

Tatiana Henriques Ferreira

**A farmacocinética da metadona e seus
efeitos antinociceptivos, comportamentais e
sobre a concentração alveolar mínima de
sevoflurano em felinos**

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

Orientador: Prof. Dr. Antonio José de Araujo Aguiar

Co-orientadora: Prof. Khursheed Ratan Mama

Botucatu

2010

Dedico este trabalho

À minha família, pois sem seu apoio este trabalho não teria nem começado. Aos meus pais, Maria de Fátima e Claudio, por todo amor, incentivo e dedicação. Por me ensinarem a buscar meus objetivos e sempre acreditarem em mim. Às minhas irmãs e melhores amigas Mariangela e Camila por estarem sempre ao meu lado, compartilhando tudo e me dando muita força para continuar.

Ao meu amor de hoje e sempre, Leandro, por todo o amor, apoio, companheirismo, incentivo e grande paciência em muitos momentos.

AMO VOCÊS!

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, pois sem Sua presença nada disto seria possível.

Ao meu orientador, Prof. Antonio José de Araujo Aguiar, pela grande oportunidade oferecida e pelos ensinamentos transmitidos durante nossa convivência.

À minha co-orientadora, Prof. Khursheed Ratan Mama, pela oportunidade de ir para o Colorado, por todo apoio não só no desenvolvimento do estudo e dos artigos científicos, mas também pelo incentivo profissional.

Ao Prof. Francisco José Teixeira Neto pelo apoio, incentivo e grande contribuição científica.

Ao Prof Eugene P. Steffey e Prof Marlis L. Rezende pelos conhecimentos transmitidos, incentivo profissional e por estarem sempre disponíveis e com grande prazer contribuírem para o estudo.

Ao Prof. Stelio Pacca Loureiro Luna, pelo apoio e contribuição principalmente em outros trabalhos desenvolvidos na FMVZ - Botucatu.

Ao Prof. James R. ZumBrunnen por toda assistência na análise estatística deste estudo e disponibilidade para ajudar.

Ao para sempre orientador Firmino Mársico Filho (*in memoriam*) pelo incentivo e introdução a anestesia e pesquisa.

À Felicia Balzano, Sirirat Niyom, Sheryl Carter e Anna Kendall pela ajuda na execução da parte experimental do projeto.

À Maria Ileana Bertoni Teixeira (Nana) pela cuidadosa correção gramatical da tese.

Aos grandes amigos João Henrique N. Soares (John) e Fabio Otero Ascoli (Binho) primeiramente pela introdução à anestesia e pesquisa, conhecimentos transmitidos, por toda apoio e incentivo profissional e pessoal e grande amizade.

À grande amiga de sempre, Leticia Osorio (Le), pela dedicada amizade e por estar sempre presente, mesmo à distância.

Às grandes amigas Daniela Campagnol (Xiguela), Juliana Brondani (Ju), Lisiane C. C. Rodrigues (Tribu), Marlis L. Rezende (Ma), Raffaella B. C. Teixeira (Raffa) e Luiza Q. Medeiros (Lu) pela amizade, longas conversas, pela paciência nos momentos mais críticos, por aguentar as lágrimas e pelo companheirismo.

À FAPESP (Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de São Paulo) pela bolsa de doutorado (07/59505-3) que possibilitou a execução deste trabalho.

Aos animais do gatil do Hospital da Colorado State University (CSU – Fort Collins, CO, EUA): Dianne, Nned, Chester, Marlina, The Edge, Bullet, Moonie, Humphrey... os gatões mais lindos do mundo, pela grande contribuição para a Anestesiologia e por me proporcionar momentos importantes de tranquilidade, alegria, aprendizado e reflexão no tempo que passei com eles.

Aos animais da minha vida: Mel, Scott e Cowboy (meus cães), e aos outros animais que passaram grande parte do meu doutorado me animando e confortando muitas vezes, Magnus, Thelonius, Puchinela, Lizzie cat e Lava dog.

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1** - Braçadeira C utilizada para avaliação dos efeitos antinociceptivos provocados pela metadona administrada pelas vias intravenosa (0,3 mg/kg) e transmucosa oral (0,6 mg/kg) em oito gatos 41
- FIGURA 2** - Algômetro utilizado para avaliação dos efeitos antinociceptivos provocados pela metadona administrada pelas vias intravenosa (0,3 mg/kg) e transmucosa oral (0,6 mg/kg) em oito gatos 42
- FIGURA 3** - Mediana e quartis das concentrações plasmáticas de metadona, avaliação dos efeitos sedativos (EDS e EVADI) e antinociceptivos (braçadeira C), média e desvio padrão de algômetro (também avaliação antinociceptiva) registrados em oito gatos, antes e após a administração de metadona pelas vias intravenosa (0,3 mg/kg) e transmucosa oral (0,6 mg/kg) 49
- FIGURA 4** - Média e desvio padrão da porcentagem de redução da concentração alveolar mínima (CAM) de sevoflurano após a administração de metadona comparado à CAM_{Basal} e mediana e quartis das concentrações plasmáticas de metadona determinadas em momentos próximos (20, 30 minutos e 1, 2 e 4 horas) após administração de 0,3 mg/kg de metadona em oito gatos 61
- FIGURA 5** - Representação gráfica do valor médio e desvio padrão dos tempos até a extubação traqueal (minutos), a levantar-se/deambulação com ataxia (minutos) e a completa recuperação (deambulação normal) (em minutos) de anestesia com sevoflurano associada à administração de metadona (0,3 mg/kg) pela via intravenosa em oito gatos 63
- FIGURA 6** - Mediana e quartis do log da concentração plasmática de metadona após administração de 0,3 mg/kg de metadona pela via intravenosa em oito gatos conscientes (IV) e anestesiados com sevoflurano (IV_{anest}), e de 0,6 mg/kg de metadona pela via transmucosa oral nos mesmos oito gatos conscientes (TMO) 71

LISTA DE TABELAS

- TABELA 1** - Média \pm desvio padrão e mediana (1°; 3° quartis) das concentrações plasmáticas de metadona (ng/mL) mensuradas em oito gatos, antes e após a administração de metadona pelas vias intravenosa (IV) (0,3 mg/kg) e transmucosa oral (TMO) (0,6 mg/kg) 45
- TABELA 2** - Média \pm desvio padrão dos valores de hematócrito, de proteínas totais e de temperatura retal registrados em oito gatos, antes e após a administração de metadona pelas vias intravenosa (IV) (0,3 mg/kg) e transmucosa oral (TMO) (0,6 mg/kg) 46
- TABELA 3** - Média \pm desvio padrão dos valores de frequências cardíaca (batimentos/minuto) e respiratória (movimentos/minuto) registrados em oito gatos, antes e após a administração de metadona pelas vias intravenosa (0,3 mg/kg) e transmucosa oral (0,6 mg/kg) 47
- TABELA 4** - Média \pm desvio padrão dos valores de concentração alveolar mínima (CAM) de sevoflurano antes (basal) e após (M1, M2, M3 e M4) a administração de metadona (0,3 mg/kg) pela via intravenosa; das porcentagens de redução de CAM comparadas à CAM_{Basal} e do tempo (minutos) relativo a determinação de CAM em cada momento (M1, M2, M3 e M4) após a administração de metadona (0,3 mg/kg) em oito gatos 60
- TABELA 5** - Média \pm desvio padrão dos valores de hematócrito (%) e de proteínas totais (g/dL) registrados antes e após a administração de metadona (0,3 mg/kg) pela via intravenosa em oito gatos durante a anestesia com sevoflurano (momentos basal e 1 hora) e depois da recuperação anestésica (momentos 6 e 24 horas) 61
- TABELA 6** - Média \pm desvio padrão dos valores das frequências cardíaca (FC - batimentos/minuto) e respiratória (f - movimentos/minuto), das pressões arteriais sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD) (mmHg), da pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração (ETCO₂ - mmHg), de saturação de oxigênio na hemoglobina (SpO₂ - %) e de temperatura esofágica (T^oC) registrados em oito gatos durante determinação da concentração alveolar mínima de sevoflurano, antes (Basal) e após (M1, M2, M3 e M4) a administração de metadona (0,3 mg/kg) pela via intravenosa 62
- TABELA 7** - Média \pm desvio padrão, mediana (1°; 3° quartis) e coeficiente de variação (CV%) dos parâmetros farmacocinéticos calculados a partir da análise não 72

compartimental das concentrações plasmáticas de metadona após administração de 0,3 mg/kg de metadona pela via intravenosa em oito gatos conscientes (IV) e anestesiados com sevoflurano (IV_{anest}), e de 0,6 mg/kg de metadona pela via transmucosa oral nos mesmos oito gatos conscientes (TMO)

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - Escala descritiva simples utilizada para avaliar o grau de sedação após interação com oito gatos antes e após a administração de metadona pelas vias intravenosa (0,3 mg/kg) e transmucosa oral (0,6 mg/kg) **40**

QUADRO 2 - Escore utilizado para avaliar a qualidade de indução e recuperação anestésica de oito gatos após a administração de metadona pela via intravenosa (0,3 mg/kg) **59**

LISTA DE ABREVIATURAS

AUC	área sob a curva de concentração plasmática <i>versus</i> tempo
$AUC_{0 \rightarrow t}$	área sob a curva de concentração plasmática <i>versus</i> tempo desde o momento zero até o último momento (24 h)
$AUC_{0 \rightarrow \infty}$	área sob a curva de concentração plasmática <i>versus</i> tempo desde o momento zero até o infinito
$AUMC_{0 \rightarrow t}$	área sob o primeiro momento da curva de concentração plasmática <i>versus</i> tempo desde o momento zero até o último momento (24 h)
$AUMC_{0 \rightarrow \infty}$	área sob o primeiro momento da curva de concentração plasmática <i>versus</i> tempo desde o momento zero até o infinito
bat/min	batimentos cardíacos por minuto
CAM	concentração alveolar mínima
CAM_{Basal}	concentração alveolar mínima do sevoflurano no momento basal
CAM_M	concentração alveolar mínima do sevoflurano após a administração de metadona
CAM_{M1}	concentração alveolar mínima do sevoflurano após a administração de metadona (momento 1)
CAM_{M2}	concentração alveolar mínima do sevoflurano após a administração de metadona (momento 2)
CAM_{M3}	concentração alveolar mínima do sevoflurano após a administração de metadona (momento 3)
CAM_{M4}	concentração alveolar mínima do sevoflurano após a administração de metadona (momento 4)
Cl	taxa de depuração
cm^2	centímetro quadrado
C_{MAX}	concentração plasmática máxima
CV	coeficiente de variação
DP	desvio padrão

EC	energia de colisão
ETCO ₂	pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração
ET _{ISO}	concentração expirada de isofluorano
ET _{SEVO}	concentração expirada de sevoflurano
<i>f</i>	frequência respiratória
<i>F</i>	biodisponibilidade
FC	frequência cardíaca
G	calibre
<i>g</i>	giros
HCO ₃ ⁻	concentração de bicarbonato
HPLC	cromatografia líquida de alta eficiência
Ht	hematócrito
h	hora
IV	intravenosa
IV _{anest}	via intravenosa empregada em animais anestesiados
<i>k_{el}(λ)</i>	constante de velocidade de eliminação da fase terminal da curva de concentração plasmática <i>versus</i> tempo
kg/cm ²	quilograma por centímetro quadrado
L/kg	litro por quilograma
LC/MS/MS	cromatografia líquida e espectrometria de massa no modo triplo quadripolo
LQ	limite de quantificação
<i>m/z</i>	massa em relação a carga
mg/kg	miligramas por quilograma
min	minuto
mL/min	mililitro por minuto
mL/min/kg	mililitro por minuto por quilograma

mm	milímetros
mmHg	milímetros de mercúrio
mov/min	movimentos respiratórios por minuto
MRM	monitoramento de reações múltiplas
MRT	tempo de residência médio
MS/MS	triplo quadripolo
ng/mL	nanogramas por mililitro
NMDA N-metil-D-aspartato	
p	nível de significância
PAD	pressão arterial diastólica
PAM	pressão arterial média
PAS	pressão arterial sistólica
PaCO ₂	pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial
PaO ₂	pressão parcial de oxigênio no sangue arterial
PD	potencial de desagrupamento
PE	potencial de entrada
PEC	potencial de entrada de células de colisão
pH	potencial hidrogeniônico
PSC	potencial de saída de células de colisão
psi	libra por polegada quadrada
PT	proteínas totais
rpm	rotações por minuto
s	segundos
SNC	sistema nervoso central
SpO ₂	saturação de oxigênio na hemoglobina
T	temperatura retal

T°C	temperatura esofágica
$t_{1/2\lambda}$	meia-vida de eliminação terminal
T _{MAX}	tempo necessário para atingir a concentração plasmática máxima
TMO	transmucosa oral
UI/mL	unidades internacionais por mililitro
V	volts
V _{SS}	volume de distribuição no estado de equilíbrio

FERREIRA, T.H. A farmacocinética da metadona e seus efeitos antinociceptivos, comportamentais e sobre a concentração alveolar mínima de sevofluorano em felinos. Botucatu, 2010, 118p., Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

RESUMO

Os objetivos deste estudo foram: a) determinar as concentrações plasmáticas, efeitos comportamentais, antinociceptivos e fisiológicos da metadona administrada pela via intravenosa (IV - 0,3 mg/kg) e transmucosa oral (TMO - 0,6 mg/kg) em gatos conscientes; b) determinar os efeitos da metadona administrada pela via IV (0,3 mg/kg) na concentração alveolar mínima (CAM) de sevofluorano; c) determinar e comparar a farmacocinética da metadona, administrada pelas vias IV (0,3 mg/kg) e TMO (0,6 mg/kg) em gatos conscientes e de 0,3 mg/kg de metadona pela via IV em gatos anestesiados com sevofluorano (IV_{anest}). Foram empregados oito gatos hígidos, adultos e sem raça definida. Todos os animais foram submetidos à administração IV e TMO, com intervalo de 10 dias. Para cada tratamento, os efeitos antinociceptivos (utilizando dois aparelhos nociceptivos mecânicos), comportamentais e fisiológicos foram determinados, concomitantemente à colheita de amostras sanguíneas para análise de concentração plasmática (antes e 2, 5, 10, 20, 30 minutos e 1, 2, 4, 6, 12 e 24 horas pós-metadona) para posterior determinação farmacocinética. Aproximadamente duas semanas depois, os mesmos animais foram anestesiados com sevofluorano. A CAM basal (CAM_{Basal}) foi determinada, a metadona administrada e múltiplas determinações de CAM após a metadona foram realizadas. Novamente, amostras sanguíneas foram colhidas nos mesmos momentos para determinação de concentração plasmática e posterior análise farmacocinética. Os parâmetros farmacocinéticos foram calculados através de análise não compartimental e equações padrão. Para a análise dos dados foi utilizado o programa estatístico SAS/STAT®. Nos animais conscientes, a concentração plasmática foi detectada rapidamente após a administração da metadona; porém, apresentou um período mais prolongado até o seu pico na via TMO. Sedação e efeitos antinociceptivos significativos foram observados com ambos os tratamentos; porém, esses efeitos foram mais prolongados após a administração TMO. Pouca ou nenhuma alteração foi observada nos parâmetros fisiológicos avaliados. Nos animais anestesiados com sevofluorano, a administração de metadona foi associada à redução significativa (25, 15 e 7% nos momentos 26, 76 e 122 minutos, respectivamente) da CAM_{Basal} (3,18 ± 0,16%), embora de curta duração. No momento 156 minutos (3,09 ± 0,21%), não houve diferença significativa em relação ao basal. A farmacocinética da metadona foi caracterizada por um perfil de eliminação lenta em ambas as vias em animais conscientes (IV

e TMO) e após administração IV em animais anestesiados (IV_{anest}), demonstrando valores baixos de taxa de depuração (5,8; 7,8 e 4,3 mL/min/kg, respectivamente) e meia-vida de eliminação terminal longa ($t_{1/2(\lambda)}$ - 13,0; 12,2 e 19,3 horas). Volume de distribuição reduzido também foi observado em todos os tratamentos avaliados. Uma biodisponibilidade moderada ($67,4 \pm 35,3\%$) foi calculada para a via TMO. A anestesia com sevoflurano prolongou significativamente a $t_{1/2(\lambda)}$. Algumas das diferenças observadas entre os tratamentos IV e TMO foram devido às diferentes doses utilizadas e à biodisponibilidade moderada. Apesar das variações individuais observadas em efeitos antinociceptivos e parâmetros farmacocinéticos, os resultados sugerem que a metadona por ambas as vias nas doses utilizadas apresenta potencial para uso como analgésico em gatos, além de promover redução do requerimento de sevoflurano, embora esse efeito tenha sido de curta duração.

Palavras-chave: Antinocicepção, sedação, concentração alveolar mínima, sevoflurano, farmacocinética, metadona, gatos.

FERREIRA, T.H. Methadone - pharmacokinetics, antinociceptive, behavioral effects and its effect on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in cats. Botucatu, 2010, 118p., Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

ABSTRACT

The aims of this study were: a) to determine plasma concentrations, behavioral, antinociceptive and physiological effects following intravenous (IV - 0.3 mg/kg) and oral transmucosal (OTM - 0,6 mg/kg) administration of methadone in conscious cats; b) to determine the effects on sevoflurane minimum alveolar concentration (MAC) following an IV dose (0,3 mg/kg) of methadone; c) to determine and compare the pharmacokinetics of 0.3 mg/kg of methadone administered IV in conscious (IV treatment) and sevoflurane-anesthetized cats (IV_{anesth} treatment), and 0.6 mg/kg of methadone by OTM route (OTM treatment) in conscious cats. Eight healthy, mixed-breed adult cats were used. Every cat was submitted to IV and OTM administration with a 10-day interval. For each treatment; antinociceptive (using two nociceptive devices), behavioral and physiological effects were determined; simultaneously to blood sampling (before and 2, 5, 10, 20, 30 min and 1, 2, 4, 6, 12 e 24 hours post-methadone) for methadone plasma concentration determination and pharmacokinetic analysis. Approximately two weeks later, the same cats were anesthetized using sevoflurane. Baseline MAC (MAC_{Baseline}) was determined, methadone was administered and multiples MAC determinations following methadone were performed. Again, blood samples at the same time-points were collected for methadone plasma concentration determination and pharmacokinetic analysis. Pharmacokinetic parameters were calculated by non-compartmental analysis and standard equations. Data analysis for this paper was generated using SAS/STAT®. For the conscious cats, methadone plasma concentrations were detected rapidly following methadone, but took longer to peak after OTM administration. Significant sedation and antinociceptive effects were observed; however, they were longer-lasting following OTM route. Little to no alteration was observed on measured physiological parameters. In the sevoflurane-anesthetized cats, methadone administration was associated with significant reduction (25, 15 and 7% at 26, 76 and 122 minutes, respectively) when compared to MAC_{Baseline} (3.18 ± 0.16%), although it was short-lived. At 156 min (3.09 ± 0.21%), there was no significant difference from MAC_{Baseline}. Methadone pharmacokinetic was characterized by a slow elimination profile in all treatments (OTM, IV and IV_{anesth}), with a clearance of 7.8, 5.8 and 4.3 mL/min/kg; and a terminal half-life of 12.2, 13.0 and 19.3 hours, respectively. A small volume of distribution was also observed in all treatments. A moderate bioavailability (67.4 ± 35.3%) was calculated for the OTM route. Sevoflurane anesthesia

significantly increased $t_{1/2(\lambda)}$. Some of the differences found between OTM and IV treatments were due to the different doses used and the moderate F observed. Despite individual variations in antinociceptive effects and pharmacokinetic parameters, our results suggest that methadone administration by both routes (IV and OTM) at doses used may be useful as an analgesic in cats. Besides, methadone also promotes a short-lived sevoflurane sparing effect.

Key words: Antinociception, sedation, minimum alveolar concentration, sevoflurane, pharmacokinetics, methadone, cats.

SUMÁRIO

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Lista de Quadros

Lista de Abreviaturas

Resumo

Abstract

INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA 19

REVISÃO DE LITERATURA 22

Cloridrato de metadona 22

Concentração alveolar mínima (CAM) 25

Definição 25

Determinação da CAM e fatores que podem alterar seu valor 25

Utilizações da CAM..... 28

Sevoflurano 28

OBJETIVOS 32

HIPÓTESES 33

CAPÍTULO I: Concentrações plasmáticas; efeitos comportamentais, antinociceptivos e fisiológicos após a administração intravenosa e transmucosa oral de metadona em gatos. 34

Materiais e Métodos 34

Resultados 41

Discussão 49

CAPÍTULO II: Efeitos da metadona administrada pela via intravenosa sobre a concentração alveolar mínima de sevoflurano em gatos 53

Materiais e Métodos 53

Resultados 58

Discussão 62

CAPÍTULO III: Determinação e comparação da farmacocinética da metadona administrada pela via transmucosa oral em gatos conscientes e pela via intravenosa em gatos conscientes e anestesiados com sevoflurano 66

Materiais e Métodos 66

Resultados 68

Discussão 72

CONCLUSÕES 77

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 78

APÊNDICES 91

Apêndice I - Capítulo I 91

Apêndice II - Capítulo II 107

Apêndice III - Capítulo III 120

Introdução e Justificativa

INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A dor em gatos não tem sido tratada adequadamente devido à falta de medicamentos licenciados para a espécie, ao receio de efeitos adversos de analgésicos tradicionais, e potenciais problemas associados à deficiência em via metabólica, como é o caso da deficiência na enzima hepática UDP-glucuronosiltransferase, tornando esses animais mais susceptíveis a efeitos adversos de alguns fármacos (Robertson & Taylor, 2004; Robertson, 2008). Essa deficiência dos gatos em via metabólica (glucuronização) também é responsável pela atividade analgésica reduzida da morfina nessa espécie, já que a produção de seu metabólito morfina-6-glicuronídeo (M6G), o qual possui atividade analgésica maior que a morfina, tem grande influência na analgesia promovida por esse fármaco (Taylor et al., 2001). Apesar de a morfina ser considerada o “fármaco-padrão”, quando comparada com outros opioides, a metadona tem sido proposta como uma ótima alternativa devido ao menor potencial de induzir neurotoxicidade, ausência de metabólitos ativos e atividade antagonista em receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) (Fishman et al., 2002). Além disso, o fato da metadona não ser metabolizada por glucuronização hepática, também pode representar mais uma vantagem para a sua utilização na espécie felina.

O cloridrato de metadona é um opioide com estrutura química não relacionada a qualquer outro derivado alcaloide opiáceo (Fishman et al., 2002). Existem diversos estudos em seres humanos com o uso desse opioide, já que a metadona apresenta algumas propriedades que tornam a sua utilização de extrema importância no controle da dor neuropática, na tolerância a opioides e no tratamento de dependentes químicos (Fishman et al., 2002). Porém, o número de estudos com metadona ainda é limitado na veterinária.

Em cães, existem estudos demonstrando que a eficácia analgésica da metadona é similar ou um pouco superior à da morfina, dependendo do estímulo nociceptivo aplicado (Vaupel & Jasinski, 1997). Em alguns estudos com metadona em gatos, os animais se apresentaram muito confortáveis e sem dor pós-operatória (Dobromylskyj, 1993; Rohrer Bley et al., 2004), sendo essa analgesia de alta variabilidade interindividual (Dobromylskyj, 1993) e de duração variada.

O uso de opioides em gatos, geralmente administrados em doses baixas, é restrito à medicação pré-anestésica ou pós-anestésica devido ao receio de causar reações de excitação quando usados em doses elevadas (Ilkiw et al., 1997; Taylor & Roberston, 2004). Porém, conhecendo-se a farmacocinética e farmacodinâmica dos analgésicos, respeitando-se dose e intervalo de doses para a espécie, é possível evitar esses efeitos adversos e se beneficiar da analgesia promovida pelos fármacos disponíveis (Taylor & Roberston, 2004).

A farmacocinética da metadona já foi descrita em seres humanos, ratos, cães e cavalos (Ling et al., 1981; Wolff et al., 1993; Garrido & Trocóniz, 1999; Dale et al., 2002; Eap et al., 2002; Kukanich et al., 2005; Kukanich & Borum, 2008; Linardi et al., 2009; Ingvast-Larsson et al., 2010), sendo demonstrada grande diferença entre essas espécies. De acordo

com a literatura consultada, a farmacocinética da metadona não é conhecida em gatos. Devido à possibilidade de alteração dos parâmetros farmacocinéticos em animais anestesiados (Thomasy et al., 2005; Pypendop et al., 2008), torna-se importante o seu estudo e a comparação com a farmacocinética em animais conscientes, para o devido ajuste de parâmetros como dose e intervalo de doses.

A manutenção da anestesia geral em gatos, normalmente é realizada pelo uso de anestésicos inalatórios. Esses agentes promovem depressão cardiorrespiratória dose-dependente nessa espécie (Steffey & Howland, 1977; Hikasa et al., 1996a; Hikasa et al., 1997; Ingwersen et al., 1988; Grandy et al., 1989; Pypendop & Ilkiw, 2004). Os agentes opioides estão sendo bastante empregados em associação com anestésicos inalatórios, técnica conhecida como anestesia balanceada, com a finalidade de reduzir a concentração necessária do agente inalatório e de bloquear as respostas autonômicas frente a estímulos nocivos, resultando em uma maior estabilidade hemodinâmica (Ilkiw, 1999).

Essa redução na concentração do agente inalatório, causada pela associação com opioides, tem sido estudada em muitas espécies e com uma grande variedade de agentes (Hecker et al., 1983; Hall et al., 1987a, b; Steffey et al., 1993; Michelsen et al., 1996; Ilkiw et al., 1997; Ilkiw et al., 2002; Criado & Segura, 2003; Ko et al., 2008; Ferreira et al., 2009). Esse efeito pode ser quantificado através da determinação da concentração alveolar mínima (CAM) do anestésico inalatório, antes e após a administração de fármacos opioides (Ilkiw et al., 1997).

A CAM é considerada o índice de potência dos anestésicos inalatórios mais utilizado na literatura médica. É definida como a concentração alveolar que produz ausência de resposta motora em 50% dos indivíduos expostos a um estímulo supramáximo (Quasha et al., 1980). Seus valores, expressos em múltiplos, permitem comparar não só a potência entre diversos anestésicos inalatórios, mas também estabelecer um parâmetro importante na avaliação da redução da necessidade desses agentes quando associados a outros fármacos em situações orgânicas diversas (Quasha et al., 1980). A determinação da CAM, neste caso, é um instrumento objetivo de obtenção dos dados que permite comparações entre diferentes fármacos analgésicos. A obtenção de dados da interação analgésico-hipnótico na antinocicepção torna-se muito interessante em um momento onde anestesia balanceada é muito discutida tanto no homem quanto em animais (Docquier et al., 2003). Na literatura consultada existe apenas um estudo, realizado em cão, avaliando os efeitos da metadona sobre a CAM de anestésico inalatório (Credie et al., 2010). Esse efeito não é conhecido na espécie felina.

O uso da terapia multimodal ou “analgesia balanceada” permite um controle mais efetivo da dor (Kehlet & Dahl, 1993). Por isso, a ação em diversos receptores (atividade multimodal), propriedade especial da metadona que a difere dos demais opioides, torna esse fármaco uma ótima alternativa analgésica, e uma opção promissora na anestesia balanceada e no controle da dor em gatos.

Outro problema relacionado à analgesia de gatos é a dificuldade em tratá-los. O temperamento de alguns animais torna difícil a realização de injeções subcutâneas,

intramusculares e intravenosas. E, mesmo nos gatos mais calmos, injeções repetidas acabam se tornando um procedimento desagradável (Robertson et al., 2003a).

A biodisponibilidade de opioides pela via oral é baixa, uma vez que os mesmos são metabolizados pelo fígado ou pelo trato gastrointestinal, resultando em um efeito de primeira passagem variado (Bullingham et al., 1982; Nath et al., 1999). Vias de administração como a transmucosa oral (TMO), nasal, retal e as vias transdermais (Dale et al., 2004; Kukanich et al., 2005; Lee et al., 2000; Robertson et al., 2005a, b) têm sido estudadas como alternativas para evitar o efeito de primeira passagem (via oral) e realizar um método de administração de analgésicos que não promova dor, como as injeções subcutâneas e intramusculares, e que não seja de difícil execução, como a via intravenosa (IV). Em pesquisa com proprietários de gatos, de todas as vias citadas anteriormente, a mais aceita foi a via TMO (Robertson et al., 2003a).

Em gatos, a biodisponibilidade da buprenorfina administrada pela via TMO foi de 100% (Robertson et al., 2005a). A buprenorfina é uma base fraca com um pKa alto (8,24); sendo assim, um ambiente alcalino favorece a forma não-ionizada do fármaco aumentando sua absorção (Weinberg et al., 1988; Robertson et al., 2003a). A alcalinidade da boca do gato (pH 8 a 9) pode explicar a completa absorção do fármaco por essa via nessa espécie (Robertson et al., 2003a). Além disso, os efeitos antinociceptivos, bem como início e duração de ação não diferiram quando a buprenorfina foi administrada pelas vias TMO e IV (Robertson et al., 2005a). Como a metadona também é uma substância básica, possuindo um pKa de 9,2, sua administração TMO pode ser uma ótima alternativa em gatos.

