

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS  
UNESP - CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**EFEITOS CARDIORRESPIRATÓRIOS E PERFIL  
ANALGÉSICO DA METADONA, PELA VIA  
INTRAMUSCULAR E INTRAVENOSA, EM CADELAS  
SUBMETIDAS À OVARIOSSALPINGOHISTERECTOMIA**

**Daniele Amaro Pereira**

**Orientador: Prof. Dr. José Antônio Marques**

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp – Câmpus de Jaboticabal, como parte das exigências para a obtenção do título de Doutor em Cirurgia Veterinária – Área de Concentração em Cirurgia Veterinária.

**JABOTICABAL – SÃO PAULO – BRASIL**

**2010**

## **DADOS CURRICULARES DO AUTOR**

**DANIELE AMARO PEREIRA** – Nascimento - 10 de abril de 1978, na cidade do noroeste paulista denominada Fernandópolis, São Paulo, Brasil. Filiação - Valdir Pereira e Gileuza Amaro Pereira.

(1997 – 2001) Curso de Graduação pela Universidade de Marília (UNIMAR), Câmpus de Marília, SP, Brasil.

(2001 – 2004) Trabalho autônomo

(2004 – 2007) Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Veterinária na Área de Anestesiologia de Pequenos Animais da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Câmpus de Jaboticabal, SP, Brasil. Orientador: Prof. Dr. José Antônio Marques. Título da Dissertação: Uso da morfina, xilazina e meloxicam no controle da dor pós-operatória em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia.

(2007 – 2010) Ingressou no Curso de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Veterinária na Área de Anestesiologia de Pequenos Animais da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Câmpus de Jaboticabal, SP, Brasil. Orientador: Prof. Dr. José Antônio Marques. Título da Tese: Efeitos cardiorrespiratórios e perfil analgésico da metadona, pela via intramuscular e intravenosa, em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia.

***“A alegria está na luta, na tentativa, no sofrimento envolvido e não na vitória propriamente dita”***

*(Mahatma Gandhi)*

À Deus

***“Pai, obrigado porque tenho diante de mim um sonho realizado, concluo mais uma etapa na minha vida com a palma da vitória nas mãos, termino o caminho traçado passo-a-passo na minha imaginação e começo o da realidade, o da concretude, e da execução. A batalha tem início, batalha por um lugar, por um canto, batalha por um novo amanhecer. Não posso olhar para trás, não posso parar, não posso retroceder. Tenho de avançar e conquistar o meu espaço, a ele tenho direito porque o persegui. Agradeço-lhe PAI, pela força que me impulsionou a chegar até aqui”***

Dedico

Aos meus pais e a toda minha família

*“A vocês, que me deram a vida e me ensinaram a vivê-la com dignidade, não bastaria um obrigado. A vocês, que iluminaram os caminhos obscuros com afeto e dedicação para que eu pudesse trilhá-los sem medo e cheia de esperanças, não bastaria um muito obrigado. A vocês, que se doaram inteiros e renunciaram aos seus sonhos, para que, muitas vezes, eu pudésse realizar os meus. Pela longa espera e compreensão durante minhas longas viagens, não bastaria um muitíssimo obrigado. A vocês, pais por natureza, por opção e amor, não bastaria dizer, que não tenho palavras para agradecer tudo isso. Mas é o que me acontece agora, quando procurei arduamente uma forma verbal de exprimir uma emoção ímpar. Uma emoção que jamais seria traduzida por palavras. Amo vocês!*

***“Minha família é o lugar onde não preciso ter medo de revelar quem realmente sou, pois ali sei que me amam de verdade”***

*(Autor Desconhecido)*

*Dedico*

*Ao mestre e amigo Prof. Dr. José Antônio Marques*

***“Pela orientação prestada, pelo seu incentivo, disponibilidade e apoio que sempre demonstrou. Aqui lhe exprimo a minha gratidão. Obrigada por me lembrar que cada dia oferece a possibilidade de novas conquistas.”***

"Agradecer é mais que ter bons modos, é ter boa espiritualidade."

(Alfred Painter )

Ofereço

***“Quem caminha sozinho pode até chegar mais rápido, mais aquele que vai acompanhado sempre vai mais longe!!!!***

***(Autor Desconhecido)***

A todos os colegas do Serviço de Anestesiologia e Cirurgia de Pequenos Animais da FCAV – Unesp – Jaboticabal, em especial a Priscila Costa dos Santos Batista, Paula Araceli Borges, Vivian Fernanda Barbosa, Juliana Vitti Moro, Emilio de Almeida Belmonte, Camila Paes Burguer, dedico meu respeito e amizade.

## **Agradecimentos**

### **AGRADEÇO**

Primeiramente à Deus por ter me concedido saúde e força para a realização deste trabalho;

Ao meu orientador Prof. Dr. José Antônio Marques, pela amizade, paciência e orientação durante todo este tempo;

Ao Prof. Dr. Gilson Hélio Toniollo, Antônio Carlos Alessi, Newton Nunes e à Profa. Dra. Márcia Rita Fernandes pelas importantes e essenciais contribuições a este trabalho;

À Coordenadoria de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de estudo;

Ao curso de Pós-Graduação da FCAV/UNESP/Jaboticabal pela oportunidade concedida;

Aos funcionários do Hospital Veterinário "Governador Laudo Natel" e da Seção de Pós-graduação da FCAV/Unesp/Jaboticabal;

A Associação Protetora dos Animais e ao Prof. Jeffrey Frederico Lui pela cessão dos animais;

Aos meus amigos e amigas de Jaboticabal: Priscila Andréa Costa dos Santos Batista, Emílio de Almeida Belmonte, Paula Araceli Borges, Patrícia Cristina Ferro Lopes, Juliana Vitti Moro, Camila Paes Burger e Vivian Fernanda Barbosa;

À Dra Priscila Viau Furtado e ao Prof. Dr. Cláudio Alvarenga de Oliveira pelo apoio e pelas dosagens de cortisol plasmático;

À Renata Lemos Nagib Jorge, do Laboratório de Pesquisa do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária;

Aos cães, que me ajudaram a realizar este trabalho.

## SUMÁRIO

|                                                                                                | Página    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| LISTA DE TABELAS .....                                                                         | xii       |
| LISTA DE FIGURAS .....                                                                         | xvi       |
| LISTA DE ABREVIATURAS.....                                                                     | xx        |
| RESUMO .....                                                                                   | xxii      |
| SUMMARY .....                                                                                  | xxiii     |
| <b>1. INTRODUÇÃO .....</b>                                                                     | <b>1</b>  |
| <b>2. REVISÃO DE LITERATURA .....</b>                                                          | <b>4</b>  |
| 2.1. Dor .....                                                                                 | 4         |
| 2.2. Levomepromazina.....                                                                      | 7         |
| 2.3. Opioides.....                                                                             | 8         |
| 2.3.1. Metadona .....                                                                          | 10        |
| 2.4. Propofol.....                                                                             | 12        |
| 2.5. Isoflurano .....                                                                          | 14        |
| <b>3. OBJETIVOS .....</b>                                                                      | <b>18</b> |
| <b>4. MATERIAL E MÉTODOS .....</b>                                                             | <b>19</b> |
| 4.1. Animais .....                                                                             | 19        |
| 4.2. Protocolo Experimental .....                                                              | 19        |
| 4.2.1. Instrumentação dos animais e procedimento anestésico.....                               | 19        |
| 4.2.2. Administração dos fármacos analgésicos .....                                            | 21        |
| 4.2.3. Procedimento Cirúrgico .....                                                            | 21        |
| 4.2.4. Parâmetros Analisados .....                                                             | 21        |
| 4.2.4.1. Eletrocardiografia (ECG) .....                                                        | 21        |
| 4.2.4.2. Pressões Arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) .....              | 22        |
| 4.2.4.3. Saturação da Oxihemoglobina (SpO <sub>2</sub> ) .....                                 | 22        |
| 4.2.4.4. Frequência Respiratória (f) .....                                                     | 22        |
| 4.2.4.5. Pressão Parcial de Dióxido de Carbono no Final da Expiração (EtCO <sub>2</sub> )...22 |           |
| 4.2.4.6. Temperatura Esofágica (TE) .....                                                      | 22        |

|                                                                                            |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.2.4.7. Cortisol Sérico.....                                                              | 23        |
| 4.2.4.8. Índice Biespectral (BIS) .....                                                    | 23        |
| 4.2.5. Momentos .....                                                                      | 24        |
| 4.2.6. Avaliação da Analgesia .....                                                        | 25        |
| <b>5. ANÁLISE ESTATÍSTICA .....</b>                                                        | <b>27</b> |
| <b>6. RESULTADOS .....</b>                                                                 | <b>28</b> |
| 6.1. Frequencia cardíaca (FC) .....                                                        | 29        |
| 6.2. Eletrocardiografia (ECG) .....                                                        | 30        |
| 6.2.1. Duração da onda P (Pms).....                                                        | 30        |
| 6.2.2. Amplitude da onda P (PmV).....                                                      | 31        |
| 6.2.3. Intervalo entre as ondas P e R (PR) .....                                           | 32        |
| 6.2.4. Duração do Complexo QRS (QRS).....                                                  | 33        |
| 6.2.5. Amplitude da Onda R (RmV).....                                                      | 34        |
| 6.2.6. Intervalo entre as Ondas Q e T (QT).....                                            | 35        |
| 6.2.7. Intervalo entre as Duas Ondas R (RR) .....                                          | 36        |
| 6.3. Pressões Arteriais .....                                                              | 37        |
| 6.3.1. Pressão Arterial Sistólica (PAS).....                                               | 37        |
| 6.3.2. Pressão Arterial Diastólica (PAD) .....                                             | 38        |
| 6.3.3. Pressão Arterial Média (PAM).....                                                   | 39        |
| 6.4. Saturação da Oxihemoglobina (SpO <sub>2</sub> ) .....                                 | 40        |
| 6.5. Frequência Respiratória (f) .....                                                     | 41        |
| 6.6. Pressão Parcial de Dióxido de Carbono no Final da Expiração (EtCO <sub>2</sub> )..... | 42        |
| 6.7. Temperatura Esofágica (TE) .....                                                      | 43        |
| 6.8. Índice Biespectral.....                                                               | 44        |
| 6.8.1. Índice Biespectral Máximo (BIS máximo) .....                                        | 44        |
| 6.8.2. Índice Biespectral Médio (BIS médio) .....                                          | 45        |
| 6.8.3. Índice Biespectral Mínimo (BIS mínimo) .....                                        | 46        |
| 6.9. Cortisol Sérico.....                                                                  | 47        |
| 6.9.1. Regressão linear dos níveis de cortisol .....                                       | 49        |
| 6.9.1.1. Regressão linear do cortisol em função dos momentos.....                          | 49        |
| 6.9.1.2. Regressão linear do cortisol em função momentos (GIM) .....                       | 50        |
| 6.9.1.3. Regressão linear do cortisol em função momentos (GIV) .....                       | 51        |

|                                                                                    |            |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 7. Tempos de Extubação (Te) e Cirúrgico (TC) .....                                 | 52         |
| 8. Período e Qualidade de Recuperação .....                                        | 53         |
| 9. Avaliação Comportamental .....                                                  | 54         |
| 9.1. Avaliação da dor pela escala descritiva .....                                 | 54         |
| 9.2. Avaliação individual dos escores .....                                        | 55         |
| 9.2.1. Estado alerta do animal.....                                                | 55         |
| 9.2.2. Postura animal .....                                                        | 55         |
| 9.2.3. Alimentação .....                                                           | 55         |
| 9.2.4. Funções fisiológicas.....                                                   | 55         |
| 9.2.5. Temperatura corporal.....                                                   | 55         |
| 9.2.6. Salivação.....                                                              | 56         |
| 9.2.7. Aparência do animal.....                                                    | 56         |
| 9.2.8. Resposta à manipulação da ferida.....                                       | 56         |
| <b>10. DISCUSSÃO .....</b>                                                         | <b>57</b>  |
| <b>11. CONCLUSÕES .....</b>                                                        | <b>70</b>  |
| <b>12. REFERÊNCIAS .....</b>                                                       | <b>71</b>  |
| <b>Apêndice I: Protocolo Comitê Ética e Bem Estar Animal .....</b>                 | <b>102</b> |
| <b>Apêndice II: Modelo do Termo de Responsabilidade utilizado na Pesquisa.....</b> | <b>103</b> |

## LISTA DE TABELAS

| Tabela                                                                                                                                                                                                                                               | Página |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| <b>Tabela 1.</b> Escala dos escores para determinação do comportamento dos animais .....                                                                                                                                                             | 26     |
| <b>Tabela 2.</b> Valores médios ( $\bar{x}$ ) e desvios padrão ( $s$ ) de FC (batimentos/minuto), em cadelas ( $n=16$ ), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH..... | 29     |
| <b>Tabela 3.</b> Valores médios ( $\bar{x}$ ) e desvios padrão ( $s$ ) de Pms (mseg), em cadelas ( $n=16$ ), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH .....            | 30     |
| <b>Tabela 4.</b> Valores médios ( $\bar{x}$ ) e desvios padrão ( $s$ ) de PmV (mV), em cadelas ( $n=16$ ), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH.....               | 31     |
| <b>Tabela 5.</b> Valores médios ( $\bar{x}$ ) e desvios padrão ( $s$ ) de PR (mseg), em cadelas ( $n=16$ ), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH.....              | 32     |
| <b>Tabela 6.</b> Valores médios ( $\bar{x}$ ) e desvios padrão ( $s$ ) de QRS (mseg), em cadelas ( $n=16$ ), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH.....             | 33     |
| <b>Tabela 7.</b> Valores médios ( $\bar{x}$ ) e desvios padrão ( $s$ ) de RmV (mV), em cadelas ( $n=16$ ), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH.....               | 34     |

|                                                                                                                                                                                                                                                     |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 8.</b> Valores médios ( $\bar{x}$ ) e desvios padrão ( $s$ ) de QT (mseg), em cadelas ( $n=16$ ), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH.....             | 35 |
| <b>Tabela 9.</b> Valores médios ( $\bar{x}$ ) e desvios padrão ( $s$ ) de RR (mseg), em cadelas ( $n=16$ ), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH.....             | 36 |
| <b>Tabela 10.</b> Valores médios ( $\bar{x}$ ) e desvios padrão ( $s$ ) de PAS (mmHg), em cadelas ( $n=16$ ), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH.....           | 37 |
| <b>Tabela 11.</b> Valores médios ( $\bar{x}$ ) e desvios padrão ( $s$ ) de PAD (mmHg), em cadelas ( $n=16$ ), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH.....           | 38 |
| <b>Tabela 12.</b> Valores médios ( $\bar{x}$ ) e desvios padrão ( $s$ ) de PAM (mmHg), em cadelas ( $n=16$ ), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH.....           | 39 |
| <b>Tabela 13.</b> Valores médios ( $\bar{x}$ ) e desvios padrão ( $s$ ) da $SpO_2$ (%), em cadelas ( $n=16$ ), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH.....          | 40 |
| <b>Tabela 14.</b> Valores médios ( $\bar{x}$ ) e desvios padrão ( $s$ ) da $f$ (movimentos/min), em cadelas ( $n=16$ ), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH..... | 41 |
| <b>Tabela 15.</b> Valores médios ( $\bar{x}$ ) e desvios padrão ( $s$ ) de $EtCO_2$ (mmHg), em cadelas ( $n=16$ ), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH .....     | 42 |

|                                                                                                                                                                                                                                                          |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 16.</b> Valores médios ( $\bar{x}$ ) e desvios padrão ( $s$ ) de TE ( $^{\circ}\text{C}$ ), em cadelas ( $n=16$ ), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH..... | 43 |
| <b>Tabela 17.</b> Valores médios ( $\bar{x}$ ) e desvios padrão ( $s$ ) de BIS máximo, em cadelas ( $n=16$ ), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH.....                | 44 |
| <b>Tabela 18.</b> Valores médios ( $\bar{x}$ ) e desvios padrão ( $s$ ) de BIS médio, em cadelas ( $n=16$ ), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH.....                 | 45 |
| <b>Tabela 19.</b> Valores médios ( $\bar{x}$ ) e desvios padrão ( $s$ ) de BIS mínimo, em cadelas ( $n=16$ ), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH.....                | 46 |
| <b>Tabela 20.</b> Valores médios ( $\bar{x}$ ) e desvios padrão ( $s$ ) de cortisol ( $\mu\text{g/dl}$ ), em cadelas ( $n=16$ ), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV), durante e após OSH .....            | 47 |
| <b>Tabela 21.</b> Variação dos valores médios de cortisol ( $\mu\text{g/dl}$ ) entre grupos .....                                                                                                                                                        | 47 |
| <b>Tabela 22.</b> Valores médios dos tempos de extubação (minutos) e cirúrgico (TC), apresentados por cadelas ( $n=16$ ) tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV), após OSH .....                              | 52 |
| <b>Tabela 23.</b> Período e Qualidade de recuperação (%), em cadelas ( $n=16$ ) tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV), após OSH .....                                                                       | 53 |

**Tabela 24.** Valores médios ( $\bar{x}$ ), variância e valores  $p$ , durante o período de recuperação (minutos), em cadelas ( $n=16$ ), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV), após OSH .....53

**Tabela 25.** Valores da mediana dos escores obtidos com o emprego da escala descritiva nos diferentes tratamentos durante os tempos de avaliação .....54

## LISTA DE FIGURAS

| <b>Figura</b>                                                                                                                                                                                                    | <b>Página</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| <b>Figura 1.</b> Diagrama esquemático representativo do protocolo experimental.....                                                                                                                              | 24            |
| <b>Figura 2.</b> Representação dos valores médios de FC (bpm), em cadelas (n=16), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH .....   | 29            |
| <b>Figura 3.</b> Representação dos valores médios de Pms (mseg), em cadelas (n=16), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH ..... | 30            |
| <b>Figura 4.</b> Representação dos valores médios de Pmv (mV), em cadelas (n=16), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH .....   | 31            |
| <b>Figura 5.</b> Representação dos valores médios de PR (mseg), em cadelas (n=16), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH .....  | 32            |
| <b>Figura 6.</b> Representação dos valores médios de QRS (mseg), em cadelas (n=16), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH ..... | 33            |
| <b>Figura 7.</b> Representação dos valores médios de RmV (mV), em cadelas (n=16), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH .....   | 34            |

- Figura 8.** Representação dos valores médios de QT (mseg), em cadelas (n=16), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH .....35
- Figura 9.** Representação dos valores médios de RR (mseg), em cadelas (n=16), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH .....36
- Figura 10.** Representação dos valores médios de PAS (mmHg), em cadelas (n=16), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH.....37
- Figura 11.** Representação dos valores médios de PAD (mmHg), em cadelas (n=16), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH.....38
- Figura 12.** Representação dos valores médios de PAM (mmHg), em cadelas (n=16), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH.....39
- Figura 13.** Representação dos valores médios da SpO<sub>2</sub> (%), em cadelas (n=16), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH .....40
- Figura 14.** Representação dos valores médios de  $f$  (movimentos/minuto), em cadelas (n=16), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH.....41
- Figura 15.** Representação dos valores médios de EtCO<sub>2</sub> (mmHg), em cadelas (n=16), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH.....42

- Figura 16.** Representação dos valores médios de TE (°C), em cadelas (n=16), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH .....43
- Figura 17.** Representação dos valores médios de BIS máximo, em cadelas (n=16), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH .....44
- Figura 18.** Representação dos valores de BIS médio, em cadelas (n=16), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH .....45
- Figura 19.** Representação dos valores médios de BIS mínimo, em cadelas (n=16), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH .....46
- Figura 20.** Representação dos valores médios de cortisol sérico (µg/dl), em cadelas (n=16), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante e após OSH .....48
- Figura 21.** Estimativa da regressão linear dos valores de cortisol em função dos momentos, independentemente do grupo, em cadelas (n=16), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante e após OSH .....49
- Figura 22.** Estimativa da regressão linear dos valores de cortisol em função dos momentos (GIM), em cadelas (n=16), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante e após OSH .....50

**Figura 23.** Estimativa da regressão linear dos valores de cortisol em função dos momentos (GIV), em cadelas (n=16), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIM) em diferentes momentos, durante e após OSH .....51

**Figura 24.** Representação dos valores médios de Te (minutos), em cadelas (n=16), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, após OSH .....52

**Figura 25.** Representação dos valores medianos dos escores em cadelas (n=16), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV), após OSH .....54

## LISTA DE ABREVIATURAS

**ACTH** – hormônio adrenocorticotrófico

**ADH** – hormônio antidiurético

**APAS** – associação protetora dos animais

**BIS** - Índice Biespectral

**BIS máx.** – BIS máximo

**BIS méd.** – BIS médio

**BIS mín.** – BIS mínimo

**bpm** – batimentos/minuto

**CAM** – concentração alveolar mínima

**DC** – débito cardíaco

**DE<sub>50</sub>** – dose efetiva 50%

**ECG** – eletrocardiograma

**EEG** – eletroencefalograma

**EtCO<sub>2</sub>** – pressão parcial de dióxido carbono final da expiração

**f** – frequência respiratória

**FC** – frequência cardíaca

**GABA** – ácido gamaaminobutírico

**GIM** – grupo intramuscular

**GIV** – grupo intravenoso

**IM** – intramuscular

**IV** – intravenosa

**MPA** – medicação pré-anestésica

**mseg** – milissegundos

**mV** – milivolts

**NMDA** – n-metil-D-aspartato

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

**PAD** – pressão arterial diastólica

**PAM** – pressão arterial média

**PAS** – pressão arterial sistólica

**Pms** – duração da onda P

**PmV** – amplitude da onda P

**PR** – intervalo entre as ondas P e R

**QT** – intervalo entre as ondas Q e T

**QRS** – duração do complexo QRS

**RmV** – amplitude onda R

**RR** – intervalo entre as ondas R

**SNC** – sistema nervoso central

**SpO<sub>2</sub>** – saturação de oxihemoglobina

**TC** – tempo cirúrgico

**Te** – tempo extubação

**TE** – temperatura esofágica

## **EFEITOS CARDIORRESPIRATÓRIOS E PERFIL ANALGÉSICO DA METADONA, PELA VIA INTRAMUSCULAR E INTRAVENOSA, EM CADELAS SUBMETIDAS À OVARIOSSALPINGOHISTERECTOMIA**

**RESUMO** – A metadona é um opioide pouco utilizado na prática veterinária, sendo que existem ainda, questionamentos quanto ao seu uso. Dessa maneira, objetivou-se comparar o emprego da metadona, administrada por via intramuscular e intravenosa e seus efeitos sobre os parâmetros cardiorrespiratórios e profundidade anestésica em cadelas submetidas à ovariossalpingohisterectomia. Utilizaram-se 16 cadelas ( $10 \pm 3$  kg), pré-medicadas com levomepromazina (0,5 mg/kg, IM). Transcorridos 20 minutos, a indução anestésica foi realizada com propofol (5 mg/kg, IV) e a manutenção com isoflurano. Após 10 minutos, os animais receberam metadona pelas vias IM (GIM) e IV (GIV), na dose de 0,3 mg/kg, diluídos em solução fisiológica (volume total=1ml/5kg). As mensurações das variáveis frequências cardíaca (FC) e respiratória ( $f$ ), pressões arteriais (PAS, PAD e PAM), eletrocardiografia (ECG), temperatura esofágica (TE), pressão parcial de dióxido de carbono no final da expiração ( $EtCO_2$ ), saturação da oxihemoglobina ( $SpO_2$ ) e índice biespectral (BIS) iniciaram-se antes da administração do opioide (M0), 20 minutos após M0 (M1) e a cada 10 minutos (M2 a M5). As mensurações do cortisol foram obtidas em M0 (antes do opioide), M2, M5 (30, 60 minutos após a metadona), M6, M7 e M8 (1, 3 e 6 horas após OSH). A análise estatística utilizada foi a de Perfil, testes t, de Tuckey, e Kruskal-Wallis (5%). Foram observados tempos de extubação e recuperação maiores no GIV. Com relação à  $f$ , FC, PAM, TE,  $EtCO_2$ ,  $SpO_2$  e BIS não foram observadas diferenças significativas entre grupos e momentos. Não foi observada diferença entre grupos para os níveis de cortisol. Entre momentos, no GIM, as concentrações de cortisol em M0 foram menores do que em M7. Para a escala descritiva (escores) não foram observadas diferenças entre grupos e momentos.

**Palavras-chave:** ovariossalpingohisterectomia, anestesia, analgesia, metadona, cadelas.

## **Cardiorespiratory effects and analgesic profile of methadone, by intramuscular and intravenous injection, in female dogs submitted to ovariohysterectomy**

**SUMMARY** - Methadone is an opioid little used in veterinary practice, and there are still questions about its use. Thus, the aim of this study was to compare the effects of intramuscular (IMG) and intravenous (IVG) administration of methadone on cardiopulmonary parameters, bispectral index and analgesic requirements in female dogs submitted to ovariohysterectomy. Sixteen female dogs were used ( $10 \pm 3$  kg), premedicated with levomepromazine (0,5 mg/kg, IM). After 20 minutes, propofol (5 mg/kg) was used for induction and the anesthesia was maintained with isoflurane. After 10 minutes, methadone at 0.3 mg/kg was administered intravenously in IVG and intramuscularly in IMG, diluted in physiological saline (total volume of 1ml/5kg). The initial measurement of heart (HR) and respiratory rates (RR), arterial pressures (SAP, DAP and MAP), electrocardiogram (ECG), body temperature (BT), concentration of end-tidal carbon dioxide ( $P_{\text{E}}\text{CO}_2$ ), peripheral oxygen saturation ( $\text{SpO}_2$ ) and bispectral index (BIS) was performed immediately before the administration of opioid (M0), after 20 minutes (M1) and then at 10-minute intervals (M2, M3, M4 and M5). Serum cortisol concentrations ( $S_c$ ) were measured at M0, M2, M5 (30 and 60 minutes after opioid, and 1(M6), 3 (M7) and 6 (M8) hours after the end of surgery. The statistical analysis used was profile and tests "t", Tuckey and Kruskal-Wallis (5%). Times of extubation and recovery were higher in IVG. HR, RR, APM, BT,  $P_{\text{E}}\text{CO}_2$ ,  $\text{SpO}_2$  and BIS did not differ significantly among times or between groups at any time. No differences were observed between groups for  $S_c$ . Between moments, in IMG,  $S_c$  at M0 were lower than at M7. For the descriptive scale (scores), no differences between groups or among times were observed.

**Keywords:** ovariohysterectomy, anesthesia, analgesia, methadone, female dogs.

## 1. INTRODUÇÃO

A analgesia é um componente importante da anestesia geral e, atualmente, os opioides constituem a classe de medicamentos mais comumente utilizada na medicina veterinária (MATHEWS et al., 1996). Estes fármacos são potentes analgésicos, no entanto quando utilizados em altas doses implicam na redução da resposta neuroendócrina ao estresse cirúrgico, induzem um aumento no tempo de despertar e elevam a incidência de náuseas e vômitos no período pós-operatório, segundo KONO et al. (1981) e OKUM et al. (1992).

Dentre os efeitos indesejáveis ocasionados pela dor pós-operatória, são citados por MORTON & GRIFFITHS (1985), CARROL (1996), LASCELES et al. (1997), GAYNOR (1999) e GRISNEAUX et al. (1999) a diminuição do consumo alimentar, o exacerbado catabolismo protéico, a depressão da função respiratória, arritmias cardíacas, hipersensibilidade central devido a estímulos nocivos e a dor crônica. ROLLIN (1997) ressaltou que o estresse, devido á dor, é considerado uma das causas de imunossupressão, atraso na cicatrização de feridas e aumento nas taxas de morbidade e mortalidade. Nesse sentido, o controle da dor apresenta vantagens como a diminuição do número de infecções secundárias, melhora na cicatrização, diminuição da automutilação e do tempo de internação do paciente (BUDD, 2006).

PAPICH (1997) descreveu que os opioides são considerados uma excelente alternativa, por serem eficientes no controle da dor, com mínimos efeitos colaterais, portanto, quando se opta pela utilização destas substâncias nos protocolos anestésicos na rotina de pequenos animais, considera-se utilizar medicamentos de longa duração, uma vez que devido a esta característica, há menor necessidade de reaplicações. Dessa forma, a metadona é um fármaco que se insere neste contexto, como um fármaco de grande potencial para o uso em medicina veterinária.

A metadona é uma substância que apresenta efeitos farmacológicos similares aos da morfina, pois atua em receptores opioides do tipo  $\mu$ , sendo este o provável mecanismo pelo qual provoca seus efeitos analgésicos (GUTSTEIN & AKIL, 2001). Acredita-se, ainda, que possa atuar como antagonista de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) na medula espinhal, característica essa que pode incrementar a

analgesia proporcionada pelo fármaco e diminuir a ocorrência de tolerância com seu uso contínuo (WAGNER, 2002). De acordo com GOURLAY et al. (1982) e CHUI & GIN (1992) no homem, a metadona possui meia vida de eliminação prolongada, o que resulta em maior efeito analgésico e menor necessidade de suplementação no período pós-operatório imediato.

No entanto, há escassez de investigações sobre a segurança e viabilidade deste fármaco em espécies domésticas de pequeno porte. STANLEY et al. (1980) relataram que a administração de doses cumulativas de metadona (0,3 a 5,3 mg/kg, por via IV) resultaram em alterações cardiovasculares pouco significativas em cães anestesiados com pentobarbital sódico. MOSS & ROSOW (1983), HERMENS et al. (1985) e ROBINSON et al. (1988) descreveram que em geral estas substâncias analgésicas proporcionam estabilidade cardiovascular, no entanto, alterações nos níveis de catecolaminas e histamina podem promover algumas alterações hemodinâmicas induzidas por estes opioides (HELLEBREKERS et al., 1987; MILDH et al., 2000).

