

NATACHE AROUCA GAROFALO

**ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS E NEUROENDÓCRINAS ASSOCIADAS AO
USO DA METADONA EM CÃES CONSCIENTES E ANESTESIADOS COM
ISOFLURANO**

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

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”,
Campus de Botucatu, para
obtenção do título de Mestre
em Anestesiologia

Botucatu – SP

2010

Nome do Autor: **NATACHE AROUCA GAROFALO**

Título: **ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS E NEUROENDÓCRINAS ASSOCIADAS
AO USO DA METADONA EM CÃES CONSCIENTES E ANESTESIADOS COM
ISOFLURANO**

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. Francisco José Teixeira Neto
Presidente e Orientador
Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária
FMVZ – UNESP – Botucatu

Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni
Membro
Departamento de Cirurgia
FMVZ – USP – São Paulo

Profa. Dra. Suzane Lilian Beier
Membro
Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária
CAV – UDESC - Lages

Data da Defesa: 25 de fevereiro de 2010

DEDICATÓRIA

*Aos meus pais Ema e Ismael, ao meu irmão
Ivan e a minha vó Maria que sempre fizeram o
possível e o impossível para que eu pudesse
chegar até aqui*

AGRADECIMENTOS

À minha família, mãe, pai, Ivan, Vó Maria e Katucha por todo o apoio e ajuda em todos os momentos da minha vida. Obrigada por serem o meu alicerce

Ao meu namorado Eutálio “Grandinho” por todo o amor e apoio durante a execução do projeto e a elaboração da dissertação. Obrigada por tornar a minha vida completa

Ao meu Orientador Francisco José Teixeira Neto, Chico, por todos os ensinamentos e amizade, desde a minha graduação, fazendo com que o meu interesse pela Anestesiologia estivesse sempre em crescimento. Obrigada por me aceitar como orientada e por sempre respeitar as minhas opiniões, incentivando meu pensamento científico

Aos meus amigos Carolzinha, Flávia “Lango”, Renata “Erlikia” e Wangles, pela ajuda em toda a parte experimental deste trabalho e pela amizade, sem vocês a realização deste projeto não seria possível

Às minhas amigas e residentes Larissa e Thaísa, que sempre me ajudaram e estiveram presentes, obrigada pela amizade

Às minhas amigas pós graduandas Sílvia, Lídia e Flavinha, obrigada pela ajuda, apoio e amizade

Aos professores Stelio e Antônio, pela amizade e pelos ensinamentos desde a época da minha graduação

Ao Laboratório de Neuroendocrinologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto pela realização das dosagens de concentração sérica de vasopressina

Ao Laboratório de Análises Clínicas do Instituto do Coração da Universidade de São Paulo pela realização das dosagens de concentração plasmática de catecolaminas

À FAPESP pelo apoio financeiro, através da bolsa de mestrado e do auxílio à pesquisa, que possibilitaram a execução completa deste trabalho

Ao professor José Eduardo, do departamento de Bioestatística, pela realização da análise estatística

Ao professor Alexandre Secorum Borges do departamento de Clínica Veterinária pela disponibilização do Laboratório de Biologia Molecular da FMVZ

À professora Regina Takahira por permitir a realização dos hemogramas, bioquímicos e dosagens de hemoglobina no Laboratório Clínico da FMVZ

A residente Nilciene de Clínica de Pequenos Animais, obrigada pela amizade e por toda a ajuda com os cães, sempre que precisei

Aos Professores e ao departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina da UNESP Botucatu, especialmente ao professor José Reinaldo Cerqueira Braz, por todo o suporte durante a execução deste projeto de mestrado

À Neli, secretária do departamento de Anestesiologia, por toda a ajuda durante estes dois anos de trabalho

Finalmente, mas não menos importante, aos cães Luci, Petróquio, Creuza, Tucaninho, Mussum e Zé, por sempre me receberam com os rabinhos abanando e por tornarem o meu dia sempre mais especial. Obrigada por iluminarem meu caminho

GAROFALO, N.A. **Alterações hemodinâmicas e neuroendócrinas associadas ao uso da metadona em cães conscientes e anestesiados com isoflurano.** Botucatu, 2010. 111 p. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Campus de Botucatu

RESUMO

Opióides podem causar alterações neuroendócrinas e hemodinâmicas importantes, que podem ser influenciadas pela co-administração de anestésicos gerais. Objetivou-se neste estudo comparar os efeitos hemodinâmicos e neuroendócrinos (concentrações sanguíneas de vasopressina e catecolaminas) em resposta a administração intravenosa de metadona em cães conscientes e anestesiados com isoflurano.

Seis cães saudáveis (28 ± 4 kg, média $\pm$ desvio padrão) foram submetidos a 3 procedimentos experimentais, com intervalo mínimo de 1 semana. No primeiro experimento, os parâmetros hemodinâmicos, hemogasometria arterial, concentrações circulantes de vasopressina, epinefrina e norepinefrina, foram avaliados antes (Basal) e durante 90 minutos após a administração da metadona (1 mg/kg, IV) em animais conscientes (grupo MET). Nos 2 procedimentos experimentais subsequentes, os efeitos da mesma dose de metadona foram avaliados nos mesmos momentos durante a anestesia com isoflurano. Em 1 dos experimentos, os animais anestesiados com isoflurano receberam solução placebo 5 minutos antes da administração do opióide (grupo MET/ISO), enquanto no outro experimento, o antagonista de vasopressina relcovaptan (0,1 mg/kg, IV) (grupo MET/ISO/ANTAG) foi empregado no mesmo momento, em cães anestesiados com isoflurano.

Quando administrada aos animais conscientes, a metadona causou reduções de 15-33% na frequência cardíaca (FC), enquanto o índice cardíaco (IC) diminuiu 22% apenas aos 90 minutos. Contrastando com a ausência de alterações respiratórias clinicamente importantes em animais conscientes, a metadona induziu apnéia ao ser administrada durante a anestesia, havendo necessidade de suporte ventilatório mecânico. Durante a anestesia com isoflurano, o opióide causou reduções de maior magnitude na FC [% de redução em relação aos valores basais: 51-58% (MET/ISO) e 50-53% (MET/ISO/ANTAG)] e no IC [% de redução em relação aos valores basais: 55-60% (MET/ISO) e 45-47% (MET/ISO/ANTAG)]. No entanto, durante a anestesia inalatória, a pressão arterial média não apresentou redução em relação aos valores basais devido à elevação no índice de resistência vascular sistêmica (IRVS) observada após a metadona (até 101% e 69% acima dos valores basais nos grupos MET/ISO e MET/ISO/ANTAG, respectivamente). A administração prévia do relcovaptan não inibiu completamente a elevação do IRVS observada após a administração da metadona em cães anestesiados. O opióide induziu elevação nas concentrações plasmáticas de catecolaminas apenas em cães conscientes, com valores máximos observados aos 15 minutos da administração da metadona (medianas de 1705 e 378 pg/mL para a epinefrina e norepinefrina, respectivamente). A concentração de vasopressina sérica aumentou significativamente durante 30 minutos após a metadona, tanto nos animais conscientes como nos anestesiados, com pico de elevação aos 5 minutos (medianas: 19, 37 e 36 pg/mL nos grupos MET, MET/ISO e MET/ISO/ANTAG, respectivamente).

Conclui-se que a administração da metadona durante a anestesia com isoflurano resulta em depressão cardiovascular maior que a observada em animais conscientes. Em animais conscientes, os efeitos hemodinâmicos da metadona são influenciados tanto pelo aumento da atividade simpática adrenal como pela elevação da concentração de vasopressina. Em cães anestesiados com isoflurano, o aumento da vasopressina aparenta ser o principal efeito neuro-hormonal associado à vasoconstrição (aumento do IRVS) induzida pela metadona.

Palavras-chave: cão, catecolaminas, hemodinâmica, metadona, vasopressina

GAROFALO, N.A. **Hemodynamic and neuroendocrine changes induced by methadone in conscious and in isoflurane anesthetized dogs.** Botucatu, 2010. 111 p. MSc Thesis - Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Campus de Botucatu.

ABSTRACT

Opioids may induce substantial hemodynamic and neuroendocrine changes. These effects may be modified by the co-administration of general anesthetics. This study aimed to compare the hemodynamic and the neurohormonal (blood concentrations of vasopressin and catecholamines) changes caused by the intravenous administration of methadone in conscious and isoflurane anesthetized dogs.

Six healthy dogs (28 ± 4 kg, mean $\pm$ standard deviation) were subjected to 3 experimental procedures, with 1-week washout intervals. In the first set of experiments, the hemodynamic parameters, arterial blood gases, and circulating concentrations of vasopressin, epinephrine, and norepinephrine, were evaluated before (Baseline) and for 90 minutes after methadone injection (1 mg/kg, IV) in conscious dogs (MET group). In the following 2 sets of experiments, the effects of the same dose of methadone were assessed at the same time points during isoflurane anesthesia. Isoflurane anesthetized animals received a placebo injection prior to methadone injection in one of the experiments (MET/ISO group), while in the other set of experiments performed under isoflurane anesthesia, the vasopressin antagonist relcovaptan (0.1 mg/kg, IV) was administered 5 minutes prior to opioid injection (MET/ISO/ANTAG group).

When administered in conscious animals, methadone caused 15-33% reductions in heart rate (HR), while the cardiac index (CI) was reduced by 22% only at 90 minutes. While methadone did not induce clinically relevant respiratory effects in conscious animals, this opioid induced apnea when administered during anesthesia and mechanical ventilatory support was necessary. During isoflurane anesthesia, methadone caused greater decreases in HR [% decreases from baseline: 51-58% (MET/ISO) and 50-53% (MET/ISO/ANTAG)] and in CI [% decreases from baseline: 55-60% (MET/ISO) and 45-47% (MET/ISO/ANTAG)]. However, during anesthesia, mean arterial pressure values were not decreased from baseline because of increases in systemic vascular resistance index (SVRI) recorded after methadone (up to 101% and 69% above baseline in the MET/ISO and MET/ISO/ANTAG groups, respectively). Prior administration of relcovaptan did not cause a complete inhibition of the increases in SVRI recorded after methadone in anesthetized dogs. Plasma catecholamines concentrations were increased only in conscious dogs, with maximum values recorded 15 minutes after methadone [median values at 15 minutes: 1705 pg/mL (epinephrine) and 378 pg/mL (norepinephrine)]. Vasopressin concentrations were significantly increased during 30 minutes after methadone both in conscious and anesthetized animals, with peak vasopressin concentrations recorded 5 minutes after opioid injection (median values: 19, 37, e 36 pg/mL at 5 minutes in the MET, MET/ISO, and MET/ISO/ANTAG groups, respectively).

When compared to the response observed in conscious animals, methadone caused greater cardiovascular depression in isoflurane anesthetized dogs. In conscious animals, the hemodynamic effects of methadone may be influenced by the increase in adrenal sympathetic activity and by increases in circulating vasopressin concentrations. In isoflurane anesthetized dogs, the increase in vasopressin concentrations appears to be the main neurohormonal effect that is associated with the vasoconstriction induced by methadone.

Key words: catecholamines, dog, hemodynamic, methadone, vasopressin

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1:** Representação esquemática do protocolo experimental nos grupos MET (A), MET/ISO e MET/ISO/ANTAG (B). 34
- Figura 2:** Variação dos valores médios ($\pm$ desvio padrão) de frequência cardíaca (FC), índice cardíaco (IC), índice sistólico (IS) e índice de resistência vascular sistêmica (IRVS) em resposta a administração de 1 mg/kg/IV de metadona (momento T_0) em 6 cães conscientes (grupo MET) ou anestesiados com isoflurano (grupos MET/ISO e MET/ISO/ANTAG). 46
- Figura 3:** Variação dos valores médios ($\pm$ desvio padrão) de pressão venosa central (PVC), pressão média da artéria pulmonar (PMAP), pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) e índice de resistência vascular pulmonar (IRVP) em resposta a administração de 1 mg/kg/IV de metadona (momento T_0) em 6 cães conscientes (grupo MET) ou anestesiados com isoflurano (grupos MET/ISO e MET/ISO/ANTAG). 49
- Figura 4:** Variação dos valores médios ($\pm$ desvio padrão) de pressão arterial média (PAM), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), hemoglobina (Hb), conteúdo arterial de oxigênio (CaO_2) e índice de transporte de oxigênio (IDO_2) em resposta a administração de 1 mg/kg/IV de metadona (momento T_0) em 6 cães conscientes (grupo MET) ou anestesiados com isoflurano (grupos MET/ISO e MET/ISO/ANTAG). 51
- Figura 5:** Variação das concentrações sanguíneas de vasopressina, norepinefrina e epinefrina (medianas e interquartis) em resposta a administração de 1 mg/kg/IV de metadona (momento 0) em 6 cães conscientes (grupo MET) ou anestesiados com isoflurano (grupos MET/ISO e MET/ISO/ANTAG). 54

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1:** Variação dos valores médios ($\pm$ desvio padrão) de frequência cardíaca (FC), índice cardíaco (IC), índice sistólico (IS) e índice de resistência vascular sistêmica (IRVS) em resposta a administração de 1 mg/kg/IV de metadona (momento T_0) em 6 cães conscientes (grupo MET) ou anestesiados com isoflurano (grupos MET/ISO e MET/ISO/ANTAG)..... 45
- Tabela 2:** Variação dos valores médios ($\pm$ desvio padrão) de pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e pressão arterial média (PAM) em resposta a administração de 1 mg/kg/IV de metadona (momento T_0) em 6 cães conscientes (grupo MET) ou anestesiados com isoflurano (grupos MET/ISO e MET/ISO/ANTAG)..... 47
- Tabela 3:** Variação dos valores médios ($\pm$ desvio padrão) de pressão venosa central (PVC), pressão média da artéria pulmonar (PMAP), pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) e índice de resistência vascular pulmonar (IRVP) em resposta a administração de 1 mg/kg/IV de metadona (momento T_0) em 6 cães conscientes (grupo MET) ou anestesiados com isoflurano (grupos MET/ISO e MET/ISO/ANTAG)..... 48
- Tabela 4:** Variação dos valores médios ($\pm$ desvio padrão) de hemoglobina (Hb), hematócrito (Ht), conteúdo arterial de oxigênio (CaO_2) e índice de transporte de oxigênio (IDO_2) em resposta a administração de 1 mg/kg/IV de metadona (momento T_0) em 6 cães conscientes (grupo MET) ou anestesiados com isoflurano (grupos MET/ISO e MET/ISO/ANTAG)..... 50
- Tabela 5:** Variação dos valores médios ($\pm$ desvio padrão) de pH, pressão arterial de gás carbônico (PaCO_2), pressão arterial de oxigênio (PaO_2), saturação arterial de oxigênio (SaO_2), bicarbonato (HCO_3^-) e temperatura ($^{\circ}\text{C}$) em resposta a administração de 1 mg/kg/IV de metadona (momento T_0) em 6 cães conscientes (grupo MET) ou anestesiados com isoflurano (grupos MET/ISO e MET/ISO/ANTAG). 52
- Tabela 6:** Medianas e interquartis da concentração plasmática de vasopressina, norepinefrina e epinefrina em resposta a administração de 1 mg/kg/IV de metadona (momento T_0) em 6 cães conscientes (grupo MET) ou anestesiados com isoflurano (grupos MET/ISO e MET/ISO/ANTAG)..... 53
- Tabela 7:** Incidência de alterações comportamentais e fisiológicas observadas em 6 cães conscientes tratados com 1mg/kg/IV de metadona (MET). 54

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

LISTA DE TABELAS

1. INTRODUÇÃO	12
2. REVISÃO DE LITERATURA	14
3. OBJETIVOS	28
4. MATERIAIS E MÉTODOS	29
4.1. Animais	29
4.2. Preparação dos animais e variáveis cardiorrespiratórias	29
4.3. Delineamento experimental	32
4.4. Amostras e Dosagens	34
4.5. Avaliação Comportamental	35
4.6. Análise Estatística	36
5. RESULTADOS	37
5.1. Variáveis hemodinâmicas	37
5.2. Variáveis respiratórias, hemogasométricas e temperatura	40
5.3. Concentrações de vasopressina, norepinefrina e epinefrina	42
5.4. Avaliação Comportamental	43
6. DISCUSSÃO	55
7. CONCLUSÕES	66
BIBLIOGRAFIA	67
APÊNDICE I: Valores individuais das variáveis estudadas	77
APÊNDICE II: Resultados do estudo preliminar para determinação da dose do antagonista de receptores V_1 relcovaptan	105

1. INTRODUÇÃO

Opióides são empregados na medicina veterinária como parte de técnicas anestésicas balanceadas devido aos seus efeitos analgésicos e sedativos. A metadona é um opióide sintético que possui ação agonista através da ligação à receptores μ , cuja ação analgésica também é atribuída a ação antagonista de receptores N-metil-D-aspartato e a inibição da recaptação de monoaminas no sistema nervoso central (SNC) (Davis & Walsh, 2001; Santiago-Palma *et al.*, 2001; Brown *et al.*, 2004; Inturrisi, 2005). Este fármaco possui grande potencial para utilização em medicina veterinária, visto que no homem verifica-se efeito analgésico prolongado, minimizando a necessidade de terapia analgésica suplementar no período peri-operatório (Gourlay *et al.*, 1982).

Embora a potência analgésica da metadona seja semelhante a da morfina, a depressão cardiovascular causada pela metadona parece ser de maior intensidade que a da morfina quando estes fármacos são empregados em doses similares. Em estudo prévio, Maiante *et al.* (2009) observaram que doses elevadas de morfina administradas pela via intravenosa (1 mg/kg) em cães conscientes não causaram alterações hemodinâmicas substanciais, porém a administração intravenosa de metadona (0,5 e 1 mg/kg) resultou em diminuição dose-dependente do índice cardíaco (IC) e da frequência cardíaca (FC). Os efeitos cronotópicos negativos da metadona foram associados ao aumento do índice de resistência vascular sistêmica (IRVS); porém os mecanismos envolvidos nestas alterações hemodinâmicas não foram claramente estabelecidos (Maiante *et al.* 2009).

Além das alterações nos níveis de vasopressina, alterações nos níveis de catecolaminas e histamina podem contribuir para algumas das alterações hemodinâmicas induzidas pela metadona e outros opióides (Hellebrekers *et al.*, 1987; Hellebrekers *et al.*, 1989; Mildh *et al.*, 2000, Bowdle *et al.*, 2004). Hellebrekers *et al.* (1987; 1989) observaram aumento significativo na concentração plasmática de vasopressina após a administração de metadona na dose de 1 mg/kg pela via intravenosa em cães conscientes. A elevação da concentração plasmática de vasopressina coincidiu com o aumento da pressão arterial e diminuição da frequência cardíaca (Hellebrekers *et al.*, 1989). A

liberação de vasopressina aparenta ser a principal causa da elevação do IRVS observada por Maiante *et al.* (2009), visto que este hormônio apresenta efeito vasoconstritor potente através da atuação em receptores V_1 na musculatura lisa vascular (Holmes *et al.*, 2003; Lemmens-Gruber & Kamyar, 2006).

Os efeitos hemodinâmicos e neuroendócrinos dos opióides também podem ser influenciados pela co-administração de outros fármacos. Clinicamente, observa-se que a administração intravenosa de opióides a animais sob anestesia geral resulta em maior depressão cardiovascular e respiratória que a observada quando estes fármacos são administrados a animais conscientes. Em cães conscientes, opióides agonistas μ como o fentanil (10 $\mu\text{g/kg}$, IM) e agonistas κ como o butorfanol, podem causar alterações neuroendócrinas sugestivas de resposta ao estresse, caracterizadas por elevação das concentrações plasmáticas de epinefrina, cortisol e glicose (Ambrisko *et al.*, 2005). A morfina, quando administrada em doses elevadas (30 mg, dose total) em cães conscientes pode causar elevação das concentrações plasmáticas de catecolaminas, resposta que contrasta com a sua administração em cães anestesiados com pentobarbital e submetidos a laparotomia, onde o opióide bloqueia a elevação das catecolaminas associada ao trauma cirúrgico (Taborsky *et al.*, 1981).

Não existem estudos na literatura consultada documentando a correlação entre uma eventual elevação na concentração sanguínea de vasopressina com a ação vasoconstritora de uma dose elevada de metadona (1,0 mg/kg). A elevação da pós-carga (aumento da IRVS) decorrente de uma possível liberação de vasopressina por este opióide é de fundamental relevância clínica, uma vez que estes efeitos podem ser indesejáveis em indivíduos apresentando reserva cardíaca reduzida (ex: pacientes com insuficiência cardíaca) (Lawson & Johnson, 2001). Outro fator de risco, potencialmente associado a administração de doses elevadas de opióides, seria a ocorrência de efeitos psicomiméticos (reações excitatórias/disforia) (Pascoe, 2000), os quais poderiam estar associados a aumento dos níveis circulantes de catecolaminas endógenas, efeito que também pode contribuir para a morbidade em pacientes com doença cardíaca. Portanto, no presente estudo, objetivou-se avaliar os efeitos de uma dose elevada de metadona (1,0 mg/kg) sobre as concentrações circulantes de vasopressina e de catecolaminas (epinefrina e norepinefrina), verificando a

possível associação entre as alterações neuroendócrinas e os efeitos hemodinâmicos deste opióide.

Além disso, não existem estudos demonstrando a influência da anestesia inalatória e do antagonista de receptores V_1 relcovaptan sobre os efeitos neuroendócrinos e hemodinâmicos induzidos pela administração intravenosa da metadona em cães. Objetivou-se portanto avaliar se os efeitos neuroendócrinos e hemodinâmicos da metadona seriam modificados pela co-administração do anestésico inalatório isoflurano. Objetivou-se também caracterizar a importância da ação vasoconstritora da vasopressina sobre os efeitos hemodinâmicos da metadona (aumento do IRVS) através da administração do antagonista de receptores V_1 relcovaptan durante a anestesia geral com isoflurano.

2. REVISÃO DE LITERATURA

Metadona

A metadona é um opióide sintético agonista total de receptores μ que apresenta propriedades farmacológicas semelhantes à morfina (Fainsinger *et al.*, 1993; Reisine & Pasternak, 1996; Hellebrekers, 2002; Brown *et al.*, 2004; Coda, 2009). Devido à presença de um carbono assimétrico, se apresenta em 2 enantiômeros (forma racêmica), d-metadona e l-metadona, sendo a atividade analgésica exercida principalmente pelo isômero levógiro (Fainsinger *et al.*, 1993; Inturrisi, 2005). A ação analgésica da metadona, além de ser mediada através da estimulação de receptores μ , pode ser mediada também através de mecanismos não opióide no SNC, devido a sua ação antagonista pré-sináptica sobre receptores NMDA e a inibição da recaptação de monoaminas (Davis & Walsh, 2001; Santiago-Palma *et al.*, 2001; Brown *et al.*, 2004; Inturrisi, 2005).

No homem, a metadona produz analgesia prolongada com efeitos sedativos menos intensos que a morfina (Davis & Walsh, 2001), sendo utilizada principalmente no tratamento da dor crônica e neuropática e no tratamento da síndrome de abstinência aos opióides (Reisine & Pasternak, 1996; Santiago-Palma *et al.*, 2001; Brown *et al.*, 2004; Coda, 2009). Embora a administração de

metadona também seja eficaz no controle da dor aguda pós-operatória, produzindo analgesia prolongada nestes casos (Gourlay *et al.*, 1984; Gourlay *et al.*, 1986; Chui & Gin, 1992), seu uso pode estar associado a uma maior incidência de náusea e vômito em comparação a morfina no período inicial da recuperação anestésica em humanos (Chui & Gin, 1992).

A metadona é uma alternativa aos opióides clássicos, como a morfina, no tratamento da dor crônica (ex: câncer), sendo seu uso favorecido em pacientes que apresentam efeitos adversos aos opióides convencionais (sedação excessiva, náusea/vômito, alucinações/delírio) (Davis & Walsh, 2001). A metadona também representa uma opção terapêutica quando ocorre analgesia inadequada ou tolerância ao tratamento com opióides como a morfina (Lawlor *et al.*, 1998; Brown *et al.*, 2004). Seu emprego no tratamento da dor crônica no homem é facilitado pois pode ser utilizada pela via oral devido a sua excelente biodisponibilidade por esta via (Gourlay *et al.*, 1986; Inturrisi, 2002). Em humanos, a metadona possui rápido início de ação (Coda, 2009), em torno de 10-20 minutos após administração parenteral (Reisine & Pasternak, 1996) e potência analgésica equivalente à da morfina, porém apresenta maior duração de ação (Gourlay *et al.*, 1986; Chui & Gin, 1992). Em humanos, a concentração mínima efetiva (CME) no sangue é de 57,9 ng/mL (Gourlay *et al.*, 1984) e a titulação da metadona pela via intravenosa eleva a concentração plasmática de forma mais segura até que a CME seja obtida, produzindo, assim, os efeitos analgésicos desejados e minimizando os efeitos adversos (Gourlay *et al.*, 1984).

A metadona possui grande variação individual na farmacocinética e potencial de interação com outros fármacos (Fainsinger *et al.*, 1993; Davis & Walsh, 2001). A meia-vida plasmática é de 24 horas, em média, e a duração de analgesia se encontra em torno de 4-8 horas (Inturrisi, 2002), podendo chegar a 27 horas em humanos (Gourlay *et al.*, 1982). Possui como características uma rápida fase de distribuição e meia-vida de eliminação altamente variável e prolongada em humanos (média $\pm$ desvio padrão: 35 $\pm$ 22 horas) (Gourlay *et al.*, 1982). Sugere-se que o seu longo período analgésico esteja relacionado à lenta fase de eliminação (Gourlay *et al.*, 1982; Gourlay *et al.*, 1986). A analgesia pós-operatória prolongada na maioria dos pacientes humanos é comprovada pelo fato de que apenas uma pequena porcentagem (39%) de indivíduos tratados com

dose única deste opióide (20 mg, dose total) necessitaram de analgesia suplementar (Gourlay *et al.*, 1982).

Chui & Gin (1992), comparando os efeitos analgésicos da metadona e da morfina em pacientes submetidos a cirurgias abdominais, observaram 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. Em um estudo comparativo com a morfina, a metadona promoveu analgesia pós-operatória prolongada, uma vez que o tempo até a administração da primeira dose analgésica suplementar foi significativamente superior em pessoas tratadas com metadona ($20,7 \pm 20,2$ horas) do que em indivíduos tratados com morfina ($6,3 \pm 3,0$ horas) (Gourlay *et al.*, 1986). Apesar da metadona resultar em ação analgésica mais prolongada que doses similares de morfina quando estes fármacos são empregados pela via sistêmica, os efeitos analgésicos da metadona parecem ser inferiores aos da morfina quando este fármaco é administrado pela via espinhal (intratecal). No homem, Jacobson *et al.* (1989) demonstraram que a administração intratecal de morfina (0,5 e 1,0 mg, dose total) produziu analgesia prolongada e efetiva enquanto a administração de metadona (1 mg, dose total) pela mesma via não produziu o mesmo nível de analgesia (Jacobson *et al.*, 1989).

A metadona apresenta elevada porcentagem de ligação à proteínas plasmáticas e é amplamente distribuída para os tecidos (Fainsinger *et al.*, 1993; Reisine & Pasternak, 1996; Brown, *et al.*, 2004). Estas características, associadas ao uso prolongado, doses repetidas e a meia-vida prolongada em relação ao período analgésico, podem levar a efeitos cumulativos e adversos (Inturrisi, 2002; Brown *et al.*, 2004). No homem observa-se efeitos adversos semelhantes aos observados com outros opióides agonistas μ totais, como náusea, vômito, prurido, miose, antidiurese e depressão respiratória (Norris & Don, 1976; Gourlay *et al.*, 1982; Gourlay *et al.*, 1986; Chui & Gin, 1992; Fainsinger *et al.*, 1993; Davis & Walsh, 2001; Coda, 2009). Constipação pode ocorrer durante o tratamento prolongado com a metadona (Yuan *et al.*, 1998), porém com frequência menor que a observada com a morfina (Davis & Walsh, 2001).

Apesar da farmacologia da metadona ser amplamente estudada no homem, existem poucos estudos sobre seus efeitos em pequenos animais. Diferentemente do homem, em cães a metadona é rapidamente eliminada, apresentando meia-vida de eliminação entre 1,53-1,75 horas (KuKanich *et al.*, 2005; KuKanich & Borum, 2008). Ao contrário do homem, o uso da metadona pela via oral em cães não é recomendado em função da sua baixa biodisponibilidade quando administrada por esta via (KuKanich *et al.*, 2005). Em um estudo recente, a metadona, na dose de 0,4 mg/kg, apresentou meia-vida de eliminação de $3,9 \pm 1$ h após administração intravenosa e de $10,7 \pm 4,3$ h após administração subcutânea (SC), com a via SC apresentando grande variação individual na concentração plasmática obtida (Ingvast-Larsson *et al.*, 2010). A concentração plasmática obtida aos 10 minutos (primeira amostra) após a administração intravenosa da metadona foi de $82,1 \pm 9,2$ ng/mL decaindo a partir deste momento e a concentração máxima após a administração SC foi de $23,9 \pm 14,4$ ng/mL. A administração intravenosa apresentou clearance plasmático de $27,9 \pm 7,6$ L/min/kg e volume de distribuição de $9,2 \pm 3,3$ L/kg (Ingvast-Larsson *et al.*, 2010), sendo semelhante à valores observados anteriormente (KuKanich *et al.*, 2005; KuKanich & Borum, 2008).