As doses de metadona utilizadas em felinos variam bastante na literatura. Na forma racêmica, a metadona foi administrada em doses que variaram de 0,1 a 0,6 mg/kg (Dobromylskyj, 1993; Rohrer Bley et al., 2004; Steagall et al., 2006). A escolha das doses de 0,3 e 0,6 mg/kg para a utilização no estudo aqui proposto, baseia-se nas doses apresentadas na literatura, levando-se em consideração analgesia efetiva e ausência de efeitos adversos.

REVISÃO DE LITERATURA

Cloridrato de metadona

A metadona é um opioide lipofílico e básico, possuindo um pKa de 9,2 (Fishman et al., 2002). Apresenta-se na forma de mistura racêmica ou como seus dois enantiômeros: S-metadona (ou isômero d) e R-metadona (ou isômero l). Possui características farmacológicas peculiares, levando a uma grande distinção em relação aos outros fármacos dessa classe. Dentre as características citadas podemos evidenciar sua ação em diversos receptores que afetam a nocicepção (analgesia multimodal), exercendo, portanto, um importante papel no controle da dor. A metadona apresenta ação agonista em receptores opioides MOP (μ), liga-se com afinidade variável a receptores NMDA, possui ação inibitória na recaptção de norepinefrina e serotonina (Codd et al., 1995; Gorman et al., 1997) e promove o bloqueio de receptores nicotínicos (Xiao et al., 2001).

Essa propriedade multimodal da metadona é uma de suas grandes vantagens sobre outros opioides. A ativação de receptores opioides isoladamente apenas retarda o início do fenômeno conhecido como “*wind up*” (que dentre outros fatores promoverá a sensibilização central), mas não impede a sua ocorrência, enquanto que a combinação do antagonismo não-competitivo NMDA, demonstrada pelos dois isômeros (Gorman et al., 1997), somada ao agonismo opioide parece promover o seu bloqueio efetivo (Ebert et al., 1995a). Além disso, a ação antagonista em receptores NMDA parece estar associada ao bloqueio da hiperalgesia tardia e imediata (Holtman & Wala, 2007). A ação inibidora na recaptção de norepinefrina e serotonina (Codd et al., 1995), e bloqueio de receptores nicotínicos (mais especificamente, o canal $\alpha 3\beta 4$ nAChR) promovidos pela metadona influenciam diretamente as vias da dor, desempenhando, portanto, um importante papel na analgesia gerada por esse fármaco (Xiao et al., 2001).

A farmacocinética da metadona no homem é caracterizada por uma grande variabilidade nos seus valores, apresentando uma taxa de depuração baixa (1,4 a 3,1 mL/min/kg), volume de distribuição muito variável (1,7 a 9,2 L/kg) e meia-vida de eliminação longa (15 a 54 h) (Wolff et al., 1993; Garrido & Trocóniz, 1999; Dale et al., 2002; Eap et al., 2002). Infelizmente, existe uma grande discrepância na relação entre a concentração plasmática de metadona e sua analgesia (Inturrisi et al., 1987), explicada pela fase de eliminação α , correspondente ao período analgésico e que normalmente não excede 6 a 8 horas, e a fase de eliminação β , que dura de 30 a 60 horas e previne a síndrome de abstinência (normalmente essa fase é subanalgésica) (Fishman et al., 2002).

A farmacocinética da metadona administrada em diferentes doses pela via IV em cães é semelhante à descrita em ratos (Ling et al., 1981) e muito diferente da dos humanos, sendo caracterizada por uma taxa de depuração muito mais alta (25,1 a 27,9 mL/min/kg), volume de distribuição variável (3,5 a 9,2 L/kg) e uma meia-vida de eliminação (1,7 a 3,9 h) mais curta (Kukanich et al., 2005; Ingvast-Larsson et al., 2010). Em cavalos, a farmacocinética

da metadona administrada em diferentes doses pela via oral foi caracterizada por taxa de depuração moderada (13,5 a 17,3 mL/min/kg), volume de distribuição pequeno (1,2 a 3,1 L/kg) e uma meia-vida de eliminação curta (1,3 a 2,2 h) (Linardi et al., 2009).

Os parâmetros farmacocinéticos podem ser significativamente alterados quando os animais se encontram anestesiados (Thomasy et al., 2005; Pypendop et al., 2008). Em um estudo com lidocaína administrada pela via IV em gatos acordados e anestesiados com isoflurano, observou-se que os valores de distribuição, taxa de depuração, meia-vida de distribuição rápida, meia-vida de distribuição lenta e meia-vida de eliminação da lidocaína foram significativamente menores nos animais anestesiados com isoflurano quando comparados aos animais acordados (Thomasy et al., 2005). No estudo de Pypendop et al. (2008), valores de volume de distribuição, taxa de depuração, área sob a curva e concentração plasmática máxima foram significativamente diferentes entre gatos anestesiados com isoflurano e conscientes.

A metadona é primariamente biotransformada pela enzima P450 (também denominada CYP) nos metabólitos 2-etil-1,5-dimetil-3,3-difenil pirrolinium (EDDP) e 2-etil-5-metil-3,3-difenil-1-pirrolina (EDMP). Porém, em estudos em cães (Kukanich et al., 2005; Garret et al., 1985), foi sugerido que a CYP pode não ser a principal enzima que metaboliza a metadona nessa espécie. A eliminação é na maior parte fecal e uma porção menor é eliminada pelos rins. É possível a ocorrência de polimorfismos genéticos nas enzimas responsáveis pela metabolização da metadona, o que pode explicar a variação interindividual no metabolismo, na eficácia analgésica e nos efeitos adversos (Fishman et al., 2002).

Vários autores sugerem que a tolerância e dependência a opioides ocorrem, pelo menos em parte, devido a uma mudança na expressão e na função dos receptores MOP (Yoburn et al., 1993; Blake et al., 1997), sendo a metadona menos susceptível à indução desses efeitos, mesmo em casos de uso crônico (Paronis & Holtzman, 1992; Blake et al., 1997), sendo inclusive utilizada no seu tratamento (Fishman et al., 2002). Além disso, o uso da metadona é normalmente associado a uma incidência reduzida de vômito em diferentes espécies (Blancquaert et al., 1986; Dobromylskyj, 1993; Rohrer Bley et al., 2004; Molenhoff et al., 2005; Steagall et al., 2006; Monteiro et al., 2008; Robertson, 2008; Chhabra & Bull, 2008; Maiante et al., 2009; Monteiro et al., 2009).

Ao contrário da morfina, que se acumula em pacientes com insuficiência renal (Inturrisi, 2002), a metadona pode ser uma boa opção para os mesmos, já que ela não apresenta efeito cumulativo em casos de falência renal, e sua concentração plasmática não se altera significativamente durante o processo de hemodiálise (Fishman et al., 2002).

Em um estudo duplo-cego comparando morfina e metadona administradas pela via IV em seres humanos, a metadona apresentou maior duração de analgesia pós-operatória, sendo necessária uma quantidade total deste fármaco inferior à de morfina para

o controle de dor no período avaliado (60 h) (Gourlay et al., 1982). Em estudo em cães, a metadona IV produziu sedação marcante em todos os animais, nenhum apresentou êmese e disforia (Kukanich et al., 2005), contrariando outro estudo comparativo com morfina (Maiente et al., 2009) onde foi observada sedação discreta a moderada, não sendo possível a diferenciação da intensidade entre os fármacos. Além disso, vocalização intermitente e comportamento disfórico foram notados após a administração de ambos os fármacos (morfina e metadona) (Maiente et al., 2009).

Existem poucos estudos com metadona em gatos, a maioria deles envolve dor pós-operatória (Dobromylskyj, 1993; Rohrer Bley et al., 2004; Mollenhoff et al., 2005; Monteiro et al., 2008). Nessa espécie não foi observada a incidência de vômito, nem depressão respiratória e verificou-se um início rápido da analgesia (Dobromylskyj, 1993; Rohrer Bley et al., 2004; Mollenhoff et al., 2005). Alguns estudos indicaram a ausência (Rohrer Bley et al., 2004), enquanto outros, apenas observaram sedação leve com o emprego de metadona em gatos (Dobromylskyj, 1993; Mollenhoff et al., 2005; Monteiro et al., 2008). Em contraste, foram observados casos de agitação ou ansiedade (Dobromylskyj, 1993; Mollenhoff et al., 2005), e excitação durante a recuperação pós-anestésica de alguns gatos (Rohrer Bley et al., 2004). Porém, esses efeitos colaterais foram mais comumente observados com a utilização do isômero I (Rohrer Bley et al., 2004; Mollenhoff et al., 2005). Em tais estudos os animais se apresentaram muito confortáveis e sem dor pós-operatória (Dobromylskyj, 1993; Rohrer Bley et al., 2004), sendo essa analgesia de alta variabilidade interindividual (Dobromylskyj, 1993) e de duração variada. Em um estudo obteve-se analgesia de 4 horas de duração (Rohrer Bley et al., 2004) enquanto em outro, a mesma variou de 1,5 a 6,5 horas (Dobromylskyj, 1993).

Embora alguns resultados encontrados na literatura em felinos demonstrem a superioridade analgésica da buprenorfina em comparação a outros agonistas MOP puros, como a oximorfona (Dobbins et al., 2002), ou a morfina (Robertson et al., 2003b), na avaliação do limiar nociceptivo em gatos, a metadona causou aumento nos limiares térmico e mecânico de maneira mais efetiva que a buprenorfina (Steagall et al., 2006). Em um estudo avaliando dor pós-operatória também foi observado resultado similar ou inferior da buprenorfina quando comparada à metadona (Mollenhoff et al., 2005).

Diversos opioides promovem redução na CAM de anestésicos inalatórios em gatos (Ilkiw et al., 1997; Ilkiw et al., 2002; Ko et al., 2008; Ferreira et al., 2009; Dessen, 2010), porém não se sabe o efeito da metadona. Apenas um estudo foi encontrado na literatura consultada. Nesse trabalho realizado em cães, a metadona promoveu uma redução de 35% e 15% na CAM de isoflurano em 2,5 e 5 horas, respectivamente, após administração de 0,5 mg/kg pela via IV (Credie et al., 2010).

Quanto à avaliação de parâmetros cardiovasculares e respiratórios, não foram observadas alterações de frequência cardíaca (FC), pressão arterial ou frequência

respiratória (*f*) em estudos realizados em gatos após a administração intramuscular ou subcutânea de metadona em doses variando de 0,3 a 0,6 mg/kg (Rohrer Bley et al., 2004; Mollenhoff et al., 2005; Monteiro et al., 2008).

Concentração alveolar mínima (CAM)

Definição

A CAM foi inicialmente definida como a concentração anestésica alveolar mínima necessária para bloquear uma resposta motora grosseira frente a um estímulo doloroso em cães (Merkel & Eger, 1963). Além disso, os autores estabeleceram uma correlação entre a pressão parcial alveolar do anestésico inalatório e a profundidade anestésica, tornando a CAM um parâmetro importante e objetivo de determinação de plano anestésico. Um ano depois, Saidman & Eger (1964) descreveram a CAM como a concentração alveolar em que 50% dos pacientes apresentavam resposta motora, utilizando o estímulo elétrico e a incisão cirúrgica de pele. Eger et al. (1965), estudaram a reprodutibilidade da técnica e a influência de diversos fatores que poderiam alterar a CAM, complementando assim o seu conceito. Devido à grande consistência e reprodutibilidade na determinação de CAM em homens e animais (Merkel & Eger, 1963; Saidman & Eger, 1964; Eger et al., 1965; Quasha et al., 1980), essa variável é considerada o melhor índice de potência dos anestésicos inalatórios (Quasha et al., 1980). Na anestesia, um método de determinação objetiva desse índice é de fundamental importância, já que esses agentes causam depressão do sistema nervoso central (SNC) e do sistema cardiorrespiratório (Steffey, 1996).

A CAM representa a pressão parcial anestésica alveolar, não sofrendo alteração do seu valor de acordo com a pressão atmosférica, ou seja, ao nível do mar ou em altitudes elevadas, a CAM será sempre a mesma (Quasha et al., 1980; Steffey & Mama, 2007; Stanski & Shafer, 2005). Porém, a CAM é representada pela concentração de anestésico em uma porcentagem de volume relativo à pressão de 1 atmosfera (760 mmHg) (Quasha et al., 1980; Steffey & Mama, 2007), devendo ser corrigida de acordo com a pressão atmosférica local (Steffey & Mama, 2007). A concentração anestésica é expressa em múltiplos de CAM (Merkel & Eger, 1963; Quasha et al., 1980).

Determinação da CAM e fatores que podem alterar seu valor

Para determinação da CAM, a concentração expirada do agente inalatório em questão deve ser mantida constante por pelo menos 15 minutos em cada concentração testada, com a finalidade de se estabelecer o equilíbrio entre as pressões parciais de anestésico nos alvéolos, no sangue arterial e no SNC. Após o equilíbrio, um estímulo supramáximo deve ser aplicado. Em caso de resposta positiva, a concentração expirada é

umentada entre 10 e 20%; sendo observada uma resposta negativa, a concentração deve ser reduzida na mesma proporção (Quasha et al., 1980). A CAM é o resultado da média aritmética entre a maior concentração anestésica que promove uma resposta positiva e a menor que a previne (Eger et al., 1965). Quanto mais próximas forem estas concentrações, mais preciso será o valor de CAM (Quasha et al., 1980).

A pressão parcial de anestésico expirada é considerada uma aproximação razoável da sua pressão parcial alveolar (Quasha et al., 1980). Na determinação da CAM, é indicada a utilização da concentração expirada ao invés da inspirada, principalmente para os agentes anestésicos mais solúveis (Merkel & Eger, 1963). Quanto maior o coeficiente de solubilidade sangue/gás de um agente, mais lento é o equilíbrio entre as suas pressões parciais no gás alveolar e no sangue, ou seja, mais lentamente a concentração alveolar se aproxima da concentração inspirada (Eger & Larson, 1964). Tomando-se como exemplo o halotano, um agente de grande solubilidade, verifica-se que as elevações das suas concentrações alveolar e arterial em relação à concentração inspirada são lentas (Larson et al., 1962), visto que após 120 minutos do início do fornecimento desse agente, a concentração alveolar corresponde a apenas 80% da concentração inspirada (Sechzer et al., 1962). Apesar disto, o halotano necessita de apenas 15 minutos para que 95% do equilíbrio entre as tensões no sangue arterial e no cérebro sejam atingidos (Eger et al., 1965). Portanto, para os outros anestésicos inalatórios, que apresentam solubilidade menor, este período permite uma aproximação ainda maior do estado de equilíbrio (Eger et al., 1965).

Além dos fatores que contribuem para as diferenças na relação entre as concentrações expirada e inspirada, existem outros que influenciam as diferenças entre as pressões parciais expirada e arterial do agente inalatório. Entre esses fatores estão as alterações na relação ventilação/perfusão alveolar, que ocasionam o aumento da pressão parcial alveolar e a diminuição da pressão parcial arterial (Quasha et al., 1980; Eger, 2005). Esses fatores também irão depender da solubilidade dos agentes, pois com a utilização de anestésicos menos solúveis haverá um aumento discreto na pressão parcial expirada, com significativa redução da pressão parcial arterial (Eger, 2005).

Um dos principais aspectos considerados na determinação da CAM é o estímulo nociceptivo a ser realizado. Um dos fatores mais importantes relacionado ao estímulo para determinação de CAM foi relatado por Eger et al. (1965) em um estudo onde observaram que a partir de certo ponto, o aumento na intensidade do estímulo realizado não causou elevação adicional da CAM, demonstrando a importância da aplicação de estímulos supramáximos na sua determinação.

O pinçamento de cauda, realizado com uma pinça hemostática, é comumente utilizado como estímulo supramáximo na determinação de CAM em pequenos animais (Steffey & Howland, 1977; Drummond et al., 1983; Hall et al., 1987a, b; Michelsen et al., 1996; Ilkiw et al., 2002; Criado & Segura, 2003), porém, este pode produzir lesões teciduais,

e alguns autores recomendam a mudança do local de estimulação no decorrer do experimento (Hecker et al., 1983; Valverde et al., 2004). O estímulo elétrico apresenta vantagens por ser quantificável, reproduzível e por produzir sinais aferentes sincronizados (Lebars et al., 2001). Além disso, foi comprovado que em determinadas voltagens, não há diferença significativa entre a estimulação elétrica e o pinçamento de cauda (Laster et al., 1993). Porém, o estímulo elétrico assim como o pinçamento de cauda também apresenta limitação na produção de estímulo supramáximo, pois estimulações repetidas, em altas voltagens, podem causar dessensibilização, recomendando-se a estimulação em posicionamentos diferentes (Laster et al., 1993).

Dentre alguns fatores que não alteram a CAM dos anestésicos inalatórios podemos citar: tipo de estímulo supramáximo aplicado, alcalose metabólica, hipocapnia (limite mínimo de PaCO₂ considerado – 15 mmHg), hipercapnia (limite máximo de PaCO₂ considerado - 95 mmHg) e hipóxia (PaO₂ até 38 mmHg) (Eger et al., 1965; Quasha et al., 1980; Steffey & Mama, 2007). A acidose metabólica causada pela administração de amônia produziu alteração discreta na CAM do halotano em cães (Eger et al., 1965), porém esse resultado foi atribuído à presença desta substância no sangue, e não propriamente à redução do pH sanguíneo.

A hipotensão causada por fármacos e por hemorragias causou redução de 20 a 70% na CAM do halotano em cães (Eger et al., 1965; Tanifuji & Eger, 1976). Os efeitos de diversos vasopressores foram avaliados no cão, e observou-se que apenas a hipertensão arterial não altera os valores de CAM, sendo necessária a liberação de catecolaminas no SNC (Eger et al., 1965; Steffey & Eger, 1975).

A relação entre CAM e sexo ainda é controversa. Alguns trabalhos descrevem que o sexo não influencia os valores de CAM (Quasha et al., 1980; Wadhwa et al., 2003). Entretanto, um estudo em seres humanos demonstrou que a CAM do xenônio em mulheres foi significativamente inferior à dos homens (Goto et al., 2002). Dois fatores devem ser levados em consideração neste estudo: a utilização exclusiva de indivíduos idosos (a partir de 65 anos), e o gás escolhido. O xenônio é um antagonista de receptores NMDA (de Souza et al., 2000; Yamakura & Harris, 2000), que são mais efetivos em fêmeas do que em machos (Waterman & Livingston, 1978).

A duração da anestesia, como fator de alteração da CAM, é outro ponto de divergência na literatura. Em um estudo realizado em cães, foi demonstrado que após 500 minutos de anestesia com o halotano, não houve variação no valor de CAM (Eger et al., 1965). A CAM do isoflurano também não foi alterada após 270 minutos de anestesia (Machado et al., 2006; Campagnol et al., 2007). Entretanto, em seres humanos foi observada variação nos valores de CAM de quase 20%, com grande variabilidade interindividual, em um período anestésico médio de 250 minutos (Petersen-Felix et al., 1993). Porém neste estudo, cirurgias foram realizadas nos pacientes, e os valores de CAM comparados foram referentes aos períodos pré e pós-cirúrgicos.

A temperatura corporal é um dos fatores que influenciam significativamente a CAM dos anestésicos inalatórios, reduzindo-a em aproximadamente 4 a 8% a cada grau Celsius abaixo dos valores fisiológicos (Eger & Johnson, 1987; Eger et al., 1965; Vitez et al., 1974; Satas et al., 1996), não havendo a necessidade da utilização de anestésicos quando a temperatura corporal é reduzida a 20

°C (Antognini, 1993). Entretanto, a CAM do óxido nitroso não é alterada significativamente pela hipotermia em ratos (Antognini et al., 1994).

Em seres humanos parece existir uma relação inversamente proporcional entre idade e CAM, havendo redução de aproximadamente 7% na CAM de diversos anestésicos inalatórios a cada década de idade (Eger, 2001). Além disso, o ritmo circadiano em ratos e diversas classes de fármacos, como os opioides, também foram responsáveis por alterações no valor de CAM (Quasha et al., 1980). A associação de opioides a anestésicos inalatórios tem sido estudada em muitas espécies e com uma grande variedade de agentes, normalmente resultando em uma redução da CAM (Hecker et al., 1983; Hall et al., 1987a, b; Lang et al., 1996; Michelsen et al., 1996; Ilkiw et al., 1997; Ilkiw et al., 2002; Criado & Segura, 2003; Monteiro et al., 2010; Ferreira et al., 2009; Dessen, 2010).

Utilizações da CAM

A CAM tem sido utilizada amplamente em pesquisa e na rotina clínica. As concentrações de diversos anestésicos inalatórios correlacionam-se com seus efeitos depressores do SNC (Steffey, 1996), e indicam, portanto, o plano anestésico (Quasha et al., 1980). Clinicamente, a monitoração da concentração expirada de anestésicos inalatórios associada ao conhecimento de suas respectivas concentrações alveolares mínimas em cada espécie são muito importantes na manutenção anestésica, aumentando a segurança da anestesia (Quasha et al., 1980; Thurmon et al., 1996). Em pesquisa, a utilização de múltiplos de CAM fornece um padrão de comparação, permitindo definir índices terapêuticos para os diversos anestésicos inalatórios (Quasha et al., 1980). Além disso, a CAM tem sido utilizada para quantificar os efeitos de diversos fármacos, e relacioná-los ao requerimento dos anestésicos inalatórios em animais saudáveis ou em condições clínicas adversas como: hipovolemia, hipertensão, hipoxemia, hipotermia, hipertermia e gestação (Quasha et al., 1980; Steffey, 1996).

Sevofluorano

O sevofluorano é o agente halogenado mais recentemente introduzido na prática clínica veterinária (Delgado-Herrera et al., 2001). Atualmente vem sendo comumente empregado na manutenção anestésica de pequenos e grandes animais. Apresenta algumas vantagens por possuir um odor menos pungente e ser menos irritante à mucosa das vias aéreas do que o isofluorano e enflurano, sendo por isso considerado o anestésico mais indicado para indução via máscara facial e o anestésico inalatório de escolha para crianças (Doi & Ikeda, 1993; Delgado-Herrera et al., 2001). No caso da espécie felina, esta característica é especialmente importante devido à sua maior predisposição à laringoespasma (Muir, 2007). Além disso, o sevofluorano foi tão efetivo quanto o isofluorano na atenuação da broncoconstrição associada à anafilaxia em cães, sendo inclusive sugerido como uma alternativa para o tratamento do broncoespasmo causado por asma (Mitsuhata et al., 1994).

Outra grande vantagem do sevofluorano é o seu baixo coeficiente de partição sangue/gás (0,7), sendo superior apenas ao do desfluorano (0,4) e do óxido nitroso (0,5) (Strum & Eger, 1987; Steffey & Mama, 2007). Essa baixa solubilidade no sangue permite que sua concentração alveolar se eleve rapidamente em relação à concentração inspirada (Kazama & Ikeda, 1988; Delgado-Herrera et al., 2001; Steffey & Mama, 2007). Essa característica também lhe confere maior velocidade de indução anestésica (Strum & Eger, 1987; Delgado-Herrera et al., 2001; Steffey & Mama, 2007). Em um estudo realizado em gatos, o sevofluorano apresentou tempo de indução inferior ao do isofluorano (Lerche et al., 2002). Em outro estudo nessa mesma espécie, o tempo de indução do sevofluorano foi semelhante aos do halotano e do isofluorano (Hikasa et al., 1996a); porém, os autores não levaram em consideração a potência dos anestésicos inalatórios estudados, utilizando a mesma concentração de indução, máximo de 4% no vaporizador para todos os anestésicos, o que pode ter causado aumento no tempo de indução principalmente do agente menos potente, no caso o sevofluorano.

A baixa solubilidade do anestésico inalatório também influencia a sua eliminação, e conseqüentemente o tempo de recuperação (Strum & Eger, 1987; Delgado-Herrera et al., 2001; Steffey & Mama, 2007). Porém, em equinos e felinos, foram observados períodos de recuperação semelhantes entre o isofluorano e o sevofluorano (Hikasa et al., 1996a; Grosenbaugh & Muir, 1998), e uma recuperação mais prolongada com a utilização do halotano (Matthews et al., 1992; Hikasa et al., 1996a; Grosenbaugh & Muir, 1998).

O sevofluorano apresenta uma maior taxa de metabolização (2 a 5%) (Delgado-Herrera et al., 2001; Steffey & Mama, 2007) quando comparado ao isofluorano (0,2%), desfluorano (0,02%) e óxido nitroso (0,004%) (Steffey & Mama, 2007). A biotransformação do sevofluorano, bem como a reação desse anestésico com a cal sodada, resultam na formação de produtos, dentre eles, respectivamente, fluoretos inorgânicos e composto A, que apresentam potencial capaz de causar toxicidade renal e hepática (Bito & Ikeda, 1996; Ebert et al., 1998a). Apesar da detecção desses compostos, por vezes até em altos níveis, diversos estudos realizados em seres humanos e animais, avaliando diferentes concentrações e tempos de anestesia com baixo ou alto fluxo de gás fresco, já demonstraram que não há evidência de nefro ou hepatotoxicidade após anestesia com sevofluorano (Wallin et al., 1975; Frink et al., 1992; Bito & Ikeda, 1996; Hikasa et al., 1996a; Ebert et al., 1998a, b; Delgado-Herrera et al., 2001; Kharasch et al., 2001; Steffey et al., 2005; Kanbak et al., 2007). Isso provavelmente ocorre devido à baixa solubilidade e rápida eliminação desse anestésico, impedindo a exposição prolongada a altos níveis desses compostos (Frink et al., 1992).

Quanto ao sistema cardiovascular, estudos em gatos sob ventilação controlada e espontânea demonstraram que o sevofluorano causou depressão dose-dependente (Hikasa et al., 1997; Pypendop & Ilkiw, 2004). Nessa espécie, a FC variou em diferentes estudos, permanecendo inalterada (Pypendop & Ilkiw, 2004) ou apresentando redução (Hikasa et al.,

1997) com concentrações crescentes de sevofluorano. Ainda considerando a FC, quando a utilização de sevofluorano foi comparada a outros anestésicos inalatórios nessa espécie, não houve diferença com o emprego do isofluorano, halotano, enflurano e desflurano (Hikasa et al., 1996a; Hikasa et al., 1997; Souza et al., 2005).

Com a administração de sevofluorano em diferentes concentrações, a pressão arterial sofreu redução de maneira dose-dependente (Hikasa et al., 1997; Pypendop & Ilkiw, 2004), sendo esta relacionada com a redução no índice cardíaco, já que a resistência vascular sistêmica não sofreu alteração (Pypendop & Ilkiw, 2004). Neste estudo (Pypendop & Ilkiw, 2004), a alteração do índice cardíaco foi relacionada à redução no índice sistólico, uma vez que a FC não se alterou. Pypendop & Ilkiw (2004) sugeriram que o fato do sevofluorano não causar alteração na resistência vascular sistêmica, pode representar um limitado potencial desse agente em causar hipotensão em gatos, embora este promova depressão miocárdica. Porém, estudos comparativos entre o sevofluorano e outros anestésicos inalatórios em gatos demonstraram que os valores de pressão arterial encontrados com a utilização do sevofluorano foram similares ao halotano, isofluorano (Hikasa et al., 1997) e desflurano (Souza et al., 2005), ou ligeiramente maiores do que os valores encontrados com o emprego do isofluorano e halotano (Hikasa et al., 1996a). Outro fato interessante notado com a utilização de sevofluorano em gatos (Pypendop & Ilkiw, 2004) é a possibilidade de existir um efeito-teto na magnitude de depressão cardiovascular promovida por esse anestésico, já que muitas alterações foram observadas entre 1,25 e 1,5 CAM, havendo pouca diferença entre 1,5 e 1,75 CAM. Entretanto, mais estudos avaliando concentrações maiores de sevofluorano são necessários para confirmar essa hipótese (Pypendop & Ilkiw, 2004).

O sevofluorano promove depressão respiratória (Hikasa et al., 1996a; Souza et al., 2005) dose-dependente em gatos (Hikasa et al., 1997; Pypendop & Ilkiw, 2004), similar ao isofluorano e desflurano e de menor intensidade quando comparado ao halotano e ao enflurano (Hikasa et al., 1996a; Hikasa et al., 1997; Souza et al., 2005). Nesses estudos essa depressão respiratória foi caracterizada pela redução em f e/ou pH, e um aumento na pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial (PaCO_2), resultando em uma acidose respiratória (Hikasa et al., 1996a; Hikasa et al., 1997; Pypendop & Ilkiw, 2004; Souza et al., 2005).

A hipercapnia causada pelo aumento nas concentrações dos anestésicos inalatórios pode estar associada a uma estimulação simpática, que por sua vez pode levar à liberação de catecolaminas e o aparecimento de arritmias cardíacas em gatos anestesiados com halotano e enflurano sob ventilação espontânea (Hikasa et al., 1996a; Hikasa et al., 1997). Com o emprego do isofluorano e sevofluorano isso não aconteceu (Hikasa et al., 1996a; Hikasa et al., 1997), provavelmente porque as doses arritmogênicas de epinefrina para esses agentes são mais elevadas do que as do enflurano e halotano em cães e gatos (Wallin et al., 1975; Sumikawa et al., 1983; Hayashi et al., 1988; Hikasa et al., 1996b).

