

UNIVERSIDADE VILA VELHA – ES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL

**EFEITO SEDATIVO E CARDIORRESPIRATÓRIO DE TRÊS
DIFERENTES DOSES DE METADONA EM ASSOCIAÇÃO À
ACEPROMAZINA EM CÃES**

FLAVIA DE SOUZA BITTI

VILA VELHA

ABRIL/2015

UNIVERSIDADE VILA VELHA – ES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL

**EFEITO SEDATIVO E CARDIORRESPIRATÓRIO DE TRÊS
DIFERENTES DOSES DE METADONA EM ASSOCIAÇÃO À
ACEPROMAZINA EM CÃES**

Dissertação apresentada à Universidade Vila Velha, como pré-requisito do Programa de Pós-graduação em Ciência Animal, para a obtenção do grau de Mestre em Ciência Animal.

Orientadora: Dr^a. Daniela Campagnol.

FLAVIA DE SOUZA BITTI

VILA VELHA

ABRIL/2015

Catálogo na publicação elaborada pela Biblioteca Central / UVV-ES

B624e	Bitti, Flavia de Souza. Efeito sedativo e cardiorrespiratório de três diferentes doses de metadona em associação à acepromazina em cães / Flavia de Souza Bitti. – 2015. 47 f.: il. Orientador: Daniela Campagnol Dissertação (mestrado em Ciência Animal) – Universidade Vila Velha, 2015. Inclui bibliografias. 1. Cão – Anestesia veterinária. 2. Cão – Injeções intravenosas. 3. Anestésicos – Efeitos fisiológicos. I. Campagnol, Daniela. II. Universidade Vila Velha. III. Título. CDD 636.7089796
-------	--

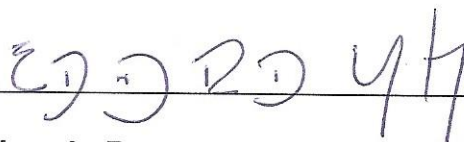
FLAVIA DE SOUZA BITTI

**EFEITO SEDATIVO E CARDIORRESPIRATÓRIO DE TRÊS
DIFERENTES DOSES DE METADONA EM ASSOCIAÇÃO À
ACEPROMAZINA EM CÃES**

Dissertação apresentada à Universidade Vila Velha, como pré-requisito do Programa de Pós-graduação em Ciência Animal, para a obtenção do grau de Mestre em Ciência Animal.

Aprovada em 06 de abril de 2015

Banca Examinadora:



Eduardo Raposo Monteiro (UFRGS)



Felipp da Silveira Ferreira (UVV)



Daniela Campagnol (UVV)

(Orientadora)

DEDICATÓRIA

À minha família, aos meus pais Antônio e Margarida, pelo amor incondicional e por tornar possível esse momento. Aos meus irmãos Flávio e Fernanda, pelo amor fraternal, pela amizade e pela paciência. À Tia Izabel, pelo amor de mãe postiça e por acreditar que sempre existe algo de melhor em mim.

Amo vocês.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por abençoar cada momento da minha vida e por guiar minhas escolhas.

Aos meus amigos Kênia, Vinícius, Leonardo, Paula, Filipe Pandolfi, Adrielly, Filipe Selvatici e Monique, pela amizade de décadas e pelo incentivo nos momentos difíceis. Amo vocês!

À minha orientadora Prof. Daniela Campagnol, por me orientar na graduação, durante a iniciação científica, no trabalho de conclusão de curso e aceitar me orientar no mestrado. Agradeço pelo conhecimento passado, pelo incentivo à pesquisa, pela disponibilidade de tirar dúvidas a qualquer momento, pela amizade, pelos esporros nos momentos certos, pela paciência, mais paciência e mais paciência comigo, sem você eu definitivamente não conseguiria! Desculpas pelos atrasos, pelos momentos de “chororo”, que foram muitos e por talvez não corresponder as suas expectativas. Sentirei sua falta sempre, você é muito especial!

Ao Prof. Eduardo Raposo Monteiro, pelo conhecimento passado, pelo incentivo à pesquisa, pelos esporros sinceros e merecidos, pelos momentos de descontração nos “eventos”. Pode ter certeza que você nos faz falta.

À Prof. Betânia Souza Monteiro, pelo incentivo à pesquisa, pela inteligência e bom astral contagiando a todos e principalmente, pela amizade.

À Prof. Bárbara Loureiro, pela ajuda com estatística do meu estudo e pela disponibilidade de tirar dúvidas a qualquer momento.

À minha equipe de projeto, Júlia e Juarez, pela amizade acima de tudo, pela dedicação ao estudo, pelo amor aos animais, pelo incentivo nos momentos de fraquezas, pelos momentos de bobeira, “fomiagem” e estresse. Sem vocês eu não conseguiria! Amo vocês!

Aos meus queridos amigos Thiago, Gabriel, Monique, Renan, Viviane, Laura, Carlos e Álvaro, pelos dois anos mais divertidos da minha vida! Sem sombra de dúvidas, sem vocês comigo eu não conseguiria. Vou sentir saudades disso tudo! Amo vocês!

Aos funcionários Teresinha, Jukleber e Lurdinha, pela dedicação ao que fazem, pela boa vontade em atender aos pedidos da melhor forma possível. Vocês são os melhores!

Aos cães participantes do projeto Manu, James, Ringo, Bradock, Nina e Bob, pela confiança, pelo amor de todos os dias. Desejo que vocês encontrem uma família que os amem da mesma forma que vocês me amaram!

À Sofia, por me amar e me adotar antes mesmo de eu pensar nessa possibilidade.
Amo você Sofis!

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Espírito Santo (FAPES), pela bolsa de mestrado concedida.

SUMÁRIOS

LISTA DE FIGURAS.....	vi
LISTA DE TABELAS.....	vii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	viii
RESUMO.....	ix
ABSTRAT.....	x
Introdução.....	1
Revisão de Literatura.....	3
Material e Métodos.....	9
Resultados.....	12
Discussão.....	21
Conclusão.....	27
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28
APÊNDICES.....	33

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** Representação gráfica da distribuição dos escores de sedação pontuados através da escala numérica descritiva (END; 0-3) após 30, 60 e 120 minutos da administração de 0,05 mg/kg de acepromazina isolada (tratamento A) ou associada a 0,25; 0,5; ou 0,75 mg/kg de metadona (tratamentos AM25, AM50 e AM75, respectivamente) em seis cães. 14

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** Valores médios \pm desvios padrão e medianas (intervalos interquartis) dos escores de sedação pontuados através da escala numérica simples (ENS; 0-10 cm) antes (basal) e após 15 (M15), 30 (M30), 45 (M45), 60 (M60), 75 (M75), 90 (M90) e 120 (M120) minutos da administração intramuscular (IM) de 0,05 mg/kg de acepromazina isolada (tratamento A) ou associada a 0,25; 0,5; ou 0,75 mg/kg de metadona (tratamentos AM25, AM50 e AM75, respectivamente) em seis cães. 13
- Tabela 2** Valores médios \pm desvios padrão da frequência cardíaca (FC) e pressão arterial sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD) registrados antes (basal) e após 15 (M15), 30 (M30), 45 (M45) e 60 (M60) minutos da administração intramuscular (IM) de 0,05 mg/kg de acepromazina isolada (tratamento A) ou associada a 0,25; 0,5; ou 0,75 mg/kg de metadona (tratamentos AM25, AM50 e AM75, respectivamente) em seis cães. 16
- Tabela 3** Valores médios \pm desvios padrão e mediana (intervalo interquartil) da frequência respiratória (FR) registrados antes (basal) e após 15 (M15), 30 (M30), 45 (M45) e 60 (M60) minutos da administração intramuscular (IM) de 0,05 mg/kg de acepromazina isolada (tratamento A) ou associada a 0,25; 0,5; ou 0,75 mg/kg de metadona (tratamentos AM25, AM50 e AM75, respectivamente) em seis cães. 17
- Tabela 4** Valores médios \pm desvios padrão de pH, pressão parcial de oxigênio (PaO₂), pressão parcial do dióxido de carbono (PaCO₂), concentração de bicarbonato (HCO₃⁻), saturação de oxigênio (SaO₂) e concentração de lactato(Lactato) registrados antes (basal) e após 60 (M60) e 120 (M120) minutos da administração intramuscular (IM) de 0,05 mg/kg de acepromazina isolada (tratamento A) ou associada a 0,25; 0,5; ou 0,75 mg/kg de metadona (tratamentos AM25, AM50 e AM75, respectivamente) em seis cães. 19
- Tabela 5** Valores médios \pm desvios padrão da temperatura corporal (T) registrados antes (basal) e após 60 (M60) e 120 (M120) minutos da administração intramuscular (IM) de 0,05 mg/kg de acepromazina isolada (tratamento A) ou associada a 0,25; 0,5; ou 0,75 mg/kg de metadona (tratamentos AM25, AM50 e AM75, respectivamente) em seis cães. 20

LISTA DE ABREVIATURAS

- FC** – Frequência Cardíaca
FR – Frequência Respiratória
PAD – Pressão Arterial Diastólica
PAM – Pressão Arterial Média
PAS – Pressão Arterial Sistólica
PA – Pressão Arterial
T – Temperatura Corporal
IRVS – Índice de Resistência Vascular Sistêmica
RVS – Resistência Vascular Sistêmica
MPA – Medicação Pré-Anestésica
IV – Intravenosa
IM – Intramuscular
SC – Subcutâneo
pH – Potencial Hidrogeniônico
PaO₂ – Pressão Parcial de Oxigênio Arterial
PaCO₂ – Pressão Parcial de Dióxido de Carbono Arterial
HCO₃⁻ – Íon Bicarbonato
SaO₂ – Saturação de Oxigênio Arterial
bat/min – batimentos por minuto
mov/min – movimentos por minuto
mmHg – milímetros de mercúrio
mmol/L – milimol por litro
mg/kg – miligrama por quilograma
mcg/kg – micrograma por quilograma
% – percentagem
P – nível de significância

RESUMO

BITTI, Flavia de Souza, M.Sc., Universidade Vila Velha – ES, abril de 2015. **Efeito sedativo e cardiorrespiratório de três diferentes doses de metadona em associação à acepromazina em cães.** Orientadora: Daniela Campagnol.

Objetivou-se avaliar o efeito sedativo e cardiorrespiratório de três diferentes doses de metadona administradas pela via intramuscular em associação à acepromazina em cães. Seis cães adultos, hípidos, com peso médio (\pm DP) de 17,2 (\pm 4,4) kg, receberam, de forma aleatória, quatro diferentes tratamentos com intervalo mínimo de sete dias. No tratamento A, a acepromazina foi administrada isoladamente na dose de 0,05 mg/kg, enquanto que, nos demais tratamentos, a mesma dose de acepromazina foi associada a 0,25; 0,50 e 0,75 mg/kg de metadona (AM25, AM50 e AM75, respectivamente). As variáveis cardiorrespiratórias - frequência cardíaca (FC), pressão arterial média (PAM) e frequência respiratória (FR) - foram mensuradas antes (basal) e a cada 15 minutos após o tratamento por um período de 60 minutos. A sedação foi avaliada através de uma escala numérica descritiva (END; 0-3) e uma escala numérica simples (ENS; 0-10) nos mesmos momentos de avaliação cardiorrespiratória e após 75, 90 e 120 minutos da administração dos tratamentos. Hemogasométrica arterial foi realizada nos momentos basal, 30 e 60 minutos pós-tratamentos. Os dados foram analisados através PROC MIXED do SAS, a exceção da duração da sedação que foi analisada através do PROC GLM do SAS ($p < 0,05$). O efeito sedativo máximo variou de leve a moderado no tratamento A (END = 1-2 e ENS = 1-6) e de moderado a intenso quando metadona foi associada ao protocolo (END = 2-3 e ENS = 4-9). As doses de metadona (AM25, AM50 e AM75) influenciaram de forma similar a intensidade de sedação, mas não a duração de ação do efeito clínico importante (75; 90; >120; >120 minutos, respectivamente) e no tempo de recuperação total (2,2; 2,2; 3,0; 4,2 horas, respectivamente, sendo AM75>AM50>AM25=A) foi maior com o aumento da dose do opioide. A administração da acepromazina, isoladamente, resultou em diminuição (média) de 16% na PAM em relação ao basal, sem alterações significativas na FC. Independentemente da dose do opioide, a associação de metadona à acepromazina promoveu diminuição similar da FC (~ 21-26%) e da PAM (~16-19%). As duas maiores doses de metadona foram associadas a alterações significativas no pH (redução) e na PaCO₂ (aumento). Os resultados demonstram que a metadona intensifica a sedação promovida pela acepromazina e que a influência das doses estudadas foi diferencial na duração do efeito sedativo, mas não na intensidade máxima da sedação. A associação da metadona ao protocolo de sedação com acepromazina em cães hípidos não resulta em alterações cardiovasculares importantes, mas promove depressão respiratória quando utilizada em doses elevadas.

Palavras-chave: canino, neuroleptoanalgesia, opioide, fenotiazínico, sedação.

ABSTRACT

BITTI, Flavia de Souza, M.Sc., Universidade Vila Velha – ES, April 2015. **Sedative and cardiopulmonary effect of three different doses of methadone in association to acepromazine in dogs.** Thesis advisor: Daniela Campagnol.