Fármacos como a morfina podem causar liberação de histamina com consequente hipotensão, especialmente quando administrados rapidamente e em doses elevadas pela via intravenosa. BOWDLE et al. (2004) observaram que a metadona proporcionou boa estabilidade vascular em humanos, quando administrada pela via intravenosa, mas pode estar relacionada à liberação de histamina em 8,7% dos pacientes. Desta forma, PRIETO- ALVAREZ et al. (1997), GEDNEY & LIU (1998), SHIR et al. (2001), LEIBETSEDER et al. (2006) e MONTEIRO et al. (2008) observaram baixa incidência de efeitos colaterais desta substância quando empregada pela via epidural em cães e humanos.

AMBRISKO et al. (2005) relataram que os efeitos hemodinâmicos e neuroendócrinos dos opioides podem ser influenciados pela co-administração de outros fármacos, resultando em maior depressão cardiorrespiratória. Em cães, fármacos como o fentanil e o butorfanol podem causar alterações neuroendócrinas sugestivas de resposta ao estresse, caracterizadas por elevadas concentrações plasmáticas de epinefrina, cortisol e glicose.

UDELSMAN et al. (1987), HANSEN et al. (1997), FOX et al. (1998), e KO et al. (2000) citaram que a avaliação da eficácia analgésica destes fármacos vem

sendo demonstrada a partir de alterações fisiológicas, como a mensuração do cortisol sérico, o qual apresenta dados significativos relacionados ao procedimento cirúrgico e, principalmente, à dor pós-operatória (LAMONT et al., 2007).

O presente estudo teve como objetivo avaliar os efeitos obtidos pelas diferentes vias de administração da metadona (intravenosa e intramuscular), sobre os parâmetros cardiorrespiratórios, profundidade anestésica e requerimento analgésico no pós-operatório de cadelas submetidas à ovarioossalpingohisterectomia.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1. Dor

A dor é definida pela Associação Internacional do Estudo da Dor (IASP, 1986) como “uma experiência sensorial e emocional desagradável, a qual está associada a injúrias potencias ou reais”, e se não tratada, pode acarretar sérias consequências aos pacientes de acordo com THURMON et al. (1996), PASCOE (1997), GAYNOR (1999) e CARROLL (1999). Dessa maneira, o tratamento da dor em cães e gatos mudou radicalmente nas últimas décadas, objetivando a prevenção total do processo doloroso, portanto, o uso de analgésicos é imprescindível para qualquer animal que será submetido a um procedimento cirúrgico (HELLYER, 1997; MATHEWS, 2000).

LASCELLES et al. (1997) relataram que a analgesia profilática é uma das estratégias utilizadas para se evitar a dor em animais, possibilitando a prevenção da sensibilização dos neurônios da medula espinhal, desencadeada pelos estímulos nociceptivos, evitando o estado de hiperalgesia pós-operatória. HELLYER et al. (2007) descreveram que a resposta ao estresse é induzida pela dor, a qual é mediada pelo sistema endócrino, consequentemente, provocando aumento nos níveis de cortisol, catecolaminas e mediadores inflamatórios, causando taquicardia, vasoconstrição, motilidade gastrointestinal diminuída, retardo na cicatrização e privação de sono.

A causa da dor tem sido pesquisada ao longo do tempo. DESCARTES (1964) descreveu a dor como uma sensação percebida no cérebro, resultante de uma estimulação dos nervos sensoriais (CAMARGO et al., 1994). A compreensão dos mecanismos fisiológicos é essencial para a determinação de uma terapêutica adequada. O primeiro passo na sequência de eventos que originam o fenômeno sensitivo-doloroso é a transformação dos estímulos ambientais em potencial de ação que, das fibras nervosas periféricas, são transferidos para o sistema nervoso central (TEIXEIRA & VALVERDE, 2003).

Os nociceptores são estruturas livres de neurônios aferentes primários e funcionam por meio da sinalização de lesões teciduais reais ou potenciais (BONICA,

1990; CARROLL, 1999), transmitida por axônios A-delta mielinizados e de pequeno diâmetro, que conduzindo impulsos de maneira muito rápida, produzem o que é chamado de “primeira dor”. Já a condição denominada de “dor secundária” decorre da transmissão dos referidos sinais através de fibras C não mielinizadas menores, que se processam de forma muito mais lenta, e reforça a resposta imediata produzida pelas fibras A-delta.

Tanto as fibras A-delta como as C estão dispersas em toda a pele, peritônio, pleura, periósteo, tecido ósseo subcondral, cápsulas articulares, vasos sanguíneos, músculos, tendões, fáscias e vísceras (BONICA, 1990). As informações nociceptivas, após percurso medular, alcançam estruturas nervosas superiores nos níveis bulbares, mesencefálico e diencefálico, onde terminam ou constituem sinapses (neurônios de terceira ordem). Entre estas estruturas incluem-se a formação reticular, o tálamo, o hipotálamo, o sistema límbico e o córtex (CARROLL, 1999).

KADAR (1989), CARVALHO & LEMONICA (1998) e TASAKA (1999) disseram que o trauma tecidual provoca a liberação de diferentes substâncias químicas, as quais promovem vasodilatação com extravasamento de proteínas plasmáticas e recrutamento de células inflamatórias; devem-se destacar diversos mediadores como norepinefrina, bradicinina, histamina, citocinas, serotonina, óxido nítrico e produtos do metabolismo do ácido araquidônico.

FANTONI & MASTROCINQUE (2002) citam que quando a dor assume uma condição patológica, ocorrem várias alterações como a elevação da taxa de hormônios e de outras substâncias de efeito catabólico (catecolaminas, cortisol, hormônio adrenocorticotrófico, hormônio antidiurético, glicose, renina-angiotensina, glucagon, aldosterona e interleucina-1) e redução de hormônios como a insulina e a testosterona (DRUMMOND, 2000; GAYNOR, 2001; TRANQUILLI et al., 2005).

Também pode ocorrer retenção de sódio e água, aumento na excreção do potássio, resultando em retenção hídrica, com aumento da pressão arterial e diminuição da perfusão renal, podendo ocorrer também aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio associado à liberação de catecolaminas, provocando hipóxia ou alterações cardiovasculares importantes.

A percepção de uma ameaça ao organismo pelo SNC é o evento primário da resposta ao estresse, com isso, o organismo dispõe de defesas biológicas como: respostas relacionadas ao comportamento, sistema nervoso autônomo, endócrino e imunológico.

A resposta neuroendócrina ao estresse ativa o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, que se inicia com a liberação de corticotrofina pelo hipotálamo, em seguida, há a liberação do ACTH pela pituitária, resultando na liberação de hormônios glicocorticóides pela glândula adrenal e estes hormônios em associação as catecolaminas produzem glicogenólise, lipólise e catabolismo de proteínas. Estas alterações provocam no organismo condições apropriadas de restabelecimento da homeostase, através da produção e mobilização de substratos energéticos durante o estresse (GONZALEZ & SILVA, 2003).

De acordo com SILVA et al. (2006) a secreção de cortisol apresenta um padrão circadiano, sendo verificadas concentrações mais elevadas deste hormônio pela manhã. DUNN (1988) e GUYTON (1997) citaram um aumento da ocorrência de doenças em animais submetidos ao estresse atribuído à diminuição do sistema imunológico (diminuição das células T e dos anticorpos), o qual é considerado um potente sistema de defesa em resposta ao estímulo estressor.

De acordo com LESTER & GAYNOR (2000) o aumento do cortisol pode reduzir a eficácia do sistema imunológico e a estimulação simpática excessiva pode desviar o sangue do sistema gastrointestinal, prejudicando a motilidade e reduzindo a integridade da mucosa, ocasionando dessa forma, absorção inadequada dos alimentos, migração bacteriana e sepse.

A avaliação dolorosa nos animais é subjetiva, pois existem diferentes respostas que são influenciadas pela idade, saúde, sexo, ambiente e o manuseio do animal durante procedimentos cirúrgicos, tais como a perda de apetite, agitação, prostração, vocalização e alterações das funções fisiológicas, sendo indicadores da reação do organismo à dor (McKELVEY & HOLLINGSHEAD, 1998).

Devido a estas alterações comportamentais, são utilizadas para a mensuração da dor, nos animais, escalas graduadas, contendo escores numéricos, os quais são avaliados preferencialmente, por um único observador (FIRTH & HALDANE, 1999). Com isso, a identificação da resposta dolorosa nos animais por

meio das alterações comportamentais e fisiológicas de cada espécie é essencial para a elaboração de protocolos analgésicos, visando o bem-estar animal (TEIXEIRA, 2005).

Com isso, um entendimento dos mecanismos envolvidos na dor é essencial na seleção dos métodos apropriados de tratamento. A detecção e reconhecimento dos tipos de dor são razões pelas quais a administração pré, intra e pós-operatória de fármacos analgésicos é essencial para o alívio do estresse.

## **2.2. Levomepromazina**

A levomepromazina é uma fenotiazina pertencente à série mista, com ações adrenolítica e antihistamínica e causa depressão acentuada do sistema nervoso central (SNC), deprimindo o tálamo, hipotálamo e formação reticular, acarretando desta forma, tranquilidade e diminuição da atividade motora do paciente. Possui também propriedades antiemética, antiespasmódica, sedativa, simpatolítica, antiinflamatória, ansiolítica e antissialagoga (HALL, 1985; MASSONE, 1994).

Com relação aos seus efeitos colaterais, pode-se destacar o bloqueio  $\alpha_1$  – adrenérgico, de maneira dose dependente, com diminuição da regulação vasomotora, causando dessa maneira, hipotensão arterial (HEARD et al., 1986), seu principal efeito adverso (MUIR & HUBBEL, 2001), que pode acarretar em uma taquicardia reflexa ou até mesmo uma bradicardia (CLARKE, 1992).

Possui também características antiarrítmicas (SHORT, 1987). Quanto as propriedades antiarritmogênicas da levomepromazina, estas foram estudadas por NUNES et al. (1999), os quais provaram que esta substância foi capaz de prevenir complexos ventriculares prematuros em cães anestesiados pela quetamina, ao receberem doses crescentes de adrenalina. Portanto, NUNES et al. (1999) e REZENDE et al. (2000) confirmaram a assertiva, em cães submetidos à infusão de adrenalina e anestesiados pelo halotano e sevoflurano, respectivamente.

Vale salientar que esta classe de tranquilizantes, entre outras ações, reduz a atividade motora por deprimir o tronco cerebral e suas conexões com o córtex (MUIR III, 1991). Deve-se considerar também que estes fármacos elevam o limiar da dor

(MASSONE, 1994) e que, embora não se destacando por sua ação analgésica, aumentam a atividade dos analgésicos (MUIR III & HUBBELL, 1992).

Este tranquilizante causa depleção das catecolaminas na região do centro termorregulador hipotalâmico tornando o animal anestesiado mais suscetível às mudanças de temperatura do meio ambiente (GLEED, 1987). Seu efeito termolítico (MASSONE, 2002), ocorre pela depressão dos centros termorreguladores do hipotálamo e vasodilatação periférica (HARTSFIELD, 1979; WARREN, 1983; NUNES et al., 1995).

### 2.3. Opioides

São substâncias endógenas ou exógenas, cuja atividade analgésica ocorre devido à sua ligação a receptores opioides específicos envolvidos na transmissão, modulação e sensação da dor (MARTIN, 1983; SAKATA & ISSY, 2004).

BOOTH (1992) citou que o ópio é extraído da papoula (*Papaver somniferum*), uma das muitas espécies da família das Papaveráceas, e das várias espécies de papoula conhecidas, somente o *Papaver somniferum* e o *Papaver bracteatum* produzem ópio em quantidade significativa.

O século XIX foi rico em acontecimentos no que concerne à história destas substâncias. Pode-se dizer que o fato mais importante do início deste século foi a descoberta da morfina, obtida por Friedrich Sertürner, um alemão, assistente de farmacêutico, que trabalhou no isolamento de princípios ativos do ópio. Sabe-se hoje que um quarto do peso do pó de ópio é constituído por pelo menos 25 alcalóides (BROWSTEIN, 1993); cinco dos quais foram classificados em dois grupos distintos, por razões de ordem química e farmacológica.

Um analgésico opioide está relacionado com a estrutura química da molécula e suas propriedades físico-químicas, que segundo VALADÃO et al. (2002) incluem a constante de ionização em um dado pH, a lipossolubilidade e a capacidade de ligação as proteínas.

A analgesia produzida por estas substâncias ocorre por meio da ativação de grupos de receptores, denominados mu ( $\mu$ ), kappa ( $\kappa$ ), delta ( $\delta$ ) e sigma ( $\sigma$ ) e seus efeitos variam dependendo da ligação que se estabelece com cada um dos

receptores apontados (CARVALHO & LIMA, 2004). PAPICH (1997) relataram que a ligação com receptores  $\mu$  está associada à analgesia, depressão respiratória, euforia, sedação, miose e diminuição do hormônio antidiurético (ADH), os receptores delta produzem analgesia e euforia e os receptores sigma causam disforia, alucinação, estimulação psicomotora e excitação, com pouco efeito analgésico.

HELLEBREKERS (2002) afirmou que esta classe farmacológica exerce ação sob a maioria das células nervosas, resultando em depressão do sistema nervoso central, provocando miose, hipotermia, bradicardia, depressão respiratória (primatas, ratos, cães e coelhos), midríase, taquicardia, hipercinesia e sudorese (cavalos, gatos, ruminantes e suínos).

PAPICH (2000) relatou que os opioides possuem alta lipossolubilidade, ocorrendo rápida difusão do fármaco para o SNC após a administração intravenosa, contudo, devido às limitações desta via, ocorre um curto período de latência e liberação de histamina. Entretanto, estes fármacos também podem ser administrados por outras vias, como a oral, sublingual, retal, subcutânea, intramuscular, epidural, transdérmica, intra-articular e intratecal (HELLYER, 1997; TEIXEIRA & VALLE, 2001).

Conforme descrito por SACKMAN (1997) e LASCELLES (1999) estas substâncias também podem ser utilizadas em neonatos, pacientes idosos e naqueles com enfermidades hepáticas ou renais sem maiores transtornos, no entanto, devem-se utilizar doses mais baixas nesses pacientes de alto risco.

Os gatos são mais susceptíveis a disforia e excitação por ação dos opioides, quando comparados aos seres humanos e aos cães. Sua susceptibilidade é, provavelmente, relacionada à distribuição dos receptores em algumas regiões do cérebro desta espécie e as dosagens utilizadas (PAPICH, 1997). Quando estas substâncias são administradas em doses mais baixas do que as recomendadas para cães, a excitação é rara e o fármaco pode ser usado com segurança, porém se esse efeito é observado, ele pode ser revertido administrando-se naloxona ou reduzindo a próxima dose a ser administrada (PAPICH, 2000).

Os opioides podem ser agonistas, agonistas parciais, agonistas-antagonistas e antagonistas (FANTONI & MASTROCINQUE, 2002; CARVALHO & LIMA, 2004; SAKATA & ISSY, 2004). GOZZANI (1994) cita os agonistas de receptores  $\mu$  como os

mais potentes analgésicos, entretanto, concomitantemente aos seus efeitos analgésicos observam-se depressão respiratória (McQUAY, 1997). Para evitar seus efeitos indesejáveis, os autores recomendam a substituição destes opioides (INTURRISI, 2002; HOLDCROFT & POWER, 2003).

Os agonistas puros  $\mu$  têm a capacidade de estimular o centro do vômito e promover a liberação de histamina após a sua administração, como relatados por LEHMANN (1997), VALADÃO et al. (2002) e SILVA et al. (2004) e isso ocorre provavelmente devido aos conservantes presentes nestas substâncias. No entanto, o vômito é um efeito colateral dose-dependente (PADDLEFORD, 2001).

PEREIRA (2007) afirmou que a morfina por via epidural, na dose de 0,1 mg/kg produziu alívio efetivo da dor pós-operatória em cães, por até 24 horas, corroborando os achados de VALADÃO et al. (2002). Várias pesquisas realizadas com fármacos analgésicos confirmam que os opioides ainda são os mais potentes. Destes, há ainda contestação quanto a sua eficiência em certos tipos de dor (neuropática e crônica), segundo DUARTE (2005).

### **2.3.1 Metadona**

É disponível na forma racêmica L-metadona, composta por 2 enantiômeros: R-metadona e S-Metadona (GARRIDO & TROCONIZ, 1999; DAVIS & WALSH, 2001). É um agonista dos receptores opioides  $\mu$  ( $\mu$ ), delta ( $\delta$ ) e kappa ( $\kappa$ ) e antagonista do receptor NMDA, bloqueia a recaptação de serotonina e noradrenalina, conforme exposto por COOD et al. (1995), KRISTENSEN et al. (1996) e PEREIRA et al. (2001). Por causar efeito antagonista sobre os receptores NMDA no sistema nervoso central, contribui para a prevenção e tratamento da dor neuropática. Tem excelente absorção tanto por via parenteral como por via oral em humanos (SNYDER et al., 1980).

A metadona representa uma alternativa efetiva e pode melhorar o controle da dor em alguns pacientes refratários a outros opioides como a morfina, principalmente nos indivíduos portadores de dor neuropática, pois demonstra uma boa relação custo benefício por apresentar a mesma eficácia com menor custo e morbidade (JUVER et al., 2005; RIBEIRO et al., 2002).

Devido a sua elevada biodisponibilidade quando administrada pela via oral (cerca de 80%), este fármaco tem sido empregado no tratamento da dor oncológica. Apresenta elevada ligação às proteínas plasmáticas (90%), sendo biotransformada no fígado com seus metabólitos excretados pelas vias renais e biliares, conjuntamente com pequenas quantidades do fármaco excretado inalterado (GOURLAY et al., 1986).

O período de latência deste medicamento opioide pela via epidural não está completamente esclarecido. Estudos prévios descritos por COUSINS & MATHER (1984), BLEY et al. (2004) e LEIBETSEDER et al. (2006) citaram que o período de latência desta substância por esta via, no homem e no cão, seja por volta de 20 minutos, com duração de ação de aproximadamente 6 horas (BERNARDS & HILL, 1992).

NYSKA et al. (1986) demonstraram que a administração desta substância por via epidural em humanos submetidos a intervenções cirúrgicas ortopédicas demonstrou ter o mesmo potencial analgésico que a morfina, porém sem efeitos colaterais como retenção urinária e depressão respiratória.

Em cães, pela via parenteral, nas doses de 0,25 a 1 mg/kg, este fármaco produziu analgesia de 2 a 6 horas, sendo comumente utilizado em associação aos tranquilizantes (acepromazina) ou sedativos (medetomidina ou xilazina), produzindo, desta forma, profunda sedação nos pacientes. De acordo com resultados de DOBROMYLSKYJ et al. (2000) e BLEY et al. (2004) em gatas, a metadona administrada pela via intramuscular conferiu analgesia entre 1,5 a 6,5 horas e nos cães, LEIBETSEDER et al. (2006) utilizou a mesma dose (0,3 mg/kg), pelas vias intravenosa e epidural, sendo obtidos efeitos analgésicos similares entre as duas vias de administração.

No homem, esta substância demonstrou proporcionar analgesia similar à morfina, meperidina e ao fentanil quando administrada pela via epidural (TORDA & PYBUS, 1982), ocasionando analgesia pós-operatória satisfatória após diversos procedimentos cirúrgicos (PRIETO-ALVAREZ et al., 1997; HERNANDEZ-PALAZON et al., 1997; PARRAMON et al., 2003), promovendo baixa incidência de efeitos adversos (HAYNES et al., 1993; SHIR et al., 2001) quando comparada à de outros opioides (morfina e fentanil) pela mesma via (GEDNEY & LIU, 1998).

GOURLAY et al. (1982) e CHUI & GIN (1992) descreveram que uma elevada porcentagem de pacientes humanos (48% a 73%) apresentaram náusea e vômito no período pós-operatório imediato. Por outro lado, a incidência de prurido após a administração intravenosa deste opioide demonstrou ser relativamente baixa.

Em relação aos pequenos animais, a metadona produziu menor intensidade de sedação e menor incidência de êmese que a morfina (HELLEBREKERS, 2002).

## **2.4. Propofol**

O propofol foi utilizado pela primeira vez por GLEN (1980) e foi considerado um ótimo agente anestésico para o uso em pequenas cirurgias, devido a sua curta duração e rápida metabolização. É um derivado alquil-fenólico de baixa solubilidade em água, composto por uma solução de azeite de soja, fosfolípidos purificados e lecitina de ovo na concentração de 1%, cujo pH varia de 7 a 8,5.

Vale ressaltar que uma técnica asséptica é essencial no preparo e na administração do propofol, uma vez que episódios de infecção pós-operatória e reações hipertérmicas em procedimentos cirúrgicos assépticos foram atribuídos à contaminação do equipo de infusão e estudos laboratoriais concluíram que este agente pode dar suporte ao crescimento de microrganismos (SHAFER & VARVEL, 1991).

Devido à sua constituição, este medicamento é uma solução que deve ser administrada somente pela via intravenosa (ROBERTSON et al., 1992), no entanto, não produz flebite ou dor grave no sítio de aplicação. A indução anestésica com este agente é rápida e deve ser administrado até obter-se o plano anestésico desejado (DUKE, 1995). A dose sugerida para a indução anestésica é de 2 a 8 mg/kg, ajustando-se a dose à medicação pré-anestésica utilizada ou ao fármaco de indução associado (MASSONE, 2002).

A velocidade de eliminação do propofol excede o fluxo sanguíneo hepático, sugerindo a existência de um metabolismo extra-hepático ou eliminação extrarrenal (MAGELLA & CHEIBUB, 1990; SHORT & BUFALARI, 1999). Este fármaco promove depressão do sistema nervoso central pelo aumento dos efeitos do neurotransmissor inibitório GABA em receptores GABAérgicos, diminuindo a atividade metabólica do cérebro (CONCAS et al., 1991).

Ademais, promove vasoconstrição cerebral, diminuindo o fluxo sanguíneo e reduzindo dessa forma a taxa metabólica cerebral de oxigênio. A estabilidade da pressão intracraniana durante a infusão contínua de propofol em cães foi observada por DUQUE (2006), o qual concluiu que a administração de doses crescentes ou decrescentes deste agente não alterou a pressão intracraniana e a autorregulação cerebral nesta espécie.

ROBERTSON et al. (1992) descreveram que 8% dos pacientes anestesiados com propofol apresentaram distonia, tremores musculares, opistótonos, hiperextensão dos membros e movimentos mandibulares. Este fármaco, como todo anestésico geral, causa hipotermia (FONDA, 1991) e é descrito que também acentua os efeitos arritmogênicos da epinefrina, mas não pode ser considerado arritmogênico (BRANSON & GROSS, 1994), e seu efeito sobre o ritmo cardíaco é discreto (KEEGAN & GREENE, 1993).

MUIR III & GADAWSKI (1998) citaram que os efeitos colaterais associados ao uso deste medicamento estão intimamente relacionados com a dose administrada. Doses maiores que 9 mg/kg em *bolus*, rápido, induzem cianose transitória, secundária a diminuição do volume minuto e da frequência respiratória em cães.

DAVIES (1991) observou que os animais ocasionalmente respondem a estas doses com contrações dos membros e mioclonias. DUKE (1995) verificou em um estudo com cães e gatos, que 11,6% apresentaram algum tipo de excitação (movimento de pedalar, nistagmo, opistótono e mioclonia), portanto, o uso da medicação pré-anestésica é indicada quando se utiliza este fármaco, pois reduz a incidência destes sinais.

Outros casos de excitação durante a recuperação anestésica foram descritos por DERIU et al. (1992), sendo que o uso do diazepam (0,3 a 0,5 mg/kg, por via IV) aboliu os efeitos colaterais provocados por este agente. COATES et al. (1987) e CLAEYS et al. (1988) verificaram que o uso do propofol em humanos produziu hipotensão arterial, diminuição na resistência vascular periférica e no débito cardíaco (GOODCHILD & SERRAO, 1989).

No sistema respiratório pode ocorrer apneia transitória durante a indução com este agente, no entanto, responsiva à maioria dos estímulos dolorosos (SMITH et al., 1993). Durante a anestesia com propofol observa-se redução do volume

corrente, ocasionando aumento da EtCO<sub>2</sub>, desta forma, quando utiliza-se este fármaco é recomendado o uso de suplementação de oxigênio e em muitos casos ventilação assistida ou mecânica (WEAVER & RAPTOPOULOS, 1990).

SHORT & BUFALARI (1999) relataram que reações adversas relacionadas à anestesia com propofol são: dor no momento da injeção, apneia no momento da indução, vômitos, espirros e excitação durante a recuperação anestésica. Tais reações são facilmente abolidas com a utilização da medicação pré-anestésica. Apesar disso, características farmacológicas como o rápido pico anestésico, a rapidez de distribuição, o tipo de biotransformação e o curto período de ação, fazem dele um produto amplamente utilizado em procedimentos anestésicos (DENEUCHE & DESBOIS, 1999b).

Por se tratar de um agente que não promove analgesia, este fármaco deve ser utilizado concomitante com anestésicos locais, agentes antiinflamatórios não esteroidais ou opioides, com a finalidade de promover analgesia suficiente no período trans e pós-operatório.

## **2.5. Isoflurano**

É um agente anestésico halogenado e volátil, com ponto de ebulição em 48,5°C e pressão de vapor a 20°C de 238 mmHg (OMOIGUI, 1998). O coeficiente de solubilidade sangue/gás é de 1,4, proporcionando rápida indução e recuperação anestésica (MASSONE, 1999). Na dependência da dose, pode ocorrer depressão do SNC. Também promove excelente relaxamento muscular e reduz o tono e a motilidade da musculatura lisa (MUIR & HUBBEL, 2001). Dentre os anestésicos voláteis, é um dos menos solúveis no sangue, proporcionando menor tempo de indução (3 a 5 minutos) e recuperação (menos que 5 minutos).

A CAM é descrita como a concentração de um anestésico inalatório no alvéolo, a uma atmosfera, capaz de inibir movimentos intencionais em 50% dos pacientes expostos a um estímulo doloroso supramáximo e, portanto, corresponde à dose efetiva 50 (DE<sub>50</sub>). Nos pequenos animais (cães e gatos) a CAM para o isoflurano é de 1,28 a 1,63, conforme descrito por OLIVA (2002).

Este gás anestésico é eliminado principalmente pelos pulmões, sendo o fígado responsável pela metabolização de menos de 0,2%, gerando fluoretos orgânicos ou inorgânicos que são excretados na urina (MORGAN et al., 2002). A reduzida taxa de metabolização garante pouca incidência de lesões hepáticas e baixa nefrotoxicidade (BERNARDI et al., 1996), além de gerar pequena quantidade de radicais livres (YESILKAYA et al., 1998).

DUARTE & SARAIVA (2005) relataram que o mecanismo de ação deste agente anestésico envolve a depressão do SNC, promovendo inconsciência, amnésia e imobilidade ao estímulo nocivo, mas não analgesia. Esta imobilidade relaciona-se com a ação do halogenado na medula espinhal, promovendo a diminuição da transmissão sináptica ascendente (SAVOLA et al., 1991) e da excitabilidade do neurônio motor espinhal ao estímulo nocivo, conforme KING & RAMPIL (1994) e ZHOU et al. (1998).

Com relação aos efeitos cardiovasculares, o isoflurano causa mínimos efeitos, mantendo o débito em valores fisiológicos nas concentrações de até 2 V%. No entanto, pode ocorrer redução do DC quando se utiliza uma dose muito alta, pois a depressão é dose-dependente, ocasionando diminuição do volume sistólico e da contratilidade do miocárdio (STEFFEY, 1996).

Outra vantagem deste agente seria a não sensibilização do miocárdio à ação das catecolaminas (TUCKER et al., 1974). Por apresentar efeito estimulante alfa-adrenérgico, este gás anestésico diminui a resistência vascular periférica e a pressão arterial (GREIF et al., 2003), sendo que também provoca vasodilatação coronariana.

MUIR & HUBBEL (2001) relataram que a depressão cardíaca é menor que a induzida pelo halotano, pois o isoflurano deprime menos a contratilidade cardíaca e doses equivalentes destes dois anestésicos causam hipotensão similar, sendo que o isoflurano produz miorelaxamento mais intenso (CLUTTON, 1998). AVRAM et al. (2000) observaram redução da pressão arterial e do débito cardíaco em cães, corroborando com JANSSEN et al. (2004).

Seus efeitos sobre a pressão intracraniana e perfusão cerebral observados em diversos estudos realizados em situações de injúria cerebral demonstraram que o gás anestésico apresenta efeitos benéficos quando comparado a outros agentes

(GOREN et al., 1999). Promove ainda diminuição do metabolismo cerebral de modo mais intenso que o halotano, possui ação moderada no aumento do fluxo sanguíneo do cérebro, aumento da pressão intracraniana, diminuição do fluxo sanguíneo renal e hepático, além de redução da taxa de filtração glomerular, deprime a respiração, de maneira dose-dependente, além de reduzir a resposta ventilatória à hipóxia (EGER II, 1984; OLIVA, 2002).

De acordo com FERREIRA et al. (2006) este agente conferiu ação antiarrítmica em cães, sendo indicado para tais pacientes, os quais apresentem considerável risco de desenvolvimento de arritmias ventriculares. A depressão respiratória é mais intensa que a causada pelo halotano, ocasionando diminuição do volume minuto e aumento da pressão parcial arterial de dióxido de carbono no sangue arterial ( $\text{PaCO}_2$ ), com incremento menos acentuado de frequência respiratória (OLIVA, 2002).

Autores como REZENDE et al. (2002), GREMIÃO et al. (2003), BOSCAN et al. (2005), DOHERTY et al. (2007) e PYPENDOP et al. (2007) descreveram que a associação de fármacos como fenotiazínicos, opioides, dissociativos ou mesmo anestésicos locais pode contribuir para a diminuição da CAM do isoflurano, potencializando sua ação e diminuindo seu requerimento e efeitos adversos sobre os sistemas orgânicos.