Objetivos

OBJETIVOS

Este estudo avaliou o emprego do cloridrato de metadona em gatos conscientes e anestesiados com sevofluorano, apresentando os seguintes objetivos:

- 1) Determinar as concentrações plasmáticas, bem como os efeitos comportamentais, antinociceptivos e fisiológicos da metadona administrada pelas vias intravenosa e transmucosa oral, respectivamente, nas doses de 0,3 e 0,6 mg/kg em gatos conscientes.
- 2) Determinar os efeitos da metadona na dose de 0,3 mg/kg administrada pela via intravenosa na concentração alveolar mínima de gatos anestesiados com sevofluorano.
- 3) Determinar e comparar a farmacocinética da metadona, administrada pelas vias intravenosa e transmucosa oral, respectivamente, nas doses de 0,3 e 0,6 mg/kg em gatos conscientes, e de 0,3 mg/kg administrada pela via intravenosa em gatos anestesiados com sevofluorano.

Hipóteses

HIPÓTESES

Levando-se em conta algumas características químicas do cloridrato de metadona, como o pKa e lipossolubilidade, e em estudos anteriores onde a metadona demonstrou ser um opioide que promove analgesia efetiva e sedação em diferentes espécies, esperava-se observar neste estudo efeitos sedativos e antinociceptivos significativos em gatos conscientes após a administração de metadona por ambas as vias testadas (intravenosa e transmucosa oral). Além disso, com base em estudos anteriores avaliando a redução no requerimento de diferentes anestésicos inalatórios associado à utilização de diversos opioides em gatos, esperava-se observar após a administração intravenosa de metadona, redução na concentração alveolar mínima de sevoflurano em gatos anestesiados.

De acordo com estudos citados na literatura, onde a farmacocinética de alguns fármacos é modificada pela administração de agentes anestésicos inalatórios, esperava-se observar diferenças significativas entre os parâmetros farmacocinéticos da metadona administrada em gatos conscientes e anestesiados com sevoflurano. Novamente, de acordo com as características químicas da metadona (pKa e lipossolubilidade), também esperava-se obter um valor alto de biodisponibilidade pela via transmucosa oral.

Capítulo I

CAPÍTULO I: Concentrações plasmáticas; efeitos comportamentais, antinociceptivos e fisiológicos após a administração intravenosa e transmucosa oral de metadona em gatos.

Materiais e Métodos

Animais

Após aprovação pelo Comitê de Ética (protocolo n° 10/2008 - CEEA), foram empregados neste estudo oito gatos domésticos (*Felis silvestris catus*) sem raça definida, incluindo 4 fêmeas e 4 machos adultos (de 1 a 2 anos de idade), hígidos e castrados pesando $5,91 \pm 1,27$ kg (média \pm desvio padrão) provenientes do gatil experimental do Hospital Veterinário da Colorado State University (Fort Collins, Colorado, EUA). Os animais foram agrupados em um gatil com ventilação, temperatura e luz controladas, alimentados com ração seca e água fornecida à vontade. Durante todo o período do experimento (capítulos I, II e III), os animais foram visitados duas vezes diariamente pelos pesquisadores, que realizaram inspeção completa das condições gerais do ambiente e do comportamento de todos os animais, bem como avaliação física para verificar a presença de qualquer alteração.

Antes de o estudo começar os gatos foram familiarizados com os pesquisadores envolvidos, com os procedimentos adotados (inclusive os aparelhos nociceptivos) e com o ambiente, localizado em uma sala adjacente ao gatil. Os animais não foram submetidos a jejum alimentar antes do experimento, e no dia do estudo foram alocados individualmente em gaiolas equipadas com brinquedos, cama, afiadores de unhas, local para defecação e micção, sendo a alimentação suplementada com ração úmida. Apenas um gato foi avaliado por dia.

Protocolo experimental

Um delineamento cruzado balanceado foi utilizado para administrar em cada gato os tratamentos, que consistiram em 0,3 mg/kg de metadona¹ pela via IV e 0,6 mg/kg pela via TMO. Um intervalo mínimo de 10 dias foi instituído entre os tratamentos. Antes da administração pela via TMO, o pH da boca dos animais foi mensurado utilizando-se fitas reagentes² posicionadas no vestíbulo oral, e em seguida o fármaco foi administrado.

1 Methadone Hydrochloride Injection USP - 10mg/mL, Xenodyne® Pharmaceuticals Inc., Newport, Kentucky, USA

2 PH Hydrion™ products (single roll dispenser), Micro Essential Laboratory Inc., Brooklyn, New York, USA

No dia do experimento, os gatos foram anestesiados em câmara anestésica e/ou com máscara facial administrando-se isoflurano³ a 5V% diluído em oxigênio (5 L/min) via circuito valvular, até que a intubação orotraqueal pudesse ser realizada com um sonda endotraqueal com balonete. Durante a manutenção anestésica, FC e ritmo cardíaco foram monitorados utilizando-se monitor de eletrocardiograma⁴ na derivação II do plano frontal. A pressão arterial sistólica (PAS) foi monitorada via doppler ultrassônico⁵, sendo o sensor posicionado sobre um ramo da artéria digital palmar do membro esquerdo ou direito após tricotomia prévia, e o manguito neonatal, com a largura de aproximadamente 40% da circunferência do membro do animal, colocado proximal ao carpo.

A tricotomia e antissepsia rigorosas do pescoço do animal foram realizadas, além do posicionamento de um pano cirúrgico estéril no local. Após paramentação com luva estéril, uma incisão de aproximadamente 0,5 cm foi realizada com lâmina de bisturi⁶ na pele do animal para facilitar a implantação de um cateter 16G⁷ na veia jugular esquerda ou direita utilizando-se a técnica de Seldinger; porém ao invés de uma agulha, um cateter 18G⁸ foi utilizado para permitir a passagem do fio-guia. O cateter 16G foi fixado com fio de sutura⁹ e bandagem elástica¹⁰, permitindo a colheita de sangue para análise da concentração plasmática de metadona. Nos dias de experimento onde a via IV foi empregada, tricotomia e antissepsia do antebraço também foram realizadas e um cateter 22G¹¹ foi implantado na veia cefálica esquerda ou direita, sendo este acoplado a um adaptador PRN¹² e fixado com esparadrapo e bandagem elástica para administração da

3 Attane™ - Isoflurane USP, Minrad Inc., Bethlehem, Pennsylvania, USA

4 Datex-Ohmeda CardiCap™/5 - GE, Datex-Ohmeda Division Instrumentarium Corporation, Madison, Wisconsin, USA

5 Ultrasonic doppler flow detector, model 811-B, Parks Medical Electronics Inc, Aloha, Oregon, USA

6 Bard-Parker® / Rib-back® Carbon Steel - Surgical Blade (n° 15), Becton Dickinson Acute Care, Franklin Lakes, New Jersey, USA

7 MILACATH® Long term- 16 GA x 20 cm, MILA International, Inc. (Medical Instrumentation for Animals), Erlanger, Kentucky, USA

8 BD Insyte™ - I.V. Catheter - 18 GA 1,88 IN (1,3 x 48 mm), Becton Dickinson Infusion Therapy Systems Inc., Sandy, Utah, USA

9 2-0 3 metric Dermalon (Monofilament Nylon - Polyamide) - 18'' (45cm) - Blue Syneture, Norwalk, Connecticut, USA

10 3M™ Vetrap™ Bandaging tape, 3M Animal Care products, St. Paul, Minnesota, USA

11 BD Insyte™ - I.V. Catheter - 22 GA 1,00 IN (0,9 x 25 mm), Becton Dickinson Infusion Therapy Systems Inc., Sandy, Utah, USA

12 Prepierced Reseal Male Adapter plug-short with locking luer, Hospira© Inc., Lake Forest, Illinois, USA

metadona. Esse cateter foi removido aproximadamente uma hora após a administração do fármaco.

Após o posicionamento do(s) cateter(es), a administração de isoflurano foi interrompida e a recuperação anestésica foi supervisionada continuamente. O tempo total de anestesia, considerado do primeiro contato com o isoflurano até a extubação, foi registrado. Após um período mínimo de 90 minutos da extubação, o(s) cateter(es) foram testados com aspiração seguida da administração de solução heparinizada (cloreto de sódio 0,9% com heparina, apresentando uma concentração final da solução de 4 UI/mL) para verificar a patência dos mesmo(s). Em seguida, uma amostra de sangue correspondente ao momento basal foi colhida e a metadona administrada. Na via IV, após a administração do fármaco, o cateter foi lavado com 2 mL da solução heparinizada. Na via TMO, a metadona foi administrada sempre pelo mesmo pesquisador (THF) por meio de uma seringa de 1 mL¹³ posicionada no canto da boca do animal.

O volume de sangue colhido para análise da concentração plasmática de metadona foi ajustado para cada gato, de modo que menos de 10% do volume de sangue total, considerado 67 mL/kg (Spink et al., 1966), fosse retirado durante o período de cada experimento. Após a colheita de cada amostra, em geral de no mínimo 2,0 mL de sangue, o cateter foi lavado com 2 a 3 mL da solução heparinizada. As amostras sanguíneas foram colhidas antes (basal) e 2, 5, 10, 20, 30 minutos e 1, 2, 4, 6, 12 e 24 horas após a administração da metadona. O sangue foi transferido para tubos de heparina lítica¹⁴ que foram refrigerados. Em seguida, as amostras foram centrifugadas (2100 rpm) por 10 minutos a 4°C, o plasma separado e estocado a -70°C até a análise ser realizada. Hematócrito (Ht) e proteínas totais (PT) foram determinados, respectivamente, com uma centrífuga microcapilar¹⁵ e um refratômetro¹⁶ antes (basal) e 1, 6 e 24 horas após a administração da metadona.

A FC, *f*, os efeitos comportamentais e antinociceptivos foram determinados antes (basal) e 10, 30 minutos, e 1, 2, 4, 6, 8, 12 e 24 horas após a administração da metadona. Apenas um pesquisador (THF) foi responsável pela avaliação dos parâmetros citados. A FC e *f* foram determinadas, respectivamente, por meio da auscultação cardíaca e observação dos movimentos torácicos, ambos por um período de 15 segundos. A temperatura retal (T) foi mensurada antes (basal), 1 e 6 horas após a administração da

13 Kendall - Monoject™ 1 mL, Tyco Healthcare Group LP, Mansfield, Massachusetts, USA

14 BD Vacutainer - Lithium heparin (LH) - 68 USP units - Plus blood collection tubes (4 mL - 13 x 75mm), Becton Dickinson and Company, Franklin Lakes, New Jersey, USA

15 International Micro-capillary Centrifuge - Model MB, International Equipment Company (IEC), Needham, Massachusetts, USA

16 Reichert® TS meter, Reichert analytical Instruments, Depew, New York, USA

metadona. A T foi a última variável registrada em cada momento devido ao potencial da utilização do termômetro influenciar o comportamento e outros parâmetros fisiológicos dos animais.

Para avaliar a sedação, uma escala descritiva simples (EDS) (Quadro 1) e a escala visual analógica dinâmica e interativa (EVADI) foram utilizadas. A última consiste em uma linha de 100 mm, na qual o “0” corresponde ao comportamento normal e consciência e o “100” indica adormecimento e inconsciência. Antes de registrar o escore de sedação utilizando essas escalas, os gatos foram observados, ocorrendo posteriormente uma aproximação com conversa e carinho.

Além disso, uma avaliação subjetiva mediante a observação dos animais foi realizada nos mesmos momentos, para que o registro de outras alterações como um comportamento mais carinhoso ou até a euforia (onde os gatos rolam, “afofam” com os membros anteriores, se esfregam em objetos e ronronam alto) fosse realizado. Rações seca e úmida, e água foram oferecidas 1 hora após a administração da metadona. Durante o experimento, alimentação, micção, defecação, salivação e outras alterações como midríase e protrusão da terceira pálpebra também foram registradas.

Quadro 1 - Escala descritiva simples utilizada para avaliar o grau de sedação após interação com oito gatos antes e após a administração de metadona pelas vias intravenosa (0,3 mg/kg) e transmucosa oral (0,6 mg/kg)

Escore	Comportamento
0	Miando, ronronando, rolando, esfregando-se em objetos, “afofando” com as patas dianteiras (euforia).
1	Levanta-se, interesse no que está acontecendo no ambiente, ronronando, miando.
2	Descansando, parece prestar atenção e responde levantando a cabeça, porém,

	permanece em decúbito esternal.
3	Pode estar dormindo, porém só responde abrindo os olhos e levanta levemente a cabeça.
4	Dormindo, sem resposta a uma batida de palmas.

Dois aparelhos nociceptivos mecânicos foram utilizados em sequência para determinar os efeitos antinociceptivos antes e após a administração da metadona. O primeiro foi um aparelho desenvolvido na própria universidade (Colorado State University), a braçadeira C (Figura 1), que consiste em uma braçadeira em forma de “C” com um transdutor de 1 cm² em uma de suas extremidades, calibrado antes do experimento, e conectado através de um fio a um dispositivo eletrônico capaz de registrar o pico de pressão (kg/cm²) no qual o gato apresentasse resposta. Esse aparelho foi aplicado manualmente na região metacárpica. O segundo aparelho, o algômetro 17 (Figura 2), apresenta uma extremidade circular de 1 cm² que foi pressionada manualmente contra a superfície lateral do antebraço, no ponto médio entre o cotovelo e o carpo. Esse aparelho também foi calibrado e, como na braçadeira C, o pico de pressão (kg/cm²) na qual o gato respondesse foi registrado, e o estímulo interrompido imediatamente. Considerou-se como resposta quando o animal virava a cabeça em direção ao estímulo, tentava livrar-se do aparelho, vocalizava ou tentava morder.

Para prevenir lesão tecidual caso o animal não respondesse ao estímulo, um limite de 9 e 5 kg/cm² foi estabelecido, respectivamente, para a braçadeira C e o algômetro. Esses limites foram baseados nas respostas e valores obtidos durante a adaptação dos animais aos aparelhos. Os limites utilizados são similares ou menores aos empregados anteriormente em cães no mesmo laboratório de pesquisa, não tendo sido evidenciados lesão tecidual ou desconforto após a aplicação dos estímulos (Mama et al., 2008).

As respostas basais dos estímulos nociceptivos foram determinadas antes da anestesia com isoflurano e imediatamente antes da administração da metadona para assegurar que a anestesia não influenciaria a resposta ou os valores obtidos anteriormente, e confirmar a repetibilidade do método. Como a análise estatística desses valores não demonstrou diferença significativa entre eles em ambos os tratamentos, a média desses valores foi considerada a mensuração basal para cada gato. Para análise estatística e representação gráfica, o basal foi considerado “0” e os valores para cada momento após a administração da metadona foram normalizados com o basal real.



Figura 1 - Braçadeira C utilizada para avaliação dos efeitos antinociceptivos provocados pela metadona administrada pelas vias intravenosa (0,3 mg/kg) e transmucosa oral (0,6 mg/kg) em oito gatos



Figura 2 - Algômetro utilizado para avaliação dos efeitos antinociceptivos provocados pela metadona administrada pelas vias intravenosa (0,3 mg/kg) e transmucosa oral (0,6 mg/kg) em oito gatos

Análise da metadona

O sistema de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) consistia em uma bomba binária Agilent 1200 - série SL, degaseificador a vácuo, compartimento de coluna SL

com termostato¹⁸ e um auto-amostrador CTC Analytics com sistema HTC PAL¹⁹. A coluna HPLC utilizada foi a Waters Sunfire C18 (4,6 × 50 mm I.D., 5,0 μm)²⁰, protegida por um cartucho SecurityGuard™ C18 (4 x 2,0 mm I.D.)²¹ e mantida em temperatura ambiente. A fase móvel consistiu de um componente aquoso (A) composto por ácido fórmico a 0,1% em água e um componente orgânico (B) composto por acetonitrila. A sequência de 3,5 min foi composta pelo seguinte gradiente de eluição: 75% A e 25% B no min 0; 10% A e 90% B no min 3,0; 75% A e 25% B no min 3,1; e 75% A e 25% B no min 3,5. O sistema foi operado em uma velocidade de 1,0 mL/min.

A detecção espectrométrica de massa foi realizada em um instrumento API 3200™ triplo quadripolo (MS/MS)²², utilizando o monitoramento de reações múltiplas (MRM). Íons foram gerados em modo de ionização positiva utilizando uma interface de eletro-spray. Os parâmetros dependentes do composto de metadona foram os seguintes: potencial de desagrupamento (PD): 41,15 V; potencial de entrada (PE): 4,04 V; potencial de entrada de células de colisão (PEC): 12,03 V; energia de colisão (EC): 20,82 V; potencial de saída de células de colisão (PSC): 2,11 V. Os parâmetros dependentes do composto de fentanil (padrão interno) foram: PD: 38,64 V; PE: 3,84 V; PEC: 13,24 V; EC: 31,18 V e PSC: 2,39 V. Os parâmetros dependentes da fonte foram os seguintes: gás nebulizador: 50 psi; gás auxiliar (turbo): 60 psi; temperatura do gás turbo: 550°C; cortina de gás: 50 psi; gás (nitrogênio) de dissociação ativada por colisão: 6 psi; voltagem do spray de íons: 4500 V e aquecedor da interface: 100°C. As razões das áreas de pico, obtidas a partir do MRM da metadona (m/z 310,2 → 256,2) e do fentanil (m/z 337,1 → 188,1) foram utilizadas para quantificação. O limite de quantificação (LQ) do ensaio foi 1 ng/mL. O coeficiente de variação intra-ensaio para a análise da metadona foi 4,3%.

As soluções padrão de metadona e fentanil foram preparadas em acetonitrila. A metadona foi extraída do plasma através da adição de 300 μL de acetonitrila a 100 μL de amostra de plasma, agitando por 10 minutos e centrifugando a 18.000 x *g* por 10 minutos. Uma alíquota de 10 μL do sobrenadante foi injetada no sistema LC/MS/MS para análise.

Análise estatística

18 Agilent Technologies, Santa Clara, California, USA

19 Leap Technologies, Carrboro, North Carolina, USA

20 Waters Corporation, Milford, Massachusetts, USA

21 Phenomenex, Torrance, California, USA

22 Applied Biosystems Inc, Foster City, CA, USA

Para a análise dos dados deste capítulo foi empregado o programa estatístico SAS/STAT®. Um delineamento em blocos casualizados com medidas repetidas foi utilizado. O efeito de blocos foram os gatos, o efeito das medidas repetidas foi o tempo e o tratamento foi o efeito entre gatos. Para comparação do efeito antinociceptivo basal antes da anestesia e após a anestesia, fez-se uso de um delineamento em blocos casualizados.

Para a análise da variância em medidas repetidas, foram realizadas comparações múltiplas pareadas entre os tratamentos em cada tempo e entre os tempos para cada tratamento por meio de testes t. Considerando que os resíduos das variáveis EDS, EVADI, braçadeira C e concentrações plasmáticas de metadona foram assimétricos, empregou-se a transformação logarítmica $\log(y+1)$. A análise dos dados de EVADI, braçadeira C e algômetro foi realizada somente nos tempos intermediários, uma vez que as respostas do momento basal e de 4/9 momentos foram quase todas nulas. Tendo utilizado o LQ para concentração plasmática, os dados do momento basal não variaram e foram excluídos da análise desse parâmetro. As diferenças foram consideradas significativas quando o nível de significância (p) < 0,05. Os valores foram expressos como média \pm desvio padrão (DP) e também como mediana (1°; 3° quartis) quando os resíduos se apresentaram assimétricos.

Resultados

O tempo total de anestesia foi de 59 ± 10 e 57 ± 12 minutos, respectivamente, para as vias IV e TMO. O tempo registrado da extubação até a administração da metadona foi de 100 ± 15 e 105 ± 9 minutos, respectivamente, para as vias IV e TMO. O pH determinado para a cavidade oral antes da administração TMO de metadona foi $8,8 \pm 0,4$. Os animais urinaram, defecaram e apresentaram apetite normal durante o experimento após ambos os tratamentos. A administração TMO da metadona foi realizada sem incidentes, com exceção de um gato que ao sentir o gosto do fármaco quando a seringa foi posicionada no canto da sua boca, apresentou salivação e tentou escapar, sendo necessária contenção para finalizar a administração.

Após administração TMO, um aumento na salivação foi observado de 1 minuto a 1 hora em 7/8 gatos (Apêndice I.VI). Em 3/8 gatos, esse efeito durou apenas 2 minutos; em 1/8, 7 minutos e em 2/8 gatos, 20 minutos. Um dos animais do tratamento TMO salivou intermitentemente por 60 minutos após administração da metadona. Os animais do tratamento IV (5/8 gatos) ficaram lambendo os lábios, comportamento compatível com náusea, que também foi apresentado por um dos gatos do TMO (Apêndice I.VI). Esse comportamento durou entre 1 e 10 minutos após a administração da metadona. Apesar disso, nenhum gato apresentou vômito.

As medianas das concentrações plasmáticas de metadona determinadas em ambos os tratamentos estão representadas na Tabela 1 e Figura 3. O pico de concentração plasmática ocorreu, respectivamente, em 10 minutos e 2 horas após a administração IV e TMO. No momento 24 horas, a concentração de metadona foi significativamente menor que

a determinada no momento 12 horas em ambas as vias, porém os valores não retornaram ao basal. Quando os tratamentos foram comparados entre si, o TMO apresentou valores de concentração plasmática significativamente menores nos momentos 2, 5, 10, 20 e 30 minutos. Reduções significativas em Ht e PT ao longo do tempo foram observadas em ambos os tratamentos, porém não houve diferença entre os mesmos (Tabela 2).

Tabela 1 - Média \pm desvio padrão e mediana (1°; 3° quartis) das concentrações plasmáticas de metadona (ng/mL) mensuradas em oito gatos, antes e após a administração de metadona pelas vias intravenosa (IV) (0,3 mg/kg) e transmucosa oral (TMO) (0,6 mg/kg)

Momentos	Tratamentos	
	IV	TMO
Basal	1,0 \pm 0	1,0 \pm 0
	1 (1,0;1,0)	1 (1,0; 1,0)
2 min	63,7 \pm 47,5	14,1 \pm 22,6
	44,3 (25,3; 104,0) ^{cd}	6,1 (4,8; 8,6) ^{a*}
5 min	82,9 \pm 60,7 ^{cdef}	23,2 \pm 15,7
	67,7 (49,9; 100,3)	20,6 (11,5; 32,9) ^{b*}
10 min	112,9 \pm 80,8	37,1 \pm 17,8
	106,0 (66,0; 121,8) ^{ef}	34,3 (29,0; 46,3) ^{cd*}
20 min	89,6 \pm 25,4	37,4 \pm 25,3
	83,2 (71,1; 101,1) ^f	34,1 (26,0; 37,2) ^{cd*}
30 min	83,0 \pm 23,3	58,6 \pm 55,6
	73,6 (69,5; 89,3) ^{ef}	48,3 (31,2; 55,3) ^{def*}
1 h	83,8 \pm 25,4	77,9 \pm 52,4
	82,5 (70,2; 89,2) ^{ef}	65,8 (53,4; 79,0) ^{fg}
2 h	72,1 \pm 15,9	81,2 \pm 41,1
	70,3 (62,7; 79,1) ^{def}	76,5 (64,3; 91,3) ^g
4 h	55,8 \pm 16,8	77,1 \pm 36,9
	50,4 (46,1; 62,4) ^{cde}	76,1 (57,2; 106,0) ^{fg}
6 h	43,2 \pm 6,6	63,9 \pm 29,0
	42,0 (37,7; 49,7) ^{bc}	73,3 (47,4; 85,2) ^{efg}
12 h	28,3 \pm 4,8	43,4 \pm 19,4
	27,6 (24,2; 31,1) ^b	54,4 (29,7; 57,3) ^{de}

	18,0 ±4,2	25,4 ± 11,0
24 h	17,0 (15,2; 20,8) ^a	28,8 (20,7; 30,8) ^{bc}

* Indica diferença significativa entre tratamentos ($p < 0,02$)

a, b, c, d, e, f, g Em cada coluna, medianas com letras diferentes são significativamente diferentes ($p < 0,05$)

Tabela 2 - Média \pm desvio padrão dos valores de hematócrito, de proteínas totais e de temperatura retal registrados em oito gatos, antes e após a administração de metadona pelas vias intravenosa (IV) (0,3 mg/kg) e transmucosa oral (TMO) (0,6 mg/kg)

Parâmetros		Momentos			
		Basal	1 h	6 h	24 h
Hematócrito (%)	IV	35 \pm 4	32 \pm 4 [†]	31 \pm 3 [†]	32 \pm 3 [†]
	TMO	34 \pm 5	32 \pm 3	32 \pm 4	29 \pm 3 [†]
Proteína total (g/dL)	IV	6,5 \pm 0,6	6,1 \pm 0,6 [†]	6,2 \pm 0,5 [†]	6,3 \pm 0,6 [†]
	TMO	6,3 \pm 0,7	6,1 \pm 0,6	6,3 \pm 0,6	6,2 \pm 0,6
Temperatura (°C)	IV	38,8 \pm 0,5	38,9 \pm 0,3	38,6 \pm 0,4	N/A
	TMO	38,4 \pm 0,7	38,5 \pm 1,1	38,5 \pm 0,5	N/A

N/A - não se aplica

† Indica diferença significativa dentro do mesmo tratamento comparada ao momento basal ($p < 0,04$)

Quanto aos parâmetros fisiológicos avaliados, uma redução significativa na FC foi observada 30 min pós-metadona administrada pela via IV quando comparado a TMO (Tabela 3). Dentro de cada tratamento quando comparado ao basal, foi observada diferença significativa nos momentos 10 e 30 min apenas no tratamento IV (Tabela 3). Quanto à f , apesar de não haver diferença significativa entre tratamentos, uma redução significativa desse parâmetro quando comparado ao basal foi observada entre os momentos 10 min e 6 h no tratamento IV e no momento 4 h no tratamento TMO (Tabela 3). Não foi observada diferença significativa para T entre momentos ao longo do tempo e entre os tratamentos (Tabela 2).

Tabela 3 - Média \pm desvio padrão dos valores de frequências cardíaca (batimentos/minuto) e respiratória (movimentos/minuto) registrados em oito gatos, antes e após a administração de metadona pelas vias intravenosa (0,3 mg/kg) e transmucosa oral (0,6 mg/kg)

Parâmetros	Frequência Cardíaca		Frequência Respiratória	
	IV	TMO	IV	TMO
Basal	206 \pm 27	209 \pm 23	55 \pm 23	56 \pm 17
10 min	168 \pm 30 [†]	188 \pm 34	40 \pm 29 [†]	53 \pm 23
30 min	175 \pm 38 [†]	204 \pm 33*	43 \pm 27 [†]	45 \pm 25
1 h	184 \pm 40	201 \pm 44	42 \pm 16 [†]	45 \pm 22
2 h	221 \pm 33	218 \pm 41	43 \pm 15 [†]	45 \pm 20
4 h	201 \pm 31	223 \pm 41	44 \pm 15 [†]	45 \pm 12 [†]
6 h	200 \pm 24	213 \pm 32	42 \pm 14 [†]	45 \pm 10
8 h	203 \pm 23	199 \pm 42	50 \pm 14	46 \pm 11
12 h	217 \pm 21	228 \pm 21	45 \pm 10	47 \pm 13
24 h	211 \pm 22	199 \pm 16	46 \pm 9	46 \pm 9

* Indica diferença significativa entre tratamentos ($p < 0,02$)

† Indica diferença significativa dentro do mesmo tratamento comparada ao momento basal ($p < 0,04$)

O grau e a duração de sedação variaram em ambos os tratamentos (Figura 3). O TMO apresentou elevação significativa nos escores de EVADI nos momentos 30 minutos e 1 hora e nos escores de EDS no momento 30 min quando comparado ao IV (Figura 3). O início da sedação foi variável, sendo entre 1 e 5 minutos em 6/8 gatos no tratamento IV e entre 2 e 10 minutos em 7/8 no TMO. Três gatos do tratamento IV e um do TMO apresentaram protrusão da terceira pálpebra (Apêndice I.VI), porém essa característica não foi relacionada ao nível de sedação dos animais.

Após o período de sedação, um comportamento eufórico de duração variável, compreendido entre 20 minutos e 6 horas após a administração da metadona foi observado em 6/8 gatos no tratamento IV (Apêndice I.VI). Os outros dois gatos apresentaram-se muito mais “carinhosos” do que o comportamento normal deles, buscando carinho e contato com o avaliador. No tratamento TMO, um período de euforia também variável, compreendido entre 1 e 12 horas pós-metadona, foi observado em 7/8 gatos (Apêndice I.VI). Antes do início da euforia, dois gatos no tratamento TMO apresentaram-se sensíveis a ruídos e um deles mostrou-se apreensivo imediatamente após a administração do fármaco. Esses comportamentos duraram 30 minutos em um gato e 1 hora em outro. Midríase marcante foi observada em todos os gatos em ambos os tratamentos após a administração da metadona. Essa midríase durou 8 horas em 5/8 (IV) e 3/8 gatos (TMO), e 12 horas nos outros gatos em cada tratamento (Apêndice I.VI).