Aimed to evaluate the sedative and cardiopulmonary effect of three different doses of methadone given by intramuscular in association to acepromazine in dogs. Six healthy adult dogs, with average weight (\pm DP) of 17.2 (\pm 4.4) kg, received, randomly, four different treatments with minimum gap of seven days. In treatment A, the acepromazine was given singly in a dose of 0.05 mg/kg, while, in the other treatments, the same acepromazine dose was associated to 0.25, 0.50 e 0.75 mg/kg of methadone (AM25, AM50 e AM75, respectively). The cardiopulmonary variables - heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP) and respiratory rate (RR) - were measured before (basal) and every 15 minutes after treatment for a period of 60 minutes. Sedation was assessed using a numerical descriptive scale (END; 0-3) and a simple numerical scale (ENS; 0-10) at the same moments of cardiorespiratory analysis and after 75, 90 and 120 minutes from the administration of treatments. Arterial hemogasometry was performed at basal time, 30 and 60 minutes after treatments. The data were analyzed by PROC MIXED of SAS, except by sedation duration that was analyzed using PROC GLM of SAS ($p < 0.05$). The sedative maximum effect ranged from slight to moderate in treatment A (END = 1-2 e ENS = 1-6) and from moderate to intense when methadone was associated with the protocol (END = 2-3 and ENS = 4-9). The methadone doses (AM25, AM50 and AM75) influenced in a similar way the intensity of sedation, but not the duration of action of important clinical effect (75; 90; > 120; > 120 minutos, respectively) and total recovery time (2.2, 2.2, 3.0, 4.2 hours, respectively as AM75 > AM50 > AM25 = A) was higher with the increase of opioid dose. The administration of acepromazine in isolation resulted in a decrease (average) of 16% in MAP compared to baseline, without significant alterations in HR. Regardless of opioid dose, the combination of methadone with acepromazine promoted similar decrease of HR (~ 21-26%) and of MAP (~16-19%). The two largest methadone doses were associated with significant alterations in pH (decrease) and PaCO₂ (increase). The results demonstrate that methadone intensifies the sedation promoted by acepromazine and that the influence of the doses studied was the differential in the sedative effect duration, but not on the sedation maximum intensity. The association of methadone to the sedation protocol with acepromazine in healthy dogs does not result in significant cardiovascular alterations, but promotes respiratory depression when used in high doses.

Keywords: canine, neuroleptoanalgesia, opioids, phenothiazine, sedation.

INTRODUÇÃO

A neuroleptoanalgesia é caracterizada pela associação de um fármaco sedativo (neuroléptico) e um agente analgésico. Essa modalidade é frequentemente utilizada para minimizar o estresse e facilitar a manipulação do animal, permitir a realização de exames diagnósticos e procedimentos cirúrgicos menores e como medicação pré-anestésica (Hall et al. 2001a). Dentre as classes farmacológicas mais empregadas para promover neuroleptoanalgesia em cães destacam-se a dos fenotiazínicos e dos opioides. Embora o sinergismo farmacológico não seja uma regra, a administração conjunta de um fenotiazínico e um opioide tende a promover sedação e analgesia de maior intensidade do que com o uso dos fármacos isolados (Hall et al. 2001a).

A acepromazina é o fenotiazínico mais utilizado na medicina veterinária. O efeito tranquilizante promovido por esta classe farmacológica está relacionado ao bloqueio de receptores dopaminérgicos no sistema nervoso central (Hall et al. 2001a). Em cães, o uso isolado da acepromazina promove sedação leve a moderada e este efeito não se caracteriza como sendo dose-dependente (Monteiro et al. 2008; Rangel 2015). Em estudo recente em cães conscientes, a intensidade da sedação promovida pela acepromazina, administrada em doses intravenosas cumulativas (0,01; 0,025; 0,05 e 0,1 mg/kg), atingiu um platô com a dose de 0,05 mg/kg (Rangel 2015). Assim como o efeito sedativo, a diminuição da pressão arterial promovida por esse fenotiazínico não se mostrou dependente da dose e foi perceptível em doses tão baixas quanto 0,01 mg/kg (Rangel 2015). A redução da pressão arterial promovida pela acepromazina é tradicionalmente relacionada à vasodilatação causada por bloqueio de receptores alfa-1 adrenérgicos e/ou depressão do centro vasomotor no hipotálamo (Brock 1994; Baldessarini & Tarazi 2001), muito embora, em cães hígidos conscientes, a acepromzina pouco altere a resistência vascular sistêmica (Turner et al. 1974, Rangel 2015).

A metadona é um agonista de receptores opioides do tipo μ com características farmacológicas semelhantes às da morfina. Além de atuar em receptores opioides, a metadona apresenta atividade antagonista de receptores NMDA (N-Metil-D-Aspartato) presentes no corno dorsal da medula espinhal (Lamont

& Mathews 2013). Este mecanismo não opioide tem sido relacionado à eficácia da metadona no tratamento de dores crônicas e neuropáticas no homem (Altier et al. 2001). A administração isolada de metadona em cães hígidos, nas doses de 0,5 a 1 mg/kg, pode promover sedação de intensidade leve a moderada ou desencadear sinais de excitação (Maiante et al. 2009; Garofalo et al. 2012). O uso da metadona em associação a acepromazina ou a xilazina resulta em intensificação do efeito sedativo (sedação moderada a intensa) e reduz a ocorrência de episódios disfóricos (Monteiro et al. 2008; Monteiro et al. 2009). Quando o efeito sedativo promovido pela associação de acepromazina a diferentes opioides (morfina, metadona, butorfanol e tramadol) foram comparados, a metadona demonstrou maior potencial em intensificar o efeito sedativo do agente fenotiazínico (Monteiro et al. 2009). Além do efeito sedativo, a metadona causa alterações cardiorrespiratórias dose-dependentes e, em cães conscientes, apresenta maior potencial de depressão cardiovascular do que doses similares de morfina (Maiante et al. 2009). O efeito cardiodepressor proporcionado pela metadona (1 mg/kg) em cães também se mostrou mais intenso quando em associação ao isoflurano (Garofalo et al. 2012).

Apesar da existência de estudos comprovando que a metadona intensifica o efeito sedativo da acepromazina, a influência da dose de metadona sobre tal efeito não foi investigada. Dessa forma, o presente estudo objetivou avaliar o efeito sedativo de três diferentes doses de metadona administradas pela via intramuscular em associação à acepromazina em cães. A hipótese formulada é que o efeito potencializador da metadona sobre a sedação promovida pela acepromazina é dose-dependente. O estudo também objetiva avaliar a influência da dose de metadona sobre a função cardiorrespiratória de cães tratados com o protocolo de neuroleptoanalgesia em questão.

REVISÃO DE LITERATURA

Fenotiazínicos

Os fenotiazínicos são fármacos amplamente utilizados na medicina veterinária para a promoção de sedação em situações clínicas variadas e como medicação pré-anestésica (Lemke 2013). Os fenotiazínicos atuam bloqueando os receptores alfa-1 adrenérgicos e os receptores dopaminérgicos. O bloqueio dos receptores alfa-1 adrenérgicos promove vasodilatação periférica, causando diminuição da pressão arterial, enquanto que o bloqueio dos receptores dopaminérgicos presentes na zona quimiorreceptora do gatilho induz efeito antiemético (Hall et al. 2001a; Lemke 2013). O bloqueio dopaminérgico no centro termoregulador no hipotálamo promovido pelos fenotiazínicos está relacionado à perda do controle da temperatura corpórea (Hall et al. 2001a; Lemke 2013).

Os agentes fenotiazínicos promovem sedação leve a moderada em cães (Rangel 2015). Os principais representantes dessa classe farmacológica são a acepromazina, a clorpromazina e a levomepromazina, sendo o primeiro fármaco o único pertencente à linha veterinária (Cortopassi & Fantoni 2009).

Acepromazina

A acepromazina é um dos sedativos mais utilizados na medicina veterinária. Quando comparado a outros fármacos da classe, a acepromazina é o fenotiazínico mais potente e o que promove sedação mais prolongada (Hall et al. 2001a). A acepromazina não possui efeito analgésico (Lemke 2013).

O uso isolado da acepromazina em cães promove sedação através do bloqueio de receptores dopaminérgicos no sistema nervoso central e esse efeito não se caracteriza como sendo dose-dependente (Monteiro et al. 2008; Rangel 2015). Quando sedação mais intensa é requerida, a acepromazina deve ser associada a outros fármacos sedativos, como os agentes opioides (Monteiro et al. 2008; Monteiro et al. 2009; Gomes et al. 2011; Monteiro et al. 2014).

Além dos efeitos sedativos, a acepromazina reduz a concentração alveolar mínima (CAM) do halotano e do isoflurano em cães, pôneis e caprinos (Lemke 2013). Em um estudo em cães, a acepromazina (0,02 a 0,2 mg/kg) reduziu a CAM do halotano e do isoflurano em 34 a 46%, respectivamente (Heard et al. 1986). Em outro estudo na mesma espécie, a redução da CAM proporcionada pela acepromazina (0,2 mg/kg) foi de 28% com o halotano e 48% com o isoflurano (Webb & O'Brien 1988).

A acepromazina também possui propriedade antiemética (Lemke 2013). Em estudo de Valverde et al. (2004), a administração prévia de acepromazina (0,05 mg/kg) reduziu a incidência de vômito da morfina (25%) quando comparada a administração concomitante (50%) ou posterior ao opioide (75%). Por outro lado, em estudo recente avaliando a incidência de vômito em cães entre os anos de 2000 e 2012, a acepromazina não foi associada à redução da incidência de vômito nos pacientes quando comparado a outros fármacos pré-anestésicos (agonistas alfa2 – adrenérgicos e outros) administrados (Davies et al. 2015).

Os agentes fenotiazínicos também atuam na proteção contra arritmias ventriculares e fibrilação ventricular através do bloqueio dos receptores alfa-1 adrenérgicos no miocárdio (Hall et al. 2001a; Lemke 2013). Efeitos hematológicos, como diminuição do volume glomerular (VG) de aproximadamente 20 a 30% e inibição da agregação plaquetária, são relatados após administração de acepromazina em cavalos (Ballard et al. 1982; Lemke 2013).

A acepromazina tem como principal efeito adverso a diminuição da pressão arterial. Em cães conscientes, a acepromazina (0,025 a 0,1 mg/kg) promove diminuição da pressão arterial independente da dose administrada (Monteiro et al. 2008; Monteiro et al. 2009; Gomes et al. 2011; Tümsmeyer et al. 2012; Rangel 2015). Em cães anestesiados com isoflurano, a diminuição da pressão arterial média também foi observada após administração da acepromazina (0,1 mg/kg), mas sem diminuição do fluxo renal (Broström et al. 2003). A frequência cardíaca (FC) é variável em cães e pode ocorrer diminuição (Popovic et al. 1972; Monteiro et al. 2008; Monteiro et al. 2009), aumento (Turner et al. 1974) ou nenhuma alteração (Rangel 2015).

A acepromazina causa poucas alterações na função respiratória em cães conscientes e anestesiados (Cortopassi & Fantoni 2009; Lemke 2013). Diminuição na frequência respiratória pode ser observada, mas alterações hemogasométricas de pH, PaCO₂, PaO₂ e SaO₂ não são observadas (Popovic et al. 1972; Turner et al. 1974; Tünsmeier et al. 2012; Rangel 2015).

Opioides

Os opioides apresentam alta eficácia analgésica e grande segurança em medicina veterinária. Esses fármacos atuam em receptores opioides, principalmente, nos subtipos μ (mi), κ (kappa) e δ (delta). Os receptores μ promovem a maioria dos efeitos analgésicos e também os principais efeitos adversos associados aos opioides. Os receptores κ também promovem efeitos analgésicos no SNC e na periferia. Os receptores δ têm como característica menor efeito analgésico e podem converter a antinocicepção induzida pelos receptores μ (Fantoni & Mastrocinque 2009; Lamont & Mathews 2013).

Os opioides promovem efeitos analgésicos através da inibição da transmissão ascendente da informação nociceptiva no corno dorsal da medula espinhal e por ativar os circuitos mesencefálicos descendentes do controle da dor, da porção bulbar para a medula espinhal (Lamont & Mathews 2013).

Quando os opioides são administrados pelas vias intravenosa, intramuscular e subcutânea ocorre interação rápida com receptores opioides no SNC. Quando a administração é feita pela via epidural, esta via é particularmente muito eficaz na absorção dos opioides e promove analgesia profunda e de longa duração. A administração de opioides pela via oral, transdérmica ou retal apresenta absorção variável, não promovendo efeito satisfatório dependendo do opioide utilizado (Lamont & Mathews 2013).

Os principais efeitos adversos dos opioides são diminuição da frequência cardíaca através da estimulação vagal e depressão respiratória através da depressão do centro respiratório no tronco cerebral, podendo aumentar a PaCO₂. Ofegância, excitação, êmese, retenção urinária e diminuição da motilidade intestinal

também são efeitos adversos observados com o uso de opioides (Fantoni & Mastrocinque 2010; Lamont e Mathews 2013; Muir 2002).

Metadona

A metadona é um opioide sintético agonista de receptores μ que vem sendo amplamente utilizado por promover analgesia em cães e gatos (Murrel et al. 2008, Lamont & Mathews 2013). A metadona possui características farmacológicas semelhantes às da morfina, mas sua potência analgésica é considerada 1,5 vezes maior (Wagner 2002). A metadona racêmica (formulação comercial disponível) é constituída de dois enantiômeros. O enantiômetro levógiro (L-metadona) possui afinidade a receptores μ e potência analgésica 10 e 50 vezes maior do que o enantiômetro dextrógiro (D-metadona), respectivamente (Kristensen et al. 1995).

