b>	<b>HCO<sub>3</sub> 15</b>	<b>HCO<sub>3</sub> 30</b>	<b>HCO<sub>3</sub> 60</b>	<b>HCO<sub>3</sub> 90</b>	<b>HCO<sub>3</sub> 120</b>
<b>1</b>	22	22.8	22.6	22.8	22.5	22.6	23
<b>2</b>	20	17.7	18.3	16.9	17.9	19.2	18.8
<b>3</b>	22.3	24.7	21.5	19.7	22	23.2	24.3
<b>4</b>	22.3	21	22.9	19.7	22.6	20.7	21.9
<b>5</b>	20.3	20.8	17.3	17.1	18.0	20.7	18.1
<b>6</b>	25.7	23.2	21.6	23.7	23.1	26	25.6
<b>Grupo Metadona Baixa</b>							
<b>Animal</b>	<b>HCO<sub>3</sub> B</b>	<b>HCO<sub>3</sub> 5</b>	<b>HCO<sub>3</sub> 15</b>	<b>HCO<sub>3</sub> 30</b>	<b>HCO<sub>3</sub> 60</b>	<b>HCO<sub>3</sub> 90</b>	<b>HCO<sub>3</sub> 120</b>
<b>1</b>	17.3	20.2	20.9	20.4	21.1	20.4	21.5
<b>2</b>	19.9	20.4	19.4	18.4	19	20.1	19.7
<b>3</b>	21.2	20.8	19.4	19.9	20	21	22.4
<b>4</b>	18	19.8	20.6	21.2	19.5	23	22.5
<b>5</b>	24.6	23.6	22.6	24.9	22.4	22.5	23.3
<b>6</b>	21.8	22.5	22.7	23.9	22.6	21.4	22.1



**APÊNDICE 17.** Valores de temperatura do sangue (graus Celsius) em seis animais tratados com Morfina (1 mg/kg), Metadona dose alta (1 mg/kg) e Metadona dose baixa (0,5 mg/kg) administrados pela via Intravenosa.

<b>Grupo Morfina</b>							
<b>Animal</b>	<b>Temp B</b>	<b>Temp 5</b>	<b>Temp 15</b>	<b>Temp 30</b>	<b>Temp 60</b>	<b>Temp 90</b>	<b>Temp 120</b>
<b>1</b>	38.7	38.1	37.75	37.4	37	36.75	36.75
<b>2</b>	37.9	37.65	37.5	37.35	37.15	37.15	37.05
<b>3</b>	38.1	37.65	37.4	36.85	36.25	35.95	35.95
<b>4</b>	38.95	38.38	37.95	37.6	37.2	36.9	36.85
<b>5</b>	38.05	37.8	37	37.3	37.95	36.75	36.75
<b>6</b>	38.7	38.7	37.9	37.7	37.3	36.8	36.65
<b>Grupo Metadona Alta</b>							
<b>Animal</b>	<b>Temp B</b>	<b>Temp 5</b>	<b>Temp 15</b>	<b>Temp 30</b>	<b>Temp 60</b>	<b>Temp 90</b>	<b>Temp 120</b>
<b>1</b>	38.35	37.65	37.25	36.7	36.1	35.85	36
<b>2</b>	37.8	37.7	37.55	37.4	37.05	36.85	36.75
<b>3</b>	37.95	37.75	37.6	37.3	36.8	36.4	36
<b>4</b>	38.1	37.95	37.8	37.35	37.1	36.75	36.65
<b>5</b>	38.3	37.9	37.75	37.5	37	36.6	36.5
<b>6</b>	38.2	37.9	37.8	37.7	37.5	37.2	37.2
<b>Grupo Metadona Baixa</b>							
<b>Animal</b>	<b>Temp B</b>	<b>Temp 5</b>	<b>Temp 15</b>	<b>Temp 30</b>	<b>Temp 60</b>	<b>Temp 90</b>	<b>Temp 120</b>
<b>1</b>	38.25	37.65	37.3	37.9	36.5	36.35	36.35
<b>2</b>	37.9	37.6	37.35	37.05	36.75	36.65	36.7
<b>3</b>	38	37.4	37.15	36.7	36.25	35.8	35.85
<b>4</b>	38.4	38.1	37.8	37.45	36.9	36.5	36.35
<b>5</b>	37.9	37.5	37.35	37.1	36.7	36.5	36.5
<b>6</b>	38	37.4	37	37.65	36.1	35.8	35.85

**APÊNDICE 19.** Valores de hematócrito (%) em seis animais tratados com Morfina (1 mg/kg), Metadona dose alta (1 mg/kg) e Metadona dose baixa (0,5 mg/kg) administrados pela via Intravenosa.