PATARA et al. (2009) observaram a influência dos agentes anestésicos comumente utilizados durante a anestesia no sistema de condução cardíaco em cães idosos, e verificaram hipotensão em 19% dos animais; devido a esta característica, este agente deve ser utilizado com cautela em animais em choque e hipotensos (STOELTING, 1999), entretanto, não promoveu o aparecimento de arritmias nos cães, podendo ser indicada sua utilização em animais idosos (PATARA et al., 2009).

Este agente é o anestésico de escolha para estudos hemodinâmicos, como por exemplo, durante o choque circulatório experimental (SCHAEFER et al., 1987) e, dentre os anestésicos halogenados, é o mais utilizado em pacientes de risco (OLIVA, 2002).

De acordo com CREDIE et al. (2010) a metadona diminuiu a CAM do isoflurano de uma maneira dosedependente, com uma redução mais intensa e

prolongada com o uso de altas doses do opioide (1 mg/kg). STEFFEY et al. (1993) também observaram que 30 minutos após a administração pela via IV de morfina (1 mg/kg), a CAM do isofluorano foi reduzida cerca de 39%, sendo o efeito menos prolongado (4 horas) após a aplicação da morfina.

### 3. OBJETIVOS

O objetivo principal deste estudo fundamentou-se na comparação da qualidade analgésica da metadona, quando administrada por via intramuscular e intravenosa em cadelas submetidas à ovariossalpingohisterectomia. Avaliou-se ainda:

- a) possíveis alterações sobre os sistemas cardiovascular e respiratório;
- b) a profundidade anestésica através das alterações da atividade cerebral (BIS);
- c) o estresse cirúrgico através da dosagem dos níveis de cortisol no trans e pós-operatório;
- d) a qualidade analgésica da metadona pelas diferentes vias de administração, após o procedimento cirúrgico;

## **4. MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1. Animais**

Este estudo seguiu as normas do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal e foi previamente aprovado pela Comissão de Ética e Experimentação Animal (Apêndice I) da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (UNESP) de Jaboticabal (protocolo nº 020919/09).

Foram utilizadas 16 (dezesseis) cadelas, sem raça definida, com idade entre 8 e 10 anos, peso médio de  $10 \pm 3,4$  kg, híidas, provenientes do Programa de Castração da Associação Protetora dos Animais (APAS) da cidade de Jaboticabal, as quais foram submetidas à ovariossalpingohisterectomia. A seleção dos animais foi baseada em exames clínicos e laboratoriais mediante os valores de referência descritos para a espécie canina (hemograma, ureia, creatinina, fosfatase alcalina, e alanina amino transferase) e eletrocardiografia. Os procedimentos cirúrgicos foram autorizados pelos proprietários por meio de assinatura de termo de responsabilidade de guarda (Apêndice II).

### **4.2. Protocolo experimental**

#### **4.2.1. Instrumentação dos animais e procedimento anestésico**

Os animais foram distribuídos aleatoriamente em 2 grupos (GIM e GIV) com 8 animais cada, os quais foram submetidos a jejum hídrico de 2 horas e alimentar de 12 horas antes de cada anestesia. Os animais foram acondicionados nos canis uma hora antes do pré-operatório.

Os animais dos grupos GIM e GIV receberam como medicação pré-anestésica (MPA), a levomepromazina<sup>1</sup> na dose de 0,5 mg/kg aplicada pela via intramuscular. Após 15 minutos foram realizadas as tricotomias nas regiões das veias cefálicas e nas regiões frontal e zigomática da cabeça. Em seguida, os

---

<sup>1</sup> Neozine®, Rhodia Farma Ltda, Jurubatuba, São Paulo, Brasil.

animais foram posicionados em decúbito lateral direito sobre colchão térmico ativo<sup>2</sup>. Logo após a anti-sepsia, os cateteres<sup>3</sup> de polietileno 20 ou 22G foram introduzidos e as veias cefálicas direita e esquerda foram puncionadas para a infusões dos fármacos anestésicos injetáveis e administração de fluidoterapia, com Ringer Lactato<sup>4</sup> na dose de infusão de 10 mL/kg/hora. Todos os cateteres foram conectados a um adaptador heparinizado<sup>5</sup>.

Transcorridos 20 minutos da MPA, a indução anestésica foi realizada com propofol<sup>6</sup> (5 mg/kg), administrado pela via intravenosa através da veia cefálica, na dose necessária para perda do reflexo laringotraqueal ( $7,0 \pm 3,5$  ml). Logo em seguida os animais foram intubados com sonda de Magill<sup>7</sup>, de diâmetro apropriado para cada animal. Imediatamente após a intubação orotraqueal, a manutenção anestésica foi realizada com isoflurano<sup>8</sup>, diluído em oxigênio, com fluxo de 50 a 100 mL/kg/min, a sonda foi conectada ao circuito anestésico com reinalação parcial de gases<sup>9</sup> e o vaporizador<sup>10</sup> foi ajustado para manter um plano de anestesia cirúrgica, baseado no esquema de Guedel (estágio III e 3º plano), como descrito por MASSONE (1999). Os eletrodos do monitor de BIS foram posicionados de acordo com GUERRERO e NUNES (2003).

Em seguida, foi cateterizada a artéria femoral do membro pélvico esquerdo, por punção transcutânea, acoplando-se o cateter ao transdutor do monitor multiparamétrico<sup>11</sup> para mensuração da pressão arterial. No terço médio da região cervical, localizou-se a veia jugular esquerda para a colocação do cateter 18G, com a finalidade de coletar as amostras de sangue destinadas à mensuração do cortisol sérico.

---

<sup>2</sup> Colchão Térmico Brasmed, Recanto do Lago, Paulínia, SP.

<sup>3</sup> Cateter BD Angiocath®, Becton, Dickinson Indústria Cirúrgica Ltda, Juiz de Fora, MG.

<sup>4</sup> Solução de Ringer com Lactato, JP Indústria Farmacêutica, Ribeirão Preto, SP.

<sup>5</sup> BD Adaptador PRN®, Becton Dickinson Indústria Cirúrgica Ltda, Juiz de Fora, MG.

<sup>6</sup> Propovan® 10mg/ml, Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda, São Paulo, SP.

<sup>7</sup> Sonda Traqueal de Maggill, Rüsch®, Kernen, Alemanha.

<sup>8</sup> Forane, Cristália, São Paulo, Brasil.

<sup>9</sup> OHMEDA – mod. Excel 210SE- Datex Ohmeda- Miami, EUA.

<sup>10</sup> OHMEDA – mod. ISOTEC 5 - Datex Ohmeda- Miami, EUA.

<sup>11</sup> DIXTAL- Mod. Dx2010, Módulo de PA invasiva, Manaus, AM, Brasil.

#### 4.2.2. Administração dos fármacos analgésicos

Após a estabilização da anestesia geral (tempo  $\pm$  30 minutos), os animais foram submetidos aos diferentes tratamentos abaixo descritos:

GIM (n=8): tratamento com metadona<sup>12</sup> administrada pela via intramuscular na dose de 0,3 mg/kg, diluída em solução de cloreto de sódio 0,9%<sup>13</sup>, perfazendo um volume total de 1ml/5kg.

GIV (n=8): tratamento com metadona em *bolus* administrada pela via intravenosa na dose de 0,3 mg/kg, diluída em solução de cloreto de sódio 0,9%, perfazendo um volume total de 1ml/5kg.

#### 4.2.3. Procedimento Cirúrgico

O procedimento cirúrgico realizado foi a ovariossalpingohisterectomia (OSH), por meio da técnica padrão descrita por STONE et al. (1998), as quais foram realizadas sempre no período da manhã e pelo mesmo cirurgião no M1, com duração média de 20 a 30 minutos.

#### 4.2.4. Parâmetros analisados

##### 4.2.4.1. Eletrocardiografia (ECG)

Após estabilização anestésica, as medidas eletrocardiográficas foram obtidas por meio de eletrocardiograma em derivação DII, pelo emprego do eletrocardiógrafo computadorizado<sup>14</sup>. Foram observados os valores referentes ao ritmo e à frequência cardíaca (FC), em batimentos por minuto (bpm), a qual foi obtida calculando-se o intervalo de tempo entre dois intervalos R-R, em milisegundos (mseg). Foram registradas a duração (Pms) e amplitude da onda P (PmV), em milisegundos (mseg) e milivolts (mV), respectivamente, duração (mseg) do intervalo entre as ondas P e R

---

<sup>12</sup> Mytedon ® (10 mg/ml) – Cloridrato de Metadona, Cristália Prod. Químicos e Farmacêuticos Ltda, São Paulo, SP.

<sup>13</sup> Cloreto de Sódio 0,9%, Fresenius Kabi Brasil Ltda, Aquiraz, CE.

<sup>14</sup> TEB – mod. ECGPC software versão 1.10, São Paulo, SP, Brasil.

(PR) e do complexo QRS (QRS), amplitude (mV) da onda R (RmV), duração (mseg) do intervalo QT (QT) e duração do intervalo R-R (RR).

#### **4.2.4.2. Pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM)**

Foram registradas por leitura direta, em mmHg, por meio de monitor multiparamétrico<sup>15</sup> cujo transdutor foi conectado ao cateter introduzido na artéria metatársica e posicionado no nível do coração como referência “zero” para calibração.

#### **4.2.4.3. Saturação da Oxihemoglobina (SpO<sub>2</sub>)**

Esta variável foi registrada em %, por leitura direta em monitor multiparamétrico<sup>16</sup>, com conjunto emissor/sensor posicionado na língua dos animais.

#### **4.2.4.4. Frequência respiratória (f)**

Foi obtida, em respirações/minuto, por meio de monitor multiparamétrico, com sensor de medida tipo “sidestream”, conectado entre a sonda orotraqueal e o equipamento de anestesia.

#### **4.2.4.5. Pressão parcial de Dióxido de Carbono no Final da Expiração (EtCO<sub>2</sub>)**

Mensurada em mmHg, por leitura direta em monitor multiparamétrico, utilizando-se a mesma técnica descrita para a colheita dos valores de frequência respiratória.

#### **4.2.4.6. Temperatura esofágica (TE)**

Esta variável foi mensurada em graus Celsius (°C), por meio de termômetro esofágico digital<sup>17</sup>, posicionado no esôfago, à altura do coração.

---

<sup>15</sup> Dixtal – Mod. Dx2010 – Módulo de PA Invasiva - Manaus – AM – Brasil.

<sup>16</sup> Dixtal – Mod. Dx2010 – Módulo de Analisador Gases – Manaus – AM – Brasil.

<sup>17</sup> Termômetro esofágico digital Dixtal, Mod. Dx2010, Manaus, AM, Brasil.

#### 4.2.4.7. Cortisol sérico

As amostras para análise de cortisol foram colhidas da veia jugular ou cefálica (no trans e pós-operatório), durante os M0, M2 e M5 (0, 30 e 60 minutos após metadona) e M6, M7 e M8 (1, 3 e 6 horas após OSH). Estas amostras foram centrifugadas (velocidade 1048 g ou 2500 rpm) e, após a obtenção do soro, acondicionadas em tubos eppendorf<sup>18</sup> e congeladas, até a data do processamento. A dosagem hormonal foi realizada através do método de radioimunoensaio<sup>19</sup>, por meio de kits específicos para utilização em humanos, os quais são validados para a espécie canina, nas dependências do Laboratório de Dosagens Hormonais da Universidade de São Paulo (USP). A variabilidade do método de intra-ensaio foi de 4,1% e a sensibilidade de 0,2 µg/dl.

#### 4.2.4.8. Índice Biespectral (BIS)

Todavia, previamente ao protocolo, os valores de BIS foram mensurados para cada animal, permitindo descartar a presença de variáveis eletroencefalográficas de baixa voltagem (SCHNIDER et al.,1998), poderiam resultar em valores de BIS anormalmente baixos durante a anestesia. Nesse instante obtiveram-se valores de BIS =  $98 \pm 0$  para ambos os grupos coincidindo com aqueles registrados para pacientes humanos despertos (COSTA & SARAIVA, 2002) e cães (BARD, 2001; GUERRERO & NUNES, 2003; BORGES, 2005).

Após a indução anestésica, os eletrodos foram posicionados para a obtenção dos valores máximos, mínimos e médios de BIS (BIS máx., BIS mín. e BIS méd.). Os valores do BIS<sup>20</sup> foram mensurados por meio de eletrodos específicos<sup>21</sup>, posicionados conforme descrito por GUERRERO & NUNES (2003).

---

<sup>18</sup> Tubos tipo Eppendorf, Alfa Mare, Instrumentos Científicos e Médicos Ltda, Uberaba, MG.

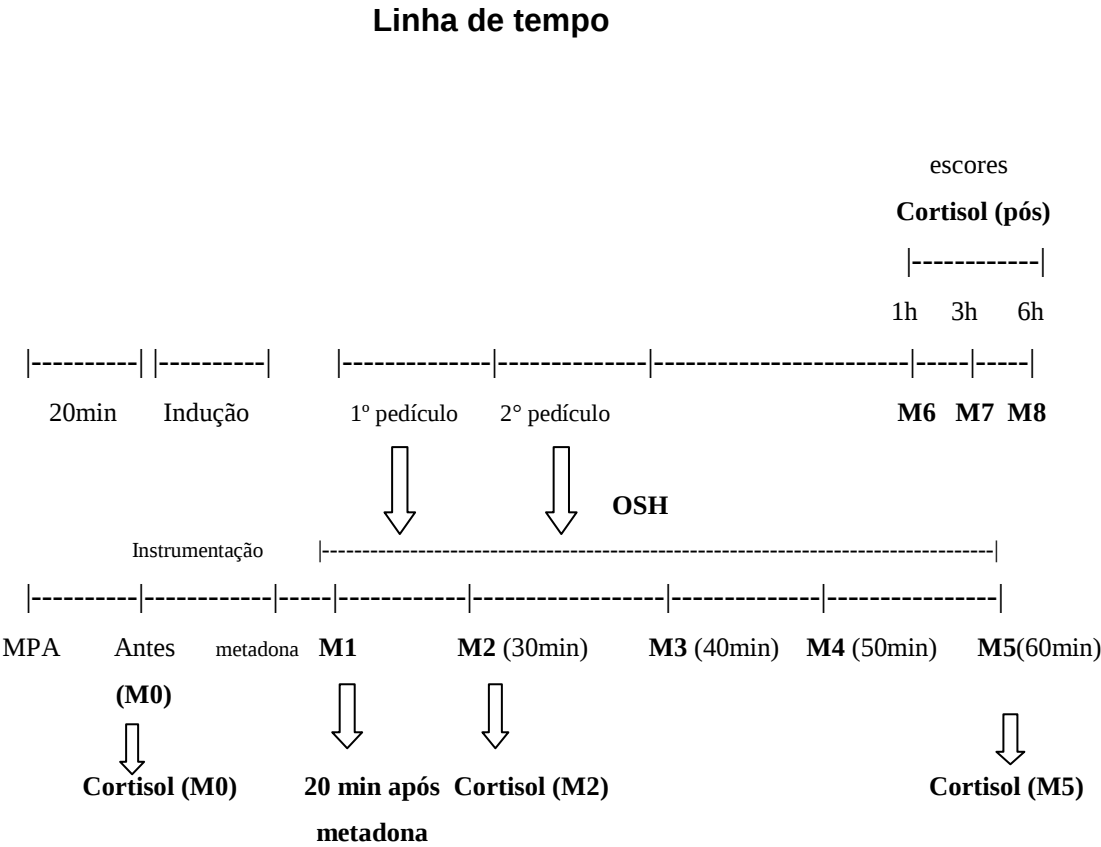
<sup>19</sup> Coat- A- Count Cortisol, TKCO2 (200 tubos), Siemens, Los Angeles,USA.

<sup>20</sup> A-2000 Biespectral Index Monitor Systems, Inc., EUA.

<sup>21</sup> BIS Sensor Pediatric, Aspect Medical Systems, Inc, Norwood, MA, EUA.

4.2.5. Momentos

A figura 1, a seguir ilustra os momentos de observação dos dados e colheita das amostras.



**Figura 1.** Diagrama esquemático representativo do protocolo experimental.

Os momentos para registro das mensurações das variáveis citadas anteriormente, em todos os grupos, foram estabelecidos conforme o que segue: M0 (imediatamente antes da administração da metadona), M1 a M5 (20, 30, 40, 50 e 60 minutos após a administração da metadona).

Mensurou-se os demais momentos referentes à colheita do cortisol sérico em M0 (antes da administração de metadona), M2 e M5 (30 e 60 minutos após a administração da metadona), M6, M7 e M8 (1, 3 e 6 horas após procedimento cirúrgico).

Ao término do procedimento cirúrgico, os animais foram conduzidos à sala de recuperação, na qual foi observado o tempo médio para a extubação e a qualidade e período de recuperação anestésica os quais receberam os escores que se seguem:

- (1) excelente, levanta após a primeira tentativa; ataxia ausente;
- (2) boa, levanta após uma ou duas tentativas, discreta ataxia;
- (3) satisfatória, levanta após uma a três tentativas, presença ataxia, sem excitação;
- (4) moderada, múltiplas tentativas para levantar, ataxia intensa;
- (5) ruim, múltiplas tentativas para levantar, evidente excitação, alto risco de injúrias.

#### **4.2.6. Avaliação da Analgesia**

Os graus de analgesia foram avaliados nos momentos M6, M7 e M8, respectivamente. Foi empregada a escala descritiva (escores) adaptada por FIRTH & HALDANE (1999), para avaliação da analgesia (Tab.1), sendo que esta avaliação foi realizada pelo mesmo observador em todos os momentos.

Ao término do protocolo experimental, os animais receberam antibioticoterapia com benzilpenicilina benzatina<sup>22</sup> na dose de 40.000 UI/kg de peso corpóreo pela via IM, em intervalos de 24 horas durante dois dias, flunixin meglumine<sup>23</sup> na dose de 1,1mg/kg por via oral, uma vez ao dia durante três dias e tramadol<sup>24</sup> na dose de 2mg/kg pela via IM, três vezes ao dia durante dois dias.

---

<sup>22</sup> Multibiótico Veterinário, Indústria Farmacêutica Vitalfarma Ltda, MG.

<sup>23</sup> Banamine, Schering-Plough Veterinária, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>24</sup> Tramal, Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda - São Paulo, SP, Brasil

**Tabela 1.** Escala dos escores para determinação do comportamento dos animais:

| <b>CATEGORIA</b>                                | <b>DESCRIÇÃO</b>                                                                                                                             | <b>ESCORE</b>    |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| <b>Dados fisiológicos<br/>(A)</b>               | (Salivação)<br>normal<br>aumentada                                                                                                           | 0<br>1           |
| <b>(B)</b>                                      | (Temperatura)<br>❖ dentro dos valores de referência<br>❖ diminuída ou aumentada                                                              | 0<br>1           |
| <b>(C)</b>                                      | (Funções fisiológicas)<br>❖ urina ou defeca<br>❖ não urina nem defeca                                                                        | 0<br>1           |
| <b>(D)</b>                                      | (Alimentação)<br>❖ come e bebe<br>❖ resiste ao oferecer comida<br>❖ não come e não bebe                                                      | 0<br>1<br>2      |
| <b>Estado alerta do animal<br/>(E)</b>          | ❖ acordado<br>❖ dormindo<br>❖ semiconsciente<br>❖ irrequieto                                                                                 | 0<br>1<br>2<br>3 |
| <b>Aparência do animal<br/>(F)</b>              | ❖ submisso<br>❖ andando continuamente<br>❖ cauteloso<br>❖ agressivo                                                                          | 0<br>1<br>2<br>3 |
| <b>Postura do animal<br/>(G)</b>                | ❖ se movendo<br>❖ decúbito esternal ou lateral/responde ao chamado<br>❖ cabeça baixa/ não responde ao chamado<br>❖ protegendo a área afetada | 0<br>1<br>2<br>3 |
| <b>Resposta à manipulação da ferida<br/>(H)</b> | ❖ sem alteração de comportamento<br>❖ reage antes de ser tocado/leve vocalização<br>❖ reage ao ser tocado/severa vocalização                 | 0<br>1<br>2      |

\*ADAPTADA POR FIRTH &amp; HALDANE (1999)

## 5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A variável cortisol foi avaliada por meio de análise de variância com medidas repetidas no tempo em um modelo que incluiu os efeitos de grupo (2 níveis), momentos (6 níveis) e da interação entre eles. Para a comparação de médias aos pares foi utilizado o teste de Tukey, com nível de significância de 5%. Além disso, a soma de quadrados do efeito de momento foi decomposta em regressões linear, quadrática e cúbica. Os resultados de escores foram submetidos ao teste não paramétrico de Kruskal-Wallis.

Os resultados das variáveis relacionadas à função cardiovascular tiveram seus valores submetidos à avaliação estatística por meio de Análise de Perfil (CURI, 1980) para detecção dos possíveis efeitos que levaram a alteração nas médias de cada variável estudada, nos diversos momentos, incluindo os testes da hipótese de interação entre grupos e momentos, efeitos de grupos, efeitos de momentos e efeitos de momentos dentro de cada grupo. Foram consideradas as seguintes hipóteses de nulidade:

- $H_{01}$ : Não existe interação momento X grupo ou entre momentos tratamentos, onde é verificada a existência de similaridade entre os perfis dos grupos ao longo do tratamento.
- $H_{02}$ : Não existe efeito do grupo para o conjunto de todos os momentos, isto é, não existe diferença entre grupos para o conjunto dos momentos, onde se verifica a igualdade ou coincidência dos perfis dos dois grupos (igualdade de perfis).
- $H_{03}$ : Não existe diferença entre os momentos dentro de cada grupo, onde se verifica a existência de diferenças ao longo dos momentos em cada grupo individualmente.
- $H_{04}$ : Não existe diferença entre os momentos dentro de cada grupo, onde se verifica a existência de diferenças ao longo dos momentos em cada grupo individualmente.

A hipótese 2 foi testada somente nos parâmetros onde a hipótese de nulidade 1 não foi rejeitada.

## 6. RESULTADOS

Para uma melhor visualização dos dados, os gráficos referentes aos resultados foram traçados com base no cálculo da média aritmética das variáveis numéricas colhidas. Os valores médios ( $\bar{x}$ ) e desvios padrão ( $S$ ) estão representados nas tabelas. As médias foram arredondadas segundo regra matemática tradicional.

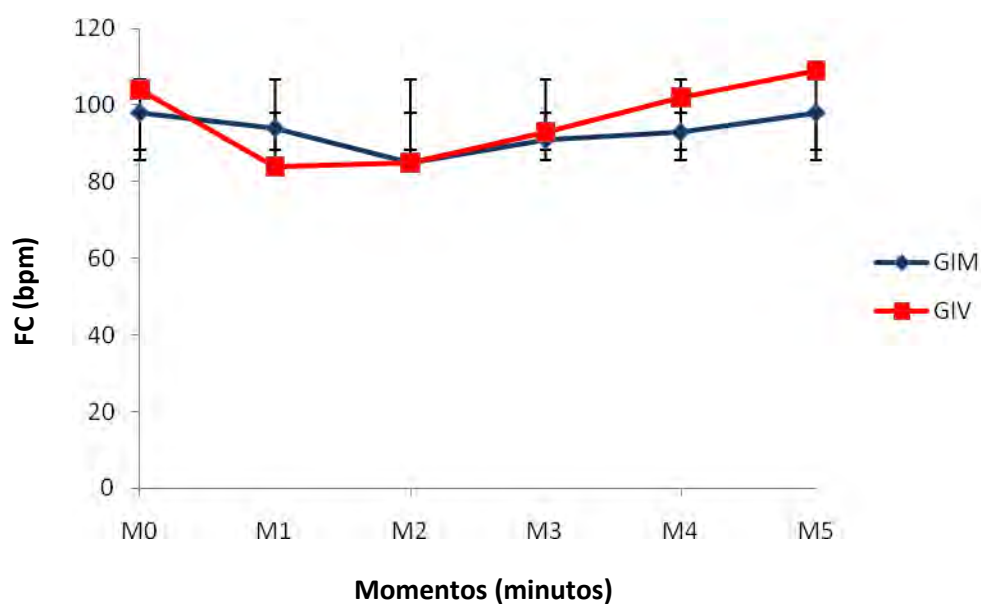
Os dados de escores foram testados no nível de 5% de probabilidade, a hipótese de igualdade das médias para os dois grupos que foram submetidos a diferentes tratamentos, obtendo-se os valores da mediana.

### 6.1. Frequência Cardíaca (FC)

Para este parâmetro não foram observadas diferenças significativas ( $p < 0,05$ ) entre grupos e momentos (Tab.2 e Fig.2).

**Tabela 2.** Valores médios ( $\bar{x}$ ) e desvios padrão ( $s$ ) de FC (batimentos/minuto), em cadelas ( $n=16$ ), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH.

| Variável           |     |           | M0    | M1   | M2   | M3   | M4    | M5    |
|--------------------|-----|-----------|-------|------|------|------|-------|-------|
| FC<br>(bat/minuto) | GIM | $\bar{x}$ | 98,0  | 94,0 | 85,0 | 91,0 | 93,0  | 98,0  |
|                    |     | $s$       | 11,1  | 23,0 | 17,0 | 16,0 | 19,0  | 16,0  |
|                    | GIV | $\bar{x}$ | 104,0 | 84,0 | 85,0 | 93,0 | 102,0 | 109,0 |
|                    |     | $s$       | 16,0  | 26,6 | 22,0 | 18,6 | 22,0  | 22,5  |



**Figura 2.** Representação dos valores médios de FC (bpm), em cadelas ( $n=16$ ), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH.

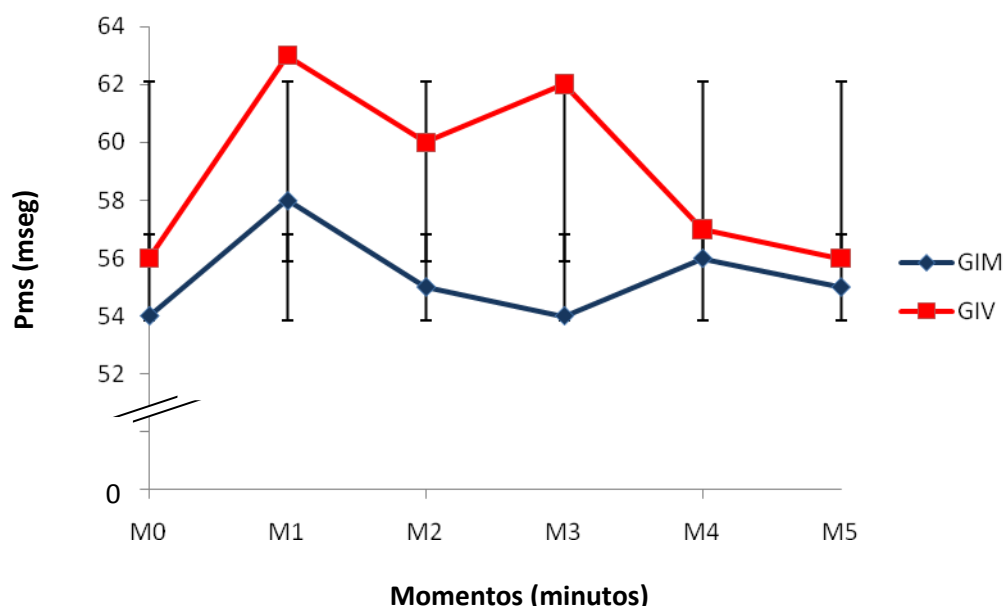
## 6.2. Eletrocardiografia

### 6.2.1. Duração da onda P (Pms)

Para o parâmetro Pms, não foram verificadas diferenças significativas ( $p < 0,05$ ) entre grupos e momentos. (Tab.3 e Fig.3).

**Tabela 3.** Valores médios ( $\bar{x}$ ) e desvios padrão (s) de Pms (mseg), em cadelas (n=16), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH.

| Variável |     |           | M0   | M1   | M2   | M3   | M4   | M5   |
|----------|-----|-----------|------|------|------|------|------|------|
| Pms      | GIM | $\bar{x}$ | 54,0 | 58,0 | 55,0 | 54,0 | 56,0 | 55,0 |
|          |     | s         | 15,0 | 16,0 | 17,0 | 12,0 | 10,6 | 11,0 |
|          | GIV | $\bar{x}$ | 56,0 | 63,0 | 60,0 | 62,0 | 57,0 | 56,0 |
|          |     | s         | 8,2  | 5,4  | 6,4  | 7,0  | 6,0  | 5,4  |



**Figura 3.** Representação dos valores médios de Pms (mseg), em cadelas (n=16), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH.

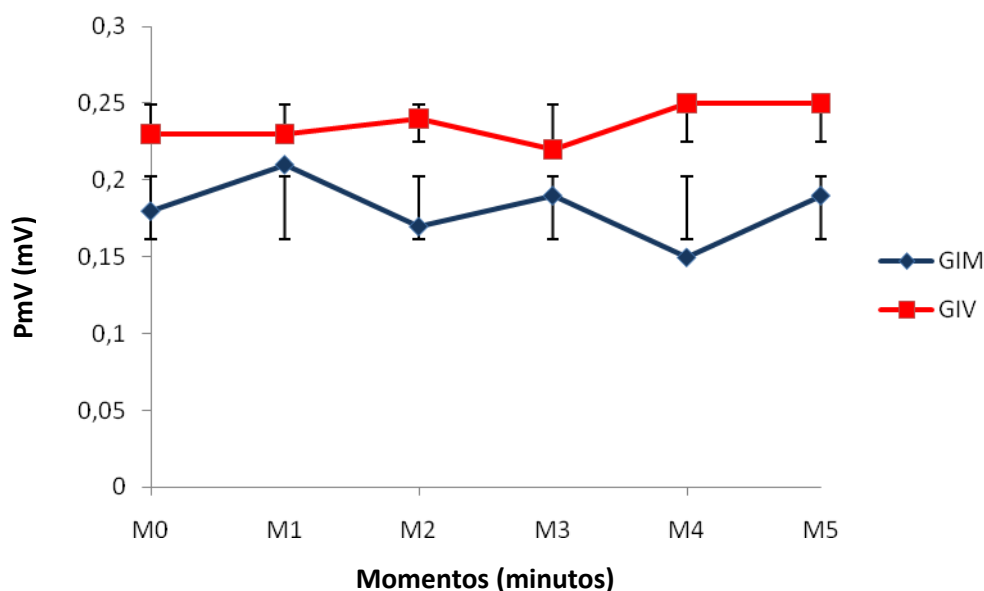
### 6.2.2. Amplitude da onda P (PmV)

Para esta variável Pmv, os perfis foram considerados similares, mas não iguais, sendo registrada diferença estatística ( $p < 0,05$ ) entre grupos (M4), com a média do GIV superior a do GIM. Não foram observadas diferenças entre os momentos (Tab.4 e Fig. 4).