Além de ativar os receptores opioides, a metadona também pode atuar como antagonista de receptores NMDA (N – Metil – D - Aspartato) no corno dorsal da medula espinhal (Lamont & Mathews 2013). Os receptores NMDA são estimulados através dos aminoácidos glutamato e aspartato, que são mediadores importantes na neurotransmissão excitatória no SNC. Como na dor crônica e neuropática ocorre aumento da atividade glutaminérgica, é sugerido que esta atividade antagonista em receptores NMDA favoreça a eficácia analgésica da metadona nessas condições clínicas (Muir 2002).

Em humanos, a metadona é utilizada como analgésico alternativo à morfina para pacientes com dor intensa (Interrusi 2005) e é extremamente eficaz no tratamento da dor crônica e neuropática (Morley et al. 2003). A administração de metadona pela via intravenosa em seres humanos proporciona analgesia de 18 a 72 horas (Gourlay et al. 1982), enquanto que em gatos submetidos a teste térmico e mecânico, a duração da analgesia proporcionada pela metadona (0,2 mg/kg) pela via subcutânea foi de aproximadamente 3 horas (Steagall et al. 2006). Em cães submetidos a cirurgias ortopédicas, a administração de metadona (0,3 mg/kg) pela via intravenosa proporcionou analgesia de aproximadamente 6 horas (Leibetseder et al. 2006). Em um estudo clínico, 70% das cadelas submetidas à mastectomia unilateral radical e pré-tratadas com 0,5 mg/kg de metadona requisitaram resgate

analgésico após 3-4 horas da aplicação preemptiva do opioide (Campagnol et al. 2013).

A administração de metadona (0,5 a 1 mg/kg) isoladamente promove sedação leve a moderada em cães (Maiante et al, 2008 e Garofalo et al. 2012). Estudos comprovam que, quando a metadona (0,5 mg/kg) é associada a outros fármacos sedativos, como a acepromazina (0,05 mg/kg), ela causa potencialização do efeito sedativo, promovendo sedação de moderada a intensa (Monteiro et al. 2008 e Monteiro et al. 2009). Quando a metadona é associada a alfa-2 agonista, como a xilazina (0,5 mg/kg) e a dexmedetomidina (10 mcg/kg), também ocorre a potencialização do fármaco sedativo, promovendo sedação moderada a intensa (Monteiro et al. 2008; Cardoso et al. 2014).

Além dos efeitos sedativos e analgésicos, a metadona (1 mg/kg, IV) reduz a CAM do isoflurano em 48 e 30% após 2,5 e 5 horas da sua administração, respectivamente, enquanto que o emprego de dose menor de metadona (0,5 mg/kg) reduz em 35 e 15%, respectivamente (Credie et al. 2010). O emprego de uma mesma dose de metadona (0,5 mg/kg) por via peridural ou intravenosa resultou em redução similar da CAM do isoflurano após 2,5 horas da sua administração, enquanto que após 5 horas da administração de metadona, a via peridural prolongou a redução da CAM quando comparado à via intravenosa (Campagnol et al. 2013).

A metadona tem como principal efeito adverso a diminuição da frequência cardíaca (efeito cronotrópico negativo) e do índice cardíaco (IC) em cães conscientes, causando maior depressão cardiovascular que a morfina (Maiante et al. 2008 e Garofalo et al. 2012). Quando a metadona é utilizada isoladamente em cães anestesiados, os efeitos cardiovasculares são mais pronunciados do que em cães conscientes (Garofalo et al. 2012).

A metadona também pode causar depressão respiratória e elevação dos valores de pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO_2) (Hellebrekers et al. 1989). Em cães anestesiados, a administração de metadona intensifica a redução da frequência respiratória (FR) e apneia pode ser observada, sendo necessário o suporte ventilatório artificial (Leibetseder et al. 2006; Garofalo et al. 2012).

Ofegância é comumente observada quando metadona é administrada isoladamente em cães hígdos e consciente (Kukanich et al. 2008; Monteiro et al. 2008; Maiante et al. 2009; Garofalo et al. 2012; Menegheti et al. 2014). Disforia, caracterizada como inquietação, vocalização/choro, opistótono e movimentos repetidos de membros e cabeça, também é um efeito comumente observado quando a metadona é administrada isoladamente em cães conscientes e livres de dor (Maiante et al. 2008; Garofalo et al. 2012). Quando metadona é associada a outros fármacos sedativos (como acepromazina ou xilazina), esses efeitos parecem ser inibidos (Monteiro et al. 2008; Monteiro et al. 2009).

MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética de Uso de Animais em Pesquisa (CEUA) do Centro de Tecnologia Animal LTDA (CTA) (nº do parecer: CEUA_023_2014).

Animais: Foram utilizados seis cães, adultos, sem raça definida, sendo 3 machos e 3 fêmeas, com peso médio (\pm desvio padrão) de 17,2 (\pm 4,4) Kg. Os cães foram considerados saudáveis com base em exame físico e exames laboratoriais (hemograma, bioquímica renal e hepática).

Protocolo Experimental: Os cães foram submetidos a jejum alimentar de 12 horas, com acesso livre a água, antes de cada estudo. Os cães receberam quatro diferentes tratamentos, administrados no músculo quadríceps (IM) por uma pessoa não envolvida na avaliação da sedação. Os tratamentos foram administrados de forma aleatória com intervalo mínimo de 7 dias entre si. No tratamento A (controle), a acepromazina foi administrada isoladamente na dose de 0,05 mg/kg, enquanto que, nos demais tratamentos, a mesma dose de acepromazina (Acepran, Vetnil) foi associada a 0,25; 0,5 e 0,75 mg/kg de metadona (AM25, AM50 e AM75, respectivamente) (Mytedon, Cristália).

Preparo dos Animais: Antes da administração dos tratamentos, os animais foram instrumentados com cateter 20 GA na artéria dorsal podal e, em seguida, aclimatados durante 30 minutos em uma sala com temperatura entre 24 e 26 °C. Após aclimação, os animais foram colocados em decúbito lateral, com mínima contenção física, para mensuração da frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), pressão arterial sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD) e temperatura corpórea (T). Para a mensuração da FC foi realizada a auscultação dos batimentos cardíacos com estetoscópio clínico. A FR foi mensurada por visualização direta da excursão torácica. Para mensuração da PAS, PAM e PAD, um cateter foi introduzido de forma percutânea na artéria dorsal podal e conectado a um transdutor ligado a um monitor multiparamétrico (Lifewindow LW 6000, Digicare), via sistema tubular rígido (preenchido com solução heparinizada e pressurizado a 300 mmHg). Antes de cada experimento, a calibração do transdutor foi verificada

individualmente através de uma coluna de mercúrio. Antes do início da coleta dos dados, o transdutor foi posicionado na altura da base do coração (esterno) e zerado de acordo com a pressão atmosférica (0 mmHg). A temperatura corpórea (T) foi avaliada através de termomômetro digital introduzido na ampola retal. Amostras de sangue foram colhidas através do acesso arterial e imediatamente submetidas a análise hemogasométrica [potencial hidrogeniônico (pH), pressão parcial de oxigênio (PaO₂), pressão parcial do dióxido de carbono (PaCO₂), concentração de bicarbonato (HCO₃⁻), saturação de oxigênio (SaO₂) e concentração de lactato], através do cartucho CG4+ e do aparelho i-STAT. O grau de sedação foi avaliado, primeiramente, através de uma escala numérica descritiva (END) e, em seguida, através de uma escala numérica simples (ENS). De acordo com END (0 a 3) empregada (Valverde et al. 2004, Monteiro et al. 2009, Monteiro et al. 2014), o valor “0” (zero) representa sedação ausente; “1” (um), sedação leve (animal menos alerta, mas ainda ativo); “2” (dois), sedação moderada (animal sonolento; permanece em decúbito, mas pode andar); e “3” (três), sedação intensa (animal muito sonolento e incapaz de andar). Durante a classificação da sedação através da escala numérica simples (ENS), a intensidade do efeito foi pontuado de 0 a 10, considerando “0” como sedação ausente; “1 a 3”, sedação leve; “4 a 6”, sedação moderada; “7 a 9”, sedação intensa e “10”, hipnose/inconsciência. O grau de sedação foi avaliado de forma consensual entre dois avaliadores, não cientes do tratamento sob investigação. O tempo de recuperação total do efeito sedativo foi determinado pelo intervalo entre a administração do protocolo investigado e o retorno do escore de sedação a valores iguais aos basais. Rotação do globo ocular, tônus de língua e mandíbula, reflexo palpebral, estímulo sonoro e resposta positiva ao pinçamento digital também foram observados.

Coleta de Dados: As variáveis cardiorrespiratórias (FC, PAS, PAM, PAD e FR) foram mensuradas no momento basal e a cada 15 minutos após o tratamento por um período de 60 minutos. A temperatura corpórea foi mensurada no momento basal e após 60 e 120 minutos do tratamento. As escalas de sedação foram pontuadas nos mesmos momentos de avaliação cardiorrespiratória e após 75, 90 e 120 minutos da administração dos tratamentos. Análise hemogasométrica (pH, PaO₂, PaCO₂, HCO₃⁻, SaO₂ e lactato) foi realizada no momentos basal e após 30 e 60 minutos dos tratamentos.

Análise Estatística: Os efeitos dos tratamentos, dos momentos (após o início dos tratamentos) e a interação entre eles nos resultados de sedação (ENS) nas variáveis cardiorrespiratórias (FC, PAS, PAM, PAD, FR) e hemogasométricas (pH, PaCO₂, PaO₂, HCO₃⁻, SaO₂ e Lactato) e nos valores de temperatura corpórea (T) foram analisados usando o PROC MIXED, considerando o animal como sujeito e o momento da análise como medida repetida. Diferenças individuais foram analisadas utilizando a função DIFF. Os efeitos dos tratamentos e de cada animal na duração da sedação foram analisados através da análise de variância do PROC GLM. Diferenças individuais foram analisadas utilizando a função PDIFF. Os testes foram realizados pelo SAS, versão 9.2, considerando o nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Todos os animais apresentaram algum grau de sedação após a administração dos quatro tratamentos investigados, enquanto que escore máximo (ENS = 10) não foi observado em nenhum animal. O pico do efeito sedativo promovido pela acepromazina administrada isoladamente ou em associação à metadona foi observado após 30 minutos de sua administração. Independentemente da escala utilizada (ENS ou END; Tabela 1 e Figura 1), a intensidade máxima da sedação no tratamento A foi de leve a moderada, com exceção de um animal, que apresentou sedação intensa. Nos tratamentos que envolveram a metadona (AM25, AM50 e AM75), a intensidade de sedação máxima variou de moderada a intensa. Nas comparações ao longo do tempo, os escores obtidos pela ENS foram significativamente maiores que os escores basais de 15 a 75 minutos no tratamento A, de 15 a 90 minutos no tratamento AM25 e de 15 a 120 minutos nos tratamentos AM50 e AM75 (Tabela 1). Quando comparados ao tratamento A, os escores de sedação (ENS) foram significativamente maiores de 15 a 90 minutos no tratamento AM25 e de 15 a 120 minutos nos tratamentos AM50 e AM75. Na comparação entre os tratamentos que envolveram a metadona, os escores de sedação (ENS) proporcionados pelos tratamentos AM50 e AM75 foram similares entre si durante todo o período de avaliação (de 15 a 120 minutos) e significativamente maiores do que os escores do tratamento AM25 de 45 a 120 minutos, a exceção do momento 60 minutos no tratamento AM50 (Tabela 1). A duração (média \pm DP) do efeito sedativo foi de $2,2 \pm 0,6$; $2,2 \pm 0,2$; $3,0 \pm 0,6$; e $4,2 \pm 0,6$ horas nos tratamentos A, AM25, AM50 e AM75, respectivamente, sendo que diferença significativa entre tratamento somente não foi observada entre os tratamentos A e AM25 ($A = AM25 < AM50 < AM75$). A figura 1 representa a proporção dos escores obtidos com a END após 30, 60 e 120 minutos da administração de cada tratamento, reforçando a influência da dose de metadona na intensificação e no prolongamento do efeito sedativo do agente fenotiazínico.

