

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

**INFLUÊNCIA DA ATROPINA SOBRE OS EFEITOS
HEMODINÂMICOS DA METADONA PERIDURAL OU
INTRAVENOSA EM CÃES ANESTESIADOS COM ISOFLURANO**

MARIA GUADALUPE DIAS PESTANA SANTOS

VILA VELHA

MARÇO/2013

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

**INFLUÊNCIA DA ATROPINA SOBRE OS EFEITOS
HEMODINÂMICOS DA METADONA PERIDURAL OU
INTRAVENOSA EM CÃES ANESTESIADOS COM ISOFLURANO**

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

Orientadora: Dr^a Daniela
Campagnol

MARIA GUADALUPE DIAS PESTANA SANTOS

VILA VELHA

MARÇO/2013

Catálogo na publicação elaborada pela Biblioteca Central / UVV-ES

S237i Santos, Maria Guadalupe Dias Pestana.

Influência da atropina sobre os efeitos hemodinâmicos da metadona peridural ou intravenosa em cães anestesiados com isoflurano / Maria Guadalupe Dias Pestana Santos. – 2013.
70 f. : il.

Orientadora: Daniela Campagnol.

Dissertação (mestrado em Ciência Animal) - Universidade Vila Velha, 2013.

Inclui bibliografias.

1. Atropina. 2. Anestésicos em medicina veterinária. 3. Anestesia intravenosa (Cão). I. Campagnol, Daniela. II. Universidade Vila Velha. III. Título.

CDD 636.7089796

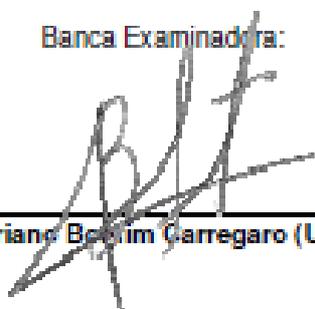
MARIA GUADALUPE DIAS PESTANA SANTOS

**INFLUÊNCIA DA ATROPINA SOBRE OS EFEITOS HEMODINÂMICOS
DA METADONA PERIDURAL OU INTRAVENOSA EM CÃES
ANESTESIADOS COM ISOFLURANO**

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

Aprovada em 13 de março de 2013.

Banca Examinadora:



Adriano Bellim Carregaro (USP)



Suzane Lilian Beier (UFMG)



Daniela Campagnol (UVV) (Orientadora)

DEDICATÓRIA

Àquele que sempre nos guia e guarda, Deus Todo Poderoso. “Dele, por Ele e para Ele são todas as coisas.”

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus por todas as oportunidades concedidas e toda a proteção em todos os passos de minha vida.

Aos meus pais, Dacílio Jr (*in memorian*) e Maria Ermelinda, por todo o apoio e amor incondicionais. Sempre foram e sempre serão minha fortaleza.

Aos meus irmãos, “Biu” e Maria Luisa (*in memorian*), que sempre estiveram ao meu lado, vocês são parte de mim. Maiby, Maraguary e Many, obrigada pelo amor fraterno.

À minha orientadora, Prof. Daniela Campagnol, por toda a paciência e por todo conhecimento compartilhado. Eu nunca conseguiria sem você!

Ao Prof. Eduardo Raposo Monteiro, por sempre estar disposto a ajudar em que fosse preciso e por ser sempre tão presente.

Ao Vitor, por toda a compreensão em meus momentos de acesso a loucura, por estar sempre ao meu lado e por todo o carinho.

A todos os professores da graduação e do mestrado, verdadeiros mestres na arte da Medicina Veterinária.

Aos meus amigos, por todas as conquistas compartilhadas. Já foram tantas e, se Deus quiser, muitas ainda virão! À Nayanni, companheira na graduação, no mestrado, dividindo apartamento e o nosso sonho: nossa clínica veterinária!

À minha família, amiga e acolhedora, fonte inesgotável de carinhos e alegria, amo todos vocês!

Aos meus amarecos, Pompeia, Preciosa e Tequila, que me fazem muito mais do que uma Médica Veterinária.