**Tabela 4.** Valores médios ( $\bar{x}$ ) e desvios padrão (s) de PmV (mV), em cadelas (n=16), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH.

| Variável |     |   | M0   | M1   | M2   | M3   | M4                      | M5   |
|----------|-----|---|------|------|------|------|-------------------------|------|
| PmV      | GIM | x | 0,18 | 0,21 | 0,17 | 0,19 | <b>0,15<sup>A</sup></b> | 0,19 |
|          |     | s | 0,08 | 0,09 | 0,08 | 0,09 | 0,07                    | 0,09 |
|          | GIV | x | 0,23 | 0,23 | 0,24 | 0,22 | <b>0,25<sup>B</sup></b> | 0,25 |
|          |     | s | 0,05 | 0,07 | 0,07 | 0,06 | 0,07                    | 0,07 |

Médias seguidas por letras maiúsculas diferentes, nas colunas, diferem entre si com  $p < 0,05$  (Análise de Perfil).



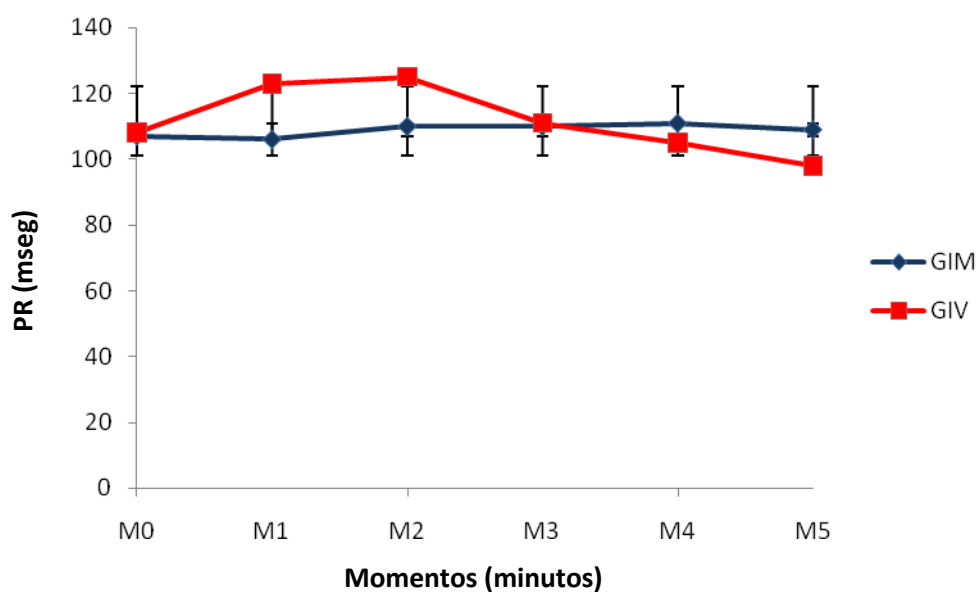
**Figura 4.** Representação dos valores médios de PmV (mV), em cadelas (n=16), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH.

### 6.2.3. Intervalo entre as ondas P e R (PR)

Para a variável PR, os perfis não foram similares, não havendo diferenças significativas ( $p < 0,05$ ) entre os grupos e momentos. (Tab.5 e Fig. 5).

**Tabela 5.** Valores médios ( $\bar{x}$ ) e desvios padrão (s) de PR (mseg), em cadelas (n=16), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH.

| Variável |     |           | M0    | M1    | M2    | M3    | M4    | M5    |
|----------|-----|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| PR       | GIM | $\bar{x}$ | 107,0 | 106,0 | 110,0 | 110,0 | 111,0 | 109,0 |
|          |     | s         | 8,0   | 22,4  | 18,0  | 12,4  | 12,0  | 17,0  |
|          | GIV | $\bar{x}$ | 108,0 | 123,0 | 125,0 | 111,0 | 105,0 | 98,0  |
|          |     | s         | 10,0  | 17,0  | 25,0  | 17,0  | 13,0  | 8,5   |



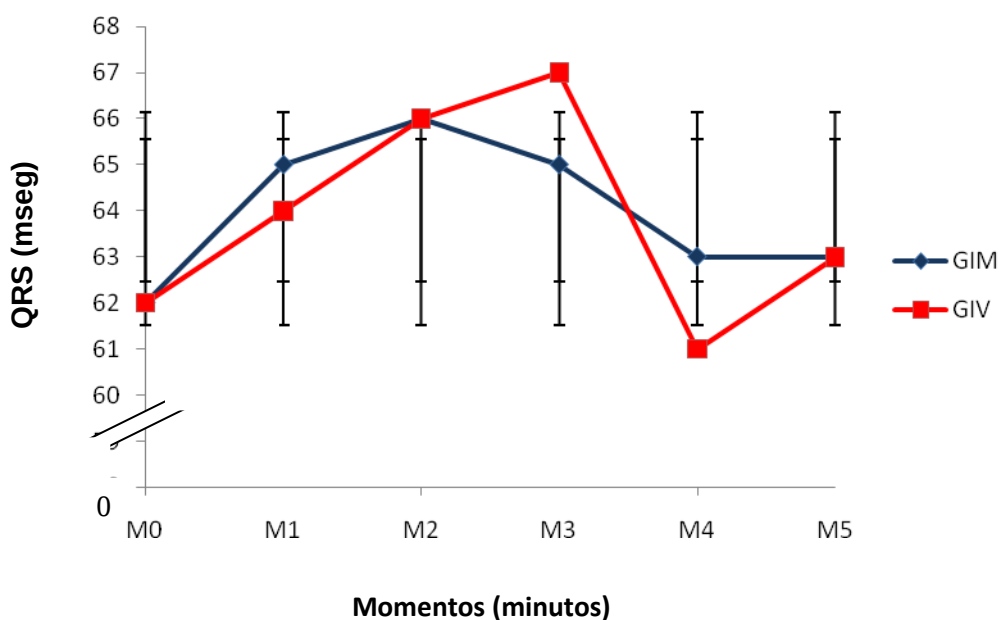
**Figura 5.** Representação dos valores médios de PR (mseg), em cadelas (n=16), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH.

#### 6.2.4. Duração do complexo QRS

As médias do QRS permaneceram estáveis durante todo o período experimental em ambos os grupos, não sendo observadas diferenças significativas ( $p < 0,05$ ) entre grupos ou momentos (Tab. 6 e Fig. 6).

**Tabela 6.** Valores médios ( $\bar{x}$ ) e desvios padrão ( $s$ ) de QRS (mseg), em cadelas ( $n=16$ ), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH.

| Variável |     |           | M0   | M1   | M2   | M3   | M4   | M5   |
|----------|-----|-----------|------|------|------|------|------|------|
| QRS      | GIM | $\bar{x}$ | 62,0 | 65,0 | 66,0 | 65,0 | 63,0 | 63,0 |
|          |     | $s$       | 12,3 | 24,6 | 15,6 | 17,6 | 15,0 | 13,6 |
|          | GIV | $\bar{x}$ | 62,0 | 64,0 | 66,0 | 67,0 | 61,0 | 63,0 |
|          |     | $s$       | 18,0 | 16,0 | 15,5 | 15,0 | 16,2 | 15,2 |



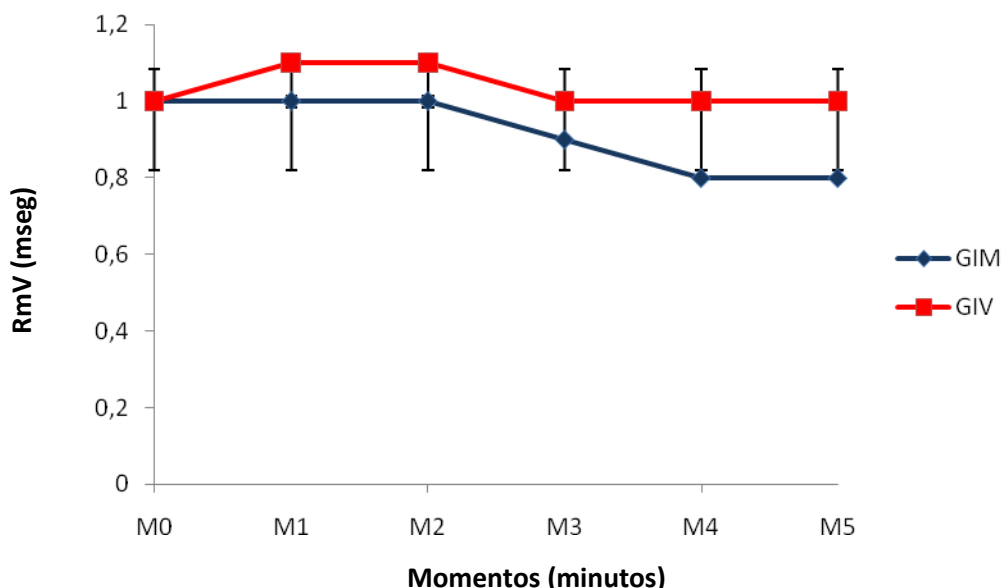
**Figura 6.** Representação dos valores médios de QRS (mseg), em cadelas ( $n=16$ ), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH.

### 6.2.5. Amplitude da onda R (RmV)

A comparação entre os grupos e momentos não revelou diferenças significativas (Tab. 7 e Fig. 7).

**Tabela 7.** Valores médios ( $\bar{x}$ ) e desvios padrão (s) de RmV (mV), em cadelas (n=16), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH.

| Variável |     |           | M0  | M1  | M2  | M3  | M4  | M5  |
|----------|-----|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| RmV      | GIM | $\bar{x}$ | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 0,9 | 0,8 | 0,8 |
|          |     | s         | 0,4 | 0,4 | 0,4 | 0,4 | 0,5 | 0,4 |
|          | GIV | $\bar{x}$ | 1,0 | 1,1 | 1,1 | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
|          |     | s         | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,3 |



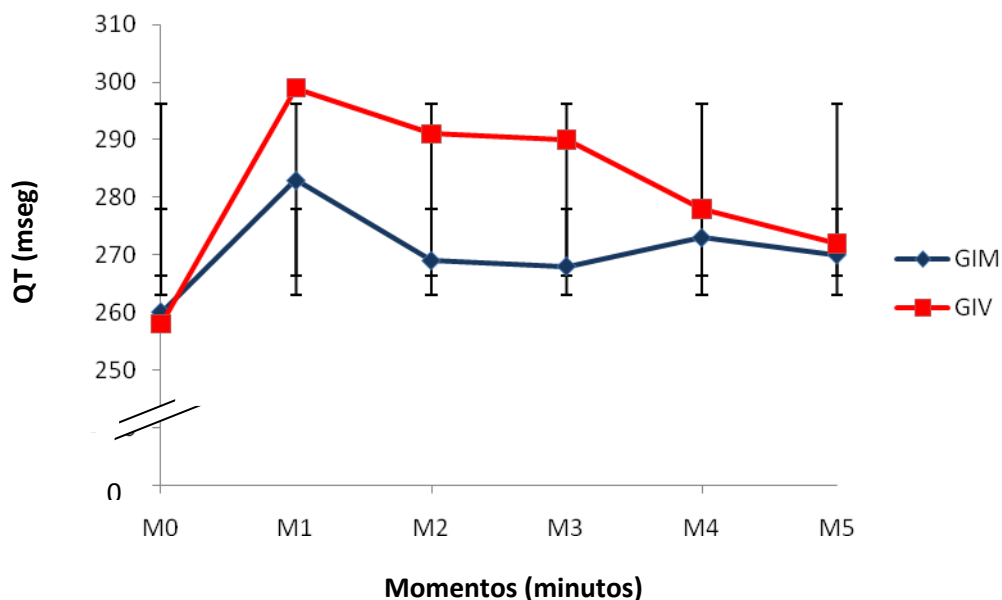
**Figura 7.** Representação dos valores médios de RmV (mV), em cadelas (n=16), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH.

### 6.2.6. Intervalo entre as ondas Q e T (QT)

Com relação aos valores médios do QT, não foi observada variação estatística ( $p < 0,05$ ) entre grupos nem entre os momentos (Tab.8 e Fig.8).

**Tabela 8.** Valores médios ( $\bar{x}$ ) e desvios padrão ( $s$ ) de QT (mseg), em cadelas ( $n=16$ ), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH.

| Variável |     |           | M0    | M1    | M2    | M3    | M4    | M5    |
|----------|-----|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| QT       | GIM | $\bar{x}$ | 260,0 | 283,0 | 269,0 | 268,0 | 273,0 | 270,0 |
|          |     | $s$       | 43,0  | 51,0  | 54,0  | 54,6  | 48,4  | 46,0  |
|          | GIV | $\bar{x}$ | 258,0 | 299,0 | 291,0 | 290,0 | 278,0 | 272,0 |
|          |     | $s$       | 29,0  | 48,1  | 40,2  | 29,0  | 32,5  | 35,0  |



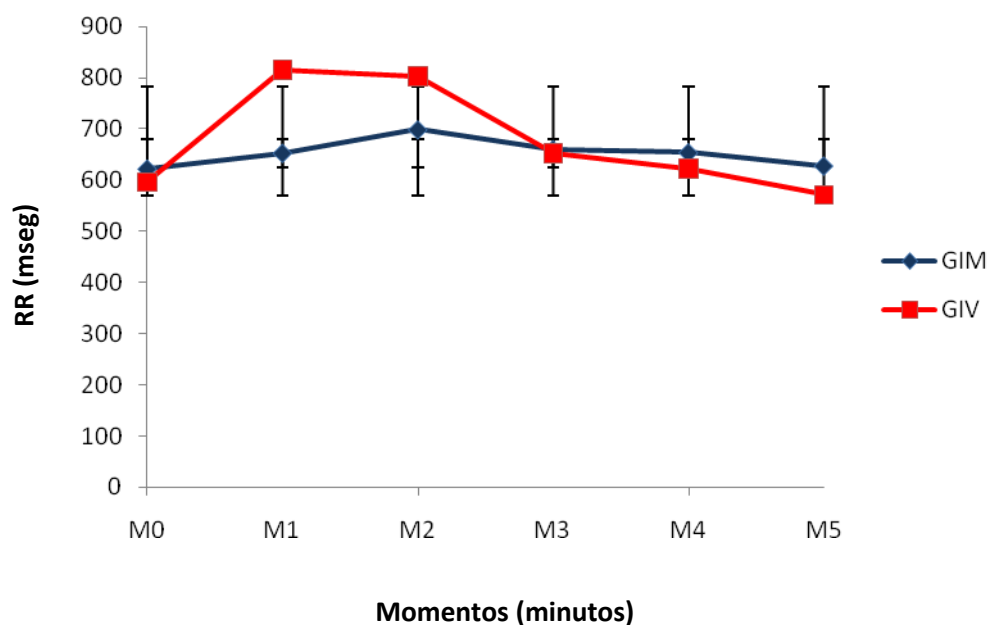
**Figura 8.** Representação dos valores médios de QT (mseg), em cadelas ( $n=16$ ), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH.

### 6.2.7. Intervalo entre duas ondas R (RR)

Assim como os demais parâmetros eletrocardiográficos, para o intervalo RR a comparação entre os grupos e momentos não revelaram diferenças significativas (Tab.9 e Fig.9).

**Tabela 9.** Valores médios ( $\bar{x}$ ) e desvios padrão (s) de RR (mseg), em cadelas (n=16), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH.

| Variável |     |   | M0    | M1    | M2    | M3    | M4    | M5    |
|----------|-----|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| RR       | GIM | x | 622,0 | 653,0 | 699,0 | 660,0 | 654,0 | 628,0 |
|          |     | s | 70,3  | 203,8 | 159,1 | 118,0 | 116,7 | 108,6 |
|          | GIV | x | 596,0 | 815,0 | 803,0 | 652,0 | 622,0 | 571,0 |
|          |     | s | 107,3 | 343,5 | 282,4 | 128,2 | 137,5 | 119,5 |



**Figura 9.** Representação dos valores médios de RR (mseg), em cadelas (n=16), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH.

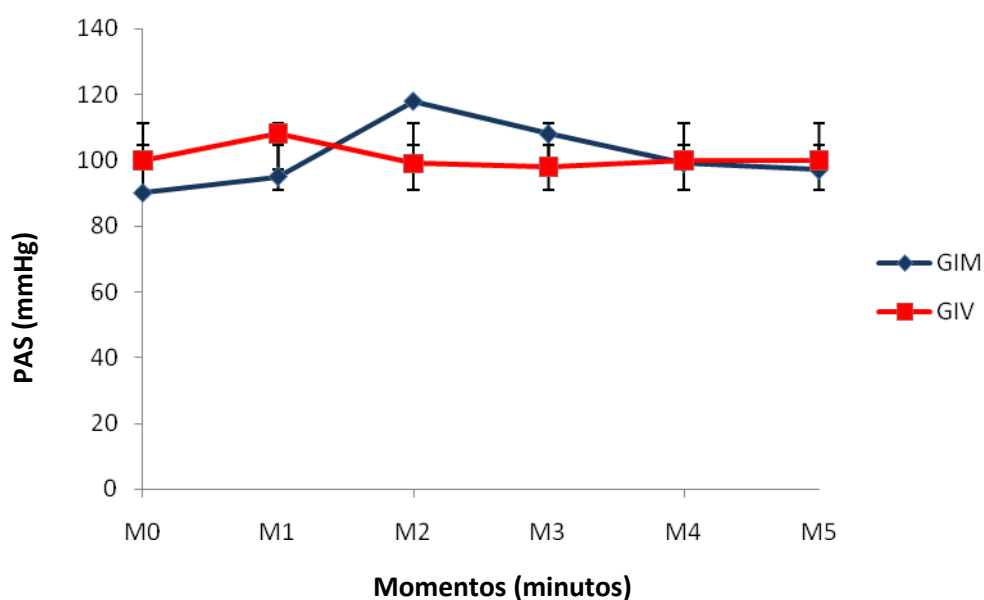
### 6.3. Pressões Arteriais

#### 6.3.1. Pressão Arterial Sistólica (PAS)

As médias dos valores de PAS mantiveram-se estáveis durante todo o período experimental, não havendo alterações significativas ( $p < 0,05$ ) entre grupos e momentos (Tab.10 e Fig.10).

**Tabela 10.** Valores médios ( $\bar{x}$ ) e desvios padrão ( $s$ ) de PAS (mmHg), em cadelas ( $n=16$ ), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH.

| Variável |     |           | M0    | M1    | M2    | M3    | M4    | M5    |
|----------|-----|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| PAS      | GIM | $\bar{x}$ | 90,0  | 95,0  | 118,0 | 108,0 | 99,0  | 97,0  |
|          |     | $s$       | 29,6  | 31,3  | 47,8  | 41,1  | 42,0  | 40,0  |
|          | GIV | $\bar{x}$ | 100,0 | 108,0 | 99,0  | 98,0  | 100,0 | 100,0 |
|          |     | $s$       | 23,0  | 26,8  | 21,2  | 14,5  | 6,5   | 9,1   |



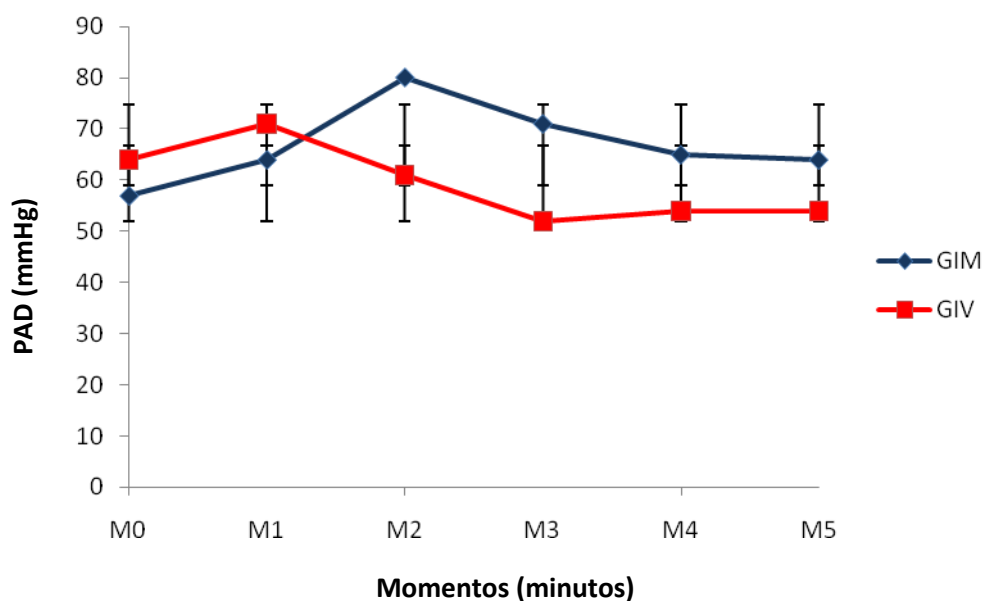
**Figura 10.** Representação dos valores médios de PAS (mmHg), em cadelas ( $n=16$ ), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH.

### 6.3.2. Pressão Arterial Diastólica (PAD)

Na análise da pressão arterial diastólica não se constatou significância estatística entre grupos e momentos (Tab.11 e Fig.11).

**Tabela 11.** Valores médios ( $\bar{x}$ ) e desvios padrão (s) de PAD (mmHg), em cadelas (n=16), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH.

| Variável |     |           | M0   | M1   | M2   | M3   | M4   | M5   |
|----------|-----|-----------|------|------|------|------|------|------|
| PAD      | GIM | $\bar{x}$ | 57,0 | 64,0 | 80,0 | 71,0 | 65,0 | 64,0 |
|          |     | s         | 24,8 | 33,3 | 36,1 | 30,5 | 31,6 | 30,2 |
|          | GIV | $\bar{x}$ | 64,0 | 71,0 | 61,0 | 52,0 | 54,0 | 54,0 |
|          |     | s         | 21,6 | 26,0 | 23,2 | 9,8  | 14,0 | 12,8 |



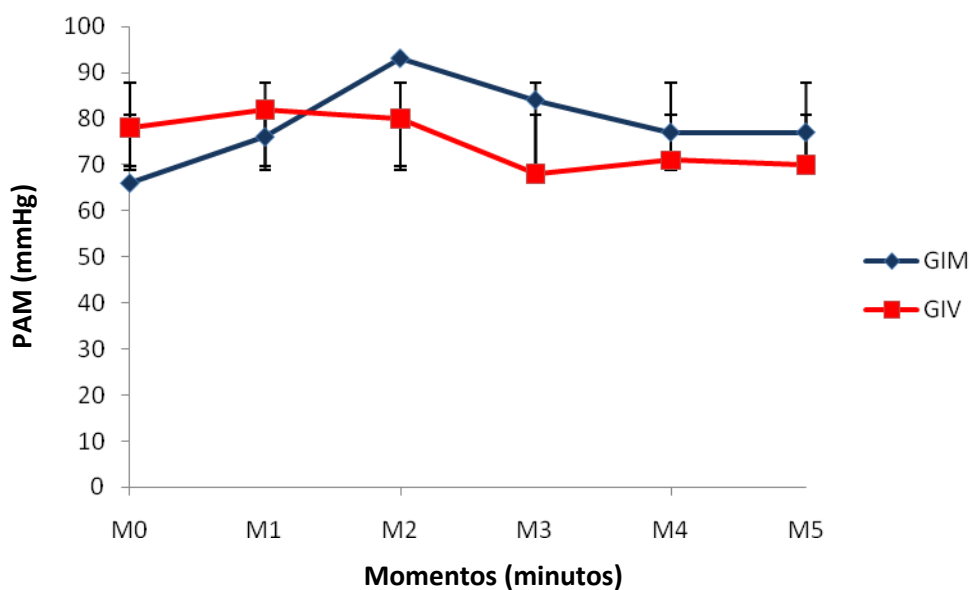
**Figura 11.** Representação dos valores médios de PAD (mmHg), em cadelas (n=16), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH.

### 6.3.3. Pressão Arterial Média (PAM)

Para a PAM a análise estatística não revelou diferença significativa ( $p < 0,05$ ) entre os grupos nem entre os momentos (Tab. 12 e Fig.12).

**Tabela 12.** Valores médios ( $\bar{x}$ ) e desvios padrão (s) de PAM (mmHg), em cadelas (n=16), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH.

| Variável |     |           | M0   | M1   | M2   | M3   | M4   | M5   |
|----------|-----|-----------|------|------|------|------|------|------|
| PAM      | GIM | $\bar{x}$ | 66,0 | 76,0 | 93,0 | 84,0 | 77,0 | 77,0 |
|          |     | s         | 25,5 | 33,1 | 39,1 | 33,1 | 34,1 | 32,8 |
|          | GIV | $\bar{x}$ | 78,0 | 82,0 | 80,0 | 68,0 | 71,0 | 70,0 |
|          |     | s         | 27,0 | 27,8 | 26,7 | 9,1  | 10,1 | 9,8  |



**Figura 12.** Representação dos valores médios de PAM (mmHg), em cadelas (n=16), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH.

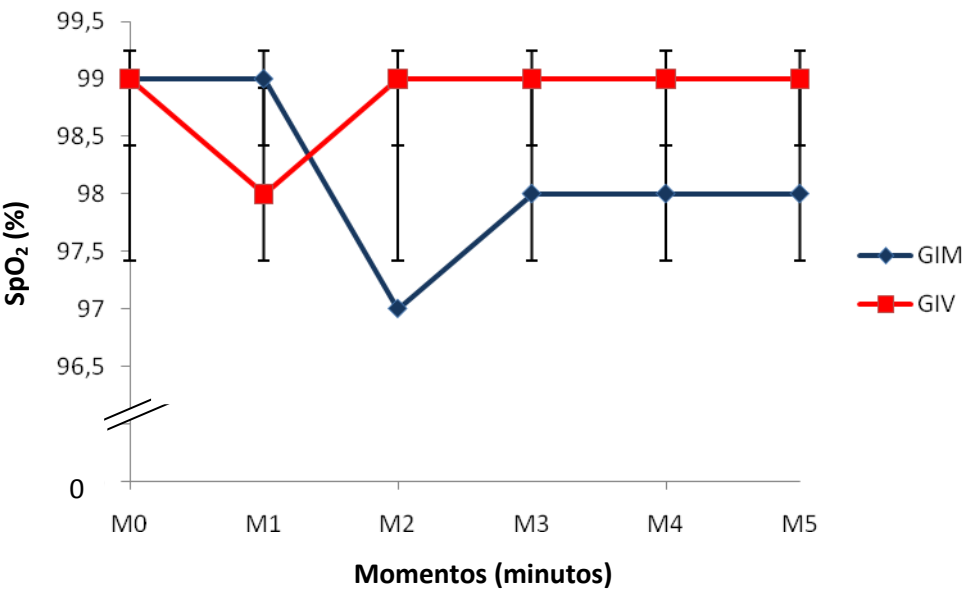
6.4. Saturação da Oxihemoglobina (SpO<sub>2</sub>)

Para a SpO<sub>2</sub>, houve diferença significativa (p<0,05) entre as médias dos GIM e GIV ao longo do M2, permanecendo estáveis nos demais momentos. Na análise individual dos grupos, não foi constatada diferença estatística entre os momentos (Tab.13 e Fig.13).

**Tabela 13.** Valores médios (x) e desvios padrão (s) da SpO<sub>2</sub> (%), em cadelas (n=16), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH.

| Variável         |     |   | M0   | M1   | M2                | M3   | M4   | M5   |
|------------------|-----|---|------|------|-------------------|------|------|------|
| SPO <sub>2</sub> | GIM | x | 99,0 | 99,0 | 97,0 <sup>A</sup> | 98,0 | 98,0 | 98,0 |
|                  |     | s | 0,9  | 1,0  | 1,1               | 1,7  | 1,9  | 1,2  |
|                  | GIV | x | 99,0 | 98,0 | 99,0 <sup>B</sup> | 99,0 | 99,0 | 99,0 |
|                  |     | s | 0,9  | 0,8  | 0,7               | 0,7  | 0,5  | 1,2  |

Médias seguidas por letras maiúsculas diferentes, nas colunas, diferem entre si com p<0,05 (Análise de Perfil).