No homem a metadona é metabolizada primariamente pela isoenzima 3A do complexo citocromo P450 (CYP3A) nos hepatócitos e enterócitos, porém outras isoenzimas também contribuem com o metabolismo deste opióide (Foster *et al.*, 1999). O principal metabólito no homem é inativo, sendo denominado 2-etil-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolínio (EDDP) (Foster *et al.*, 1999). A via metabólica ainda não está definida em cães e, diferentemente do homem, o EDDP não é o principal metabólito da metadona na espécie canina (KuKanich & Borum, 2008). KuKanich *et al.* (2005) demonstraram que a inibição da isoenzima CYP3A e glicoproteínas p não afetou a absorção da metadona pela via oral em cães, suportando a hipótese de que a isoenzima CYP3A4 não deve ser a principal responsável pelo metabolismo da metadona em cães.

Embora em seres humanos a metadona induza sedação de menor intensidade que a morfina (Davis & Walsh, 2001), tal diferença entre os efeitos sedativos destes opióides não vem sendo caracterizada em cães (Maiante *et al.*, 2009). A administração isolada da metadona (0,5 mg/kg, IM) em cães induz

sedação discreta com elevada incidência de taquipnéia (Monteiro *et al.*, 2008). A sedação induzida pela metadona nesta espécie é potencializada quando esta é associada com a acepromazina, sendo que a intensidade da sedação obtida pela associação acepromazina (0,05 mg/kg) e metadona (0,5 mg/kg) em cães é maior que a obtida pela associação de acepromazina com doses equipotentes de morfina (0,5 mg/kg) (Monteiro *et al.*, 2009).

A metadona pode aumentar a incidência de alterações comportamentais quando administrada a cães saudáveis sem dor, de forma similar ao observado com outros opióides agonista μ como a morfina (Pascoe, 2000). Quando administrada nas doses de 0,5 e 1 mg/kg, IV a metadona induziu reação disfórica (caracterizada por opistótono e movimentos repetidos da cabeça) em 1 animal de um total de 6 cães (Maiante *et al.*, 2009). Outros efeitos comportamentais associados a metadona, como vocalização e choro, também vêm sendo reportados (Maiante *et al.*, 2009; Ingvast-Larsson *et al.*, 2010). Apesar da metadona poder induzir reações psicomiméticas, estas também podem ser associadas ao uso de outros opióides agonistas μ totais (Pascoe, 2000). Uma vantagem da metadona, em relação a outros opióides como a morfina e a hidromorfona em cães, parece ser o fato de que primeira não induz emese (Valverde *et al.*, 2004; KuKanich & Borum, 2008; Monteiro *et al.*, 2008; Maiante *et al.*, 2009).

Apesar do seu potencial uso como analgésico peri-operatório em pacientes veterinários, existem poucos estudos avaliando a analgesia da metadona em animais. A pré-medicação com metadona (0,5 mg/kg, IM) em gatas submetidas a ovariohisterectomia, promoveu analgesia pós-operatória que persistiu por 1,5 h até 6,5 h, sendo que seu emprego neste estudo não foi associado a episódios de vômito, excitação ou depressão respiratória significativa (Dobromylskyj, 1993). Quando os efeitos analgésicos da administração de metadona racêmica, l-metadona e do dextromoramide foram comparados em gatos, observou-se que tanto a metadona racêmica (0,6 mg/kg) quanto a l-metadona (0,3 mg/kg) foram eficientes em promover analgesia pós-operatória sem, no entanto, promover alterações comportamentais indesejáveis ou efeitos cardiorespiratórios adversos (Bley *et al.*, 2004). Em felinos, a metadona (0,2 mg/kg, SC) elevou os limiares nociceptivos térmico e pressórico por 1-3 h e 45-60

minutos (min), respectivamente, sendo considerada uma alternativa promissora a morfina nesta espécie (Steagall *et al.*, 2006). Em cães, a administração de metadona pela via peridural na dose de 0,3 mg/kg, quando comparada à administração de doses similares deste fármaco pela via intravenosa, reduziu significativamente o requerimento de isoflurano para manutenção da anestesia em cães submetidos a cirurgias de membros posteriores (Leibetseder *et al.*, 2006). A via peridural, no entanto, não resultou em melhor controle da dor pós-operatória que a via intravenosa (Leibetseder *et al.*, 2006).

Em cães anestesiados com pentobarbital sódico, a administração intravenosa de doses cumulativas crescentes de metadona (0,3; 0,5; 1,0; 1,5; 2,0 mg/kg; totalizando 5,3 mg/kg) causou alterações hemodinâmicas pouco substanciais (Stanley *et al.*, 1980). Houve diminuição da FC e do débito cardíaco (DC) de até 18% e 23%, respectivamente, a partir da dose de 0,5 mg/kg e aumento da resistência vascular sistêmica (RVS) e pulmonar (RVP) a partir da dose de 0,5 e 1,5 mg/kg, respectivamente (Stanley *et al.*, 1980). Segundo o autor, o pré-tratamento com atropina minimizou os efeitos observados nos cães, impedindo a queda da FC e do DC, bem como o aumento na RVS e RVP (Stanley *et al.*, 1980). Quando administrada a cães conscientes, no entanto, a metadona pode induzir alterações cardiovasculares significativas. Em estudo recente, Maiente *et al.* (2009) observou que a metadona, nas doses 0,5 e 1 mg/kg, elevou os valores médios de IRVS em 57% e 165%, respectivamente. Ao mesmo tempo, a dose mais elevada de metadona causou aumento máximo de 35% na pressão arterial, além de diminuição da FC e do IC de até 46% e 52%, respectivamente (Maiente *et al.* 2009). Corroborando com os achados de Hellebrekers *et al.* (1989), observou-se no estudo de Maiente *et al.* (2009) que a metadona causou aumento do hematócrito, podendo este efeito estar relacionado a liberação de vasopressina e/ou catecolaminas.

Vasopressina

A vasopressina (AVP) é um hormônio peptídeo endógeno sintetizado pelos neurônios magnocelulares (Holmes *et al.*, 2003) nos núcleos supraóptico e

paraventricular do hipotálamo, armazenado e secretado pela pituitária posterior (neurohipófise) (Sladen; 2000; Schwartz *et al.*, 2009).

A vasopressina apresenta meia-vida plasmática em torno de 10-35 minutos em humanos (Barlow, 2002), devido a sua rápida metabolização hepática e renal (Costello-Boerrigter *et al.*, 2009). Em cães, a meia-vida gira em torno de 2-5 minutos (van Vonderen *et al.*, 2004).

Atualmente três subtipos de receptores para vasopressina são reconhecidos e aceitos: V_1 (V_{1a}), V_2 e V_3 (V_{1b}) (Holmes *et al.*, 2003; Streefkerk & Van Zwieten, 2006), podendo este hormônio atuar também em receptores purinérgicos P_2 e de ocitocina OT (Holmes *et al.*, 2003). Como os receptores V_3 apresentam perfil farmacológico distinto dos receptores V_1 e V_2 , a nomenclatura anterior V_{1b} foi abandonada (Streefkerk & Van Zwieten, 2006) sendo os receptores referidos mais corretamente como V_1 , V_2 e V_3 . Os receptores V_1 são encontrados principalmente na musculatura lisa vascular, cardiomiócitos, hepatócitos e plaquetas, mediando vasoconstrição, proliferação das células da musculatura lisa vascular, metabolismo do glicogênio, agregação plaquetária, hipertensão, vasoespasma coronariano, crescimento hipertrófico das células do miocárdio e inotropismo positivo (Holmes *et al.*, 2003; Lemmens-Gruber & Kamyar, 2006). Os receptores V_2 são encontrados nos ductos coletores renais e regulam a atividade antidiurética, enquanto os receptores V_3 localizados na pituitária, ilhotas de Langerhans, medula adrenal e ductos coletores renais, mediam a secreção de adrenocorticotrofina, glucagon e proliferação celular (Holmes *et al.*, 2003; Lemmens-Gruber & Kamyar, 2006). A exposição a vasopressina pode dessensibilizar os receptores possivelmente devido ao sequestro dos mesmos para o interior das células (Holmes *et al.*, 2003).

Os principais efeitos exercidos pela vasopressina são (Barlow, 2002; Corley, 2004; Holmes *et al.*, 2003; Streefkerk & Van Zwieten, 2006):

1) vasoconstrição sistêmica (efeito vasopressor) mediado por receptores V_1 na musculatura lisa vascular;

2) efeito antidiurético mediado por receptores V_2 através da modulação da permeabilidade à água nos ductos coletores renais, regulando o volume e a osmolaridade da urina;

3) liberação de hormônio adrenocorticotrópico e glucagon mediada através de receptores V_3 na glandula pituitária e ilhotas de Langerhans, respectivamente.

O aumento da tonicidade (osmolaridade) do plasma é o estímulo mais potente para a secreção de vasopressina pela neurohipófise, enquanto a diminuição do volume circulante (hipovolemia) é um estímulo menos potente (Barlow, 2002; Decaux *et al.*, 2008). A vasopressina exerce papel importante na estabilização da pressão arterial e da perfusão tecidual na fase inicial do choque (Corley, 2004), visto que o choque pode aumentar a concentração de vasopressina de 20 a 200 vezes, causando vasoconstrição intensa (Holmes *et al.*, 2003). Porém, estados de choque avançados e prolongados podem estar associados a valores reduzidos de vasopressina plasmática devido a depleção das reservas deste peptídeo endógeno na neurohipófise, o que contribui para quadros de hipotensão refratária (Holmes *et al.*, 2003). A vasopressina atua restaurando o tônus vascular através de diversos mecanismos: 1) ativação de receptores V_1 vasculares; 2) modulação (fechamento) de canais de potássio ATP-sensíveis; 3) inibição dos efeitos intracelulares (aumento do GMPc) do óxido nítrico; e, 4) potencialização de agentes adrenérgicos e outros vasoconstritores (Holmes *et al.*, 2004).

Apesar do principal efeito da vasopressina ser a vasoconstrição, ela pode induzir a ocorrência de vasodilatação em alguns leitos vasculares e o mecanismo envolvido seria a ativação de receptores de ocitocina endoteliais, que ativam isoformas endoteliais de óxido nítrico sintetase (Holmes *et al.*, 2004). Porém, isso depende do leito vascular em questão, além da densidade dos receptores, o modelo estudado, a dose de vasopressina e o tempo de exposição ao hormônio (Holmes *et al.*, 2004). No endotélio do leito vascular da artéria pulmonar a vasopressina induz a síntese de óxido nítrico, através da ação agonista em receptores V_1 , o que pode explicar a diminuição da RVP observada durante a infusão de AVP (Evora *et al.* 1993). Porém, estudos *in vivo* demonstram que a RVP não é afetada por concentrações plasmáticas de vasopressina variando entre 10 a 500 pg/mL (Wallace *et al.*, 1989)

Quanto ao tônus vascular coronariano, a vasopressina causa primariamente vasoconstrição coronariana (Maturi *et al.*, 1991; Fernandez *et al.*,

1998) mediada por receptores V_1 , porém, existem relatos de efeito vasodilatador em estudos *in vitro* (Holmes *et al.*, 2004). Em cães conscientes, a infusão de vasopressina resultando em concentrações plasmáticas de 14,7 pg/mL, produziu depressão de índices de função ventricular esquerda em cães, a qual foi prevenida pela administração de um antagonista de receptores V_1 (Cheng *et al.*, 1993). Porém, o efeito da vasopressina sobre o fluxo coronariano e o inotropismo é controverso e dose-dependente, havendo um efeito inotrópico positivo em concentrações baixas de vasopressina, enquanto concentrações elevadas estão associadas a vasoconstrição coronariana e inotropismo negativo (Holmes *et al.*, 2004). Walker *et al.* (1998) demonstraram que a ação vasoconstritora coronariana da vasopressina é dose-dependente, aumentando progressivamente nas concentrações de preparações *in vitro* de 10 a 500 pg/ml. Porém, na maioria das concentrações *in vitro*, a vasopressina induziu inotropismo positivo, com exceção das concentrações de 400 e 500 pg/ml, que resultaram em diminuição da contratilidade miocárdica (Walker *et al.*, 1998).

Em cães normais a pressão arterial praticamente não é alterada em resposta a liberação de vasopressina ou a sua infusão (Tipayamontri *et al.*, 1987; Montani *et al.*, 1980; Cowley Jr. *et al.*, 1974). Isso ocorre, pois nestes animais os baroreflexos estão intactos, possibilitando que ocorra queda na FC e no DC, mantendo a pressão estável em resposta ao aumento da resistência vascular periférica. Enquanto isso, em cães submetidos à denervação, a perda dos baroreflexos impede este reflexo de bradicardia e consequente à queda do DC não ocorre, potencializando o aumento da pressão arterial (Robinson, 1986; Cowley Jr. *et al.*, 1974; Montani *et al.*, 1980). Outro mecanismo possivelmente envolvido é a alteração do limite para resposta dos baroreflexos frente a alterações de pressão arterial (Cowley Jr. *et al.*, 1984; Luk *et al.*, 1993).

A administração de opióides também pode causar liberação de vasopressina (Ishikawa & Schrier, 1982; Hellebrekers *et al.*, 1989; Bayley *et al.*, 2000), embora o mecanismo deste fenômeno não esteja esclarecido. Em cães conscientes, a administração de 1 mg/kg, IV de metadona causou aumento de 40 vezes nos valores médios de vasopressina (de $2,5 \pm 0,4$ pg/mL para $102,8 \pm 18,8$ pg/mL após 15 minutos da administração do opióide). Coincidentemente ao aumento na concentração plasmática de vasopressina, a metadona induziu

aumento significativo na pressão arterial e diminuição da FC (Hellebrekers *et al.*, 1989). A administração prévia de naloxona (0,1 mg/kg, IV) preveniu tanto as elevações nos níveis circulantes de vasopressina quanto a elevação da pressão arterial, porém não preveniu redução da FC induzida pela administração de metadona (Hellebrekers *et al.*, 1989).

Doses de metadona abaixo de 0,5 mg/kg, IV aparentemente não causam alterações importantes nas concentrações plasmáticas de vasopressina (Hellebrekers *et al.*, 1989). Em um estudo recente a administração de metadona (0,4 mg/kg, IV) foi associada a liberação de vasopressina e cortisol em cães (Ingvast-Larsson *et al.*, 2010). As concentrações de vasopressina observadas neste estudo, embora significativamente maiores que o tratamento controle (Ingvast-Larsson *et al.*, 2010), permaneceram dentro da variação fisiológica esperada para a espécie canina (1-6 pmol/L) (van Vonderen *et al.*, 2004).

Vaptans

Os vaptans são antagonistas não peptídeos de receptores para vasopressina com ação seletiva ou não para receptores V_1 e V_2 , ativos tanto pela via intravenosa como pela via oral (Lemmens-Gruber & Kamyar, 2006; Streefkerk & van Zwieten, 2006).

Os receptores de vasopressina são encontrados em vários tecidos do organismo e estão relacionados a diferentes funções. Portanto, os vaptans vem sendo objeto de estudo, visto que a vasopressina e seus receptores estão envolvidos em uma série de patologias. (Lemmens-Gruber & Kamyar, 2006; Streefkerk & van Zwieten, 2006). Estes compostos tem o potencial de emprego no tratamento de doenças cardiovasculares e renais devido a participação direta da vasopressina nestes estados patológicos (Lemmens-Gruber & Kamyar, 2006; Decaux *et al.*, 2008; Streefkerk & van Zwieten, 2006).

Apesar da vasopressina apresentar papéis fisiológicos distintos, os 3 subtipos de receptores de vasopressina possuem uma grande similaridade na sequência de aminoácidos e interagem de forma semelhante com o seu agonista natural (Decaux *et al.*, 2008). Porém, a interação com antagonistas específicos depende de resíduos subtipo-específicos no sítio de ligação do receptor, o que

por si só constitui um desafio ao desenvolvimento de antagonistas não peptídeos específicos (Lemmens-Gruber & Kamyar, 2006; Decaux *et al.*, 2008). Além disso, a interação do antagonista com os resíduos de aminoácidos é espécie-específica, visto que poucos resíduos na sequência de aminoácidos dos receptores de vasopressina de ratos e humanos controlam a seletividade entre espécies (Lemmens-Gruber & Kamyar, 2006). Esta particularidade, relacionada ao sítio de ligação dos receptores de vasopressina, dependendo da espécie estudada, pode resultar em diferentes respostas aos antagonistas.

Os antagonistas peptídeos de receptores de vasopressina começaram a ser desenvolvidos no início da década de 60, porém seu uso foi associado a vários fatores limitantes, tais como custo, impossibilidade de uso pela via oral, perda do efeito antagonista, eficácia limitada e início de efeito agonista durante a administração crônica (Lemmens-Gruber & Kamyar, 2006; Decaux *et al.*, 2008). Os antagonistas não peptídeos, no entanto, são agentes promissores, uma vez que são ativos por via oral e não apresentam efeitos indesejáveis (Lemmens-Gruber & Kamyar, 2006; Decaux *et al.*, 2008; Streefkerk & van Zwieten, 2006).

Devido a sua eficácia, os vaptans podem ser utilizados para investigar o papel da vasopressina em várias patologias (Serradeil-Le Gal *et al.*, 1993). A vasopressina, via receptores V_1 , induz vasoconstrição, agregação plaquetária e vasoespasma coronariano. Portanto, o bloqueio deste subtipo de receptor pode ser benéfico para o tratamento da insuficiência cardíaca, doença de Raynaud (doença caracterizada por redução do fluxo sanguíneo nas extremidades em humanos), infarto do miocárdio, diabetes *insipidus*, vasoespasma cerebral, dismenorréia e parto prematuro (Serradeil-Le Gal *et al.*, 1993; Serradeil-Le Gal *et al.*, 1994; Lemmens-Gruber & Kamyar, 2006). Os receptores V_2 atuam na regulação da homeostase da água, estando a vasopressina envolvida em uma série de doenças cardiovasculares e relacionadas a retenção de água, incluindo insuficiência cardíaca, hiponatremia, doenças renais, síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético, cirrose e hipertensão ocular (Lemmens-Gruber & Kamyar, 2006). Portanto, o uso de antagonistas de receptores V_2 pode contribuir com o tratamento dessas enfermidades (Lemmens-Gruber & Kamyar, 2006). Os antagonistas de receptores V_2 são também chamados de aquaréticos, pois eles induzem diurese altamente hipotônica, sem afetar a excreção de

eletrólitos (Dcaux *et al.*, 2008), aumentando a concentração de sódio no organismo (Costello-Boerrigter *et al.*, 2009; Dcaux *et al.*, 2008). Estudos sugerem potencial uso clínico para os antagonistas de receptores V_3 , uma vez que estes receptores no sistema nervoso central estão envolvidos na modulação de processos emocionais e distúrbios psiquiátricos (Lemmens-Gruber & Kamyar, 2006).

O único vaptan liberado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para uso clínico nos EUA é o antagonista não seletivo de receptores V_1 e V_2 conivaptan, o qual pode ser empregado para o tratamento de desequilíbrios no sódio e água, como hipertensão associada a retenção de volume (Lemmens-Gruber & Kamyar, 2006; Dcaux *et al.*, 2008; Costello-Boerrigter *et al.*, 2009). Atualmente, a única indicação aceita para a utilização de antagonistas de vasopressina é o tratamento da hiponatremia euvolêmica e hipervolêmica (Dcaux *et al.*, 2008). No entanto, devido a ampla distribuição dos receptores de vasopressina por todo o organismo, os efeitos colaterais não podem ser descartados. Portanto, a eficácia clínica a longo prazo e seus benefícios, devem ser avaliados mais detalhadamente (Lemmens-Gruber & Kamyar, 2006; Dcaux *et al.*, 2008; Costello-Boerrigter *et al.*, 2009).

Relcovaptan

O relcovaptan (SR 49059) é considerado o mais potente e seletivo antagonista de receptores V_1 sintético descrito até o momento e se apresenta ativo quando administrado pela via oral (Serradeil-Le Gal *et al.*, 1993; Serradeil-Le Gal *et al.*, 1994). Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstram que o relcovaptan se liga de forma dose-dependente aos receptores V_1 do fígado de ratos, plaquetas, adrenais e miométrio humanos (Serradeil-Le Gal *et al.*, 1993). A especificidade para receptores V_1 é comprovada pela fraca afinidade do relcovaptan para receptores V_2 , V_3 e de ocitocina humanos (Serradeil-Le Gal *et al.*, 1993). A contração *in vitro* induzida pela vasopressina em artérias caudais isoladas de ratos foi inibida pelo relcovaptan (Serradeil-Le Gal *et al.*, 1993). Porém, em aortas de coelhos, este antagonista não modificou a resposta de contração induzida por aumento na concentração de potássio, angiotensina II e norepinefrina, indicando que o relcovaptan não interage com canais de cálcio voltagem-dependentes,

receptores para angiotensina II e receptores α_1 adrenérgicos (Serradeil-Le Gal *et al.*, 1993). Em ratos conscientes, a inibição máxima da ação hipertensora da vasopressina ocorreu aos 15 minutos após a administração do relcovaptan, com 58, 81, 87 e 87% de inibição do efeito hipertensivo máximo ao se empregarem as doses intravenosas de 0,01, 0,1, 0,3 e 1 mg/kg, respectivamente (Serradeil-Le Gal *et al.*, 1993). A duração da ação anti-hipertensiva do relcovaptan foi de 30 minutos com 0,01 mg/kg e de 4 horas com 1 mg/kg (Serradeil-Le Gal *et al.*, 1993).

O relcovaptan apresentou certa eficiência no tratamento da doença de Raynaud, dismenorréia e parto prematuro em humanos (Lemmens-Gruber & Kamyar, 2006; Decaux *et al.*, 2008), porém até o momento não existem resultados comprovando sua eficácia no tratamento de pacientes hipertensos (Decaux *et al.*, 2008). Em pacientes humanos hipertensos o relcovaptan causou apenas vasodilatação transitória, não estando associado à redução sustentada da pressão arterial, porém reduziu significativamente a agregação plaquetária (Thibonnier *et al.*, 1999).

Anestesia inalatória

A anestesia inalatória é amplamente utilizada, pois apresenta vantagens como a administração e eliminação através da via pulmonar (metabolismo, excreção e redistribuição mínimos), rápida indução e recuperação. Os anestésicos inalatórios proporcionam fácil ajuste e controle do plano anestésico através de ajustes na concentração expirada do agente volátil, a qual correspondente a concentração efetiva no sítio de ação (SNC) (Steffey & Mama, 2007; Ebert & Schmid, 2009).

As principais desvantagens dos agentes halogenados são a depressão cardiovascular dose-dependente e a estreita relação entre a dose efetiva e a dose letal. Os mecanismos envolvidos nestas alterações incluem a depressão direta do miocárdio e a diminuição da atividade simpato-adrenal (Steffey & Mama, 2007). Porém, estes efeitos podem ser facilmente contornados através da monitoração contínua da função cardiopulmonar e titulação da dose administrada através do efeito clínico obtido (Steffey & Howland, 1977; Mutoh *et al.*, 1997; Steffey & Mama, 2007; Ebert & Schmid, 2009).

Todos os anestésicos inalatórios causam depressão cardiovascular dose-dependente, caracterizada por redução da pressão arterial, sendo a magnitude dependente da dose do agente utilizado (Steffey & Howland, 1977, Bernard et al., 1990; Pagel et al., 1991; Mutoh et al., 1997; Pagel et al., 2000; Steffey & Mama, 2007; Ebert & Schmid, 2009). Em cães, a redução da pressão arterial está relacionada principalmente a redução da resistência vascular sistêmica durante a administração do isoflurano e sevoflurano, enquanto com o halotano a redução é principalmente devida a redução do volume sistólico (VS), e, conseqüentemente, do DC (Steffey & Howland, 1977, Bernard et al., 1990; Pagel et al., 1991; Mutoh et al., 1997; Pagel et al., 2000; Steffey & Mama, 2007; Ebert & Schmid, 2009). Dentre os anestésicos mais utilizados na prática clínica (isoflurano, sevoflurano, halotano e desflurano) o halotano causa a maior redução do DC, sendo que o isoflurano, o sevoflurano e o desflurano tendem a preservar os valores deste parâmetro em concentrações clínicas e plano superficial à moderado de anestesia (Steffey & Howland, 1977; Mutoh et al., 1997; Pagel et al., 2000; Steffey & Mama, 2007). O DC é mantido com o isoflurano uma vez que a tendência de redução no DC é balanceada com o aumento da FC (Steffey & Howland, 1977; Ebert & Schmid, 2009). A redução do DC com o emprego do halotano deve-se principalmente a redução do VS, como resultado da depressão da contratilidade do miocárdio (Pagel et al., 2000; Steffey & Mama, 2007).

A ação vasodilatadora pulmonar dos agentes inalatórios, incluindo o halotano, isoflurano, enflurano e sevoflurano, é mínima em pulmões normais. A discreta redução na RVP *in vivo* induzida pelos agentes inalatórios é contrabalanceada pela redução do DC (Farber et al., 2000). Geralmente, o efeito global na pressão da artéria pulmonar (PAP) é mínimo ou ausente, enquanto ocorre uma pequena redução no fluxo sanguíneo pulmonar (Farber et al., 2000). Os anestésicos gerais inalatórios também induzem depressão respiratória dose-dependente, sendo que a diminuição da ventilação alveolar é mais intensa com o isoflurano e outros agentes (sevoflurano e desflurano) do que a diminuição da ventilação alveolar observada com o halotano (Steffey & Howland, 1977; Farber et al., 2000; Ebert & Schmid, 2009). Com o aumento da concentração administrada, a pressão parcial de gás carbônico (PaCO₂) aumenta, porém em cães, essa alteração é devida primariamente a diminuição da frequência respiratória e do volume minuto (Steffey & Howland, 1977).

3. OBJETIVOS

3.1. Comparar os efeitos hemodinâmicos em resposta à administração intravenosa de metadona em cães conscientes e anestesiados com isoflurano.

3.2. Comparar os efeitos neuroendócrinos (concentrações circulantes de vasopressina e catecolaminas) em resposta a administração intravenosa de metadona em cães conscientes e anestesiados com isoflurano.

3.3. Correlacionar os efeitos hemodinâmicos com as modificações nas concentrações sanguíneas de vasopressina e catecolaminas, em resposta à administração intravenosa de metadona em cães conscientes e anestesiados com isoflurano.

3.4. Verificar se a vasopressina é a principal responsável pela vasconstrição observada após o emprego da metadona, através da administração prévia do antagonista de receptores V_1 relcovaptan em cães anestesiados com isoflurano.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Animais

Foram empregados seis cães adultos saudáveis, com peso médio de $28,0 \pm 3,8$ quilos (kg), procedentes do canil do Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária, da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia UNESP, Campus de Botucatu, mantidos de acordo com os princípios éticos do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEAS). O procedimento experimental foi aprovado pela Câmara de Ética em Experimentação Animal (CEEA) da referida instituição, sob o protocolo número 08/2008-CEEA.

A seleção dos animais foi baseada em exames clínico e laboratoriais com os mesmos apresentando resultados dentro da normalidade (hemograma completo, hemogasometria arterial, uréia, creatinina, fosfatase alcalina, alanina amino transferase, eletrocardiograma e raio X de tórax).

4.2. Preparação dos animais e variáveis cardiorrespiratórias

Todos os animais foram submetidos a jejum alimentar de 12 horas e mantidos com água *ad libitum*. A indução anestésica foi realizada com isoflurano¹, diluído em 100% de oxigênio (O₂), administrado através de máscara facial acoplada a um circuito com reinalação parcial de gases. O controle do vaporizador² foi ajustado para administrar a concentração de 5 volume %, com fluxo de O₂ de 300 mL/kg/min, até que a intubação orotraqueal fosse possível. A sonda traqueal foi acoplada ao aparelho de anestesia através de um circuito anestésico com reinalação parcial de gases³ com absorvedor de gás carbônico utilizando-se um fluxo de O₂ de 50-100 mL/kg/min. O vaporizador foi então ajustado de forma a manter um plano anestésico moderado, de acordo com o julgamento clínico, para possibilitar a preparação dos animais.

Os animais permaneceram sob ventilação controlada, sendo a mesma ajustada para que a concentração expirada de CO₂ (ETCO₂) permanecesse dentro dos limites fisiológicos (35-45 mmHg). Os valores de ETCO₂ foram mensurados

¹ Isoforine® – Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda, Itapira, São Paulo, Brasil.

² Inter VPZ ISO - Intermed Ltda, São Paulo, SP, Brasil.

³ Aparelho de Anestesia Inter Línea C - Intermed Ltda, São Paulo, SP, Brasil

através de analisador de gases⁴. Para a análise dos valores de ETCO_2 e da fração expirada de isoflurano (ET_{ISO}) o analisador de gases foi calibrado previamente ao início de cada experimento com amostra de gases padrão⁵. Os animais foram posicionados em decúbito lateral, sobre colchão térmico⁶ e sob insuflador⁷ de ar aquecido para manutenção da temperatura corpórea entre 37,5-38,5°C durante a instrumentação.

Após tricotomia e anti-sepsia da região do antebraço foi realizada cateterização da veia cefálica direita com um cateter 20G⁸ para manutenção do acesso venoso e administração dos fármacos. Após tricotomia prévia, foram fixados eletrodos adesivos nas regiões das articulações úmero-rádio-ulnares e das articulações fêmuro-tíbio-patelares, nos quatro membros, para registro do eletrocardiograma, utilizando a 2ª derivação de Einthoven. Os eletrodos foram conectados ao monitor multiparamétrico⁹ para mensuração da FC e avaliação do ritmo cardíaco.