A todos os cães que colaboraram com esta pesquisa: Tina Turner, Ringo Starr, Madonna, Branquinha, Lady Gaga e Janis Joplin, vocês foram ótimos em todos os momentos! E sem vocês nada disso seria possível...

Aos funcionários do Hospital Veterinário, sempre tão prestativos, obrigada por toda a força. Jukleber, Mário, Felipe, Robson, Terezinha, Adriano, Lurdinha, Sandroca, Zenaide, Magali, Deizi, Sabrina, Diego, Fábio, Fauzer, Thiago, Madalon, muito obrigada do fundo do coração!

À Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado do Espírito Santo (FAPES), pelo apoio financeiro durante todo o projeto.

RESUMO

SANTOS, Maria Guadalupe Dias Pestana Santos, M.Sc., Universidade Vila Velha – ES, março de 2013. **Influência da atropina sobre os efeitos hemodinâmicos da metadona peridural ou intravenosa em cães anestesiados com isoflurano.** Orientadora: Daniela Campagnol.

Objetivou-se comparar os efeitos hemodinâmicos promovidos pela administração de uma mesma dose de metadona pela via intravenosa ou peridural em cães anestesiados com isoflurano, bem como verificar a influência da atropina sobre tais efeitos. Seis cães hípidos com peso médio \pm DP de 14,5 \pm 2,9 kg foram anestesiados com propofol e mantidos com 1,3 CAM (concentração alveolar mínima) de isoflurano (considerando 1CAM igual 1,4% e 30% de redução da CAM após a administração do opioide), em duas ocasiões distintas com intervalo de 7 dias. A metadona, na dose 0,5 mg/kg, foi administrada aleatoriamente por via intravenosa no tratamento IV e por via peridural no tratamento EP. Após a coleta dos dados basais, as variáveis hemodinâmicas [frequência cardíaca (FC), pressão arterial média (PAM), pressão venosa central (PVC), pressão média da artéria pulmonar (PAP), pressão de oclusão da artéria pulmonar (PoAP) e débito cardíaco (DC) foram registradas após 20 (M1), 30 (M2), 45 (M3) e 60 (M4) minutos da administração da metadona. Nos mesmos momentos foram calculados o índice cardíaco (IC), índice sistólico (IS), índices de resistência vascular sistêmica (IRVS) e pulmonar (IRVP) e índice de transporte de oxigênio (IDO₂). Após M1, 0,02 mg/kg de atropina foi administrada pela via intravenosa em ambos os tratamentos. Os dados foram submetidos a análise de variância, seguido pelo teste de Dunnett para comparação dentro de cada tratamento e correção de Bonferroni para comparação entre tratamentos ($P < 0,05$). Independentemente da via de administração (IV versus EP; média \pm DP), a metadona resultou em redução da FC (55 \pm 11% versus 42 \pm 6%), IC (50 \pm 12% versus 40 \pm 13%) e IDO₂ (49 \pm 9% versus 42 \pm 7%), elevação do IRVS (67 \pm 56 versus 80 \pm 53%) e PVC (70 \pm 29% versus 56 \pm 68%) e manutenção da PAM em M1. Nesse momento, os valores de FC e PAM foram mais elevados no tratamento EP que IV. Por outro lado, a redução do IC e IDO₂ foi similar entre tratamentos. A administração da atropina, elevou a FC, IC e IDO₂ a valores próximos aos basais. A PAM permaneceu acima dos valores basais após a administração da atropina somente em M2 e hipertensão leve foi observada em 2/6 e 3/6 animais do tratamento IV e EP, respectivamente. Concluiu-se que a administração peridural de 0,5 mg/kg de metadona não apresenta vantagens clínicas quanto aos efeitos hemodinâmicos em relação a mesma dose por via intravenosa. A correção do efeito cronotrópico negativo da metadona intravenosa ou peridural através da atropina normaliza o IC e IDO₂, mas eleva transitoriamente a PAM.