Tabela 1 - Valores médios \pm desvios padrão e medianas (intervalos interquartis) dos escores de sedação pontuados através da escala numérica simples (ENS; 0-10 cm) antes (basal) e após 15 (M15), 30 (M30), 45 (M45), 60 (M60), 75 (M75), 90 (M90) e 120 (M120) minutos da administração intramuscular (IM) de 0,05 mg/kg de acepromazina (0,05 mg/kg) isolada (tratamento A) ou associada a 0,25; 0,5; ou 0,75 mg/kg de metadona (tratamentos AM25, AM50 e AM75, respectivamente) em seis cães

	Basal	M15	M30	M45	M60	M75	M90	M120
A	0,0 \pm 0,0 0,0(0,0-0,0)	3,5 \pm 1,0* 3,5(2,8-4,3)	3,8 \pm 2,0* 3,5(2,5-5,5)	3,5 \pm 2,1* 3,5(1,8-4,8)	3,2 \pm 2,1* 2,5(1,8-4,8)	2,5 \pm 1,9* 2,0(1,0-3,8)	1,8 \pm 1,5 1,5(0,8-3,3)	0,8 \pm 1,2 0,5(0,0-1,5)
AM25	0,0 \pm 0,0 0,0(0,0-0,0)	6,7 \pm 1,4*† 6,5(5,8-7,5)	6,2 \pm 1,8*† 6,5(4,0-8,0)	5,7 \pm 2,0*† 5,0(4,0-8,0)	5,5 \pm 2,2*† 5,0(3,8-8,0)	4,5 \pm 2,8*† 4,0(2,0-7,3)	3,8 \pm 2,5*† 3,5(1,8-6,3)	1,7 \pm 2,0 1,0(0,0-4,0)
AM50	0,0 \pm 0,0 0,0(0,0-0,0)	7,3 \pm 2,0*† 8,0(5,0-9,0)	8,0 \pm 1,3*† 8,5(6,8-9,0)	8,0 \pm 1,3*†‡ 8,5(6,8-9,0)	7,3 \pm 1,4*† 7,0(6,0-9,0)	6,8 \pm 1,7*†‡ 7,0(5,5-8,3)	6,5 \pm 2,2*†‡ 7,0(4,5-8,3)	5,7 \pm 3,2*†‡ 7,0(3,0-7,5)
AM75	0,0 \pm 0,0 0,0(0,0-0,0)	8,0 \pm 1,3*† 8,5(6,8-9,0)	8,0 \pm 0,6*† 8,0(7,8-8,3)	8,3 \pm 0,8*†‡ 8,5(7,8-9,0)	8,0 \pm 0,9*†‡ 8,0(7,0-9,0)	7,8 \pm 1,0*†‡ 7,5(7,0-9,0)	7,8 \pm 1,0*†‡ 7,5(7,0-9,0)	7,5 \pm 0,8*†‡ 7,0(7,0-8,3)

* Diferença significativa em relação ao basal ($P < 0,05$).† Diferença significativa entre tratamentos em relação ao tratamento A ($P < 0,05$), ‡ Diferença significativa entre tratamentos em relação ao tratamento AM25 ($P < 0,05$).

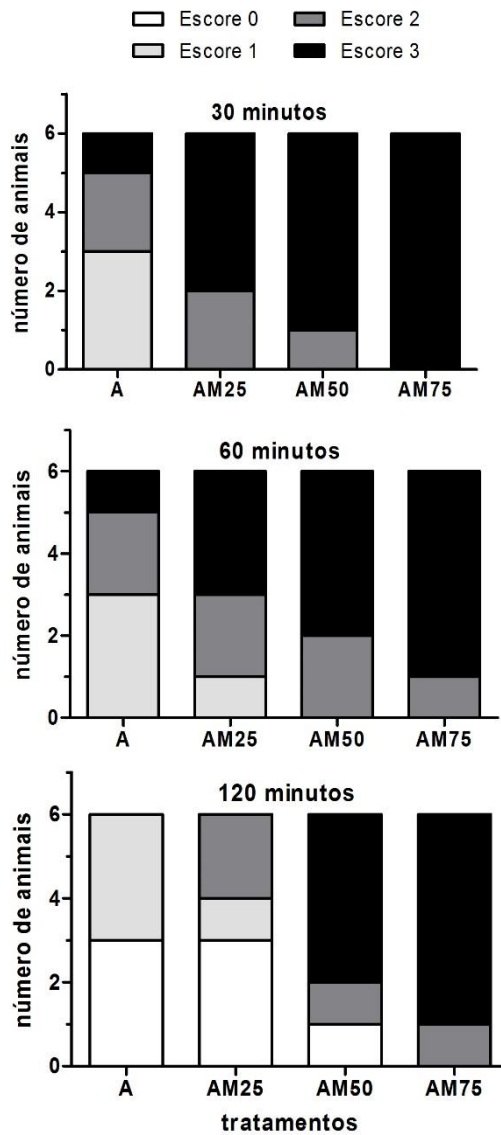


Figura 1—Representação gráfica da distribuição dos escores de sedação pontuados através da escala numérica descritiva (END; 0-3, sendo escore 0 = sedação ausente; escore 1 = sedação leve; escore 2 = sedação moderada; e escore 3 = sedação intensa) após 30, 60 e 120 minutos da administração de 0,05 mg/kg de acepromazina (0,05 mg/kg) isolada (tratamento A) ou associada a 0,25; 0,5; ou 0,75 mg/kg de metadona (tratamentos AM25, AM50 e AM75, respectivamente) em seis cães.

Independentemente do grau de sedação proporcionado pelos tratamentos investigados, todos os animais apresentaram reflexo palpebral e resposta positiva ao pinçamento digital. Rotação de globo ocular foi observada em 1/6 animais no tratamento A, 2/6 animais no tratamento AM25 e 4/6 animais nos tratamentos AM50 e AM75. O tônus de mandíbula se manteve presente em todos os animais no tratamento A e AM25 e em 5/6 animais nos tratamentos AM50 e AM75. Somente um animal, quando submetido ao tratamento AM75, apresentou ausência de tônus de língua e resposta negativa ao estímulo sonoro.

No momento basal, as variáveis cardiorrespiratórias (FC, PAS, PAM, PAD e FR) e hemogasométricas (pH, PaCO₂, PaO₂, HCO₃⁻, SaO₂ e lactato) e os valores de temperatura corpórea foram similares entre os tratamentos e dentro dos limites fisiológicos para a espécie (Tabela 2; Tabela 3; Tabela 4 e Tabela 5).

Após administração dos tratamentos, houve alterações não significativas nos valores de FC quando comparados aos valores basais. No tratamento A, todos os animais apresentaram elevação numérica da FC nos primeiros 15 minutos, com redução da variável nos momentos subsequentes. A variação percentual na FC em relação ao basal durante o período de avaliação no tratamento A foi, em média, +11% e -3%, respectivamente. Nos tratamentos que envolveram a metadona, houve redução numérica dos valores de FC em relação ao basal na maioria dos animais, com percentagem de redução máxima de $-21 \pm 10\%$ (n=5), $-25 \pm 6\%$ (n=4) e $-26 \pm 14\%$ (n=5) nos tratamentos AM25, AM50 e AM75, respectivamente. Diferença estatística entre tratamentos também não foi observada (Tabela 2). Bradicardia (FC < 50 bat/min) foi observada em 2/6, 2/6 e 1/6 animais nos tratamentos AM25, AM50 e AM75, respectivamente. Taquicardia (FC > 180 bat/min) não foi observado em nenhum tratamento (Redondo et al. 2007).

Houve redução numérica nos valores de PAS, PAM e PAD após a administração de todos os tratamentos. No entanto, significância estatística em relação ao basal somente foi observada na PAS do tratamento A aos 60 minutos e do tratamento AM25 aos 15 e 30 minutos; na PAM do tratamento A e AM75 aos 60 minutos, do tratamento AM25 de 15 a 45 minutos e do tratamento AM50 de 45 a 60 minutos; e na PAD do tratamento AM25 aos 15 minutos e do tratamento AM75 aos 60 minutos (Tabela 2). Os valores de PAS, PAM e PAD não diferiram entre os

tratamentos (Tabela 2). Hipotensão (PAM < 60 mmHg) e hipertensão (PAM > 120 mmHg) não foram observados em nenhum dos tratamentos (Redondo et al. 2007).

Tabela 2 -Valores médios \pm desvios padrão da frequência cardíaca (FC) e pressão arterial sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD) registrados antes (basal) e após 15 (M15), 30 (M30), 45 (M45) e 60 (M60) minutos da administração intramuscular (IM) de 0,05 mg/kg de acepromazina (0,05 mg/kg) isolada (tratamento A) ou associada a 0,25; 0,5; ou 0,75 mg/kg de metadona (tratamentos AM25, AM50 e AM75, respectivamente) em seis cães

		Basal	M15	M30	M45	M60
FC (bat/min)	A	74 \pm 11	82 \pm 15	76 \pm 14	75 \pm 16	72 \pm 10
	AM25	72 \pm 10	67 \pm 11	66 \pm 13	64 \pm 14	66 \pm 24
	AM50	71 \pm 9	71 \pm 23	71 \pm 9	71 \pm 23	71 \pm 9
	AM75	84 \pm 18	72 \pm 16	84 \pm 18	72 \pm 16	84 \pm 18
PAS (mmHg)	A	133 \pm 16	123 \pm 13	120 \pm 15	118 \pm 14	113 \pm 16*
	AM25	136 \pm 12	118 \pm 8*	117 \pm 13*	121 \pm 16	123 \pm 15
	AM50	131 \pm 13	123 \pm 10	122 \pm 13	124 \pm 14	121 \pm 15
	AM75	133 \pm 18	125 \pm 14	123 \pm 13	124 \pm 11	122 \pm 15
PAM (mmHg)	A	91 \pm 8	81 \pm 8	82 \pm 6	82 \pm 8	79 \pm 7*
	AM25	90 \pm 7	75 \pm 8*	78 \pm 11*	77 \pm 9*	81 \pm 9
	AM50	90 \pm 12	80 \pm 8	80 \pm 11	79 \pm 9*	79 \pm 11*
	AM75	92 \pm 8	86 \pm 16	86 \pm 11	82 \pm 12	80 \pm 13*
PAD (mmHg)	A	73 \pm 8	65 \pm 7	67 \pm 5	66 \pm 6	65 \pm 4
	AM25	71 \pm 7	59 \pm 8*	62 \pm 10	61 \pm 8	65 \pm 9
	AM50	72 \pm 11	63 \pm 8	64 \pm 9	62 \pm 8	63 \pm 9
	AM75	74 \pm 7	71 \pm 14	70 \pm 11	65 \pm 11	63 \pm 12*

*Diferença significativa em relação ao basal ($P < 0,05$).

Os valores de FR após a administração da acepromazina isolada foram numericamente menores que os valores basais em todos os animais, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa. Nos tratamentos que envolveram a metadona (tratamentos AM25, AM50 e AM75), diferenças na FR em relação basal também não foram observadas, mas, diferentemente do tratamento A, não houve um padrão de resposta, sendo observados tanto redução quanto aumento nessa variável ao longo do tempo. Quando a comparação foi entre tratamentos, somente o tratamento AM75 apresentou valores de FR significativamente maiores que o tratamento A aos 30 minutos (Tabela 3). Ofegância (FR > 50 mov/min) foi observada em 3/6, 4/6 e 3/6 animais nos tratamentos AM25, AM50 e AM75, respectivamente (Redondo et al. 2007).

Tabela3 -Valores médios \pm desvios padrão e mediana (intervalos interquartis) da frequência respiratória (FR) registrados antes (basal) e após 15 (M15), 30 (M30), 45 (M45) e 60 (M60) minutos da administração intramuscular (IM) de 0,05 mg/kg de acepromazina (0,05 mg/kg) isolada (tratamento A) ou associada a 0,25; 0,5; ou 0,75 mg/kg de metadona (tratamentos AM25, AM50 e AM75, respectivamente) em seis cães

		Basal	M15	M30	M45	M60
FR (mov/min)	A	46 \pm 36 30 (21-78)	26 \pm 9 23 (20-31)	25 \pm 10 20 (20-29)	23 \pm 11 20 (16-27)	23 \pm 10 20 (17-27)
	AM25	61 \pm 51 40 (27-99)	49 \pm 38 34 (19-89)	54 \pm 39 46 (20-89)	33 \pm 18 32 (17-48)	29 \pm 13 27 (18-38)
	AM50	44 \pm 39 30 (24-59)	65 \pm 61 28 (24-143)	55 \pm 39 46 (25-78)	48 \pm 37 36 (25-65)	35 \pm 28 24 (23-44)
	AM75	32 \pm 21 27 (18-45)	69 \pm 75 31 (20-132)	72 \pm 58† 48 (25-142)	52 \pm 44 28 (21-103)	54 \pm 47 25 (23-114)

† Diferença significativa entre tratamentos em relação ao tratamento A ($P < 0,05$).

Nos tratamentos A e AM25, os valores de pH e PaCO₂ não se alteraram significativamente ao longo do tempo. Nos tratamentos envolvendo as duas maiores doses de metadona, a elevação da PaCO₂, significativa em relação ao valor basal após 60 minutos no tratamento AM50 e após 30 e 60 minutos no tratamento AM75, foi acompanhada por redução significativa do pH em ambos os momentos. Quando a comparação foi entre tratamentos, os valores de pH foram significativamente

menores no tratamento AM75 em relação aos tratamentos A e AM25 aos 30 e 60 minutos e em relação ao tratamento AM50 somente aos 60 minutos. Quanto à PaCO₂, os valores registrados no tratamento AM75 foram significativamente maiores que os valores dos tratamentos A e AM25 aos 30 e 60 minutos, enquanto que no tratamento AM50 essa variável foi significativamente maior que a do tratamento A apenas aos 60 minutos. Os valores de HCO₃⁻ após a administração de todos os tratamentos não apresentaram alterações significativas ao longo do tempo e diferenças entre tratamentos não foram observadas. As alterações nos valores de lactato ao longo do tempo também não foram significativas, mas diferença entre os tratamentos A e AM75 foi detectada aos 60 minutos (tratamento A < AM75). Apesar dos valores de PaO₂ terem se mantidos constantes ao longo do tempo e similares entre tratamentos, os valores de SaO₂ aos 30 e 60 minutos no tratamento AM75 foram significativamente menores que os valores basais e que os valores registrados nos tratamentos A e AM25 nos respectivos momentos (Tabela 5). Hipoxemia (PaO₂< 60 mmHg) não foi observada em nenhum dos tratamentos.

Os valores de temperatura corpórea mantiveram-se constantes ao longo do tempo no tratamento A. Nos tratamentos AM25, AM50 e AM75 foi observada diminuição significativa da temperatura aos 60 e 120 minutos em relação ao basal. Quando comparados ao tratamento A, os valores de temperatura foram significativamente menores nos tratamentos AM50 e AM75 aos 30 e 60 minutos. Na comparação entre os tratamentos que envolveram a metadona, os valores de temperatura no tratamento AM75 foram significativamente menores que os valores dos tratamentos AM25 e AM50 aos 120 minutos (Tabela 4). A redução máxima foi, em média, de 0,2; 0,9; 1,3 e 1,8 °C nos tratamentos A, AM25, AM50 e AM75, respectivamente.