Foi inserido um segundo cateter 20 G na artéria metatarsiana, através de punção percutânea, o qual foi posteriormente acoplado a um transdutor de pressão¹⁰ preenchido com solução salina (NaCl 0,9%) heparinizada (4 UI/mL) e conectado ao monitor multiparamétrico para mensuração das pressões sistólica, média e diastólica (PAS, PAM, PAD).

Na região cervical ventral, foi introduzido de forma asséptica um cateter introdutor 8,0 F¹¹ na veia jugular empregando-se a técnica de Seldinger, alternando-se entre as jugulares direita e esquerda entre os tratamentos subsequentes. Um cateter de termodiluição 7,5F¹², previamente preenchido com solução salina heparinizada, foi conectado ao transdutor de pressão e introduzido na veia jugular, através do cateter introdutor, até que sua extremidade distal fosse posicionada em um tronco da artéria pulmonar. O correto posicionamento do cateter foi verificado através da observação das ondas de pressão características na tela do monitor multiparamétrico.

⁴ Gas Analyser Module G-AO - Datex Engstrom, Helsinki, Finland.

⁵ QuickCal Calibration Gas - Datex Engstrom, Helsinki, Finland.

⁶ Colchão Termoelétrico Estek® – Ortovet, São Paulo, SP, Brasil.

⁷ Patient Warming System – WarmTouch® - Mallinkrodt, Pleasanton, CA, USA.

⁸ BD Insyte® - Becton Dickinson Ind. Cirúrgicas Ltda, Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil

⁹ Datex-Engstrom AS/3 Anaesthesia monitor - Datex Engstrom, Helsinki, Finland

¹⁰ TruWave Disposable Pressure Transducer - Edwards Lifesciences LLC, Irvine, CA, U.S.A.

¹¹ Percutaneous Sheath Introducer Set 8F - Arrow International Inc. PA, USA

¹² Swan-Ganz Catheter 7.5F (131HF7) - Edwards Lifesciences LLC, Irvine, CA, U.S.A.

Os lúmens proximal e distal do cateter de termodiluição foram empregados para a monitoração contínua da pressão venosa central [PVC (mmHg)] e da pressão média da artéria pulmonar [PMAP (mmHg)], respectivamente. Mensurações intermitentes da pressão de oclusão da artéria pulmonar [POAP (mmHg)] foram obtidas nos intervalos pré-determinados de coleta de dados ao se insuflar temporariamente o balonete presente na extremidade distal do cateter de termodiluição com 0,8 mL de ar. O lúmen proximal (PVC) também foi empregado para administração de 10 mL de solução de glicose 5% resfriada (temperatura de 0-4°C) na veia cava durante as mensurações do DC pelo método de termodiluição. A variação de temperatura do sangue (ΔT) decorrente do bolus de solução resfriada foi detectada na artéria pulmonar pelo termistor localizado na extremidade do cateter de termodiluição. A curva integralizando ΔT *versus* tempo foi empregada pelo monitor multiparamétrico para o cálculo do DC através da fórmula de Stewart-Hamilton (Ganz & Swan, 1972). O mesmo termistor da extremidade distal do cateter de termodiluição, situado na artéria pulmonar, foi utilizado para monitoração da temperatura corpórea durante o período de observação e coleta de dados.

Antes da obtenção das mensurações hemodinâmicas, o valor de referência de zero mmHg foi ajustado após os transdutores serem nivelados na altura da base do coração. Nos animais conscientes (tratamento MET) todas as variáveis hemodinâmicas foram obtidas com os animais posicionados em decúbito lateral ou esternal, enquanto nos animais anestesiados (tratamentos MET/ISO e MET/ISO/ANTAG) todas as mensurações foram obtidas em decúbito lateral.

Com base nas variáveis cardiovasculares, amostras de sangue para hemogasometria e dosagem de hemoglobina (Hb), foram calculadas as seguintes variáveis:

- Superfície corpórea (Sup C) = peso (gramas)^{2/3} x 10,1 x 10⁻⁴, em m²
- Índice cardíaco (IC) = DC x Sup C⁻¹, em L/min/m²;
- Índice sistólico (IS) = (IC x 1000) x FC⁻¹, em mL/bat/m²;
- Índice de resistência vascular sistêmica (IRVS) = [(PAM – PVC) x 79,9] x IC⁻¹, em dinas x seg/cm⁵/m²;
- Índice de resistência vascular pulmonar (IRVP) = [(PMAP – POAP) x 79,9] x IC⁻¹, em dinas x seg/cm⁵/m²;

- Conteúdo arterial de oxigênio (CaO_2) = $(\text{Hb} \times 1,34 \times \text{SaO}_2) + (\text{PaO}_2 \times 0,0031)$, em mL/dL;
- Índice de transporte de oxigênio (IDO_2) = $\text{CaO}_2 \times \text{IC} \times 10^{-1}$, em dL/min/m².

Os valores de frequência respiratória (f) [movimentos por minuto(mpm)] foram obtidos através da observação visual do tórax durante o período de 1 minuto nos animais mantidos conscientes e através do monitor multiparamétrico nos animais dos grupos anestesiados. Os animais foram mantidos em ventilação espontânea no tratamento MET. Nos tratamentos MET/ISO e MET/ISO/ANTAG os animais foram mantidos em ventilação espontânea durante a coleta dos parâmetros basais. Após a administração da metadona, caso fosse observada apnéia durante 1 minuto, a ventilação controlada era instituída, sendo a f e a pressão de pico ajustadas de forma a manter os valores de PaCO_2 dentro do limite fisiológico (35 a 45 mmHg). Foi utilizada mistura de ar e oxigênio para a ventilação dos animais, sendo a fração inspirada de oxigênio (FiO_2) mantida em 40%.

4.3. Delineamento experimental

Todos os animais foram submetidos a 3 procedimentos experimentais, com intervalo mínimo de uma semana entre si. No primeiro experimento os efeitos hemodinâmicos e neuroendócrinos resultantes da administração de metadona¹³ (1,0 mg/kg, IV) foram avaliados em animais conscientes (MET) (Figura 1 A).

Na segunda fase, os mesmos animais foram submetidos a 2 procedimentos experimentais adicionais para determinação dos efeitos hemodinâmicos e neuroendócrinos da metadona (1,0 mg/kg, IV) durante a anestesia com isoflurano, administrado na concentração equivalente a 1 CAM individual. Em um dos experimentos da segunda fase, o antagonista de vasopressina relcovaptan¹⁴ (0,1 mg/kg, IV) foi administrado previamente a metadona (MET/ISO/ANTAG) enquanto no outro experimento administrou-se placebo (MET/ISO) (Figura 1 B). A administração do relcovaptan ou placebo em cada um dos experimentos foi determinada de forma aleatória.

No grupo MET, após o posicionamento do cateter de termodiluição e do cateter da artéria metatarsiana, ambos foram preenchidos com solução salina

¹³ Mytedon ®- Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda, Itapira, São Paulo, Brasil.

¹⁴ SR 49059 - Tocris Cookson Inc. - Ellisville, Missouri, U.S.A.

heparinizada, temporariamente ocluídos e protegidos com bandagens, até que os animais despertassem da anestesia. Estes cateteres foram novamente conectados aos respectivos transdutores de pressão para mensuração dos parâmetros basais, os quais foram obtidos após um período mínimo de 60 minutos da interrupção da administração do isoflurano para que não houvesse efeito residual do agente volátil no momento da coleta dos parâmetros cardiorrespiratórios basais.

Nos grupos MET/ISO e MET/ISO/ANTAG os cateteres não foram desconectados dos transdutores após o término da preparação, sendo a anestesia com isoflurano mantida durante todo o procedimento experimental, sendo os animais mantidos em decúbito lateral. Após a conclusão da colocação dos cateteres, os valores de ET_{ISO} foram ajustados para resultarem em concentrações expiradas equivalentes a 1 concentração alveolar mínima (CAM) individual durante todo o experimento, com base em estudo preliminar onde a CAM individual de cada animal foi determinada. Nestes tratamentos, o intervalo entre o fim do período de instrumentação e o início da coleta dos parâmetros basais foi de 40 minutos.

Após a mensuração dos parâmetros cardiorrespiratórios basais (Basal), foi administrado placebo (tratamentos MET e MET/ISO) ou o antagonista de vasopressina (tratamento MET/ISO/ANTAG), segundo o grupo experimental, sendo coletados novamente os parâmetros hemodinâmicos 5 minutos após a respectiva administração (Basal 5). A metadona foi administrada pela via intravenosa imediatamente após o tempo Basal 5. Os parâmetros foram novamente coletados após 5 (T_5), 15 (T_{15}), 30 (T_{30}), 60 (T_{60}) e 90 (T_{90}) minutos da administração da metadona em todos os tratamentos. Nos momentos acima mencionados também foram coletadas amostras sanguíneas para hemogasometria e determinação da concentração de hemoglobina, vasopressina e catecolaminas.

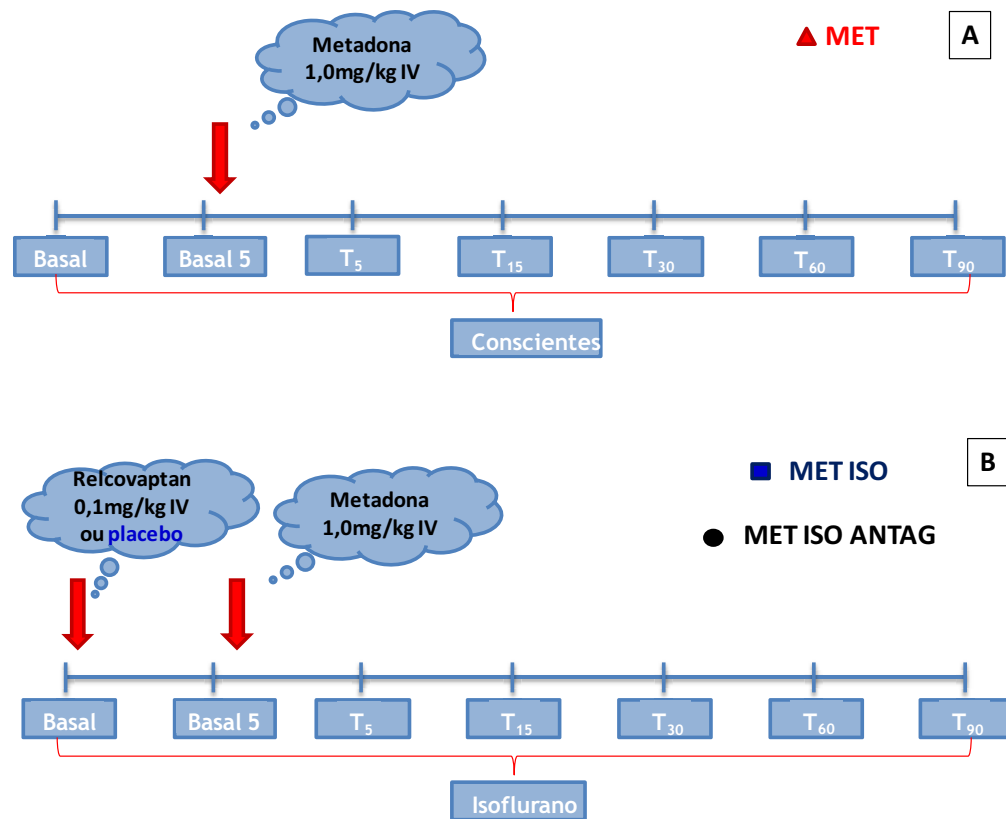


Figura 1: Representação esquemática do protocolo experimental nos grupos MET (A), MET/ISO e MET/ISO/ANTAG (B).

4.4. Amostras e Dosagens

Amostras de 1 mL de sangue arterial foram coletadas em seringas heparinizadas e imediatamente submetidas à análise hemogasométrica¹⁵ para determinação dos valores de pH, pressão parcial de CO₂ e O₂ arterial (PaCO₂ e PaO₂) bicarbonato (HCO₃⁻ act) e saturação arterial de oxigênio da hemoglobina (SaO₂). Os valores hemogasométricos foram corrigidos com base na temperatura do sangue na artéria pulmonar. Amostras de 0,5 mL de sangue arterial foram coletadas para mensuração da concentração de Hb¹⁶ e hematócrito (Ht) em tubos contendo EDTA¹⁷ e armazenadas sob refrigeração até sua análise, realizada em até 12 horas após sua coleta.

Amostras de 10 mL de sangue arterial foram coletadas em seringas refrigeradas para determinação dos níveis séricos de vasopressina e acondicionadas em tubos refrigerados contendo ativador de coágulo¹⁸. Amostras de 3 mL de sangue

¹⁵ RapidLab PH/Blood Gas Analyser Model 348 – Bayer MA, USA.

¹⁶ Hemoglobinômetro SB 190 - Celm , Barueri, SP, Brasil.

¹⁷ Microtainer Brand Tube with K₂ EDTA 0,5mL - BD Vacutainer Systems, Franklin Lakes, NJ, U.S.A.

¹⁸ Clot Activator BD Vacutainer 10mL – BD Diagnostics, São Paulo, SP, Brasil

arterial foram coletadas em seringas refrigeradas para determinação da concentração plasmática de catecolaminas e acondicionadas em tubos refrigerados contendo glutathione/EGTA.

Imediatamente após a coleta, as amostras sanguíneas para determinação de vasopressina e catecolaminas foram centrifugadas¹⁹ com 3000 rotações por minuto a 4°C, durante 15 minutos. Após a separação do soro ou plasma, alíquotas de 1 mL foram acondicionadas na forma de duplicata em *ependorffs*. As amostras foram congeladas²⁰ imediatamente após sua separação, a temperatura de -70°C, sendo mantidas congeladas até o momento de seu processamento.

As dosagens foram realizadas por laboratórios especializados, sendo as amostras de vasopressina enviadas para o Laboratório de Neuroendocrinologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e as amostras de catecolaminas para o Laboratório de Análises Clínicas do Instituto do Coração da Universidade de São Paulo. A concentração sérica de vasopressina foi determinada através do método de radioimunoensaio específico (Elias et al., 1997) após extração prévia do soro utilizando-se acetona e éter de petróleo. Essa técnica permite taxas de recuperação superiores a 89%. A sensibilidade do método varia de 0,15 a 0,6 pg/mL e os coeficientes de variação intra-ensaio e inter-ensaio são de 7,7% e 11,9%, respectivamente (Giusti-Paiva et al., 2007).

A concentração plasmática de catecolaminas foi determinada através do método de cromatografia líquida de alta pressão com detector eletroquímico após extração prévia do plasma utilizando-se óxido de alumínio (alumina) e separação por fase reversa. A sensibilidade do método é de 12,5 pg/mL tanto para a epinefrina quanto para a norepinefrina. Os coeficientes de variação intra-ensaio e inter-ensaio para epinefrina são de 4,8% e 5,5%, respectivamente, e de 4,2% e 3,7% para norepinefrina, respectivamente (Davies & Molyneux, 1982; Bouloux et al., 1985).

4.5. Avaliação Comportamental

O comportamento dos animais foi avaliado durante todo o período de observação nos cães conscientes. Nos grupos de cães anestesiados a avaliação

¹⁹ Refrigerated Centrifuge 2-16PK Sigma Laborzentrifugen GmbH Osterode am Harz, Germany

²⁰ Ultra-Low Temperature freezer MDF-U33V SanyoElectric Co., Ltd. Osaka, Japan

comportamental foi realizada após o término da anestesia inalatória. Os animais conscientes foram monitorados para identificação de alterações comportamentais e fisiológicas que pudessem indicar a ocorrência de disforia após a administração do opióide. Disforia foi caracterizada por alteração do comportamento normal do animal, agitação, vocalização, choro, movimentos repetidos de cabeça e olhar fixo. A ocorrência de alterações de outros sinais fisiológicos, como taquipnéia excessiva, salivação e defecação também verificada. No caso dos animais anestesiados, também foi considerada a ocorrência de recuperação prolongada ao final da anestesia inalatória, além das referidas alterações comportamentais e fisiológicas citadas anteriormente. Foi considerada recuperação prolongada quando a extubação espontânea não ocorreu em até 30 minutos após o final da anestesia inalatória.

Caso fosse observada ocorrência de disforia/euforia ou recuperação prolongada nos animais após o término do período de observação e coleta de dados, butorfanol na dose de 0,1 mg/kg IV seria administrado com o intuito de reverter os efeitos comportamentais da metadona. Caso fosse necessário, doses subsequentes poderiam ser administradas até a completa reversão dos sinais de disforia/euforia ou recuperação prolongada.

4.6. Análise Estatística

A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa SAS versão 9.1.3. Para análise dos efeitos dos tratamentos (MET, MET/ISO e MET/ISO/ANTAG) sobre as variáveis paramétricas (variáveis hemodinâmicas, hemogasométricas, e concentrações de vasopressina e catecolaminas) foi empregado um delineamento em medidas repetidas no tempo analisadas através do PROC MIXED. As comparações múltiplas entre tratamentos foram realizadas pelo teste de Tukey-Kramer pela opção PDIFF. A comparação do efeito do tratamento em relação ao tempo basal foi realizada pelo teste de Dunnett pela opção DIFF. As variáveis paramétricas são apresentadas como média $\pm$ desvio padrão, com exceção das variáveis de concentração sanguínea de vasopressina e catecolaminas que são apresentadas como medianas e interquartis. A todos os testes estatísticos foi aplicado o nível de significância de 5% de probabilidade ($p < 0,05$).

5. RESULTADOS

5.1. Variáveis hemodinâmicas

No momento basal, os parâmetros de IC, IS, e PAS apresentaram redução significativa nos grupos de cães anestesiados (MET/ISO e MET/ISO/ANTAG) em comparação ao grupo de cães conscientes (MET). Tanto a PAM como o IDO_2 apresentaram valores basais significativamente menores no grupo MET/ISO/ANTAG em relação ao grupo MET. Não houve diferença estatística entre os tratamentos no tempo basal para os demais parâmetros hemodinâmicos.

Dois cães apresentaram arritmias após a administração da metadona durante a anestesia inalatória (MET/ISO e MET/ISO/ANTAG). Um dos cães apresentou bloqueios atrio-ventriculares (BAV) de segundo grau, enquanto o outro cão apresentou parada sinusal, batimentos de escape ventricular, ritmo de escape ventricular e bigeminismo. A bradicardia, caracterizada como valores de FC menores que 60 bat/min, foi observada durante pelo menos em um dos momentos, em 1 cão do grupo MET, 6 cães do grupo MET/ISO e 5 cães do grupo MET/ISO/ANTAG.

Em todos os tratamentos, houve redução significativa da FC em relação aos respectivos valores basais, com exceção de T_{15} no grupo MET (Tabela 1 e Figura 2). A redução nos valores médios de FC variou de 15 a 33 %, com redução máxima aos 90 minutos após a administração da metadona no grupo MET. A redução média da FC nos grupos MET/ISO e MET/ISO/ANTAG foi de 51 a 58% e 50 a 53%, com redução máxima aos 5 e 15 minutos, respectivamente (Tabela 1 e Figura 2). Durante os 90 minutos subsequentes a administração da metadona, ambos os grupos de cães anestesiados (MET/ISO e MET/ISO/ANTAG) apresentaram redução da FC significativamente maior em relação aos cães conscientes (MET), com exceção de T_{60} para o grupo MET/ISO/ANTAG (Tabela 1 e Figura 2).

Os valores de IC apresentaram redução significativa (22%) em relação aos valores basais apenas aos 90 minutos no grupo MET, enquanto nos grupos MET/ISO e MET/ISO/ANTAG houve redução significativa do IC em relação aos valores basais durante os 90 minutos após a administração da metadona (redução nos valores médios de 55 a 60% e 45 a 47%, respectivamente) com redução máxima em T_5 e T_{15} (Tabela 1 e Figura 2). Após a administração do antagonista de

vasopressina (Basal 5) no grupo MET/ISO/ANTAG, houve elevação significativa de 36% do IC em relação aos valores basais (Tabela 1 e Figura 2). A comparação entre tratamentos revelou que os cães anestesiados (MET/ISO e MET/ISO/ANTAG) apresentaram valores de IC significativamente inferiores em relação aos cães conscientes (MET) durante os 90 minutos após a administração da metadona (Tabela 1 e Figura 2).

Em todos os tratamentos, os valores de IS não diferiram em relação aos valores basais, com exceção de T₉₀ no grupo MET, onde foi observado aumento de 17% neste parâmetro (Tabela 1 e Figura 3). A administração da metadona durante a anestesia (MET/ISO e MET/ISO/ANTAG) reduziu o IS em relação ao grupo de animais conscientes durante todo o período de observação, com exceção de T₃₀, onde os valores de IS do grupo MET/ISO/ANTAG não diferiram dos outros tratamentos (Tabela 1 e Figura 3).

A administração do antagonista de vasopressina reduziu significativamente o IRVS em 21% com relação aos valores basais no grupo MET/ISO/ANTAG (Basal 5) (Tabela 1 e Figura 2). A administração de metadona em cães conscientes não alterou significativamente o IRVS, com exceção do momento T₃₀, onde foi observado aumento de 53% neste parâmetro. Nos tratamentos MET/ISO e MET/ISO/ANTAG, a metadona causou aumento significativo do IRVS em relação aos valores basais durante todo o período de observação, com aumentos máximos de 101 e 69% após 60 e 90 minutos da administração da metadona nos grupos MET/ISO e MET/ISO/ANTAG, respectivamente (Tabela 1 e Figura 2). A partir dos 30 minutos após a administração da metadona, os valores de IRVS no grupo MET/ISO foram significativamente maiores que nos animais conscientes (MET), enquanto o grupo pré-tratado com o antagonista de vasopressina (MET/ISO/ANTAG) apresentou valores intermediários de IRVS, sem diferença estatística em relação aos demais grupos (Tabela 1 e Figura 2).

Em cães conscientes, a administração de metadona ocasionou aumento dos valores de PAM em relação aos valores basais com duração de 60 minutos, com aumento médio máximo de 26% aos 15 minutos (Tabela 2 e Figura 4). Nos animais anestesiados a PAM não apresentou alteração significativa em relação aos tempos basais. No entanto, na comparação entre grupos, o tratamento MET apresentou PAM significativamente maior em relação aos tratamentos MET/ISO e MET/ISO/ANTAG, durante os 90 minutos de observação (Tabela 2 e Figura 4).

A partir do momento T_5 houve aumento significativo em relação aos valores basais de PVC nos grupos MET, MET/ISO e MET/ISO/ANTAG, perdurando por todo o período de observação (Tabela 3 e Figura 3). O aumento nos valores de PVC variou de 250-400% no grupo MET, de 400-500% no grupo MET/ISO e de 200-300% no grupo MET/ISO/ANTAG, com pico de aumento aos 5 minutos de administração da metadona em todos os grupos (Tabela 3 e Figura 3). Na comparação entre grupos o grupo MET apresentou valores de PVC maiores que o grupo MET/ISO/ANTAG em T_{30} (Tabela 3 e Figura 3).

Nos animais conscientes (MET) a metadona induziu aumento significativo da PMAP em relação aos valores basais e em relação aos grupos de animais anestesiados (MET/ISO e MET/ISO/ANTAG) durante os 90 minutos de observação (Tabela 3 e Figura 3).

No grupo MET, a administração de metadona elevou a POAP em relação aos valores basais durante todo o período de observação (Tabela 3 e Figura 3). A administração de metadona no grupo pré-tratado com antagonista (MET/ISO/ANTAG) não modificou significativamente a POAP em relação aos valores basais. Por outro lado, a administração de metadona no grupo MET/ISO resultou em aumento significativo da POAP em relação ao momento Basal, durante os 90 minutos de observação, com aumento máximo de 133%, observado aos 5 minutos (Tabela 3 e Figura 3). O tratamento com metadona resultou em valores superiores de POAP no grupo MET em relação aos grupos MET/ISO e MET/ISO/ANTAG durante os 90 minutos de observação, com exceção dos momentos T_{30} e T_{90} , onde houve diferença significativa apenas entre os grupos MET e MET/ISO/ANTAG (Tabela 3 e Figura 3).

O IRVP não apresentou diferença significativa em relação ao momento Basal no grupo MET (Tabela 3 e Figura 3). Nos grupos MET/ISO e MET/ISO/ANTAG foi observado aumento significativo do IRVP em relação aos valores basais a partir de T_{30} e T_5 , respectivamente (Tabela 3 e Figura 3). Houve diferença significativa entre grupos apenas aos 60 e 90 minutos após a administração da metadona, com o tratamento MET/ISO apresentando valores superiores em relação ao tratamento MET (Tabela 3 e Figura 3).

O tratamento com metadona no grupo MET aumentou significativamente os valores de Hb e Ht em relação aos valores basais, enquanto nos grupos MET/ISO e MET/ISO/ANTAG não observou-se diferença significativa nestes parâmetros em

relação aos respectivos valores basais (Tabela 4 e Figura 4). A partir de 5 minutos da administração da metadona (T_5) o grupo de cães conscientes (MET) apresentou valores de Hb e Ht significativamente maiores que os cães anestesiados (MET/ISO e MET/ISO/ANTAG) (Tabela 4 e Figura 4).

Nos animais conscientes (MET), os valores de CaO_2 aumentaram significativamente em relação ao valor basal a partir de 5 minutos da administração da metadona (T_5) (Tabela 4 e Figura 4). No grupo MET, os valores de CaO_2 foram significativamente maiores que nos grupos MET/ISO e MET/ISO/ANTAG durante os 90 minutos após o tratamento com metadona, a exceção dos momentos T_{15} e T_{30} onde apenas 1 dos grupos sob anestesia geral diferiu dos animais conscientes (Tabela 4 e Figura 4).

O tratamento com metadona não modificou o IDO_2 em relação aos valores basais no grupo MET (Tabela 4 e Figura 4). Por outro lado, os valores de IDO_2 diminuíram significativamente a partir de T_5 (redução média de 58 a 62%) no grupo MET/ISO e em T_{90} (redução média de 46%) no grupo MET/ISO/ANTAG (Tabela 4 e Figura 4).

5.2. Variáveis respiratórias, hemogasométricas e temperatura

Todos os animais conscientes (MET) apresentaram taquipnéia excessiva (definida como valores de frequência respiratória (f) acima de 80 mov/min) após a administração intravenosa da metadona. Previamente a administração da metadona, enquanto os animais se encontravam em respiração espontânea, os valores de f permaneceram entre 21 e 52 movimentos por minuto e entre 18 e 39 movimentos por minuto nos tratamentos MET/ISO e MET/ISO/ANTAG, respectivamente. A administração de metadona durante a anestesia geral causou apnéia (definida como ausência de movimentos respiratórios por mais de 1 minuto), havendo necessidade do emprego de ventilação controlada à pressão em todos os animais, durante os 90 minutos subsequentes a administração do opióide.

Nos tratamentos MET/ISO e MET/ISO/ANTAG os valores de f , ajustados de foram a manter os valores de $PaCO_2$ dentro da normalidade, variaram de 10 a 17 movimentos por minuto no grupo MET/ISO e de 10 a 16 movimentos por minuto no grupo MET/ISO/ANTAG. A pressão de pico variou entre 12 e 15 no grupo MET/ISO

e entre 11 e 16 cmH₂O no grupo MET/ISO/ANTAG; enquanto a relação inspiração:expiração foi mantida em 1:2 em ambos os grupos.

Com relação aos parâmetros hemogasométricos, não foi observada diferença significativa entre grupos no momento basal para os parâmetros de pH, PaCO₂ e HCO₃⁻_{act} e temperatura (Tabela 5). Os valores de PaO₂ e SaO₂ foram significativamente inferiores no momento basal no grupo MET em relação aos demais grupos (Tabela 5).

Os grupos MET/ISO e MET/ISO/ANTAG não apresentaram diferença significativa com relação aos respectivos valores basais de pH, enquanto o grupo MET apresentou redução significativa entre T₅ e T₃₀ (Tabela 5). Aos 5 minutos após a administração do opióide houve redução significativa nos valores de pH observados em cães conscientes em relação aos cães anestesiados (Tabela 5).

Não foi observada diferença significativa entre grupos em nenhum momento nas mensurações de PaCO₂ (Tabela 5). Houve aumento significativo em relação aos valores basais deste parâmetro apenas nos momentos T₁₅ e T₃₀ no grupo de cães conscientes (MET), coincidindo com os valores inferiores de pH (Tabela 5).

Não houve diferença significativa nos valores de PaO₂ com relação aos respectivos valores basais em nenhum dos 3 tratamentos (Tabela 5). Porém, na comparação entre grupos observou-se diferença estatística significativa entre o grupo MET e os grupos MET/ISO e MET/ISO/ANTAG até o momento T₉₀, com valores superiores nos grupos de cães anestesiados (MET/ISO e MET/ISO/ANTAG), com exceção de T₆₀, onde observou-se diferença estatisticamente significativa apenas entre os grupos MET e MET/ISO (Tabela 5).

Não houve diferença significativa nos valores de SaO₂ com relação aos respectivos valores basais em nenhum dos grupos estudados (Tabela 5). Na comparação entre grupos, foi observada diferença estatística significativa entre o grupo MET e os grupos de cães anestesiados (MET/ISO e MET/ISO/ANTAG) (Tabela 5). Os cães conscientes (MET) apresentaram valores inferiores durante todo o período de observação.