Palavras-chave: efeitos cardiovasculares, opioide, anticolinérgico, caninos, anestesia inalatória

SUMÁRIO

RESUMO

1. Introdução.....	1
2. Revisão de literatura.....	4
2.1. <i>Anestesia inalatória</i>	4
2.2. <i>Isoflurano</i>	5
2.3. <i>Anestesia balanceada</i>	5
2.4. <i>Opioides</i>	6
2.5. <i>Metadona</i>	7
3. Materiais e métodos.....	12
4. Resultados.....	18
5. Discussão.....	32
6. Conclusão.....	42
7. Referências bibliográficas.....	43

1. INTRODUÇÃO

Situações de estresse, como um trauma cirúrgico, desencadeiam alterações circulatórias, endócrinas, metabólicas e imunológicas, as quais podem retardar ou prejudicar a recuperação do paciente (Muir, 2002). Sendo assim, a terapia analgésica preventiva e/ou o tratamento da dor perioperatória têm sido cada vez mais implantados pelos médicos veterinários (Ilkiw, 1999). Na medicina veterinária, entretanto, a prevalência de analgésicos fortes de curta a moderada duração (< 6 horas) é um dos fatores que dificultam o controle efetivo da dor, pois impõem que reaplicações sejam feitas em intervalos relativamente curtos. Diante disto, estudos vêm buscando formas alternativas de uso dos analgésicos, como a utilização da via peridural, objetivando não somente aumentar a eficácia e/ou duração de ação desses fármacos, mas também limitar a ocorrência de efeitos adversos (Bernards, 2003). O uso de opioides pela via peridural é interessante no combate à dor perioperatória devido à proximidade entre o local de aplicação e os sítios de ação na medula espinhal (Fantoni e Mastrocinque, 2010).

A metadona é um agonista mu (μ) que, além de atuar em receptores opioides, exerce atividade antagonista de receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) (Callahan et al., 2004). No homem, a metadona vem sendo utilizada para tratamento da dor crônica e neuropática, apresentando longo período de ação (~ 18 h) (Gourlay et al., 1982; Altier et al., 2001). Em cães, o efeito analgésico da metadona parenteral, apesar de eficaz, é relativamente curto (< 6 h) (Wagner, 2002; Leibetseder et al., 2006; Campagnol, 2011). Essa diferença entre espécies pode estar relacionada a biotransformação e excreção mais rápidas da metadona em cães que no homem (meia-vida de eliminação 1,5-3,9 h e ~35 h, respectivamente) (Gourlay et al., 1982; Kukanich e Borum, 2008; Ingvast-Larsson et al., 2010; Campagnol, 2011).

Estudos recentes avaliando aspectos farmacodinâmicos da metadona em cães anestesiados demonstraram que o uso do opioide pela via peridural oferece vantagens clínicas em relação ao seu uso intravenoso

(Campagnol, 2011; Campagnol et al., 2012). Nestes estudos, a metadona peridural não proporcionou maior potencialização do isoflurano numa fase inicial (até 2,5 h) que a metadona intravenosa (IV), mas resultou em efeito analgésico mais eficaz e prolongado no período pós-operatório de cadelas submetidas à mastectomia (8-12 h versus 3-4 h) (Campagnol, 2011; Campagnol et al., 2012).

Além do efeito analgésico relativamente curto, a administração da metadona por via intravenosa resulta em efeitos cardiovasculares indesejáveis, caracterizados por redução acentuada da frequência cardíaca (FC) e índice cardíaco (IC) e elevação da resistência vascular sistêmica (RVS) (Maiante et al., 2008; Garofalo et al., 2012). Em cães conscientes, as mudanças nessas variáveis foram mais intensas com o aumento da dose (Maiante et al., 2008). Embora não haja estudos avaliando a influência da dose ou da concentração plasmática atingida sobre a intensidade do efeito cardiodepressor da metadona em animais anestesiados, 1 mg/kg de metadona intravenosa resultou em redução mais intensa da FC e IC em cães sob o efeito do isoflurano que a mesma dose em cães conscientes (Garofalo et al., 2012). Foi sugerido que a ativação simpatoadrenal causada pelo próprio opioide em cães conscientes, demonstrada através de elevadas concentrações plasmáticas de epinefrina, tendeu a minimizar a cardiodepressão causada pela metadona, enquanto que nos cães anestesiados, o isoflurano inibiu essa ativação (Garofalo et al., 2012). Também não há estudo avaliando especificamente os efeitos cardiovasculares da metadona peridural em cães, mas o seu efeito cronotrópico negativo se mostrou menos intenso numa fase inicial do que o promovido por uma mesma dose administrada pela via intravenosa (Leibetseder et al., 2006; Campagnol et al., 2011).