Os animais aceitaram bem a aplicação dos estímulos nociceptivos e não apresentaram sinais de lesão, retornando aos seus comportamentos iniciais. Na comparação entre tratamentos, nos momentos 10 min e 1 h em IV foram observados valores médios significativamente mais elevados para o algômetro (Figura 3). Quando comparados ao basal, o tratamento IV apresentou um aumento significativo nos valores referentes ao algômetro de 10 minutos a 4 horas e a braçadeira C de 10 minutos a 2 horas (Figura 3). Ainda comparado ao basal, o tratamento TMO apresentou diferença significativa entre 10 minutos e 6 horas para o algômetro e entre 10 e 30 minutos e depois no momento 4 h para a braçadeira C (Figura 3). Entre os momentos 1 e 4 h; 3/8 e 5/8 gatos, respectivamente, nos tratamentos IV e TMO apresentaram um comportamento eufórico marcante (movendo-se, rolando e se esfregando em objetos), tornando a aplicação dos estímulos nociceptivos e a interpretação das respostas difíceis.

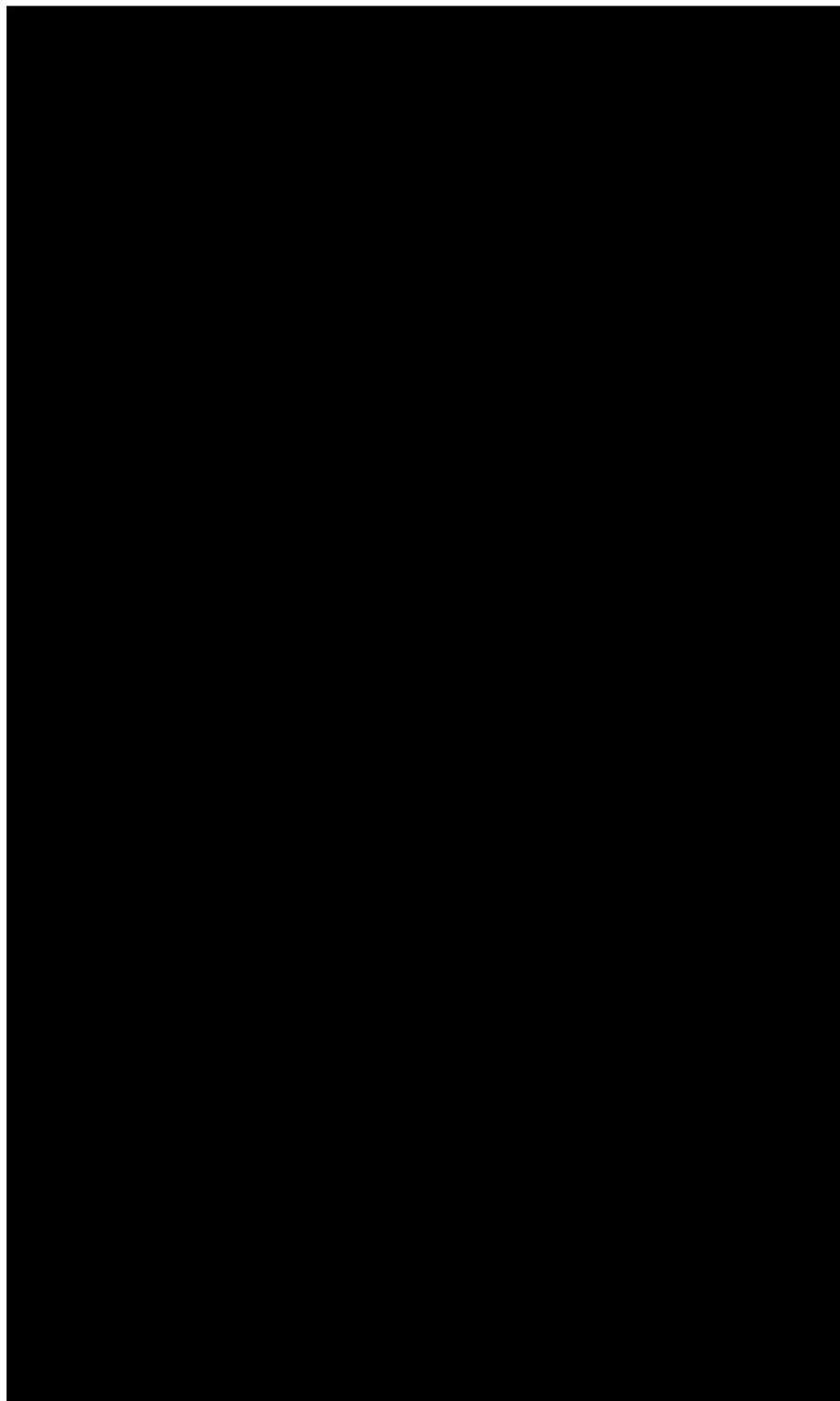


Figura 3 - Mediana e quartis das concentrações plasmáticas de metadona, avaliação dos efeitos sedativos (EDS e EVADI) e antinociceptivos (braçadeira C), média e desvio padrão de algômetro (também avaliação antinociceptiva) registrados em oito gatos, antes e após a administração de metadona pelas vias intravenosa (0,3 mg/kg) e transmucosa oral (0,6 mg/kg)

* Indica diferença significativa entre tratamentos ($p < 0,05$); † Indica diferença significativa dentro do mesmo tratamento comparada ao momento basal ($p < 0,05$)

Discussão

Neste capítulo os efeitos comportamentais, antinociceptivos e fisiológicos da metadona administrada pelas vias IV e TMO em gatos conscientes foram avaliados. Baseando-se na literatura consultada, onde a metadona na forma racêmica é administrada em gatos em doses variando de 0,1 a 0,6 mg/kg (Dobromylskyj, 1993; Rohrer Bley et al., 2004; Steagall et al., 2006), uma dose intermediária (0,3 mg/kg) foi escolhida para a via IV e o dobro dela para a administração TMO (0,6 mg/kg), pensando na possibilidade dos gatos deglutirem parte da metadona, deixando-a indisponível para absorção e/ou resultando em um metabolismo de primeira passagem pelo fígado. Valores baixos de biodisponibilidade sistêmica após administração transmucosa em seres humanos têm sido associados ao fato do fármaco ser engolido (Bullingham et al., 1982).

O alto pKa e a lipossolubilidade da metadona, associados ao pH elevado da cavidade oral do gato, favorecem a absorção desse fármaco pela mucosa oral nessa espécie. Porém, apesar da dose TMO ser duas vezes maior que a IV, as concentrações plasmáticas de metadona apresentaram um pico plasmático inferior no tratamento TMO. Além disso, a concentração plasmática também se elevou lentamente após administração TMO, consistente com uma absorção mais lenta, fato já descrito em seres humanos com a utilização de buprenorfina pela via sublingual (Bullingham et al., 1982). A absorção do fármaco pelo trato gastrointestinal também tem sido indicada como um motivo para o pico de concentração plasmática mais tardio observado após a administração pela via TMO em seres humanos (Henry et al., 1980).

Segundo a literatura consultada, não há outro estudo com determinação de concentração plasmática de metadona em gatos. Em cavalos, após a administração oral de 0,1, 0,2 e 0,4 mg/kg de metadona, as concentrações plasmáticas do fármaco foram detectadas até 12 horas pós-metadona, considerando um LQ de 2 ng/mL (Linardi et al., 2009). Em um estudo realizado em cães Greyhounds, a concentração plasmática 6 horas após a administração IV de 0,5 mg/kg de metadona foi de $3,8 \pm 0,8$ ng/mL (Kukanich & Borum, 2008). Tendo como base esses estudos citados decidiu-se pela interrupção da colheita de amostras sanguíneas para análise de concentração plasmática 24 horas após a administração de metadona, supondo que esse período seria adequado para o retorno da concentração plasmática ao valor basal. Porém, nos gatos do presente estudo, as concentrações plasmáticas de metadona permaneceram bem acima do LQ mesmo no momento 24 h nos tratamentos IV e TMO (17,0 e 28,8 ng/mL, respectivamente).

Apesar de menos de 10% do volume de sangue total ter sido colhido de cada gato no período de 24 horas, reduções significativas de Ht e PT (Tabela 2) foram observadas.

Essas reduções estão provavelmente associadas à colheita de sangue e a hemodiluição resultante da administração de solução heparinizada utilizada para a lavagem do cateter.

Quanto aos parâmetros fisiológicos avaliados, houve redução significativa na FC de 18 e 15%, respectivamente, nos momentos 10 e 30 min somente no tratamento IV. Apesar dos valores de FC terem permanecido dentro do limite de normalidade para a espécie (Tilley & Smith Jr., 2008) durante todo o estudo (168 a 221 batimentos/minuto), uma redução de 18% pode ser relevante em um paciente debilitado ou em animais que apresentem uma FC basal mais baixa. O momento de maior redução na FC correspondeu ao pico de concentração plasmática no tratamento IV. Em estudos realizados em gatos (Rohrer Bley et al., 2004; Mollenhoff et al., 2005) com a administração intramuscular e subcutânea de metadona (0,3 e 0,6 mg/kg, respectivamente) não foi observada alteração em FC. No presente estudo, o tratamento TMO também não foi associado a reduções significativas de FC, e isso provavelmente é resultado de uma elevação gradual na concentração plasmática observada quando a metadona é administrada por vias diferentes da IV.

No tratamento IV, também foi observada redução significativa na f quando comparada ao momento basal. Porém, essa alteração provavelmente ocorreu como resultado de um valor médio inicial mais elevado nesses gatos, não sendo considerada de relevância clínica. Após a administração da metadona, os valores médios de f permaneceram dentro do limite de normalidade descrito para a espécie (Mckiernan & Johnson, 1992) tanto no tratamento IV quanto no TMO (40 a 50 e 45 a 53 movimentos/minuto, respectivamente). Corroborando com o presente estudo, outros trabalhos realizados em gatos demonstram ausência de alterações em frequência respiratória após a administração de metadona (Dobromylskyj, 1993; Rohrer Bley et al., 2004; Mollenhoff et al., 2005).

A administração de opioides promove sedação em cães e gatos (Pascoe, 2000; Wright, 2002); sendo, esse efeito normalmente leve ou ausente em gatos quando comparado a cães (Dobromylskyj, 1993; Rohrer Bley et al., 2004; Mollenhoff et al., 2005; Maiante et al., 2009; Monteiro et al., 2009). Entretanto, no presente estudo, embora de curta duração houve sedação marcante na maioria dos gatos. Apesar da sedação não ter sido objetivamente avaliada antes de 10 minutos pós-metadona, os gatos de ambos os tratamentos aparentaram estar sedados logo após a administração do fármaco. Em outro estudo em gatos, a administração subcutânea de 0,3 mg/kg de levo-metadona também promoveu rápido início de ação (Mollenhoff et al., 2005). No presente estudo, a EVADl e a EDS no momento 10 min confirmam o início rápido da sedação e demonstram que o tratamento TMO apresentou uma sedação mais prolongada, que durou até 1 hora quando comparada aos 10 minutos do tratamento IV, podendo este resultado estar associado à dose mais alta utilizada na via TMO. A sedação no tratamento IV coincidiu com o pico na concentração plasmática de metadona, porém, o início da sedação em TMO ocorreu antes de seu pico na concentração plasmática. Isso sugere que apesar dos valores mais baixos de

concentração plasmática, o nível atingido foi suficiente para ser rapidamente distribuído, atingir a biofase e promover efeitos de intensidade semelhante.

Enquanto a concentração plasmática apresentou seu pico entre 2 e 4 horas após administração da metadona pela via TMO, os escores na EDS demonstraram redução devido ao comportamento eufórico apresentado pelos animais. A euforia é comumente descrita após a administração de opioides em gatos e normalmente é acompanhada de midríase (Roberston et al., 2003b; Rohrer Bley et al., 2004; Taylor & Robertson, 2004; Mollenhoff et al., 2005; Steagall et al., 2006; Robertson, 2008; Steagall et al., 2009). Sugere-se que a midríase seja mediada pela liberação de catecolaminas pelas glândulas adrenais (Wallenstein & Wang, 1979). No presente estudo, midríase marcante foi observada nos gatos de ambos os tratamentos por até 8 a 12 horas após a administração da metadona, não sendo observado nenhum efeito adverso relacionado. O início da midríase foi notado quase que imediatamente após a administração da metadona em ambos os tratamentos, tendendo a ser acompanhado de sedação nos momentos iniciais, e euforia (sentimentos de alegria e bem-estar, onde os gatos rolam, “afofam” com os membros anteriores, se esfregam em objetos e ronronam alto) em seguida. Disforia caracterizada por excitação, ansiedade e inquietação não foi observada em nenhum tratamento, o que está de acordo com outros estudos utilizando doses semelhantes de metadona racêmica em gatos (Dobromylskyj, 1993; Rohrer Bley et al., 2005; Steagall et al., 2006).

Em nosso conhecimento, os aparelhos nociceptivos utilizados neste estudo não foram previamente aplicados em gatos. Apesar dos animais terem sido previamente familiarizados com os aparelhos nociceptivos utilizados, a manipulação dos gatos para a realização dos estímulos pode ter exercido alguma influência sobre os valores determinados. Porém, foi possível verificar que ambos os aparelhos quando aplicados pelo mesmo avaliador promoveram respostas consistentes e com repetibilidade no momento basal e após administração do fármaco, apresentando elevação do limiar nociceptivo que gradualmente retornou aos valores basais.

Como foi observado com a sedação, o início dos efeitos antinociceptivos parece estar diretamente relacionado às concentrações plasmáticas de metadona no tratamento IV, enquanto que no TMO o pico dos efeitos antinociceptivos foi observado antes do pico de concentração plasmática. Além disso, a duração e magnitude dos efeitos antinociceptivos não parecem correlacionar-se com as concentrações plasmáticas de metadona. No tratamento TMO, por exemplo, efeitos antinociceptivos significativos foram observados no momento 10 min com uma concentração plasmática de 34,3 (29,0; 46,3) ng/mL, enquanto que no momento 12 h uma maior concentração plasmática [54,4 (29,7; 57,3) ng/mL] não foi associada à antinocicepção significativa. Em seres humanos, a média da concentração plasmática analgésica mínima efetiva é 59,2 ng/mL, sendo que a concentração plasmática registrada antes da recomendação de administração adicional de analgésicos apresentou variação ampla (22 a 89 ng/mL) (Gourlay et al., 1986).

Sugere-se que polimorfismos genéticos em enzimas podem gerar variações no metabolismo, na eficácia analgésica e efeitos adversos em seres humanos (Fishman et al., 2002). Uma variação nas respostas determinadas nos gatos do presente estudo também foi observada. Em geral, os efeitos antinociceptivos duraram 2 e 4 horas, respectivamente, nos tratamentos IV e TMO; porém, alguns gatos demonstraram efeitos antinociceptivos por até 8 horas e outros apenas 1 a 2 horas. Adicionalmente, um gato não apresentou antinocicepção após administração de metadona por ambas as vias. Essa variabilidade em resposta à administração de opioides tem sido observada em gatos (Dobromylskyj, 1993; Robertson et al., 2003b; Lascelles & Robertson, 2004; Robertson et al., 2005a; Steagall et al., 2006; Robertson, 2008; Steagall et al., 2008). O sexo dos animais, bem como a genética, o tipo de avaliação e os aparelhos utilizados podem influenciar nos resultados obtidos em avaliações analgésicas; além disso, é possível que o comportamento eufórico observado nos gatos do presente estudo também tenha interferido na habilidade de aplicar o estímulo e interpretar as respostas, o que já foi discutido em estudo anterior utilizando buprenorfina em gatos (Steagall et al., 2009).

Capítulo II

CAPÍTULO II: Efeitos da metadona administrada pela via intravenosa sobre a concentração alveolar mínima de sevofluorano em gatos.

Materiais e Métodos

Animais

Os mesmos oito gatos foram empregados, porém neste experimento a média \pm DP do peso foi de $5,82 \pm 1,19$ kg. Um intervalo de no mínimo duas semanas entre esse estudo e o descrito no capítulo anterior foi respeitado. Da mesma forma, o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética (protocolo nº 10/2008 - CEEA) da Colorado State University (Fort Collins, Colorado, EUA). As mesmas condições observadas no gatil, gaiolas e na alimentação dos animais foram adotadas, bem como nas avaliações realizadas diariamente. Após a recuperação anestésica no dia do experimento, os animais foram alocados individualmente nas mesmas gaiolas utilizadas no capítulo anterior até 24 horas pós-administração da metadona.

Anestesia e preparação dos animais

A indução anestésica foi realizada via câmara anestésica e/ou máscara facial administrando-se 6% de sevofluorano²³ diluído em oxigênio (5 L/min). Quando a indução anestésica foi realizada com câmara anestésica (4/8 gatos), assim que os animais assumiram decúbito lateral e relaxaram, foram retirados do seu interior e a indução foi complementada via máscara facial até que fosse possível a intubação orotraqueal com sonda endotraqueal com balonete. A intubação foi realizada em todos os gatos quando foi observada perda de reflexos palpebrais e ausência de resposta motora ao pinçamento interdigital. O tempo de indução, considerado desde o primeiro contato com o sevofluorano até a intubação, foi registrado. A qualidade de indução também foi registrada e avaliada segundo o Quadro 2. Os gatos foram então posicionados em decúbito lateral direito e a anestesia mantida em um plano moderado durante a preparação dos animais, caracterizado pela ausência de movimentos e de ventilação espontânea, sendo a concentração expirada de sevofluorano (ET_{SEVO}) mantida entre 3,8 e 4,5% (valor não corrigido para o nível do mar). O tempo de preparação dos animais, considerado desde a intubação, foi registrado.

A manutenção anestésica foi realizada utilizando-se um aparelho de anestesia²⁴, um vaporizador calibrado²⁵ e um circuito de Bain. O fluxo de oxigênio foi mantido em 2

²³ SEVOFLO®, Abbott Laboratories, North Chicago, Illinois, USA

²⁴ Narkovet Deluxe, North America Dräger, Telford, Pennsylvania, USA

L/min para evitar a reinalação de gases expirados e para uma estabilização mais rápida nas concentrações de sevoflurano desejadas. A ventilação mecânica²⁶ foi instituída desde o período de preparação dos animais para manutenção da pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração (ETCO₂) entre 25 e 35 mmHg.

Uma sonda uretral foi adaptada e introduzida no lúmen da sonda endotraqueal até a sua extremidade distal, sendo acoplada ao tubo coletor de amostras do analisador de gases²⁷, para mensuração contínua da ET_{SEVO}, ETCO₂ e *f*. As ET_{SEVO} utilizadas para calcular todos os valores de CAM foram obtidas através da colheita manual de gases pela sonda adaptada com auxílio de uma seringa de vidro²⁸. Para cada ET_{SEVO} testada foram colhidos pelo menos 20 mL durante alguns movimentos expiratórios. O analisador de gases foi calibrado imediatamente antes do início do experimento e da administração da metadona, e ao final de cada dia de experimento, com o uso de amostras padrão de concentração conhecida de sevoflurano²⁹.

A FC e ritmo cardíaco foram continuamente monitorados utilizando-se monitor de eletrocardiograma³⁰ na derivação II do plano frontal. A temperatura (T°C) foi mensurada continuamente através de um termômetro digital esofágico³¹, sendo mantida entre 37,0 e 38,5°C por meio de um insuflador de ar aquecido³¹, colchão de água³² e lâmpadas infravermelhas³³, que foram utilizados de acordo com a necessidade. Um sensor de oxímetro de pulso³¹ foi posicionado na língua do animal para mensuração da saturação de oxigênio na hemoglobina (SpO₂).

A tricotomia e antisepsia rigorosas da região metatársica, do pescoço e do antebraço foram realizadas. Um cateter 24G³⁴ foi implantado de forma percutânea na

25 Drägerwerk Ag Lübeck, Vapor® 19,1, Lübeck, Schleswig-Holstein, Germany

26 Bird Mark 7 - Respirator, Bird Corporation - Viasys Healthcare, Palm Springs, California, USA

27 BCI® International - 9100 Multigas monitor, Waukesha, Wisconsin, USA

28 Perfektum® Micro-mate interchangeable, Popper & Sons Inc., New Lyde Park, New York, USA

29 Compressed gas, N.O.S. 1,5, 2,5 e 3,5% sevoflurane, bal. nitrogen; Air liquid Healthcare™, Air liquid Healthcare America Corporation, Plumsteadville, Pennsylvania, USA

30 Datex-Ohmeda Cardiocap™/5 - GE, Datex-Ohmeda Division Instrumentation Corporation, Madison, Wisconsin, USA

31 Bair Hugger® - Model 505, Arizant Healthcare Inc., Eden Prairie, Minnesota, USA

32 T/Pump® - Model TP-500, Gaymar Industries Inc., Orchard Park, New York, USA

33 Fostoria Industries Inc. - model PUL - 300 HD, Fostoria, Ohio, USA

34 BD Insyte™ - I.V. Catheter - 24 GA 0,75 IN (0,7 x 19 mm), Becton Dickinson Infusion Therapy Systems Inc., Sandy, Utah, USA

artéria dorsal do pé, fixado com esparadrapo e conectado a um transdutor de pressão³⁵ que foi calibrado antes de cada experimento utilizando-se uma coluna de mercúrio. O valor zero de referência do transdutor foi ajustado ao nível do esterno dos gatos, já posicionados em decúbito lateral. Esse cateter foi utilizado para mensuração da PAS, pressão arterial média (PAM) e diastólica (PAD)³¹, e foi conectado a um adaptador PRN para facilitar a colheita de amostras sanguíneas para hemogasometria³⁶. Os valores hemogasométricos foram determinados apenas uma vez durante a determinação da CAM basal de sevoflurano (CAM_{Basal}) e corrigidos de acordo com a T°C.

Assim como descrito no capítulo I, também foi realizada a inserção de um cateter 16G na veia jugular (técnica de Seldinger) e um cateter 22G na veia cefálica. O cateter 16G foi fixado com fio de sutura e bandagem elástica, e utilizado para facilitar a colheita de sangue para posterior análise plasmática da metadona e determinação de Ht e PT (capítulo I). O cateter 22G foi fixado apenas com esparadrapo, e utilizado para a administração da metadona na dose de 0,3 mg/kg e de solução de ringer com lactato³⁷ (5 mL/kg/h). Os cateteres 24 e 22G foram mantidos apenas durante a anestesia, enquanto que o cateter 16G somente foi retirado 24 horas após a administração de metadona.

Protocolo experimental

Após a preparação dos animais ou um período mínimo de 1 hora pós-intubação, esperou-se mais 15 minutos em uma ET_{SEVO} específica para se estabelecer o equilíbrio entre as pressões parciais alveolar, arterial e cerebral. Em seguida, a CAM_{Basal} foi determinada utilizando-se o pinçamento de cauda como estímulo supramáximo. Este foi aplicado durante 60 segundos com uso de uma pinça hemostática Rochester Carmalt (protegida com um material plástico resistente) em diferentes pontos ao longo da cauda do animal. O estímulo foi imediatamente interrompido ao se detectar uma resposta positiva. Esta foi definida como um movimento de cabeça e/ou membros ocorrendo dentro do período de estimulação. Ausência de resposta motora, aumento em esforço e frequência respiratória, tosse e deglutição foram consideradas respostas negativas. A ET_{SEVO} foi reduzida (após resposta negativa) ou elevada (após resposta positiva) em 10 a 20% e um novo período de equilíbrio (15 minutos) foi aguardado antes da aplicação do próximo estímulo. A CAM_{Basal} foi determinada de forma triplicada, ou seja, foram utilizadas no mínimo duas respostas positivas e duas negativas, gerando três valores de CAM, cuja média aritmética resultou na CAM_{Basal} registrada. O tempo necessário para completar dessa determinação foi anotado.

35 Argo Trans - Model 2/Macro, Argon Medical devices Inc., Athens, Texas, USA

36 IRMA SL - Blood Analysis System ITC - Edison, New Jersey, USA

37 250 mL Lactated Ringer's - Injection USP, Hospira© Inc., Lake Forest, Illinois, USA

Após obtenção da CAM_{Basal} , a ET_{SEVO} foi reduzida a 0,7 - 0,8 CAM_{Basal} individual, o período de equilíbrio foi aguardado e uma amostra sanguínea (basal) foi colhida da veia jugular. Em seguida, a metadona (0,3 mg/kg) foi administrada pelo cateter posicionado na veia cefálica, e amostras de sangue adicionais para determinação da concentração plasmática de metadona foram colhidas da veia jugular durante a anestesia e após a recuperação anestésica nos seguintes momentos: 2, 5, 10, 20, 30 minutos e 1, 2, 4, 6, 12 e 24 horas pós-metadona. As amostras após o momento 2 h foram colhidas depois da recuperação anestésica. Como descrito no capítulo I, no presente estudo o volume de sangue colhido foi o mesmo, bem como o volume de solução heparinizada utilizada para lavagem dos cateteres. A colheita de sangue foi realizada preferencialmente antes da estimulação, porém, como nos momentos iniciais após a administração de metadona as colheitas foram mais frequentes, estas foram realizadas pelo menos 10 minutos antes do estímulo supramáximo. O Ht e PT foram determinados antes da administração da metadona (basal) e nos momentos 1, 6 e 24 h.

Uma técnica modificada (Steffey et al., 1994; Steffey et al., 2003) foi utilizada após a administração da metadona com o intuito de determinar múltiplos valores de CAM de sevoflurano (CAM_M) em sequência até o seu retorno ao valor basal. Para se determinar os valores de CAM_M , a ET_{SEVO} foi mantida constante até que a resposta negativa se tornasse positiva, indicando que o efeito da metadona sobre a CAM estava reduzindo. Nesse momento, a ET_{SEVO} foi elevada entre 10 e 20% para que uma resposta negativa ocorresse, sempre respeitando o equilíbrio de 15 minutos para cada mudança na ET_{SEVO} . Essa nova concentração foi mantida constante até que uma nova resposta positiva fosse observada. O processo foi repetido até que a CAM retornasse ao valor basal individual. Quatro valores de CAM (CAM_{M1} , CAM_{M2} , CAM_{M3} e CAM_{M4}) foram determinados em todos os gatos após a administração da metadona, sendo cada valor calculado como a média aritmética de uma resposta negativa e a positiva seguinte. O tempo relativo a cada CAM_M também foi registrado e calculado da mesma maneira.

Os parâmetros cardiorrespiratórios e $T^{\circ}C$ foram registrados aproximadamente 1 minuto antes da estimulação, sendo que os valores correspondentes a cada CAM determinada (momento basal ou após a administração da metadona) também foram calculados como a média aritmética dos valores obtidos antes da estimulação que resultou em respostas negativa e positiva utilizadas no cálculo da CAM.

Todos os valores de CAM foram corrigidos de acordo com a curva de calibração gerada a partir dos valores obtidos durante as calibrações, além da correção para o nível do mar, utilizando-se a pressão barométrica local na seguinte fórmula: (pressão barométrica local/760 mmHg) x valor de CAM determinado. A pressão barométrica utilizada (644 a 647 mmHg) foi obtida na manhã de cada dia de estudo por meio do analisador de gases utilizado.

Após a determinação do último valor de CAM_M , a ventilação mecânica foi interrompida e a ET_{SEVO} foi elevada a 1,2 vezes a CAM_{Basal} individual e mantida constante por 15 minutos. Em seguida, a administração do sevoflurano foi interrompida e os gatos recuperaram-se da anestesia sob observação contínua. Os tempos de recuperação dos animais (extubação, levantar-se/deambulação com ataxia e completa recuperação) foram registrados. O tempo de extubação foi considerado desde a interrupção da administração de sevoflurano até a extubação dos animais, e os tempos de levantar-se/deambulação com ataxia e completa recuperação, respectivamente, considerados desde a extubação até os momentos em que os animais caminhavam com certo grau de ataxia e normalmente.

O tempo total de anestesia desde o primeiro contato com sevoflurano até a extubação também foi registrado. Um escore para qualidade de recuperação foi escolhido de acordo com o Quadro 2. Após a recuperação anestésica, os gatos foram monitorados pelo menos nos momentos 4, 6, 8, 12 e 24 h para verificar alterações como midríase, e mudanças comportamentais como sedação e euforia. A euforia foi considerada de acordo com a descrição no capítulo I. Desde a extubação até o momento 8 h, a monitoração dos animais foi contínua. Além disso, os animais passaram por avaliação física minuciosa após a recuperação anestésica, nos momentos citados acima (4, 6, 8, 12 e 24 h) e duas vezes diariamente até a conclusão do estudo para se verificar a presença de qualquer desconforto.