Aos 90 minutos após a administração da metadona (T₉₀) observou-se aumento significativo nos valores de HCO₃⁻_{act} nos grupos MET/ISO e MET/ISO/ANTAG em relação aos respectivos valores basais (Tabela 5). Além disso, observou-se diferença significativa entre os grupos MET e MET/ISO/ANTAG nos

momentos Basal 5, T_5 e T_{90} , sendo que o grupo MET apresentou valores significativamente inferiores nestes tempos (Tabela 5).

Não houve diferença estatisticamente significativa com relação aos respectivos valores basais de temperatura em nenhum dos 3 tratamentos (Tabela 5). Houve diferença significativa entre tratamentos nos momentos T_{60} e T_{90} entre os cães conscientes (MET) e os cães anestesiados (MET/ISO e MET/ISO/ANTAG), com valores inferiores apresentados pelos cães conscientes (MET) (Tabela 5).

5.3. Concentrações de vasopressina, norepinefrina e epinefrina

Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos no momento basal para os valores de concentração sérica de vasopressina e plasmática de catecolaminas (Tabela 6 e Figura 6).

As medianas dos valores basais de concentração sérica de vasopressina variaram de 3,8 a 5,1 pg/mL, não apresentando diferença entre grupos (Tabela 6 e Figura 6). Observou-se aumento significativo da concentração sérica de vasopressina em relação aos valores basais em todos os tratamentos experimentais dos 5 aos 30 minutos após a administração intravenosa da metadona (T_5 a T_{30}). Aos 5 minutos após a administração do opióide foram observados os valores máximos (medianas) de 19,4, 36,8, e 36,1 pg/mL no grupos MET, MET/ISO e MET/ISO/ANTAG, respectivamente (Tabela 6 e Figura 6). Não houve diferença entre grupos nas concentrações de vasopressina após a administração da metadona.

As medianas dos valores basais de concentração plasmática de norepinefrina variaram de 76,0 a 123,5 pg/mL, não apresentando diferença significativa entre grupos (Tabela 6 e Figura 6). Nos animais conscientes (MET), a administração da metadona aumentou significativamente as concentrações de norepinefrina dos 15 aos 30 minutos (T_{15} a T_{30}), com valores máximos (medianas) observados em T_{15} (377,5 pg/mL) (Tabela 6 e Figura 6). Nos animais anestesiados (MET/ISO e MET/ISO/ANTAG), a administração de metadona não alterou as concentrações plasmáticas de norepinefrina. A administração de metadona nos animais conscientes resultou em valores de norepinefrina plasmática significativamente superiores aos observados nos animais anestesiados (MET/ISO e MET/ISO/ANTAG) nos momentos T_{15} , T_{30} e T_{90} (Tabela 6 e Figura 6).

Em todos os animais conscientes (MET) foram observadas concentrações plasmáticas de epinefrina acima do limite de detecção do método empregado (12,5 pg/mL). Durante a anestesia geral, concentrações plasmáticas de epinefrina não foram detectáveis, dependendo do momento, em 3 a 5 dos animais dos grupos MET/ISO e MET/ISO/ANTAG. Nas mensurações onde a concentração de epinefrina esteve abaixo do limite de detecção, os valores foram considerados como 0 pg/mL.

Como nos grupos MET/ISO e MET/ISO/ANTAG observou-se grande número de mensurações de epinefrina plasmática resultando em valores iguais a 0 pg/mL, houve impossibilidade de análise estatística e os resultados destes dois grupos foram apresentados através de estatística descritiva. As concentrações de epinefrina no grupo de animais conscientes (MET), que apresentaram distribuição normal de acordo com o teste de Kolgomorov-Smirnov, foram analisadas separadamente através de análise de variância (ANOVA), seguida pelo teste de Dunnet para detecção de diferenças em relação aos valores basais ($p < 0,05$).

As medianas das concentrações plasmáticas basais de epinefrina variaram entre 0 pg/mL (grupos MET/ISO e MET/ISO/ANTAG) a 108,5 pg/mL (grupo MET) (Tabela 6 e Figura 6). Nos animais conscientes (grupo MET) o tratamento com metadona aumentou a concentração plasmática de epinefrina em todos os momentos, a exceção de T₆₀, com o pico de elevação observado em T₁₅ (mediana: 1705 pg/mL) (Tabela 6 e Figura 6).

5.4. Avaliação Comportamental

No grupo MET todos os cães apresentaram comportamento disfórico, taquipnéia excessiva e vocalização durante a maior parte do período de observação (Tabela 7). Além disso, também foi observada a ocorrência de salivação, defecação, olhar fixo, porém em um número menor de animais (Tabela 7). Não foi observada a ocorrência de emese em nenhum dos animais e em nenhum dos tratamentos. Estas alterações foram diminuindo em intensidade com o decorrer do tempo. Após o fim das mensurações no grupo MET, os cinco animais que ainda apresentavam sinais de disforia receberam dose única de butorfanol (0,1 mg/kg, IV), havendo retorno ao comportamento normal.

Nos grupos MET/ISO e MET/ISO/ANTAG dois animais apresentaram recuperação prolongada (> 30 minutos para a remoção da sonda endotraqueal) e

quatro animais apresentaram disforia após a extubação espontânea ao final do período de anestesia inalatória.

No grupo MET/ISO os 2 animais que apresentaram recuperação prolongada receberam a administração de butorfanol (0,1 mg/kg, IV). Em 1 dos animais houve o retorno do reflexo de deglutição e melhora do status mental, (caracterizado por reflexo palpebral evidente e elevação da cabeça), sendo a sonda orotraqueal removida em menos de 1 minuto após a administração do butorfanol. No outro animal, houve a necessidade de uma dose adicional do antagonista μ (0,1 mg/kg, IV) para que tais sinais se tornassem evidentes e a sonda orotraqueal pudesse ser removida.

Os mesmos animais que apresentaram recuperação prolongada no grupo MET/ISO, apresentaram tal intercorrência no grupo MET/ISO/ANTAG. No entanto, o emprego de dose única de butorfanol (0,1 mg/kg, IV) foi eficaz para promover a recuperação do status mental e dos reflexos protetores (deglutição) de forma a permitir a extubação.

Nos animais onde houve a remoção da sonda orotraqueal antes dos 30 minutos do término da administração do isoflurano, houve a necessidade da administração do butorfanol para o antagonismo dos efeitos disfóricos observados. Após a administração de uma dose única de butorfanol estes sinais cessaram e os animais retornaram ao comportamento normal.

Tabela 1: Variação dos valores médios ($\pm$ desvio padrão) de frequência cardíaca (FC), índice cardíaco (IC), índice sistólico (IS) e índice de resistência vascular sistêmica (IRVS) em resposta a administração de 1 mg/kg/IV de metadona (momento T₀) em 6 cães conscientes (grupo MET) ou anestesiados com isoflurano (grupos MET/ISO e MET/ISO/ANTAG). No grupo MET/ISO/ANTAG o relcovaptan (0,1 mg/kg, IV) foi administrado após momento Basal.

Parâmetro	Tratamento	Tempo (min)						
		Basal	Basal 5	T5	T15	T30	T60	T90
FC (bat/min)	MET	114 ^a ± 11	123 ^a ± 27	87 ^a ^a ± 18	97 ^a ± 19	84 ^a ^a ± 12	80 ^a ^a ± 8	76 ^a ^a ± 8
	MET/ISO	115 ^a ± 14	118 ^a ± 11	48 ^a ^b ± 7	52 ^a ^b ± 8	53 ^a ^b ± 6	52 ^a ^b ± 8	56 ^a ^b ± 5
	MET/ISO/ANTAG	113 ^a ± 12	129 ^a ± 11	56 ^a ^b ± 13	53 ^a ^b ± 10	57 ^a ^b ± 9	60 ^a ^{a,b} ± 13	57 ^a ^b ± 10
IC (L/min/m ²)	MET	4,86 ^a ± 0,91	5,64 ^a ± 1,41	4,13 ^a ± 1,38	4,41 ^a ± 1,48	3,83 ^a ± 1,20	3,87 ^a ± 1,09	3,78 ^a ^a ± 0,78
	MET/ISO	3,24 ^b ± 0,59	3,29 ^a ± 0,64	1,32 ^a ^b ± 0,39	1,40 ^a ^b ± 0,32	1,42 ^a ^b ± 0,31	1,43 ^a ^b ± 0,23	1,46 ^a ^b ± 0,19
	MET/ISO/ANTAG	3,13 ^b ± 0,42	4,25 ^a ^a ± 0,95	1,73 ^a ^b ± 0,51	1,67 ^a ^b ± 0,36	1,72 ^a ^b ± 0,36	1,74 ^a ^b ± 0,40	1,69 ^a ^b ± 0,30
IS (ml/bat/m ²)	MET	42,4 ^a ± 4,6	45,9 ^a ± 3,9	46,9 ^a ± 8,5	44,5 ^a ± 8,2	45,4 ^a ± 11,7	48 ^a ± 9,6	49,6 ^a ^a ± 9,1
	MET/ISO	28,2 ^b ± 4,8	28 ^a ± 4,6	27,1 ^b ± 5,5	27 ^b ± 2,8	26,9 ^b ± 5,6	27,8 ^b ± 5,3	26,4 ^b ± 4,6
	MET/ISO/ANTAG	27,9 ^b ± 3,1	32,9 ^a ± 6,5	30,9 ^b ± 5,3	31,7 ^b ± 4,3	30,3 ^{a,b} ± 3,5	29,2 ^b ± 2,2	29,6 ^b ± 2,4
IRVS (dinas.seg/ cm ⁵ /m ²)	MET	1534 ^a ± 315,9	1442,8 ^a ± 454	2185,6 ^a ± 661,2	2143,6 ^a ± 795	2341,7 ^a ± 615,5	2227,8 ^a ± 604,2	2059,3 ^a ± 476,3
	MET/ISO	1863,1 ^a ± 337,8	1776,7 ^a ± 385,6	3626,3 ^a ^a ± 584,8	3478,6 ^a ^a ± 445	3719,8 ^a ^b ± 653,3	3740,5 ^a ^b ± 553,3	3613,3 ^a ^b ± 449,4
	MET/ISO/ANTAG	1826,2 ^a ± 173	1452,4 ^a ^a ± 440,8	2826,5 ^a ^a ± 742,1	2883 ^a ^a ± 584,3	3016,5 ^a ^{a,b} ± 475	3068,5 ^a ^{a,b} ± 621,4	3082,1 ^a ^{a,b} ± 499

Linhas: Médias de tratamentos seguidas pelo símbolo (*) diferem em relação ao valor basal (p < 0,05).

Colunas: Médias de tratamentos seguidas por letras diferentes diferem entre grupos (p < 0,05).

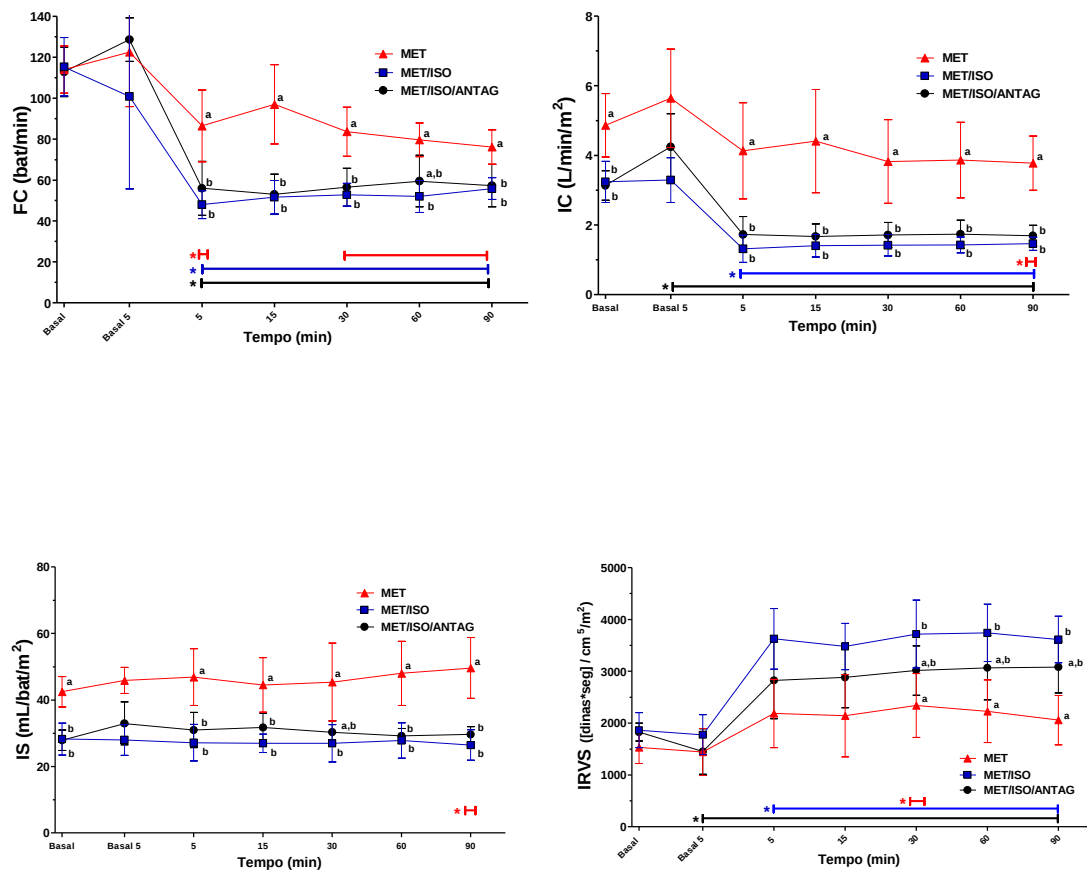


Figura 2: Variação dos valores médios ($\pm$ desvio padrão) de frequência cardíaca (FC), índice cardíaco (IC), índice sistólico (IS) e índice de resistência vascular sistêmica (IRVS) em resposta a administração de 1 mg/kg/IV de metadona (momento T_0) em 6 cães conscientes (grupo MET) ou anestesiados com isoflurano (grupos MET/ISO e MET/ISO/ANTAG). No grupo MET/ISO/ANTAG o relcovaptan (0,1 mg/kg, IV) foi administrado após momento Basal.

Para cada tratamento: Barras que seguem o símbolo (*) indicam diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) em relação ao valor basal.

Para cada tempo: Médias seguidas por letras diferentes apresentam diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre grupos.

Tabela 2: Variação dos valores médios ($\pm$ desvio padrão) de pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e pressão arteial média (PAM) em resposta a administração de 1 mg/kg/IV de metadona (momento T₀) em 6 cães conscientes (grupo MET) ou anestesiados com isoflurano (grupos MET/ISO e MET/ISO/ANTAG). No grupo MET/ISO/ANTAG o relcovaptan (0,1 mg/kg, IV) foi administrado após momento Basal.

		Tempo (min)						
		Basal	Basal 5	T5	T15	T30	T60	T90
PAM (mmHg)	MET	93 α	98 α	114 * α	117 * α	114 * α	109 * α	101 α
		± 6	± 9	± 16	± 9	± 10	± 9	± 15
	MET/ISO	75 α, b	72 α	64 b	66 b	71 b	72 b	71 b
		± 13	± 13	± 13	± 12	± 9	± 9	± 7
	MET/ISO/ANTAG	72 b	74 α	62 b	63 b	68 b	68 b	68 b
		± 6	± 10	± 7	± 10	± 10	± 10	± 10
PAS (mmHg)	MET	143 α	149 α	178 * α	176 * α	177 * α	171 * α	169 * α
		± 10	± 9	± 22	± 14	± 17	± 14	± 16
	MET/ISO	108 b	104 b	112 b	118 b	122 b	125 b	124 b
		± 16	± 19	± 18	± 15	± 16	± 16	± 14
	MET/ISO/ANTAG	104 b	108 b	111 b	114 b	120 b	122 b	122 b
		± 8	± 15	± 13	± 18	± 16	± 17	± 18
PAD (mmHg)	MET	74 α	77 α	88 * α	91 * α	87 * α	84 * α	78 α
		± 6	± 10	± 14	± 8	± 8	± 7	± 14
	MET/ISO	63 α	58 α	50 b	54 * b	55 b	56 b	55 b
		± 12	± 12	± 11	± 9	± 7	± 7	± 7
	MET/ISO/ANTAG	59 α	60 α	47 b	49 * b	52 b	51 b	51 b
		± 5	± 9	± 6	± 8	± 8	± 7	± 7

Linhas: Médias de tratamentos seguidas pelo símbolo (*) diferem em relação ao valor basal ($p < 0,05$).

Colunas: Médias de tratamentos seguidas por letras diferentes diferem entre grupos ($p < 0,05$).

Tabela 3: Variação dos valores médios ($\pm$ desvio padrão) de pressão venosa central (PVC), pressão média da artéria pulmonar (PMAP), pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) e índice de resistência vascular pulmonar (IRVP) em resposta a administração de 1 mg/kg/IV de metadona (momento T₀) em 6 cães conscientes (grupo MET) ou anestesiados com isoflurano (grupos MET/ISO e MET/ISO/ANTAG). No grupo MET/ISO/ANTAG o relcovaptan (0,1 mg/kg, IV) foi administrado após momento Basal.

		Tempo (min)						
		Basal	Basal 5	T5	T15	T30	T60	T90
PVC (mmHg)	MET	2 α	2 α	10 * α	10 * α	9 * α	7 * α	7 * α
		± 1	± 0	± 4	± 4	± 3	± 2	± 2
	MET/ISO	1 α	1 α	6 * α	6 * α	6 * α, b	6 * α	5 * α
		± 1	± 1	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2
	MET/ISO/ANTAG	1 α	1 α	4 * α	4 * α	4 * b	4 * α	3 * α
		± 2	± 2	± 2	± 2	± 1	± 2	± 1
PMAP (mmHg)	MET	15 α	15 α	26 * α	26 * α	22 * α	21 * α	19 * α
		± 3	± 2	± 4	± 5	± 3	± 2	± 2
	MET/ISO	11 α	13 α	11 b	12 b	12 b	11 b	12 b
		± 4	± 4	± 3	± 2	± 2	± 2	± 2
	MET/ISO/ANTAG	10 α	11 α	11 b	11 b	11 b	11 b	10 b
		± 2	± 2	± 1	± 2	± 2	± 2	± 1
POAP (mmHg)	MET	3 α	3 α	14 * α	14 * α	11 * α	10 * α	9 * α
		± 2	± 2	± 3	± 2	± 3	± 2	± 1
	MET/ISO	3 α	3 α	7 * b	7 * b	6 * α, b	6 * b	5 * α, b
		± 3	± 2	± 3	± 2	± 2	± 2	± 2
	MET/ISO/ANTAG	4 α	4 α	4 b	5 b	5 b	4 b	4 b
		± 1	± 1	± 2	± 2	± 2	± 1	± 1
IRVP (dinas*seg/cm ⁵ /m ²)	MET	196,9 α	171,8 α	255,6 α	212,1 α	237,8 α	222,8 α	224,2 α
		$\pm 68,9$	$\pm 81,8$	$\pm 138,9$	± 75	$\pm 59,2$	$\pm 22,9$	$\pm 24,2$
	MET/ISO	217,5 α	236,5 α	265,8 α	293,3 α	316,5 * α	321,4 * b	348,5 * b
		$\pm 110,5$	$\pm 95,7$	$\pm 71,1$	$\pm 60,6$	$\pm 67,1$	$\pm 50,8$	$\pm 58,8$
	MET/ISO/ANTAG	153,3 α	130,2 α	310,8 * α	297,5 * α	300,7 * α	311,9 * α, b	295,8 * α, b
		$\pm 32,4$	± 55	$\pm 62,9$	$\pm 62,6$	$\pm 55,9$	$\pm 45,4$	$\pm 59,8$

Linhas: Médias de tratamentos seguidas pelo símbolo (*) diferem em relação ao valor basal ($p < 0,05$).

Colunas: Médias de tratamentos seguidas por letras diferentes diferem entre grupos ($p < 0,05$).

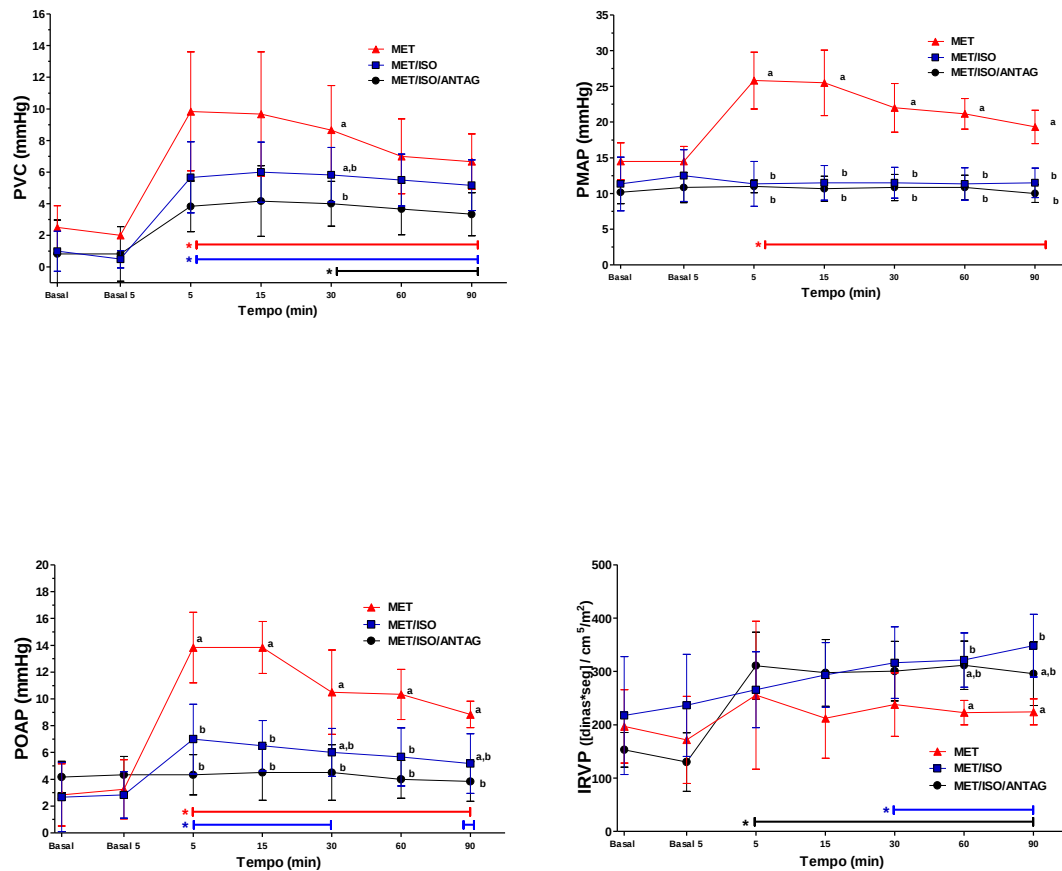


Figura 3: Variação dos valores médios ($\pm$ desvio padrão) de pressão venosa central (PVC), pressão média da artéria pulmonar (PMAP), pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) e índice de resistência vascular pulmonar (IRVP) em resposta a administração de 1 mg/kg/IV de metadona (momento T_0) em 6 cães conscientes (grupo MET) ou anestesiados com isoflurano (grupos MET/ISO e MET/ISO/ANTAG). No grupo MET/ISO/ANTAG o relcovaptan (0,1 mg/kg, IV) foi administrado após momento Basal.

Para cada tratamento: Barras que seguem o símbolo (*) indicam diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) em relação ao valor basal.

Para cada tempo: Médias seguidas por letras diferentes apresentam diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre grupos.

Tabela 4: Variação dos valores médios ($\pm$ desvio padrão) de hemoglobina (Hb), hematócrito (Ht), conteúdo arterial de oxigênio (CaO₂) e índice de transporte de oxigênio (IDO₂) em resposta a administração de 1 mg/kg/IV de metadona (momento T₀) em 6 cães conscientes (grupo MET) ou anestesiados com isoflurano (grupos MET/ISO e MET/ISO/ANTAG). No grupo MET/ISO/ANTAG o relcovaptan (0,1 mg/kg, IV) foi administrado após momento Basal.

		Tempo (min)						
		Basal	Basal 5	T5	T15	T30	T60	T90
Hb (g/dL)	MET	13,1 α ± 1	13,4 α $\pm 1,5$	16,5 * α $\pm 2,3$	16,5 * α $\pm 2,1$	16,6 * α $\pm 2,1$	16,4 * α $\pm 1,5$	15,8 * α $\pm 1,5$
	MET/ISO	11,6 α $\pm 1,4$	11,2 α $\pm 1,6$	11,5 b ± 2	11,6 b $\pm 2,1$	11 b $\pm 1,6$	11,2 b $\pm 1,7$	10,9 b $\pm 1,5$
	MET/ISO/ANTAG	11,1 α $\pm 1,2$	11,7 α $\pm 1,5$	11,9 b $\pm 1,7$	11 b ± 1	11,6 b $\pm 1,9$	11,5 b $\pm 1,5$	11,3 b $\pm 1,5$
Ht (%)	MET	40 α ± 4	42 α ± 5	52 * α ± 5	53 * α ± 5	53 * α ± 4	52 * α ± 4	51 * α ± 4
	MET/ISO	36 α ± 5	35 α ± 5	36 b ± 6	36 b ± 6	36 b ± 5	36 b ± 6	35 b ± 6
	MET/ISO/ANTAG	35 α ± 4	37 α ± 4	38 b ± 5	37 b ± 5	37 b ± 5	37 b ± 4	36 b ± 4
CaO₂ (mL/dL)	MET	17,1 α $\pm 1,3$	17,6 α $\pm 2,1$	21,2 * α $\pm 2,6$	21 * α $\pm 2,8$	21,1 * α ± 3	21,2 * α ± 2	20,3 * α $\pm 1,9$
	MET/ISO	15,8 α $\pm 1,9$	15,3 α $\pm 2,1$	15,8 α $\pm 2,6$	15,9 α, b $\pm 2,7$	15,1 b ± 2	15,5 b $\pm 2,3$	15,1 b ± 2
	MET/ISO/ANTAG	15,3 α $\pm 1,7$	16,1 α ± 2	16,3 α $\pm 2,2$	15,1 b $\pm 1,3$	15,9 α, b $\pm 2,5$	15,9 b ± 2	15,5 b $\pm 1,9$
IDO₂ (dL/min/m ²)	MET	8,4 α $\pm 1,9$	9,9 α $\pm 2,8$	8,5 α $\pm 2,3$	9 α $\pm 2,6$	7,9 α ± 2	8 α ± 2	7,6 α $\pm 1,2$
	MET/ISO	5,2 α, b $\pm 1,3$	5 b $\pm 1,3$	2 * b $\pm 0,5$	2,2 * b $\pm 0,6$	2,1 * b $\pm 0,5$	2,2 * b $\pm 0,4$	2,2 * b $\pm 0,3$
	MET/ISO/ANTAG	4,8 b ± 1	7 α, b $\pm 2,3$	2,8 b $\pm 0,7$	2,5 b $\pm 0,6$	2,7 b $\pm 0,7$	2,8 b $\pm 0,7$	2,6 * b $\pm 0,5$

Linhas: Médias de tratamentos seguidas pelo símbolo (*) diferem em relação ao valor basal ($p < 0,05$).

Colunas: Médias de tratamentos seguidas por letras diferentes diferem entre grupos ($p < 0,05$).