Estudo farmacocinético em cães demonstrou que a metadona, assim como outros opioides lipossolúveis, quando administrada por via peridural resulta em concentrações plasmáticas significativamente menores que as obtidas por sua administração intravenosa (Campagnol, 2011). Este fato está relacionado à sua retenção no tecido adiposo do espaço peridural e de estruturas adjacentes, retardando sua absorção para a circulação sistêmica

(Bernards, 2003; Campagnol 2011). Em vista das menores concentrações plasmáticas, formulou-se a hipótese que a administração da metadona por via peridural resultaria em menor depressão cardiovascular (menor redução do IC) que a mesma dose pela via intravenosa. Além disso, também foi formulada a hipótese de que a reversão da bradicardia promovida pela metadona intravenosa ou peridural normalizaria o IC, mas elevaria a pressão arterial média (PAM). Para testar as hipóteses formuladas, o presente estudo visou comparar os efeitos hemodinâmicos de uma mesma dose de metadona (0,5 mg/kg) administrada pela via intravenosa ou peridural em cães anestesiados com isoflurano e verificar a influência da atropina (normalização da FC) sobre tais efeitos.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 *Anestesia inalatória*

A anestesia inalatória é altamente difundida hoje em dia na medicina veterinária. Os agentes inalatórios halogenados são os mais utilizados e, assim como em outras espécies, causam inconsciência, amnésia e depressão cardiorrespiratória em cães (Bernard et al., 1990; Merin et al., 1991; Pagel et al., 1991a,b).

Os anestésicos inalatórios apresentam vantagens em relação a outras classes de anestésicos gerais e dissociativos. Por serem administrados pela via respiratória e necessitarem de um veículo gasoso para sua volatilização, a anestesia inalatória exige que os pacientes sejam obrigatoriamente conectados a um circuito anestésico e que o oxigênio compreenda total ou parcialmente a fração de gases inspirada (Steffey e Mama, 2007). Além desses aspectos, outras características farmacológicas, como a rápida indução e recuperação anestésicas e a ausência de efeito cumulativo, aumentam a segurança da anestesia inalatória e a torna mais atraente para uso clínico do que outras classes de anestésicos (Steffey e Mama, 2007). Por outro lado, a depressão cardiovascular causada pelos agentes halogenados é dependente da concentração e se caracteriza por diminuição da RVS, da PAM e da contratilidade do miocárdio (Pagel et al., 1991a,b).

Dentre os agentes halogenados, os mais empregados atualmente são o halotano, o sevoflurano e o isoflurano. Este último vem sendo amplamente utilizado devido ao seu baixo custo, potência anestésica relativamente alta e indução e recuperação anestésicas rápidas (Oliva e Fantoni, 2010).

2.2. Isoflurano

O isoflurano é um composto hidrocarbonado halogenado (Steffey e Mama, 2007). No homem, uma insignificante proporção (0,2%) é metabolizada no fígado, sendo quase totalmente eliminado através dos pulmões (Steffey e Mama, 2007).

Em planos superficiais e moderados de anestesia [1,0-1,5 CAM (concentração alveolar mínima)] em cães, o isoflurano causa diminuição da RVS e conseqüentemente da pressão arterial (PA), além de diminuição do volume sistólico (VS) (Steffey e Howland, 1977; Bernard et al., 1990; Valverde et al., 2012). O débito cardíaco (DC) é mantido em animais anestesiados com isoflurano em planos superficiais de anestesia devido ao aumento da FC, porém, em concentrações a partir de 2,0 CAM o DC também diminui (Bernard et al., 1990; Pagel et al., 1991a; Marsico Filho et al., 1995). Em cães, anestésias de longa duração (360 minutos) ou elevação abrupta na concentração de isoflurano podem acarretar em liberação de catecolaminas e, como consequência, elevar a FC e o DC, normalizando a PA (Morgan e Mikhail, 1996).