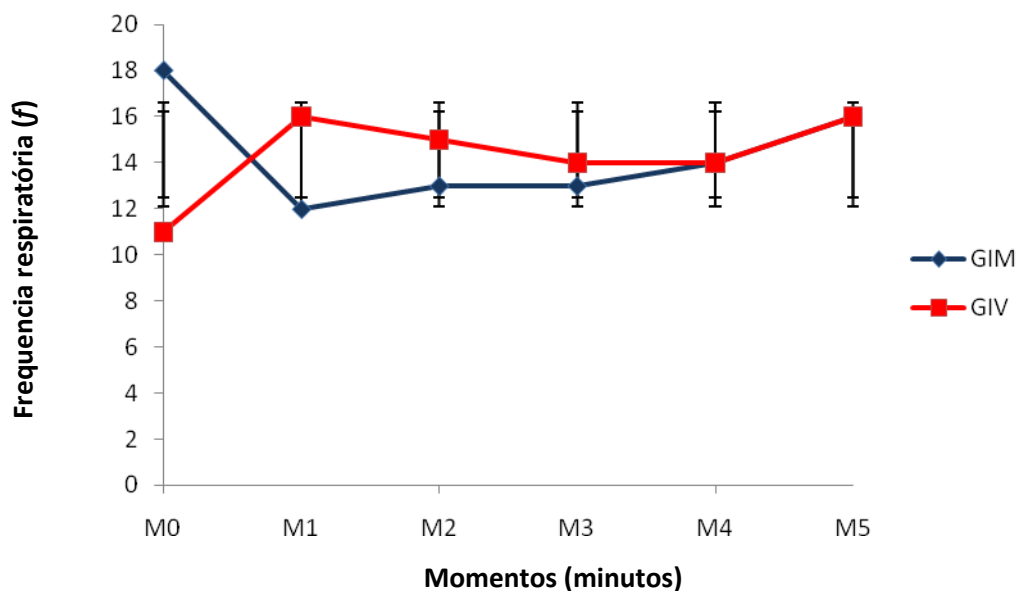
**Figura 13.** Representação dos valores médios da SpO<sub>2</sub> (%), em cadelas (n=16), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH.

### 6.5. Frequência Respiratória ( $f$ )

Com relação à frequência respiratória, não foram observadas diferenças entre os grupos e momentos, permanecendo os valores estáveis durante todo o procedimento experimental (Tab.14 e Fig.14).

**Tabela 14.** Valores médios ( $\bar{x}$ ) e desvios padrão ( $s$ ) de  $f$  (movimentos/min), em cadelas ( $n=16$ ), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH.

| Variável |     |           | M0   | M1   | M2   | M3   | M4   | M5   |
|----------|-----|-----------|------|------|------|------|------|------|
| $f$      | GIM | $\bar{x}$ | 18,0 | 12,0 | 13,0 | 13,0 | 14,0 | 16,0 |
|          |     | $s$       | 10,6 | 6,0  | 8,1  | 11,0 | 10,2 | 13,4 |
|          | GIV | $\bar{x}$ | 11,0 | 16,0 | 15,0 | 14,0 | 14,0 | 16,0 |
|          |     | $s$       | 3,7  | 16,0 | 15,6 | 14,0 | 10,1 | 15,6 |



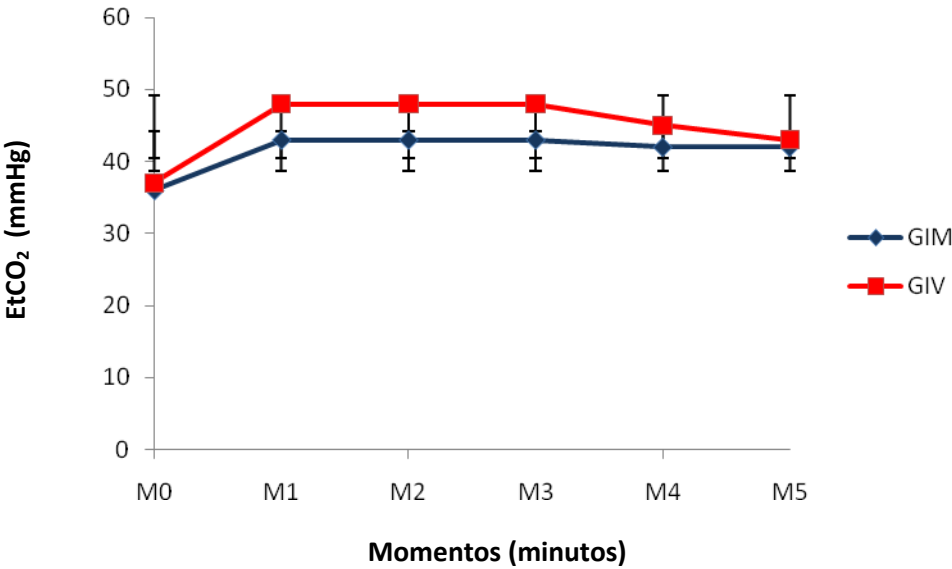
**Figura 14.** Representação dos valores médios de  $f$  (movimentos/minuto), em cadelas ( $n=16$ ), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH.

6.6. Pressão Parcial de Dióxido de Carbono no Final da Expiração (EtCO<sub>2</sub>)

Em relação a EtCO<sub>2</sub>, não foram constatadas diferenças entre os grupos e momentos (Tab.15 e Fig.15).

**Tabela 15.** Valores médios ( $\bar{x}$ ) e desvios padrão (s) de EtCO<sub>2</sub> (mmHg), em cadelas (n=16), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH.

| Variável          |     |           | M0   | M1   | M2   | M3   | M4   | M5   |
|-------------------|-----|-----------|------|------|------|------|------|------|
| EtCO <sub>2</sub> | GIM | $\bar{x}$ | 36,0 | 43,0 | 43,0 | 43,0 | 42,0 | 42,0 |
|                   |     | s         | 3,2  | 4,7  | 5,6  | 5,0  | 5,2  | 7,4  |
|                   | GIV | $\bar{x}$ | 37,0 | 48,0 | 48,0 | 48,0 | 45,0 | 43,0 |
|                   |     | s         | 4,7  | 6,8  | 9,3  | 7,3  | 7,4  | 7,8  |
|                   |     |           |      |      |      |      |      |      |
|                   |     |           |      |      |      |      |      |      |



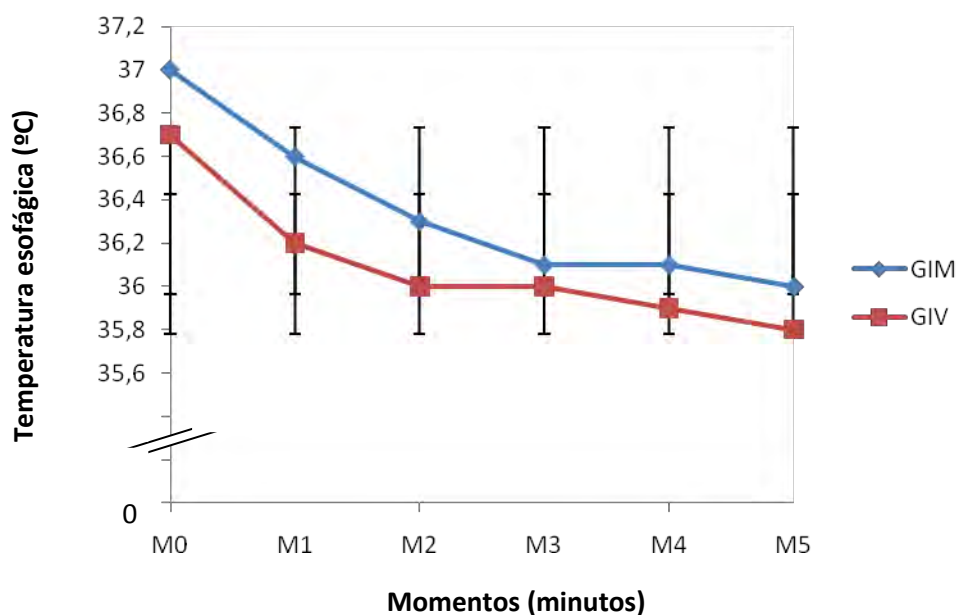
**Figura 15.** Representação dos valores médios de ET<sub>CO</sub><sub>2</sub> (mmHg), em cadelas (n=16), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH.

### 6.7. Temperatura Esofágica (TE)

A comparação entre grupos e momentos não revelou diferenças significativas (Tab.16 e Fig.16).

**Tabela 16.** Valores médios ( $\bar{x}$ ) e desvios padrão ( $s$ ) de TE ( $^{\circ}\text{C}$ ), em cadelas ( $n=16$ ), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH.

| Variável |     |           | M0   | M1   | M2   | M3   | M4   | M5   |
|----------|-----|-----------|------|------|------|------|------|------|
| TE       | GIM | $\bar{x}$ | 37,0 | 36,6 | 36,3 | 36,1 | 36,1 | 36,0 |
|          |     | $s$       | 0,9  | 0,8  | 0,8  | 0,7  | 0,6  | 0,6  |
|          | GIV | $\bar{x}$ | 36,7 | 36,2 | 36,0 | 36,0 | 35,9 | 35,8 |
|          |     | $s$       | 0,7  | 0,6  | 0,6  | 0,6  | 0,6  | 0,7  |



**Figura 16.** Representação dos valores médios de temperatura esofágica ( $^{\circ}\text{C}$ ), apresentados por cadelas ( $n=16$ ) tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH.

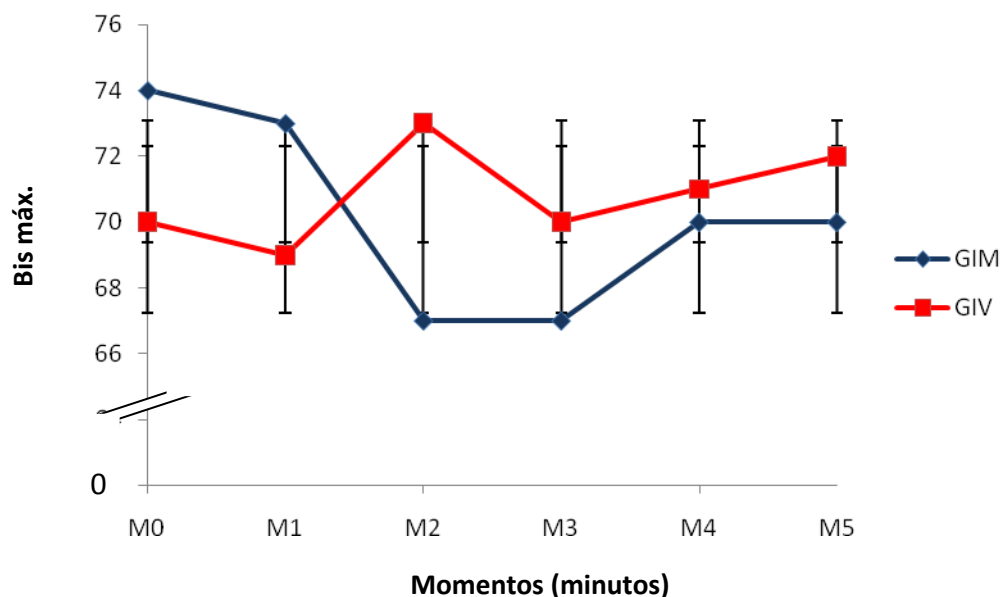
## 6.8. Índice Biespectral

### 6.8.1. Índice Biespectral Máximo (BIS máximo)

Os valores médios de BIS máximo não apresentaram diferenças entre os GIM e GIV (Tab. 17 e Fig. 17). Na análise individual dos grupos observaram-se médias estáveis durante todo período experimental.

**Tabela 17.** Valores médios ( $\bar{x}$ ) e desvios padrão ( $s$ ) de BIS máximo, em cadelas ( $n=16$ ), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH.

| Variável |     |   | M0   | M1   | M2   | M3   | M4   | M5   |
|----------|-----|---|------|------|------|------|------|------|
| Bis máx. | GIM | x | 74,0 | 73,0 | 67,0 | 67,0 | 70,0 | 70,0 |
|          |     | s | 16,0 | 12,0 | 10,4 | 7,0  | 13,5 | 8,4  |
|          | GIV | x | 70,0 | 69,0 | 73,0 | 70,0 | 71,0 | 72,0 |
|          |     | s | 8,3  | 7,8  | 5,4  | 5,1  | 5,2  | 6,5  |



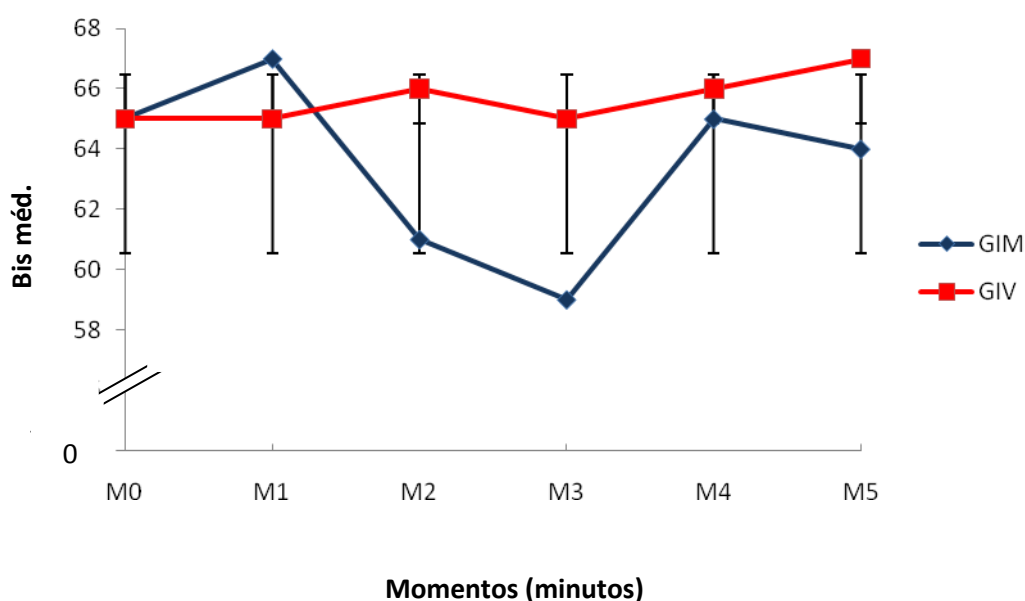
**Figura 17.** Representação dos valores médios de BIS máximo, em cadelas ( $n=16$ ), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH.

### 6.8.2. Índice Biespectral Médio (BIS médio)

Para o BIS médio, os valores mantiveram-se no mesmo patamar tanto para o GIM quanto para o GIV. Na análise individual dos grupos não foram registradas diferenças ( $p < 0,05$ ) entre os momentos (Tab. 18 e Fig. 18).

**Tabela 18.** Valores médios ( $\bar{x}$ ) e desvios padrão ( $s$ ) de BIS médio, em cadelas ( $n=16$ ), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH.

| Variável |     |           | M0   | M1   | M2   | M3   | M4   | M5   |
|----------|-----|-----------|------|------|------|------|------|------|
| Bis méd. | GIM | $\bar{x}$ | 65,0 | 67,0 | 61,0 | 59,0 | 65,0 | 64,0 |
|          |     | $s$       | 15,0 | 13,4 | 10,2 | 8,5  | 13,1 | 10,3 |
|          | GIV | $\bar{x}$ | 65,0 | 65,0 | 66,0 | 65,0 | 66,0 | 67,0 |
|          |     | $s$       | 8,8  | 8,1  | 6,6  | 5,5  | 7,4  | 7,7  |



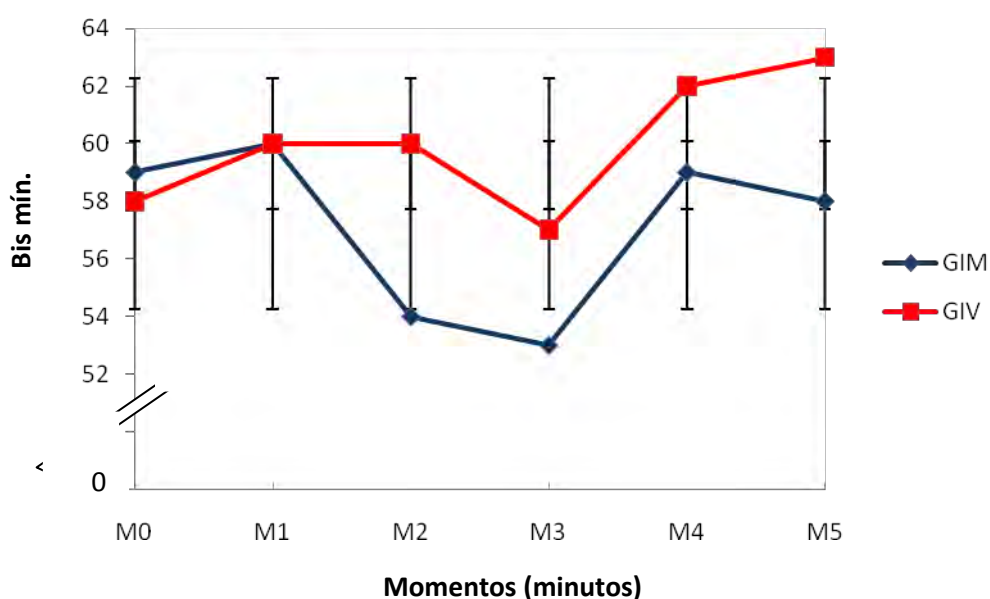
**Figura 18.** Representação dos valores de BIS médio, em cadelas ( $n=16$ ), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH.

### 6.8.3. Índice Biespectral Mínimo (BIS mínimo)

Em relação ao BIS mínimo, não foram constatadas diferenças significativas entre os grupos e nem ao longo dos momentos (Tab.19 e Fig.19).

**Tabela 19.** Valores médios ( $\bar{x}$ ) e desvios padrão ( $s$ ) de BIS mínimo, em cadelas ( $n=16$ ), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH.

| Variável |     |           | M0   | M1   | M2   | M3   | M4   | M5   |
|----------|-----|-----------|------|------|------|------|------|------|
| Bis mín. | GIM | $\bar{x}$ | 59,0 | 60,0 | 54,0 | 53,0 | 59,0 | 58,0 |
|          |     | $s$       | 17,8 | 15,3 | 11,0 | 9,0  | 11,7 | 12,3 |
|          | GIV | $\bar{x}$ | 58,0 | 60,0 | 60,0 | 57,0 | 62,0 | 63,0 |
|          |     | $s$       | 9,3  | 8,7  | 7,8  | 6,2  | 9,0  | 9,5  |



**Figura 19.** Representação dos valores médios de BIS mínimo, em cadelas ( $n=16$ ), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante OSH.

## 6.9. Cortisol Sérico

Com relação às concentrações do cortisol sérico, constataram-se diferenças estatísticas ( $p < 0,05$ ) em relação a este parâmetro. Tal efeito ocorreu dentro do GIM, às 3 horas após o procedimento cirúrgico (M7), onde esta média apresentou maior valor em comparação ao M0 (Tab.20 e Fig.20). Não foram observadas diferenças significativas das médias entre os grupos (Tab.21).

**Tabela 20.** Valores médios ( $\bar{x}$ ) e desvios padrão (s) de cortisol ( $\mu\text{g/dl}$ ), em cadelas ( $n=16$ ), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante e após OSH.

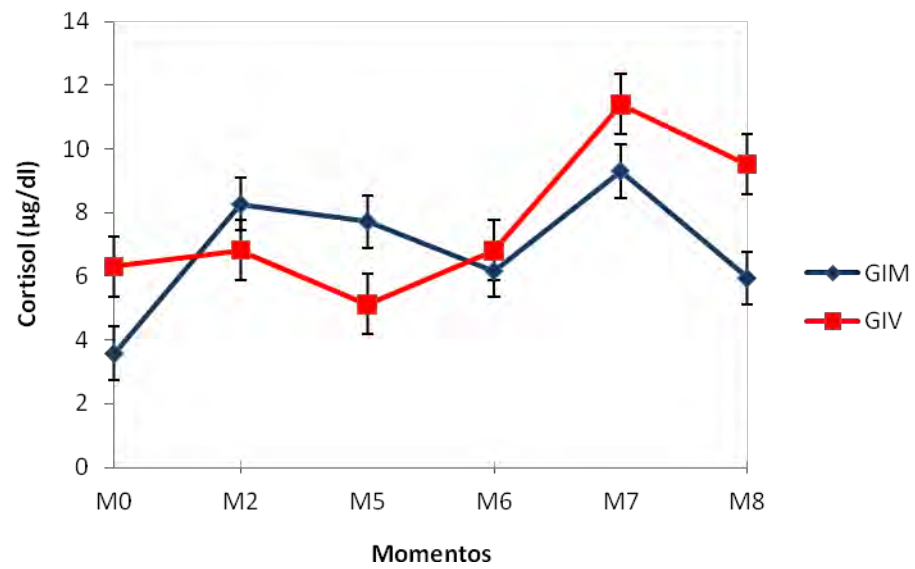
| Variável |     |           | M0                | M2   | M5   | M6   | M7                | M8   |
|----------|-----|-----------|-------------------|------|------|------|-------------------|------|
| Cortisol | GIM | $\bar{x}$ | 3,58 <sup>#</sup> | 8,26 | 7,72 | 6,17 | 9,30 <sup>#</sup> | 5,94 |
|          |     | s         | 3,34              | 2,61 | 2,09 | 2,43 | 4,38              | 3,82 |
|          | GIV | $\bar{x}$ | 6,30              | 6,82 | 5,12 | 6,81 | 11,4              | 9,51 |
|          |     | s         | 3,35              | 2,78 | 1,91 | 3,36 | 5,36              | 6,22 |

<sup>#</sup> Diferença significativa de M0 e M4 no GI (Teste Tukey  $p < 0,05$ ).

**Tabela 21.** Variação dos valores médios de cortisol ( $\mu\text{g/dl}$ ) entre grupos:

| Grupos | Médias            |
|--------|-------------------|
| GIM    | 6,83 <sup>A</sup> |
| GIV    | 7,66 <sup>A</sup> |

Médias seguidas pelas mesmas letras, nas colunas, não diferem entre si (Teste Tukey  $p < 0,05$ ).



**Figura 20.** Representação dos valores médios do cortisol sérico (µg/dl), em cadelas (n=16), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante e após OSH.

### 6.9.1. Regressão linear dos níveis de cortisol

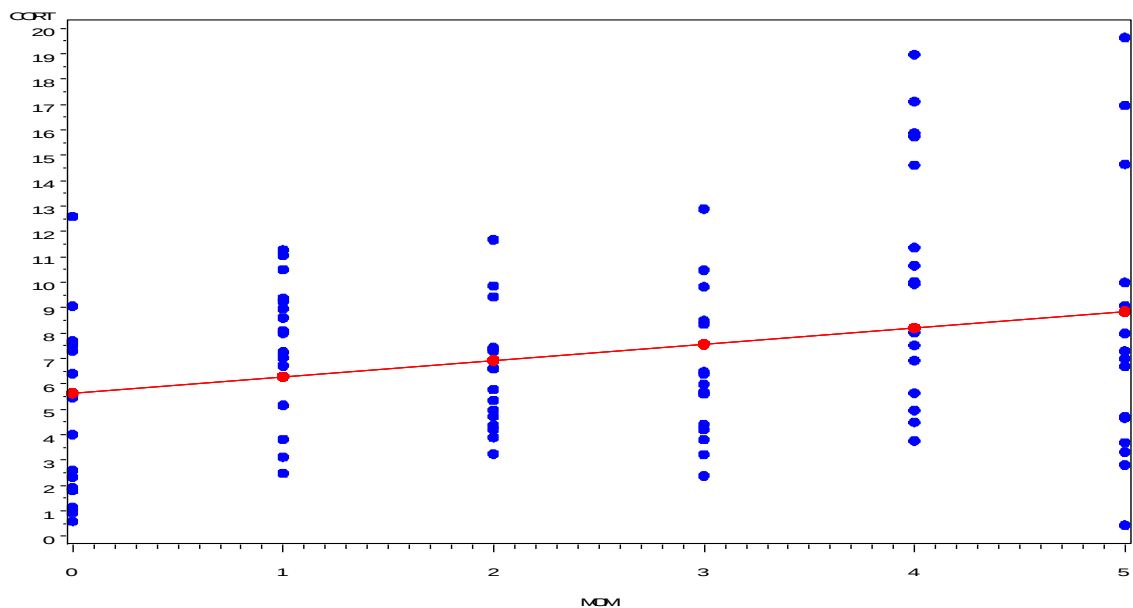
#### 6.9.1.1. Regressão linear de cortisol em função dos momentos

Por meio da decomposição da soma de quadrados de momentos em regressões, foram observadas tendências lineares dos níveis de cortisol em função dos momentos, mostrando um aumento significativo de (b) 0,64 µg/dl para cada alteração de um momento para outro. (Fig. 21).

$$Y = a (5,65) + b^* (0,64). x$$

(cort) = coeficiente linear (a) + coeficiente angular (b). x (momento)

$$^*b < 0,001$$



**Figura 21.** Estimativa da regressão linear dos valores de cortisol em função dos momentos, independentemente do grupo, em cadelas (n=16), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante e após OSH.

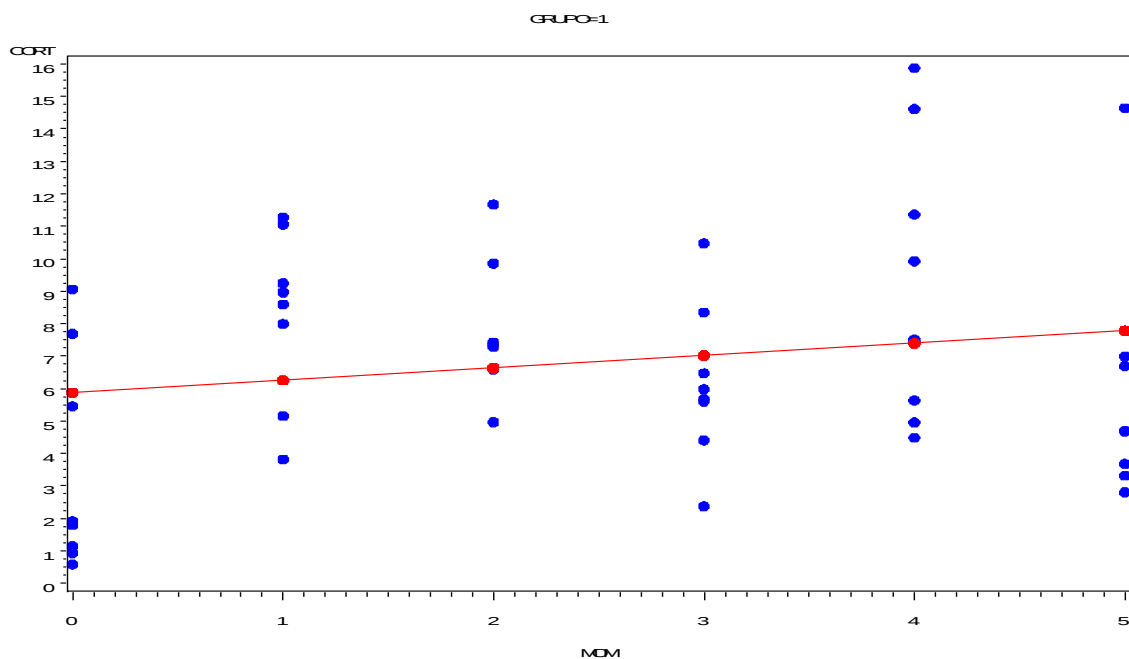
### 6.9.1.2. Regressão linear de cortisol em função dos momentos (GIM)

Por meio da decomposição da soma de quadrados de momentos em regressões, foram observadas tendências lineares dos níveis de cortisol em função dos momentos, mostrando um aumento significativo de (b) 0,38 µg/dl para cada alteração de um momento para outro, dentro do GIM (Fig. 22).

$$Y(\text{cort}) = a (5,87) + b^* (0,38) \times (\text{mom})$$

(cort) = coeficiente linear (a) + coeficiente angular (b). x (momento)

$$^*b < 0,001$$



**Figura 22.** Estimativa da regressão linear dos valores de cortisol em função dos momentos (GIM), em cadelas (n=16), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante e após OSH.

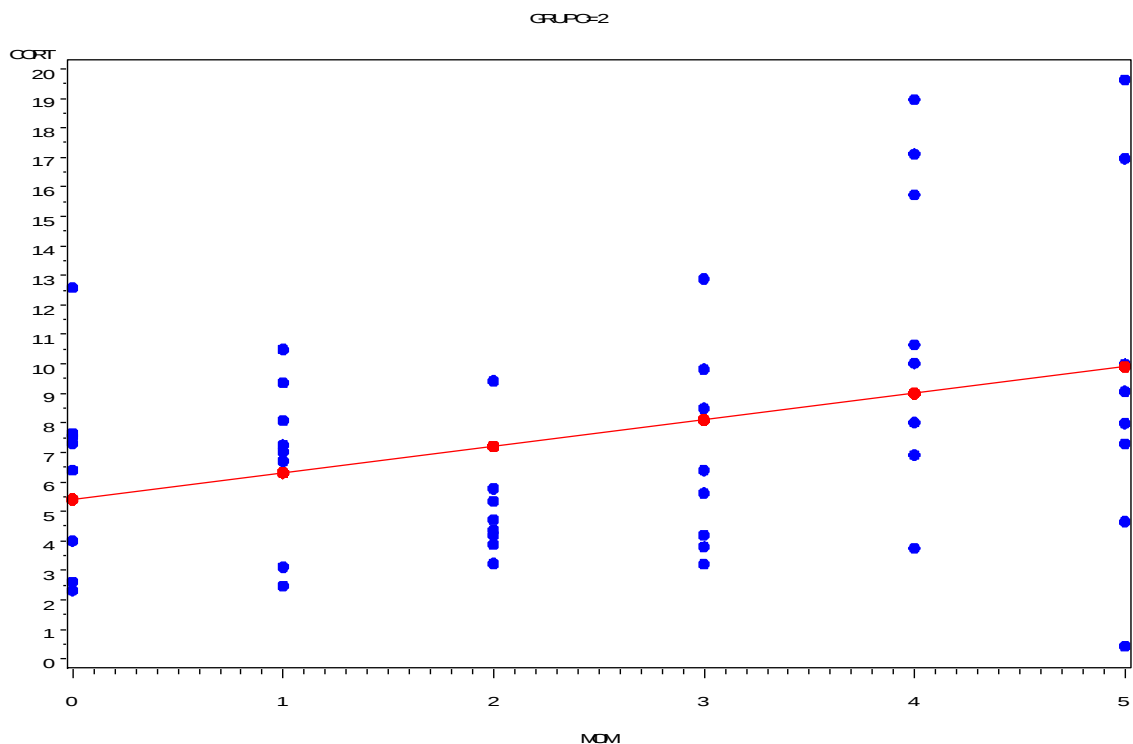
### 6.9.1.3. Regressão linear do cortisol em função dos momentos (GIV)

Por meio da decomposição da soma de quadrados de momentos em regressões, foram observadas tendências lineares dos níveis do cortisol em função dos momentos, mostrando um aumento significativo de (b) 0,89 µg/dl para cada alteração de um momento para outro, dentro do GIV (Fig. 23).

$$Y(\text{cort}) = a(5,41) + b^*(0,89) \times (\text{mom})$$

(cort) = coeficiente linear (a) + coeficiente angular (b). x (momento)

$$^*b < 0,001$$



**Figura 23.** Estimativa da regressão linear dos valores de cortisol em função dos momentos (GIV), em cadelas (n=16), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV) em diferentes momentos, durante e após OSH.