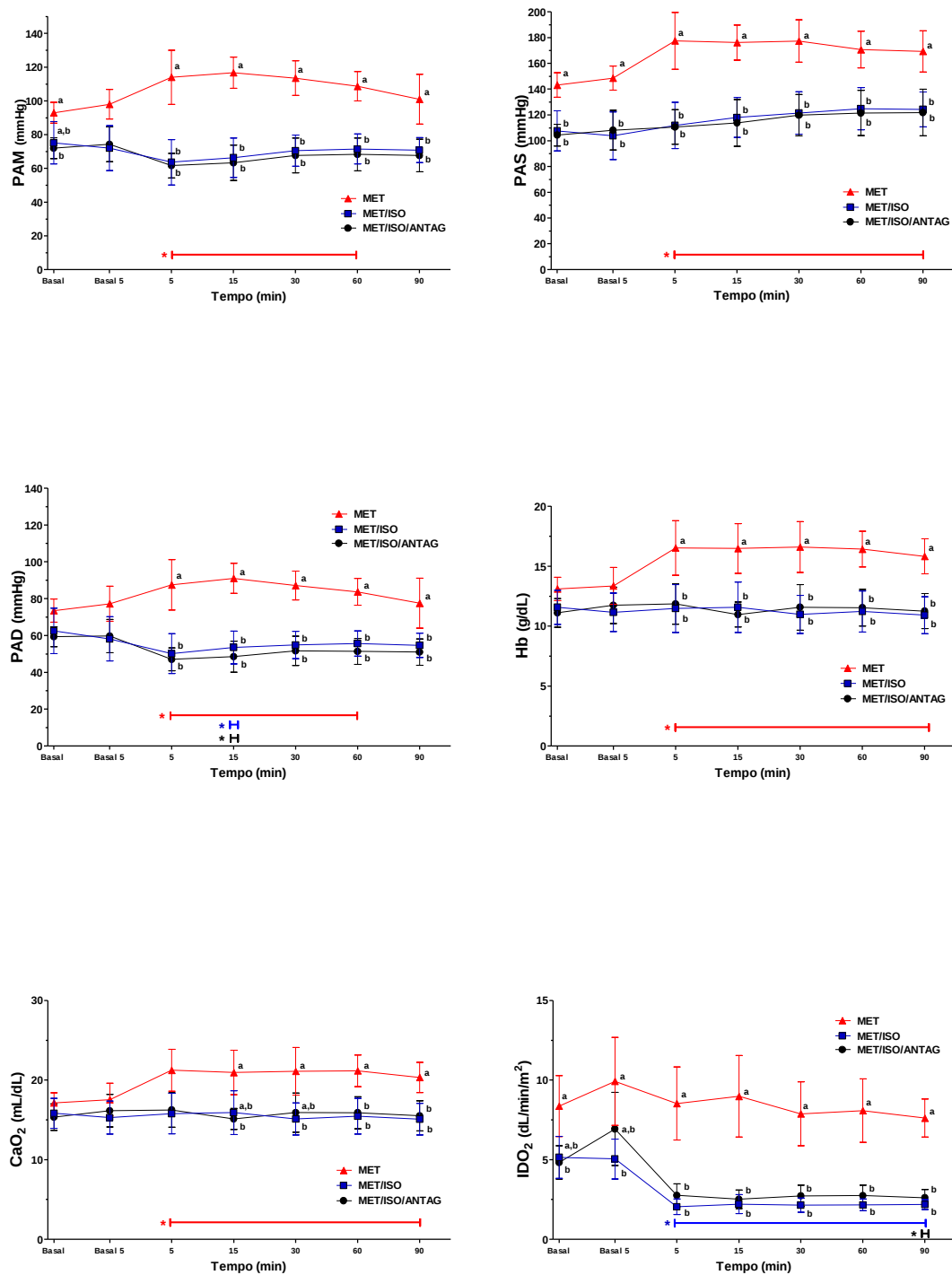


Figura 4: Variação dos valores médios ($\pm$ desvio padrão) de pressão arterial média (PAM), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), hemoglobina (Hb), conteúdo arterial de oxigênio (CaO₂) e índice de transporte de oxigênio (IDO₂) em resposta a administração de 1 mg/kg/IV de metadona (momento T₀) em 6 cães conscientes (grupo MET) ou anestesiados com isoflurano (grupos MET/ISO e MET/ISO/ANTAG). No grupo MET/ISO/ANTAG o relcovaptan (0,1 mg/kg, IV) foi administrado após momento Basal.

Para cada tratamento: Barras que seguem o símbolo (*) indicam diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) em relação ao valor basal.

Para cada tempo: Médias seguidas por letras diferentes apresentam diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre grupos.

Tabela 5: Variação dos valores médios ($\pm$ desvio padrão) de pH, pressão arterial de gás carbônico (PaCO_2), pressão arterial de oxigênio (PaO_2), saturação arterial de oxigênio (SaO_2), bicarbonato (HCO_3^-) e temperatura ($^{\circ}\text{C}$) em resposta a administração de 1 mg/kg/IV de metadona (momento T_0) em 6 cães conscientes (grupo MET) ou anestesiados com isoflurano (grupos MET/ISO e MET/ISO/ANTAG). No grupo MET/ISO/ANTAG o relcovaptan (0,1 mg/kg, IV) foi administrado após momento Basal.

		Tempo (min)						
		Basal	Basal 5	T5	T15	T30	T60	T90
pH	MET	7,38 α	7,38 α	7,31 * α	7,30 * α	7,27 * α	7,28 α	7,28 α
		$\pm 0,03$	$\pm 0,03$	$\pm 0,03$	$\pm 0,05$	$\pm 0,02$	$\pm 0,02$	$\pm 0,03$
	MET/ISO	7,35 α	7,34 α	7,33 α	7,32 b	7,34 α	7,35 α	7,35 α
		$\pm 0,06$	$\pm 0,04$	$\pm 0,03$	$\pm 0,01$	$\pm 0,02$	$\pm 0,03$	$\pm 0,04$
	MET/ISO/ANTAG	7,36 α	7,36 α	7,34 α	7,33 b	7,33 α	7,35 α	7,35 α
		$\pm 0,05$	$\pm 0,03$	$\pm 0,03$	$\pm 0,02$	$\pm 0,01$	$\pm 0,02$	$\pm 0,02$
PaCO_2 (mmHg)	MET	35,2 α	34,5 α	39,2 α	40,3 * α	42,4 * α	42,8 α	43,6 α
		± 4	$\pm 3,7$	$\pm 3,1$	$\pm 5,4$	$\pm 2,9$	$\pm 2,5$	$\pm 2,2$
	MET/ISO	42 α	43,7 α	41,1 α	40,8 α	39,8 α	39,7 α	41 α
		$\pm 6,6$	$\pm 5,5$	$\pm 2,3$	$\pm 1,3$	$\pm 1,8$	$\pm 2,9$	$\pm 4,1$
	MET/ISO/ANTAG	41 α	42,4 α	41,5 α	41,2 α	41,6 α	40,1 α	40,3 α
		$\pm 5,5$	$\pm 3,7$	$\pm 2,2$	$\pm 2,5$	$\pm 1,9$	$\pm 2,1$	$\pm 1,7$
PaO_2 (mmHg)	MET	87,9 α	92,5 α	84,3 α	80,2 α	79,5 α	83 α	80,4 α
		$\pm 3,1$	$\pm 3,1$	$\pm 6,2$	$\pm 9,5$	± 8	$\pm 3,7$	$\pm 5,3$
	MET/ISO	162,5 b	166,6 b	180,4 b	182,4 b	176,9 b	180,1 b	186 b
		$\pm 23,1$	$\pm 24,1$	± 23	$\pm 15,5$	$\pm 20,4$	$\pm 24,8$	$\pm 23,4$
	MET/ISO/ANTAG	189,7 b	176,5 b	172,3 b	179,7 b	179,6 b	182 α, b	182,7 b
		$\pm 44,6$	$\pm 19,7$	$\pm 21,8$	$\pm 9,2$	$\pm 12,6$	$\pm 11,1$	$\pm 13,5$
SaO_2	MET	0,96 α	0,97 α	0,95 α	0,94 α	0,94 α	0,95 α	0,95 α
		$\pm 0,01$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$	$\pm 0,02$	$\pm 0,02$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$
	MET/ISO	0,99 b	0,99 b	0,99 b	0,99 b	0,99 b	0,99 b	0,99 b
		$\pm 0,00$	$\pm 0,00$	$\pm 0,00$	$\pm 0,00$	$\pm 0,00$	$\pm 0,00$	$\pm 0,00$
	MET/ISO/ANTAG	0,99 b	0,99 b	0,99 b	0,99 b	0,99 b	0,99 b	0,99 b
		$\pm 0,00$	$\pm 0,00$	$\pm 0,00$	$\pm 0,00$	$\pm 0,00$	$\pm 0,00$	$\pm 0,00$
HCO_3^- _{act} (mmol/L)	MET	20,2 α	19,8 α	19,3 α	19 α	19,1 α	19,6 α	20,2 α
		$\pm 1,2$	$\pm 1,6$	$\pm 1,6$	$\pm 1,2$	$\pm 1,1$	$\pm 1,6$	$\pm 1,7$
	MET/ISO	22,3 α	22,8 α, b	21,3 α, b	20,6 α	20,6 α	21 α	21,8 * α, b
		$\pm 0,9$	± 1	$\pm 0,5$	$\pm 0,6$	$\pm 0,8$	$\pm 0,7$	$\pm 1,1$
	MET/ISO/ANTAG	22,4 α	22,9 b	21,5 b	21,2 α	21,3 α	21,3 α	21,4 * b
		$\pm 0,5$	$\pm 0,6$	$\pm 0,6$	$\pm 0,8$	$\pm 0,9$	$\pm 0,6$	$\pm 0,6$
Temp ($^{\circ}\text{C}$)	MET	38,3 α	38,3 α	37,9 α	37,6 α	37,3 α	37,0 α	36,7 α
		$\pm 0,4$	$\pm 0,4$	$\pm 0,5$	$\pm 0,4$	$\pm 0,4$	$\pm 0,3$	$\pm 0,4$
	MET/ISO	38,2 α	37,9 α	37,8 α	37,7 α	37,7 α	38,0 b	38,1 b
		$\pm 0,2$	$\pm 0,2$	$\pm 0,2$	$\pm 0,2$	$\pm 0,2$	$\pm 0,2$	$\pm 0,3$
	MET/ISO/ANTAG	38,1 α	37,9 α	37,9 α	37,7 α	37,8 α	38,1 b	38,2 b
		$\pm 0,1$	$\pm 0,1$	$\pm 0,2$	$\pm 0,2$	$\pm 0,2$	$\pm 0,2$	$\pm 0,1$

Linhas: Médias de tratamentos seguidas pelo símbolo (*) diferem em relação ao valor basal ($p < 0,05$).

Colunas: Médias de tratamentos seguidas por letras diferentes diferem entre grupos ($p < 0,05$).

Tabela 6: Medianas e interquartis da concentração plasmática de vasopressina, norepinefrina e epinefrina em resposta a administração de 1 mg/kg/IV de metadona (momento T₀) em 6 cães conscientes (grupo MET) ou anestesiados com isoflurano (grupos MET/ISO e MET/ISO/ANTAG). No grupo MET/ISO/ANTAG o relcovaptan (0,1 mg/kg, IV) foi administrado após momento Basal.

Parâmetro	Tratamento	Tempo (min)						
		Basal	Basal 5	T5	T15	T30	T60	T90
Vasopressina (pg/mL)	MET	3,8 ^a (2,2-5,9)	5,3 ^a (2,0-6,3)	19,4 ^a (5,3-44,2)	16,1 ^a (5,3-28,5)	15,1 ^a (5,2-40)	14 ^a (2,7-18,6)	9,1 ^a (7,3-14,4)
	MET/ISO	5,1 ^a (4,5-6,4)	4,4 ^a (2,9-5,1)	36,8 ^a (23,6-51,4)	32,5 ^a (14,6-55,1)	28,4 ^a (15,6-34,8)	14,4 ^a (6,9-32,6)	10 ^a (6,4-18,7)
	MET/ISO/ANTAG	4,7 ^a (1,5-8,2)	5,7 ^a (3,8-14)	36,1 ^a (16-68,5)	22,7 ^a (14,1-47,2)	18,9 ^a (9,6-28,3)	13,8 ^a (11,6-25,7)	9,4 ^a (7,4-15,6)
Norepinefrina (pg/mL)	MET	123,5 ^a (100,3-232,3)	95,5 ^a (89,3-100,3)	188,5 ^a (170,3-354)	377,5 ^a (220,8-511)	280,5 ^a (232,8-319,3)	260,5 ^a (150,3-323)	289,5 ^a (238,5-355,5)
	MET/ISO	76 ^a (59,3-136,3)	65 ^a (50,8-162,3)	76,5 ^a (58,5-150,8)	104,5 ^b (81,3-120,5)	103,5 ^b (69,5-131,8)	88,5 ^a (51,3-127,8)	111,5 ^b (70-133,3)
	MET/ISO/ANTAG	83,5 ^a (52,8-116)	104,5 ^a (72,5-127,5)	76,5 ^a (71-174,8)	97,5 ^b (60,3-158,5)	82 ^b (40,8-147,5)	92,5 ^a (62-150)	69,5 ^b (49,3-141,5)
Epinefrina (pg/mL)	MET	108,5 (69,3-192,3)	185 (135-330,3)	1256 [*] (550-1924)	1705 [*] (1155-3313)	1351 [*] (918-1505)	875 (711-1509)	917,5 [*] (705-1556)
	MET/ISO	0 (0-21,8)	0 (0-13,3)	0 (0-80,8)	9 (0-81,5)	0 (0-9,8)	0 (0-4,8)	0 (0-44)
	MET/ISO/ANTAG	0 (0-11,3)	0 (0-60)	0 (0-225,5)	19 (0-227,3)	26,5 (0-250,8)	0 (0-213,5)	0 (0-104)

Linhas: Medianas de tratamentos seguidas pelo símbolo (*) diferem em relação ao valor basal (p < 0,05).
Colunas: Medianas de tratamentos seguidas por letras diferentes diferem entre grupos (p < 0,05).

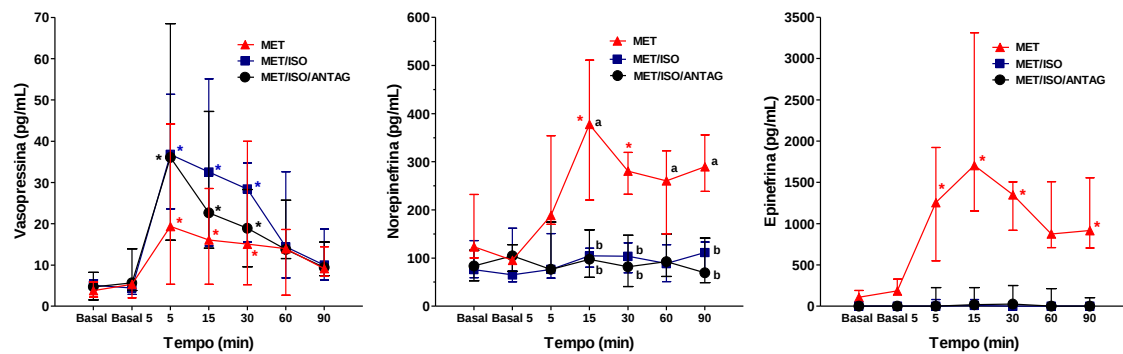


Figura 5: Variação das concentrações sanguíneas de vasopressina, norepinefrina e epinefrina (medianas e interquartis) em resposta a administração de 1 mg/kg/IV de metadona (momento 0) em 6 cães conscientes (grupo MET) ou anestesiados com isoflurano (grupos MET/ISO e MET/ISO/ANTAG). No grupo MET/ISO/ANTAG o relcovaptan (0,1 mg/kg, IV) foi administrado após momento Basal.

Para cada tratamento: Barras que seguem o símbolo (*) indicam diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) em relação ao valor basal.

Para cada tempo: Medianas seguidas por letras diferentes apresentam diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre grupos.

Tabela 7: Incidência de alterações comportamentais e fisiológicas observadas em 6 cães conscientes tratados com 1mg/kg/IV de metadona (MET).

Parâmetro Clínico	Número de animais
Disforia	6
Taquipnéia	6
Vocalização	6
Salivação	4
Olhar perdido	4
Defecação	4

6. DISCUSSÃO

O presente estudo objetivou caracterizar os efeitos hemodinâmicos e neuroendócrinos em resposta à administração intravenosa de metadona em cães conscientes e anestesiados com isoflurano. O resultado do estudo realizado em animais conscientes demonstrou que a metadona (1 mg/kg, IV) induziu reduções pouco importantes da FC (15 a 33%) e do IC (22%), contrastando com os resultados de Maiente *et al.* (2009), onde a mesma dose de metadona causou reduções de maior magnitude da FC e do IC (até 46% e 52% de redução, respectivamente). Acredita-se que esta diferença se deva ao fato de que os animais do presente estudo apresentaram ativação simpática excessiva devido a fenômenos excitatórios associados à dose elevada do opióide nestes animais, em contraste com os efeitos comportamentais observados no estudo prévio, no qual os animais apresentaram sedação leve a moderada (Maiente *et al.*, 2009). Por outro lado, a metadona, quando administrada durante a anestesia geral com isoflurano, foi associada a reduções importantes do IC (55 a 60%) e da FC (51 a 58%). Devido à elevação significativa do IRVS, não houve alteração significativa da PAM após a administração da metadona, apesar da redução da FC e do IC.

Outro objetivo deste estudo foi verificar se o aumento do IRVS associado ao emprego de doses elevadas de metadona (1 mg/kg, IV) seria causado primariamente pelo aumento da concentração de vasopressina. Com este intuito, investigou-se também os efeitos do antagonista de vasopressina, relcovaptan, sobre as alterações hemodinâmicas da metadona. Foi possível observar a associação entre a elevação das concentrações séricas de vasopressina e a maior vasoconstrição (aumento de maior magnitude do IRVS) em cães anestesiados com isoflurano. No entanto, uma relação de causa e efeito entre a liberação de vasopressina e a vasoconstrição observada após o uso da metadona não pôde ser comprovada, uma vez que o relcovaptan antagonizou apenas parcialmente a elevação do IRVS observada após a administração do opióide.

A metadona causou maior depressão cardiovascular quando administrada durante a anestesia com isoflurano em comparação a administração da mesma dose em animais conscientes. Quando empregada em cães anestesiados (MET/ISO), a metadona causou aumento mais pronunciado do IRVS (101%), com diminuição reflexa da FC e, conseqüentemente, do IC, sendo que o aumento da pós-carga foi

associado ao aumento da concentração sérica de vasopressina. Apesar da redução significativa do IC causada pela metadona nos animais anestesiados, os valores de PAM não diminuíram em relação aos valores basais, devido à elevação substancial do IRVS. Por outro lado, em cães conscientes, a metadona causou elevação mais discreta no IRVS (53%), apenas aos 30 minutos da administração da metadona, além de redução moderada da FC e do IC. Como resultado dos efeitos da metadona sobre o IRVS e o IC em cães conscientes, houve elevação significativa da PAM para valores médios entre 109 a 117 mmHg até os 60 minutos após a administração do opióide, sem, no entanto caracterizar hipertensão importante. A elevação da concentração de vasopressina no grupo MET, associada a valores elevados de pressão arterial, favorece a hipótese de que a liberação de vasopressina ocorre de forma primária em resposta a administração intravenosa de metadona, uma vez que, se a liberação de vasopressina fosse reflexa a hipotensão por redução da FC e do IC, os níveis de vasopressina teriam permanecido similares aos valores basais.

Nos animais submetidos a anestesia inalatória, nos tratamentos MET/ISO e MET/ISO/ANTAG, a ET_{ISO} foi mantida em 1 CAM, com o intuito de minimizar os efeitos cardiovasculares observados com o emprego do isoflurano e, principalmente, manter o mesmo plano anestésico em todos os animais. Com a padronização dos valores de ET_{ISO} com base nos valores de CAM para cada indivíduo objetivou-se evitar as variações na profundidade anestésica que poderiam ser observadas ao se utilizar uma concentração expirada única do agente anestésico para todos os animais.

Seria esperado que o grupo de animais conscientes apresentasse valores superiores de IRVS, uma vez que os animais anestesiados estavam sob a ação vasodilatadora do agente halogenado (Steffey & Howland, 1977, Pagel et al., 1991; Mutoh et al., 1997; Steffey & Mama, 2007), o que deveria atenuar o aumento no IRVS associado ao uso da metadona. Porém, a administração de metadona durante a anestesia com isoflurano resultou em valores de IRVS significativamente superiores em relação ao animais conscientes. Este fato pode ter ocorrido devido ao efeito vasodilatador da epinefrina mediado pela estimulação de receptores β_2 nos vasos da musculatura esquelética (Greco & Stabenfeldt, 1999), uma vez que a concentração plasmática de epinefrina foi significativamente superior no grupo de cães conscientes (MET). A elevação da epinefrina observada após a metadona nos

animais conscientes também pode ter contribuído para os valores de FC e IC superiores nos animais deste grupo.

Uma diferença importante no efeito neuroendócrino em resposta a administração da metadona observada entre os grupos de animais conscientes e anestesiados foi o fato de que a anestesia com isoflurano resultou em evidência de supressão da atividade simpática adrenal, com concentrações plasmáticas de epinefrina abaixo do limite de detecção (12,5 pg/mL), em 3 a 5 dos animais, durante todo o período de observação. Durante a anestesia com isoflurano, no entanto, as concentrações de norepinefrina permaneceram dentro de uma faixa de variação similar a observada no momento basal nos animais conscientes. Visto que a adrenalina representa cerca 80-85% do total de catecolaminas secretadas na circulação sistêmica pelas adrenais (Johnson *et al.*, 2009), é provável que as concentrações de norepinefrina detectadas durante a anestesia com isoflurano representem o “vazamento” (*spillover*) de norepinefrina de terminações nervosas simpáticas para o interior da circulação sistêmica (Moss & Renz, 2000).

Contrastando com a supressão da atividade simpática adrenal induzida pelo isoflurano, a elevação das concentrações séricas de vasopressina após a administração da metadona, tanto em cães conscientes como em cães anestesiados, evidencia que o anestésico volátil não é capaz de inibir a secreção deste hormônio pela neurohipófise. Embora as catecolaminas não tenham se elevado nos animais anestesiados com isoflurano, a elevação do IRVS associada ao uso da metadona foi superior à observada nos animais conscientes. Neste caso, a vasoconstrição pode ser atribuída em parte a liberação de vasopressina ocasionada pela metadona. A vasopressina possui potente efeito vasoconstritor, através da ligação aos receptores V_1 (Barlow, 2002; Corley, 2004; Holmes *et al.*, 2003; Streefkerk & Van Zwieten, 2006) e, possivelmente, a vasoconstrição induzida por este hormônio prevaleceu sobre a ação vasodilatadora do isoflurano, resultando em aumento significativo do IRVS.

Os valores basais de concentração sérica de vasopressina variaram de 1,8 a 7,1 pg/mL, 3,2 a 7,4 pg/mL 1,2 a 11,8 pg/mL nos grupos MET, MET/ISO, e MET/ISO/ANTAG, respectivamente. As concentrações basais de vasopressina observadas no presente estudo se encontraram próximas aos valores basais de vasopressina observados em cães conscientes normais (1,5 a 10,9 pg/mL) (van Vonderen *et al.*, 2004). Dois animais do grupo MET não apresentaram aumento

importante na concentração sérica de vasopressina, permanecendo com valores próximos aos valores basais. No entanto, nos grupos onde foram submetidos a anestesia inalatória, os mesmos animais apresentaram aumento acima dos valores fisiológicos.

A elevação máxima das medianas da concentração sérica de vasopressina, observada 5 minutos após a administração do opióide, foi de 411%, 622% e 668% em relação aos valores basais nos grupos MET, MET/ISO e MET/ISO/ANTAG, respectivamente. Em estudos prévios, onde a metadona foi administrada pela via intravenosa, na mesma dose utilizada no presente estudo, o opióide foi associado a elevações de até 40 vezes nos valores médios de vasopressina, com valores máximos alcançando 56-164 pg/mL (Hellebrekers *et al.*, 1987; Hellebrekers *et al.*, 1989). Nestes estudos anteriores, no entanto, não foi realizada avaliação hemodinâmica completa, impossibilitando a correlação dos níveis de vasopressina com as alterações cardiovasculares consequentes à administração da metadona (Hellebrekers *et al.*, 1987; Hellebrekers *et al.*, 1989).

A dose de relcovaptan empregada no presente estudo reduziu a hipertrofia do miocárdio quando administrada por 4 semanas em ratos com insuficiência cardíaca congestiva (Bishara *et al.*, 2008). Uma vez que não existem estudos confirmando a eficácia do relcovaptan em cães, realizou-se estudo piloto com o intuito de verificar seus efeitos sobre a resposta pressórica observada com a administração exógena de vasopressina. No estudo piloto, realizado em cães anestesiados com isoflurano, a mesma dose de relcovaptan (0,1 mg/kg, IV) se mostrou eficaz em bloquear o aumento da PAM em resposta a administração de vasopressina exógena (APÊNDICE II).

No presente estudo, após 5 minutos da administração do relcovaptan (Basal 5) houve redução dos valores de IRVS em relação ao respectivo valor Basal. Este efeito pode ter sido atribuído ao antagonismo do tônus vascular basal mantido por concentrações fisiológicas de vasopressina. No entanto, a dose de relcovaptan empregada (0,1 mg/kg, IV) não resultou em valores de IRVS significativamente inferiores aos observados no grupo MET/ISO. No presente estudo, uma inibição parcial sobre o aumento do IRVS pode ter ocorrido com o uso do relcovaptan, uma vez que as médias dos valores de IRVS no grupo MET/ISO/ANTAG tenderam a ser menores que as observadas no grupo MET/ISO.

Considerando-se que a ação antagonista do relcovaptan ocorre de forma dose-dependente, é possível que a dose empregada possa ter sido inadequada para antagonizar completamente os efeitos da vasopressina sobre o IRVS observados no presente estudo (Serradeil-Le Gal *et al.*, 1994; Lemmens-Gruber & Kamyar, 2006; Bishara *et al.*, 2008). Além disso, o aumento da concentração sérica de vasopressina causado pela metadona, pode ter deslocado o relcovaptan dos receptores V_1 , devido a sua ligação competitiva, impedindo que o seu efeito fosse exercido adequadamente. Finalmente, o efeito do relcovaptan pode ser dependente da espécie em questão, sendo que sua seletividade é comprovada até o presente momento apenas em ratos e seres humanos (Serradeil-Le Gal *et al.*, 1994; Lemmens-Gruber & Kamyar, 2006; Bishara *et al.*, 2008). Tendo em vista que a densidade de sítios de ligação a vasopressina é 7 vezes menor em humanos que em ratos (Serradeil-Le Gal *et al.*, 1994), é possível ainda que a espécie canina apresente densidade de receptores V_1 diferente em relação a outras espécies e esta característica tenha influenciado a resposta ao antagonista.

O mecanismo pelo qual ocorre liberação de vasopressina e aumento do IRVS após a administração de metadona não está esclarecido. É possível que a liberação de vasopressina e o aumento do IRVS sejam mecanismos compensatórios do sistema cardiovascular, visando prevenir a redução da pressão arterial, causada por reduções da FC e do IC, observadas com o uso da metadona. Em cães anestesiados com pentobarbital que receberam morfina (10 a 100 $\mu\text{g/kg}$) pela via intracarotídea, o aumento na concentração plasmática de vasopressina foi secundário a diminuição da pressão arterial (Rockhold *et al.*, 1983).

Por outro lado, o aumento da concentração de vasopressina e do IRVS pode ter ocorrido devido a uma ação direta do opióide na neurohipófise (Rockhold *et al.*, 1983; Hellebrekers *et al.*, 1989). Neste caso, as reduções da FC e do IC seriam resultantes do aumento reflexo do tônus vagal, através da estimulação de baroreceptores. Estas alterações seriam secundárias a vasoconstrição causada pela metadona, em resposta a liberação de vasopressina (Tipayamontri *et al.*, 1987; Montani *et al.*, 1980; Cowley Jr. *et al.*, 1974).

No presente estudo, a ação cronotrópica negativa da metadona foi mais pronunciada quando este opióide foi administrado durante a anestesia com isoflurano. Os efeitos cronotrópicos negativos dos opióides podem envolver aumento

do tônus vagal de origem central (Stanley *et al.*, 1980, Bayley *et al.*, 2000; Coda, 2009) ou periférica, mediado pela ativação dos baroreceptores em resposta a elevação da resistência vascular sistêmica e da pressão arterial causada pela vasopressina (Cowley Jr. *et al.*, 1974; Montani *et al.*, 1980; Cowley Jr. *et al.*, 1984; Hellebrekers *et al.*, 1989). No entanto, a administração prévia de naloxona (antagonista μ), apesar de ter prevenido a liberação de vasopressina e o aumento da pressão arterial causados pela metadona, não preveniu os efeitos cronotrópicos negativos do agonista μ (Hellebrekers *et al.*, 1989). Estes resultados sugerem que a bradicardia observada com o emprego da metadona não é atribuída apenas ao aumento reflexo do tônus vagal, secundário a elevação da resistência vascular e da pressão arterial causada pela vasopressina.

No tratamento MET foi observada bradicardia, caracterizada como FC menor que 60 bat/min, em apenas um animal. Porém, nos tratamentos MET/ISO e MET/ISO/ANTAG, a incidência de bradicardia foi maior, sendo que 6 e 5 animais apresentaram esta arritmia, respectivamente. Além disso, foi observada a ocorrência de BAV de segundo grau em um dos animais, enquanto outro animal apresentou parada sinusal seguida de batimentos de escape ventricular, ritmo de escape ventricular e bigeminismo. Estas alterações se repetiram nos mesmos animais, nos tratamentos MET/ISO e MET/ISO/ANTAG. Em seres humanos, a ocorrência de arritmias cardíacas, até mesmo fatais, como prolongamento do intervalo QT e Torsade de Pointes, vêm sendo relatadas em indivíduos submetidos a tratamento crônico com a metadona (Kornick *et al.*, 2003; Sticherling *et al.*, 2005). Porém não existem relatos de arritmias severas ou mortalidade associada ao uso da metadona em cães.

A anestesia com isoflurano reduziu significativamente o IC, uma vez que o IC basal foi significativamente menor nos grupos MET/ISO e MET/ISO/ANTAG que no grupo MET. Como a FC basal não diferiu entre os 3 grupos, o valor basal inferior de IC nos animais anestesiados pode ser explicado pelos valores inferiores de IS neste momento. A redução do IS nos cães anestesiados poderia ser causada pela redução na contratilidade cardíaca em resposta a administração do agente halogenado (Ebert & Schmid, 2009), uma vez que não houve diferença significativa nos índices de pré (PVC e POAP) e pós carga (IRVS) no momento basal entre os grupos. Outro fator que provavelmente contribuiu para os valores de IS e IC menores nos animais anestesiados foi a supressão da atividade simpática basal pela

anestesia, como demonstrado pelos valores de epinefrina circulantes no momento basal abaixo dos limites de detecção em 5 cães ($n = 6$) dos grupos MET/ISO e MET/ISO/ANTAG.