Quadro 2 - Escore utilizado para avaliar a qualidade de indução e recuperação anestésica de oito gatos após a administração de metadona pela via intravenosa (0,3 mg/kg)

Score	Indução	Recuperação
0 (Ruim)	Brigando, vocalizando, não aceita a máscara ou câmara de indução.	Muitas tentativas para se levantar, agitação.
1 (Bom)	Aceita máscara ou câmara de indução, mas ainda briga um pouco durante a indução. Presença ou não de vocalização.	Poucas tentativas; agitado, porém andando.
2 (Ótimo)	Aceita máscara ou câmara de indução. Sem luta ou vocalização. Permanece quieto até alcançar a inconsciência.	Deitado e relaxado, observando o ambiente a sua volta. Apenas uma tentativa de se levantar e andando.

Análise da metadona

Assim como descrito no capítulo I.

Análise estatística

Para a análise dos dados deste capítulo foi empregado o mesmo programa estatístico SAS/STAT®. Um delineamento em blocos casualizados foi utilizado. O efeito de blocos foram os gatos e o tratamento foi o efeito entre gatos. As concentrações plasmáticas foram analisadas utilizando um delineamento em blocos casualizados com medidas repetidas, onde o efeito de blocos foram os gatos, o efeito das medidas repetidas foi o tempo e o tratamento foi o efeito entre gatos.

Para a análise da variância, foram realizadas comparações entre os momentos para os valores de CAM e variáveis fisiológicas por meio de testes t. Considerando que os resíduos das concentrações plasmáticas foram assimétricos, empregou-se a transformação logarítmica $\log(y+1)$. Com o uso do LQ para concentração plasmática, os dados do basal não variaram e foram excluídos da análise. As diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$. Os valores foram expressos como média \pm DP e também como mediana (1°; 3° quartis) quando os resíduos se apresentaram assimétricos.

Resultados

Os tempos médios de indução e preparação dos animais foram $7,0 \pm 1,1$ e $53,4 \pm 20,2$ minutos, respectivamente. O escore médio para qualidade de indução foi $1,4 \pm 0,2$, variando de 1 (5/8 gatos) a 2 (3/8 gatos). A CAM_{Basal} foi determinada em $72,8 \pm 26,2$ minutos. Os valores médios de CAM, porcentagem de redução em relação ao basal e tempo de determinação de CAM_M após a administração da metadona estão representados na Tabela 4. Os valores de CAM_{Basal} e CAM_{M4} não foram significativamente diferentes. Entretanto, todos os outros valores de CAM_M (CAM_{M1} , CAM_{M2} e CAM_{M3}) foram significativamente diferentes entre eles ($p < 0,02$), além de significativamente menores quando comparados à CAM_{Basal} ($p < 0,0003$) e CAM_{M4} ($p < 0,02$).

Tabela 4 - Média \pm desvio padrão dos valores de concentração alveolar mínima (CAM) de sevofluorano antes (basal) e após (M1, M2, M3 e M4) a administração de metadona (0,3 mg/kg) pela via intravenosa; das porcentagens de redução de CAM comparadas à CAM_{Basal} e do tempo (minutos) relativo a determinação de CAM em cada momento (M1, M2, M3 e M4) após a administração de metadona (0,3 mg/kg) em oito gatos

Variáveis	Momentos				
	Basal	M1	M2	M3	M4

CAM (%)	3,18 ± 0,16 ^d	2,40 ± 0,12 ^a	2,72 ± 0,18 ^b	2,95 ± 0,20 ^c	3,09 ± 0,21 ^d
% redução da CAM	N/A	24,6 ± 3,8	14,5 ± 3,1	7,1 ± 3,5	2,7 ± 5,5
Tempo pós-metadona (min)	N/A	26 ± 10	76 ± 10	122 ± 30	156 ± 27

N/A - não se aplica

a, b, c, d Valores com letras diferentes são significativamente diferentes ($p < 0,05$)

As medianas das concentrações plasmáticas de metadona nos momentos 2, 5, 10, 20, 30 min e 1, 2 e 4 h pós-metadona foram, respectivamente, 170,5 (133,3; 194,3); 118,0 (72,1; 143,8); 93,6 (63,5; 116,5); 72,7 (62,4; 91,4); 64,9 (58,1; 84,4); 68,3 (62,6; 78,5); 68,6 (58,3; 75,0) e 61,5 (54,9; 74,5) ng/mL. Um gato ainda se encontrava anestesiado no momento 4 h. Durante a determinação dos valores de CAM_M, nenhuma diferença significativa nas concentrações plasmáticas de metadona foi observada (Figura 4). Os valores de hemogasometria se apresentaram dentro do limite de normalidade para a espécie em todos os gatos (Apêndice II.VII). Quanto aos valores médios de Ht e PT, houve diferença significativa nos momentos avaliados (Tabela 5).

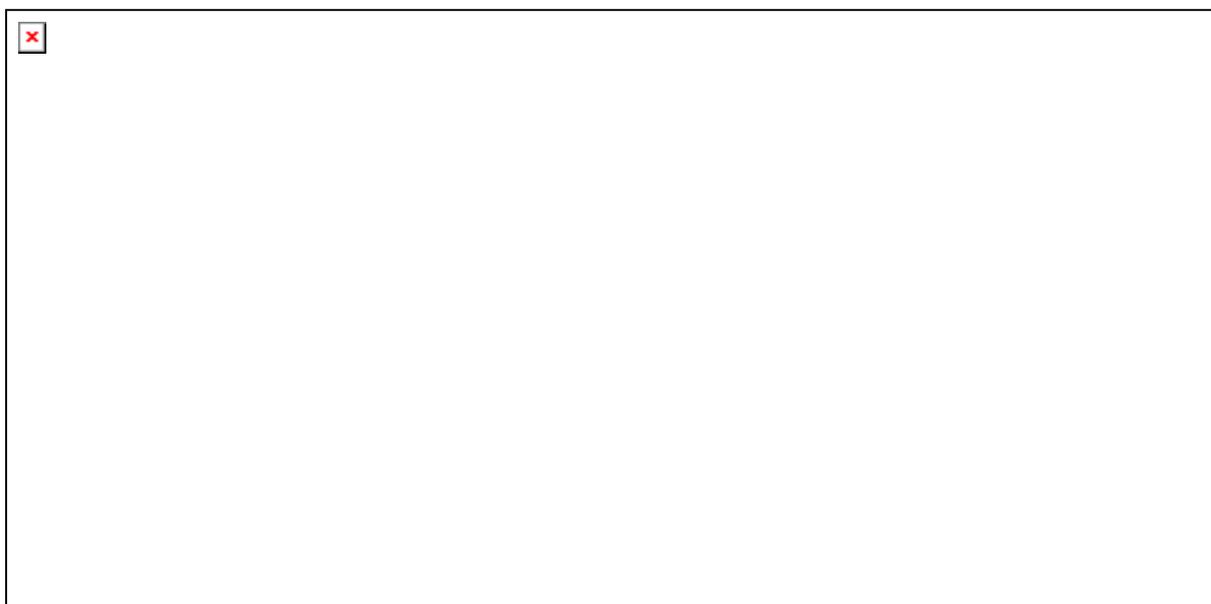


Figura 4 - Média e desvio padrão da porcentagem de redução da concentração alveolar mínima (CAM) de sevoflurano após a administração de metadona comparado à CAM_{Basal} e mediana e quartis das concentrações plasmáticas de metadona determinadas em momentos próximos (20, 30 minutos e 1, 2 e 4 horas) após administração de 0,3 mg/kg de metadona pela via intravenosa em oito gatos

Tabela 5 - Média \pm desvio padrão dos valores de hematócrito (%) e de proteínas totais (g/dL) registrados antes e após a administração de metadona (0,3 mg/kg) pela via intravenosa em oito gatos durante a anestesia com sevoflurano (momentos basal e 1 hora) e depois da recuperação anestésica (momentos 6 e 24 horas)

Variáveis	Momentos			
	Basal	1 h	6 h	24 h
Hematócrito (%)	27 \pm 3 ^a	28 \pm 2 ^{ab}	30 \pm 3 ^b	35 \pm 4 ^c
Proteína total (g/dL)	5,6 \pm 0,6 ^a	5,4 \pm 0,4 ^a	5,7 \pm 0,6 ^a	6,7 \pm 0,6 ^b

^{a, b, c} Em cada linha, valores com letras diferentes são significativamente diferentes ($p < 0,05$)

A f foi significativamente mais elevada em M1 e M2 quando comparada aos outros momentos ($p < 0,02$). Os valores de $ETCO_2$ e SpO_2 não apresentaram diferença significativa e permaneceram dentro dos limites de normalidade em todos os momentos (Tabela 6). A FC, PAS, PAM e PAD foram significativamente elevadas nos momentos M1 e M2 quando comparados ao basal ($p < 0,008$) (Tabela 6). Além disso, a PAS também foi significativamente mais elevada quando comparada ao basal no momento M3 ($p < 0,03$). Os valores médios no momento M2 foram significativamente mais elevados que no M3 ($p < 0,03$) e M4 ($p < 0,003$) em todos os parâmetros cardiovasculares avaliados. Os valores médios de $T^\circ C$ foram significativamente menores no momento basal quando comparados aos outros momentos ($p < 0,0001$) (Tabela 6).

Tabela 6 - Média \pm desvio padrão dos valores das frequências cardíaca (FC-batimentos/minuto) e respiratória (f - movimentos/minuto), das pressões arteriais sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD) (mmHg), da pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração ($ETCO_2$ - mmHg), de saturação de oxigênio na hemoglobina (SpO_2 - %) e de temperatura esofágica ($T^\circ C$) registrados em oito gatos durante determinação da concentração alveolar mínima de sevoflurano, antes (Basal) e após (M1, M2, M3 e M4) a administração de metadona (0,3 mg/kg) pela via intravenosa

Variáveis	Momentos				
	Basal	M1	M2	M3	M4
FC (bat/min)	165 \pm 16 ^a	197 \pm 26 ^{bc}	214 \pm 19 ^c	187 \pm 20 ^{ab}	183 \pm 22 ^{ab}
PAS (mmHg)	82 \pm 12 ^a	105 \pm 19 ^{bc}	117 \pm 21 ^c	101 \pm 19 ^b	96 \pm 16 ^{ab}
PAM (mmHg)	73 \pm 11 ^a	95 \pm 19 ^{bc}	106 \pm 20 ^c	88 \pm 18 ^{ab}	83 \pm 15 ^{ab}

PAD (mmHg)	66 ± 11 ^a	87 ± 18 ^{bc}	96 ± 18 ^c	78 ± 16 ^{ab}	73 ± 14 ^a
f (mov/min)	19 ± 4 ^a	30 ± 16 ^b	31 ± 14 ^b	21 ± 9 ^a	17 ± 6 ^a
ETCO₂(mmHg)	27 ± 1 ^a	28 ± 3 ^a	29 ± 5 ^a	28 ± 2 ^a	28 ± 2 ^a
SpO₂ (%)	99 ± 0,7 ^a	99 ± 0,4 ^a	99 ± 0,5 ^a	99 ± 0,2 ^a	99 ± 0,3 ^a
T°C	37,4 ± 0,6 ^a	38,2 ± 0,4 ^b	38,3 ± 0,2 ^b	38,4 ± 0,2 ^b	38,4 ± 0,1 ^b

^{a, b, c} Em cada linha, valores com letras diferentes são significativamente diferentes ($p < 0,05$)

Os tempos médios de extubação, levantar-se/deambulação com ataxia e completa recuperação (deambulação normal) foram, respectivamente, $3,8 \pm 1,8$; $4,4 \pm 2,2$ and $23,0 \pm 7,9$ minutos e estão representados na Figura 5. O tempo total de anestesia foi $373,8 \pm 26,8$ minutos. O escore médio determinado para classificar a qualidade de recuperação foi $1,1 \pm 0,6$; apresentando valores de 0 (1/8 gatos), 1 (5/8) e 2 (2/8).

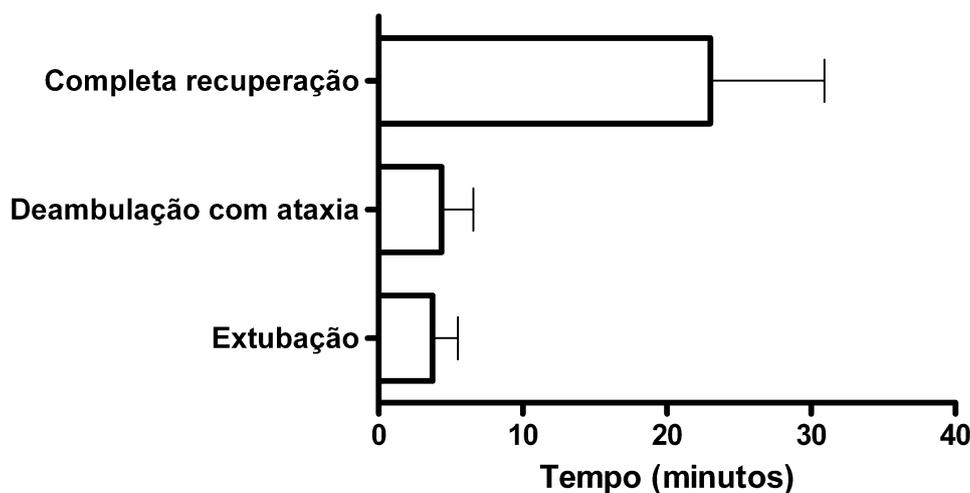


Figura 5 - Representação gráfica do valor médio e desvio padrão dos tempos até a extubação traqueal (minutos), a levantar-se/deambulação com ataxia (minutos) e a completa recuperação (deambulação normal) (em minutos) de anestesia com sevoflurano associada à administração de metadona (0,3 mg/kg) pela via intravenosa em oito gatos

Quanto às alterações observadas após a recuperação anestésica dos animais; midríase foi observada em 2/8 gatos até 8 horas e em 6/8 gatos até 12 horas pós-metadona.

Cinco gatos apresentaram-se eufóricos dos momentos 4 a 6 h aos 8 a 12 h. Além disso, 2/8 gatos não demonstraram um comportamento eufórico, porém apresentaram-se muito mais carinhosos do que o comportamento normal deles. O último gato apresentou sedação desde a extubação, que ocorreu 130 minutos após a administração da metadona, até o momento 6 h. Nenhuma outra alteração clínica, comportamental ou relacionada a qualquer desconforto foi notada.

Discussão

Neste capítulo, os efeitos da metadona sobre a CAM de sevoflurano em gatos foram determinados. Os valores de CAM de sevoflurano corrigidos para o nível do mar determinados neste estudo (2,99 a 3,48%) são semelhantes aos valores descritos na literatura (2,45 a 3,41%) (Doi et al., 1988; Barter et al., 2004; Lamont et al., 2004; Ko et al., 2008). Resultados do presente estudo demonstram que a metadona promove redução significativa na CAM de sevoflurano, embora esse efeito seja de curta duração.

A decisão de iniciar a avaliação de redução da CAM utilizando 0,7 a 0,8 CAM_{Basal} individual foi baseada na literatura consultada, onde reduções semelhantes da CAM de diferentes anestésicos inalatórios foram observadas após a administração de diversos opioides em gatos (Ilkiw et al., 1997; Ilkiw et al., 2002; Yackey et al., 2004; Ko et al., 2008; Ferreira et al., 2009; Dessen, 2010). Além disso, partindo-se do princípio de que como a metadona foi administrada em forma de *bolus* e os seus efeitos se reduziram ao longo do tempo; se ET_{SEVO} mais baixas fossem testadas e o efeito da metadona começasse a diminuir, isso tornaria difícil a determinação da CAM. A técnica de determinação de CAM utilizada após a administração de metadona (Steffey et al., 1994; Steffey et al., 2003) torna-se mais adequada para experimentos onde apenas *bolus* de fármacos são empregados. Estudos utilizando infusões contínuas de fármacos são mais indicados para determinação de efeitos máximos, já que dessa forma, as concentrações plasmáticas e na biofase são mantidas estáveis. Por isso, valendo-se dos resultados do presente estudo não se pode inferir que a redução máxima da CAM foi encontrada. Em contrapartida, informações como a magnitude de redução e duração dos efeitos foram priorizadas e podem ser concluídas a partir dos resultados apresentados.

No presente estudo, a redução da CAM de sevoflurano associada ao uso da metadona está provavelmente relacionada aos seus efeitos antinociceptivos. Além do agonismo MOP, a metadona apresenta diferentes mecanismos de ação que estão associados com a via da dor (Xiao et al., 2001). Além disso, a depressão do SNC (sedação) como observado com a utilização da metadona em animais conscientes (capítulo I) também pode contribuir para a redução da CAM (Heard et al., 1986; Hall et al., 1988; Inagaki et al., 1993; Doherty et al., 1997; Doherty et al., 2002).

A administração de opioides tem sido associada à redução de CAM em gatos (Ilkiw et al., 1997; Ferreira et al., 2009; Dessen, 2010), porém esse efeito é considerado limitado quando comparado a cães, ratos e seres humanos (Hall et al., 1987a, b; Lang et al., 1996; Criado & Segura, 2003; Monteiro et al., 2010). Em um estudo em cães, reduções de 35 e 15% na CAM de isoflurano foram demonstradas, respectivamente, em 2,5 e 5 horas após administração de 0,5 mg/kg de metadona pela via IV (Credie et al., 2010). Comparativamente, nos gatos do presente estudo, 0,3 mg/kg de metadona pela via IV promoveu redução da CAM de sevoflurano de 25 e 15%, respectivamente, em 26 e 76 minutos (M1 e M2). Em 122 minutos (M3) o valor de CAM encontrado ainda foi significativamente diferente da CAM_{Basal}; porém, uma redução de 7% não é considerada clinicamente relevante, já que alterações nos valores de CAM (10%) podem ocorrer para o mesmo indivíduo (Quasha et al., 1980).

Embora seja difícil comparar esses estudos devido aos diferentes anestésicos inalatórios e doses de metadona utilizados, grandes diferenças na magnitude e duração dos efeitos entre essas espécies permanecem evidentes. Por exemplo, no presente estudo 156 min (M4) após a administração de metadona, a média da CAM de sevoflurano já havia voltado ao valor basal; enquanto que no estudo em cães (Credie et al., 2010), a CAM de isoflurano ainda apresentava redução de 35%. Um efeito estimulatório central causado por opioides em gatos, assim como descrito em cavalos, tem sido proposto como uma possível razão para a limitada redução da CAM observada nessas espécies (Pascoe et al., 1993; Steffey et al., 2003; Ferreira et al. 2009).

As concentrações plasmáticas de metadona observadas durante a determinação de CAM_M apresentaram-se estáveis (72,7; 64,9; 68,3; 68,6 e 61,5 ng/mL em 20, 30 min e 1, 2 e 4 h, respectivamente), enquanto que os valores de CAM_M variaram muito (25 a 3% de redução quando comparada à CAM_{Basal}) no mesmo período, em momentos próximos. Isso sugere que existe uma relação fraca entre concentração plasmática e o efeito redutor de CAM, o que pode ser explicado pela provável diferença entre as concentrações do fármaco no plasma e na biofase (Upton et al., 1997; Bouw et al., 2001; Wegner et al., 2004; Lötsch, 2005).

Os valores baixos de Ht e PT observados nos primeiros momentos do presente estudo, provavelmente foram devido à anestesia, que resultou em uma dilatação esplênica (Haskins, 2007). Porém, não se pode descartar a possibilidade da colheita de sangue (principalmente nos momentos iniciais) e a hemodiluição resultante da fluidoterapia (realizada durante a anestesia) e da administração de solução heparinizada (utilizada para lavagem do cateter da veia jugular) terem influenciado essa condição. Apesar disso, esses valores permaneceram dentro do limite de normalidade para a espécie em todos os momentos determinados (Dyson, 1994).

Apesar do emprego da ventilação controlada em todos os momentos durante o estudo, os animais apresentaram ventilação espontânea concomitante na maior parte do tempo, o que levou a valores de f elevados. Isso tem sido observado em estudo em gatos com diferentes anestésicos inalatórios (Ilkiw et al., 1997; Pypendop & Ilkiw, 2004; Ferreira et al., 2009; Dessen, 2010).

Enquanto o uso de opioides em cães é comumente associado à redução de FC devido a um aumento de tônus vagal (Lamont & Mathews, 2007), o contrário é normalmente observado em gatos (Yackey et al., 2004; Pascoe et al., 1997; Lamont & Mathews, 2007; Ferreira et al., 2009; Dessen, 2010). Isso ocorre provavelmente devido a efeitos estimulatórios central e simpático causados por essa classe de fármacos em gatos (Gaumann et al., 1988; Pascoe et al., 1997; Ferreira et al., 2009). Os animais do presente estudo demonstraram um aumento significativo na FC e pressão arterial após administração da metadona, principalmente nos momentos M1 e M2, onde a redução na CAM de sevoflurano foi mais significativa. Como o sevoflurano é considerado um depressor cardiovascular dose-dependente em gatos (Pypendop & Ilkiw, 2004), além da possibilidade de efeito estimulatório causado pela metadona, esse aumento nos parâmetros cardiovasculares observados também pode estar relacionado a uma menor depressão causada pelo anestésico inalatório, já que a ET_{SEVO} foi reduzida com a administração da metadona. Apesar do aumento nesses parâmetros ter sido significativo, os valores se mantiveram dentro dos limites fisiológicos para a espécie, não apresentando relevância clínica (Muir et al., 2007; Tilley & Smith Jr, 2008).

Na literatura consultada, não foi encontrado estudo avaliando o efeito da temperatura no requerimento de anestésicos inalatórios em gatos ou estudo envolvendo o uso de sevoflurano e temperatura corporal. Porém, trabalhos em cães, porcos e ratos demonstraram que a cada 1°C de redução na temperatura corporal normal, há 4 a 8% de redução no requerimento de isoflurano e halotano (Eger et al., 1965; Vitez et al., 1974; Satas et al., 1996). Embora, os valores médios de T°C nos momentos após a administração da metadona tenham permanecido dentro do limite fisiológico para a espécie (37,8 a 39,2°C) (Muir et al., 2007), o valor médio registrado durante a determinação de CAM_{Basal} foi aproximadamente 1°C menor que nos outros momentos, o que pode ter causado uma subestimação de 4 a 8% na redução da CAM.

Há relatos de aumento de T°C após a administração de opioides a gatos (Posner et al., 2010). Porém, apesar da T°C pós-metadona apresentar valores significativamente maiores quando comparados aos valores obtidos durante a CAM_{Basal} , acredita-se não ser consequência da administração da metadona. Durante a preparação dos animais, a T°C reduziu bastante devido à dificuldade em prover aquecimento, levando a uma elevação lenta até valores normais, o que resultou nessas T°C inicialmente mais baixas.

Não foi encontrada na literatura consultada, descrição de recuperação anestésica com sevoflurano associada à administração de metadona em gatos. Em um estudo em gatos anestesiados com esse agente (Hikasa et al., 1996a), o tempo de levantar-se/caminhar foi mais prolongado que o presente experimento (7 *versus* 4 minutos). Porém, o maior tempo relatado por Hikasa et al. (1996a) pode ter sido influenciado pela pré-medicação (cetamina e atropina) realizada aproximadamente 100 minutos antes da interrupção no fornecimento de sevoflurano. De qualquer maneira, considerando o retorno da CAM aos valores basais e os tempos de recuperação mais curtos do presente estudo, acredita-se que a qualidade (em geral escores entre bom e ótimo) e os tempos de recuperação não foram influenciados pela metadona. Entretanto, algumas características observadas após a recuperação, tais como midríase e euforia, apresentadas até 8 a 12 horas pós-metadona, indicam que esse fármaco poderia ainda estar exercendo alguns efeitos. Midríase e euforia prolongadas também foram observadas no capítulo I deste trabalho, após a utilização da mesma dose e via de administração de metadona em animais conscientes, embora os efeitos antinociceptivos não pudessem mais ser detectados desde o momento 4 h a 6 h.

Capítulo III

CAPÍTULO III: Determinação e comparação da farmacocinética da metadona administrada pela via transmucosa oral em gatos conscientes e pela via intravenosa em gatos conscientes e anestesiados com sevofluorano.

Materiais e Métodos

Animais

Os mesmos oito gatos foram empregados, porém neste estudo a média \pm DP do peso foi de $5,88 \pm 1,24$ kg.

Protocolo experimental

Este estudo fez parte dos dois capítulos anteriores (I e II), portanto foi desenvolvido em duas fases. Na primeira fase, 0,6 mg/kg de metadona foi administrada pela via TMO (tratamento TMO) e 0,3 mg/kg de metadona pela via IV (tratamento IV) em gatos conscientes, com intervalo de 10 dias entre os tratamentos. Nessa fase, além da colheita de sangue para análise da concentração plasmática de metadona e posterior análise farmacocinética, a avaliação de efeitos comportamentais, antinociceptivos e fisiológicos foi simultaneamente realizada. Na segunda fase, no mínimo duas semanas depois, os mesmos gatos foram anestesiados com sevofluorano e 0,3 mg/kg de metadona foi administrada pela via IV (tratamento IV_{anest}). Desta vez, além da colheita de amostras sanguíneas para posterior análise farmacocinética, múltiplas determinações de CAM foram realizadas.

Assim como nos capítulos I e II, o volume de sangue colhido foi ajustado para cada indivíduo para que menos de 10% do volume total de sangue, considerado 67 mL/kg (Spink et al., 1966), fosse retirado no período de cada experimento. Portanto, em geral pelo menos 2,0 mL foram colhidos em cada amostra, e da mesma forma, 2 a 3 mL de solução heparinizada foram administrados para lavagem do cateter jugular e a manutenção da patência do mesmo. Em cada fase, amostras foram colhidas antes (basal) e 2, 5, 10, 20, 30 minutos e 1, 2, 4, 6, 12 e 24 horas após a administração da metadona. O sangue foi transferido para tubos de heparina lítica e estes foram refrigerados por aproximadamente 2 horas na primeira fase e 4 horas na segunda fase. Após esse período o sangue foi centrifugado como descrito no capítulo I e o plasma estocado a -70°C por aproximadamente 30 dias até a análise das concentrações plasmáticas de metadona.

Análise da metadona

Assim como descrito no capítulo I.

Análise Farmacocinética

Os parâmetros farmacocinéticos foram calculados por meio de análise não compartimental utilizando o programa Microsoft Excel e equações padrão para esse tipo de análise (Wagner, 1993). A concentração plasmática máxima (C_{MAX}) e o tempo necessário para atingir a concentração plasmática máxima (T_{MAX}) foram determinados pela observação das curvas de concentração plasmática *versus* tempo de cada tratamento. A área sob a curva de concentração plasmática *versus* tempo desde o momento zero até o último momento (24 h) ($AUC_{0 \rightarrow t}$), a área sob o primeiro momento da curva de concentração plasmática *versus* tempo desde o momento zero até o último momento (24 h) ($AUMC_{0 \rightarrow t}$) e a área sob a curva de concentração plasmática *versus* tempo desde o momento zero até infinito ($AUC_{0 \rightarrow \infty}$) foram calculadas com o uso da regra trapezoidal. A biodisponibilidade (F) foi calculada e ajustada para as diferentes doses empregadas nos tratamentos IV e TMO de acordo com a equação: $F = (AUC_{0 \rightarrow t \text{ TMO}}/Dose_{TMO})/(AUC_{0 \rightarrow t \text{ IV}}/Dose_{IV}) \times 100$.

Os outros parâmetros farmacocinéticos foram calculados de acordo com as seguintes equações: taxa de depuração (Cl) = $Dose/AUC_{0 \rightarrow t}$, tempo de residência médio (MRT) = $AUMC_{0 \rightarrow t}/AUC_{0 \rightarrow t}$ e volume de distribuição no estado de equilíbrio (V_{SS}) = Cl/MRT . Para calcular a constante de velocidade de eliminação da fase terminal da curva de concentração plasmática *versus* tempo [$k_{el(\lambda)}$], pelo menos 3 pontos desta fase de eliminação terminal foram utilizados. A meia-vida de eliminação terminal ($t_{1/2\lambda}$) foi calculada da seguinte maneira: $0,693/k_{el(\lambda)}$.

Análise estatística

Para a análise dos dados deste capítulo fez-se uso do mesmo programa estatístico SAS/STAT®. Um delineamento em blocos casualizados foi utilizado. O efeito de blocos foram os gatos e o tratamento foi o efeito entre gatos. Para a análise da variância, comparações dos parâmetros farmacocinéticos entre os tratamentos foram realizadas por meio de testes t. Considerando-se que os resíduos da $AUC_{0 \rightarrow \infty}$, $AUMC_{0 \rightarrow t}$, Cl , C_{MAX} , T_{MAX} , V_{SS} ,

$t_{1/2\lambda}$ foram assimétricos, empregou-se a transformação logarítmica $\log(y+1)$. As diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$. Os valores foram expressos como média \pm DP e também como mediana (1°; 3° quartis) quando os resíduos se apresentaram assimétricos.