Outros efeitos adversos observados após a administração dos tratamentos foram sialorreia (1/6, 2/6 e 1/6 animais no tratamento AM25, AM50 e AM75), defecação (1/6 animais no tratamento AM75), êmese (2/6 animais no tratamento A), vocalização (1/6 animais no tratamento AM75) e reação hiperresponsiva à aproximação do avaliador (1/6 animais no tratamento AM75).

Tabela 4 - Valores médios \pm desvios padrão de pH, pressão parcial de oxigênio (PaO₂), pressão parcial do dióxido de carbono (PaCO₂), concentração de bicarbonato (HCO₃⁻), saturação de oxigênio (SaO₂) e concentração de lactato(Lactato) registrados antes (basal) e após 60 (M60) e 120 (M120) minutos da administração intramuscular (IM) de 0,05 mg/kg de acepromazina(0,05 mg/kg) isolada (tratamento A) ou associada a 0,25; 0,5; ou 0,75 mg/kg de metadona (tratamentos AM25, AM50 e AM75, respectivamente) em seis cães

		Basal	M30	M60
pH	A	7,393 \pm 0,030	7,394 \pm 0,036	7,388 \pm 0,028
	AM25	7,398 \pm 0,030	7,381 \pm 0,020	7,368 \pm 0,024
	AM50	7,410 \pm 0,023	7,358 \pm 0,012*	7,346 \pm 0,007*
	AM75	7,397 \pm 0,029	7,318 \pm 0,049*†‡	7,300 \pm 0,072*†‡δ
PaCO ₂ (mmHg)	A	33,5 \pm 2,9	34,0 \pm 4,0	33,5 \pm 2,5
	AM25	33,0 \pm 2,7	35,0 \pm 1,7	35,5 \pm 3,3
	AM50	32,4 \pm 3,2	36,3 \pm 2,2	37,4 \pm 2,6*†
	AM75	33,4 \pm 2,8	40,0 \pm 3,3*†‡	41,0 \pm 4,7*†‡
PaO ₂ (mmHg)	A	84,0 \pm 4,6	87,3 \pm 6,6	88,3 \pm 3,8
	AM25	89,2 \pm 7,3	90,0 \pm 4,0	91,8 \pm 7,7
	AM50	89,8 \pm 9,1	89,4 \pm 9,4	92,0 \pm 8,3
	AM75	90,2 \pm 7,3	85,0 \pm 5,9	88,0 \pm 3,8
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	A	20,3 \pm 0,7	20,7 \pm 1,1	20,2 \pm 0,9
	AM25	20,6 \pm 0,7	20,7 \pm 0,6	20,3 \pm 1,1
	AM50	20,5 \pm 1,9	20,4 \pm 0,7	20,5 \pm 1,4
	AM75	20,5 \pm 1,3	20,5 \pm 0,9	20,1 \pm 1,5
SaO ₂ (%)	A	96,3 \pm 0,8	96,6 \pm 1,0	96,8 \pm 0,7
	AM25	96,8 \pm 0,9	96,6 \pm 0,5	96,6 \pm 1,2
	AM50	96,8 \pm 1,3	96,2 \pm 1,3	96,6 \pm 1,1
	AM75	97,1 \pm 0,7	95,3 \pm 1,3*†‡	95,3 \pm 1,6*†‡
Lactato(mmol/L)	A	0,55 \pm 0,25	0,49 \pm 0,12	0,38 \pm 0,07
	AM25	0,68 \pm 0,44	0,62 \pm 0,36	0,97 \pm 0,83
	AM50	0,67 \pm 0,33	0,92 \pm 1,05	1,15 \pm 1,50
	AM75	0,57 \pm 0,08	1,02 \pm 0,81	1,32 \pm 1,08†

* Diferença significativa em relação ao basal ($P < 0,05$), † Diferença significativa entre tratamentos em relação ao tratamento A ($P < 0,05$), ‡ Diferença significativa entre tratamentos em relação ao tratamento AM25 ($P < 0,05$), δ Diferença significativa entre tratamentos em relação ao tratamento AM50 ($P < 0,05$).

Tabela 5- Valores médios \pm desvios padrão da temperatura corpórea (T) registrados antes (basal) e após 60 (M60) e 120 (M120) minutos da administração intramuscular (IM) de 0,05 mg/kg de acepromazina (0,05 mg/kg) isolada (tratamento A) ou associada a 0,25; 0,5; ou 0,75 mg/kg de metadona (tratamentos AM25, AM50 e AM75, respectivamente) em seis cães

		Basal	M60	M120
T (°C)	A	38,2 \pm 0,4	37,9 \pm 0,4	38,0 \pm 0,5
	AM25	38,4 \pm 0,3	37,5 \pm 0,3*	37,4 \pm 0,8*
	AM50	38,5 \pm 0,3	37,4 \pm 0,1*†	37,1 \pm 0,3*†
	AM75	38,3 \pm 0,3	37,1 \pm 0,3*†	36,6 \pm 0,5*†‡δ

* Diferença significativa em relação ao basal ($P < 0,05$), † Diferença significativa entre tratamentos em relação ao tratamento A ($P < 0,05$), ‡ Diferença significativa entre tratamentos em relação ao tratamento AM25 ($P < 0,05$), δ Diferença significativa entre tratamentos em relação ao tratamento AM50 ($P < 0,05$).

DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo confirmam os achados de estudos prévios (Monteiro et al. 2008; Monteiro et al. 2009), que a metadona intensifica a sedação promovida pela acepromazina em cães, e demonstram que a dose do opioide não influencia na intensidade máxima do efeito, mas prolonga a duração do efeito clínico importante.

A administração isolada de acepromazina (0,05 mg/kg, IM) proporcionou sedação leve a moderada na maioria dos animais (5/6 animais) do presente estudo. Tais resultados também estão em concordância com estudos prévios avaliando o efeito sedativo de diferentes doses (0,05 ou 0,1 mg/kg) do agente fenotiazínico por via IV ou IM na mesma espécie (Monteiro et al. 2008; Monteiro et al. 2009; Gomes et al. 2011). Em estudo recente em cães conscientes, a administração intravenosa da acepromazina em doses cumulativas (0,01; 0,025; 0,05; 0,1 mg/kg) promoveu efeito sedativo teto (sedação moderada) com a dose de 0,05 mg/kg (Rangel 2015). Sedação intensa (END = 3 e ENS = 7) foi observada em somente um dos seis animais avaliados no presente estudo. Escores condizentes com sedação intensa (END similar a utilizada no presente estudo) também foram reportados em outro estudo em cães da raça beagle tratados com 0,02 mg/kg de acepromazina pela via IM (Hoffmann et al. 2012). Embora a absorção de fármacos administrados pela via IM possa ser variável, o que resultaria em concentrações também variáveis no compartimento central, o efeito sedativo teto observado no estudo dose-resposta de Rangel (2015) não permite relacionar possíveis alterações na cinética da acepromazina à ocorrência de sedação intensa em alguns animais. Variabilidade biológica e influência genética podem estar envolvidas nesse efeito sedativo diferencial. Há poucos estudos avaliando o efeito de fármacos sedativos em raças específicas, mas é bem estabelecido na literatura que os cães das raças braquicefálicas e raças gigantes apresentam sensibilidade aumentada aos fenotiazínicos (Hall et al. 2001a; Krein & Wetmore 2012). Para o presente estudo foram selecionados cães mestiços de porte médio (11 a 26 kg) que não apresentavam características fenotípicas das raças braquicefálicas, mas, diante da descendência/herança genética desconhecida, a influência racial não pode ser descartada.

Não foram encontrados estudos que caracterizem precisamente os aspectos temporais da sedação promovida pela acepromazina em cães, considerando diferentes doses e vias de administração. Entretanto, a literatura considera que os efeitos clínicos desse fenotiazínico na espécie canina são perceptíveis (período de latência) após 3-5 minutos por via IV e 5-10 minutos por via IM, sendo máximo (pico) entre 30-45 minutos e perdurando por 4-8 horas (Hall et al. 2001; Cortopassi & Fantoni 2002). Os resultados do presente estudo corroboram com a literatura quanto ao pico de efeito (30 minutos), mas não quanto à duração de ação, a qual foi aparentemente menor, considerando tanto o período de efeito clínico importante (75 minutos) quanto o período de sedação residual (recuperação total em 2,2 horas). Hoffmann et al. (2012), em estudo recente avaliando a dose 0,02 mg/kg por via IM em cães, observaram duração de ação (120 minutos) e recuperação total (após 180 minutos) maiores que as do presente estudo, mas também inferiores que as da literatura.

A metadona exerce efeito sedativo por atuação em receptores opioides do tipo μ (Garrido & Trocóniz 1999). Embora os efeitos da metadona isolada não tenham sido determinados no presente estudo, estudos prévios demonstram que, na maior parte dos cães, doses de 0,5-1,0 mg/kg de metadona pela via IV ou IM proporciona sedação leve a moderada (Kukanich et al. 2008; Maiante et al. 2008; Monteiro et al. 2008; Menegheti et al. 2014), enquanto que dose menor (0,3 mg/kg, IM) é acompanhada por sedação leve ou imperceptível (Menegheti et al. 2014). Reações disfóricas também podem ser observadas em uma parcela da população canina, principalmente com o uso de doses elevadas do opioide por via IV (Maiante et al. 2008; Garofalo et al. 2012). No presente estudo, a associação de três diferentes doses de metadona (0,25; 0,5 e 0,75 mg/kg) à acepromazina (0,05 mg/kg) promoveu sedação mais intensa que a acepromazina isoladamente, com pico de efeito entre 15-45 minutos, corroborando com estudo prévio de Monteiro et al. (2008) (0,05 mg/kg de acepromazina e 0,5 mg/kg de metadona IM). Embora a intensidade máxima do efeito promovido pela associação de acepromazina e metadona tenha sido similar independentemente da dose do opioide, a duração do efeito clínico importante foi mais prolongado com as duas maiores doses (90 minutos no tratamento AM25 e > 120 minutos nos tratamentos AM50 e AM75). A influência da dose de metadona sobre o efeito sedativo foi mais evidente no tempo de recuperação total (2,2; 3,0 e 4,2 horas nos tratamentos AM25, AM50 e AM75).

Reações disfóricas (caracterizada como inquietação acompanhada por vocalização/choraminguo intermitente, opistótono e movimentos repetitivos de cabeça) causadas pela metadona não foram observadas em nenhum dos tratamentos. Entretanto, o fato de um animal ter vocalizado e outro se apresentado hiperreativo à interação com o avaliador, ambos, quando submetidos ao tratamento com metadona na dose mais elevada, sugere que as respostas excitatórias desencadeadas pela metadona foram suprimidas/minimizadas pelo efeito depressor central promovido pela acepromazina.

Os efeitos da acepromazina sobre a FC em cães são variáveis, podendo ocorrer diminuição (Popovic et al. 1972; Monteiro et al. 2008; Monteiro et al. 2009), aumento (Turner et al. 1974) ou nenhuma alteração (Rangel 2015). A redução da FC promovida pela acepromazina tem sido diretamente relacionada ao seu caráter tranquilizante/sedativo, o qual minimizaria as mudanças autonômicas causada pelo estresse (medo, ansiedade, apreensão) (Popovic et al. 1972). A elevação da FC, quando observada, foi relacionada a uma resposta reflexa à redução da pressão arterial, efeito este típico dos fenotiazínicos na espécie canina (Turner et al. 1974). A redução da pressão arterial promovida pela administração isolada de acepromazina é devido à vasodilatação periférica mediada por bloqueio dos receptores alfa-1 adrenérgicos periféricos e/ou depressão do centro vasomotor no hipotálamo (Hall et al. 2001b). No presente estudo, o uso isolado da acepromazina promoveu aumento não significativo da FC (média de 11%) e diminuição significativa da PAM (média de 16%), sugerindo que houve resposta reflexa da FC em virtude da diminuição da PAM, como foi observado em estudo prévio (Turner et al. 1974). Estudos relatam que a diminuição máxima da pressão arterial observada em cães após administração isolada de acepromazina foi entre 14 e 19%, sendo esses valores similares aos do presente estudo (Turner et al. 1974; Monteiro et al. 2008; Rangel 2015).

A metadona, por sua vez, promove alterações cardiovasculares características, como diminuição da FC (efeito cronotrópico negativo) acompanhada de aumento da resistência vascular sistêmica e da pressão arterial (Maiente et al. 2008; Garofalo et al. 2012). A metadona promove diminuição da FC através do aumento do tônus vagal de origem central ou periférica, mediado pela ativação dos barorreceptores em resposta a elevação da resistência vascular sistêmica e da

pressão arterial causada pela liberação de vasopressina (promove vasoconstricção através da estimulação dos receptores V_1 nos vasos periféricos) (Hellebrekers et al. 1989; Maiante et al. 2008; Garofalo et al. 2012). Em estudos prévios, a administração isolada de metadona (0,3 e 1 mg/kg, IM e IV) em cães conscientes promoveu diminuição máxima da FC entre 13-46% e aumento máximo da PA e da RVS entre 23-35% e 53-165%, respectivamente (Monteiro et al. 2008; Maiante et al. 2008; Garofalo et al. 2012; Menegheti et al. 2014). Por outro lado, em cães anestesiados, a administração isolada de metadona (0,5 e 1 mg/kg, IV) demonstrou reduzir intensamente a FC (diminuição máxima entre 51-58%) e elevar a RVS (aumento máximo entre 67-101%), mas não alterar a pressão arterial (Garofalo et al. 2012; Santos 2013). Estudos associando metadona (0,5 mg/kg) à acepromazina (0,05 mg/kg) por vias de administração distintas (IM e IV) em cães conscientes observaram diminuição máxima da FC e da PA de 20-44 % e de 13-20%, respectivamente (Monteiro et al. 2008; Monteiro et al. 2009). No presente estudo, a administração de três diferentes doses de metadona associada à acepromazina resultou em diminuição não significativa da FC e diminuição significativa da PAM, corroborando com estudo anterior. Os resultados do presente estudo sugerem que, nas doses estudadas (via IM), a metadona não foi capaz de induzir liberação de vasopressina e, conseqüentemente, aumentar a resistência vascular sistêmica e a pressão arterial ou que o bloqueio adrenérgico promovido pela acepromazina contrabalanceou a vasoconstricção promovida pela vasopressina.