A administração da metadona nos grupos MET/ISO e MET/ISO/ANTAG causou redução significativa do IC durante todo o período de observação. A redução do IC nos cães anestesiados foi explicada pela redução significativa da FC, uma vez que os valores de IS não diferiram dos valores basais durante todo o período de observação. A manutenção de valores de IS estáveis após a administração do opióide, pode sugerir que a metadona não causou interferência substancial na contratilidade do miocárdio. No entanto, o IS somente pode ser considerado um índice de contratilidade apropriado na presença de condições de pré e pós-carga constantes (Blanck & Lee, 2000; Kampine *et al.*, 2009). Nos animais anestesiados, a metadona resultou em valores de IS semelhantes aos valores basais tanto em condições onde o índice de pré-carga do ventrículo esquerdo (POAP) se elevou (grupo MET/ISO) como em condições onde a POAP se manteve constante (grupo MET/ISO/ANTAG). Portanto, as observações neste último grupo de animais sugere que a metadona não causou alterações importantes na contratilidade miocárdica *in vivo*, muito embora estudos *in vitro* tenham caracterizado o efeito inotrópico negativo deste opióide (Wu *et al.*, 1997; Lee & Berkowitz, 1977).

Após a administração da metadona, a PAM foi menor nos animais anestesiados em relação aos animais conscientes. Esta diferença entre grupos pode ser explicada pelo fato do isoflurano ter resultado em inibição da atividade simpática adrenal, com valores de IC reduzidos. Enquanto a PAM se elevou em relação aos valores basais após a administração da metadona nos animais conscientes (MET) (aumento médio máximo de 26%), não houve alteração nesta variável em relação aos valores basais nos cães anestesiados (MET/ISO e MET/ISO/ANTAG), uma vez que a redução do IC foi compensada pelo aumento do IRVS associado a liberação de vasopressina por este opióide. Em cães com reflexos vasoregulatorios intactos, uma concentração mínima de 42 pg/mL de vasopressina foi necessária para aumentar a PAM em 5 mmHg, enquanto que em cães denervados (sem os baroreflexos), a mesma concentração de vasopressina resultou em maior elevação da PAM (33 mmHg), demonstrando que os baroreflexos podem impedir a manifestação dos efeitos da vasopressina sobre a pressão arterial (Rossi & Schrier, 1986). Em ratos anestesiados com isoflurano, a vasopressina contribui para manter

a pressão arterial quando o sistema nervoso autônomo e/ou o sistema renina-angiotensina-aldosterona está bloqueado durante a anestesia e, quanto mais intenso o bloqueio do sistema nervoso autônomo, maior a influência da vasopressina na regulação da pressão arterial (Ullman, 1999). Em cães submetidos a hemorragia, a vasopressina contribui significativamente para a normalização da pressão arterial, sendo que nos animais incapazes de secretar este hormônio ou nos animais tratados com antagonista de vasopressina, a capacidade de restabelecimento da pressão arterial após hemorragia severa é comprometida (Cowley *et al.*, 1980).

O aumento pronunciado nos valores de PVC observado após o uso da metadona no presente estudo em todos os tratamentos corrobora com os resultados apresentados por Maiente *et al.* (2009). Os valores de POAP também foram significativamente elevados pela metadona nos grupos MET e MET/ISO. O aumento nos valores de PVC e POAP pode estar relacionado tanto à redução da FC como à centralização do volume circulante em resposta a vasoconstrição venosa (Rothe, 1986). O aumento de maior magnitude da POAP foi observado quando a metadona foi administrada aos cães conscientes (MET), com valores médios de POAP atingindo 14 mmHg aos 5 e 15 minutos após a administração do opióide neste grupo. Elevações excessivas da POAP podem estar associadas a maior risco de edema pulmonar devido presunção de que os valores de POAP podem ser empregados como estimativas da pressão hidrostática nos capilares pulmonares (Swan & Ganz, 1972). No entanto, a PAOP pode não refletir mudanças na pressão capilar pulmonar, uma vez que a correlação entre estes parâmetros é altamente variável (Ganter *et al.*, 2006).

Os valores de PMAP foram significativamente superiores em relação aos respectivos valores basais apenas no grupo MET, os quais também se mostraram mais elevados nos animais conscientes em relação aos grupos de animais anestesiados. Nos grupos MET/ISO e MET/ISO/ANTAG os valores de PMAP se mantiveram estáveis em relação aos valores basais, pois o aumento nos valores de IRVP coincidiu com reduções compensatórias do IC. Apesar da influência da vasopressina sobre a resistência vascular sistêmica ser bem documentada (Barlow, 2002; Corley, 2004; Holmes *et al.*, 2003; Streefkerk & Van Zwieten, 2006), os efeitos da vasopressina sobre a resistência vascular pulmonar parecem ser dependentes da manutenção de um sistema nervoso intacto. Enquanto em cães conscientes normais a administração de vasopressina exógena (7,6 ng/kg/min) causou vasoconstrição

pulmonar (Nyhan *et al.*, 1986), em cães denervados anestesiados com pentobarbital, a vasopressina exógena não alterou significativamente o tônus vascular pulmonar (Wallace *et al.*, 1989).

No presente estudo, os valores de Ht/Hb se elevaram no grupo de cães conscientes (MET) durante os 90 minutos observação, corroborando com as elevações do Ht encontrados após a administração da metadona em estudos prévios (Hellebrekers *et al.*, 1987; Hellebrekers *et al.*, 1989; Maiante *et al.*, 2009). O aumento do Ht/Hb observado após o uso de metadona resultou em aumento do CaO_2 nos animais conscientes. Estes efeitos, provavelmente, foram resultado da contração esplênica devido à estimulação simpática e elevação da concentração de vasopressina circulante.

Embora o CaO_2 tenha aumentado no grupo MET, os valores de IDO_2 permaneceram inalterados durante todo o período de observação nestes animais, devido à tendência dos valores de IC diminuírem com a administração do opióide, com redução significativa apenas aos 90 minutos. Porém, a administração da metadona no tratamento MET/ISO e MET/ISO/ANTAG, causou redução significativa nos valores de IDO_2 . A redução do IC observada após a administração da metadona durante a anestesia com isoflurano explica porque houve maior redução dos valores de IDO_2 no grupo MET/ISO. Embora a redução do IDO_2 em relação aos valores basais tenha sido estatisticamente significativa somente aos 90 minutos no grupo MET/ISO/ANTAG, ambos os grupos sob anestesia com isoflurano resultaram em valores de IDO_2 menores que os observados nos animais conscientes, e iguais entre si, durante os 90 minutos após a administração da metadona.

A metadona causou taquipnéia excessiva quando administrada aos animais conscientes, porém os valores médios de PaCO_2 permaneceram dentro dos limites de normalidade, demonstrando que não houve alteração importante da ventilação alveolar. Contrastando com a resposta ventilatória observada em animais conscientes, a administração da metadona durante a anestesia inalatória (MET/ISO e MET/ISO/ANTAG) causou depressão respiratória acentuada (apnéia) em todos os cães, sendo necessário o emprego de suporte ventilatório artificial durante os 90 minutos subsequentes a administração do opióide. Esta diferença entre grupos evidencia que a metadona apresenta efeitos distintos no padrão ventilatório quando administrada à cães conscientes ou anestesiados. Cinquenta por cento dos cães que receberam metadona intravenosa na dose de 0,3 mg/kg durante a anestesia

com isoflurano necessitaram de suporte ventilatório (Leibetseder *et al.*, 2006), sendo que no presente estudo a dose de 1 mg/kg resultou na necessidade de instituição da ventilação controlada em todos os cães anestesiados.

Os valores médios de PaCO_2 permaneceram dentro do limites fisiológicos (35 a 45 mmHg) apresentando aumento significativo apenas nos momentos T_{15} a T_{30} do tratamento MET. Este aumento coincidiu com os valores reduzidos de pH apresentados pelo grupo MET dos 5 aos 30 minutos, enquanto os valores de PaO_2 e HCO_3^- não se modificaram em relação aos valores basais. Estes resultados estão em concordância com outros estudos, onde a administração tanto de metadona (1 mg/kg) como de levometadona (0,1 mg/kg) em cães conscientes causou redução do pH e aumento da PaCO_2 , sem interferir de forma substancial nos valores de PaO_2 (Hellebrekers *et al.*, 1989; Maiante *et al.*, 2009; Raekallio *et al.*, 2009). Os valores de PaO_2 foram significativamente inferiores no grupo de cães conscientes uma vez que não estavam recebendo suplementação de oxigênio, como ocorreu nos grupos de cães anestesiados, os quais foram ventilados com uma mistura de ar enriquecida com oxigênio. Este mesmo padrão de valores superiores, em relação aos cães conscientes, foi observado nos animais anestesiados (MET/ISO e MET/ISO/ANTAG) para o parâmetro de SaO_2 .

No presente estudo todos os animais apresentaram sinais de estimulação do SNC, caracterizado por movimentos repetitivos da cabeça e volatização intermitente, o que tornou difícil a contenção dos mesmos em decúbito lateral. Doses elevadas de opióides, quando administradas em animais saudáveis e sem dor, podem resultar em comportamento disfórico devido a estimulação do SNC (Pascoe, 2000). Este efeito clínico pode ter resultado em aumento nas concentrações plasmáticas de catecolaminas no grupo MET (Greco & Stabenfeldt, 1999). Estes resultados contrastam com outro estudo realizado no mesmo laboratório no qual os cães apresentaram sedação discreta a moderada após a administração das doses de 0,5 e 1,0 mg/kg, sendo que comportamento disfórico foi observado em apenas 1 animal, de um total de 6 estudados (Maiante *et al.*, 2009). Em outros estudos a dose de 0,5 mg/kg de metadona induziu sedação discreta em cães (KuKanich & Borum, 2008; Monteiro *et al.*, 2008).

Nos tratamentos MET/ISO e MET/ISO/ANTAG foi observado comportamento disfórico durante a recuperação da anestesia em 4 animais, mesmo após estes serem submetidos a mais de 2 horas de anestesia inalatória,

demonstrando que o efeito da metadona sobre o comportamento durou por pelo menos 120 minutos. A reversão destes efeitos comportamentais com o uso de um antagonista μ (butorfanol), sugere que tais reações comportamentais foram mediadas pela ação agonista da metadona sobre receptores μ . Os outros dois animais anestesiados com isoflurano apresentaram recuperação prolongada (mais de 30 minutos para remoção da sonda orotraqueal após o término da anestesia inalatória) tanto no grupo MET/ISO como no grupo MET/ISO/ANTAG. O emprego do butorfanol nestes animais resultou em imediata (< 1 minuto) recuperação do reflexo de deglutição, tornando possível a remoção da sonda orotraqueal.

Outros efeitos colaterais, como salivação excessiva e defecação, observados no presente estudo, também vêm sendo reportados após o uso da metadona em cães (KuKanich & Borum, 2008; Monteiro *et al.*, 2008; Maiente *et al.*, 2009). Por outro lado, nenhum dos animais apresentou êmese com o emprego da metadona. A êmese, efeito colateral comumente associado ao emprego de alguns opióides agonistas μ , parece ocorrer raramente após o uso da metadona em cães, resultado este corroborado por outros estudos (KuKanich & Borum, 2008; Monteiro *et al.*, 2008; Maiente *et al.*, 2009).

7. CONCLUSÕES

Diante dos resultados obtidos, pode-se concluir que:

7.1. A administração da metadona em animais anestesiados com isoflurano resulta em maior depressão cardiovascular que a observada em animais conscientes. Durante a anestesia inalatória, a depressão cardiovascular causada pela administração da metadona pode não estar associada à redução da pressão arterial, uma vez que a diminuição do débito cardíaco é associada ao aumento da resistência vascular sistêmica.

7.2. Os efeitos cardiovasculares da metadona em animais conscientes são influenciados por elevações nas concentrações sanguíneas de vasopressina e catecolaminas (epinefrina e norepinefrina). A anestesia com isoflurano, apesar de inibir a ativação simpática (aumento da epinefrina e norepinefrina plasmática), não interfere com a liberação de vasopressina induzida pela metadona.

7.3. A vasopressina contribui para a vasoconstrição (aumento do IRVS) observada após a administração da metadona em animais anestesiados com isoflurano. Por outro lado, os efeitos hemodinâmicos da metadona em animais conscientes podem ser influenciados tanto pela liberação de vasopressina na circulação sistêmica como pela ativação simpática.

7.4. Visto que o antagonista de vasopressina relcovaptan, na dose empregada (0,1 mg/kg, IV), não inibiu completamente a vasoconstrição associada ao aumento da concentração de vasopressina, não foi possível caracterizar a elevação da concentração deste hormônio como a principal causa da elevação do IRVS em cães anestesiados com isoflurano.

BIBLIOGRAFIA

Ambrisko TD, Hikasa Y, Sato K. Influence of medetomidine on stress-related neurohormonal and metabolic effects caused by butorphanol, fentanyl, and ketamine administration in dogs. **Am J Vet Res** 2005; 66(3): 406-12.

Barlow M. Vasopressin. **Emergency Medicine** 2002; 14(3):304-314.

Bayley PL, Egan TD, Stanley TH. Intravenous Opioid Anesthetics. In: Miller RD editor **Anesthesia** 5th edition, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000; 273-376.

Bernard JM, Wouters PF, Doursout MF, Florence B, Chelly JE, Merin RG. Effects of sevoflurane and isoflurane on cardiac and coronary dynamics in chronically instrumented dogs. **Anesthesiology** 1990; 72: 659-62.

Bishara B, Shiekh H, Karram T, Rubinstein I, Azzam ZS, Abu-Saleh N, Nitecki S, Winaver J, Hoffman A, Abassi ZA. Effects of a novel vasopressin receptor antagonist on renal function and cardiac hypertrophy in rats with experimental congestive heart failure. **J Pharmacol Exp Therap** 2008; 326(2):414-421.

Blanck TJJ, Lee DL. Cardiac Physiology. In: Miller RD editor **Anesthesia** 5th edition, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000; 619-646.

Bley CR, Neiger-Aeschbacher G, Busato A, Schatzmann U. Comparison of perioperative racemic methadone, levo-methadone and dextromoramide in cats using indicators of post-operative pain. **Vet Anaesth Analg** 2004; 31:175-182.

Bowdle TA, Even A, Shen DD, Swardstrom M. Methadone for the induction of anesthesia: Plasma histamine concentration, arterial blood pressure, and heart rate. **Anesth Analg** 2004; 98: 1692-7

Brown R, Kraus C, Fleming M, Reddy S. Methadone: applied pharmacology and use as adjunctive treatment in chronic pain. **Postgrad Med J** 2004; 80:654-659.

Cheng CP, Igarashi Y, Klopfenstein HS, Applegate RJ, Shihabi Z & Little WC. Effect of vasopressin on left ventricular performance. **Am J Physiol** 1993; 264:H53-H60.

Chui PT; Gint T. A double-blind randomised trial comparing postoperative analgesia after perioperative loading doses of methadone or morphine. **Anaesth Intens Care** 1992; 20:46-51.

Coda BA. Opioids. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK & Stock MC. **Clinical Anesthesia**, 6th edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2009; 465-497.

Corley KTT. Inotropes and vasopressors in adults and foals. **Vet Clin Equine** 2004; 20:77-106.

Corman B & Geelen G. Effects of blood sampling, anesthesia and surgery on plasma vasopressin concentration in rats. **Cellular and Molecular Life Sciences** 1992; 48(3):268-270.

Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G & Burnett Jr. JC. Pharmacology of vasopressin antagonists. **Heart Fail Rev** 2009; 14(2):75-82.

Cowley Jr. AW, Monos E & Guyton AC. Interaction of vasopressin and the baroreceptor reflex system in the regulation of arterial blood pressure in the dog. **Circ Res** 1974; 34:505-514.

Cowley Jr. AW, Merrill D, Osborn J & Barber BJ. Influence of vasopressin and Angiotensin on baroreflexes in the dog. **Circ Res** 1984; 54:163-172.

Cowley Jr. AW, Switzer SJ, Guinn MM. Evidence and quantification of the vasopressin arterial pressure control system in the dog. **Circ Res** 1980; 46: 58-67.

Davis MP, Walsh D. Methadone for relief of cancer pain: a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug interactions and protocols of administration. **Support Care Cancer** 2001; 9:73-83.

Decaux G, Soupart A & Vassart G. Non-peptide arginine-vasopressin antagonists: the vaptans. **Lancet** 2008; 371: 1624-32.

Dobromylskyj P. Assessment of methadone as an anaesthetic premedicant in cats. **J Small Animal Practice** 1993; 34: 604-608.

Ebert TJ, Schmid PG. Inhaled Anesthesia. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK & Stock MC editors. **Clinical Anesthesia** 6th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2009; p. 413-443.

Elias, LL, Antunes-Rodrigues J, Elias PC, Moreira AC. Effect of plasma osmolality on pituitary-adrenal responses to corticotropin-releasing hormone and atrial natriuretic peptide changes in central diabetes insipidus. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism** 1997; 82, 1243-1247.

Evora PR, Pears PJ, Schaff HV. Arginine vasopressin induces endothelium-dependent vasodilatation of the pulmonary artery. V₁-receptor-mediated production of nitric oxide. **Chest** 1993; 103:1241-1245.

Fainsinger R, Schoeller T, Bruera E. Methadone in the management of cancer pain: a review. **Pain** 1993, 52: 137-147.

Farber NE, Pagel PS, Warltier DC. Chapter 5B: Pulmonary Pharmacology. In: **Miller's Anesthesia** 5th edition vol 1. Philadelphia: Churchill-Livingstone; 2000. p. 125-146.

Fernández N, García JL, García-Villalón AL, Monge L, Gómez B, Diéguez G. Coronary vasoconstriction produced by vasopressin in anesthetized goats. Role of vasopressin V₁ and V₂ receptors and nitric oxide. **European Journal of Pharmacology** 1998; 342:225-233.

Foster DJR, Somogyi AA, Bochner F. Methadone N-demethylation in human liver microsomes: lack of stereoselectivity and involvement of CYP3A4. **British Journal of Clinical Pharmacology** 1999; 47: 403-412.

Ganter CG, Jakob SM, Takala J. Pulmonary capillary pressure. A review. **Minerva Anesthesiol** 2006; 72:21-36.

Ganz W, Swan HJC. Measurement of blood flow by thermodilution. **Am J Cardiol** 1972; 29: 241-6.

Giusti-Paiva, A, Martinez, MR, Bispo-da-Silva, LB, Salgado, MCO, Elias, LLK, Antunes-Rodrigues, J. Vasopressin mediates the pressor effect of hypertonic saline solution in endotoxic shock. **Shock** 2007; 27(4): 416-421.

Gourlay GK, Willis RJ, Lamberty J. A doubled-blind comparison of the efficacy of methadone and morphine in postoperative pain control. **Anesthesiology** 1986; 64: 322-7.

Gourlay GK, Willis RJ, Wilson PR. Postoperative pain control with methadone: Influence of supplementary methadone doses and blood concentration-response relationships. **Anesthesiology** 1984; 61: 19-26.

Gourlay GK, Wilson PR, Glynn CJ. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of methadone during the perioperative period. **Anesthesiology** 1982; 57:458-467.

Greco D, Stabenfeldt GH. Glândulas endócrinas e suas funções. In: Cunningham JG editor. **Tratado de Fisiologia Veterinária** 2ª edição. Rio de Janeiro Guanabara Koogan, 1999. p. 324-350.

Hellebrekers LJ, van den Brom WE, Mol JA. Plasma arginine vasopressin response to intravenous methadone and naloxone in conscious dogs. **J Pharmacol Exp Ther** 1989; 248(1): 329-333.

Hellebrekers LJ, Mol JA, van den Brom WE, Greidanus TBW. Effect of methadone on plasma arginine vasopressin level and urine production in conscious dogs. **Eur J Pharmacol** 1987; 136:279-286.

Holmes CL, Landry DW & Granton JT. Science Review: Vasopressin and the cardiovascular system part 1- receptor physiology. **Critical Care** 2003; 7:427-434.

Holmes CL, Landry DW & Granton JT. Science Review: Vasopressin and the cardiovascular system part 2 – clinical physiology. **Critical Care** 2004; 8:15-23.

Ingvast-Larsson C, Holgersson A, Bondesson U, Lagerstedt AS, Olson K. Clinical pharmacology of methadone in dogs. **Vet Anaesth Analg** 2010; 37:48-56.

Inturrisi CE. Clinical pharmacology of opioids for pain. **The Clinical Journal of Pain** 2002; 18:S3-S13.

Inturrisi CE. Pharmacology of methadone and its isomers. **Minerva Anestesiol** 2005; 71:435-437.

Ishikawa S & Schrier RW. Evidence for a role of opioid peptides in the release of arginine vasopressin in the conscious rat. **J Clin Invest** 1982; 69:666-672.

Jacobson L, Chabal C, Brody MC, Ward RJ, Ireton RC. Intrathecal methadone and morphine for postoperative analgesia: a comparison of the efficacy, duration, and side effects.

Anesthesiology 1989; 70:742-746.

Johnson JO, Grecu L, Lawson NW. Autonomic Nervous System. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK & Stock MC. **Clinical Anesthesia**, 6th edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2009; 326-368.

Kampine JP, Stowe DF, Pagel PS. Cardiovascular Anatomy and Physiology. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK & Stock MC. **Clinical Anesthesia**, 6th edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2009; 209-232.

Kornick CA, Kilborn MJ, Santiago-Palma J, Schulman G, Thaler HT, Keefe DL, Katchman AN, Pezzullo JC, Ebert SN, Woosley RL, Payne R, Manfredi PL. QTc interval prolongation associated with intravenous methadone. **Pain** 2003; 105:499-506.

Kukanich B & Borum SL. The disposition and behavioral effects of methadone in Greyhounds. **Vet Anaesth Analg** 2008; 35:242-248.

KuKanich B, Lascelles BD, Aman AM, Mealey KL & Papich MG. The effects of inhibiting cytochrome P450 3A, p-glycoprotein, and gastric secretion on the oral bioavailability of methadone in dogs. **J Vet Pharmacol Ther** 2005; 28: 461-466.

Lawlor PG, Turner KS, Hanson J, Bruera ED. Dose ratio between morphine and methadone in patients with cancer pain. A retrospective study. **Cancer** 1998; 82(6):1167-1173.

Lawson NW, Johnson JO. Autonomic Nervous System: Physiology and Pharmacology. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK editors. **Clinical Anesthesia**. 4th edition Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins 2001; 261-325.

Lee CH, Berkowitz BA. Calcium antagonist activity of methadone, *l*-acetylmethadol and *l*-pentazocine in the rat aortic strip. **J Pharmacol Exp Ther** 1977; 202(3):646-653.

Leibetseder EN, Mosing M, Jones RS. A comparison of extradural and intravenous methadone on intraoperative isoflurane and postoperative analgesia requirements in dogs. **Vet Anaesth Analg** 2006; 33:128-136.

Lemmens-Gruber R & Kamyar M. Vasopressin antagonists. **Cell Mol Life Sci** 2006; 63:1766-1799.

Luk J, Ajalo I, Wong V, Wong J, Chang D, Chou L & Reid IA. Role of V1 receptors in the action of vasopressin on the baroreflex control of heart rate. **Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol** 1993; 265: 524-529.

Maiante AA, Teixeira Neto FJ, Beier SL, Corrente JE, Pedroso CEBP. Comparison of the cardio-respiratory effects of methadone and morphine in conscious dogs. **J Vet Pharmacol Therap** 2009; 32(4):317-328.

Maturi MF, Martin SE, Markle D, Maxwell M, Burruss CR, Speir E, Greene R, Ro YM, Vitale D, Green MV, Goldstein SR, Bacharach SL & Patterson RE. Coronary vasoconstriction induced by vasopressin. Production of myocardial ischemia in dogs by constriction of nondiseased small vessels. **Circulation** 1991; 83: 2111-2121.

Mildh LH, Tuomisto LM, Scheinin M, Kirvelä OA. Morphine-induced cardiovascular stimulation: the effects of two doses in healthy subjects. **Anesth Analg** 2000; 91:51-57.

Montani JP, Liard JF, Schoun J & Möhring J. Hemodynamic effects of exogenous and endogenous vasopressin at low plasma concentrations in conscious dogs. **Circ Res** 1980; 47: 346-355.

Monteiro ER, Figueroa CDN, Choma JC, Campagnol D, Bettini C. Effects of methadone, alone or in combination with acepromazine or xylazine, on sedation and physiologic values in dogs. **Vet Anaesth Analg** 2008; 35:519-527.

Monteiro ER, Rodrigues Jr A, Assis HMQ, Campagnol D, Quitzan JG. Comparative study on the sedative effects of morphine, methadone, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine in dogs. **Vet Anaesth Analg** 2009; 36:25-33.

Moss J, Renz CL. The autonomic nervous system. In: Miller RD editor **Anesthesia** 5th edition vol 1. Philadelphia: Churchill-Livingstone; 2000; 523-577.

Mutoh T, Nishimura R, Kim HY, Matsunaga S, Sasaki N. Cardiopulmonary effects of sevoflurane, compared with halothane, enflurane, and isoflurane, in dogs. **Am J Vet Res** 1997; 58: 885-90.

Norris JV, Don HF. Prolonged depression of respiratory rate following methadone analgesia. **Anesthesiology** 1976; 45(3):361-362.

Nyhan DP, Geller HS, Goll HM, Murray PA. Pulmonary vasoactive effects of exogenous and endogenous AVP in conscious dogs. **Am J Physiol** 1986; 251: H1009-H1016.

Pagel PS, Farber NE, Warltier DC. Chapter 5A: Cardiovascular Pharmacology. In: Miller RD editor **Anesthesia** 5th edition vol 1. Philadelphia: Churchill-Livingstone; 2000; 96-124.

Pagel PS, Kampine JP, Schmeling WT, Warltier DC. Comparison of the systemic and coronary hemodynamic actions of desflurane, isoflurane, halothane, and enflurane in the chronically instrumented dog. **Anesthesiology** 1991; 74: 539-51.

Pascoe PJ. Opioid Analgesics. **Vet Clin of North Am Small Anim Pract** 2000; 30(4):757-772.

Raekallio MR, Räihä MP, Alanen MH, Sarén NM. Effects of medetomidine, L-methadone and their combination on arterial blood gases in dogs. **Vet Anaesth Analg** 2009; 36:158-161.

Reisine T, Pasternak G. Opioid analgesics and antagonists. In: Hardman JG, Limbird LE, editors. **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996; 521-555.

Robinson JL. Effects of vasopressin and phenylephrine on arterial pressure and heart rate in conscious dogs. **Am J Physiol** 1986; 251(2Pt2): H235-60.

Rockhold RW, Crofton JT, Wang BC, Share L. Effect of intracarotid administration of morphine and naloxone on plasma vasopressin levels and blood pressure in the dog. **J Pharmacol Exp Ther** 1983; 224:386-390.

Rossi NF, Schrier RW. Role of arginine vasopressin in regulation of systemic arterial pressure. **Annu Rev Med** 1986; 37:13-20.

Rothe CF. Physiology of venous return. An appreciated boost to the heart. **Arch Intern Med** 1986; 146(5):977-82.

Santiago-Palma J, Khojainova N, Kornick C, Fischberg DJ, Primavera LH, Payne R, Manfredi P. Intravenous methadone in the management of chronic cancer pain: safe and effective starting doses when substituting methadone for fentanyl. **Cancer** 2001; 92(7):1919-1925.

Schwartz JJ, Akhtar S, Rosenbaum SH. Endocrine Function. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK & Stock MC editors. **Clinical Anesthesia** 6th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2009; 1279-1304.

Sladen RN, Renal Physiology. In: Miller RD editor **Anesthesia** 5th edition vol 1. Philadelphia: Churchill-Livingstone; 2000; 663-694.

Serradeil-Le Gal C, Wagnon J, Garcia C, Lacour C, Guiraudou P, Christophe B, Villanova G, Nisato D, Maffrand JP, Le Fur G, Guillon G, Cantau B, Barberis C, Trueba M, Ala Y & Jard S. Biochemical and pharmacological properties of SR49059, a new, potent, nonpeptide antagonist of rat and human vasopressin V_{1a} receptors. **J Clin Invest** 1993; 92:224-231.

Serradeil-Le Gal C, Raufaste D, Marty E, Garcia C, Maffrand JP & Le Fur G. Binding of [³H] SR49059, a potent nonpeptide antagonist V_{1a} antagonist, to rat and human liver membranes. **Biochemical and Biophysical Research Communications** 1994; 199(1):353-360.

Sladen RN. Renal Physiology. In: Miller RD editor **Anesthesia** 5th edition, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000; 663-694.

Stanley TH, Liu W, Webster LR, Johansen RK. Haemodynamic effects of intravenous methadone anesthesia in dogs. **Canad Anaesth Soc J** 1980; 27(1):52-57.

Steagall PVM, Carnicelli P, Taylor PM, Luna SPL, Dixon M, Ferreira TH. Effects of subcutaneous methadone, morphine, buprenorphine or saline on thermal threshold in cats. **J Vet Pharmacol Therap** 2006; 29:531-537.

Steffey EP, Howland D Jr. Isoflurane potency in the dog and cat. **Am J Vet Res** 1977; 38: 1833-6.

Steffey EP & Mama KR. Inhalation anesthetics. In: Tranquilli WJ, Thurmon JC & Grimm KA, editors. **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia** 4th edition. Ames, Blackwell Publishing; 2007. p. 297-329.

Sticherling C, Schaer BA, Ammann P, Maeder M, Osswald S. Methadone-induced torsade

de pointes tachycardias. **Swiss Med Wkly** 2005; 135:282-285.