Na espécie canina, o isoflurano também pode causar depressão respiratória dose-dependente, com elevação da PaCO₂ a valores acima do nível fisiológico em planos profundos de anestesia (2 – 2,3 CAM) (Mutoh et al., 1997; Valverde et al. 2012). Em planos moderados de anestesia (1,5 CAM), o isoflurano resulta na diminuição do volume minuto (VM) em consequência da redução da frequência respiratória (FR) (Steffey e Holland, 1977; Marsico Filho, 1995). Em planos profundos de anestesia (2,0 CAM), entretanto, a redução do volume corrente também contribui para a diminuição do VM (Steffey e Holland, 1977; Marsico Filho, 1995).

2.3. Anestesia balanceada

Como já mencionado, os anestésicos inalatórios são preferencialmente utilizados em medicina veterinária para promover anestesia

geral, devido às rápidas indução e recuperação anestésica. Entretanto, esses fármacos, incluindo o isoflurano, causam depressão cardiovascular dose-dependente (Pagel et al., 1991a) e não possuem ação analgésica (não atuam na via nociceptiva) (Steffey e Mama, 2007).

A anestesia balanceada consiste na associação de fármacos com características distintas, com a finalidade de minimizar os efeitos deletérios dos fármacos anestésicos em geral e otimizar os efeitos desejados (inconsciência, analgesia, amnésia e miorelaxamento) (Ilkiw, 1999). No caso da anestesia geral inalatória com isoflurano, procura-se utilizar fármacos (desde a medicação pré-anestésica) que minimizem seus efeitos depressores sobre o sistema cardiovascular através da diminuição do requerimento dos anestésicos inalatórios (Fantoni e Cortopassi 2010).

A administração de fármacos pela via peridural concomitante a anestesia inalatória é uma técnica de anestesia balanceada. O uso da via peridural tem como vantagens a administração de doses menores que as utilizadas pelas vias parenterais, devido ao emprego dos fármacos próximos aos seus sítios de ação, proporcionando efeitos adversos menos pronunciados (Fantoni e Mastrocinque, 2010).

2.4 *Opioides*

Dentre os fármacos adjuntos utilizados na anestesia balanceada destacam-se os opioides. Embora apresente eficácia e segurança consideráveis, essa classe pode causar sedação, depressão respiratória e alguns efeitos indesejáveis no trato gastrointestinal, como êmese e diminuição da motilidade. Os opioides são fármacos com alto potencial analgésico, classificados de acordo com sua atuação em determinados receptores [μ (μ), κ (κ) e δ (δ)] localizados no sistema nervoso espinhal e supra-espinhal (Fantoni e Mastrocinque, 2010).

Os opioides atuantes principalmente em receptores μ (agonistas totais) apresentam elevada eficácia analgésica em relação aos outros opioides,

mas acarretam efeitos deletérios como euforia, sedação e depressão respiratória. Dentre os opioides agonistas totais, os mais utilizados são morfina, meperidina, metadona e fentanil. Os opioides agonistas-antagonistas apresentam atividade agonista de receptores kappa, enquanto antagonizam receptores mu, resultando em analgesia de eficácia limitada. Já os opioides antagonistas são utilizados para reverter os efeitos (deletérios ou não) dos opioides já citados (Fantoni e Mastrocinque, 2010).

O mecanismo de ação analgésica dos opioides envolve a ativação do respectivo receptor que, através da proteína G, bloqueia os canais de cálcio, levando à diminuição na formação de adenina monofosfato cíclica e, conseqüentemente, redução da excitabilidade das fibras aferentes e da condução nociceptiva (Lamont e Mathews, 2007). Também podem causar analgesia pela inibição das vias serotoninérgicas e gabaérgicas (Lamont e Mathews, 2007). Além desses mecanismos, os opioides mantêm abertos os canais de potássio nas células, levando a sua hiperpolarização (Lamont e Mathews, 2007). Dessa forma, a célula não é capaz de transmitir impulsos nociceptivos por não despolarizar (Lamont e Mathews, 2007). Também ocorre inibição dos impulsos nervosos somatossensoriais aferentes supraespinhais (Lamont e Mathews, 2007).