Em cães, a administração isolada de acepromazina promove poucas alterações na função respiratória e na composição dos gases sanguíneos (Popovic et al. 1972; Turner et al. 1974; Rangel 2015). No presente estudo, a administração isolada de acepromazina promoveu diminuição não significativa da FR e não houve alteração em nenhuma variável hemogasométrica, corroborando com estudos anteriores. Os opioides, por sua vez, tem como característica causar depressão respiratória pela diminuição da resposta ventilatória à hipercapnia (Hall et al. 2001a). Hellebrekers et al. (1989) e Garofalo et al (2012) relatam que em cães conscientes e hígidos, a administração isolada de metadona (1 mg/kg, IV) promoveu diminuição acentuada e significativa do pH (abaixo dos limites fisiológicos) e aumento da $PaCO_2$ (dentro dos limites fisiológicos), enquanto que os valores de HCO_3^- e o déficit de base (BE) diminuíram, sugerindo a ocorrência de um distúrbio misto. Frente à liberação de vasopressina promovida pela metadona, os autores sugeriram que,

além do efeito depressor respiratório (elevação da PaCO₂, acidose respiratória), a redução da perfusão periférica (acidose láctica, redução do HCO₃⁻ e BE) pode ser associada ao desequilíbrio ácido-básico promovido pela metadona (Hellebrekers et al. 1989). Por outro lado, Maiante et al. (2008) relata que, em cães conscientes tratados com dose de metadona (0,5 mg/kg, IV) inferior aos estudos anteriores (1,0 mg/kg, IV), houve alterações mais discretas nas variáveis hemogasométricas (redução do pH e elevação da PaCO₂, sem alteração nos valores de HCO₃⁻). Não foram encontrados estudos que avaliam as variáveis hemogasométricas em cães conscientes que receberam a associação de acepromazina à metadona. No presente estudo, a associação de metadona à acepromazina promoveu efeitos variados sobre a FR, com uma pequena parcela dos animais apresentando elevação do parâmetro (ofegância). Independentemente da FR aumentar ou não, houve diminuição significativa do pH (abaixo dos limites fisiológicos) e aumento da PaCO₂ (dentro dos limites fisiológicos), a qual foram mais intensas nas doses mais elevadas (0,5 e 0,75 mg/kg), sugerindo que a metadona promove depressão respiratória como distúrbio primário. Por outro lado, houve aumento significativo do lactato somente na dose mais elevada (0,75 mg/kg), sugerindo que a diminuição da perfusão periférica pode estar envolvida na redução mais acentuada do pH (acidemia). No presente estudo, a administração isolada de acepromazina não promoveu alterações hemogasométricas, mas quando a metadona foi associada à acepromazina as alterações hemogasométricas encontradas foram similares aos estudos que utilizaram metadona isoladamente, sugerindo que o efeito da metadona prevaleceu sobre as variáveis hemogasométricas.

Não foram encontrados relatos de ofegância após administração isolada de acepromazina em nenhuma espécie. Por outro lado, a ofegância é um efeito característico dos opioides (metadona, morfina e outros) e tem sido relacionada à sua atuação no centro termorregulador hipotalâmico, que interpreta a temperatura corpórea como falsamente elevada e ativa mecanismos compensatórios para perda de calor pela respiração (Muir 2002). No presente estudo, a associação de metadona à acepromazina promoveu incidência de ofegância de 16, 33 e 50% dos cães nos tratamentos AM25, AM50 e AM75, respectivamente, demonstrando que a incidência de ofegância foi dose-dependente. Entretanto, estudos prévios em cães conscientes tratados com diferentes doses de metadona (0,5 e 1 mg/kg) isoladamente e por vias de administração distintas (IV e IM) induzem ofegância em

aproximadamente 50 a 100% dos animais, independente da dose do opioide e da via de administração (Kukanich et al. 2008; Maiante et al. 2009; Garofalo et al. 2012 e Menegheti et al. 2014).

Agentes fenotiazínicos promovem diminuição da temperatura corpórea através da interferência nos mecanismos no centro termorregulador no hipotálamo (Thurmon et al. 1996; Hall et al. 2001b). Além desse mecanismo, a acepromazina favorece a diminuição da temperatura corporal através da vasodilatação periférica (Monteiro et al. 2008; Monteiro et al. 2009; Gomes et al. 2011). Estudos prévios observaram diminuição da temperatura corpórea (redução máxima de 0,9° Celsius), após administração isolada de acepromazina em cães (Monteiro et al. 2008). No presente estudo, a administração isolada de acepromazina não alterou os valores de temperatura corpórea, contrastando com estudo anterior. Por outro lado, os opioides, além de atuar no mecanismo no centro termorregulador, eles também reduzem o metabolismo basal e influenciam no sistema respiratório, principalmente em animais ofegantes levando ao aumento da perda de calor pela respiração (Monteiro et al. 2008; Monteiro et al. 2009; Gomes et al. 2011; Cardoso et al. 2014; Menegheti et al. 2014). Após administração isolada de metadona (0,5 a 1,0 mg/kg, IV) em cães conscientes observou-se diminuição da temperatura corpórea (redução máxima de 1,8 °C) (Maiante et al. 2008). Em cães, a associação da metadona à acepromazina promoveu diminuição da temperatura corpórea de 1,6 °C (Monteiro et al. 2008). No presente estudo, a administração de metadona à acepromazina demonstrou reduzir a temperatura corpórea de forma dose-dependente, sendo a redução máxima de 1,8 °C, na dose mais elevada, corroborando com estudos anteriores.

CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo permitem concluir que, em cães hípidos e conscientes:

A associação da metadona intensifica o efeito sedativo da acepromazina, que passa de leve a moderada para moderada a intensa.

A dose de metadona (0,25; 0,5; 0,75 mg/kg) influencia no prolongamento da duração do efeito clínico importante e na recuperação total do efeito sedativo. Apresentou ter efeito dose-dependente em relação a intensidade máxima da sedação até a dose de 0,5 mg/kg.

O uso da acepromazina isolada ou em associação à metadona, não promove alterações significativas na frequência cardíaca, mas reduz a PAS e PAM sem causar hipotensão.

A administração de acepromazina isoladamente não promove alterações hemogasométricas, entretanto quando metadona foi associada à acepromazina houve depressão respiratória nas doses mais elevadas (0,5 e 0,75 mg/kg), sendo esse efeito dose-dependente em relação a metadona.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Altier N, Dion D, Boulanger A, Choinere M (2001) Successful use of methadone in the treatment of chronic neuropathic pain arising from burn injuries: a case-study. *Burns* 27, 771–775.

Baldessarini RJ, Tarazi FI (2001) Drugs and the treatment of psychiatric disorders: psychosis and mania. In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (10th edn). Hardman JG, Limbird LR (eds). McGraw-Hill, New York, USA. pp. 485–520.

Ballard S, Shults T, Kownacki AA, Tobin T (1982) The pharmacokinetics, pharmacological responses and behavioral effects of acepromazine in the horse. *J Vet Pharmacol Ther* 5(1), 21-31.

Brock N (1994) Acepromazine revised. *Canadian Veterinary Journal* 35(7), 458-459.

Broström I, Nyman G, Kampa N, Häggström J, Lord P (2003) Effects of acepromazine on renal function in anesthetized dogs. *Am J Vet Res* 64(5), 590-8.

Cardoso CG, Marques DRC, Silva THM, Junior EM (2014) Cardiorespiratory, sedative and antinociceptive effects of dexmedetomidine alone or in combination with methadone, morphine or tramadol in dogs. *Vet Anaesth Analg* 41(6):636-43.

Campagnol D, Texeira Neto FJ, Medeiros LQ, Matsubara LM, Monteiro SLS, Minto BW, Brandão CVS (2013) Efeitos da metadona peridural ou intravenosa no consumo intraoperatório de isoflurano e na dor pós-operatória em cadelas submetidas à mastectomia. In: *XI Encontro de Anestesiologia Veterinária, Araçatuba, SP. Anais do XI Encontro de Anestesiologia Veterinária, 2013.* p. 33-33.

Credie RG, Neto FJT, Ferreira TH (2010) Effects of methadone on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *Vet Anaesth Analg* 37, 240-249.

Cortopassi & Fantoni (2009) *Medicação Pré-anestésica*. In: *Anestesia em Cães e Gatos* (2 eds). Fantoni DT, Cortopassi SRG. Roca, São Paulo, BR. pp. 217-227.

Davies JAD, Fransson BA, Davis AM, Gilbertsen AM, Gay JM (2015) Incidence of and risk factors for postoperative regurgitation and vomiting in dogs: 244 cases (2000-2012). *Small Animals Exotic* 246, 327-35

Fantoni DT, Mastrocinque S (2009) Fisiologia e Controle da Dor Aguda. In: *Anestesia em cães e gatos*. (2 eds) Fantoni DT, Cortopassi SRG. Roca, São Paulo, BR. pp. 521-544.

Garrido MJ, Trocóniz IF (1999) Methadone: a review of its pharmacokinetic/pharmacodynamics properties. *J Pharmacol Toxicol* 42, 61-66.

Garofalo NA, Teixeira Neto FJ, Pereira CDN, Pignaton W, Vicente F,Alvaides RK (2012) Cardiorespiratory and neuroendocrine changes induced by methadone in conscious and in isoflurane anaesthetized dogs. *The Veterinary Journal* 194, 398-404.

Gomes VH, Monteiro ER, Dias RS, de Oliveira RLS, da Silva MPA, Coelho K (2011) Comparasion of the sedative effects of morphine, meperidine or fentanyl, in combination with acepromazine, in dogs. *Ciência Rural* 41, 1411-1416.

Gourlay GK, Wilson PR, Glynn CJ (1982) Pharmacodynamics and pharmacokinetics of methadone during the perioperative period. *Anesthesiology* 57(6), 458-67.

Hall LW, Clarke KW, Trim CM (2001a) Principles of sedation, analgesia and premedication. In: *Veterinary Anaesthesia* (10th edn). Hall LW, Clarke KW, Trim CM (eds). W.B.Saunders, London, UK. pp. 75–112.

Hall LW, Clarke KW, Trim CM (2001b) Anaesthesia of the dog. In: *Veterinary Anaesthesia* (10th edn). Hall LW, Clarke KW, Trim CM (eds). W.B.Saunders, London, UK. pp. 385–439.

Heard DJ, Webb AI, Daniels RT (1996) Effect of acepromazine on the anesthetic requeriment of halothane in the dog. *Am J Vet Res* 10, 2113-5.

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

Hoffmann MV, Kästner SBR, Kietzmann M, Kramer S (2012) Contact heat thermal threshold testing in beagle dogs: baseline reproducibility and the effect of acepromazine, levomethadone and fentanyl. BMC Vet Res 8:206.

Interrusi CE (2005) Pharmacology of methadone and its isomers. Minerva Anestesiol 71, 435-7.

Kukanich B, Borum SL (2008) The disposition and behavioral effects of methadone in Greyhounds. Vet Anaesth Analg 35, 242-248.

Krein S, Wetmore LA (2012) Breed-Specific Anesthesia. NAVC Clinician's Brief, p 17-20. <http://www.cliniciansbrief.com/column/taxonomy/term/23406/breed-specific-anesthesia>.

Kristensen K, Christensen CB, Christrup LL (1995) The mu1, mu2, delta, kappa opioid receptor binding profiles of methadone stereoisomers and morphine. Life Sci 56, 45-50.

Lamont LA, Mathews KA (2013) Opioides, Anti-inflamatórios não Esteroidais e Analgésicos Adjuvantes. In: Lumb & Jones Anestesiologia e Analgesia Veterinária. Tranquilli WL, Thurmon JC, Grimm KA. Roca, São Paulo, BR. pp. 270-304.

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

Lemke KA (2013) Anticolinérgicos e Sedativos. In: Lumb & Jones Anestesiologia e Analgesia Veterinária. Tranquilli WL, Thurmon JC, Grimm KA. Roca, São Paulo, BR. pp. 230-269.

Maiante AA, Teixeira Neto FJ, Beier SL, Corrente JE, Pedroso CE (2008) Comparison of the cardiorespiratory effects of methadone and morphine in conscious dogs. J Vet Pharmacol Ther 32, 317-328.

Menegheti TM, Wagatsuma JT, Pacheco AD, Perez B, Pacheco CM Abimussi CJX, Santos PPS, Oliva VNLS (2014) Electrocardiographic evaluation of the degree of sedation and the isolated use of methadone in healthy dogs. Vet Anaesth Analg 41, 97-104.