Streefkerk JO & van Zwieten PA. Vasopressin receptor antagonists: pharmacological tools and potential therapeutic agents. **Auton Autacoid Pharmacol** 2006; 26(2):141-8.

Taborsky GJ Jr, Halter JB, Porte D Jr. Morphine: dual effects on plasma catecholamines. **Endocrinology** 1981; 109(1):319-21.

Thibonnier M, Kilani A, Rahman M, DiBlasi TP, Warner K, Smith MC, Leenhardt AF, Brouard R. Effects of the nonpeptide V₁ vasopressin receptor antagonist SR49059 in hypertensive patients. **Hypertension** 1999; 34:1293-1300.

Tipayamontri U, Young DB, Nuwayhid BS & Scott RE. Analysis of the cardiovascular effects of arginine vasopressin in conscious dogs. **Hypertension** 1987; 9:371-378.

Ullman J. Vasopressin and angiotensin II in blood pressure control during isoflurane anesthesia in rats. **Acta Anaesthesiol Scand** 1999; 43:860-865.

Valverde A, Cantwell S, Hernández J, Brotherson C. Effects of acepromazine on the incidence of vomiting associated with opioid administration in dogs. **Vet Anaesth Analg** 2004; 31(1): 40-5.

Van Vonderen IK, Wolfswinkel J, Oosterlaken-Dijksterhuis MA, Rijnberk A, Kooistra HS. Pulsatile secretion pattern of vasopressin under basal conditions, after water deprivation, and during osmotic stimulation in dogs. **Domestic Animal Endocrinology** 2004; 27:1-12.

Walker BR, Childs ME & Adams EM. Direct cardiac effects of vasopressin: role of V₁- and V₂-vasopressinergic receptors. **Am J Physiol** 1988; 255: H261-265.

Wallace AW, Tunin CM, Shoukas AA. Effects of vasopressin on pulmonary and systemic vascular mechanics. **Am J Physiol** 1989; 257: H1228-H1234.

Wu C, Fry CH, Henry J. The mode of action of several opioids on cardiac muscle. **Experimental Physiology** 1997; 82:261-272.

Yuan, CS, Foss, JF, O'Connor, M, Moss, J, Roizen, MF. Gut motility and transit changes in patients receiving long-term methadone maintenance. **J Clin Pharmacol** 1998; 38(10):931-5.

APÊNDICE I: Valores individuais das variáveis estudadas

APÊNDICE 1. Valores individuais de frequência cardíaca (FC) em 6 cães tratados com 1mg/kg/IV de metadona (MET), 1mg/kg/IV de metadona em cães anestesiados com isoflurano (MET/ISO) e 1mg/kg/IV de metadona em cães anestesiados com isoflurano pré-tratados com 0,1 mg/kg/IV de relcovaptan (MET/ISO/ANTAG).

Grupo MET							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	115	133	84	90	69	72	75
2	126	128	100	95	82	72	67
3	102	*	82	88	87	81	75
4	121	*	57	70	75	77	76
5	122	145	108	118	85	82	72
6	98	84	88	121	104	94	92
Grupo MET/ISO							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	109	111	40	44	54	44	51
2	114	127	47	42	45	46	54
3	125	123	52	62	61	62	63
4	114	111	41	48	52	60	61
5	94	103	50	59	49	46	50
6	136	130	58	55	56	54	56
Grupo MET/ISO/ANTAG							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	96	146	56	43	50	45	45
2	107	118	37	41	45	47	49
3	122	129	78	68	69	74	67
4	130	132	55	56	66	72	72
5	107	117	52	55	54	65	56
6	115	130	58	55	55	54	55

APÊNDICE 2. Valores individuais de débito cardíaco (DC) em 6 cães tratados com 1mg/kg/IV de metadona (MET), 1mg/kg/IV de metadona em cães anestesiados com isoflurano (MET/ISO) e 1mg/kg/IV de metadona em cães anestesiados com isoflurano pré-tratados com 0,1 mg/kg/IV de relcovaptan (MET/ISO/ANTAG).

Grupo MET							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	4,7	5,5	3,0	3,1	2,9	2,7	3,1
2	5,4	6,0	4,5	4,2	2,9	2,9	2,8
3	3,7	*	3,4	4,0	4,1	3,9	3,4
4	4,7	*	2,2	2,3	2,4	2,9	3,3
5	4,9	5,6	4,7	4,9	4,5	4,0	3,9
6	3,4	3,3	4,5	5,3	4,0	4,7	4,1
Grupo MET/ISO							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	2,9	2,7	0,9	1,2	1,3	1,3	1,3
2	3,6	3,8	0,9	1,0	1,0	1,1	1,2
3	3,7	3,5	1,4	1,5	1,4	1,5	1,4
4	2,5	2,4	1,1	1,1	1,2	1,3	1,4
5	2,4	2,7	1,4	1,4	1,5	1,4	1,4
6	2,9	3,1	1,5	1,5	1,4	1,4	1,4
Grupo MET/ISO/ANTAG							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	2,9	5,2	1,4	1,6	1,5	1,4	1,4
2	2,7	3,2	1,2	1,1	1,2	1,2	1,2
3	3,5	4,8	2,2	1,9	2,0	2,0	1,8
4	3,2	3,3	1,4	1,5	1,8	2,1	2,1
5	2,5	3,4	1,6	1,6	1,5	1,5	1,5
6	2,8	3,8	1,8	1,6	1,6	1,5	1,5

APÊNDICE 3. Valores individuais de índice cardíaco (IC) em 6 cães tratados com 1mg/kg/IV de metadona (MET), 1mg/kg/IV de metadona em cães anestesiados com isoflurano (MET/ISO) e 1mg/kg/IV de metadona em cães anestesiados com isoflurano pré-tratados com 0,1 mg/kg/IV de relcovaptan (MET/ISO/ANTAG).

Grupo MET							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	4,8	5,6	3,0	3,2	3,0	2,7	3,2
2	5,9	6,5	5,0	4,6	3,1	3,2	3,1
3	4,1	*	3,8	4,5	4,5	4,3	3,7
4	4,5	*	2,2	2,3	2,4	2,9	3,2
5	6,0	6,8	5,8	6,0	5,5	4,9	4,8
6	3,8	3,7	5,0	5,9	4,5	5,2	4,6
Grupo MET/ISO							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	2,9	2,7	0,9	1,2	1,3	1,3	1,3
2	3,7	4,0	1,0	1,0	1,0	1,1	1,2
3	4,1	3,9	1,5	1,7	1,6	1,6	1,5
4	2,5	2,3	1,0	1,1	1,1	1,3	1,3
5	3,0	3,4	1,8	1,7	1,8	1,7	1,7
6	3,3	3,5	1,7	1,6	1,6	1,6	1,6
Grupo MET/ISO/ANTAG							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	2,9	5,3	1,4	1,6	1,5	1,4	1,4
2	2,8	3,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,3
3	4,0	5,4	2,5	2,1	2,3	2,3	2,0
4	3,0	3,1	1,4	1,4	1,7	2,0	2,0
5	3,0	4,2	1,9	2,0	1,8	1,9	1,8
6	3,1	4,3	2,0	1,8	1,8	1,7	1,7

APÊNDICE 4. Valores individuais de volume sistólico (VS) em 6 cães tratados com 1mg/kg/IV de metadona (MET), 1mg/kg/IV de metadona em cães anestesiados com isoflurano (MET/ISO) e 1mg/kg/IV de metadona em cães anestesiados com isoflurano pré-tratados com 0,1 mg/kg/IV de relcovaptan (MET/ISO/ANTAG).

Grupo MET							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	41	41	35	35	42	37	42
2	43	47	45	44	35	41	42
3	36	*	42	45	47	48	45
4	39	*	39	34	32	38	43
5	40	38	44	42	53	49	55
6	35	39	51	44	38	50	45
Grupo MET/ISO							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	27	25	23	28	24	29	26
2	32	30	20	23	23	23	22
3	29	28	27	24	24	23	22
4	22	22	26	24	22	22	22
5	25	26	29	24	30	29	27
6	21	24	26	27	26	26	26
Grupo MET/ISO/ANTAG							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	30	36	24	36	30	31	32
2	26	27	32	28	26	25	25
3	29	37	29	28	29	27	26
4	25	25	26	27	27	30	29
5	23	29	30	29	28	24	26
6	24	30	32	29	29	28	27

APÊNDICE 5. Valores individuais de índice sistólico (IS) em 6 cães tratados com 1mg/kg/IV de metadona (MET), 1mg/kg/IV de metadona em cães anestesiados com isoflurano (MET/ISO) e 1mg/kg/IV de metadona em cães anestesiados com isoflurano pré-tratados com 0,1 mg/kg/IV de relcovaptan (MET/ISO/ANTAG).

Grupo MET							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	41	42	36	35	43	37	43
2	47	51	50	48	38	45	46
3	40	*	46	51	52	53	50
4	38	*	38	33	31	37	42
5	49	47	54	51	65	60	67
6	39	44	57	49	43	56	51
Grupo MET/ISO							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	27	24	23	28	24	29	26
2	33	31	21	24	23	24	23
3	33	32	30	27	26	26	24
4	22	21	25	23	22	22	22
5	32	33	36	30	37	37	34
6	24	27	29	30	29	29	29
Grupo MET/ISO/ANTAG							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	30	36	24	36	30	31	32
2	26	27	33	29	27	25	26
3	32	42	32	31	33	31	30
4	23	24	25	25	26	28	28
5	28	36	37	36	34	29	32
6	27	33	35	33	32	31	30

APÊNDICE 6. Valores individuais de pressão arterial sistólica (PAS) em 6 cães tratados com 1mg/kg/IV de metadona (MET), 1mg/kg/IV de metadona em cães anestesiados com isoflurano (MET/ISO) e 1mg/kg/IV de metadona em cães anestesiados com isoflurano pré-tratados com 0,1 mg/kg/IV de relcovaptan (MET/ISO/ANTAG).

Grupo MET							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	149	157	162	179	174	181	177
2	136	136	158	155	155	156	157
3	152	*	198	192	197	181	186
4	136	*	162	170	162	150	148
5	154	154	211	172	189	183	186
6	132	147	174	189	187	173	162
Grupo MET/ISO							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	107	111	99	122	136	141	137
2	90	90	88	92	92	97	102
3	126	118	132	117	114	115	115
4	89	83	106	111	124	127	125
5	112	91	113	133	134	138	134
6	122	130	133	133	129	131	133
Grupo MET/ISO/ANTAG							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	105	110	112	128	128	132	134
2	94	91	93	83	90	92	92
3	111	108	100	104	117	109	110
4	113	133	132	133	136	136	131
5	94	93	113	119	128	134	141
6	109	114	114	116	120	126	123

APÊNDICE 7. Valores individuais de pressão arterial diastólica (PAD) em 6 cães tratados com 1mg/kg/IV de metadona (MET), 1mg/kg/IV de metadona em cães anestesiados com isoflurano (MET/ISO) e 1mg/kg/IV de metadona em cães anestesiados com isoflurano pré-tratados com 0,1 mg/kg/IV de relcovaptan (MET/ISO/ANTAG).

Grupo MET							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	84	90	86	95	81	95	93
2	65	67	72	75	77	77	67
3	71	*	101	95	98	88	95
4	76	*	80	90	84	79	65
5	72	76	107	94	91	86	78
6	73	76	79	97	92	77	67
Grupo MET/ISO							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	70	65	42	48	59	63	60
2	46	47	39	40	40	43	43
3	77	70	66	63	60	59	59
4	49	44	46	50	56	57	56
5	64	52	47	60	57	54	51
6	69	71	61	60	57	58	59
Grupo MET/ISO/ANTAG							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	59	56	48	53	59	58	57
2	51	48	37	33	37	39	38
3	63	60	45	47	53	48	51
4	65	75	54	57	57	54	52
5	55	56	53	53	55	57	58
6	63	63	45	48	49	52	50

APÊNDICE 8. Valores individuais de pressão arterial média (PAM) em 6 cães tratados com 1mg/kg/IV de metadona (MET), 1mg/kg/IV de metadona em cães anestesiados com isoflurano (MET/ISO) e 1mg/kg/IV de metadona em cães anestesiados com isoflurano pré-tratados com 0,1 mg/kg/IV de relcovaptan (MET/ISO/ANTAG).

Grupo MET							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	104	105	111	115	112	119	117
2	85	86	98	100	99	99	91
3	92	*	130	123	127	114	119
4	93	*	100	117	106	100	87
5	93	104	137	118	115	116	105
6	91	97	108	127	122	104	87
Grupo MET/ISO							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	80	79	53	55	76	82	78
2	60	62	49	51	52	55	57
3	90	84	82	76	74	72	73
4	60	56	58	63	71	72	71
5	77	63	62	76	76	73	70
6	84	88	78	77	74	75	76
Grupo MET/ISO/ANTAG							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	71	73	61	68	75	76	75
2	63	62	50	44	48	51	51
3	77	74	59	61	69	64	64
4	79	92	71	74	76	74	71
5	67	67	67	69	72	76	78
6	75	78	62	64	66	69	67

APÊNDICE 9. Valores individuais de índice de resistência vascular sistêmica (IRVS) em 6 cães tratados com 1mg/kg/IV de metadona (MET), 1mg/kg/IV de metadona em cães anestesiados com isoflurano (MET/ISO) e 1mg/kg/IV de metadona em cães anestesiados com isoflurano pré-tratados com 0,1 mg/kg/IV de relcovaptan (MET/ISO/ANTAG).

Grupo MET							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	1708,9	1476,9	2722,0	2560,6	2732,3	3233,0	2706,1
2	1082,7	1031,9	1496,8	1621,7	2332,9	2263,1	2213,2
3	1767,0	*	2480,7	2009,4	2090,1	2008,0	2371,1
4	1580,7	*	3072,0	3555,5	3294,3	2528,2	1996,3
5	1209,6	1196,9	1775,5	1472,5	1496,5	1820,2	1677,3
6	1854,7	2065,6	1566,8	1641,7	2104,2	1514,3	1392,1
Grupo MET/ISO							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	2200,2	2322,9	3903,5	3086,2	4170,6	4623,7	4244,0
2	1261,3	1232,4	3728,4	3602,6	3579,2	3673,7	3351,8
3	1702,3	1708,8	3846,4	3325,2	3391,9	3314,4	3524,3
4	1939,5	1908,2	4287,2	4315,3	4814,5	4178,4	4068,4
5	2069,2	1494,0	2581,8	3196,3	3068,8	3204,9	3075,4
6	2006,0	1994,0	3410,5	3346,0	3293,9	3447,8	3415,8
Grupo MET/ISO/ANTAG							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	1840,3	1064,5	3220,6	3055,1	3702,8	4061,9	3925,7
2	1804,7	1534,5	2984,5	2731,6	2923,1	3227,2	3014,8
3	1555,5	1101,1	1813,6	2227,4	2323,3	2182,5	2478,1
4	2070,3	2264,5	3956,9	3939,8	3380,8	2740,6	2707,8
5	1755,3	1276,4	2642,5	2575,2	2899,7	2989,9	3223,6
6	1931,0	1473,5	2340,8	2769,1	2869,1	3208,7	3142,4

APÊNDICE 10. Valores individuais de pressão média da artéria pulmonar (PMAP) em 6 cães tratados com 1mg/kg/IV de metadona (MET), 1mg/kg/IV de metadona em cães anestesiados com isoflurano (MET/ISO) e 1mg/kg/IV de metadona em cães anestesiados com isoflurano pré-tratados com 0,1 mg/kg/IV de relcovaptan (MET/ISO/ANTAG).

Grupo MET							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	10	12	21	22	20	20	20
2	15	15	22	20	19	19	16
3	15	*	30	27	24	24	22
4	15	*	24	23	21	19	17
5	14	14	29	29	20	22	20
6	18	17	29	32	28	23	21
Grupo MET/ISO							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	10	11	12	14	13	14	13
2	8	10	9	9	9	9	10
3	17	18	15	13	13	13	13
4	10	11	8	9	9	9	9
5	8	9	9	10	11	10	10
6	15	16	15	14	14	13	14
Grupo MET/ISO/ANTAG							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	12	10	11	13	14	11	11
2	10	11	10	8	9	8	9
3	12	12	12	10	10	11	9
4	9	13	11	12	12	13	12
5	8	7	10	11	10	12	10
6	10	12	12	10	10	10	9

APÊNDICE 11. Valores individuais de pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) em 6 cães tratados com 1mg/kg/IV de metadona (MET), 1mg/kg/IV de metadona em cães anestesiados com isoflurano (MET/ISO) e 1mg/kg/IV de metadona em cães anestesiados com isoflurano pré-tratados com 0,1 mg/kg/IV de relcovaptan (MET/ISO/ANTAG).

Grupo MET							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	5	4	14	13	14	12	10
2	0	0	18	16	9	10	8
3	2	*	15	13	11	11	10
4	1	*	11	16	14	12	8
5	3	5	14	14	6	10	8
6	6	4	11	11	9	7	9
Grupo MET/ISO							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	5	6	10	9	8	9	8
2	3	2	5	5	5	4	4
3	2	2	9	7	7	7	7
4	-2	1	4	4	3	3	2
5	3	3	5	6	6	5	4
6	5	3	9	8	7	6	6
Grupo MET/ISO/ANTAG							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	6	6	6	8	8	6	6
2	3	3	5	4	4	4	3
3	4	4	3	3	3	3	3
4	5	6	5	5	5	4	4
5	3	3	5	5	5	5	5
6	4	4	2	2	2	2	2

APÊNDICE 12: Valores individuais de pressão venosa central (PVC) em 6 cães tratados com 1mg/kg/IV de metadona (MET), 1mg/kg/IV de metadona em cães anestesiados com isoflurano (MET/ISO) e 1mg/kg/IV de metadona em cães anestesiados com isoflurano pré-tratados com 0,1 mg/kg/IV de relcovaptan (MET/ISO/ANTAG).

Grupo MET							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	2	2	9	13	11	10	9
2	5	2	5	7	8	8	6
3	1	*	12	11	8	6	8
4	3	*	16	15	9	9	7
5	2	2	8	7	12	4	4
6	2	2	9	5	4	5	6
Grupo MET/ISO							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	0	0	8	8	8	8	7
2	1	1	4	5	5	4	5
3	3	1	8	6	6	5	5
4	0	0	3	3	3	4	3
5	0	0	4	6	6	5	4
6	2	1	7	8	7	7	7
Grupo MET/ISO/ANTAG							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	5	3	6	8	6	5	5
2	0	0	5	4	4	3	3
3	0	0	2	2	3	2	2
4	0	3	4	4	4	4	3
5	1	0	4	5	5	6	5
6	-1	-1	2	2	2	2	2

APÊNDICE 13. Valores individuais de índice de resistência vascular pulmonar (IRVP) em 6 cães tratados com 1mg/kg/IV de metadona (Met), 1mg/kg/IV de metadona em cães anestesiados com isoflurano (MET/ISO) e 1mg/kg/IV de metadona em cães anestesiados com isoflurano pré-tratados com 0,1 mg/kg/IV de relcovaptan (MET/ISO/ANTAG).

Grupo MET							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	83,8	114,7	186,8	225,9	162,3	237,3	250,6
2	203,0	184,3	64,4	69,7	256,4	223,8	208,3
3	252,4	*	315,3	251,2	228,3	241,7	256,3
4	245,9	*	475,4	244,0	237,7	194,5	224,6
5	146,2	105,6	206,5	199,0	203,4	195,0	199,3
6	250,1	282,7	284,9	282,6	338,8	244,7	206,2
Grupo MET/ISO							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	137,5	147,0	173,5	328,3	306,7	312,4	298,9
2	106,9	161,6	331,4	313,3	304,6	360,2	386,7
3	293,5	329,4	311,9	285,0	299,3	296,8	311,0
4	387,9	340,7	311,8	359,6	424,8	368,7	418,8
5	134,4	142,3	178,1	182,6	219,2	235,7	279,6
6	244,6	298,0	288,2	291,0	344,1	354,9	396,0
Grupo MET/ISO/ANTAG							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	167,3	60,8	292,8	254,6	322,0	286,0	280,4
2	200,5	198,0	331,6	273,2	332,2	268,9	376,9
3	161,6	119,0	286,4	264,3	246,4	281,6	239,8
4	104,8	178,1	354,3	394,0	328,7	352,4	318,6
5	133,0	76,2	209,7	241,4	216,4	299,0	220,8
6	152,4	149,2	390,1	357,3	358,6	383,1	338,4

APÊNDICE 14. Valores individuais de índice de transporte de oxigênio (IDO₂) em 6 cães tratados com 1mg/kg/IV de metadona (MET), 1mg/kg/IV de metadona em cães anestesiados com isoflurano (MET/ISO) e 1mg/kg/IV de metadona em cães anestesiados com isoflurano pré-tratados com 0,1 mg/kg/IV de relcovaptan (MET/ISO/ANTAG).

Grupo MET							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	9,0	11,4	7,4	7,9	7,5	6,7	7,7
2	10,3	10,4	8,8	8,2	5,5	6,6	6,4
3	6,5	*	7,7	8,9	9,3	8,8	7,3
4	8,0	*	5,2	5,3	5,6	6,0	6,3
5	10,5	12,0	11,5	10,9	10,2	9,2	9,1
6	5,9	5,9	10,6	12,7	9,2	11,2	8,9
Grupo MET/ISO							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	5,2	4,7	1,8	2,5	2,5	2,5	2,5
2	5,8	6,4	1,5	1,5	1,5	1,6	1,7
3	7,4	6,7	2,7	3,1	2,5	2,5	2,4
4	3,9	3,5	1,6	1,6	1,7	1,9	2,0
5	4,0	4,2	2,2	2,3	2,5	2,4	2,4
6	4,6	4,8	2,5	2,3	2,2	2,1	2,1
Grupo MET/ISO/ANTAG							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	5,0	10,4	2,8	2,7	3,1	2,7	2,7
2	4,0	4,9	1,9	1,7	1,7	1,7	1,8
3	6,8	9,1	3,9	3,3	3,7	3,4	3,1
4	4,7	4,9	2,1	2,0	2,7	3,3	3,0
5	4,0	5,9	2,8	2,8	2,7	3,1	2,9
6	4,5	6,4	3,1	2,6	2,5	2,3	2,2

APÊNDICE 15. Valores individuais de conteúdo arterial de oxigênio (CaO_2) em 6 cães tratados com 1mg/kg/IV de metadona (MET), 1mg/kg/IV de metadona em cães anestesiados com isoflurano (MET/ISO) e 1mg/kg/IV de metadona em cães anestesiados com isoflurano pré-tratados com 0,1 mg/kg/IV de relcovaptan (MET/ISO/ANTAG).

Grupo MET							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	18,9	20,4	24,8	24,9	25,4	24,7	24,0
2	17,5	16,0	17,8	18,0	17,8	20,7	20,7
3	15,9	*	20,2	20,1	20,5	20,4	19,5
4	17,6	*	23,9	23,3	24,0	21,0	19,6
5	17,5	17,7	19,8	18,1	18,6	18,7	19,0
6	15,5	16,1	21,0	21,4	20,4	21,5	19,2
Grupo MET/ISO							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	18,0	17,5	19,8	20,3	19,0	19,8	18,8
2	15,5	16,2	15,2	14,9	14,0	14,7	14,1
3	18,1	17,3	17,3	18,3	15,5	15,7	15,4
4	15,7	14,8	15,2	14,7	14,7	14,7	15,0
5	13,6	12,3	12,2	13,3	13,9	14,4	14,2
6	14,1	13,7	15,1	14,0	13,6	13,5	13,1
Grupo MET/ISO/ANTAG							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	17,4	19,9	20,6	17,5	20,6	19,5	18,9
2	14,2	15,3	15,8	14,9	14,0	14,2	14,4
3	17,2	16,9	15,7	15,8	16,2	15,2	15,7
4	15,5	15,7	15,5	14,3	15,8	16,0	14,7
5	13,4	14,2	14,6	13,9	14,8	16,5	15,9
6	14,4	14,9	15,3	14,4	14,1	14,0	13,5

APÊNDICE 16. Valores individuais de hemoglobina (Hb) em 6 cães tratados com 1mg/kg/IV de metadona (MET), 1mg/kg/IV de metadona em cães anestesiados com isoflurano (MET/ISO) e 1mg/kg/IV de metadona em cães anestesiados com isoflurano pré-tratados com 0,1 mg/kg/IV de relcovaptan (MET/ISO/ANTAG).

Grupo MET							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	14,4	15,5	19,5	19,7	19,8	19,1	18,6
2	13,6	12,3	13,5	14,4	14,7	16,1	16,2
3	12,1	*	15,7	15,6	16	15,7	15,3
4	13,4	*	18,9	18,2	18,6	16,4	15,2
5	13,3	13,4	15,4	14,7	14,7	14,6	14,5
6	11,8	12,2	16,1	16,2	15,8	16,6	15,1
Grupo MET/ISO							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	13,2	12,9	14,6	14,9	14	14,5	13,8
2	11,4	11,9	11	10,8	10,1	10,7	10,2
3	13,3	12,7	12,7	13,4	11,4	11,5	11,2
4	11,3	10,6	10,9	10,6	10,6	10,5	10,7
5	9,9	8,9	8,7	9,6	10	10,4	10,2
6	10,3	9,9	10,9	10,1	9,8	9,7	9,4
Grupo MET/ISO/ANTAG							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	12,4	14,5	15,2	12,8	15,2	14,3	13,9
2	10,4	11,2	11,5	10,8	10,1	10,3	10,4
3	12,6	12,3	11,6	11,5	11,8	11	11,4
4	11,1	11,3	11,2	10,3	11,4	11,6	10,6
5	9,6	10,2	10,5	10	10,7	11,9	11,5
6	10,5	10,9	11,1	10,4	10,2	10,1	9,7

APÊNDICE 17. Valores individuais de frequência respiratória (f) em 6 cães tratados com 1mg/kg/IV de metadona (MET), 1mg/kg/IV de metadona em cães anestesiados com isoflurano (MET/ISO) e 1mg/kg/IV de metadona em cães anestesiados com isoflurano pré-tratados com 0,1 mg/kg/IV de relcovaptan (MET/ISO/ANTAG).

Grupo MET							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	21	26	> 120	> 120	> 120	> 120	> 120
2	16	24	> 120	> 120	> 120	100	36
3	12	*	> 120	> 120	> 120	> 120	68
4	24	*	32	84	80	100	60
5	80	50	> 120	> 120	> 120	> 120	100
6	52	52	> 120	> 120	> 120	> 120	> 120
Grupo MET/ISO							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	31	52	11	15	14	15	15
2	25	21	12	12	14	14	14
3	26	24	17	16	16	16	18
4	22	20	10	10	11	11	11
5	26	27	14	14	14	15	15
6	36	31	15	15	16	16	16
Grupo MET/ISO/ANTAG							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	18	36	12	14	14	14	14
2	20	19	10	14	14	14	14
3	29	26	15	15	15	15	15
4	39	21	11	10	11	11	11
5	26	20	15	15	16	16	16
6	28	34	16	14	14	15	15

APÊNDICE 18. Valores individuais de fração inspirada de oxigênio (FiO₂) em 6 cães tratados com 1mg/kg/IV de metadona (MET), 1mg/kg/IV de metadona em cães anestesiados com isoflurano (MET/ISO) e 1mg/kg/IV de metadona em cães anestesiados com isoflurano pré-tratados com 0,1 mg/kg/IV de relcovaptan (MET/ISO/ANTAG).

Grupo MET							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	21	21	21	21	21	21	21
2	21	21	21	21	21	21	21
3	21	21	21	21	21	21	21
4	21	21	21	21	21	21	21
5	21	21	21	21	21	21	21
6	21	21	21	21	21	21	21
Grupo MET/ISO							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	40	31	38	37	37	37	38
2	39	39	40	40	40	40	41
3	40	43	51	38	38	38	39
4	40	41	42	42	42	42	42
5	38	34	40	40	40	40	40
6	39	40	40	40	40	41	42
Grupo MET/ISO/ANTAG							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	37	46	38	36	37	37	37
2	41	40	41	40	40	41	41
3	37	41	38	40	41	42	42
4	44	41	40	39	39	39	39
5	40	40	39	40	40	40	41
6	40	38	38	39	40	40	41

APÊNDICE 19. Valores individuais de pressão de pico (cmH₂O) em 6 cães tratados com 1mg/kg/IV de metadona (MET), 1mg/kg/IV de metadona em cães anestesiados com isoflurano (MET/ISO) e 1mg/kg/IV de metadona em cães anestesiados com isoflurano pré-tratados com 0,1 mg/kg/IV de relcovaptan (MET/ISO/ANTAG).

Grupo MET							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	espont	espont	espont	espont	espont	espont	espont
2	espont	espont	espont	espont	espont	espont	espont
3	espont	espont	espont	espont	espont	espont	espont
4	espont	espont	espont	espont	espont	espont	espont
5	espont	espont	espont	espont	espont	espont	espont
6	espont	espont	espont	espont	espont	espont	espont
Grupo MET/ISO							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	espont	espont	12	13	13	13	13
2	espont	espont	12	12	12	12	12
3	espont	espont	*	*	*	*	*
4	espont	espont	*	*	*	*	*
5	espont	espont	14	14	14	15	15
6	espont	espont	14	13	14	14	14
Grupo MET/ISO/ANTAG							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	espont	espont	14	12	12	13	12
2	espont	espont	12	13	13	13	13
3	espont	espont	13	14	14	15	15
4	espont	espont	11	12	12	13	13
5	espont	espont	14	14	15	15	15
6	espont	espont	16	13	13	14	14

APÊNDICE 20. Valores individuais de pH em 6 cães tratados com 1mg/kg/IV de metadona (MET), 1mg/kg/IV de metadona em cães anestesiados com isoflurano (MET/ISO) e 1mg/kg/IV de metadona em cães anestesiados com isoflurano pré-tratados com 0,1 mg/kg/IV de relcovaptan (MET/ISO/ANTAG).