## 7. Tempos de Extubação (Te) e Cirúrgico (TC)

Para Te, houve diferença estatística ( $p < 0,05$ ) entre grupos, sendo  $29,50 \pm 10,30$  minutos para o GIV e  $18,12 \pm 7,22$  minutos para o GIM, demonstrando maior tempo de extubação nos animais do GIV (Tab.22 e Fig.24). Não foi observada diferença entre os grupos com relação ao tempo cirúrgico (Tab.22).

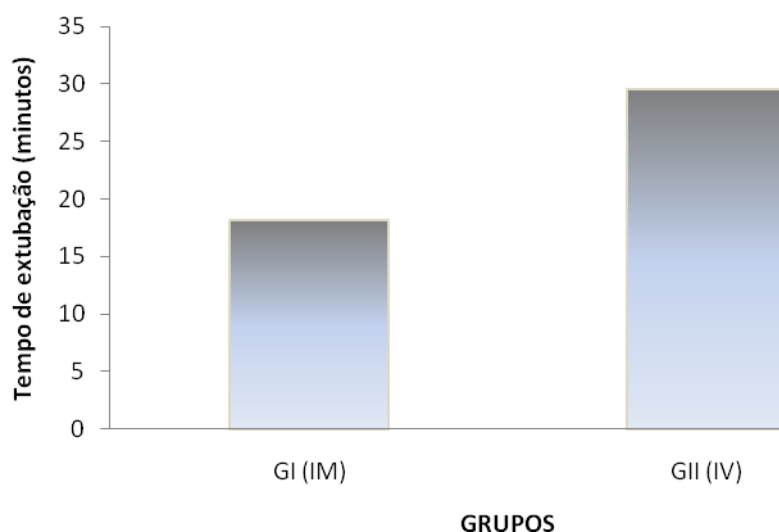
**Tabela 22.** Valores médios dos tempos de extubação (minutos) e cirúrgico (TC), em cadelas ( $n=16$ ), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV), após OSH.

| Grupos |                 | Tempo Extubação (minutos) | Tempo Cirúrgico (minutos) |
|--------|-----------------|---------------------------|---------------------------|
| GIM    | $\bar{x} \pm s$ | $18,12^A \pm 7,22$        | $32,50^A \pm 5,2$         |
| GIV    | $\bar{x} \pm s$ | $29,50^B \pm 10,30$       | $32,12^A \pm 9,3$         |

Médias seguidas pelas mesmas letras, nas colunas, não diferem entre si (Teste de Tukey com  $p < 0,05$ ).

-  $\bar{x}$  (média)

- s (desvio padrão)



**Figura 24.** Representação dos valores médios de Te, em cadelas ( $n=16$ ), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV), após OSH.

## 8. Período e Qualidade de Recuperação

O GIV apresentou melhor qualidade de recuperação que o GIM (Tab.23). No GIV, dois animais (25%) apresentaram vocalização, um animal (12,5%) vomitou e quatro animais (50%) apresentaram ataxia prolongada. Houve diferença significativa entre grupos, durante o tempo de recuperação (minutos), sendo a média do GIV > GIM (Tab.24).

**Tabela 23.** Qualidade de recuperação (%), em cadelas (n=16), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV), após OSH.

| Qualidade da Recuperação | Número Animais (GIM) | Número Animais (GIV) |
|--------------------------|----------------------|----------------------|
| Excelente                | 2 (25%)              | 1 (12,5%)            |
| Boa                      | 6 (75%)              | 3 (37,5%)            |
| Satisfatória             | —                    | 4 (50%)              |
| Moderada                 | —                    | —                    |
| Ruim                     | —                    | —                    |

**Tabela 24.** Valores médios (x), variância e valores de p, durante o período de recuperação (minutos), em cadelas (n=16), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV), após OSH.

| Tempo recuperação (minutos) | GIM    | GIV    |
|-----------------------------|--------|--------|
| Média                       | *56.25 | *64.00 |
| Variância                   | 27.92  | 80.85  |
| Valor de p                  | 0.0297 | 0.0270 |

Teste t – \* diferença significativa (p<0.05)

## 9. Avaliação Comportamental

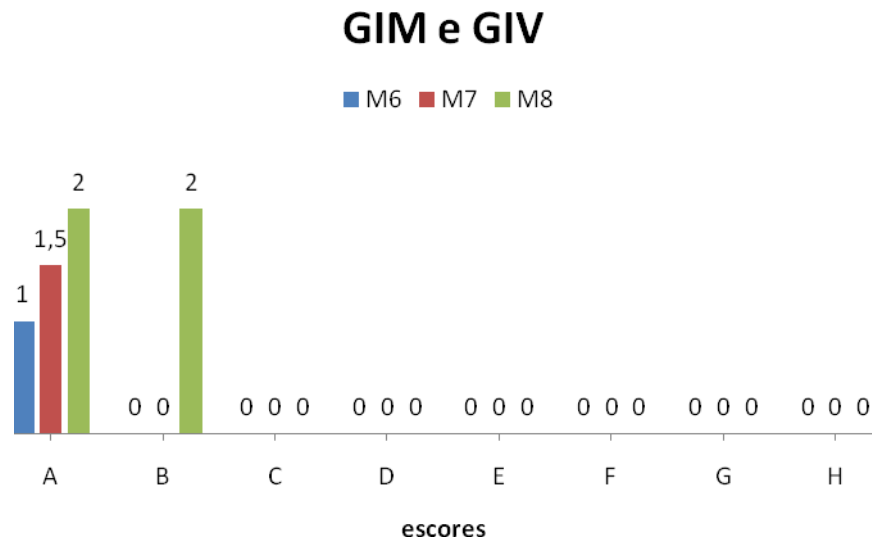
### 9.1. Avaliação da dor pela escala descritiva

Não foram observadas diferenças significativas dos escores entre grupos nem entre momentos, de acordo com o teste de Kruskal-Wallis (Tab.25 e Fig.25).

**Tabela 25.** Valores da mediana dos escores obtidos com emprego da escala descritiva nos diferentes tratamentos durante os tempos de avaliação.

|            | escores   | A   | B   | C | D | E | F | G | H |
|------------|-----------|-----|-----|---|---|---|---|---|---|
| <b>GIM</b> | <b>M6</b> | 1.0 | 0   | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|            | <b>M7</b> | 1.5 | 0   | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|            | <b>M8</b> | 2.0 | 2.0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <b>GIV</b> | <b>M6</b> | 1.0 | 0   | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|            | <b>M7</b> | 1.5 | 0   | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|            | <b>M8</b> | 2.0 | 2.0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Teste de Kruskal-Wallis (5%)



**Figura 25.** Representação dos valores medianos dos escores em cadelas (n=16), tratadas com metadona administrada por via intramuscular (GIM) e intravenosa (GIV), após OSH.

## **9.2. Avaliação individual dos escores**

Os animais foram avaliados de acordo com a sua resposta individual em relação à via de administração utilizada. A avaliação foi feita com base em escores, que indicavam em qual categoria os animais estavam dentro de determinado momento.

### **9.2.1. Estado alerta do animal**

Para este escore não foi verificada diferença significativa entre os grupos. Mas, 90% dos animais do GIV despertavam após barulho e não se apresentavam amigáveis junto ao avaliador.

### **9.2.2. Postura animal**

A pontuação para postura não apresentou valores diferentes entre os grupos. Porém, os animais do GIV (80%) apresentaram uma posição indicativa de dor (cabeça baixa, protegendo a área afetada) em relação aos animais do GIM.

### **9.2.3. Alimentação**

Não foram verificadas alterações dignas de nota entre grupos. Todos os animais resistiram ao oferecimento de comida ou não comiam nem bebiam.

### **9.2.4. Funções fisiológicas**

Não houve diferenças para este escore entre grupos. Todos os animais (100%) urinaram e defecaram após o procedimento cirúrgico.

### **9.2.5. Temperatura Corporal**

A pontuação para temperatura não apresentou valores diferentes entre os grupos.

#### **9.2.6. Salivação**

Nenhum dos animais utilizados neste estudo apresentou salivação.

#### **9.2.7. Aparência do animal**

Não foram verificadas alterações significativas entre grupos. Os animais do GIM (100%) se apresentaram normais, já a maioria dos animais do GIV (75%) se apresentava cauteloso e agressivo.

#### **9.2.8. Resposta à manipulação da ferida**

Os animais do GIM apresentaram menor resposta à palpação do que os animais do GIV, mas sem significância estatística.

## 10. DISCUSSÃO

Há pontos a serem esclarecidos no que se refere aos efeitos da metadona sobre a função cardiovascular e alterações comportamentais em cães. Analisando-se os resultados obtidos, podem-se tecer alguns comentários com relação aos efeitos observados sobre as variáveis estudadas.

Com relação à metodologia empregada objetivou-se, com este trabalho, avaliar as possíveis alterações promovidas pela metadona administrada pela via intramuscular e intravenosa, durante a anestesia com o isoflurano, em cadelas submetidas à ovarioossalpingohisterectomia.

Em relação ao sistema cardiovascular, neste estudo, foi possível observar, em dois animais do GIV (25%), imediatamente após a administração da metadona, bloqueios átrio-ventriculares de primeiro e segundo grau, contrações ventriculares prematuras e bradicardia. Semelhante a outros opioides, os efeitos cronotrópicos negativos da metadona podem ser atribuídos ao aumento do tônus vagal (EBERT et al., 1995), todavia estes efeitos não foram mais observados 30 minutos após a aplicação do opioide. Resultados semelhantes também foram verificados por CREDIE et al. (2010) e MAIANTE et al. (2009), em cães, após a administração do mesmo fármaco, nas doses de 0,5 e 1,0 mg/kg pela via IV.

Estas características também foram descritas por HELLEBREKERS et al. (1989). Estudos indicam que doses anestésicas IV deste opioide induzem apenas leves alterações na dinâmica cardiovascular, muitas das quais podem ser evitadas pela administração prévia de atropina. Os achados no cão sugerem que a anestesia com metadona pela via IV mais oxigênio seja uma boa alternativa para a morfina em pacientes humanos com pouca reserva cardíaca (STANLEY et al., 1980).

No entanto, neste estudo, não foram registradas diferenças significativas entre grupos e momentos (Tabela 2) com relação à FC, e propõe-se que a administração deste fármaco pelas vias IV e IM não interferiu de maneira significativa nesse parâmetro, o que está de acordo com MONTEIRO et al. (2009) que verificaram ausência de alterações na FC, nesta mesma espécie. Portanto, neste estudo, a estabilidade da FC nos grupos analisados, deve-se as poucas alterações promovidas pelo opioide sobre a contratilidade cardíaca (HALL et al.,

2001b) e também pelo menor grau de depressão da função CV promovida pelo isoflurano (KLIDE, 1976), sendo sua margem de segurança maior para o sistema cardiovascular do que a de outros anestésicos inalatórios potentes, pois não sensibiliza o coração à ação das catecolaminas (EGER, 1981).

Portanto, a potência analgésica mais intensa da metadona também ocorre com a depressão cardiovascular, visto que a utilização de altas doses deste opioide promove depressão CV mais intensa que a morfina à semelhança da analgesia (MAIANTE et al., 2009). Desta forma, nesse estudo, pode-se atribuir a ausência de alterações na FC a baixa dose de metadona empregada (0,3 mg/kg, por via IV).

Quanto aos traçados eletrocardiográficos, não foram observadas alterações importantes na condutibilidade cardíaca sugestivas de arritmia ou hipóxia do miocárdio, o que está de acordo com relatos da literatura (MOORE et al., 1993; NAVARRO et al., 1994).

Relativamente as variáveis PmV e Pms, que em síntese representam a condução elétrica atrial, neste estudo observou-se estabilidade destes parâmetros, sendo somente verificada diferença significativa entre os grupos no M4, com o GIV apresentando média de PmV maior que o GIM, sendo que estes efeitos não apresentaram relevância clínica, pois os valores de PmV mantiveram-se dentro do intervalo considerado normal para espécie, indicando ausência de alterações volumétricas das cavidades atriais e da sua condutibilidade elétrica, tal qual os resultados descritos por SANTOS et al. (2004) e SOUZA et al. (2004) que não observaram alterações na condução elétrica atrial. Resultados diferentes foram citados por SANTOS et al. (2000) que obtiveram achados sugestivos de retardo na condução elétrica atrial quando da utilização do desflurano.

Neste estudo, o emprego do isoflurano não alterou as variáveis acima descritas, pois segundo STEFFEY & HOWLAND (1980), em cães, este agente anestésico, em geral deprime a função cardiovascular em menor grau do que o enflurano, e não promoveu efeitos sobre o tempo de condução AV nas concentrações de 1,25, 2,0 e 2,5%, ao contrário do halotano e enflurano. A utilização do colchão térmico também pode ter contribuído para a obtenção de boa condutibilidade elétrica na musculatura cardíaca. Portanto, a partir destas

observações, pode-se afirmar que a metadona administrada pelas vias IM e IV juntamente com o isoflurano não promoveram alterações nas variáveis analisadas.

Na análise do complexo QRS, que representa o tempo de condução elétrica ventricular, não foram observadas alterações significativas, sugerindo que a administração IM ou IV de metadona, na dose empregada, não foram suficientes para comprometer o tempo de condução elétrica ventricular. Tal evento, também foi registrado por SANTOS et al. (2004).

Vale ressaltar que, como já citado anteriormente, a manutenção anestésica com isoflurano e a utilização do colchão térmico para o controle da temperatura corporal podem ter colaborado para este resultado (GRIEF et al., 2003), pois, as manifestações eletrocardiográficas da hipotermia incluem prolongamento dos intervalos P-R, Q-T, e do complexo QRS (MATTU et al., 2002).

Com relação aos resultados obtidos em PR, RmV, QT e RR não foram observadas alterações dignas de nota nestes parâmetros, verificando que nas condições deste experimento, a metadona juntamente com o isoflurano não influenciaram de maneira expressiva a condutibilidade cardíaca destes animais durante os momentos analisados, apesar de ser relatado por LEIMDORFER (1948) e RAATIKAINEN et al. (1998) que os opioides e agentes inalatórios podem produzir alterações no ECG, promovendo retardo na tempo de condução do nodo AV em cães e gatos, demonstrando a interferência dos agentes, bem como das doses utilizadas.

Já SANTOS et al. (2000) verificaram aumento no tempo de condução elétrica atrioventricular, 15 minutos após aplicação do butorfanol em cães. Portanto, neste estudo pode-se atribuir tal divergência ao emprego da baixa dose de metadona (0,3 mg/kg), já que seus efeitos são dependentes da dose empregada.

Quanto às pressões arteriais (PAS, PAD e PAM), observou-se neste estudo, que após a administração do fármaco agonista e o início da estimulação cirúrgica (M1), não foram observadas diferenças significativas entre os grupos (Tabelas 10, 11 e 12), permanecendo os valores dentro do intervalo normal para a espécie (LITTMAN & DROBATZ, 1997). Este achado também foi relatado por SANTOS (2003) após a utilização de butorfanol e desflurano em cães.

GAUMANN et al. (1988) citaram que em gatos tratados com metadona administrada por via IV foi observado aumento na pressão arterial, corroborando com os achados de MAIANTE et al. (2009) ao verificarem valores mais altos da pressão arterial média em cães submetidos a administração da dose mais alta do mesmo fármaco (1 mg/kg, por via IV) quando comparada a morfina, no entanto, mesmo administrando a dose de 0,3 mg/kg, neste estudo, dose inferior à testada pelos autores citados, não se observou alterações na PA semelhante aos relatados, diferindo de outros achados que demonstraram alterações nestas variáveis após a utilização do mesmo fármaco administrado pela via intravenosa, na mesma dose, em cães (LEIBETSEDER et al., 2006).

No entanto, neste trabalho não houve qualquer alteração nas pressões arteriais, quando utilizada a metadona administrada pelas vias IM e IV em associação ao isoflurano, e esta estabilidade das pressões arteriais verificadas ao longo deste estudo está relacionada à baixa dose utilizada e aos mínimos efeitos do opioide e do isoflurano sobre a pressão sanguínea, sendo que estes agentes podem promover diminuição da pressão arterial, à medida que suas concentrações ou doses são aumentadas (CLARKE, 1996; REIZ, 1999).

Segundo LEHMANN (1997) e SILVA et al. (2004) os opioides tem a capacidade de promover liberação de histamina após sua administração, e consequente vasodilatação e hipotensão. Portanto, neste estudo, com a dose utilizada, administrada pela via intravenosa, foi observado este efeito colateral em um animal deste estudo, o qual apresentou sinais de hiperemia da pele, febre e vômito, duas horas após a administração de metadona. O animal foi tratado e excluído do experimento. PEREIRA (2007) também verificou prurido em 70% dos animais que receberam morfina pela via epidural.

ROBINSON et al. (1988) e GUEDES et al. (2007) verificaram aumentos clinicamente relevantes nos níveis plasmáticos de histamina em cães submetidos a altas doses de morfina (1 a 2 mg/kg, por via IV). Apesar do emprego da morfina pela via intravenosa em cães poder induzir liberação de histamina, doses mais reduzidas deste opioide pode não causar alterações cardiovasculares importantes em cães saudáveis (GUEDES et al., 2005).

A ocorrência do prurido pode estar associada, particularmente, ao emprego de agonistas *mu*, tendo em vista que VALADÃO et al. (1996) administraram meperidina ou nalbufina por via intravenosa em eqüinos e observaram tal efeito apenas nos animais medicados com o agonista *mu*.

Desta forma, nesse estudo, o emprego do fármaco agonista promoveu tal efeito, devendo-se tomar o devido cuidado com o uso deste fármaco pela via intravenosa em cães, principalmente em animais debilitados que possam apresentar maior sensibilidade às instabilidades cardiovasculares como alterações na pressão arterial, no IRVS e no débito cardíaco (PRIANO & VATNER, 1981).

Enquanto doses reduzidas de morfina e metadona podem atuar induzindo êmese devido a sua ação sobre os quimiorreceptores da zona do gatilho, doses relativamente elevadas de opioides inibem este efeito devido a sua atuação direta no centro do vômito do SNC (BLANCQUAERT et al., 1986; HERSOM & MACKENZIE, 1987).

Êmese foi observada em um animal (12,5% GIM) deste estudo 02 horas após o término do procedimento cirúrgico, sendo que este efeito não está relacionado à utilização do opioide, corroborando com os registros de LARSSON et al. (2010) e KUKANICH et al. (2005) que observaram tal efeito após a administração de outros opioides. Relatos semelhantes também foram vistos por HERSOM & MACKENZIE (1987) quando da utilização da metadona e morfina. Já PEREIRA (2007) verificou êmese em 20% dos animais, decorridos 30 minutos após a administração epidural da morfina.

Portanto, neste estudo, houve a padronização do tempo de administração da metadona, sendo realizada lentamente pela via intravenosa e em uma baixa dose, verificando que o emprego do fármaco agonista em questão, administrado pelas vias IM e IV não estimularam diretamente o centro do vômito verificando também a ação da medicação pré-anestésica utilizada (levomepromazina), a qual é considerada um potente antiemético, devido à sua atuação a nível central na zona de quimiorreceptores, bem como no centro do vômito medular (PADDLEFORD, 2001; VALADÃO et al., 2002).

Relatos de apnéia são descritos durante a indução com propofol, sendo necessário, em alguns casos, assistência a respiração durante alguns momentos

(AGUIAR et al., 1993; GADAWSKI, 1998), neste estudo, houve apnéia em um animal durante a indução com 5 mg/kg de propofol.

Esse fato pode ser explicado pela velocidade de administração do fármaco, a qual pode estar relacionada com a depressão nos centros respiratórios, complementando a informação de WATKINS et al. (1987), que acreditavam que a incidência de apnéia, na indução da anestesia, era maior com a administração rápida da dose.

Neste estudo, para a *f* não houve diferença entre grupos e momentos (Tab.14), o que pode ser justificado pelo emprego da baixa dose do opioide, pois dependendo da dose e do fármaco utilizado, este pode deprimir significativamente o centro medular respiratório, devido ao efeito agonista desta substância sobre os receptores  $\mu$  e  $\sigma$  (BOOTH et al., 1992). A depressão respiratória pode ser causada pela aplicação de fármacos opioides quando estes são associados a potentes agentes depressores como os anestésicos (WAGNER, 2002), a qual é dependente da dose empregada.

DOBROMYLSKYJ (1993) e BLEY et al. (2004) também não observaram depressão da respiração em gatas que receberam metadona nas doses de 0,5 e 0,6 mg/kg, por via IM. Já relatos de LEIBETSEDER et al. (2006) verificaram parada respiratória imediatamente após a injeção intravenosa de metadona em cães, efeito este também observado por JAGE (1990). Portanto, de acordo com os resultados verificados neste estudo, pode-se afirmar que a metadona, independentemente da via de administração utilizada (IM e IV), não causou alterações desta variável nos animais deste experimento.

Quanto à  $SpO_2$ , que reflete a porcentagem de hemoglobina saturada por oxigênio, determinando o grau de oxigenação tissular (NUNES, 2002) e embora esta não represente a quantidade de oxigênio disponível para os tecidos (MOYLE et al., 1994), permite estimar a oxigenação arterial (JONES, 1996). Neste estudo, as médias mantiveram-se dentro da faixa de normalidade para a espécie, entre 97 e 99% (GUYTON & HALL, 1997), demonstrando que o opioide utilizado não foi capaz de alterar significativamente os valores desta variável, sendo observada estabilidade durante todo o protocolo experimental, que pode estar relacionada à perfusão tecidual adequada demonstrada pelos valores de PAM.

Resultados semelhantes foram descritos por MAIANTE et al. (2009) ao utilizarem metadona e morfina, por via IV em cães. Todavia, SCHILITT et al. (1978) observaram alterações nesta variável com a utilização da metadona na mesma espécie.

Na atual pesquisa, não foi aferida a  $\text{PaCO}_2$ , mas durante todo o protocolo experimental, monitorou-se a  $\text{EtCO}_2$ , que reflete a pressão alveolar de dióxido de carbono ( $\text{P}_\text{ACO}_2$ ), sendo que a diferença entre  $\text{P}_\text{ACO}_2$  e  $\text{EtCO}_2$  em condições normais é zero (O'FLAHERTY et al., 1994).

No GIV, as médias deste parâmetro estavam acima dos valores fisiológicos (35 a 45 mmHg) para a espécie (HASKINS, 2004) de M1 a M3 (Tabela 15), mas sem significância estatística e clínica, pois como evidenciado por MAGNUSSON & SPAHN (2003) a utilização de altas concentrações de oxigênio frequentemente estão relacionadas com a formação de áreas de atelectasia, e este colapso pulmonar pode ser encontrado em animais respirando 80 a 100% de oxigênio, portanto a partir destas informações pode-se sugerir que este aumento no GIV possa ser oriundo do comprometimento da troca gasosa nesses cães.

Com relação ao GIM, os valores de  $\text{EtCO}_2$  mantiveram-se estáveis e dentro da normalidade durante todo o procedimento cirúrgico, corroborando os achados de CREDIE et al. (2010) em cães. Diferentemente dos resultados de HELLEBREKERS et al. (1989) que registraram discreto aumento na  $\text{EtCO}_2$  em cães submetidos a administração de metadona (1 mg/kg, por via IV).

De acordo com a estabilidade observada para a  $\text{EtCO}_2$ ,  $f$  e  $\text{SpO}_2$ , neste estudo, independente da via de administração, a metadona não causou depressão respiratória, embora seja descrito que tal evento seja um efeito adverso da ação direta do opioide sobre o centro da respiração (CUNHA et al., 2002). Este resultado corrobora os achados de BLEY et al. (2004).

Com relação à temperatura corporal, não foram observadas diferenças entre as médias (Tabela e Figura 16), no entanto, houve redução da TC dos cães ao longo do experimento. Esta diminuição da temperatura pode ser associada a vários fatores, incluindo vasodilatação periférica, diminuição do metabolismo basal, condução, radiação da superfície corporal e evaporação (NUNES et al., 1995). Adicionalmente, o sistema termorregulatório hipotalâmico também é afetado pela

administração das substâncias opioides (LAMONT et al., 2007), assim, como a maioria dos anestésicos gerais (OLIVA, 2002).

O fenômeno observado já foi relatado por outros autores. CASSU et al. (2008) e CREDIE et al. (2010) relataram diminuição da temperatura em cães, mesmo com a utilização do colchão térmico durante todo o procedimento, e este não foi suficiente para minimizar a perda de calor.

Neste estudo, ficou evidenciado que além dos clássicos mecanismos de perda excessiva de calor durante o bloqueio do neuro-eixo, as interações entre fatores anestésicos, cirúrgicos e do meio ambiente promoveram perturbações diretas nos centros hipotalâmicos de controle da temperatura corporal, associado ao uso da metadona e da levomepromazina, os quais reconhecidamente deprimem o centro termorregulatório devido à vasodilatação cutânea e parcialmente pela ação nos mecanismos termorreguladores do hipotálamo, por meio da estimulação da via de perda de calor ou a inibição da produção de calor, as quais resultam numa queda da temperatura corpórea (OKA et al., 1972).

Com relação aos valores do BIS, pôde-se observar que não diferiram em nenhum momento ao longo deste estudo (Tabelas 17, 18 e 19), podendo tal fato ser justificado pela utilização desta classe farmacológica, a qual produz analgesia sem a perda da propriocepção ou consciência (WAGNER, 2002).

HENAOGUERRERO et al. (2009) também observaram correlação equivalente em cães anestesiados com isoflurano e morfina (0,5 mg/kg, por via IV). Adicionalmente, autores como KIM et al. (2009) também afirmaram que o tramadol administrado pela via intravenosa em humanos submetidos a anestesia com desflurano não alterou significativamente os resultados do BIS durante o período de avaliação.

Portanto, neste estudo, ao se verificar as médias do índice bispectral, pode-se afirmar que a utilização do opioide por diferentes vias de administração (IM e IV) não proporcionou alterações nos valores desta variável. Enfatizando esta afirmativa, RAMPIL (1998), JOHANSEN & SEBEL (2000) e KOITABASHI et al. (2002) descreveram que o BIS corresponde uniformemente ao aumento da dose do hipnótico (venoso ou inalatório) ao longo de todos os níveis da consciência, de forma

independente do agente (com algumas exceções), sofrendo mínima influência dos opioides.

LEIBETSEDER et al. (2006) não verificaram diferenças entre o tempo de extubação em cães submetidos a injeção IV e extradural de metadona. Fenômeno semelhante foi relatado por BLEY et al. (2004) em gatos tratados com metadona, diferindo dos fatos observados neste estudo, no qual os animais do GIM ( $18,12 \pm 7,22$  minutos) recuperaram o reflexo de deglutição mais precocemente que os animais do GIV ( $29,50 \pm 10,30$  minutos), já com relação à qualidade e período de recuperação, também foi observado maior valor no grupo tratado com metadona administrada pela via intravenosa (64,00 minutos) em comparação ao grupo tratado com o opioide pela via intramuscular (56,25 minutos).

Estes achados podem ser atribuídos ao efeito sedativo dos opioides como resultado da sua interação com receptores  $\mu$  (mu) e  $\kappa$  (kappa), mas, outros fatores também devem influenciar na sedação produzida por estas substâncias como a dose, as diferenças na farmacocinética e a variação individual, sendo estes parâmetros acima citados influenciados pelas diferentes vias de administração (MUIR, 2002).

Foram notados nesta pesquisa, sinais de vocalização em 02 animais (25% GIV) e ataxia prolongada em 04 animais (50% do GIV), resultados também descritos por BERNARDI (2008) e STEAGALL et al. (2006) os quais observaram excitação pós-anestésica em cães e gatos após a aplicação do mesmo opioide. Comportamento disfórico, episódios de vocalização, salivação e defecação também foram evidenciados por MAIANTE et al. (2009) em cães. Estes fenômenos são associados à ação estimulante central da classe dos fármacos opioides (HELLEBREKERS, 2002).

Porém, neste experimento, a dose empregada foi inferior as doses utilizadas em estudos prévios (BLEY et al., 2004), o que reduziu os possíveis efeitos induzidos por este fármaco. Foi registrada uma melhor qualidade de extubação e recuperação nos animais do GIM, corroborando os achados de LEIBETSEDER et al. (2006) que não observaram efeitos colaterais indesejáveis como vômito, prurido e excitação em cães submetidos a injeção de metadona por diferentes vias de administração.

Nesta pesquisa, os valores médios de cortisol sérico não diferiram

estatisticamente entre os grupos (Tabela 20). A média inicial (M0) do GIV não se apresentou dentro do limite de referência para as concentrações basais (1,0 a 4,0 µg/dl), provavelmente devido a uma resposta fisiológica ao estresse causada pela presença de pessoas estranhas, pela mudança de ambiente e à contenção dos animais para a coleta da amostra de sangue no período pré-anestésico, consequentemente aumentando a liberação de glicocorticóides. A mesma observação foi realizada por SMITH et al. (1999) em cães.