Quando administrados por vias parenterais, os opioides alcançam rapidamente os receptores localizados no sistema nervoso central. Quando administrados pela via peridural interagem com os receptores opioides localizados no corno dorsal da medula e supraespinhais (Lamont e Mathews, 2007).

2.5 Metadona

A metadona é um opioide agonista total mu, que proporciona analgesia, sedação e efeitos cardiovasculares característicos. Em cães conscientes e anestesiados causa efeitos deletérios, como diminuição da FC e do IC, resultando em maior depressão cardiovascular do que a causada por

dose equipotente de morfina (Maiante et al., 2008; Garofalo et al., 2012). Redução da FC também ocorre quando o opioide é administrado pela via peridural na mesma espécie (Monteiro et al., 2008; Campagnol., 2011). Além do efeito parassimpatomimético relacionado aos opioides (Wagner, 2002), sugere-se que, quando há liberação de vasopressina pela metadona, ocorre aumento da RVS e da PA, podendo desencadear diminuição reflexa da FC (Hellebreckers et al., 1987).

O uso da metadona em medicina veterinária tem aumentado, uma vez que esse opioide não proporciona efeitos adversos similares à morfina, como liberação de histamina após injeção intravenosa e êmese (Bowdle et al., 1998). Além da ação em receptores μ , o efeito analgésico da metadona está associado ao seu antagonismo não competitivo de receptores NMDA, que atuam na transmissão excitatória da via nociceptiva no sistema nervoso central (Ebert et al., 1995; Callahan et al., 2004).

A literatura relata que, em cães, a metadona apresenta potência analgésica igual ou ligeiramente maior que a da morfina (potência analgésica 1,75 vezes maior que a morfina) (Vaupel e Jasinski, 1997; Wagner, 2002). Em um estudo em ratos que foram submetidos ao teste de retirada da cauda com água quente, a potência analgésica da metadona demonstrou-se maior que a da morfina (Peckham e Traynor, 2006). Em humanos submetidos à cirurgia abdominal e tratados aleatoriamente com morfina ou metadona pela via intravenosa, o grupo tratado com metadona apresentou maior duração de analgesia pós-cirúrgica, requerendo suplementação analgésica após, aproximadamente, 20 horas (Gourlay et al., 1986). Já o grupo tratado com morfina necessitou de resgate analgésico, aproximadamente, 6 horas após a cirurgia (Gourlay et al., 1986).

Em humanos, a metadona intratecal resultou em menor tempo para resgates analgésicos que dose equipotente de morfina (Jacobson et al., 1989). Estudos comparando a administração peridural com a administração intravenosa de 0,3 mg/kg de metadona em cães revelaram que não houve diferença significativa entre os tratamentos quanto à duração da analgesia pós-

operatória (Leibetseder et al., 2006). Por outro lado, dose superior (0,5 mg/kg) de metadona pela via peridural em cadelas submetidas à mastectomia aboliu a necessidade de resgate analgésico durante 24 horas de pós-cirúrgico em 70% delas, sendo que o primeiro resgate analgésico foi realizado entre 8 e 12 horas (Campagnol, 2011). Nesse mesmo estudo, 70% dos animais que receberam a mesma dose de metadona (0,5 mg/kg) por via intravenosa necessitaram de resgate analgésico durante as 24 horas de pós-cirúrgico, com o primeiro resgate ocorrendo entre 3 e 4 horas (Campagnol, 2011).