Resultados

As concentrações plasmáticas de metadona dos três tratamentos estão representadas na Figura 6. A C_{MAX} foi significativamente menor no tratamento TMO quando comparada ao IV_{anest} (Tabela 7). O tratamento TMO apresentou valores de T_{MAX} significativamente maiores quando comparados aos IV e IV_{anest} , que também apresentaram diferença significativa entre eles (Tabela 7). Um perfil de eliminação lenta foi observado nos três tratamentos, nos quais as concentrações plasmáticas de metadona nunca atingiram o LQ, mesmo no momento 24 h (28,8; 17,0 e 32,8 ng/mL, respectivamente para TMO, IV e IV_{anest}) (Apêndices I.I, I.II e II.V). Os valores de $AUC_{0 \rightarrow t}$ e $AUMC_{0 \rightarrow t}$ foram significativamente maiores no tratamento IV_{anest} quando comparado ao IV (Tabela 7). Uma grande variabilidade individual foi observada nos parâmetros farmacocinéticos deste estudo, inclusive na F , que variou de 23,3 a 125,2% (Apêndice III.I).

A Cl foi considerada baixa em todos os tratamentos, porém, o TMO apresentou valores significativamente mais altos que em IV e IV_{anest} (Tabela 7). Assim como na Cl , o V_{SS} de TMO também foi significativamente maior quando comparado aos tratamentos IV e IV_{anest} . Uma $t_{1/2\lambda}$ longa foi observada em todos os tratamentos, especialmente no IV_{anest} , que apresentou valores significativamente maiores que o IV e TMO (Tabela 7).

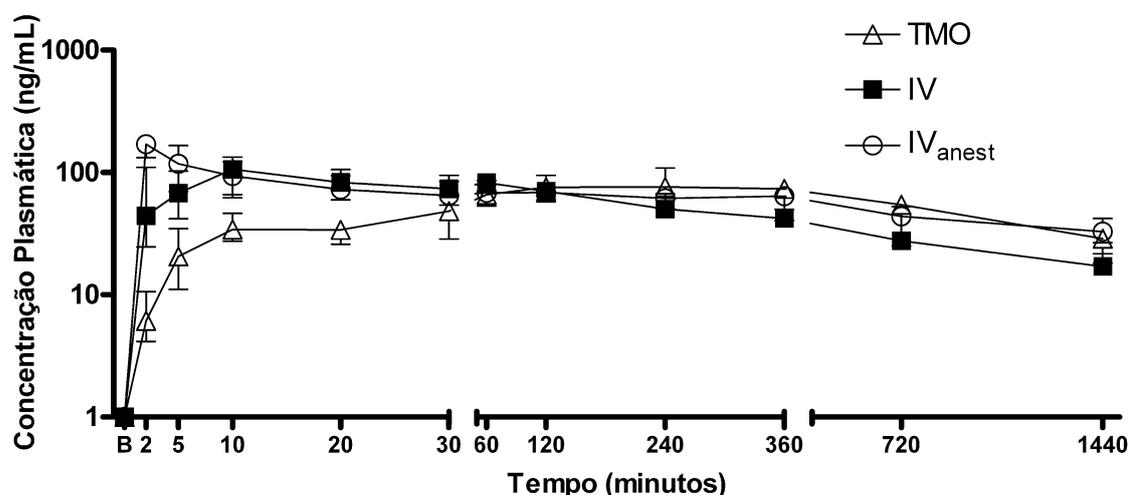


Figura 6 - Mediana e quartis do log da concentração plasmática de metadona após administração de 0,3 mg/kg de metadona pela via intravenosa em oito gatos conscientes (IV) e anestesiados com sevoflurano (IV_{anest}), e de 0,6 mg/kg de metadona pela via transmucosa oral nos mesmos oito gatos conscientes (TMO)

Tabela 7 - Média \pm desvio padrão, mediana (1°; 3° quartis) e coeficiente de variação (CV%) dos parâmetros farmacocinéticos calculados a partir da análise não compartimental das concentrações plasmáticas de metadona após administração de 0,3 mg/kg de metadona pela via intravenosa em oito gatos conscientes (IV) e anestesiados com sevoflurano (IV_{anest}), e de 0,6 mg/kg pela via transmucosa oral nos mesmos oito gatos conscientes (TMO)

Parâmetros	TMO			IV			IV_{anest}		
	Média \pm desvio padrão		CV%	Média \pm desvio padrão		CV%	Média \pm desvio padrão		CV%
	Mediana (1°; 3° quartis)			Mediana (1°; 3° quartis)			Mediana (1°; 3° quartis)		
$AUC_{0 \rightarrow t}$ (ng.h/mL)	1163,2 \pm 511,1 ^{ab}	43,9	43,9	882,5 \pm 173,4 ^a	19,7	19,7	1207,2 \pm 254,5 ^b	21,1	21,1
$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (ng.h/mL)	1690,6 \pm 709,9	42,0	42,0	1250,4 \pm 298,4	23,9	23,9	2508,0 \pm 1135,1	45,3	45,3
$AUMC_{0 \rightarrow t}$ (ng.h ² /mL)	10819,6 \pm 4646,6	43,0	43,0	7450,8 \pm 1377,0	18,5	18,5	12113,7 \pm 2443,3	20,2	20,2
Cl (mL/min/kg)	11,7 \pm 8,4	72,1	72,1	7420,4 (6312,3; 8224,9) ^a	19,3	19,3	11788,4 (10371,8; 13447,2) ^b	19,9	19,9
MRT (h)	9,3 \pm 0,7 ^a	7,5	7,5	8,5 \pm 0,4 ^b	4,2	4,2	10,1 \pm 0,5 ^c	5,1	5,1
V_{ss} (L/kg)	6,4 \pm 4,4	68,7	68,7	3,0 \pm 0,6	21,0	21,0	2,6 \pm 0,6	22,6	22,6
$k_{el(N)}$ (h)	4,7 (3,9; 6,8) ^a	23,5	23,5	3,0 (2,5; 3,5) ^b	17,5	17,5	2,6 (2,3; 2,8) ^b	36,9	36,9

Tabela 7 - Média \pm desvio padrão, mediana (1^o; 3^o quartis) e coeficiente de variação (CV%) dos parâmetros farmacocinéticos calculados a partir da análise não compartimental das concentrações plasmáticas de metadona após administração de 0,3 mg/kg de metadona pela via intravenosa em 8 gatos conscientes (IV) e anestesiados com sevoflurano (IV_{anest.}), e de 0,6 mg/kg pela via transmucosa oral nos mesmos 8 gatos conscientes (TMO)

	(CONTINUAÇÃO)			
t_{1/2α} (h)	14,5 \pm 4,4	13,8 \pm 2,5	17,9	24,3 \pm 14,4
	12,2 (11,6; 15,6) ^a	13,0 (11,6; 16,5) ^a		19,3 (16,5; 24,5) ^b
C_{MAX} (ng/mL)	98,2 \pm 45,4	137,7 \pm 72,7	52,8	176,1 \pm 50,9
	83,7 (76,2; 106,0) ^a	108,5 (94,2; 153,3) ^{ab}		184,0 (133,3; 213,0) ^b
T_{MAX} (min)	127,8 \pm 98,2	17,8 \pm 19,6	110,3	3,0 \pm 2,8
	90,0 (60,0; 240,0) ^a	11,5 (4,3; 22,5) ^b		2,0 (2,0; 2,0) ^c
F	67,4 \pm 35,3	N/A		N/A

AUC_{0 \rightarrow t} (área sob a curva de concentração plasmática *versus* tempo desde o momento zero até o último momento-24 h); AUC_{0 \rightarrow ∞} (área sob a curva de concentração plasmática *versus* tempo desde o momento zero até o infinito), AUMC_{0 \rightarrow t} (área sob o primeiro momento da curva de concentração plasmática *versus* tempo desde o momento zero até o último momento-24 h), *Cl* (taxa de depuração), MRT (tempo de residência médio), V_{SS} (volume de distribuição no estado de equilíbrio), k_{el(λ)} (constante de velocidade de eliminação da fase terminal da curva de concentração plasmática *versus* tempo), t_{1/2 α} (meia-vida de eliminação terminal), C_{MAX} (concentração plasmática máxima), T_{MAX} (tempo necessário para atingir a concentração plasmática máxima), *F* (biodisponibilidade), N/A (não se aplica)

a, b, c Em cada linha, valores médios ou medianos com letras diferentes são significativamente diferentes ($p < 0,05$)

Discussão

Os resultados do presente estudo demonstram uma grande variabilidade individual nos parâmetros farmacocinéticos após administração de metadona em gatos. Essa variabilidade farmacocinética depois do emprego da metadona também foi descrita em outras espécies (Dale et al., 2002; Ferrari et al., 2004; Kukanich et al., 2005; Kukanich & Borum, 2008; Linardi et al., 2009). Diversos estudos utilizando diferentes fármacos em gatos também têm demonstrado essa característica, bem como, variação individual na resposta analgésica (Dobromylskyj et al., 1993; Parton et al., 2000; Taylor et al., 2001; Robertson et al., 2003b; Lascelles & Robertson, 2004; Robertson et al., 2005a; Steagall et al., 2006; Robertson, 2008; Pypendop et al., 2008; Steagall et al., 2008). Assim como citado no capítulo I, alguns fatores como idade, sexo e genética podem influenciar o metabolismo dos fármacos, sua farmacocinética e conseqüentemente os efeitos promovidos por eles (Taylor et al., 2001; Fishman et al., 2002; Ferrari et al., 2004; Lugo et al., 2005; Pypendop et al., 2008; Robertson, 2008).

A metadona apresenta algumas características como o pKa alto e lipossolubilidade, que associadas ao ambiente alcalino da boca dos gatos ($8,8 \pm 0,4$ - capítulo I) favoreceria a absorção desse fármaco pela via TMO (Weinberg et al.; 1988). Porém, considerando-se que após a absorção não houve metabolização da metadona (por efeito de primeira passagem no pulmão ou fígado), a F foi extremamente variável, apresentando valor médio ($67,4 \pm 35,3\%$) não tão alto como esperado. A perda de fármaco devido ao aumento da salivagem ou até mesmo uma possível absorção gastrointestinal ao invés de TMO devido à difusão reversa ("back diffusion") e/ou deglutição do fármaco, que já foi descrito anteriormente em seres humanos (Bullingham et al., 1982; Henry et al., 1980), podem ser responsáveis pela moderada F observada no presente estudo.

A utilização de buprenorfina, que apresenta característica semelhante (pKa alto) à metadona, pela via TMO em gatos (Robertson et al., 2005a) resultou em F de 100%. Comparativamente ao presente estudo, um dos fatores que pode ter contribuído para esses maiores valores de F observados por Robertson et al. (2005a) é a ausência de salivagem associada à administração de buprenorfina em gatos (Robertson et al., 2003a; Robertson et al., 2005a).

O T_{MAX} não deve ser avaliado como uma medida de velocidade de absorção, porque esse parâmetro é influenciado por muitos fatores, dentre eles as velocidades de eliminação e absorção, e a magnitude de F (Toutain & Bousquet-Mélou, 2004a). Portanto, um pequeno T_{MAX} , por exemplo, pode estar associado com formulações que apresentam taxas de absorção extremamente lentas (Toutain & Bousquet-Mélou, 2004a). Apesar dos valores mais altos de T_{MAX} no tratamento TMO e menores valores de C_{MAX} , tanto o tratamento IV quanto o TMO apresentaram, em geral, efeitos antinociceptivos e sedativos semelhantes, apresentando pico de efeitos antinociceptivos e início de sedação no momento 10 min (capítulo I). Quando os tratamentos IV e IV_{anest} foram comparados, o T_{MAX}

mais prolongado observado no grupo IV pode ter sido devido à uma fase de distribuição inicial ocorrendo antes mesmo da primeira amostra colhida (2 minutos) ou entre os momentos 2 e 5 min após a administração da metadona, o que pode ter causado uma redução inicial na concentração plasmática de metadona, seguida de redistribuição com posterior elevação das concentrações plasmáticas. Um intervalo menor entre as colheitas de amostras sanguíneas nos momentos iniciais seria indicado para confirmação dessa hipótese.

Para avaliar a área sob a curva de concentração plasmática *versus* tempo (AUC) entre os tratamentos TMO e IV, foi necessário realizar a normalização desses parâmetros devido às diferentes doses utilizadas. A $AUC_{0 \rightarrow t}$ normalizada foi, respectivamente, 1938,7 e 2938,3 ng.h/mL. Um menor valor é esperado para o tratamento TMO, já que a F média foi de 67,4%. A $AUC_{0 \rightarrow t}$ e $AUMC_{0 \rightarrow t}$ foram significativamente maiores no tratamento IV_{anest} quando comparado ao IV, provavelmente devido a uma depressão cardiovascular causada pela anestesia com sevofluorano. Essa depressão poderia levar o fármaco avaliado a se apresentar diluído em um volume de débito cardíaco menor, causando elevação não só dos valores de AUC, mas também de C_{MAX} (Pypendop et al., 2008). Para o conhecimento dos autores, não existe trabalho na literatura comparando os efeitos cardiovasculares de gatos conscientes e anestesiados com sevofluorano, porém estudos em outras espécies demonstram um efeito depressor durante a anestesia (Ebert et al., 1995b; Aida et al., 1996). Além disso, existe um estudo comprovando que o sevofluorano promove depressão cardiovascular dose-dependente em gatos (Pypendop & Ilkiw, 2004). Corroborando com o presente estudo, uma elevação na AUC e C_{MAX} também foi reportada em gatos anestesiados com isofluorano quando comparados aos mesmos animais conscientes em um estudo avaliando a farmacocinética do remifentanil (Pypendop et al., 2008).

A AUC e concentração plasmática (C_{MAX}) são controladas pela Cl (Toutain & Bousquet-Mélou, 2004b), portanto as alterações notadas nesses parâmetros entre os tratamentos TMO e IV podem ser explicadas pela maior Cl observada no TMO. A menor C_{MAX} observada no tratamento TMO também pode ser resultado de sua F limitada, já que C_{MAX} é influenciada pela magnitude de absorção do fármaco (Toutain & Bousquet-Mélou, 2004a).

A Cl é o parâmetro farmacocinético mais importante porque mensura a habilidade de eliminação de um fármaco pelo organismo (Toutain & Bousquet-Mélou, 2004c). Levando em consideração as diferentes doses utilizadas no presente estudo, a metadona apresentou uma Cl baixa (7,8; 5,8 e 4,3 mL/min/kg, respectivamente, para os tratamentos TMO, IV and IV_{anest}), especialmente se comparada a outras espécies como cães (25,1 a 27,9 mL/min/kg) e ratos (56,2 a 62,4 mL/min/kg), nas quais a administração intravenosa de metadona foi empregada (Ling et al., 1981; Kukanich et al., 2005; Ingvast-Larsson et al., 2010). Como a Cl foi calculada por meio da razão entre dose e $AUC_{0 \rightarrow t}$, uma explicação para a Cl mais alta encontrada no tratamento TMO pode ser devido à maior dose utilizada associada à menor $AUC_{0 \rightarrow t}$ obtida (menor do que se esperava para a dose utilizada nesse tratamento), fator resultante de uma moderada F .

Outro fator que pode ter contribuído para os valores significativamente menores de Cl observados nos tratamentos IV e IV_{anest} quando comparados ao TMO é um possível efeito depressor cardiovascular da metadona e sevoflurano. Essa depressão pode promover uma redução no fluxo de sangue para órgãos envolvidos no metabolismo do fármaco (Pypendop et al., 2008). Apesar de não haver estudos avaliando os efeitos cardiovasculares da metadona em gatos, um estudo em cães utilizando 0,5 a 1,0 mg/kg desse fármaco pela via intravenosa demonstrou depressão cardiovascular, evidenciada por reduções na FC e no índice cardíaco e elevação no índice de resistência vascular sistêmica (Maiante et al., 2009). Devido ao fato da via intravenosa promover um rápido aumento nas concentrações plasmáticas, uma depressão mais significativa seria esperada nos tratamentos IV e IV_{anest} comparado ao TMO, assim como foi observada no capítulo I. Essa depressão cardiovascular pode ser mais significativa nos gatos anestesiados, por causa da interação com o sevoflurano, levando a uma redução ainda maior dos valores de Cl .

A Cl também é considerada um parâmetro farmacocinético importante porque é utilizada para calcular posologia de fármacos (Toutain & Bousquet-Mélou, 2004c). Uma Cl baixa sugere que o fármaco apresente uma baixa fração de extração (Toutain & Bousquet-Mélou, 2004c), o que iria resultar em um efeito de primeira passagem baixo e uma alta F oral (Ling et al., 1981; Benet & Zia-Amirhosseini, 1995; Garrido & Trocóniz, 1999; Kukanich et al., 2005; Ingvast-Larsson et al., 2010). Em seres humanos, a metadona administrada pela via oral demonstrou F de 85% (Dale et al., 2002); porém, após 2 mg/kg desse fármaco também pela via oral em cães, não foi observada concentração plasmática detectável, considerando um LQ de 20 ng/mL (Kukanich et al., 2005). A farmacocinética da metadona após administração pela via oral em gatos não é conhecida, embora algumas características desse fármaco em gatos, tais como, Cl baixa semelhante ao homem (1,1 a 1,6 mL/min/kg) (Dale et al., 2002) e contrária a encontrada em cães (25,1 a 27,9 mL/min/kg) (Kukanich et al., 2005; Ingvast-Larsson et al., 2010) podem indicar que a F por essa via pode ser alta em gatos.

O pequeno volume de distribuição observado no presente estudo está de acordo com valores determinados em outras espécies como cães e cavalos (Kukanich et al., 2005; Linardi et al., 2009). Em seres humanos, esse parâmetro é muito variado (Garrido & Trocóniz, 1999; Eap et al., 2002), provavelmente devido às diferentes situações clínicas em que os estudos são desenvolvidos, tais como, em pacientes saudáveis, dependentes químicos, usuários de opioides, pacientes com câncer e dor crônica. Essas diferentes condições podem alterar concentrações de proteínas plasmáticas específicas (por exemplo, α_1 -glicoproteína ácida), nas quais a metadona predominantemente se liga (Garrido & Trocóniz, 1999; Eap et al., 2002).

Uma possível explicação para os maiores valores de volume de distribuição observados no tratamento TMO pode ser devido ao maior Cl encontrado nesse tratamento. Outra possibilidade para o menor volume de distribuição observado nos tratamentos IV e IV_{anest} comparados ao TMO pode ser uma possível redução no débito cardíaco nos primeiros

tratamentos, causando uma diminuição na transferência da metadona do compartimento central à periferia.

Um volume de distribuição pequeno pode indicar que o fármaco é amplamente ligado à proteína plasmática (Benet & Zia-Amirhosseini, 1995; Toutain & Bousquet-Mélou, 2004b). Apesar do volume de distribuição determinado em um estudo desenvolvido em ratos ter sido maior (7,35 a 7,81 L/kg) que os valores observados no presente estudo, ainda assim um nível alto de ligação com proteína plasmática foi demonstrado nesses ratos (73 a 83%), o que foi em parte utilizado para explicar o menor volume de distribuição demonstrado com a utilização da metadona em comparação a outros opioides na espécie (Ling et al., 1981).

Baseando-se no tempo máximo de detecção de concentrações plasmáticas de metadona em estudos anteriores avaliando a farmacocinética desse fármaco em cavalos e cães (Kukanich & Borum, 2008; Linardi et al., 2009), imaginou-se que 24 horas seriam suficientes para se atingir o LQ no presente estudo. Porém, isso não ocorreu em nenhum dos tratamentos. De acordo com Toutain & Bouquet-Mélou (2004d), para que uma estimativa adequada da curva seja realizada, o tempo de colheita de amostras de sangue deve ser, pelo menos, três vezes superior à meia-vida de eliminação terminal esperada. Deste modo, o limitado tempo de colheita de sangue realizado no presente estudo pode ter resultado em uma subestimação da $t_{1/2(\lambda)}$. Mesmo assim, uma $t_{1/2(\lambda)}$ longa foi observada em todos os tratamentos e está de acordo com a *Cl* baixa observada, indicando um perfil de eliminação lenta, semelhante ao observado em seres humanos (Eap et al., 2002; Dale et al., 2002).

Por outro lado, levando-se em consideração as diferentes doses e vias de administração, cães, cavalos e ratos apresentaram uma $t_{1/2(\lambda)}$ curta (1,5 a 3,9 h) (Ling et al., 1981; Kukanich et al., 2005; Kukanich & Borum, 2008; Linardi et al., 2009). A $t_{1/2(\lambda)}$ mensura a velocidade de eliminação de um fármaco durante a fase terminal, sendo influenciada pela *Cl* e/ou distribuição (Benet & Zia-Amirhosseini, 1995; Toutain & Bousquet-Mélou, 2004d). Embora a redução da *Cl* durante a anestesia não tenha sido estatisticamente significativa quando comparada ao tratamento IV, isso pode ter contribuído para a $t_{1/2(\lambda)}$ significativamente mais prolongada no tratamento IV_{anest.}

A farmacocinética da metadona em gatos apresentou diferença marcante quando comparada a cães e ratos, e uma maior similaridade com os seres humanos, demonstrada pela *Cl* baixa e $t_{1/2(\lambda)}$ longa. As diferenças em *Cl* e V_{SS} , e conseqüentemente em $t_{1/2(\lambda)}$ (pois esta é influenciada por ambos os parâmetros) observadas entre espécies podem estar relacionadas a algumas características fisiológicas tais como, composição do corpo, tamanho de órgãos, fluxo de sangue para órgãos específicos e ligação a proteínas teciduais e plasmáticas (Martinez, 1998). Como já proposto por outros autores (Garret et al., 1985; Garrido & Trocóniz, 1999; Kukanich et al., 2005), essas diferenças nos parâmetros farmacocinéticos entre espécies também podem estar relacionadas ao metabolismo da

metadona. Finalmente, outro fator que pode contribuir são os diferentes protocolos experimentais adotados nos estudos (Wegner et al., 2004; Pypendop et al., 2008), como por exemplo, a utilização de amostras de sangue arterial *versus* venosa (Pypendop et al., 2008) e os modelos compartimentais aplicados (Wegner et al., 2004).

Conclusões

CONCLUSÕES

1) Apesar das variações individuais nas respostas obtidas, pode-se concluir que nas doses de metadona utilizadas, tanto a administração intravenosa (0,3 mg/kg) quanto a transmucosa oral (0,6 mg/kg) foram associadas a efeitos antinociceptivos e alterações comportamentais (sedação e euforia) com pouca a nenhuma alteração nos parâmetros fisiológicos determinados. Além disso, as concentrações plasmáticas de metadona não se relacionaram consistentemente com os efeitos sedativos e antinociceptivos.

2) A administração de 0,3 mg/kg de metadona pela via intravenosa reduziu significativamente a concentração alveolar mínima de sevoflurano em gatos, porém esse efeito foi de curta duração.

3) A farmacocinética após administração de 0,6 mg/kg de metadona pela via transmucosa oral foi caracterizada por biodisponibilidade moderada, taxa de depuração baixa, volume de distribuição no estado de equilíbrio reduzido, e uma meia-vida de eliminação terminal longa. Após administração de 0,3 mg/kg de metadona pela via intravenosa em gatos conscientes, as mesmas características foram observadas. Ainda com a utilização de 0,3 mg/kg de metadona pela via intravenosa, a anestesia com sevoflurano elevou significativamente a meia-vida de eliminação terminal em relação aos mesmos animais conscientes. Algumas das diferenças observadas entre os tratamentos TMO e IV possivelmente ocorreram devido às diferentes doses utilizadas e à moderada biodisponibilidade observada.

Os resultados do presente estudo sugerem que a metadona nas doses utilizadas e por ambas as vias testadas (IV e TMO) demonstra potencial para uso como analgésico em gatos. Além disso, a metadona também apresenta capacidade de redução do requerimento de sevoflurano, apesar da curta duração de efeito, indicando vantagem na sua utilização como parte de uma anestesia balanceada. Devido aos significativos efeitos antinociceptivos observados com o emprego da metadona por ambas as vias (IV e TMO), e à possibilidade da limitada biodisponibilidade ter sido por perda de fármaco na salivação, uma melhora na palatabilidade da metadona sem alterar o pH da solução seria recomendado.

Referências Bibliográficas

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aida H, Mizuno Y, Hobo S, Yoshida K, Fujinaga T. Cardiovascular and pulmonary effects of sevoflurane anesthesia in horses. *Vet Surg* 1996; 25: 164-170.

Antognini JF. Hypothermia eliminates isoflurane requirements at 20°C. *Anesthesiology* 1993; 78: 1152-1156.

Antognini JF, Lewis BK, Reitan JA. Hypothermia minimally decreases nitrous oxide anesthetic requirements. *Anesth Analg* 1994; 78: 980-982.

Barter LS, Illkiw JE, Steffey EP, Pypendop BH, Imai A. Animal dependence of inhaled anaesthetic requirement in cats. *Br J Anaesth* 2004; 92: 275-277.

Benet LZ, Zia-Amirhosseini P. Basic principles of pharmacokinetics. *Toxicologic Pathology* 1995, 23: 115-123.

Bito H, Ikeda K. Renal and hepatic function in surgical patients after low-flow sevoflurane or isoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1996; 82: 173-176.

Blake AD, Bot G, Freeman JC, Reisine T. Differential opioid agonist regulation of the mouse μ opioid receptor. *J Biol Chem* 1997; 272: 782-790.

Blancquaert J-P, Lefebvre RA, Willems JL. Emetic and antiemetic effects of opioids in the dog. *Eur J Pharmacol* 1986, 128: 143-150.

Bouw MR, Xie R, Tunblad K, Hammarlund-Udenaes M. Blood-brain barrier transport and brain distribution of morphine-6-glucuronide in relation to the antinociceptive effect in rats - pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling. *Br J Pharmacol* 2001; 134: 1796-1804.

Bullingham RES, Mcquay HJ, Porter EJ, Allen MC, Moore A. Sublingual buprenorphine used postoperatively: ten-hour plasma drug concentration analyses. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 13: 665-673.

Campagnol C, Teixeira Neto FJ, Giordano T, Ferreira TH, Monteiro ER. Effects of epidural administration of dexmedetomidine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *Am J Vet Res* 2007; 68: 1308-1318.

Chhabra S, Bull J. Methadone. *Am J Hosp Palliat Care* 2008; 25: 146-150.

Codd E, Shank RP, Schupsky JJ, Raffa RB. Serotonin and norepinephrine uptake inhibiting activity of centrally acting analgesics: structural determinants and role in antinociception. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274:1263-1270.

Credie RG, Teixeira Neto FJ, Ferreira TH, Aguiar AJ, Restitutti FC, Corrente JE. Effects of methadone on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2010; 37: 240-249.

Criado AB, Segura IAG. Reduction of isoflurane MAC by fentanyl or remifentanyl in rats. *Vet Anaesth Analg* 2003; 30: 250-256.

Dale O, Hoffer C, Sheffels P, Kharasch ED. Disposition of nasal, intravenous, and oral methadone in healthy volunteers. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2002; 72: 536-545.

Dale O, Sheffels P, Kharasch ED. Bioavailabilities of rectal and oral methadone in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58: 156-162.

de Souza SLM, Dixon CK, Dickinson R, Lieb WR, Franks NP. Contrasting synaptic actions of the inhalational general anesthetics isoflurane and xenon. *Anesthesiology* 2000; 92: 1055-1066.

Delgado-Herrera L, Ostroff RD, Rogers SA. Sevoflurane: approaching the ideal inhalational anesthetic. A pharmacologic, pharmacoeconomic, and clinical review. *CNS Drug Rev* 2001; 7: 48-120.

Dessen MR. Efeitos do citrato de sufentanil, administrados em infusão contínua, na concentração alveolar mínima (CAM) do isofluorano em felinos. [dissertação]. Botucatu: Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"; 2010.

Dobbins S, Brown NO, Shofer FS. Comparison of the effects of buprenorphine, oxymorphone hydrochloride, and ketoprofen for postoperative analgesia after onychectomy or onychectomy and sterilization in cats. *J Am Animal Hosp Assoc* 2002; 38: 507-514.

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

Docquier MA, Lavand`Homme P, Ledermann C, Collet V, Kock M. Can determining the minimum alveolar anesthetic concentration of volatile anesthetic be used as an objective tool to assess antinociception in animals? *Anesth Analg* 2003; 97: 1033-1039.

Doherty TJ, Geiser DR, Rohrbach BW. Effect of acepromazine and butorphanol on halothane minimum alveolar concentration in ponies. *Eq Vet J* 1997; 29: 374-376.

Doherty TJ, Rohrbach BW, Geiser DR. Effect of acepromazine and butorphanol on isoflurane minimum alveolar concentration in goats. *J Vet Pharmacol Therap* 2002; 25: 65-67.

Doi M, Ikeda K. Airway irritation produced by volatile anaesthetics during brief inhalation: comparison of halothane, enflurane, isoflurane and sevoflurane. *Can J Anaesth* 1993; 40: 112-126.

Doi M, Yunoki H, Ikeda K. The minimum alveolar concentration of sevoflurane in cats. *J Anesth* 1988; 2: 113-114.

Drummond JC, Todd MM, Shapiro HM. Minimal alveolar concentrations for halothane, enflurane and isoflurane in the cat. *J. Am. Vet. Med. Assoc* 1983; 182: 1099-1101.

Dyson DH. Pre-operative assessment. In: Hall LW, Taylor PM, editors. *Anesthesia of the cat*. Philadelphia: Baillière Tindall WB Saunders, 1994: 105-110.