Monteiro ER, Figueroa CD, Choma JC et al. (2008) Effects of methadone, alone or in combination with acepromazine or xylazine, on sedation and physiologic values in dogs. *Vet Anaesth Analg* 35, 519–527.

Monteiro ER, Junior AR, Assis HMQ et al. (2009) Comparative study on the sedative effects of morphine, methadone, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine, in dogs. *Vet Anaesth Analg* 36, 25–33.

Monteiro ER, Nunes-Junior JS, Bressan TF (2014) Randomized clinical trial of the effects of a combination of acepromazine with morphine and midazolam on sedation, cardiovascular variables and the propofol dose requirements for induction of anesthesia in dogs. *The Veterinary Journal* 200(1), 157-161.

Morley JS, Bridson J, Nash TP, Miles JB, White S, Makin MK (2003) Low-dose methadone has an analgesic effect in neuropathic pain: a double-blind randomized controlled crossover trial. *Palliat Med* 17(7), 576-87.

Muir WW (2002) Drugs used to treat pain. In: *Handbook Veterinary Pain Management*. Gaynor JS, Muir WW (eds). Mosby, St Louis, USA. pp. 142-163.

Murrell JC, Psatha EP, Scott EM, Reid J, Hellebrekers LJ (2008) Application of a modified form of the Glasgow pain scale in a veterinary teaching centre in the Netherlands. *Vet Rec* 162, 403-8.

Santos MGD (2013) Influência da atropina sobre os efeitos hemodinâmicos da metadona peridural ou intravenosa em cães anestesiados com isoflurano. Vila Velha, ES: UVV. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal – Universidade Vila Velha.

Popovic NA, Mullane JF, Yhap EO (1972) Effects of acetylpromazine maleate on certain cardiorespiratory responses in dogs. *Am J Vet Res* 33, 1819-1824.

Rangel JPP (2015) Efeitos hemodinâmicos e sedativos de doses crescentes de acepromazina em cães conscientes ou anestesiados – estudo dose X resposta. Vila Velha, ES: UVV. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal – Universidade Vila Velha.

Redondo JI, Rubio M, Soler G, Serra I, Soler C, Gómez-Villamandos RJ (2007) Normal values and incidence of cardiorespiratory complications in dogs during general anaesthesia. A review of 1281 cases. *J Vet Med* 54, 470–477.

Smith LJ, Yu LKA, Bjorling DE et al. (2001) Effects of hydromorphone or oxymorphone, with or without acepromazine, on preanesthetic sedation, physiologic values, and histamine release in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 218, 1101-1105.

Steagall PV, Carnicelli P, Taylor PM, Luna SP, Dixon M, Ferreira TH (2006) Effects of subcutaneous methadone, morphine, buprenorphine or saline on thermal and pressure thresholds in cats. *J Vet Pharmacol Ther* 29(6), 531-7.

Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ (1996) Preanesthetics and anesthetic adjuncts. In: *Veterinary Anesthesia* (3rd edn). Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ (eds). Williams & Wilkins, Baltimore, USA. pp. 183–209.

Tümsmeyer J, Bernhard V, Bösing B, Kästner SBR (2012) Cardiovascular effects of a proprietary L-methadone/fenpipramide combination (Polamivet) alone and in addition to acepromazine in healthy Beagle dogs. *Vet Anaesth Analg* 39, 451-463.

Turner DM, Ilkiw JE, Rose RJ et al. (1974) Respiratory and cardiovascular effects of five drugs used as sedatives in the dog. *Aust Vet J* 50, 260-265.

Valverde A, Cantwell S, Hernandez J et al. (2004) Effects of acepromazine on the incidence of vomiting associated with opioid administration in dogs. *Vet Anaesth Analg* 31, 40-45.

Wagner AE (2002) Opioids. In: *Handbook Veterinary Pain Management*. Gaynor JS, Muir WW (eds). Mosby, St Louis, USA. pp. 164-183.

Webb AI, O'Brien JM (1988) The effect of acepromazine maleate on the anesthetic potency of halothane and isoflurane. *J Am Anim Hosp Assoc* 24, 609-613.

APÊNDICES

Apêndice 1– Valores individuais de frequência cardíaca (FC; bat/min) em seis cães registrados antes (basal) e após 15 (M15), 30 (M30), 45 (M45) e 60 (M60) minutos da administração intramuscular (IM) de 0,05 mg/kg de acepromazina (A), 0,05 mg/kg de acepromazina e 0,25 mg/kg de metadona (AM25), 0,05 mg/kg de acepromazina e 0,5 mg/kg de metadona (AM50) ou 0,05 mg/kg de acepromazina e 0,75 mg/kg de metadona (AM75)

A					
Animal	Basal	M15	M30	M45	M60
1	73	80	74	70	70
2	91	104	96	104	88
3	71	83	84	76	77
4	82	91	78	76	76
5	61	67	59	60	64
6	63	66	62	61	59

AM25					
Animal	Basal	M15	M30	M45	M60
1	73	76	65	68	63
2	79	77	89	87	112
3	72	50	56	46	51
4	77	61	68	64	63
5	51	60	52	52	45
6	77	75	64	66	60

AM50					
Animal	Basal	M15	M30	M45	M60
1	64	76	69	67	64
2	75	117	109	110	95
3	79	60	64	86	76
4	81	59	61	65	61
5	69	57	51	44	48
6	59	59	62	60	50

AM75					
Animal	Basal	M15	M30	M45	M60
1	77	75	72	71	72
2	81	97	91	85	93
3	77	56	76	76	85
4	105	65	74	66	64
5	59	57	60	49	50
6	103	82	67	67	63

Apêndice 2 – Valores individuais de pressão arterial sistólica (PAS;mmHg) em seis cães registrados antes (basal) e após 15 (M15), 30 (M30), 45 (M45) e 60 (M60) minutos da administração intramuscular (IM) de 0,05 mg/kg de acepromazina (A), 0,05 mg/kg de acepromazina e 0,25 mg/kg de metadona (AM25), 0,05 mg/kg de acepromazina e 0,5 mg/kg de metadona (AM50) ou 0,05 mg/kg de acepromazina e 0,75 mg/kg de metadona (AM75)

A					
Animal	Basal	M15	M30	M45	M60
1	111	110	97	95	92
2	133	107	109	118	105
3	133	132	131	123	117
4	135	126	121	110	102
5	126	125	123	125	123
6	159	140	138	135	136

AM25					
Animal	Basal	M15	M30	M45	M60
1	136	105	93	92	94
2	122	115	119	119	132
3	126	117	122	137	133
4	145	119	125	131	122
5	133	124	114	121	123
6	155	128	128	127	131

AM50					
Animal	Basal	M15	M30	M45	M60
1	114	107	100	96	93
2	124	131	134	129	126
3	133	125	125	131	126
4	145	121	128	135	133
5	122	120	113	122	119
6	148	135	132	130	132

AM75					
Animal	Basal	M15	M30	M45	M60
1	104	104	102	106	97
2	126	143	139	134	132
3	131	131	135	134	141
4	159	112	119	126	127
5	137	128	126	126	121
6	142	132	121	115	115

Apêndice 3 – Valores individuais de pressão arterial média (PAM;mmHg) em seis cães registrados antes (basal) e após 15 (M15), 30 (M30), 45 (M45) e 60 (M60) minutos da administração intramuscular (IM) de 0,05 mg/kg de acepromazina (A), 0,05 mg/kg de acepromazina e 0,25 mg/kg de metadona (AM25), 0,05 mg/kg de acepromazina e 0,5 mg/kg de metadona (AM50) ou 0,05 mg/kg de acepromazina e 0,75 mg/kg de metadona (AM75)

A					
Animal	Basal	M15	M30	M45	M60
1	77	70	74	68	70
2	98	78	76	85	73
3	97	95	90	91	87
4	94	84	82	77	77
5	94	76	87	86	86
6	90	80	82	82	83

AM25					
Animal	Basal	M15	M30	M45	M60
1	89	67	66	63	72
2	90	79	84	84	92
3	92	71	80	80	81
4	99	89	95	87	92
5	77	74	71	71	73
6	95	70	72	76	78

AM50					
Animal	Basal	M15	M30	M45	M60
1	77	69	67	70	67
2	86	92	91	87	84
3	92	86	88	78	84
4	113	82	89	92	94
5	87	73	70	71	67
6	87	79	75	73	77

AM75					
Animal	Basal	M15	M30	M45	M60
1	77	66	73	66	61
2	92	112	103	95	94
3	92	84	82	83	83
4	103	76	87	93	92
5	94	93	93	86	82
6	93	87	78	71	70

Apêndice 4 – Valores individuais de pressão arterial diastólica (PAD;mmHg) em seis cães registrados antes (basal) e após 15 (M15), 30 (M30), 45 (M45) e 60 (M60) minutos da administração intramuscular (IM) de 0,05 mg/kg de acepromazina (A), 0,05 mg/kg de acepromazina e 0,25 mg/kg de metadona (AM25), 0,05 mg/kg de acepromazina e 0,5 mg/kg de metadona (AM50) ou 0,05 mg/kg de acepromazina e 0,75 mg/kg de metadona (AM75)

A					
Animal	Basal	M15	M30	M45	M60
1	61	56	62	57	59
2	83	67	64	72	60
3	78	76	74	73	69
4	76	68	68	64	65
5	75	59	69	67	69
6	67	61	62	64	66

AM25					
Animal	Basal	M15	M30	M45	M60
1	69	54	54	51	58
2	74	64	69	68	78
3	73	55	62	61	65
4	80	73	78	71	75
5	59	57	55	55	56
6	69	52	54	58	60

AM50					
Animal	Basal	M15	M30	M45	M60
1	62	55	55	58	56
2	70	77	75	72	68
3	70	65	69	60	66
4	91	67	72	73	77
5	74	55	55	55	51
6	63	60	58	56	60

AM75					
Animal	Basal	M15	M30	M45	M60
1	63	52	60	52	47
2	78	95	88	79	78
3	70	65	61	62	60
4	83	67	70	74	74
5	78	78	78	69	65
6	71	68	62	55	55

Apêndice 5 – Valores individuais de frequência respiratória (FR; mov/min) em seis cães registrados antes (basal) e após 15 (M15), 30 (M30), 45 (M45) e 60 (M60) minutos da administração intramuscular (IM) de 0,05 mg/kg de acepromazina (A), 0,05 mg/kg de acepromazina e 0,25 mg/kg de metadona (AM25), 0,05 mg/kg de acepromazina e 0,5 mg/kg de metadona (AM50) ou 0,05 mg/kg de acepromazina e 0,75 mg/kg de metadona (AM75)

A					
Animal	Basal	M15	M30	M45	M60
1	21	20	19	15	16
2	67	27	20	20	20
3	21	21	20	16	17
4	28	20	20	20	20
5	111	43	45	44	43
6	31	24	24	21	21

AM25					
Animal	Basal	M15	M30	M45	M60
1	27	20	20	16	16
2	156	95	115	40	32
3	25	15	19	17	19
4	28	24	29	24	21
5	80	99	80	61	51
6	51	43	63	43	33

AM50					
Animal	Basal	M15	M30	M45	M60
1	23	24	25	25	24
2	24	143	60	27	20
3	37	27	61	45	28
4	28	24	32	120	93
5	123	144	127	47	24
6	32	28	23	25	24

AM75					
Animal	Basal	M15	M30	M45	M60
1	12	20	25	21	20
2	26	106	68	28	24
3	20	20	24	20	24
4	28	25	139	121	117
5	73	208	149	97	113
6	36	36	28	28	25

Apêndice 6 – Valores individuais de temperatura corporal (T; °C) em seis cães registrados antes (basal) e após 60 (M60) e 120 (M120) minutos da administração intramuscular (IM) de 0,05 mg/kg de acepromazina (A), 0,05 mg/kg de acepromazina e 0,25 mg/kg de metadona (AM25), 0,05 mg/kg de acepromazina e 0,5 mg/kg de metadona (AM50) ou 0,05 mg/kg de acepromazina e 0,75 mg/kg de metadona (AM75)

A			
Animal	Basal	M60	M120
1	38,2	37,8	37,7
2	38,9	38,3	38,3
3	38,0	37,5	37,6
4	37,9	37,9	37,7
5	38,1	38,4	38,7
6	38,2	37,7	38,4

AM25			
Animal	Basal	M60	M120
1	38,3	36,9	36,4
2	38,3	37,8	38,0
3	37,9	37,3	36,7
4	38,4	37,8	37,1
5	38,6	37,5	37,8
6	38,6	37,6	38,5

AM50			
Animal	Basal	M60	M120
1	38,1	37,2	
2	38,8	37,2	36,8
3	38,1	37,3	36,9
4	38,4	37,5	36,9
5	38,7	37,3	37,3
6	38,4	37,5	37,4

AM75			
Animal	Basal	M60	M120
1	38,1	36,5	35,8
2	38,7	37,3	36,8
3	37,9	37,3	37,0
4	38,3	36,9	36,2
5	38,5	37,4	37,0
6	38,5	37,3	36,5

Apêndice 7 – Valores individuais de potencial hidrogeniônico (pH) em seis cães registrados antes (basal) e após 30 (M30) e 60 (M60) minutos da administração intramuscular (IM) de 0,05 mg/kg de acepromazina (A), 0,05 mg/kg de acepromazina e 0,25 mg/kg de metadona (AM25), 0,05 mg/kg de acepromazina e 0,5 mg/kg de metadona (AM50) ou 0,05 mg/kg de acepromazina e 0,75 mg/kg de metadona (AM75)