<b>Grupo Morfina</b>							
<b>Animal</b>	<b>HT B</b>	<b>HT 5</b>	<b>HT 15</b>	<b>HT 30</b>	<b>HT 60</b>	<b>HT 90</b>	<b>HT 120</b>
<b>1</b>	46	46	48	46	43	48	48
<b>2</b>	35	36	41	40	42	43	40
<b>3</b>	40	38	43	46	46	46	43
<b>4</b>	42	42	43	43	42	43	42
<b>5</b>	40	40	44	42	41	40	42
<b>6</b>	35	45	46	45	44	43	44
<b>Grupo Metadona Alta</b>							
<b>Animal</b>	<b>HT B</b>	<b>HT 5</b>	<b>HT 15</b>	<b>HT 30</b>	<b>HT 60</b>	<b>HT 90</b>	<b>HT 120</b>
<b>1</b>	43	48	50	50	51	49	48
<b>2</b>	34	43	47	44	44	43	43
<b>3</b>	39	51	54	52	51	51	47
<b>4</b>	40	44	50	52	51	48	43
<b>5</b>	39	40	51	51	52	45	45
<b>6</b>	39	50	50	50	48	45	45
<b>Grupo Metadona Baixa</b>							
<b>Animal</b>	<b>HT B</b>	<b>HT 5</b>	<b>HT 15</b>	<b>HT 30</b>	<b>HT 60</b>	<b>HT 90</b>	<b>HT 120</b>
<b>1</b>	43	39	46	47	48	49	45
<b>2</b>	38	38	43	46	48	46	46
<b>3</b>	35	47	37	52	51	47	45
<b>4</b>	43	44	45	46	46	47	44
<b>5</b>	42	40	53	55	53	52	47
<b>6</b>	44	45	47	48	50	49	49

**APÊNDICE 20.** Valores de ph no sangue arterial em seis animais tratados com Morfina (1 mg/kg), Metadona dose alta (1 mg/kg) e Metadona dose baixa (0,5 mg/kg) administrados pela via Intravenosa.

<b>Grupo Morfina</b>							
<b>Animal</b>	<b>pH B</b>	<b>pH 5</b>	<b>pH 15</b>	<b>pH 30</b>	<b>pH 60</b>	<b>pH 90</b>	<b>pH120</b>
<b>1</b>	7.352	7.341	7.308	7.302	7.32	7.344	7.371
<b>2</b>	7.371	7.348	7.339	7.325	7.303	7.297	7.319
<b>3</b>	7.415	7.45	7.405	7.401	7.36	7.372	7.394
<b>4</b>	7.422	7.403	7.373	7.366	7.354	7.376	7.358
<b>5</b>	7.382	7.388	7.367	7.374	7.356	7.365	7.387
<b>6</b>	7.36	7.42	7.362	7.307	7.309	7.317	7.329
<b>Grupo Metadona Alta</b>							
<b>Animal</b>	<b>pH B</b>	<b>pH 5</b>	<b>pH 15</b>	<b>pH 30</b>	<b>pH 60</b>	<b>pH 90</b>	<b>pH120</b>
<b>1</b>	7.343	7.35	7.322	7.31	7.305	7.323	7.317
<b>2</b>	7.396	7.353	7.341	7.31	7.31	7.295	7.322
<b>3</b>	7.411	7.335	7.277	7.308	7.314	7.278	7.313
<b>4</b>	7.389	7.338	7.272	7.311	7.286	7.357	7.318
<b>5</b>	7.390	7.376	7.444	7.343	7.284	7.267	7.295
<b>6</b>	7.404	7.355	7.354	7.342	7.351	7.352	7.37
<b>Grupo Metadona Baixa</b>							
<b>Animal</b>	<b>pH B</b>	<b>pH 5</b>	<b>pH 15</b>	<b>pH 30</b>	<b>pH 60</b>	<b>pH 90</b>	<b>pH120</b>
<b>1</b>	7.347	7.329	7.337	7.336	7.318	7.344	7.36
<b>2</b>	7.409	7.384	7.358	7.356	7.362	7.381	7.367
<b>3</b>	7.398	7.399	7.373	7.311	7.303	7.331	7.361
<b>4</b>	7.362	7.337	7.308	7.28	7.326	7.345	7.339
<b>5</b>	7.384	7.347	7.295	7.283	7.288	7.305	7.348
<b>6</b>	7.388	7.344	7.336	7.327	7.31	7.322	7.326

**APÊNDICE 21.** Score de sedação avaliados em seis animais tratados com Morfina (1 mg/kg), Metadona dose alta (1 mg/kg) e Metadona dose baixa (0,5 mg/kg) administrados pela via Intravenosa.

<b>Grupo Morfina</b>						
<b>Animal</b>	<b>Score B</b>	<b>Score 15</b>	<b>Score 30</b>	<b>Score 60</b>	<b>Score 90</b>	<b>Score 120</b>
1	0	7	9	8	8	4
2	0	10	9	9	6	4
3	0	4	3	1	1	0
4	0	4	6	6	3	2
5	0	15	15	13	10	7
6	0	10	10	12	8	10
<b>Grupo Metadona Alta</b>						
<b>Animal</b>	<b>Score B</b>	<b>Score 15</b>	<b>Score 30</b>	<b>Score 60</b>	<b>Score 90</b>	<b>Score 120</b>
1	0	9	6	5	4	2
2	0	7	5	5	3	2
3	0	10	7	5	4	2
4	0	10	13	12	4	3
5	0	15	15	11	4	4
6	0	12	14	13	9	9
<b>Grupo Metadona Baixa</b>						
<b>Animal</b>	<b>Score B</b>	<b>Score 15</b>	<b>Score 30</b>	<b>Score 60</b>	<b>Score 90</b>	<b>Score 120</b>
1	0	7	3	1	1	1
2	0	12	13	9	8	4
3	0	8	3	3	2	0
4	0	7	4	2	1	1
5	0	11	11	5	5	5
6	0	10	9	6	7	4