Eap CB, Buclin T, Baumann P. Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone - Implications for the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 1153-1193.

Ebert B, Andersen S, Krosgaard-Larsen P. Ketobemidone, methadone and pethidine are non-competitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists in the rat cortex and spinal cord. *Neurosci Lett* 1995a; 187: 165-168.

Ebert TJ, Harkin CP, Muzi M. Cardiovascular responses to sevoflurane: a review. *Anesth Analg* 1995b; 81: S11-S22.

Ebert TJ, Frink EJJr, Kharasch ED. Absence of renal and hepatic dysfunction after 8 hours of 1.25 minimum alveolar concentration sevoflurane anesthesia in volunteers. *Anesthesiology* 1998a; 88:601-610.

Ebert TJ, Messana LD, Uhrich TD, Staacke TS. Absence of renal and hepatic toxicity after four hours of 1.25 minimum alveolar anesthetic concentration sevoflurane anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 1998b; 86: 662-667.

Eger EI. Age, minimum alveolar concentration, and minimum alveolar anesthetic concentration-awake. *Anesth Analg* 2001; 93: 947-953.

Eger EI. Uptake and distribution. In: Miller RD, editor. *Miller's Anesthesia*. 6ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 131-154.

Eger EI, Johnson BH. MAC of I-685 in rats, including a test of the effect of body temperature and anesthetic duration. *Anesth Analg* 1987; 66: 974-976.

Eger EI, Larson CP. Anesthetic solubility in blood and tissues: values and significance. *Br J Anaesth* 1964; 36: 140-149.

Eger EI, Saidman LJ, Brandstater BM. Minimum alveolar anesthetic concentration: A standart of anesthetic potency. *Anesthesiology* 1965; 26: 756-763.

Ferrari A, Coccia CPR, Bertolini A, Sternieri E. Methadone - metabolism, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacol Res* 2004, 50, 551-559.

Ferreira TH, Aguiar AJA, Valverde A, Teixeira Neto FJ, Steagall PVM, Soares JHN. Effects of remifentanil hydrochloride administered via constant rate infusion on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. *Am J Vet Res* 2009; 70: 581-588.

Fishman SM, Wilsey B, Mahajan G, Molina P. Methadone reincarnated: novel clinical applications with related concerns. *Pain Med* 2002; 3: 339-348.

Frink EJ, Ghantous H, Malan TP, Morgan S, Fernando J, Gandolfi AJ, Brown BR. Plasma inorganic fluoride with sevoflurane anesthesia: correlation with indices of hepatic and renal function. *Anesth Analg* 1992; 74: 231-235.

Garrett ER, Derendorf H, Mattha AG. Pharmacokinetics of morphine and its surrogates: VII. High-performance liquid chromatographic analyses and pharmacokinetics of methadone and its derived metabolites in dogs. *J Pharm Sci* 1985; 74: 1203-1214.

Garrido MJ, Trocóniz IA. Methadone: a review of its pharmacokinetic/pharmacodynamic properties. *J Pharmacol Toxicol* 1999; 42: 61-66.

Gaumann DM, Yaksh TL, Tyce GM, Stoddard S. Sympathetic stimulating effects of sufentanil in the cat are mediated centrally. *Neurosci Lett* 1988; 91:30-35.

Gorman AL, Elliott KJ, Inturrisi CE. The d- and l- isomers of methadone bind to the non-competitive site on the N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor in rat forebrain and spinal cord. *Neurosci Lett* 1997; 223: 5-8.

Goto T, Nakata Y, Morita S. The minimum alveolar concentration of xenon in the elderly is sex-dependent. *Anesthesiology* 2002; 97: 1129-1132.

Gourlay GK, Wilson PR, Glynn CJ. Methadone produces prolonged postoperative analgesia. *Brit Med J* 1982; 284: 630-631.

Gourlay GK, Willis RJ, Lamberty J. A double-blind comparison of the efficacy of methadone and morphine in postoperative pain control. *Anesthesiology* 1986; 64: 322-327.

Grandy JL, Hodgson DS, Dunlop CI, Curtis CR, Heath RB. Cardiopulmonary effects of halothane anesthesia in cats. *Am J Vet Res* 1989; 50: 1729-1732.

Grosenbaugh DA, Muir WW. Cardiorespiratory effects of sevoflurane, isoflurane, and halothane anesthesia in horses. *Am J Vet Res* 1998; 59: 101-106.

Hall RI, Murphy MR, Hug CC. The enflurane sparing effect of sufentanil in dogs. *Anesthesiology* 1987a; 67: 518-525.

Hall RI, Szlam F, Hug CC. The enflurane-sparing effect of alfentanil in dogs. *Anesth Analg* 1987b; 66: 1287-1291.

Hall RI, Schwieger IA, Hug CC. The anesthetic efficacy of midazolam in the enflurane-anesthetized dog. *Anesthesiology* 1988; 68: 862-866.

- Haskins SC. Monitoring anesthetized patients. In: Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA, editors. *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 4 edn. Iowa: Blackwell Publishing, 2007: 533-558.
- Hayashi Y, Sumikawa K, Tashiro C, Yamatodane A, Yoshiya I. Arrhythmogenic threshold of epinephrine during sevoflurane, enflurane, and isoflurane anesthesia in dogs. *Anesthesiology* 1988; 68: 145-147.
- Heard DJ, Webb AI, Daniels RT. Effect of acepromazine on the anesthetic requirement of halothane in the dog. *Am J Vet Res* 1986; 47: 2113-2115.
- Hecker BR, Lake CL, Difazio CA, Moscicki JC, Engle JS. The decrease of the minimum alveolar anesthetic concentration produced by sufentanil in rats. *Anesth Analg* 1983; 62: 987-990.
- Henry JA, Ohashi K, Wadsworth J, Turner P. Drug recovery following buccal absorption of propranolol. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 10: 61-65.
- Hikasa Y, Kawanabe H, Takase K, Ogasawara S. Comparisons of sevoflurane, isoflurane, and halothane anesthesia in spontaneously breathing cats. *Vet Surg* 1996a; 25: 234-243.
- Hikasa Y, Okabe C, Takase K, Ogasawara S. Ventricular arrhythmogenic dose of adrenaline during sevoflurane, isoflurane, and halothane anaesthesia either with or without ketamine or thiopentone in cats. *Res Vet Sci* 1996b; 60: 134-137.
- Hikasa Y, Ohe N, Takase K, Ogasawara S. Cardiopulmonary effects of sevoflurane in cats: comparison with isoflurane, halothane, and enflurane. *Res Vet Sci* 1997; 63: 205-210.
- Holtman JR, Wala EL. Characterization of the antinociceptive and pronociceptive effects of methadone in rats. *Anesthesiology* 2007; 106: 563-571.
- Ilkiw JE. Balanced anesthetic techniques in dogs and cats. *Clin Tech Small Anim Prac* 1999; 14: 27-37.
- Ilkiw JE, Pascoe PJ, Fisher LD. Effects of alfentanil on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. *Am J Vet Res* 1997; 58: 1274-1279.
- Ilkiw JE, Pascoe PJ, Tripp LD. Effects of morphine, butorphanol, buprenorphine, and U50488H on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. *Am J Vet Res* 2002; 63: 1198-1202.
- Inagaki Y, Sumikawa K, Yoshiya I. Anesthetic interaction between midazolam and halothane in humans. *Anesth Analg* 1993; 76: 613-617.
- Ingvast-Larsson C, Holgersson A, Bondesson U, Lagerstedt A-S, Olsson K. Clinical pharmacology of methadone in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2010; 37: 48-56.

Ingwersen W, Allen DG, Dyson DH, Pascoe PJ, Grandy MR. Cardiopulmonary effects of a halothane/oxygen combination in healthy cats. *Can J Vet Res* 1988; 52: 386-391.

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

Inturrisi CE, Colburn WA, Kaiko RF. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methadone in patients with chronic pain. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 41: 392-401.

Kanbak M, Karagoz AH, Erdem N, Oc B, Saricaoglu F, Ertas N, Berkkan A, Abbasoglu O, Aypar U. Renal safety and extrahepatic defluorination of sevoflurane in hepatic transplantations. *Transplant Proc* 2007; 39: 1544-1548.

Kazama T, Ikeda K. Comparison of MAC and the rate of rise of alveolar concentration of sevoflurane with halothane and isoflurane in the dog. *Anesthesiology* 1988; 68: 435-437.

Kehlet H, Dahl J. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* 1993; 77: 1048-1056.

Kharasch ED, Frink EJ, Artru A, Michalowski P, Rooke A, Nogami W. Long-duration low-flow sevoflurane and isoflurane effects on postoperative renal and hepatic function. *Anesth Analg* 2001; 93: 1511-1520.

Ko JCH, Abbo LA, Weil AB, Johnson BM, Inoue T, Payton ME. Effect of orally administered tramadol alone or with an intravenously administered opioid on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2008; 232: 1834-1840.

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 acid secretion on the oral bioavailability of methadone in dogs. *J Vet Pharmacol Therap* 2005; 28: 461-466.

Lamont LA, Mathews KA. Opioids, nonsteroidal anti-inflammatories, and analgesic adjuvants. In: Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA, editors. *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 4 edn. Iowa: Blackwell Publishing, 2007: 241-271.

Lamont LA, Greene SA, Grimm KA, Tranquilli WJ. Relationship of bispectral index to minimum alveolar concentration multiples of sevoflurane in cats. *Am J Vet Res* 2004; 6: 93-98.

Lang E, Kapila A, Shlugman MB, Hoke JF, Sebel PS, Glass PSA. Reduction of isoflurane minimum alveolar concentration by remifentanil. *Anesthesiology* 1996; 85: 721-728.

Larson CP, Eger EI, Severinghaus JW. The solubility of halothane in blood and tissue homogenates. *Anesthesiology* 1962; 23: 349-355.

Lascelles BDX, Robertson SA. Use of thermal threshold response to evaluate the antinociceptive effects of butorphanol. *Am J Vet Res* 2004; 65: 1085-1089.

Laster MJ, Liu J, Eger EI, Taheri S. Electrical stimulation as a substitute for tail clamp in the determination of minimum alveolar concentration. *Anesth Analg* 1993; 76: 1310-1312.

Lebars D, Gozariu M, Cadden SW. Animal models of nociception. *Pharmacol. Rev* 2001; 53: 597-652.

Lee DD, Papich MG, Hardie EM. Comparison of pharmacokinetics of fentanyl after intravenous and transdermal administration in cats. *Am J Vet Res* 2000; 61: 672-677.

Lerche P, Muir WW, Grubb TL. Mask induction of anaesthesia with isoflurane or sevoflurane in premedicated cats. *J. Small Anim. Pract* 2002; 43: 12-15.

Linardi RL, Stokes AM, Barker SA, Short C, Hosgood G, Natalini CC. Pharmacokinetics of the injectable formulation of methadone hydrochloride administered orally in horses. *J Vet Pharmacol Therap* 2009; 32: 492-497.

Ling GSF, Umans JG, Inturrisi CE. Methadone: Radioimmunoassay and pharmacokinetics in the rat. *J Pharmacol Exp Therap* 1981; 217: 147-151.

Lötsch J. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic modeling of opioids. *J Pain Symptom Manage* 2005; 29: S90-S103.

Lugo RA, Satterfield KL, Kern SE. Pharmacokinetics of methadone. *J Pain & Palliat Care Pharmacother* 2005; 19: 13-24.

Machado CEG, Dyson DH, Grant Maxie M. Effects of oxymorphone and hydromorphone on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2006; 33: 70-77.

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: 317-328.

Mama KR, Mich PM, Raske T, Golden AE, Becker W, Leonard C, Stanley SD. Plasma concentration and selected behavioural effects following intravenous and oral transmucosal buprenorphine in dogs. In: *Proceedings of the AVA meeting; 2008 Oct 14-16th; Barcelona, Espanha; 1992. p.65.*

Martinez MN. Article II: Volume, clearance, and half-life. *J Am Vet Med Assoc* 1998; 213: 1122-1127.

Matthews NS, Miller SM, Hartsfield SM, Slater MR. Comparison of recoveries from halothane vs isoflurane anesthesia in horses. *J Am Vet Med Assoc* 1992; 201: 559-563.

Mckiernan BC, Johnson LR. Clinical pulmonary function testing in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1992; 22:1087-1099.

Merkel G, Eger EI. Comparative study of halothane and halopropane anesthesia. *Anesthesiology* 1963; 24: 346-357.

Michelsen LG, Salmenpera M, Hug CC, Szlam F, Vandermeer D. Anesthetic potency of remifentanil in dogs. *Anesthesiology* 1996; 84: 865-872.

Mitsuhata H, Saitoh J, Shimizu R, Takeuchi H, Hasome N, Horiguchi Y. Sevoflurane and isoflurane protect against bronchospasm in dogs. *Anesthesiology* 1994; 81: 1230-1234.

Mollenhoff A, Nolte I, Kramer S. Anti-nociceptive efficacy of carprofen, levomethadone and buprenorphine for pain relief in cats following major orthopaedic surgery. *J Vet Med A* 2005; 52: 186–198.

Monteiro ER, Picoli FM, Queiroz MGO, Campagnol D, Quitzan JG. Efeitos sedativos e cardiorrespiratórios da administração da metadona, isoladamente ou em associação à acepromazina ou xilazina, em gatos. *Br J Vet Res Anim Sci* 2008; 45: 289-297.

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.

Monteiro ER, Teixeira Neto FJ, Campagnol D, Alvaides RK, Garofalo NA, Matsubara LM. Effects of remifentanil on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *Am J Vet Res* 2010; 71: 150-156.

Muir WW. Considerations for general anesthesia. In: Tranquili WJ, Thurmon JC, Grimm KA. *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 4ed. Iowa: Blackwell Publishing, 2007: p.7-30.

Muir WW, Hubbell JAE, Bednarski RM, Skarda RT. Patient evaluation and preparation. In: Muir WW, Hubbell JAE, Bednarski RM, Skarda RT, editors. *Handbook of Veterinary Anesthesia*. 4edn. St. Louis: Mosby Elsevier, 2007: 11-22.

Nath RP, Upton RA, Everhart ET, Cheung P, Shwonek P, Jones RT, Mendelson JE. Buprenorphine pharmacokinetics: relative bioavailability of sublingual tablets and liquid formulations. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 619-623.

Paronis CA, Holtzman SG. Development of tolerance to the analgesic activity of mu agonists after continuous infusion of morphine, meperidine or fentanyl in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 262: 1–9.

Parton K, Balmer TV, Boyle J, Whittmem T, Machon R. The pharmacokinetics and effects of intravenously administered carprofen and salicylate on gastrointestinal mucosa and selected biochemical measurements in healthy cats. *J Vet Pharmacol Ther* 2000; 23: 73-79.

Pascoe PJ. Opioid analgesics. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2000; 30: 757-772.

Pascoe PJ, Steffey EP, Black WD, Claxton JM, Jacobs JR, Woliner MJ. Evaluation of the effects of alfentanil on the minimum alveolar concentration of halothane in horses. *Am J Vet Res* 1993; 54: 1327-1332.

Pascoe PJ, Ilkiw JE, Fisher LD. Cardiovascular effects of equipotent isoflurane and alfentanil/isoflurane minimum alveolar concentration multiple in cats. *Am J Vet Res* 1997; 58: 1267-1273.

Petersen-Felix S, Zbiden AM, Fisher M, Thonsom DA, Anaes FRC. Isoflurane minimum alveolar concentration decreases during anesthesia and surgery. *Anesthesiology* 1993; 79: 959-965.

Posner LP, Pavuk AA, Rokshar JL, Carter JE, Levine JF. Effects of opioids and anesthetic drugs on body temperature in cats. *Vet Anaesth Analg* 2010; 37: 35-43.

Pypendop BH, Ilkiw JE. Hemodynamic effects of sevoflurane in cats. *Am J Vet Res* 2004; 65: 20-25.

Pypendop BH, Brosnan RJ, Siao KT, Stanley SD. Pharmacokinetics of remifentanil in conscious cats and cats anesthetized with isoflurane. *Am J Vet Res* 2008; 69: 531-536.

Quasha AL, Eger EI, Tinker JH. Determinations and Applications of MAC. *Anesthesiology*. 1980; 53: 315-334.

Robertson SA. Managing pain in feline patients. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2008; 38: 1267-1290.

Robertson SA, Taylor PM. Pain management in cats – past, present and future. Part 2. Treatment of pain – clinical pharmacology. *J Fel Med Surg* 2004; 6: 321-333.

Robertson SA, Taylor PM, Sear JW. Systemic uptake of buprenorphine by cats after oral mucosal administration. *Vet Rec* 2003a; 31: 675-678.

Robertson SA, Taylor PM, Lascelles BD, Dixon MJ. Changes in thermal threshold response in eight cats after administration of buprenorphine, butorphanol and morphine. *Vet. Rec* 2003b; 153: 462-465.

Robertson SA, Lascelles BDX, Taylor PM, Sear JW. PK-PD modeling of buprenorphine in cats: intravenous and oral transmucosal administration. *J Vet Pharmacol Ther* 2005a; 28: 453-460.

Robertson SA, Taylor PM, Sear JW, Keuhnel G. Relationship between plasma and analgesia after intravenous fentanyl and disposition after other routes of administration in cats. *J Vet Pharmacol Ther* 2005b; 28: 87-93.

Rohrer Bley C, 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.

Saidman LJ, Eger EI. Effect of nitrous oxide and narcotic premedication on the alveolar concentration of halothane required for anesthesia. *Anesthesiology* 1964; 25: 302-306.

Satas S, Haaland K, Thoresen M, Steen PA. MAC for halothane and isoflurane during normothermia and hypothermia in the newborn piglets. *Acta Anesthesiol Scand* 1996; 40: 452-456.

Sechzer PH, Harry MD, Linde W, Dripps RD. Uptake of halothane by the human body. *Anesthesiology* 1962; 23: 161-162.

Souza AP, Guerrero PNH, Nishimori CT, Paula DP, Santos PSP, Rezende ML, Nunes N. Cardiopulmonary and acidebase effects of desflurane and sevoflurane in spontaneously breathing cats. *J Fel Med Surg* 7, 95-100, 2005.

Spink RR, Malvin RL, Cohen BJ. Determination of half-life and blood volume in cats. *Am J Vet Res* 1966;27:1041-1043.

Stanski DR, Shafer SL. Measuring depth of anesthesia. In: Miller R.D, editor. *Miller's Anesthesia*. 6ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 1227-1264.

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

Steagall PVM, Taylor PM, Brondani JT, Luna SPL, Dixon MJ. Antinociceptive effects of tramadol and acepromazine in cats. *J Fel Med Surg* 2008; 10: 24-31.

Steagall PVM, Mantovani FB, Taylor PM, Dixon MJ, Luna SPL. Dose-related antinociceptive effects of intravenous buprenorphine in cats. *Vet J* 2009; 182: 203-209.

Steffey EP Inhalation anesthetics. In: Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ, editors. *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia*. 3edn. Philadelphia: Williams and Wilkins, 1996: 297-329.

Steffey EP, Eger EI. The effect of seven vasopressors on halothane MAC in dogs. *Br J Anaesth* 1975; 47: 435-438.

Steffey EP, Howland D. Isoflurane potency in the dog and cat. *Am J Vet Res* 1977; 38: 1833-1836.

Steffey EP, Mama KR. Inhalation Anesthetics. In: Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA, editors. *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 4edn. Iowa: Blackwell Publishing, 2007: 355-394.

Steffey EP, Eisele JH, Baggot JD, Woliner MJ, Jarvis KA, Elliot AR. Influence of inhaled anesthetics on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of morphine. *Anesth Analg* 1993; 77: 346-351.

Steffey EP, Baggot D, Eisele JH, Willits N, Woliner MJ, Jarvis KA, Elliot AR, Tagawa M. Morphine-isoflurane interaction in dogs, swine and rhesus monkeys. *J Vet Pharmacol Ther* 1994; 17: 202-210.

Steffey EP, Eisele JH, Baggot D. Interactions of morphine and isoflurane in horses. *Am J Vet Res* 2003; 64: 166-175.

Steffey EP, Mama KR, Galey FD, Puschner, Woliner MJ. Effects of sevoflurane dose and mode of ventilation on cardiopulmonary function and blood biochemical variables in horses. *Am J Vet Res* 2005; 66: 606-614.

Strum DP, Eger EI. Partition coefficients for sevoflurane in human blood, saline, and olive oil. *Anesth Analg* 1987; 66: 654-656.

Sumikawa K, Ishizaka N, Suzaki M. Arrhythmogenic plasma levels of epinephrine during halothane, enflurane, and pentobarbital anesthesia in the dog. *Anesthesiology* 1983; 58: 322-325.

Tanifuji Y, Eger EI. Effects of arterial hypotension on anesthetic requirement in dogs. *Br J Anaesth* 1976; 48: 947-952.

Taylor PM, Robertson SA. Pain management in cats – past, present and future. Part 1. The cat is unique. *J Fel Med Surg* 2004; 6: 313-320.

Taylor PM, Robertson SA, Dixon MJ, Ruprah M, Sear JW, Lascelles BDX, Waters C, Bloomfield M. Morphine, pethidine and buprenorphine disposition in the cat. *J Vet Pharmacol Ther* 2001; 24: 391-398.

Thomasy SM, Pypendop BH, Ilkiw JE, Stanley SD. Pharmacokinetics of lidocaine and its active metabolite, monoethylglycinexylidide, after intravenous administration of lidocaine to awake and isoflurane-anesthetized cats. *Am J Vet Res* 2005; 66: 1162-1166.

Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ. Preanesthetics and anesthetic adjuncts. In: Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ, editors. *Lumb & Jones' Veterinary Anaesthesia*. 3edn. Baltimore: Williams and Wilkins 1996: 183–209.

Tilley LP, Smith Jr. FWK. Electrocardiography. In: Tilley LP, Smith Jr. FWK, Oyama MA, Sleeper MM, editors. Manual of canine and feline cardiology. 4edn. Missouri: Saunders Elsevier, 2008: 49-77.

Toutain PL, Bousquet- Mélou A. Bioavailability and its assessment. J Vet Pharmacol Ther 2004a; 27: 455-466.

Toutain PL, Bousquet- Mélou A. Volume of distribution. J Vet Pharmacol Ther 2004b; 27: 455-466.

Toutain PL, Bousquet- Mélou A. Plasma Clearance. J Vet Pharmacol Ther 2004c; 27: 415-425.

Toutain PL, Bousquet- Mélou A. Plasma terminal half-life. J Vet Pharmacol Ther 2004d; 27: 427-439.

Upton RN, Guy L, Elke C. The cerebral pharmacokinetics of meperidine and alfentanil in conscious sheep. Anesthesiology 1997; 86: 1317-1325.

Valverde A, Doherty TJ, Hernadez J, Davies W. Effect of lidocaine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. Vet. Anaesth. Analg 2004; 31: 264-271.

Vaupel DB, Jasinsk DR. I- α -acetylmethadol, I- α -acetyl-N-normethadol and I- α -acetyl-N, N-dinormethadol: Comparisons with morphine and methadone in suppression of the opioid withdrawal syndrome in the dog. J Pharmacol Exp Ther 1997; 283: 833-842.

Vitez TS, White PF, Eger EI. Effects of hypothermia on halothane MAC and isoflurane MAC in the rat. Anesthesiology 1974; 41: 80-81.

Wadhwa A, Durrani J, Sengupta P, Doufas AG, Sessler DI. Women have the same desflurane minimum alveolar concentration as men. Anesthesiology 2003; 99: 1062-1065.

Wagner JG. Noncompartmental and system analysis. In: Wagner JG, editor. Pharmacokinetics for the Pharmaceutical Scientist. Pennsylvania: Technomic Publishing Company, 1993: 83-102.

Wallenstein MC, Wang SC. Mechanism of morphine-induced mydriasis in the cat. Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol 1979; 236: 292-296.

Wallin RF, Regan BM, Napoli MD, Stern IJ. Sevoflurane: a new inhalational anesthetic agent. Anesth Analg 1975; 54: 758-765.

Waterman AE, Livingston A. Effects of age and sex on ketamine anesthesia in the rat. Br. J. Anaesth 1978; 50: 885-889.

Wegner K, Robertson SA, Kollias-Baker C, Sams RA, Muir WW. Pharmacokinetic and pharmacodynamics evaluation of intravenous hydromorphone in cats. *J Vet Pharmacol Ther* 2004; 27: 329-336.

Weingberg DS, Inturrisi CE, Reidenberg B, Moulin DE, Nip TJ, Wallenstein S, Houde RW, Foley KM. Sublingual absorption of selected opioids analgesics. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44: 335-342.

Wolff K, Hay AW, Raistrick D. Steady-state pharmacokinetics of methadone in opioid addicts. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 44: 189-94.

Wright BD. Clinical pain management techniques for cats. *Clin Tech Small Anim Pract* 2002; 17: 151-157.

Xiao Y, Smith RD, Caruso FS, Kellar KJ. Blockade of rat $\alpha 3\beta 4$ nicotinic receptor function by methadone, its metabolites, and structural analogs. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 299: 366-371.

Yackey M, Ilkiw JE, Pascoe PJ, Tripp LD. Effects of transdermally administered fentanyl on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. *Vet Anaesth Analg* 2004; 31: 183-189.

Yamakura T, Harris A. Effects of gaseous anesthetics nitrous oxide and xenon on ligand-gated ion channels. *Anesthesiology* 2000; 93: 1095-1101.

Yoburn BC, Barbara B, Duttaroy A. Opioid receptor regulation in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 265: 314-317.