A			
Animal	Basal	M30	M60
1	7,371	7,359	7,362
2	7,419	7,423	7,407
3	7,404	7,363	7,380
4	7,380	7,400	7,391
5	7,431	7,450	7,432
6	7,351	7,369	7,355

AM25			
Animal	Basal	M30	M60
1	7,392	7,358	7,322
2	7,459	7,395	7,369
3	7,388	7,362	7,386
4	7,372	7,376	7,364
5	7,391	7,380	7,392
6	7,387	7,412	7,373

AM50			
Animal	Basal	M30	M60
1	7,380	7,342	
2	7,442	7,352	7,345
3	7,403	7,363	7,356
4	7,395	7,369	7,344
5	7,427	7,367	7,347
6	7,384	7,338	7,337

AM75			
Animal	Basal	M30	M60
1	7,355	7,225	7,152
2	7,437	7,301	7,323
3	7,378	7,330	7,330
4	7,390	7,360	7,319
5	7,416	7,344	7,335
6	7,407	7,345	7,338

Apêndice 8 – Valores individuais de pressão parcial de gás carbônico (PaCO₂ - mmHg) em seis cães registrados antes (basal) e após 30 (M30) e 60 (M60) minutos da administração intramuscular (IM) de 0,05 mg/kg de acepromazina (A), 0,05 mg/kg de acepromazina e 0,25 mg/kg de metadona (AM25), 0,05 mg/kg de acepromazina e 0,5 mg/kg de metadona (AM50) ou 0,05 mg/kg de acepromazina e 0,75 mg/kg de metadona (AM75)

A			
Animal	Basal	M30	M60
1	34,6	36,0	35,1
2	30,0	31,1	33,1
3	34,2	39,7	36,7
4	34,9	34,7	33,0
5	29,9	28,0	29,2
6	37,4	34,6	34,1

AM25			
Animal	Basal	M30	M60
1	32,8	36,7	40,6
2	29,5	34,0	32,3
3	33,2	36,5	32,9
4	36,8	36,7	38,1
5	30,7	33,1	33,3
6	35,4	33,3	35,9

AM50			
Animal	Basal	M30	M60
1	34,6	36,8	
2	33,3	36,8	37,5
3	35,5	37,3	39,5
4	32,2	34,4	38,3
5	27,1	34,0	33,0
6	34,2	39,3	38,9

AM75			
Animal	Basal	M30	M60
1	34,7	45,9	50,0
2	32,1	41,1	38,0
3	36,7	40,3	38,6
4	35,0	37,2	42,0
5	28,7	36,7	37,1
6	33,4	39,3	40,4

Apêndice 9 – Valores individuais de pressão parcial de oxigênio (PaO₂; mmHg) em seis cães registrados antes (basal) e após 30 (M30) e 60 (M60) minutos da administração intramuscular (IM) de 0,05 mg/kg de acepromazina (A), 0,05 mg/kg de acepromazina e 0,25 mg/kg de metadona (AM25), 0,05 mg/kg de acepromazina e 0,5 mg/kg de metadona (AM50) ou 0,05 mg/kg de acepromazina e 0,75 mg/kg de metadona (AM75)

A			
Animal	Basal	M30	M60
1	87,0	81,0	84,0
2	81,0	90,0	90,0
3	86,0	77,0	88,0
4	83,0	91,0	84,0
5	90,0	93,0	94,0
6	77,0	92,0	90,0

AM25			
Animal	Basal	M30	M60
1	94,0	88,0	84,0
2	81,0	84,0	99,0
3	97,0	95,0	101,0
4	80,0	92,0	84,0
5	88,0	88,0	92,0
6	95,0	93,0	85,0

AM50			
Animal	Basal	M30	M60
1	86,0	86,0	
2	97,0	99,0	95,0
3	77,0	82,0	87,0
4	89,0	96,0	94,0
5	100,0	93,0	103,0
6	86,0	77,0	81,0

AM75			
Animal	Basal	M30	M60
1	91,0	82,0	82,0
2	83,0	90,0	91,0
3	80,0	79,0	89,0
4	99,0	94,0	92,0
5	95,0	85,0	89,0
6	93,0	80,0	85,0

Apêndice 10 – Valores individuais de concentração de bicarbonato (HCO_3^- – mmol/L) em seis cães registrados antes (basal) e após 30 (M30) e 60 (M60) minutos da administração intramuscular (IM) de 0,05 mg/kg de acepromazina (A), 0,05 mg/kg de acepromazina e 0,25 mg/kg de metadona (AM25), 0,05 mg/kg de acepromazina e 0,5 mg/kg de metadona (AM50) ou 0,05 mg/kg de acepromazina e 0,75 mg/kg de metadona (AM75)

A			
Animal	Basal	M30	M60
1	20,0	20,2	19,9
2	19,4	20,3	20,9
3	21,4	22,6	21,7
4	20,7	21,5	20,1
5	19,9	19,5	19,5
6	20,7	20,0	19,1

AM25			
Animal	Basal	M30	M60
1	19,9	20,6	21,1
2	21,0	20,8	18,6
3	20,0	20,7	19,7
4	21,4	21,5	21,7
5	20,0	19,6	20,2
6	21,3	21,2	20,9

AM50			
Animal	Basal	M30	M60
1	20,5	19,9	
2	22,7	20,4	20,5
3	22,1	21,2	22,1
4	19,7	19,8	20,9
5	17,9	19,5	18,1
6	20,4	21,1	20,8

AM75			
Animal	Basal	M30	M60
1	19,4	19,0	17,5
2	21,6	20,3	19,7
3	21,6	21,3	20,3
4	21,2	21,0	21,6
5	18,5	20,0	19,8
6	21,0	21,5	21,7

Apêndice 11 – Valores individuais de saturação de oxigênio (SO₂, %) em seis cães registrados antes (basal) e após 30 (M30) e 60 (M60) minutos da administração intramuscular (IM) de 0,05 mg/kg de acepromazina (A), 0,05 mg/kg de acepromazina e 0,25 mg/kg de metadona (AM25), 0,05 mg/kg de acepromazina e 0,5 mg/kg de metadona (AM50) ou 0,05 mg/kg de acepromazina e 0,75 mg/kg de metadona (AM75)

A			
Animal	Basal	M30	M60
1	97,0	96,0	96,0
2	96,0	97,0	97,0
3	97,0	95,0	97,0
4	96,0	97,0	96,0
5	97,0	98,0	98,0
6	95,0	97,0	97,0

AM25			
Animal	Basal	M30	M60
1	97,0	96,0	95,0
2	97,0	96,0	98,0
3	98,0	97,0	98,0
4	95,0	97,0	96,0
5	97,0	97,0	97,0
6	97,0	97,0	96,0

AM50			
Animal	Basal	M30	M60
1	96,0	96,0	
2	98,0	97,0	97,0
3	95,0	96,0	96,0
4	97,0	97,0	97,0
5	98,0	97,0	98,0
6	96,0	94,0	95,0

AM75			
Animal	Basal	M30	M60
1	97,0	93,0	92,0
2	97,0	96,0	96,0
3	96,0	95,0	96,0
4	98,0	97,0	96,0
5	98,0	96,0	96,0
6	97,0	95,0	96,0

Apêndice 12 – Valores individuais da concentração de lactato (Lactato; mmol/L) em seis cães registrados antes (basal) e após 30 (M30) e 60 (M60) minutos da administração intramuscular (IM) de 0,05 mg/kg de acepromazina (A), 0,05 mg/kg de acepromazina e 0,25 mg/kg de metadona (AM25), 0,05 mg/kg de acepromazina e 0,5 mg/kg de metadona (AM50) ou 0,05 mg/kg de acepromazina e 0,75 mg/kg de metadona (AM75)

A			
Animal	Basal	M30	M60
1	0,35	0,35	0,30
2	0,77	0,45	0,33
3	0,30	0,45	0,37
4	0,62	0,59	0,35
5	0,89	0,68	0,47
6	0,35	0,46	0,46

AM25			
Animal	Basal	M30	M60
1	0,30	0,30	0,30
2	0,71	0,93	2,58
3	0,30	0,30	0,91
4	0,33	0,57	0,99
5	1,25	1,17	0,48
6	1,18	0,44	0,54

AM50			
Animal	Basal	M30	M60
1	0,43	0,31	
2	0,59	2,78	3,82
3	0,30	0,42	0,30
4	1,20	0,60	0,78
5	0,60	0,41	0,48
6	0,66	0,37	0,39

AM75			
Animal	Basal	M30	M60
1	0,50	1,48	1,76
2	0,70	2,47	3,22
3	0,52	0,53	1,16
4	0,66	0,78	1,10
5	0,53	0,47	0,31
6	0,52	0,42	0,37

Apêndice 13 – Valores individuais da escala numérica descritiva (END) em seis cães registrados antes (basal) e após 15 (M15), 30 (M30), 45 (M45), 60 (M60), 75 (M75), 90 (M90) e 120 (M120) minutos da administração intramuscular (IM) de 0,05 mg/kg de acepromazina (A), 0,05 mg/kg de acepromazina e 0,25 mg/kg de metadona (AM25), 0,05 mg/kg de acepromazina e 0,5 mg/kg de metadona (AM50) ou 0,05 mg/kg de acepromazina e 0,75 mg/kg de metadona (AM75)

A								
Animal	Basal	M15	M30	M45	M60	M75	M90	M120
1	0	1	1	1	1	1	0	0
2	0	1	1	1	1	1	1	1
3	0	2	2	2	2	1	1	0
4	0	2	3	3	3	3	2	1
5	0	1	1	1	1	1	1	0
6	0	2	2	2	2	2	2	1

AM25								
Animal	Basal	M15	M30	M45	M60	M75	M90	M120
1	0	3	3	3	3	3	2	2
2	0	2	2	2	2	1	1	0
3	0	3	3	2	1	1	1	0
4	0	3	3	3	3	3	3	2
5	0	3	3	3	3	3	3	1
6	0	2	2	2	2	1	1	0

AM50								
Animal	Basal	M15	M30	M45	M60	M75	M90	M120
1	0	3	3	3	3	3	3	3
2	0	3	3	3	3	3	3	3
3	0	3	3	3	3	3	3	3
4	0	2	2	2	2	2	2	2
5	0	3	3	3	3	3	3	3
6	0	2	3	3	2	2	1	0

AM75								
Animal	Basal	M15	M30	M45	M60	M75	M90	M120
1	0	3	3	3	3	3	3	3
2	0	3	3	3	3	3	3	3
3	0	3	3	3	3	3	3	3
4	0	2	3	2	2	2	2	2
5	0	3	3	3	3	3	3	3
6	0	3	3	3	3	3	3	3

Apêndice 14 – Valores individuais da escala numérica simples (ENS) em seis cães registrados antes (basal) e após 15 (M15), 30 (M30), 45 (M45), 60 (M60), 75 (M75), 90 (M90) e 120 (M120) minutos da administração intramuscular (IM) de 0,05 mg/kg de acepromazina (A), 0,05 mg/kg de acepromazina e 0,25 mg/kg de metadona (AM25), 0,05 mg/kg de acepromazina e 0,5 mg/kg de metadona (AM50) ou 0,05 mg/kg de acepromazina e 0,75 mg/kg de metadona (AM75)

A								
Animal	Basal	M15	M30	M45	M60	M75	M90	M120
1	0	3	3	3	2	1	0	0
2	0	3	3	2	2	2	2	1
3	0	4	4	4	4	2	1	0
4	0	5	7	7	7	6	4	3
5	0	2	1	1	1	1	1	0
6	0	4	5	4	3	3	3	1

AM25								
Animal	Basal	M15	M30	M45	M60	M75	M90	M120
1	0	9	8	8	8	7	5	4
2	0	6	4	4	4	2	1	0
3	0	7	7	4	3	2	2	0
4	0	7	8	8	8	8	7	4
5	0	6	6	6	6	6	6	2
6	0	5	4	4	4	2	2	0

AM50								
Animal	Basal	M15	M30	M45	M60	M75	M90	M120
1	0	9	9	9	9	9	9	9
2	0	7	8	8	7	7	7	7
3	0	9	9	9	9	8	8	7
4	0	5	6	6	6	6	5	4
5	0	9	9	9	7	7	7	7
6	0	5	7	7	6	4	3	0

AM75								
Animal	Basal	M15	M30	M45	M60	M75	M90	M120
1	0	9	9	9	9	9	9	9
2	0	9	8	8	7	7	7	7
3	0	9	8	8	8	8	8	8
4	0	6	7	7	7	7	7	7
5	0	8	8	9	9	9	9	7
6	0	7	8	9	8	7	7	7

Apêndice 15 – Duração do efeito sedativo individual (horas) em seis cães registrados entre a administração do protocolo e o retorno do escore a valores próximos aos basais e após a administração intramuscular (IM) de 0,05 mg/kg de acepromazina (A), 0,05 mg/kg de acepromazina e 0,25 mg/kg de metadona (AM25), 0,05 mg/kg de acepromazina e 0,5 mg/kg de metadona (AM50) ou 0,05 mg/kg de acepromazinae 0,75 mg/kg de metadona (AM75)

A	
Animal	Duração (horas)
1	1,30
2	2,30
3	2,00
4	3,00
5	2,00
6	2,30

AM25	
Animal	Duração (horas)
1	2,30
2	2,00
3	2,00
4	2,30
5	2,38
6	2,00

AM50	
Animal	Duração (horas)
1	3,00
2	3,00
3	3,00
4	3,25
5	4,00
6	2,00

AM75	
Animal	Duração (horas)
1	4,03
2	4,00
3	4,00
4	5,41
5	4,00
6	4,00