Estudos prévios têm demonstrado que a aplicação de opioides em associação a anestesia geral favorecem a redução da liberação hormonal em resposta ao estresse pós-operatório (DESBOROUGH, 2000), como exemplo é citada a morfina. Já outros analgésicos pertencentes a esta mesma classe farmacológica (fentanil, tramadol e metadona) tem sido referenciados como inibidores do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, durante e após o ato cirúrgico.

Portanto, durante o intra-operatório, foram observados maiores níveis de cortisol no GIM, sugerindo que a metadona administrada por esta via, não inibiu efetivamente o estresse cirúrgico durante o procedimento. No mesmo grupo foi verificada diferença estatística entre momentos, com maior concentração deste hormônio no M7 (9,30 µg/dl) em relação ao M0 (3,58 µg/dl).

Com isso, pode-se verificar, neste estudo, durante os momentos de maior estímulo cirúrgico (incisão de pele e ligadura do pedículo), os quais correspondem aos M1 e M2, ficou evidenciado que no tratamento com metadona administrada por via intravenosa (GIV) os valores de cortisol foram inferiores ao grupo tratado pela via intramuscular (GIM), o que permite propor que a utilização da via intravenosa proporcionou maior conforto durante o ato cirúrgico e maior desconforto no pós-operatório.

Estes resultados podem ser justificados pela menor duração de ação do fármaco pela via parenteral, pois foi demonstrada em cães a variação farmacocinética da metadona, com sua meia-vida de eliminação entre 1,75 a 4 horas seguintes a sua administração intravenosa e subcutânea (SCHLITT et al., 1978; SCHMIDT et al., 1994), sendo que quando administrada pela via intramuscular resulta em moderada sedação com o efeito sedativo máximo dentro de 30 minutos (MONTEIRO et al., 2008).

Vários fatores contribuíram para o aumento dos níveis de cortisol nos grupos analisados deste estudo, um deles se refere à manipulação ovariana, a qual também promove estímulo nociceptivo significativo, desencadeando o incremento dos níveis séricos de cortisol em cães e gatos (SOUZA et al., 2002) e como relatado por JOHNSTON (1964) durante o período intra-operatório, a secreção de cortisol pela glândula adrenal aumenta rapidamente e pode manter-se elevada até 12 horas após o término da cirurgia, dependendo da extensão do trauma cirúrgico. No entanto, neste estudo, comportamento semelhante neuroendócrino foi observado no decorrer dos momentos entre os grupos (Tab. 20).

POPILSKIS et al. (1993) descreveram que animais que receberam morfina pela via extradural obtiveram menores níveis de cortisol do que os que receberam morfina pela via IV. Resultados similares foram verificados por LEIBETSEDER et al. (2006) quando utilizada as mesmas vias de administração com a metadona.

PEREIRA (2007) também verificou baixos valores de cortisol quando empregada a morfina por via epidural em cadelas submetidas a OSH, quando comparada aos grupos xilazina e controle, corroborando achados de CALDEIRA et al. (2006) em cadelas.

Desta forma, no decorrer deste estudo, não houve associação direta entre os valores de escores de dor e de cortisol as 1, 3 e 6 horas após o término da cirurgia, de modo que todos os animais (GIM e GIV) estavam com o cortisol fora dos limites fisiológicos.

Outro fator importante é que o efeito dos opioides sobre a liberação do cortisol parece ser dependente da espécie envolvida (PFEIFFER & HERZ, 1984; PECHNICK, 1993). Os achados deste estudo confirmam os resultados de BORRELL et al. (1975), FOX et al. (1998) que verificaram um aumento nas concentrações de cortisol após uma única administração de morfina e butorfanol em gatos e cães, mas em vacas (NANDA et al., 1992) e em humanos, os opioides usualmente diminuem este hormônio. Estes efeitos também foram obtidos por HELLEBREKERS et al. (1989) em cães após a metadona.

As alterações comportamentais e fisiológicas são afetadas pela ansiedade e o medo, assim como a dor (CONZEMIUS et al., 1997), a qual varia entre os indivíduos. Sinais fisiológicos como aumento da respiração, batimentos cardíacos e pressão

arterial ou pupilas dilatadas podem ser manifestações de dor ou estresse, mas não devem ser os únicos indicadores da dor (HUNTON et al., 2005). O sistema de avaliação da dor utilizado neste estudo foi o de classificação de escores através da escala descritiva (Adaptada FIRTH & HALDANE, 1999).

A dor pós-operatória intensa ocorre de 6 a 24 horas após o procedimento cirúrgico (HANSEN, 1997; MATHEWS, 2000), sendo verificados sinais de desconforto mais aparentes durante este período. Portanto, nesse estudo, optou-se por efetuar a avaliação pós-operatória até 6 horas após o procedimento cirúrgico.

A dor aguda causa sofrimento e contribui para a ocorrência de complicações pós-operatórias, como recuperação prolongada, maior morbidade e resposta ao estresse (MATSUDA et al., 1999). Quanto à qualidade da analgesia obtida neste estudo observou-se que os valores medianos dos escores de dor no pós-operatório não diferiram significativamente entre grupos (Tabela 25), corroborando resultados de LEIBETSEDER et al. (2006) os quais não observaram diferenças significativas entre grupos com relação aos escores de dor quando utilizada a metadona (administrada pelas vias IV ou epidural) em cães.

Pelas observações clínicas e visuais, 90% dos animais do GIV não apresentaram analgesia suficiente no pós-operatório, os quais permaneceram alheios ao ambiente, irrequietos, cautelosos, protegendo a área afetada e reagiam ao serem tocados. Todos os animais recusaram alimento no pós-cirúrgico, possivelmente devido a uma resposta fisiológica ao estresse causada pela presença de pessoas estranhas, ao ambiente hospitalar ao qual o animal está submetido e também devido ao desconforto pós-cirúrgico. Todos os animais urinaram e defecaram no pós-operatório. Os animais do GIM se apresentavam mais submissos ao avaliador e se moviam com mais frequência após o procedimento, provavelmente devido à maior ação do fármaco pela via intramuscular.

Contudo, as informações verificadas por meio da escala descritiva demonstraram que apesar de não serem observadas alterações nos escores, a maioria dos animais do GIM apresentava sinais leves de desconforto somente à palpação, similar aos resultados obtidos por FANTONI & MASTROCINQUE (2002).

Portanto, neste estudo, durante a avaliação pós-operatória, não houve uma tendência de pontuação superior em nenhum dos grupos, porém os animais do GIV

demonstraram sinais de desconforto durante a avaliação, o que indicou a inferioridade do opioide administrado pela via IV como agente analgésico pós-operatório quando comparado à via intramuscular, corroborando os relatos de BERNARDI (2008) em gatas.

Entretanto, os testes subjetivos são falíveis pelo fato do comportamento observado poder não refletir a intensidade exata da dor, por existirem diferentes graus de domesticação e socialização, e pela variação comportamental de cada animal. Ainda, as diferenças culturais dos observadores podem resultar em múltiplas interpretações da mesma observação (COZEMIUS et al., 1997).

O fato de não ter ocorrido diferença significativa entre os grupos quanto aos escores avaliados pode estar relacionado com a intensidade da dor pós-operatória (leve a moderada), que varia em função da duração e extensão do procedimento, do grau de manipulação dos tecidos, da idade e do escore corporal do animal (MATHEWS, 2000).

Desta forma, é possível que o sistema de escore empregado para avaliação da dor pós-operatória no presente experimento, embora já explorado em outros estudos (PEREIRA, 2007; LEIBETSEDER et al., 2006; FANTONI & MASTROCINQUE, 2002) não tenha sido um método sensível para diagnosticar de forma precisa a dor nestes animais.

## **11. CONCLUSÕES**

Perante as condições experimentais, sugere-se que a administração da metadona, na dose de 0,3 mg/kg, pelas vias intramuscular e intravenosa promoveu alterações cardiorrespiratórias discretas e poucos efeitos adversos, não sendo indicado seu uso pela via parenteral, em animais debilitados ou suscetíveis à instabilidades cardiovasculares.

## 12. REFERÊNCIAS

AGUIAR, A. J. A.; LUNA, S. P. L.; OLIVA, V. N. L. S. et al. Anestesia por infusão contínua com propofol em cães após medicação pré-anestésica com levomepromazina. **Journal of Veterinary Anaesthesia**, Newmarket, v. 20, p. 26-28, 1993.

AGUIAR, A. J. A.; LUNA, S. P. L.; OLIVA, V. N. L. S. et al. Continuous infusion of propofol in dogs premedicated with methotrimeprazine. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, v. 28, p. 220-224, 2001.

AMBRISKO, T. D.; HIKASA, Y.; SATO, K. Influence of medetomidine on stress-related neurohormonal and metabolic effects caused by butorphanol, fentanil and ketamine administration in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 66, n. 3, p. 406-12, 2005.

AVRAM, M. J.; KREJCIE, T. C.; TOM, C. et al. Isoflurane alters the recirculatory pharmacokinetics of physiologic markers. **Anesthesiology**, Lippincott: Williams & Wilkins, v. 92, p. 1757-1768, 2000.

BARD, J. W. The BIS monitor: a review and technology assessment. **American Association of Nurses Anesthetists Journal**, v. 69, n. 6, p. 477- 483, 2001.

BELL, J. K.; LAASCH, H. U.; WILBRAHAM, L. et al. Bispectral index monitoring for conscious sedation in intervention: better, safer, faster. **Clinical Radiology**, Bristol, v. 59, p. 1106-1113, 2004.

BERNARDI, C. A. **Comparação do efeito analgésico da metadona via intramuscular ou epidural em gatas submetidas à ovariosalpingohisterectomia**. 48 f. Dissertação (Mestrado Ciência Animal) - UNOESTE, Presidente Prudente, 48 f, 2008.

BERNARDI, M. M.; FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. Anestésicos inalatórios. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996, cap.10, p. 51-54.

BERNARDS, C. M.; HILL, H. F. Physical and chemical properties of drug molecules governing their diffusion through the spinal meninges. **Anesthesiology**, v. 77, p. 750-56, 1992.

BICALHO, G. P.; CASTRO, C. H. V.; CRUVINEL, M. G. C. et al. Excessive sweating and hypothermia after spinal morphine. Case report. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 56, p. 52-6, 2006.

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

BLEY, C. R.; NEIGER-AESCHBACHER, G.; BUSATO, A. et al. Comparison of perioperative racemic methadone, levo-methadone and dextromoramide in cats using indicators of post-operative pain. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 31, n. 3, p. 175–182, 2004.

BONICA, J. J. General considerations of acute pain. In: BONICA, J. J.; LOSER, J.; CHAPMAN, C. R. et al. **The management of acute pain**. 2 ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1990, p. 159-179.

BOOTH, N. H. Neuroleptoanalgésicos, analgésicos narcóticos e antagonistas analgésicos. In: BOOTH, N. H.; MCDONALD, L. E. **Farmacologia e terapêutica em veterinária**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992, cap. 15, p. 231-261.

BORGES P. A. **Variáveis cardiorrespiratórias e índice biespectral, em cães anestesiados pelo isofluorano, tratados ou não com tramadol**. 48 f. Trabalho de

graduação em Medicina Veterinária – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 48 f, 2005.

BORRELL, J.; LLORENS, I.; BORRELL, S. Adrenal, plasma and urinary corticosteroids during single or repeated administration of morphine in cats. **European Journal of Pharmacology**, v.31, p.237–242, 1975.

BOSCAN, P.; PYPENDOP, B. H.; SOLANO, A. M. et al. Cardiovascular and respiratory effects of ketamine infusions in isoflurane-anesthetized dogs before and during noxious stimulation. **American Journal of Veterinary Research**, Schaumburg, v. 66, n. 12, p. 2122-2129, 2005.

BOWDLE, T. A.; EVEN, A.; SHEN, D. D. et al. Methadone for the induction of anesthesia: plasma histamine concentration, arterial blood pressure, and heart rate. **Anesthesia & Analgesia**, v. 98, p. 1692-7, 2004.

BRANSON, K. R.; GROSS, M. E. Propofol in veterinary medicine. **Journal of American Veterinary Medicine Association**, v. 204, p. 1888-90, 1994.

BROWSTEIN, M. J. A brief history of opiates, opioid peptides and opioid receptors. **Proceedings of the Nacional Academy of Sciences**, v. 90, p. 5391-5393, 1993.

BUDD, K. Pain management: is opioid immunossuppression a clinical problem? **Biomedicine & Pharmacotherapy**, 2006.

CALDEIRA, F. M. C.; OLIVEIRA, H. P.; MELO, E.G. et al. Cortisol sérico e glicemia em cadelas tratadas com tramadol e submetidas à ovariectomia. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 36, n. 1, p. 155-160, 2006.

CAMARGO, A. C. B.; PIMENTA, C. A. M.; EUGENIO, C. L. **Dor: fisiologia, aspectos psicossomais, escalas de avaliação, epidemiologia**. São Paulo: Limay, 1994, 61 p.

CARREGARO, A. B.; TEIXEIRA NETO, F. J.; BEIER, S. L. et al. Cardiopulmonary effects of buprenorphine in horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 67, p.1675–1680, 2006.

CARROLL, G. L. Analgesics and pain. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v. 29, cap. 3, p. 701-717, 1999.

CARROLL, G. L. How to manage perioperative pain. **Veterinary Medicine**, v. 91, n. 4, p. 353-357, 1996.

CARVALHO, W. A.; LEMÔNICA, L. Mecanismos celulares e moleculares da dor inflamatória. Modulação periférica e avanços terapêuticos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 48, n. 2, p. 137-158, mar/abr 1998.

CARVALHO, W. B.; LIMA, C. L. Q. Sedativos e analgésicos. In: CARVALHO, W. B.; SOUZA, N.; SOUZA, R. L. **Emergência e terapia intensiva pediátrica**. 2 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2004, p. 682-693.

CASSU, R. N.; MELCHERT, A.; SILVA, A. P. G. et al. Anestesia epidural com lidocaína isolada e associada ao fentanil para realização de ovariossalpingohisterectomia em cadelas. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 60, n. 4, p. 825-831, 2008.

CHUI, P. T.; GIN, T. A double-blind randomized trial comparing postoperative analgesia after perioperative loading doses of methadone or morphine. **Anaesthesia and Intensive Care**, v. 20, n. 1, p. 46-51, 1992.

CLAEYS, M. A.; GEPTS, E.; CAMU, F. Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol. **British Journal of Anaesthesia**, v. 60, n. 1, p. 3-9, 1988.

CLARKE, K. W. Premedicación y sedación. In: HILBERY, A. D. R. **Manual de anestesia de los pequeños animales**. 3 ed. Zaragoza: Acribia, 1992, p. 33-44.

CLARKE, K. W. Cardiopulmonary effects of desflurane in the dog during spontaneous and artificial ventilation. **Research Veterinary Science**, v. 61, p. 82-6, 1996.

CLUTTON, R. E. New drugs in companion animal anesthesia. **Waltham Focus**, Boulogne, v. 8, n. 1, p. 9-16, 1998.

COATES, D. P.; MONK, C. R.; PRYS-ROBERTS, C. Hemodynamic effects of infusions of the emulsion formulation of propofol during nitrous oxide anesthesia in humans. **Anesthesia & Analgesia**, v. 66, p. 64-70, 1987.

CODD, E.; SHANK, R. P.; SCHUPSKY, J. J. et al. Serotonin and norepinephrine uptake inhibiting activity of centrally acting analgesics: structural determinants and role in antinociception. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 274, n. 3, p. 1263-1270, 1995.

CONCAS, A.; SANTORO, G.; SERRA, M. Neurochemical action of the general anaesthetic propofol on the chloride ion channel coupled with GABA receptors. **Brain Research**, v. 542, p. 225-32, 1991.

CONZEMIUS, M. G.; BROCKMAN, D. J.; KING, L. G. et al. Analgesia in dogs after intercostals thoracotomy: a clinical trial comparing intravenous buprenorphine and interpleural bupivacaine. **Veterinary Surgery**, v. 23, p. 291–298, 1994.

COSTA, V. V.; SARAIVA, R. A. Ação do óxido nitroso no sistema nervoso central. Estudo eletrofisiológico como agente único e como agente coadjuvante. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v.52, p.255-271, 2002.

COUSINS, M. J.; MATHER, L. E. Intrathecal and epidural administration of opioids. **Anesthesiology**, v. 61, n. 3, p. 276-310, 1984.

CREDIE, R. G.; NETO, F. J. T.; FERREIRA, T. H. et al. Effects of methadone on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 37, n. 3, p. 240–249, 2010.

CUNHA, J. M. C. C. P.; CORTOPASSI, S. R. G.; MACHADO, A. Analgesia transoperatória induzida pela morfina ou meperidina em gatos submetidos à osteossíntese. **Ciência Rural** [online], v. 32, n. 1, p. 67-72, 2002.

CURI, P. R. Análise de medidas repetidas em experimentos biológicos. **Revista Brasileira de Estatística**, v. 41, p. 137-150, 1980.

DAVIES, C. Excitatory phenomena following the use of propofol in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.18, n. 1, p.48-51, 1991.

DAVIS, M. P.; WALSH, D. Methadone for relief of cancer pain: a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug interactions and protocols of administration. **Supportive Care Cancer**, v. 9, p. 73-83, 2001.

DENEUCHE, A.; DESBOIS, C. Propofol1 – Pharmacological features. **Point Veterinaire**, v. 30, n. 201, p. 29-34, 1999.

DERIU, P. L.; PETRUZZI, V.; TESTA, C. et al. Propofol anticonvulsant activity in experimental epileptic status. **British Journal of Anaesthesia**, v. 69, p. 177-181, 1992.

DESBOROUGH, J. P. The stress response to trauma and surgery. **British Journal of Anesthesia**, v. 85, p. 109-117, 2000.

DESCARTES. Œuvres, édition Charles ADAM et Paul TANNERY, Léopold Cerf, 1897-1913, 13 volumes; nouvelle édition complétée, Vrin-CNRS, 1964-1974, 11 vol. (edição de referência).

DOBROMYLSKYJ, P. Assessment of methadone as an anaesthetic premedicant in cats. **Journal of Small Animal Practice**, v.34, n.12, p.604-608, 1993.

DOBROMYLSKYJ, P.; FLECKNELL, P. A.; LASCELLES, B. D. et al. Pain assessment. In: FLECKNELL, P.A.; WATERMAN- PEARSON, A. **Pain management in animals**. London: WB Saunders, 2000, p. 53-79.

DOHERTY, T.; REDUA, M. A.; QUEIROZ-CASTRO, P. et al. Effect of intravenous lidocaine and ketamine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in goats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 34, n. 2, p. 125-131, 2007.

DOHOO, S.E., O'CONNOR, M.K., McDONELL, W.N. et al. A clinical comparison of oxymorfone/acepromazine and fentanyl/ droperidol sedation in dogs. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 22, p. 3113-3317, 1985.

DRUMMOND, J. P. Dor aguda: fisiopatologia, clínica e terapêutica. In: **Dor pós-operatória**. São Paulo: Atheneu, 2000, p. 27-52.

DUARTE, D. F. Uma breve história do ópio e dos opióides. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 55, n. 1, p. 135-146, 2005.

DUARTE, L. T. D.; SARAIVA, R. S. Imobilidade: uma ação essencial dos anestésicos inalatórios. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 55, n. 1, p. 100-117, 2005.

DUKE, T. A new intravenous anesthetic agent: propofol. **Canadian Veterinary Journal**, v. 36, n. 3, p. 181-183, 1995.

DUNN, A. Nervous system-immune interaction: an overview. **Journal of Receptor Research**, v. 8, p. 589-607, 1988.

DUQUE, C. T. N. **Índice biespectral, variáveis intracranianas e cardiovasculares em cães anestesiados com diferentes doses de infusão de propofol associados ou não ao óxido nítrico**. 2006. 100 f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, SP, 2006.

EAP, C. B.; BUCLIN, T.; BAUMANN, P. Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone: implications for the treatment of opioid dependence. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 41, p. 1153-1193, 2002.

EBERT, B.; ANDERSEN, S.; KROGSGAARD-LARSEN, P. Ketobemidone, methadone and pethidine are non-competitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists in the rat cortex and spinal cord. **Neuroscience Letters**, v.187, p.165–168, 1995.

EGER II, E.I. The pharmacology of isoflurane. **British Journal of Anaesthesia**, v. 56, suppl 1, p. 71-99, 1984.

FANTONI, D. T.; MASTROCINQUE, S. Fisiopatologia e controle da dor. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2002, p. 323-336.

FERREIRA, W. L.; AYLON, E. G.; CARREGARO, A. B. Ação antiarrítmica do isofluorano em cães submetidos a arritmias ventriculares induzidas por cloreto de bário. **Arquivo Brasileiro Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 58, n. 6, p. 1064-1069, 2006.

FIRTH, A. M.; HALDANE, S. L. Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 214, p. 651-659, 1999.

FONDA, D. Continuous infusion anesthesia with propofol in dogs: clinically optimized dosages. In: *International Congress of Veterinary Anaesthesia*, 4, Utrecht, 1991. **Proceedings...** Utrecht: State University of Utrecht, 1991. p. 159-161.

FOX, S. M.; MELLOR, D. J.; LAWOKO, H. et al. Changes in plasma cortisol concentrations in bitches in response to different combinations of halothane and butorfanol, with or without ovariohysterectomy. **Research in Veterinary Science**, v. 65, n. 2, p. 125-133, 1998.

GAN, T.J.; GLASS, P.S.; WINDSOR, A. et al. Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil and nitrous oxide anesthesia. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 87, n. 4, p. 808-815, 1997.

GARRETT, E. R.; DERENDORF, H.; MATTHA, A. G. Pharmacokinetics of morphine and its surrogates. VII: High-performance liquid chromatographic analyses and pharmacokinetics of methadone and its derived metabolites in dogs. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.74, p.1203–1214, 1985.

GARRIDO, M. J; TROCONIZ, I. F. Methadone: a review of its pharmacokinetic/pharmacodynamic properties. **Journal of Pharmacological and Toxicological Methods**, v. 42, n. 2, p. 61-66, 1999.

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

GAYNOR, J. S. Is postoperative pain management important in dogs and cats? **Veterinary Medicine**, v. 94, n. 3, p. 254-258, 1999.

GAYNOR, J. S. Pain management for the oncology patient. In: WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G. **Small animal clinical oncology**. W. B. Saunders, 2001, p. 219-232.

GEDNEY, J. A.; LIU, E. H. Side-effects of epidural infusions of opioid bupivacaine mixtures. **Anaesthesia**, v. 53, n. 12, p. 1148-1155, 1998.

GLEED, R.D. Tranquilizers and sedatives. In: SHORT, C. E. **Principles & practice of veterinary anesthesia**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1987, cap. 3, p. 16-27.

GLEN, J.B. Animal studies of the anaesthetic activity of ICI 35868. **British Journal of Anaesthesia**, v. 52, n. 8, p. 731-742, 1980.

GONZALEZ, F. H. D.; SILVA, S. C. **Introdução à Bioquímica Clínica Veterinária**. Ed. UFRGS, Porto Alegre, 2003.

GOODCHILD, C. S.; SERRAO, J. M. Cardiovascular effects of propofol in the anesthetized dog. **British Journal of Anaesthesia**, v. 63, p. 87-92, 1989.

GOODWIN, J. K. Eletrocardiografia. In: TILLEY, L. P.; GOODWIN, J. K. **Manual de cardiologia para cães e gatos**. 3. ed. Roca, São Paulo, 2002, p.39-65.

GOREN, S.; KAHVECI, N.; ALKAN, T.; GOREN, B.; KORFALI, E. The effects of sevoflurane and isoflurane on intracranial pressure following diffuse brain injure in rats. **Turkish Neurosurgery**, v. 9, p. 92-97, 1999.

GOURLAY, G. K.; WILSON, P. R.; GLYNN, C. J. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of methadone during the perioperative pain. **Anesthesiology**, v.57, n. 6, p. 458-467, 1982.

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

GOZZANI, J. L. Opioides e antagonistas. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v.44, n. 1, p. 65- 73, 1994.

GREIF, R.; LACINY, S.; RAJEK, A. et al. Blood pressure response to thermoregulatory vasoconstriction during isoflurane and desflurane anesthesia. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 47, n. 7, p. 847-852, 2003.

GREMIÃO, I. D. F.; NASCIMENTO, J, A.; SOARES, J. H. N. et al. Redução da concentração alveolar mínima (CAM) em cães anestesiados com isoflurano associado a fentanila. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 31, n. 1, p. 13-19, 2003.

GRISNEAUX, E.; PIBAROT, P.; DUPUIS, J. et al. Comparison of ketoprofen and carprofen administered prior to orthopedic surgery for control of postoperative pain in dogs. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 215, p. 1105-1110, 1999.

GUAZA, C.; TORELLAS, A.; BORELL, J. et al. Effects of morphine upon the pituitary-adrenal system and adrenal catecholamines: a comparative study in cats and rats. **Pharmacology Biochemistry Behaviour**, v.11, p.57–63, 1979.

GUEDES, A. G.; PAPICH, M. G.; RUDE, E. P. et al. Comparison of plasma histamine levels after intravenous administration of hydromorphone and morphine in dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.30, p.516–522, 2007.

GUERRERO, P. N. H.; NUNES, N. Monitoramento do índice biespectral em cães. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 24, n. 1, p. 163-170, 2003.

GUTSTEIN, H. B.; AKIL, H. Opioid analgesics. In: HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E. (Eds). **Goodman & Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics**. 10. ed. New York: McGraw-Hill, 2001, p. 569-619.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Transporte de oxigênio e de dióxido de carbono no sangue e em outros líquidos corporais. In: GUYTON, A. C. **Tratado de fisiologia médica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Interamericana, cap. 48, p. 465-474, 1997.

HALL, L. W. Premedication in canine anesthesia. **Canine Practice**, v. 12, n. 4, p. 16-21, 1985.

HALL, L. W.; CLARKE, K. W.; TRIM, C. M. Anaesthesia of the cat. In: HALL, L. W.; CLARKE, K. W.; TRIM, C. M. **Veterinary anaesthesia**. 10. ed. London: WB Saunders, 2001. p. 441-461.

HANSEN, B. D.; HARDIE, E. M.; CARROLL, G. S. Physiological measurements after ovariohysterectomy in dogs: what's normal? **Applied Animal Behaviour Science**, v. 51, n. 1, p. 101-109, 1997.

HANSEN, B. Through a glass darkly: using behavior to asses pain. **Seminars in Veterinary Medicine and Surgery – Small Animals**, v. 12, n. 2, p. 61-74, 1997.

HARTSFIELD, S. M. Body temperature variations associated with general anesthesia: a review. Part I: hypotermia. **The Southwestern Veterinarian**, v. 32, n. 2, p. 95-99, 1979.

HASKINS, S. C. Interpretation of blood gas measurements. In: KING, L. G. **Textbook of respiratory disease in dogs and cats**. Philadelphia: Saunders, 2004, p.181-192.

HAYNES, S. R.; DAVIDSON, I.; ALLSOP, J. R. et al. Comparison of epidural methadone with epidural diamorphine for analgesia following ceasarean section. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 37, n. 4, p. 375-380, 1993.

HEARD, D. J.; WEBB, A. I.; DANIELS, R. T. Effect of acepromazine on the anesthetic requirement of halothane in the dog. **American Journal of Veterinary Research**, v. 47, n. 10, p. 2113-5, 1986.

HELLEBREKERS, L. J. **Dor em animais**. São Paulo: Manole, 2002, p. 109-119.

HELLEBREKERS, L. J.; MOL, J. A.; VAN DEN BROM, W. E. et al. Effect of methadone on plasma arginine vasopressin level and urine production in conscious dogs. **European Journal of Pharmacology**, v. 136, p. 279-286, 1987.

HELLEBREKERS, L. J.; VAN DEN BROM, W. E.; MOL, J. A. Plasma arginine vasopressin response to intravenous methadone and naloxone in conscious dogs. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 248, p. 329–333, 1989.

HELLYER, P. W. Management of acute and surgical pain. **Seminars in Veterinary Medicine and Surgery**, v. 12, n. 2, p. 106-114, 1997.

HELLYER, P.; RODAN, I.; BRUNT, J. et al. AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.9, p. 466-480, 2007.

HENAOGUERRERO, P. N.; McMURPHY, R.; KUKANICH, B. et al. Effect of morphine on the bispectral index during isoflurane anesthesia in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 36, p. 133–143, 2009.

HENDRIX, P. K.; RAFFE, M. R.; ROBINSON, E. P. et al. Epidural administration of bupivacaine, morphine, or their combination for postoperative analgesia in dogs. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 209, p. 598–607, 1996.

HERMENS, J. M.; EBERTZ, J. M.; HANIFIN, J. M. et al. Comparison of histamine release in human skin mast cells induced by morphine, fentanyl and oxymorphone. **Anesthesiology**, v. 62, n. 2, p. 124-129, 1985.

HERNANDEZ-PALAZON, J.; TORTOSA-SERRANO, J. A.; SÁNCHEZ-ORTEGA, J. L. et al. Postoperative analgesia with epidural methadone in patients operated for hernia of the lumbar disc. **Revista Española de Anestesiología y Reanimación**, v. 44, n. 5, p. 182-185, 1997.

HERSOM, A. S.; MACKENZIE, J. E. Opioid receptors involved in emesis in the dog. **British Journal of Pharmacology**, v.92, p.648, 1987.

HOLDCROFT, A.; POWER, I. Recent developments: management of pain. **British Medical Journal**, v. 326, p. 635-637, 2003.

HUNTON, E.; ASCHER, A.; TOKIWA, M. et al. Animal welfare task force: guidelines for preventing recognizing and treating pain in the hospital setting and guidelines for pet owners for recognizing pain in their dogs and cats. **New Jersey Veterinary Medical Association**, 2005.