APÊNDICES

Apêndice I - Capítulo I

Apêndice I.I - Valores individuais de concentração plasmática de metadona determinados em oito gatos conscientes antes (basal) e após administração de 0,3 mg/kg de metadona pela via intravenosa

Momentos	Animais							
	Marlena	Nned	Chester	Dianne	Moonie	The Edge	Humphrey	Bullet
Basal	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
2 min	122,0	27,8	18,6	25,9	98,0	60,8	133,0	23,4
5 min	98,0	25,4	25,6	74,1	61,3	58,0	107,0	214,0
10 min	282,0	103,0	109,0	10,0	65,9	66,0	110,0	157,0
20 min	96,8	70,6	114,0	60,6	82,1	71,2	84,2	137,0
30 min	68,7	59,6	105,0	69,8	72,2	74,9	84,0	130,0
1 h	68,3	47,2	99,1	82,7	82,2	70,8	85,9	134,0
2 h	76,7	50,0	86,1	63,9	63,7	59,7	76,8	99,5
4 h	46,7	34,9	57,7	45,9	54,0	46,2	76,3	84,9
6 h	38,2	39,8	50,9	36,3	44,2	35,7	51,3	49,3
12 h	24,9	23,3	35,8	24,3	30,2	23,8	30,3	33,5
24 h	20,0	13,0	24,2	15,5	18,4	14,3	15,6	23,3

Apêndice I.II - Valores individuais de concentração plasmática de metadona determinados em oito gatos conscientes antes (basal) e após administração de 0,6 mg/kg de metadona pela via transmucosa oral

Momentos	Animais							
	Marlena	Nned	Chester	Dianne	Moonie	The Edge	Humphrey	Bullet
Basal	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
2 min	14,7	5,8	2,8	5,5	6,5	69,3	2,1	6,5
5 min	38,4	10,2	49,3	16,2	3,4	25,0	11,9	31,0
10 min	46,6	35,7	70,2	46,2	24,3	32,8	10,2	30,5
20 min	35,0	34,1	43,6	94,1	34,0	26,1	6,8	25,7
30 min	33,7	46,8	60,6	190,0	49,8	23,6	10,9	53,5
1 h	52,8	53,6	78,9	200,0	79,3	27,0	55,6	76,0
2 h	50,9	79,1	101,0	165,0	68,7	24,8	71,9	88,0
4 h	37,0	103,0	115,0	126,0	63,9	20,1	78,5	73,6
6 h	26,3	87,6	82,9	94,0	54,4	17,5	63,7	84,4
12 h	16,0	57,0	58,3	59,3	34,2	13,5	55,1	53,7
24 h	13,0	30,9	30,8	30,8	23,3	6,8	26,8	41,1

Apêndice I.III - Valores individuais de hematócrito (%) determinados em oito gatos conscientes antes (basal) e após administração de 0,3 mg/kg de metadona pela via intravenosa (IV) e 0,6 mg/kg pela via transmucosa oral (TMO)

Animais	Hematócrito (%)							
	IV				TMO			
	Basal	1 h	6 h	24 h	Basal	1 h	6 h	24 h
Marlena	34	34	34	34	27	27	27	26
Nned	36	34	30	30	37	33	33	31
Chester	37	31	31	35	32	32	30	28
Dianne	41	39	34	33	37	37	32	33
Moonie	36	32	28	35	28	32	32	32
The Edge	33	30	33	30	38	33	41	31
Humphrey	37	28	30	32	38	28	29	30
Bullet	29	28	25	27	31	30	29	26

Apêndice I.IV - Valores individuais de proteínas totais (g/dL) determinados em oito gatos conscientes antes (basal) e após administração de 0,3 mg/kg de metadona pela via intravenosa (IV) e 0,6 mg/kg pela via transmucosa oral (TMO)

Animais	Proteínas Totais (g/dL)							
	IV				TMO			
	Basal	1 h	6 h	24 h	Basal	1 h	6 h	24 h
Marlena	6,6	6,5	6,6	6,6	5,6	5,8	6,0	6,0
Nned	6,2	6,0	6,0	6,2	6,6	6,4	6,4	6,4
Chester	7,3	6,5	6,6	7,2	7,1	6,9	7,0	7,0
Dianne	6,2	5,8	5,5	5,4	6,3	6,1	6,3	6,2
Moonie	5,6	5,4	5,6	6,0	6,1	6,0	6,0	6,0
The Edge	7,0	6,6	6,8	6,4	6,8	6,4	6,9	6,5
Humphrey	6,0	5,4	5,8	5,8	5,0	4,8	5,0	5,2

Bullet	7,1	6,9	6,8	6,9	6,6	6,5	6,4	6,6
---------------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Apêndice I.V - Valores individuais de temperatura retal (°C) registrados em oito gatos conscientes antes (basal) e após administração de 0,3 mg/kg de metadona pela via intravenosa (IV) e 0,6 mg/kg pela via transmucosa oral (TMO)

Animais	Temperatura (°C)					
	IV			TMO		
	Basal	1 h	6 h	Basal	1 h	6 h
Marlena	39,4	39,1	38,7	39,5	38,4	39,5
Nned	38,8	38,5	38,7	37,4	36,8	38,7
Chester	38,6	39,2	38,9	38,2	38,9	38,9
Dianne	39,5	38,9	38,7	38,2	38,5	38
Moonie	37,8	39,0	38,0	37,8	37	37,9
The Edge	39,0	38,4	38,1	38,8	39,2	38,2
Humphrey	38,6	38,9	38,6	38,6	39,6	38,5
Bullet	38,7	38,9	39,2	38,8	39,4	38,5

Apêndice I.VI - Incidência (gatos), início (momento pós-metadona) e duração das alterações observadas após a administração de 0,3 mg/kg de metadona pela via intravenosa (IV) e 0,6 mg/kg pela via transmucosa oral (TMO) em gatos conscientes

Alteração	Via	Incidência	Início	Duração
Protrusão de 3° pálpebra	IV	3	2 a 20 min	40 min a 4 h
	TMO	1	10 min	50 min
Euforia	IV	6	20 a 2 h	1 a 5 h
	TMO	7	1 a 2 h	3 a 10 h
Midríase	IV	8	2 min	8 a 12 h
	TMO	8	2 min	8 a 12 h
Aumento salivação	IV	0	N/A	N/A
	TMO	7	1 a 20 min	2 a 60 min
Lamber lábios	IV	5	1 a 2 min	1 a 10 min
	TMO	1	1 min	10 min

Apêndice I.VII - Valores individuais de frequência cardíaca (batimentos/minuto) registrados em oito gatos conscientes antes (basal) e após administração de 0,3 mg/kg de metadona pela via intravenosa (IV) e 0,6 mg/kg pela via transmucosa oral (TMO)

Animais/Momentos	Basal	Tratamento IV								
		10 min	30 min	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h
Marlena	240	184	140	184	164	240	220	208	200	216
Nned	172	160	160	184	194	164	172	208	200	196
Chester	192	200	228	240	264	208	220	200	240	232
Dianne	200	132	120	132	200	160	176	164	200	174
Moonie	200	164	176	136	240	200	200	180	220	240
The Edge	216	148	188	216	244	240	232	240	252	200
Humphrey	180	140	160	160	244	184	172	200	200	200
Bullet	246	216	224	220	216	212	208	220	224	228
Tratamento TMO										
Marlena	216	212	206	216	256	232	248	212	252	199
Nned	196	176	156	172	252	256	220	188	228	172
Chester	180	184	208	252	244	260	208	212	248	220
Dianne	196	208	212	184	200	212	192	200	196	188

Moonie	188	180	160	160	192	172	200	160	220	200
The Edge	240	184	232	248	240	272	268	272	240	200
Humphrey	212	120	240	136	136	160	172	132	200	204
Bullet	240	236	220	240	220	220	192	216	240	212

Apêndice I.VIII - Valores individuais de frequência respiratória (movimentos/minuto) registrados em oito gatos conscientes antes (basal) e após administração de 0,3 mg/kg de metadona pela via intravenosa (IV) e 0,6 mg/kg pela via transmucosa oral (TMO)

Animais/Momentos	Basal	Tratamento IV								
		10 min	30 min	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h
Marlena	100	108	84	76	74	72	72	72	64	60
Nned	48	28	24	40	44	36	40	72	52	40
Chester	48	40	40	44	40	48	52	52	36	40
Dianne	72	48	84	36	40	36	36	44	40	48
Moonie	44	24	24	48	44	48	28	40	40	40
The Edge	24	20	20	24	24	28	28	40	36	44
Humphrey	60	28	40	44	48	52	40	40	52	60
Bullet	40	24	24	24	32	28	40	40	36	36
		Tratamento TMO								
Marlena	88	72	72	80	88	64	56	60	68	50
Nned	48	32	20	24	40	44	36	40	40	48
Chester	52	32	36	40	36	48	44	56	52	36
Dianne	36	36	28	24	32	40	40	36	36	40

Moonie	64	48	28	72	48	44	40	44	64	56
The Edge	68	88	92	52	52	56	64	56	40	60
Humphrey	36	36	36	28	24	28	40	32	36	44
Bullet	52	76	48	40	40	32	40	40	40	40

Apêndice I.IX - Valores individuais de escores de sedação, utilizando a escala descritiva simples (EDS), determinados em oito gatos conscientes antes (basal) e após administração de 0,3 mg/kg de metadona pela via intravenosa (IV) e 0,6 mg/kg pela via transmucosa oral (TMO)

Animais/Momentos	Basal	Tratamento IV										
		10 min	30 min	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h		
Marlena	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Nned	1	2	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1
Chester	1	2	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1
Dianne	1	2	2	0	0	0	0	1	1	1	1	1
Moonie	1	3	1	2	0	0	0	2	1	1	1	1
The Edge	1	2	2	2	0	0	0	1	1	1	1	1
Humphrey	1	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Bullet	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1
Tratamento TMO												
Marlena	1	2	2	1	0	0	0	1	1	1	1	1
Nned	2	3	3	3	0	0	0	0	0	0	1	1
Chester	1	2	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1
Dianne	1	2	2	1	0	0	0	1	1	1	1	1
Moonie	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1

Apêndice I.XI - Valores individuais (kg/cm²) da avaliação antinociceptiva utilizando a braçadeira C em oito gatos conscientes antes (basal) e após administração de 0,3 mg/kg de metadona pela via intravenosa (IV) e 0,6 mg/kg pela via transmucosa oral (TMO)

Animais/Momentos	Basal	Tratamento IV								
		10 min	30 min	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h
Marlena	0	7,6	7,6	4,2	3,0	1,5	2,2	0	0	0
Nned	0	8,0	8,0	8,0	2,1	1,6	2,0	0	0,4	0,4
Chester	0	1,7	3,2	1,2	2,1	1,5	0	0	0	0
Dianne	0	6,9	6,9	4,7	2,8	1,4	1,0	1,0	0	0
Moonie	0	1,9	2,4	4,7	5,5	0	0	0,1	0	0
The Edge	0	2,1	1,9	1,7	1,2	0	0,1	0	0	0
Humphrey	0	4,6	0,7	2,4	0	0,2	0	0,1	0	0
Bullet	0	0	0	0,2	0	0	0	0	0	0
Tratamento TMO										
Marlena	0	1,1	0,5	1,6	1,6	0,5	0,2	0	0	0
Nned	0	4,0	7,7	3,4	1,6	0	0	0	0	0
Chester	0	4,8	0,3	0	0,3	0	0	0	0	0
Dianne	0	1,7	0,4	2,0	2,5	0,7	0,8	0	0	0
Moonie	0	1,4	0,4	0,5	0	6,8	0	0	0	0
The Edge	0	1,4	2,9	0,5	1,1	1,8	1,0	0	0,2	0
Humphrey	0	7,8	4,9	3,2	2,4	4,2	2,8	1,7	0	0,1
Bullet	0	1,5	0,8	0	0	0	0	0	0	0

Apêndice I.XII - Valores individuais (kg/cm^2) da avaliação antinociceptiva utilizando o algômetro em oito gatos conscientes antes (basal) e após administração de 0,3 mg/kg de metadona pela via intravenosa (IV) e 0,6 mg/kg pela via transmucosa oral (TMO)

Animais/Momentos	Basal	Tratamento IV										
		10 min	30 min	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h		
Marlena	0	3,1	3,1	3	0,4	0,7	0	0	0	0	0	0
Nned	0	3,0	3,0	3,0	1,9	1,0	1,4	0,1	0,4	0,2		
Chester	0	2,1	2,1	2,1	2,1	0,4	0	0	0,1	0		
Dianne	0	2,3	2,3	2,3	1,8	2,3	2,3	0,7	0,2	0		
Moonie	0	3,0	3,0	3,0	1,8	0,7	0	1,1	0	0		
The Edge	0	1,2	1,2	1,2	1,2	0	0	0	0	0		
Humphrey	0	3,0	0,5	1,9	0,5	0	0,2	0,9	0	0		
Bullet	0	2,1	1,1	0	0,2	0	0	0	0	0		
Tratamento TMO												
Marlena	0	0	0	0	0,7	0	0	0	0	0	0	0
Nned	0	1,6	1,6	1,6	1,6	1,1	1,6	0	0	0	0	0
Chester	0	2,1	1,3	1,1	0,1	0	0	0	0	0	0	0
Dianne	0	1,9	1,9	1,9	1,9	0,9	0,5	0	0,1	0	0	0
Moonie	0	0,7	1,2	0	0,1	0,2	0	0	0	0	0	0
The Edge	0	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2	1,4	0,4	0,2	0	0	0
Humphrey	0	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1	0	0	0	0
Bullet	0	1,5	0,5	0,8	0	0,2	1,0	0,4	0	0	0	0

Apêndice I.XIII - Valores individuais basais (kg/cm^2) determinados na avaliação antinociceptiva utilizando o algômetro e a braçadeira C em oito gatos conscientes antes da administração de metadona pela via intravenosa (IV) e transmucosa oral (TMO)

Animais	Braçadeira C		Algômetro	
	IV	TMO	IV	TMO
Marlena	3,3	2,5	1,9	3,3
Nned	2,4	2,3	2,6	3,4
Chester	3,4	3,9	2,9	2,9
Dianne	4,8	4,1	2,7	3,1
Moonie	3,1	4,9	2,0	2,0
The Edge	2,6	3,0	3,8	2,8
Humphrey	2,6	2,7	2,0	2,9
Bullet	3,0	3,2	3,0	2,0

Apêndice II - Capítulo II

Apêndice II.I - Valores individuais da concentração alveolar mínima (CAM) de sevofluorano (%) determinadas em oito gatos antes (momento basal) e após a administração de 0,3 mg/kg de metadona pela via intravenosa (momentos M1, M2, M3 e M4)

Animais	Momentos				
	Basal	M1	M2	M3	M4
Marlena	3,48	2,50	2,91	3,19	3,43
Moonie	3,23	2,32	2,95	3,26	3,26
Nned	2,99	2,48	2,57	2,81	2,94
The Edge	3,14	2,34	2,68	2,87	3,02
Chester	3,29	2,59	2,87	3,09	3,12
Humphrey	3,02	2,25	2,50	2,76	3,23
Bullet	3,19	2,41	2,75	2,89	2,78
Dianne	3,09	2,28	2,51	2,77	2,96

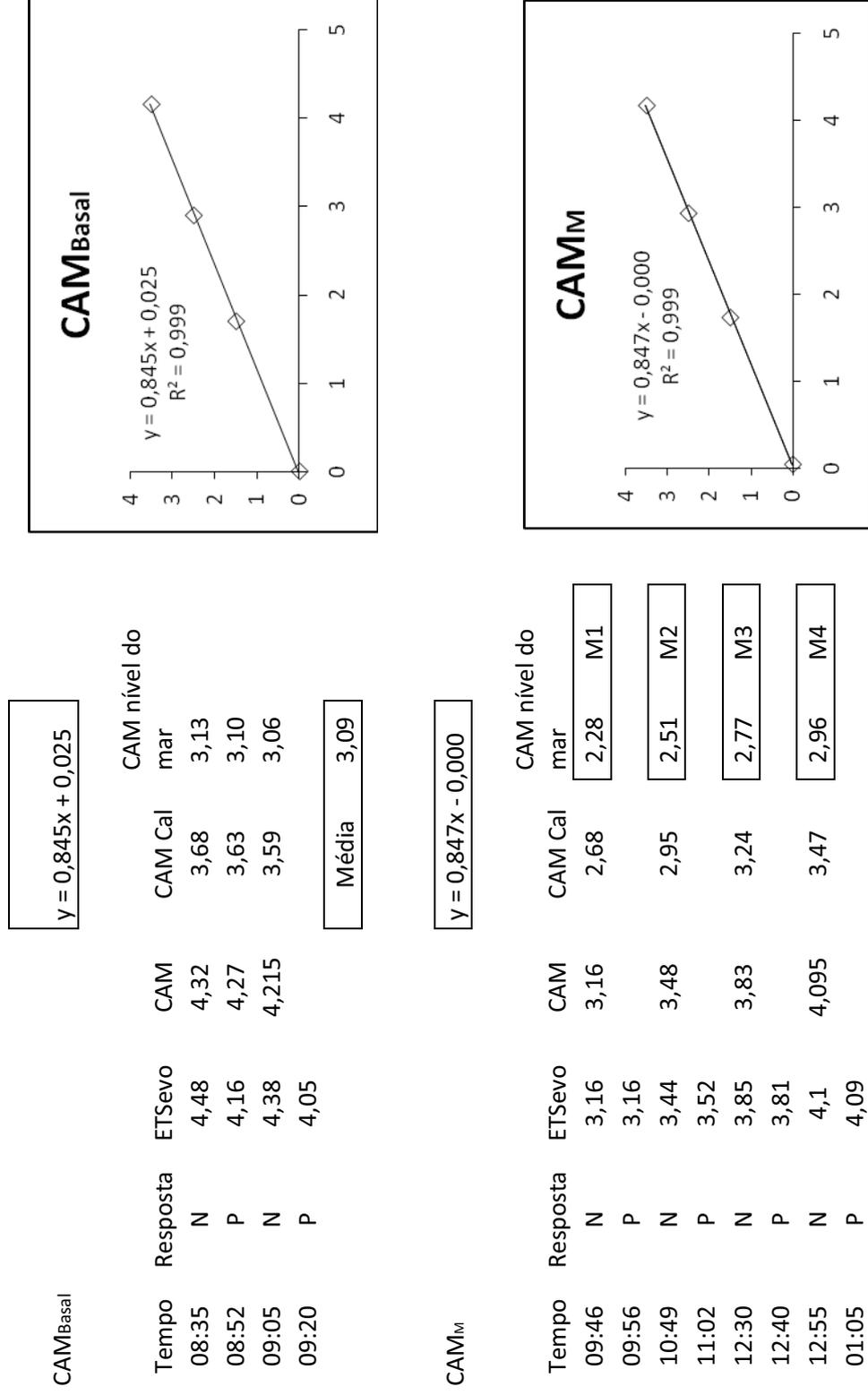
Apêndice II.II - Valores individuais da porcentagem de redução da concentração alveolar mínima (CAM) de sevofluorano (%) determinadas em oito gatos após a administração de 0,3 mg/kg de metadona pela via intravenosa (M1, M2, M3 e M4) em relação ao momento basal

Animais	Momentos			
	M1	M2	M3	M4
Marlena	28,1	16,4	8,4	1,5
Moonie	28,4	8,9	-0,7	-0,8
Nned	17,0	14,0	6,1	1,6
The Edge	25,5	14,7	8,5	4,0
Chester	21,4	12,6	6,1	5,2
Humphrey	25,6	17,2	8,8	-6,8
Bullet	24,4	13,8	9,2	12,7
Dianne	26,2	18,8	10,6	4,4

Apêndice II.III - Valores individuais do tempo (minutos) necessário para completar a determinação da concentração alveolar mínima (CAM) de sevoflurano em oito gatos antes (basal) e após a administração de 0,3 mg/kg de metadona pela via intravenosa (M1, M2, M3 e M4)

Animais	Momentos				
	Basal	M1	M2	M3	M4
Marlena	88	38	84	113	128
Moonie	77	27	80	108	131
Nned	87	32	77	149	181
The Edge	123	15	66	97	133
Chester	56	30	88	125	159
Humphrey	55	36	57	118	153
Bullet	51	15	73	85	161
Dianne	45	15	80	180	204

Apêndice II.IV - Demonstração (Dianne) das correções (de acordo com a curva de calibração e para o nível do mar) dos valores de concentração alveolar mínima (CAM) de sevoflurano (%) realizadas antes (momento basal) e após a administração de 0,3 mg/kg de metadona pela via intravenosa (momentos M1, M2, M3 e M4)



Apêndice II.VI - Valores individuais de hematócrito (%) e proteínas totais (g/dL) registrados antes e após a administração de metadona (0,3 mg/kg) pela via intravenosa em oito gatos durante a anestesia com sevoflurano (basal e 1 hora) e depois da recuperação anestésica (6 e 24 horas)

Animais	Hematócrito (%)				Proteínas Totais (g/dL)			
	Basal	1 h	6 h	24 h	Basal	1 h	6 h	24 h
Marlena	28	28	26	36	5,8	5,6	5,8	6,9
Nned	25	29	29	35	4,9	4,9	5,0	6,5
Chester	28	26	35	35	5,7	5,3	6,0	6,0
Dianne	22	31	32	35	5,5	5,7	6,2	6,7
Moonie	31	29	30	40	6,4	6,0	6,5	7,7
The Edge	28	32	29	39	4,9	5,0	4,9	6,8
Humphrey	28	27	27	28	6,2	5,9	6,0	6,7
Bullet	25	25	35	34	5,2	5,1	5,2	6,0

Apêndice II.VII - Valores individuais, média e erro padrão da média dos parâmetros hemogasométricos obtidos em oito gatos durante determinação da concentração alveolar mínima de sevoflurano no momento basal

Animais	Parâmetros			
	pH	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	HCO ₃ ⁻ (mmol/L)
Marlena	7,46	424,0	24,9	17,7
Nned	7,42	468,2	29,9	19,2
Chester	7,42	443,7	26,8	17,3
Dianne	7,45	538,6	25,0	17,0
Moonie	7,38	476,3	27,2	16,2
The Edge	7,38	492,7	31,4	18,3
Humphrey	7,46	468,7	24,3	17,4
Bullet	7,38	414,6	32,9	19,1

Média	7,42	465,9	27,8	17,8
Desvio padrão	0,04	39,6	3,2	1,0

pH (potencial hidrogeniônico), PaO₂ (pressão parcial de oxigênio no sangue arterial), PaCO₂ (pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial), HCO₃⁻ (concentração de bicarbonato)

Apêndice II.VIII - Valores individuais de frequência cardíaca (batimentos/minuto) registrados antes (Basal) e após a administração de 0,3 mg/kg de metadona pela via intravenosa (M1, M2, M3 e M4) em oito gatos anestesiados com sevofluorano

Animais	Momentos				
	Basal	M1	M2	M3	M4
Marlena	165	210	216	212	230
Moonie	170	213	214	193	184
Nned	180	194	187	190	182
The Edge	145	219	240	208	186
Chester	158	214	218	188	174
Humphrey	142	168	240	153	186
Bullet	187	147	198	191	162
Dianne	169	209	201	163	159

Apêndice II.IX - Valores individuais de frequência respiratória (movimentos/minuto) registrados antes (Basal) e após a administração de 0,3 mg/kg de metadona pela via intravenosa (M1, M2, M3 e M4) em oito gatos anestesiados com sevofluorano

Animais	Momentos				
	Basal	M1	M2	M3	M4
Marlena	20	35	17	15	22
Moonie	17	30	25	20	20
Nned	16	11	12	17	10
The Edge	21	27	32	25	22
Chester	16	51	50	9	9
Humphrey	14	22	33	27	24
Bullet	23	14	29	19	17
Dianne	27	54	50	37	10

Apêndice II.X - Valores individuais de pressões arteriais sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD) em mmHg registrados antes (Basal) e após a administração de 0,3 mg/kg de metadona pela via intravenosa (M1, M2, M3 e M4) em oito gatos anestesiados com sevofluorano

Animais / Momentos	PAS (mmHg)				
	Basal	M1	M2	M3	M4
Marlena	84	107	119	107	121
Moonie	78	121	114	95	108
Nned	86	92	88	81	86
The Edge	78	107	107	102	88
Chester	77	138	138	120	109
Humphrey	71	87	107	80	81
Bullet	108	78	155	133	97
Dianne	76	109	112	89	76
Animais / Momentos	PAM (mmHg)				
	Basal	M1	M2	M3	M4
Marlena	75	97	105	95	109
Moonie	70	114	104	83	97
Nned	78	81	76	71	73
The Edge	67	97	96	88	75
Chester	68	125	126	104	92
Humphrey	64	80	100	70	71
Bullet	99	68	141	120	86
Dianne	67	100	101	75	64
Animais / Momentos	PAD (mmHg)				
	Basal	M1	M2	M3	M4
Marlena	68	88	94	84	97
Moonie	62	106	96	74	87
Nned	71	72	68	62	65
The Edge	60	91	87	79	66

Chester	60	114	114	92	80
Humphrey	57	72	91	62	63
Bullet	90	61	126	106	75
Dianne	62	92	92	66	56

Apêndice II.XI - Valores individuais de pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração (ETCO₂) em mmHg registrados antes (Basal) e após a administração de 0,3 mg/kg de metadona pela via intravenosa (M1, M2, M3 e M4) em oito gatos anestesiados com sevofluorano

Animais	Momentos				
	Basal	M1	M2	M3	M4
Marlena	26	27	39	25	33
Moonie	27	25	25	27	27
Nned	27	27	27	27	27
The Edge	27	31	29	30	28
Chester	26	33	34	28	28
Humphrey	27	29	26	28	26
Bullet	29	25	30	30	27
Dianne	27	25	27	28	27

Apêndice II.XII - Valores individuais de saturação de oxigênio na hemoglobina (SpO₂ - %) registrados antes (Basal) e após a administração de 0,3 mg/kg de metadona pela via intravenosa (M1, M2, M3 e M4) em oito gatos anestesiados com sevofluorano

Animais	Momentos				
	Basal	M1	M2	M3	M4
Marlena	99	100	99	99	99
Moonie	99	99	100	100	100
Nned	99	99	99	99	99
The Edge	98	99	99	99	99
Chester	99	99	99	99	99
Humphrey	98	99	99	99	99
Bullet	100	100	99	99	99
Dianne	99	99	98	99	100

Apêndice II.XIII - Valores individuais de temperatura esofágica (°C) registrados antes (Basal) e após a administração de 0,3 mg/kg de metadona pela via intravenosa (M1, M2, M3 e M4) em oito gatos anestesiados com sevoflurano

Animais	Momentos				
	Basal	M1	M2	M3	M4
Marlena	37,5	38,3	38,2	38,2	38,3
Moonie	36,7	37,7	38,3	38,4	38,4
Nned	37,9	38,4	38,1	38,4	38,5
The Edge	38,0	38,7	38,5	38,7	38,4
Chester	36,8	38,1	38,4	38,3	38,5
Humphrey	36,6	37,7	37,9	38,1	38,2
Bullet	38,0	38,4	38,4	38,6	38,2
Dianne	38,1	38,5	38,5	38,5	38,6

Apêndice II.XIV - Valores individuais dos tempos (em minutos) de preparação dos animais, de indução anestésica e total de anestesia com sevoflurano registrados em oito gatos

Animais	Momentos		
	Preparação	Indução	Total Anestesia
Marlena	101	8	416
Moonie	43	7	346
Nned	41	8	384
The Edge	39	7	378
Chester	53	7	340
Humphrey	56	8	356
Bullet	51	6	367
Dianne	43	5	403

Apêndice II.XV - Valores individuais dos tempos (em minutos) de recuperação (extubação, levantar-se/deambulação com ataxia e completa recuperação) registrados em oito gatos após anestesia com sevofluorano

Animais	Momentos		
	Extubação	Deambulação com ataxia	Completa recuperação
Marlena	3	4	17
Moonie	3	4	31
Nned	7	4	23
The Edge	2	2	23
Chester	5	2	15
Humphrey	3	9	35
Bullet	2	5	15
Dianne	5	5	25

Apêndice III - Capítulo III

Apêndice III.I - Valores individuais dos parâmetros farmacocinéticos determinados após a administração de 0,6 mg/kg de metadona pela via transmucosa oral em oito gatos conscientes

Parâmetros	Animais							
	Bullet	Chester	Dianne	Humphrey	Marlena	Moonie	Nned	The Edge
AUC_{0→t} (ng.h/mL)	1432,0	1521,4	1830,1	1224,8	529,9	981,4	1440,3	345,4
AUC_{0→∞} (ng.h/mL)	2573,6	2034,8	2343,4	1783,1	963,3	1412,9	1955,3	458,4
AUMC_{0→t} (ng.h²/mL)	14664,6	14017,6	14786,6	12226,7	4728,3	9223,5	13820,0	3089,7
Cl (mL/min/kg)	7,1	6,5	5,4	8,5	19,2	10,3	6,8	29,5
MRT (h)	10,2	9,2	8,1	10,0	8,7	9,4	9,6	9,0
V_{ss} (L/kg)	4,4	3,6	2,6	5,1	9,8	5,8	3,9	15,8
K_{el}(λ) (h)	0,04	0,06	0,06	0,05	0,03	0,06	0,06	0,06
t_{1/2λ} (h)	19,3	11,6	11,6	14,4	23,1	12,8	11,6	11,6
C_{MAX} (ng/mL)	88,0	115,0	200,0	78,5	52,8	79,3	103,0	69,3
T_{MAX} (min)	120	240	60	240	60	60	240	2
F	60,6	72,4	125,2	60,8	32,0	54,0	110,7	23,3

Apêndice III.II - Valores individuais dos parâmetros farmacocinéticos determinados após a administração de 0,3 mg/kg de metadona pela via intravenosa em oito gatos conscientes

Parâmetros	Animais							
	Bullet	Chester	Dianne	Humphrey	Marlena	Moonie	Nned	The Edge
$AUC_{0 \rightarrow t}$ (ng.h/mL)	1158,7	1059,7	742,9	970,0	834,5	897,4	660,2	728,3
$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (ng.h/mL)	1713,5	1635,9	1065,8	1230,0	1310,7	1204,1	876,9	966,7
$AUMC_{0 \rightarrow t}$ (ng.h ² /mL)	9268,4	9393,3	6381,0	7676,9	7163,9	7877,1	5739,6	6106,4
Cl (mL/min/kg)	4,3	4,7	6,7	5,2	6,0	5,6	7,6	6,9
MRT (h)	8,0	8,9	8,6	7,9	8,6	8,8	8,7	8,4
V_{ss} (L/kg)	2,1	2,5	3,5	2,5	3,1	2,9	4,0	3,5
$K_{el}(\lambda)$ (h)	0,04	0,04	0,05	0,06	0,04	0,06	0,06	0,06
$t_{1/2\lambda}$ (h)	16,5	16,5	14,4	11,6	16,5	11,6	11,6	11,6
C_{MAX} (ng/mL)	214,0	114,0	82,7	133,0	282,0	98,0	103,0	75,0
T_{MAX} (min)	5	20	60	2	13	2	10	30

Apêndice III.III - Valores individuais dos parâmetros farmacocinéticos determinados após a administração de 0,3 mg/kg de metadona pela via intravenosa em oito gatos anestesiados com sevoflurano

Parâmetros	Animais							
	Bullet	Chester	Dianne	Humphrey	Marlena	Moonie	Nned	The Edge
$AUC_{0 \rightarrow t}$ (ng.h/mL)	1552,9	1593,8	1116,9	1105,5	1179,5	1256,8	877,6	974,7
$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (ng.h/mL)	2708,5	3527,2	1797,8	1575,9	4737,9	2486,8	1605,4	1624,7
$AUMC_{0 \rightarrow t}$ (ng.h ² /mL)	15354,4	15609,3	10781,3	10667,5	12811,5	12795,5	9484,7	9405,2
Cl (mL/min/kg)	3,2	3,1	4,3	4,6	4,3	4,0	5,6	5,0
MRT (h)	9,9	9,8	9,7	9,7	10,9	10,2	10,8	9,7
V_{ss} (L/kg)	1,9	1,8	2,5	2,7	2,8	2,4	3,7	2,9
$K_{el}(\lambda)$ (h)	0,04	0,02	0,04	0,05	0,01	0,03	0,04	0,04
$t_{1/2\lambda}$ (h)	19,3	28,9	16,5	12,8	57,8	23,1	19,3	16,5
C_{MAX} (ng/mL)	231,0	240,0	190,0	134,0	207,0	178,0	98,1	131,0
T_{MAX} (min)	2	10	2	2	2	2	2	2