Grupo MET							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	7,38	7,39	7,28	7,25	7,27	7,27	7,27
2	7,33	7,35	7,35	7,29	7,24	7,27	7,27
3	7,41	*	7,31	7,30	7,28	7,28	7,26
4	7,38	*	7,29	7,26	7,26	7,27	7,28
5	7,43	7,41	7,32	7,28	7,30	7,31	7,34
6	7,37	7,38	7,33	7,39	7,28	7,27	7,27
Grupo MET/ISO							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	7,44	7,36	7,29	7,33	7,32	7,29	7,29
2	7,29	7,28	7,34	7,31	7,32	7,33	7,31
3	7,36	7,37	7,31	7,32	7,33	7,35	7,35
4	7,40	7,38	7,35	7,32	7,36	7,35	7,38
5	7,33	7,35	7,34	7,32	7,34	7,36	7,39
6	7,29	7,31	7,37	7,34	7,35	7,39	7,37
Grupo MET/ISO/ANTAG							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	7,35	7,38	7,31	7,33	7,32	7,37	7,33
2	7,32	7,33	7,32	7,33	7,33	7,33	7,33
3	7,37	7,38	7,32	7,33	7,32	7,34	7,35
4	7,45	7,38	7,36	7,36	7,34	7,36	7,37
5	7,38	7,36	7,33	7,31	7,34	7,33	7,34
6	7,30	7,32	7,38	7,34	7,33	7,35	7,38

APÊNDICE 21. Valores individuais de pressão parcial de oxigênio (PaO₂) em 6 cães tratados com 1mg/kg/IV de metadona (MET), 1mg/kg/IV de metadona em cães anestesiados com isoflurano (MET/ISO) e 1mg/kg/IV de metadona em cães anestesiados com isoflurano pré-tratados com 0,1 mg/kg/IV de relcovaptan (MET/ISO/ANTAG).

Grupo METt							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	87,9	94,1	78,5	78,6	83,5	88,6	83,8
2	83,2	88,6	92,9	70,5	65,9	81,7	79
3	85,8	*	80,8	80,6	78,1	83,4	74,4
4	92,2	*	78,5	85,4	88,6	81,3	81,8
5	89,4	95,7	84,7	70,5	76,5	77,8	88,2
6	88,7	91,6	90,4	95,6	84,3	85,3	75,2
Grupo MET/ISO							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	149,5	139,9	153,3	165	158,9	153	167,8
2	142,9	145,1	178,5	175,3	173,5	169,4	169,8
3	162	159,5	154	171,4	147,4	156,4	168,5
4	207,2	203,9	208,9	208	195,5	216,8	228,3
5	151,4	167,9	190,2	184,3	192,6	189,1	191,6
6	161,8	183,4	197,6	190,4	193,4	195,6	190
Grupo MET/ISO/ANTAG							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	262,4	186,4	161,2	167,8	162,8	170	160
2	143,9	148,3	177,4	175	175,4	174,3	176,3
3	159,2	173,2	133,3	176,4	173,2	176,6	185,6
4	212,7	198,9	184,8	182,8	192,5	189,5	195,9
5	201,7	192,4	192	195	196,4	200,2	195,9
6	158,5	159,5	185,1	181,4	177,5	181,5	182,2

APÊNDICE 22. Valores individuais de pressão parcial de gás carbônico (PaCO₂) em 6 cães tratados com 1mg/kg/IV de metadona (MET), 1mg/kg/IV de metadona em cães anestesiados com isoflurano (MET/ISO) e 1mg/kg/IV de metadona em cães anestesiados com isoflurano pré-tratados com 0,1 mg/kg/IV de relcovaptan (MET/ISO/ANTAG).

Grupo MET							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	32,2	30,6	41,4	44,1	40,6	41,8	41
2	40,1	37,1	33,8	41,4	47,2	41,9	45,9
3	32,1	*	39,7	39,5	39,2	40,2	42,6
4	34,4	*	37,4	40,1	41	40,9	41,4
5	32,1	32,1	40,3	46,1	44,1	45,7	44,5
6	40,2	38,1	42,3	30,4	42,5	46,1	46,1
Grupo MET/ISO							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	32,9	41,7	45,5	39,1	40,5	44,8	46,8
2	51,6	53,3	39,6	42,4	41,9	41	44,7
3	40,1	38,5	41	39,7	39,1	37,3	39,2
4	38,4	40,6	41,2	40,3	36,6	38,4	35,8
5	42,2	41,3	40,2	41,9	39,7	39,1	38,7
6	46,9	47	38,9	41,2	40,7	37,4	40,8
Grupo MET/ISO/ANTAG							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	42,4	39,4	43,3	39,6	41	36,8	41,2
2	44,3	45,2	42,6	39,8	39,7	40,6	41,4
3	38,7	39,2	43	41,3	44,1	41	40
4	32,1	39,9	38	38,3	40,2	38,2	37,4
5	40,3	42,2	42,4	45	40,9	42,5	42,1
6	48,4	48,4	39,5	43,3	43,8	41,2	39,4

APÊNDICE 23. Valores individuais de bicarbonato (HCO_3^- act) em 6 cães tratados com 1mg/kg/IV de metadona (MET), 1mg/kg/IV de metadona em cães anestesiados com isoflurano (MET/ISO) e 1mg/kg/IV de metadona em cães anestesiados com isoflurano pré-tratados com 0,1 mg/kg/IV de relcovaptan (MET/ISO/ANTAG).

Grupo Met							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	18,6	17,9	18,9	19	18,4	18,6	18,5
2	20,4	19,8	18,1	19,6	19,5	18,9	20,5
3	19,7	*	19,4	18,8	18,2	18,8	19
4	19,8	*	17,3	17,4	18	18,4	19,2
5	20,4	19,7	20,1	20,8	21	22,3	23,2
6	22,3	21,8	21,9	18,1	19,5	20,7	20,8
Grupo MET/ISO							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	21,4	22,6	21	20,1	20	20,9	21,6
2	23,8	24,2	20,8	20,9	21,1	21,1	21,8
3	21,9	21,5	21,5	19,7	20	19,9	20,8
4	22,9	23,2	22,1	20,3	19,9	20,7	20,4
5	21,5	22	20,9	20,8	20,9	21,3	22,9
6	22	23,2	21,7	21,5	21,8	21,9	23
Grupo MET/ISO/ANTAG							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	22,6	22,3	21,2	20,4	20,5	20,7	21,1
2	22,2	22,9	21,2	20,5	20,3	20,6	21,1
3	21,8	22,3	21,7	21,3	22	21,6	21,3
4	21,8	23	20,6	20,8	20,8	20,8	20,9
5	22,7	23,1	21,6	21,6	21,3	21,8	21,7
6	23,1	23,9	22,5	22,5	22,6	22,1	22,5

APÊNDICE 24, Valores individuais de temperatura (°C) em 6 cães tratados com 1mg/kg/IV de metadona (MET), 1mg/kg/IV de metadona em cães anestesiados com isoflurano (MET/ISO) e 1mg/kg/IV de metadona em cães anestesiados com isoflurano pré-tratados com 0,1 mg/kg/IV de relcovaptan (MET/ISO/ANTAG),

Grupo Met							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	38,0	37,9	37,5	37,5	37,3	37,1	36,6
2	38,8	38,6	38,1	37,5	37,2	36,9	36,8
3	37,9	*	37,6	37,2	36,7	36,4	36,0
4	38,3	*	38,2	38,1	37,7	37,3	36,9
5	38,8	38,7	38,6	38,2	37,9	37,2	37,0
6	38,2	38,1	37,3	37,2	37,0	36,8	36,6
Grupo MET/ISO							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	38,2	38,1	38,1	37,9	37,9	38,2	38,2
2	38	37,8	37,8	37,6	37,7	38,1	38,5
3	38,1	37,8	37,7	37,5	37,6	37,9	38
4	38	37,7	37,7	37,4	37,5	37,9	38,2
5	38,6	38,3	38,1	38	37,9	38,2	37,9
6	38	37,8	37,6	37,5	37,5	37,6	37,8
Grupo MET/ISO/ANTAG							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	38,2	38,2	38,2	38	37,9	38,2	38,1
2	38,1	37,9	37,9	37,7	37,7	38	38,1
3	38	37,8	37,9	37,8	38	38,3	38,3
4	38	37,9	37,9	37,7	37,8	38	38,2
5	38,2	37,9	37,8	37,6	37,6	38	38,2
6	38,1	37,9	37,7	37,5	37,5	37,9	38,1

APÊNDICE 26, Valores individuais de concentração sérica de vasopressina (pg/mL) em 6 cães tratados com 1mg/kg/IV de metadona (MET), 1mg/kg/IV de metadona em cães anestesiados com isoflurano (MET/ISO) e 1mg/kg/IV de metadona em cães anestesiados com isoflurano pré-tratados com 0,1 mg/kg/IV de relcovaptan (MET/ISO/ANTAG),

Grupo MET							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	1,8	6,6	33,5	16,6	20,3	15,9	9,8
2	5,5	5,2	26,4	24,8	40,8	26,8	17,5
3	7,1	*	12,3	15,6	9,8	12,3	7,9
4	4,6	*	76,3	39,9	39,7	15,6	8,5
5	3,1	5,5	6,2	5,8	5,4	3,4	5,6
6	1,8	6,6	33,5	16,6	20,3	15,9	9,8
Grupo MET/ISO							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	5,1	4,4	44,4	50,9	41,5	32,1	16,5
2	4,9	4,5	72,2	67,8	32,5	34,1	25,2
3	6,1	6,0	39,6	34,1	16,5	9,6	6,6
4	3,2	3,3	28,1	15,7	25,5	19,2	9,9
5	7,4	4,7	10,1	11,4	12,7	6,4	5,8
6	5,1	1,5	34,0	31,0	31,3	7,1	10,1
Grupo MET/ISO/ANTAG							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	11,8	12,8	65,8	48,3	27,0	22,8	13,5
2	1,9	4,5	76,7	46,9	32,2	34,4	21,7
3	4,7	5,5	15,2	14,4	15,5	13,5	6,4
4	1,2	1,9	33,1	22,6	5,9	14,1	10,6
5	*	*	16,3	13,3	10,8	8,6	7,8
6	4,7	5,8	39,1	22,8	22,3	12,6	8,2

APÊNDICE 28, Valores individuais de concentração plasmática de norepinefrina (pg/mL) em 6 cães tratados com 1mg/kg/IV de metadona (MET), 1mg/kg/IV de metadona em cães anestesiados com isoflurano (MET/ISO) e 1mg/kg/IV de metadona em cães anestesiados com isoflurano pré-tratados com 0,1 mg/kg/IV de relcovaptan (MET/ISO/ANTAG),

Grupo MET							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	236	98	180	480	350	316	396
2	231	101	141	220	280	169	248
3	123	*	408	604	309	344	342
4	124	*	336	221	281	94	210
5	102	88	194	469	234	271	264
6	95	93	183	286	229	250	315
Grupo MET/ISO							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	81	61	273	134	125	178	173
2	48	69	60	67	41	53	105
3	108	137	110	86	79	111	120
4	63	38	60	99	107	46	43
5	71	55	54	116	152	88	118
6	221	238	93	110	100	89	79
Grupo MET/ISO/ANTAG							
Animal	Basal	Basal 5	T 5	T 15	T 30	T 60	T 90
1	167	86	252	153	197	133	130
2	54	32	76	46	34	32	50
3	90	118	149	78	43	75	85
4	99	108	59	65	78	110	47
5	49	156	75	175	131	201	176
6	77	101	77	117	86	72	54

APÊNDICE II: Resultados do estudo preliminar para determinação da dose do antagonista de receptores V₁ relcovaptan

1. Objetivo

Determinar a dose de relcovaptan suficiente para bloquear a resposta pressórica decorrente da administração exógena de vasopressina em cães anestesiados com isoflurano.

2. Materiais e Métodos

Foram empregados no estudo três cães (dois machos e uma fêmea) provenientes do canil do Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária, da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia UNESP, Campus de Botucatu, mantidos de acordo com os princípios éticos do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEAS). Foi realizada a cateterização transcutânea da veia cefálica, com cateter 20G, através do qual foi administrado propofol para indução anestésica, na dose de 6 mg/kg, IV, além de fluidoterapia com solução de ringer com lactato, na taxa de 3mL/kg/h. Após indução foi realizada a intubação orotraqueal, sendo o animal transferido para anestesia inalatória. A concentração expirada (ET_{ISO}) de isoflurano foi mantida em 1,8%, em média, sendo estabelecido um período de 30 minutos de preparação e estabilização dos parâmetros cardiorrespiratórios e da ET_{ISO}. Os animais foram posicionados em decúbito lateral, sobre colchão térmico e sob insuflador de ar aquecido para manutenção da temperatura corpórea entre 37,5 e 38,5°C durante a preparação e todo o procedimento. Após tricotomia prévia, foram fixados eletrodos adesivos nos quatro membros, nas regiões das articulações úmero-rádio-ulnares e das articulações fêmuro-tíbio-patelares, para registro do eletrocardiograma, utilizando a 2ª derivação de Einthoven, os quais foram conectados ao monitor multiparamétrico, para mensuração do ritmo e frequência cardíaca (FC). Foi inserido um segundo cateter 20G, na artéria metatarsiana, através de punção percutânea, o qual foi acoplado a um transdutor de pressão arterial conectado ao monitor multiparamétrico para mensuração da pressão arterial sistólica, média e diastólica (PAS, PAM e PAD).

3. Protocolo Experimental

Não existe na literatura uma dose estabelecida do antagonista de receptores V_1 SR 49059 (relcovaptan) para cães. Por este motivo, foi realizado este estudo preliminar para determinação da dose a ser utilizada na etapa seguinte. Foi utilizada a dose de 0,4 UI/kg IV de vasopressina, dose esta considerada a mais efetiva em restaurar a condição hemodinâmica na fase descompensatória do choque hemorrágico em cães (Yoo *et al.*, 2007), para induzir aumento da pressão arterial. A pressão arterial foi o parâmetro mensurado através do qual foi verificada a eficácia do relcovaptan em antagonizar os efeitos da administração de vasopressina exógena. A dose inicial de teste do antagonista utilizada foi de 0,1mg/kg, IV, baseada no estudo de Bishara *et al.* (2008). Esta dose foi associada à redução da hipertrofia do miocárdio quando administrada por 4 semanas em ratos com insuficiência cardíaca congestiva (Bishara *et al.*, 2008).

O esquema resumido do protocolo experimental se encontra na Figura 1. Após a coleta dos dados basais foi administrada vasopressina²¹ na dose de 0,4UI/kg, IV (Yoo *et al.*, 2007). Foram anotadas as variáveis cardiovasculares aos 2, 5, 15, 30 e 45 minutos após a administração da vasopressina. Logo após a mensuração de 45 minutos, com o desaparecimento dos efeitos da primeira dose de vasopressina, foram coletados novos valores basais. Foi então realizada a administração do antagonista de receptores V_1 relcovaptan 0,1 mg/kg, IV (Bishara *et al.*, 2008) e, 5 minutos após o antagonista, nova coleta de dados foi realizada. Após esta aquisição foi administrada novamente a vasopressina e os parâmetros foram coletados aos 2, 5, 15, 30 e 45 minutos, repetindo-se este procedimento mais uma vez, até os 30 minutos, para estimativa do tempo de duração do efeito do antagonista.

²¹ [Arg8] - Vasopressin 100UI - Sigma-Aldrich Inc. - St. Louis - USA.

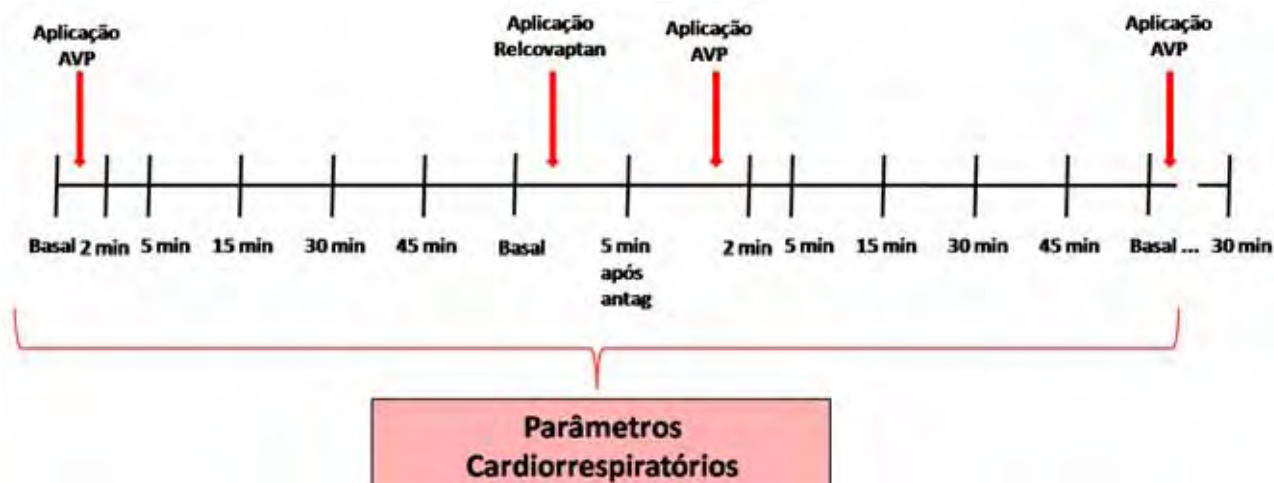


Figura 2: Esquema simplificado do protocolo experimental. AVP: Vasopressina; Relcovaptan: Antagonista V_1

Foram mensurados os seguintes parâmetros: FC, PAS, PAM e PAD, fração expirada de gás carbônico ($ETCO_2$), frequência respiratória (f) e ET_{ISO} .

Método de diluição do antagonista seletivo de receptores V_1 Relcovaptan:

O antagonista seletivo de receptores V_1 relcovaptan é comercializado em pó liofilizado, não solúvel em água, devendo ser previamente solubilizado em DMSO, conforme orientação do fabricante. De forma asséptica, em capela, adicionava-se inicialmente 1 mL de DMSO 99,99%²² a 10 mg do composto relcovaptan. Após esta solubilização inicial, eram adicionados 9 mL de água destilada, obtendo-se solução hidrossolúvel, passível de administração intravenosa, na concentração final de 1mg/mL.

4. Resultados

A diminuição nos valores médios de FC durou até os 15 minutos, retornando próximo aos valores basais aos 30 minutos da administração de vasopressina, com pico de redução de 38% aos 5 minutos (Figura 3). Essa redução era esperada como resposta reflexa à hipertensão arterial, como consequência do aumento da resistência vascular sistêmica, ocasionada pela vasopressina. Com a administração do antagonista de receptores V_1 não foi observada diminuição na FC

²² Dimesol® - Marcolab, Trajetória Farmacêutica, Cosmética e Veterinária Ltda, Duque de Caxias, RJ, Brasil.

após a administração da vasopressina, verificando-se inclusive aumento em relação aos valores basais, até os 45 minutos de mensuração dos parâmetros. O aumento máximo de FC observado (26%) ocorreu aos 5 minutos após a administração do antagonista (imediatamente antes da administração da vasopressina). Após a readministração da vasopressina foi observada nova redução dos valores de FC, perdurando durante os 30 minutos de observação, redução esta de menor intensidade em relação à primeira aplicação de vasopressina, com diminuição máxima de 26% aos 5 minutos.

Em relação ao ritmo cardíaco, dois animais (n=3) apresentaram bloqueio atrioventricular de segundo grau com a administração da vasopressina. Em um animal esta arritmia foi observada 1 minuto após a administração da vasopressina, perdurando por 5 minutos, enquanto o outro animal apresentou início do bloqueio atrioventricular aos 5 minutos, apresentando duração de um minuto (Figura 2). O aumento do tônus vagal, em resposta a estimulação de baroreceptores ocasionada pela hipertensão arterial observada após a administração da vasopressina, pode ser o responsável por estas bradiarritmias.

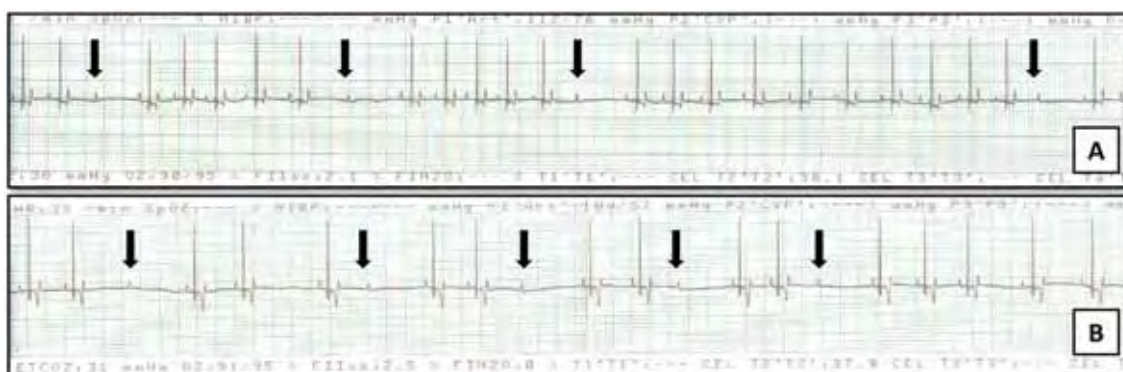


Figura 3: Eletrocardiograma (DII) apresentando bloqueio atrioventricular de segundo grau (setas), em dois animais, cinco (A) e um minuto (B) após a administração de vasopressina (0,4UI/kg IV) em cães anestesiados com isoflurano.

Os valores de PAS, PAM e PAD apresentaram alterações semelhantes durante toda a mensuração (Figura 3). Após a administração inicial de vasopressina houve aumento nos valores de PAS, PAM e PAD em relação aos valores basais, com valores máximos aos 5 minutos para a PAS (29%) e 2 minutos para PAM e PAD (44% e 63%, respectivamente). Com a administração do antagonista foi observada redução dos valores de PAS, PAM e PAD, que perdurou por 5 minutos no parâmetro PAS e por 30 minutos nos parâmetros PAM e PAD. Redução máxima foi observada aos 5 minutos após a administração do relcovaptan (imediatamente antes

da administração da vasopressina). O pico de diminuição nos valores de PAS, PAM e PAD observado foi de 9%, 6% e 8%, respectivamente. Houve redução da resposta pressórica a administração da vasopressina, posterior a administração do antagonista, comprovando a eficácia da dose do antagonista testada nestas condições experimentais e com a administração de vasopressina exógena. Após a readministração da vasopressina observou-se aumento nos valores de PAS, PAM e PAD em relação aos valores basais, porém este aumento foi de menor intensidade que o observado após a administração inicial de vasopressina, evidenciando efeito residual do antagonista, por aproximadamente 80 minutos.

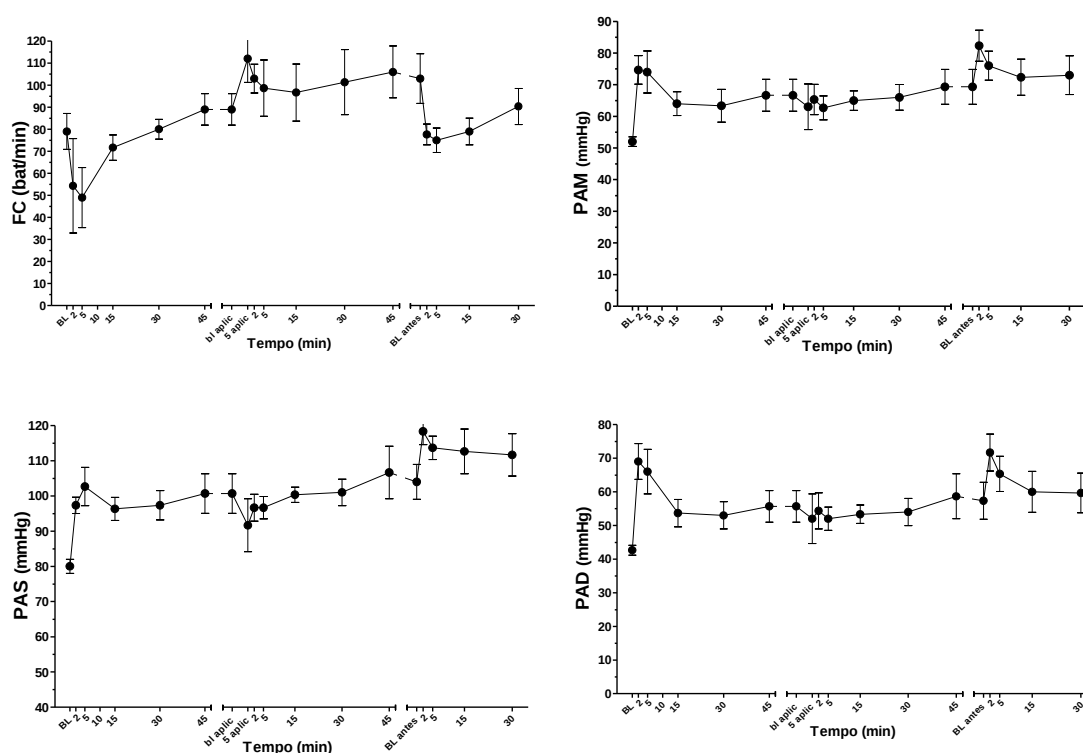


Figura 4: Valores médios de frequência cardíaca (FC), pressão arterial média (PAM), sistólica (PAS) e diastólica (PAD) observados em 3 animais tratados com vasopressina (0,4UI/kg IV) e antagonista de vasopressina (0,1mg/kg IV) para determinação da dose efetiva do antagonista de receptores V_1 . Valores apresentados como média $\pm$ desvio padrão.

Após a administração inicial de vasopressina, foi observada redução nos valores de $ETCO_2$ (Figura 4) que durou por 5 minutos, apresentando queda máxima aos 2 minutos (20%). Após a administração do antagonista também foi observada redução neste parâmetro, porém de menor intensidade (redução máxima de 4% aos 5 minutos da administração do relcovaptan). Após a administração da vasopressina a redução dos valores de $ETCO_2$ perdurou por mais 5 minutos. Após a terceira aplicação de vasopressina foi observada nova diminuição neste parâmetro, que

durou por 15 minutos, retornando à valores próximos aos basais, aos 30 minutos. Esta redução observada nos valores de ETCO_2 pode estar relacionada à vasoconstrição, ocasionada pela vasopressina, resultando em diminuição da extração de CO_2 dos tecidos e/ou a redução no débito cardíaco.

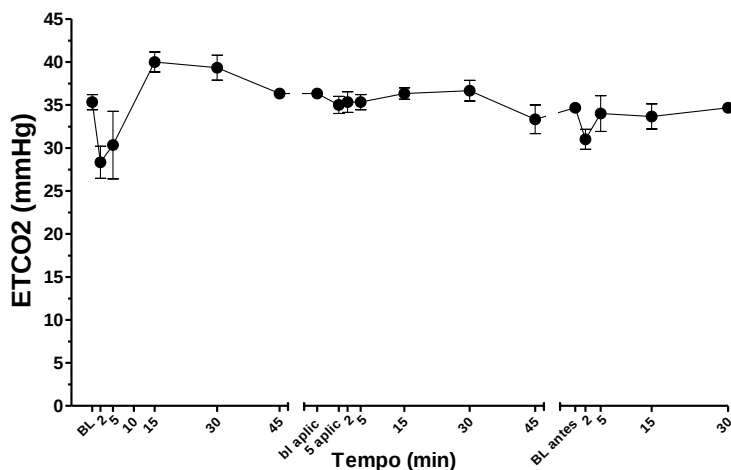


Figura 5: Valores de frequência fração expirada de gás carbônico (ETCO_2) observados em 3 animais tratados com vasopressina (0,4UI/kg IV) e antagonista de vasopressina (0,1mg/kg IV) para determinação da dose efetiva do antagonista de receptores V_1 . Valores apresentados como média $\pm$ desvio padrão.

Os valores de temperatura corpórea permaneceram entre 37,9 e 38,1°C durante todo o período experimental.

5. Conclusão

Diante do exposto, pode-se concluir que a dose de 0,1 mg/kg, IV do antagonista de vasopressina relcovaptan foi eficaz em impedir a resposta pressórica à administração de vasopressina exógena em cães anestesiados com isoflurano.

Bibliografia:

Bishara B, Shiekh, H, Karram T, Rubinstein I, Azzam ZS, Abu-Saleh N, Nitecki S, Winaver J, Hoffman A, Abassi ZA. Effects of novel vasopressin receptor antagonist on renal function and cardiac hypertrophy in rats with experimental congestive heart failure. ***The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics***. 2008; 326(2):414-421.

Yoo J, Park C, Hahm D, Lee H, Park H. Determination of optimal dose of arginine vasopressin in hemorrhagic shock in dogs. ***J.Vet. Med. Sci.*** 2007; 69(7):755-758.