IASP (Associação Internacional para o Estudo da Dor) (1986). In: [http://www.iasp-pain.org/AM/Template.cfm?Section=Pain\\_Definitions&Template=/CM/HTMLDisplay.cfm & ContentID = 1728](http://www.iasp-pain.org/AM/Template.cfm?Section=Pain_Definitions&Template=/CM/HTMLDisplay.cfm & ContentID = 1728). Acesso em 10/01/2010.

INGVAST-LARSSON, C.; HOLGERSSON, A.; BONDESSON, U. et al. Clinical pharmacology of methadone in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 37, p. 48-56, 2010.

INTURRISI, C. E. Clinical pharmacology of opioids for pain. **The Clinical Journal of Pain**, v. 18, n. 4, p. 3-13, 2002.

JAGE, J. Kommentare. **Wirkungen und Nebenwirkungen von Methadon**. **Dtsch Med Wschenschr**, v.115, p.552–555, 1990.

JANSSEN, B. J.; CELLE, T. D.; DEBETS, J. J. M. et al. Effects of anesthetics on systemic hemodynamics in mice. **American Journal Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, v. 287, p. 1618-1624, 2004.

JOHANSEN, J. W.; SEBEL, P. S. Development and clinical application of electroencephalogram bispectrum monitoring. **Anesthesiology**, v. 93, p. 1336-44, 2000.

JOHNSTON, I. D. A. Endocrine aspects of the metabolic response to surgical operation. **Annals of the Royal College of Surgeons of England**, v. 35, p. 270-286, 1964.

JONES, J. L. Noninvasive monitoring techniques in anesthetized animals. **Veterinary Medicine**, Lenexa, v. 91, n. 4, p. 326-335, 1996.

JUVER, J. P. S.; FIGUEIREDO, N. V.; BARRUCAND, L. et al. Uso da metadona no tratamento da dor neuropática não-oncológica. Relato de casos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v.55, n.4, 2005.

KADAR, D. Analgésicos antiinflamatórios. In: KALANT, H.; ROSCHLAW, W. H. E. **Princípios da farmacologia médica**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1989, p. 264-273.

KEEGAN, R. D.; GREENE, S. A. Cardiovascular effects of continuous two-hour propofol infusion in dogs. Comparison with isoflurane anesthesia. **Veterinary Surgery**, v. 22, p. 537-543, 1993.

KIM, S. H.; SO, K. S.; CHUNG, C. D. et al. Effect of tramadol on bispectral index during anesthesia with desflurane. **Korean Journal of Anesthesiology**, v. 56, n.4, p. 375-80, 2009.

KING, B. S.; RAMPIL, I. J. Anesthetic depression of spinal motor neurons may contribute to lack of movement in response to noxious stimuli. **Anesthesiology**, v. 81, n. 6, p. 1484-1492, 1994.

KLIDE, A. M. Cardiopulmonary effects of enflurane and isoflurane in the dog. **American Journal of Veterinary Research**, Schaumburg, v. 37, p. 127-131, 1976.

KO, J. C. H.; MANDSAGER, R. E.; LANGE, D. N. et al. Cardiorespiratory responses and plasma cortisol concentrations in dogs treated with medetomidine before undergoing ovariohysterectomy. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 217, n. 4, p. 509-514, 2000.

KOITABASHI, T.; JOHANSEN, J. W.; SEBEL, P. S. Remifentanyl dose/electroencephalogram bispectral response during combined propofol/regional anesthesia. **Anesthesia and Analgesia**, v. 94, p. 1530-3, 2002.

KONO, K.; PHILBIN, D. M.; COGGINS, C. H. et al. Renal function and stress response during halothane or fentanyl anesthesia. **Anesthesia & Analgesia**, v. 60, n. 8, p. 552-556, 1981.

KRISTENSEN, K.; BLEMMER, T.; ANGELO, H. R. et al. Stereoselective pharmacokinetics of methadone in chronic pain patients. **Therapeutic Drug Monitoring**, v. 18, n. 3, p. 221-227, 1996.

KUKANICH, B.; BORUM, S. L. The disposition and behavioral effects of methadone in Greyhounds. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.35, p.242–248, 2008a.

KUKANICH, B.; LASCELLES, B. D. X.; AMAN, A. M. et al. The effects of inhibiting cytochrome P450 3A, p-glycoprotein, and gastric acid secretion on the oral bioavailability of methadone in dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 28, p. 461–466, 2005.

LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J.; GRIMM, K. A. Physiology of pain. **Veterinary Clinics of North American Small Animal Practice**, v. 30, n. 4, p.704, 720-23, 753, 2000.

LAMONT, L. A.; MATHEWS, K. A. Opioids, nonsteroidal antiinflammatories and analgesic adjuvantes. In: TRANQUILLE, W. J.; THURMON, J. C.; GRIM, K. A. Lumb & Jones. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, 4.ed. Sydney: Blackwell Publishing, p. 241-271, 2007.

LARSSON, C. I.; HOLGERSSON, A.; BONDESSON, U. et al. Clinical pharmacology of methadone in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.37, p.48–56, 2010.

LASCELLES, B. D. Analgesia preoperatoria – opiaceos y AINEs. **Waltham Focus**, v. 9, n. 4, p. 2-9, 1999.

LASCELLES, B. D.; CRIPPS, P. J.; JONES, A. et al. Post-operative central hypersensitivity and pain: the preemptive value of phetidine for ovariohysterectomy. **Pain**, v. 73, p. 461-471, 1997.

LEHMANN, K. A. Tramadol in acute pain. **Drugs**, v. 53, n. 2, p. 25-33, 1997.

LEIBETSEDER, E. N.; MOSING, M.; JONES, R. S. A comparison of extradural and intravenous methadone on intraoperative isoflurane and postoperative analgesia requirements in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 33, n. 2, p. 128-136, 2006.

LEIMDORFER, A. **Archives of Internacional Pharmacodynamic and Therapy**, v.76, p.153, 1948.

LESTER, P.; GAYNOR, J. S. Management of cancer pain. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 30, n. 4, p. 951-966, 2000.

LITMMAN, M. P.; DROBATZ, K. L. Distúrbios hipertensivos e hipotensivos. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina interna veterinária: moléstias do cão e do gato**. São Paulo: Manole, 1997, cap.19, p.126-135.

LUMB, V. W.; JONES, E. W. **Veterinary Anesthesia**. 2. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1984, p. 174.

MAGELLA, H. A.; CHEIBUB, Z. B. Propofol: revisão bibliográfica. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 40, n. 4, p. 289-293, 1990.

MAGNUSSON, L.; SPAHN, D. R. New concepts of atelectasis during general anesthesia. **British Journal of Anaesthesia**, v. 91, n. 1, p. 61-72, 2003.

MAIANTE, A. A.; TEIXEIRA, N. F. J.; BEIER, S. L. et al. Comparison of the cardiorrespiratory effects of methadone and morphine in conscious dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.32, p. 317-328, 2009.

MARTIN, W. R. Pharmacology of opioids. **Pharmacological Reviews**, v. 35, n. 4, p. 283-303, 1983.

MASSONE, F. Anestésicos Injetáveis. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Editora Roca, 2002, p. 159-164.

MASSONE, F. **Anestesiologia Veterinária: farmacologia e técnicas**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999, 225p.

MATHEWS, K. A.; PALEY, D. M.; FOSTER, R. A. et al. A comparison of ketorolac with flunixin, butorphanol, and oxymorphone in controlling postoperative pain in dogs. **Canadian Veterinary Journal**, v.37, n.9, p.557-567, 1996.

MATHEWS, K. A. Pain Assessment and general approach to management. **The Veterinary Clinics of North America – Small Animal Practice**, v. 30, n. 4, p. 729-755, 2000.

MATSUDA, E. I.; FANTONI, D. T.; FUTEMA, F. Estudo comparativo entre o ketoprofeno e o flunixin meglumine no tratamento da dor pós-operatória de cães submetidos a cirurgia ortopédica. **Clínica Veterinária**, n. 19, p. 19-22, 1999.

MATTU, A.; BRADY, W. J.; PERRON, A. D. Electrocardiographic manifestations of hypothermia. **American Journal of Emergency Medicine**, Philadelphia, v. 20, n. 4, p. 314-326, 2002.

Mc QUAY, H. J. Opioid use in chronic pain. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 41, n. 1, p. 175-183, 1997.

McKELVEY, D.; HOLLINGSHEAD, W. K. **Small animal anesthesia & analgesia**. 2. ed. St Louis: Mosby, 1998, p. 252-300.

MILDH, L. H.; TUOMISTO, L. M.; SCHEININ, M. et al. Morphine-induced cardiovascular stimulation: the effects of two doses in healthy subjects. **Anesthesia & Analgesia**, v. 91, p. 51-57, 2000.

MONTEIRO, E. R.; DOSSI, R. J. O.; ANTUNES, A. P. et al. Efeitos da metadona ou do neostigmine, associados à lidocaína administrados pela via epidural em cães. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 60, n. 6, p. 1439-1446, 2008.

MONTEIRO, E. R.; JUNIOR, A. R.; ASSIS, H. M. Q. et al. Comparative study on the sedative effects of morphine, methadone, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine, in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 36, p. 25-33, 2009.

MOORE, M. A.; WEISKOPF, R. B., EGER, E. I. et al. Arrhythmogenic doses of epinephrine are similar during desflurane or isoflurane anesthesia in humans. **Anesthesiology**, v. 79, p.943-7, 1993.

MORGAN, G. E.; MIKHAIL, M. S.; MURRAY, M. J. The anesthesia machine. In: \_\_\_\_\_ Clinical Anesthesiology, 3. ed. Los Angeles, Lange, 2002, p. 40-58.

MORTON, D. B.; GRIFFITHS, P. H. M. Guidelines of the recognition of pain, distress and discomfort in experimental animals and an hypothesis for assessment. **Veterinary Record**, v. 116, p. 431-436, 1985.

MOSS, J.; ROSOW, C. E. Histamine release by narcotics and muscle relaxants in humans. **Anesthesiology**, v. 59, p. 330-339, 1983.

MOSTL, E.; PALM, R. Hormones as indicators of stress. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 23, p. 67-74, 2002.

MOYLE, J. T. B. Principles and Practice Series Pulse Oximetry. **BMJ Publishing Group**, London, p. 134, 1994.

MUIR III, W. W. Standing chemical restraint in horses: tranquilizers, sedatives and analgesics. In MUIR III, W. W.; HUBBELL, J. A. E. **Equine Anesthesia: monitoring and emergency therapy**. Mosby, 1991, cap. 11, p. 247-280.

MUIR III, W. W.; GADAWSKI, J. E. Respiratory depression and apnea induced by propofol in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 59, n. 2, p. 157-161, 1998.

MUIR III, W. W; HUBBEL, J. A. E. Fármacos usados para la medicación preanestésica. In:\_\_\_\_\_. **Manual de anestesia veterinaria**. Zaragoza: Acribia, 1992, cap. 3., p. 17-31.

MUIR W. W.; HUBBEL , J. A. Farmacologia dos fármacos anestésicos inalatórios. In:\_\_\_\_\_. **Manual de Anestesia Veterinária**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, cap. 11, p. 137-147, 2001.

MUIR, W. W. Drugs used to treat pain. In: GAYNOR, J. S.; MUIR, W. W. **Handbook Veterinary Pain Management**. Mosby, St Louis, USA, 2002, p. 142-163.

NANDA, A. S.; DOBSON, H.; WARD, W. R. Opioid modulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in dairy cows. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 9, p. 181–186, 1992.

NAVARRO, R.; WEISKOPF, R. B.; MOORE, M. A. et al. Humans anesthetized with sevoflurane or isoflurane have similar arrhythmic response to epinephrine. **Anesthesiology**, v. 80, n. 3, p.545-549, 1994.

NISKA, M.; KLIN, B.; SHAPIRA, Y. et al. Epidural methadone for preoperative analgesic in patients with proximal femoral fractures. **British Medical Journal**, v. 293, p. 1347-48, 1986.

NUNES, N. Monitoração da anestesia. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2002, cap. 6, p. 64-81.

NUNES, N.; POMPERMAYER, L. G.; PIROLO, J. et al. Emprego do metaraminol no bloqueio da hipotensão produzida pela levomepromazina em cães. **Braslian Journal Research Animal Science**, v. 32, n. 2, p. 120-4, 1995.

NUNES, N.; SANTOS, P. S. P.; REZENDE, M. L. Emprego da levomepromazina no bloqueio da arritmia cardíaca induzida pela adrenalina, em cães anestesiados pelo halotano. **Ars Veterinaria**, v. 15, n. 3, p. 164-69, 1999.

O'FLAHERTY, D. **Pulse oximetry**. London: B. M. J., 1994, 118 p.

OKA, T.; NOZAKI, M.; HOSOYA, E. Effects of p-chlorophenylalanine and cholinergic antagonists on body temperature changes induced by the administration of morphine to nontolerant and morphine-tolerant rats. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 180(1): p. 136–143, 1972.

OKUM, G. S.; COLONNA- ROMANO, P.; HORROW, J. C. Vomiting after alfentanil anesthesia. **Anesthesia & Analgesia**, v. 75, n.4, p. 558-560, 1992.

OLIVA, V. N. L. S. Anestesia Inalatória. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2002, cap. 16, p. 174-183.

OMOIGUI, S. **Manual de drogas usadas em anestesia**. 2. ed. São Paulo: Livraria Santos, 1998, p.566.

OTERO, P. E. Manejo da dor aguda de origem traumática e cirúrgica. In: OTERO, P. E. **Avaliação e tratamento de pequenos animais**. São Paulo: Interbook, 2005, p.122-41.

PADDLEFORD, R. R. **Manual de anestesia de pequenos animais**. 2.ed. São Paulo: Roca, 2001, p. 263-284.

PAPICH, M. G. Pharmacologic considerations for opiate analgesic and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 30, n. 4, p. 815-837, 2000.

PAPICH, M. G. Principles of analgesic drug therapy. **Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)**, v. 12, n. 2, p. 80-93, 1997.

PARRAMON, F.; GARCIA, C. H.; GAMBUS, P. et al. Postoperative patient-controlled analgesia is more effective with epidural methadone than with intravenous methadone in thoracic surgery. **Revista Española de Anestesiología y Reanimación**, v. 50, p. 326-331, 2003.

PASCOE, P. J. Local and regional anesthesia and analgesia. **Seminars in Veterinary Medicine and Surgery – Small Animal**, v. 12, p. 94-105, 1997.

PATARA, A. C.; FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. Estudo eletrocardiográfico em cães geriátricos submetidos à anestesia geral com isofluorano. **Ciência Rural**, v. 39, n. 2, p. 453-459, 2009.

PECHNICK, R. N. Effects of Opioids on the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 33, p. 353-382, 1993.

PEREIRA, D. A. **Uso da morfina, xilazina e meloxicam para o controle da dor pós-operatória em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia**. 2007. 64 f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária) – Faculdade Ciências Agrárias e Veterinárias - Universidade Estadual Paulista — Jaboticabal – 2007.

PEREIRA, J.; LAWLOR, P.; VIGANO, A. et al. Equianalgesic dose ratios for opioids. A critical review and proposals for long-term dosing. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 22, p. 672-687, 2001.

PFEIFFER, A.; HERZ, A. Endocrine Actions of Opioids. **Hormone and Metabolic Research**, New York, v. 16, n. 8, p. 386-397, 1984.

PLUMB, D. C. **Veterinary Drug Handbook**. (5th edn), Pharma Vet Inc, Stockholm, WI, USA, 2005, p. 718–719.

POMPERMAYER, L. G.; MASSONE, F.; NUNES, N. et al. Levomepromazina e atropina como medicações pré-anestésicas na anestesia pela associação tiletamina/zolazepam, em cães. **Ciência Rural**, v. 28, n. 1, pp. 65-70, 1998.

POPILSKIS, S.; KOHN, D. F.; LAURENT, L. et al. Efficacy of epidural morphine versus intravenous morphine for post-thoracotomy pain in dogs. **Journal of Veterinary Anaesthesia**, v. 20, p. 21–25, 1993.

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

PRIETO-ALVAREZ, M. P.; FUENTES-BELLIDO, J. G.; LOPEZ-CEBOLLADA, J. et al. Estudio comparative de la analgesia postoperatoria con metadona y fentanilo em perfusión peridural continua. **Revista Española de Anestesiología y Reanimación**, v. 44, p. 305-309, 1997.

PYPENDOP, B. H.; SOLANO, A.; BOSCAN, P. et al. Characteristics of the relationship between plasma ketamine concentration and its effect on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 34, n. 3, p. 209-212, 2007.

RAATIKAINEN, M. J.; TRANKINA, M. F.; MOREY, T. E. et al. Effects of volatile anesthetics on atrial and AV nodal electrophysiological properties in guinea pig isolated perfused heart. **Anesthesiology**, v. 89, n. 2, p. 434-42, 1998.

RAMPIL, I. J. A primer for EEG signal processing in anesthesia. **Anesthesiology**. Philadelphia, v. 89, n. 4, p. 980-1002, 1998.

REZENDE, M. L.; SANTOS, P. S. P.; NUNES, N. et al. Emprego da levomepromazina no bloqueio da arritmia induzida pela adrenalina em cães anestesiados pelo sevoflurano. **Ciência Rural**, v. 30, n. 3, p. 421-424, 2000.

RIBEIRO, S.; SCHMIDT, A. P.; SCHMIDT, S. R. G. O uso de opioides no tratamento da dor crônica não oncológica: o papel da metadona. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 52, n. 5, p. 644-647, 2002.

ROBERTSON, S. A.; JOHNSTON, S.; BEEMSTERBOER, J. Cardiopulmonary, anaesthetic and postanaesthetic effects of intravenous infusions of propofol in greyhounds and non greyhounds. **American Journal of Veterinary Research**, v. 53, n. 6, p. 1027-32, 1992.

ROBINSON, E. P.; FAGGELLA, A. M.; HENRY, D. P. et al. Comparison of histamine release induced by morphine and oxymorphone administration in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 49, n.10, p. 1699–1701, 1988.

ROLLIN, B. E. Pain and ideology in human and veterinary medicine. **Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animals)**, v. 12, n. 2, p. 56-60, 1997.

ROSOW, C.; MANBERG, P.J. Bispectral index monitoring. **Anesthesiology Clinics of North America**, v. 2, p. 89-107, 1998.

ROWNLAND, M.; TOZER, N. T. **Clinical pharmacokinetics, concepts and applications**. 3. ed. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 1995, p.127.

SACKMAN, J. E. Pain and it's management. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 27, n. 6, p. 1487-1503, 1997.

SAKATA, R. K.; ISSY, A. M. **Guias de medicina ambulatorial e hospitalar da UNIFESP/ Escola Paulista de Medicina**: dor. São Paulo: Manole, 2004, 260p.

SANTOS, P. S. P.; NUNES, N.; VICENTI, F. A. M. et al. Estudo eletrocardiográfico em cães tratados com concentrações decrescentes de desflurano. **ARS Veterinaria**, v. 16, n. 1, p. 16-21, 2000.

SANTOS, P. S. P.; NUNES, N.; SOUZA, A. P. et al. Efeitos eletrocardiográficos do butorfanol em cães anestesiados pelo desflurano. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.34, n.4, p.1105-1111, 2004.

SAVOLA, M. K.; WOODLEY, S.; MAZE, M. et al. Isoflurane and an alpha sub 2-adrenoceptor agonist suppress nociceptive neurotransmission in neonatal rat spinal cord. **Anesthesiology**, v. 75, n. 3, p. 489-498, 1991.

SCHAEFER, C. F.; BRACKETT, D. J.; SCHMIDT, C. C. et al. Choice of anesthetic alters the circulatory shock pattern as gauged by conscious rat endotoxemia. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 31, n. 6, p. 550-556, 1987.

SCHLITT, S. C, SCHROETER, L. M, WILSON, J. E et al. Methadone-induced respiratory depression in the dog: comparison of steady-state and rebreathing techniques and correlation with serum drug concentration. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v.207, p.109–122, 1978.

SCHMIDT, N.; BRUNE, K.; WILLIAMS, K. M. et al. Stereoselective pharmacokinetics of methadone in beagle dogs. **Chirality**, v.6, p.492–495, 1994.

SCHNIDER, T. W.; LUGINBUHL, M.; PETERSEN-FELIX, S. et al. Unreasonably low bispectral index values in a volunteer with genetically determined low-voltage electroencephalographic signal. **Anesthesiology**, v.89, p.1607–8, 1998.

SESSLER, D. I.; HYNSON, J.; MOAYERI, A. et al. Thermoregulatory vasoconstriction decreases cutaneous heat loss. **Anesthesiology**, v. 73, p. 656-660, 1990.

SHAHER, S. I.; VARVEL, J. R. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection. **Anesthesiology**, v. 74, p. 53-63, 1991.

SHIR, Y.; ROSEN, G.; ZELDIN, A. et al. Methadone is safe for treating hospitalized patients with severe pain. **Canadian Journal of Anaesthesia**, v. 48, n. 11, p. 1109-1113, 2001.

SHORT, C. E. **Principles & practice of veterinary anesthesia**. Baltimore: Willian & Wilkins, 1987, 669p.

SHORT, C. E.; BUFALARI, A. Propofol anesthesia. **The Veterinary Clinics of North American – Small Animal Practice**, v. 29, n. 3, p. 747-778, 1999.

SILVA, N. S. F.; SAKATA, R. K.; ISSY, A. M. Correlation between CSF concentration and side effects after spinal morphine injection in rats. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 54, n. 1, p. 53-59, 2004.

SILVA, I. N.; CUNHA, C. F.; FINCH, F. L. et al. Avaliação da recuperação do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal após corticoterapia por meio do cortisol basal. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia**, v. 50, n. 1, p.118-124, 2006.

SMITH, J. A.; GAYNOR, J. S.; BEDNARSKI, R. M. et al. Adverse effects of administration of propofol with various preanesthetic regimens dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 202, n. 7, p. 1111-1115, 1993.

SMITH, J. D.; ALLEN, S. W.; QUANDT, J. E. Changes in cortisol concentration in response to stress and postoperative pain in client-owned cats and correlation with objective clinical variables. **American Journal of Veterinary Research**, v. 60, n. 4, p. 432-435, 1999.

SNYDER, E. W.; SHEARER, D. E.; SCHLEHUBER, C. et al. Prolonged electrophysiological and behavioral alterations following a single injection of methadone in cat. **Pharmacology Biochemistry and Behaviour**, v. 12, n. 6, p. 893-898, 1980.

SOMA, L. R.; SHIELDS, D. R. Neuroleptanalgesia produced by fentanyl and droperidol. **Journal of American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 145, p. 897-902, 1964.

SOUZA, A. P.; POMPERMAYER, L. G.; LAVOR, M. S. L. et al. Butorfanol na anestesia com propofol em gatas pré-tratadas com levomepromazina. **Ciência Rural**, v. 32, n. 4, p. 589-594, 2002.

STANLEY, T. H.; LIU, W. S.; WEBSTER, L. R. et al. Haemodynamic effects of intravenous methadone anaesthesia in dogs. **Canadian Journal of Anaesthesia**, v. 27, n. 1, p. 53-57, 1980.

STEAGALL, P. V. M.; CARNICELLI, P.; LUNA, S. P. L. et al. Pressure and thermal thresholds in cats: effects of methadone, buprenorphine and morfine. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 29, p. 531-535, 2006.

STEFFEY E. P.; HOWLAND D. Jr. Comparison of circulatory and respiratory effects of isoflurane and halotane anethesia in horses. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 41. p. 821-825, 1980.

STEFFEY, E. P. Inhalation anesthetics. In: THURMON, J. C. et al. **Lumb & Jones veterinary anesthesia**. 3. ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1996, p.297- 329.

STEFFEY, E. P.; EISELE, J. H.; BAGGOT, J. D. et al. Influence of inhaled anesthetics on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of morphine. **Survey of Anesthesiology**, v. 38, n. 1, p. 8, 1993.

STOELTING, R. K. Inhaled anesthetics. In: \_\_\_\_\_. **Pharmacology and physiology in anesthetic practice**. 3. ed. Philadelphia: Lippencott-Raven, 1999, p. 36-76.

STONE, E. A.; CANTRELL, C. G.; SHARP, N. J. H. Ovário e útero. In: SLATTER, D. (Ed). **Manual de Cirurgia de Pequenos Animais**. São Paulo: Manole, 1998, p. 1540-1558.

TASAKA, A. C. Antiinflamatórios não esteroidais. In: SPINOSA, H. S.; GORNIK, S. L.; BERNARDINI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999, p. 212-222.

TEIXEIRA, M. J.; VALLE, L. B. S. Tratamento farmacológico da dor. In: TEIXEIRA, M. J.; FIGUEIRÓ, J. A. B. F. **Dor: epidemiologia, fisiopatologia, avaliação, síndromes dolorosas e tratamento**. São Paulo: Grupo Editorial Moreira Jr., 2001, p. 93-130.

TEIXEIRA, M. J.; VALVERDE, F. J. Dor aguda. In: TEIXEIRA, M. J. **Dor: contexto interdisciplinar**. Curitiba, 2003.

TEIXEIRA, M. W. Revista CFMV: Dor em pequenos animais. **Suplemento técnico**, n. 34, p. 31-41, 2005.

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

THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G. J. Perioperative pain and distress. In: \_\_\_\_\_. **Lumb & Jones`s veterinary anesthesia**. 3. ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1996, p. 40-62.

TILLEY, L. P. **Essentials of canine and feline electrocardiographic: interpretation and treatment**. 3. ed. Philadelphia: Lea & Febinger, 1992, 470p.

TILLEY, L. P.; BURTNICK, N. L. **Electrocardiography for the small animal practitioner**. Teton, NewMedia (Jackson), 1999, 107p.

TORDA, T. A.; PYBUS, D. A. Comparison of four narcotic analgesics for extradural analgesia. **British Journal of Anaesthesia**, v. 54, n. 3, p. 291-295, 1982.

TRANQUILLI, W. J.; GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A. **Tratamento da dor para o clínico de pequenos animais**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2005, 130 p.

TUCKER, W. K.; RACKSTEIN, A. D.; MUNSON, E. S. Comparison of arrhythmic dose of adrenaline, metaraminol, ephedrine and phenylephrine during isoflurane and halothane anesthesia in dogs. **British Journal of Anaesthesia**, v. 46, p. 392, 1974.

UDELSMAN, R.; NORTON, J. A.; JELENICH, S. E. et al. Responses of the hypothalamic-pituitary-adrenal and renin-angiotensin axes and sympathetic system during controlled surgical and anesthetic stress. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 64, n. 5, p. 986-994, 1987.

VALADÃO, A. A. C.; MAZZEI, S.; OLESKOVICZ, N. Injeção epidural de morfina e cetamina em cães: avaliação do efeito analgésico pelo emprego de filamentos de Von Frey. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 54, n. 4, 2002.

WAGNER, A. E. Opioids. In: GAYNOR, J. S.; MUIR, W. W. (Eds). **Veterinary pain management**. St. Louis: Mosby, 2002, p. 164-183.

WARREN, R. G. **Small animal anesthesia**. St Louis: Mosby Company, 1983, p. 367.

WATKINS, S. B.; HALL, L. W.; CLARKE, K. W. Propofol as an intravenous anaesthetic agent in dogs. **Veterinary Record**, London, v. 120, p. 326-329, 1987.

WEAVER, B. M.; RAPTOPOULOS, D. Induction of anaesthesia in dogs and cats with propofol. **The Veterinary Record**, v. 126, n. 25, p. 617-620, 1990.

YESILKAYA, A.; YEGIN, Z. E; MELIKOGLU, M. et al. Deformability and oxidant stress in red blood cells under the influence of halothane and isoflurane anesthesia. **General Pharmacology**, v. 31, n. 1, p. 33–36, 1998.

ZHOU, H. H.; JIN, T. T.; QIN, B. et al. Suppression of spinal cord motoneuron excitability correlates with surgical immobility during isoflurane anesthesia. **Anesthesiology**, v. 88, n. 4, p. 955-961, 1998.

**Anexo I – Protocolo Comitê Ética e Bem Estar Animal**

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"  
Câmpus de Jaboticabal

**CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS****CERTIFICADO**

Certificamos que o Protocolo nº 020919/09 do trabalho de pesquisa intitulado **"Efeitos hemodinâmicos, cardiorrespiratórios e perfil analgésico da metadona, administrada pela via intramuscular ou intravenosa, em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia"**, sob a responsabilidade do Prof. Dr. José Antonio Marques, está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal, adotado pelo Colégio Brasileiro de Experimentação (COBEA) e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA), em reunião ordinária de 08 de outubro de 2009.

Jaboticabal, 13 de outubro de 2009.

**Prof. Dr. Jeffrey Frederico Lui**  
Presidente - CEUA

**Med. Vet. Maria Alice de Campos**  
Secretária - CEUA

**Anexo II – Modelo do Termo de Responsabilidade utilizado na Pesquisa.**

**Termo de Responsabilidade**

Eu, \_\_\_\_\_,  
 RG \_\_\_\_\_ e CPF \_\_\_\_\_, residente e domiciliado  
 em \_\_\_\_\_, Bairro \_\_\_\_\_,  
 CEP \_\_\_\_\_, Cidade \_\_\_\_\_, Estado \_\_\_\_\_, Telefones:  
 Res: \_\_\_\_\_, Celular: \_\_\_\_\_, estou assumindo a responsabilidade  
 total sobre o animal de nome \_\_\_\_\_, fêmea, canina, idade \_\_\_\_\_,  
 peso: \_\_\_\_\_.

Ao assumir a responsabilidade sobre este ser vivo, entendi que confiro plenos poderes à médica veterinária Daniele Amaro Pereira para submeter meu animal de estimação aos procedimentos cirúrgicos e anestésicos necessários durante a castração, estando ciente dos riscos anestésicos e possíveis intercorrências que possam acontecer durante o procedimento.

Ciente e de acordo \_\_\_\_\_

**(Proprietário Responsável)**

\_\_\_\_\_  
**Médica Veterinária Responsável**

**Jaboticabal, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_.**