Em cães anestesiados com isoflurano, a metadona IV causou diminuição da CAM de maneira dose e tempo-dependentes (Credie et al., 2010). Na dose de 1 mg/kg, a metadona promoveu diminuição de 48% da CAM do isoflurano em 2,5 horas após a administração e de 30% após 5 horas (Credie et al., 2010). Já na dose de 0,5 mg/kg, a metadona causou diminuição de 35% na CAM do isoflurano em 2,5 horas após sua administração e de 15% após 5 horas (Credie et al., 2010). Entretanto, os autores afirmaram que doses menores de metadona apresentaram efeitos depressores mais discretos no sistema cardiovascular devendo, portanto, ser priorizadas (Credie et al., 2010). Em um estudo clínico em cães anestesiados com isoflurano e submetidos a cirurgia de reparação de ruptura de ligamento cruzado cranial, a metadona administrada na dose de 0,3 mg/kg pela via peridural causou maior diminuição do requerimento de isoflurano em comparação à mesma dose de metadona intravenosa (Leibetseder et al., 2006). Quando uma dose superior de metadona (0,5 mg/kg) foi empregada pela via peridural ou intravenosa em estudo experimental, não houve diferença significativa entre as diminuições da CAM do isoflurano numa fase inicial (2,5 horas após a administração). Sendo assim, o emprego da metadona pela via peridural pode não ser indicado para substituir a via intravenosa em cirurgias de curta duração (menores que 2,5 horas), quando o objetivo é reduzir a concentração requerida de isoflurano para manutenção da anestesia (Campagnol et al., 2012).

A administração intravenosa de 1 mg/kg de metadona em cães conscientes resultou em diminuição de 32% da FC e aumento de até 91% nos níveis plasmáticos de vasopressina, os quais permaneceram aumentados por

até duas horas (Hellebreckers et al., 1987). Entretanto, ainda não há estudo demonstrando o mecanismo existente entre a administração de metadona e a liberação de vasopressina (Hellebreckers et al., 1987; Garofalo et al., 2012).

A administração intravenosa de metadona pode desencadear depressão respiratória (Leibetseder et al., 2006; Garofalo et al., 2012). Garofalo et al. (2012) demonstraram que animais conscientes tratados com 1 mg/kg de metadona por via intravenosa apresentaram aumento da pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO_2) após 30 minutos da administração do opioide. Sendo assim, o emprego de suporte ventilatório pode ser necessário. Leibetseder et al. (2006) relatam que 50% dos animais que receberam 0,3 mg/kg de metadona intravenosa apresentaram apneia logo após a administração do opioide.

A administração de metadona intravenosa na dose de 1 mg/kg em cães conscientes livres de dor pode causar, por estimulação simpática, excitação e disforia (Garofalo et al., 2012). Entretanto, em estudo realizado por Maiante et al. (2008), os animais conscientes que receberam metadona intravenosa nas doses de 0,5 e 1 mg/kg se apresentaram extremamente sedados, chegando até a apresentar semirotação de globo ocular e relaxamento do tônus de mandíbula, demonstrando maior sedação que a causada por 1 mg/kg de morfina intravenosa. Nesse estudo, apenas um dos seis animais utilizados no estudo se apresentou disfórico após a administração das duas doses de metadona (Maiante et al. 2008). Quando associada à dose de 0,05 mg/kg de acepromazina por via intravenosa em cães, a metadona (0,5 mg/kg) causou efeito sedativo mais intenso que a morfina (0,5 mg/kg) e o butorfanol (0,15 mg/kg) (Monteiro et al., 2009).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética, Bioética e Bem Estar Animal (CEUA), protocolo nº 154/2011, estando de acordo com os requisitos fundamentais das normas de conduta para a utilização de animais no ensino, pesquisa e extensão da Universidade Vila Velha.

Animais – Foram utilizados seis cães adultos castrados (1 macho e 5 fêmeas), sem raça definida, com peso corpóreo médio (\pm desvio padrão) de 14,5 (\pm 2,9) kg. Todos os animais foram vacinados e vermifugados previamente ao estudo. Dentro de 30 dias do início do estudo, a higidez dos animais foi comprovada por meio de exames clínico e laboratoriais (hemograma completo, perfis bioquímicos hepático e renal), apresentando resultados dentro dos limites de normalidade.

Protocolos Experimentais – Cada animal foi anestesiado com isoflurano (Isoforine, Cristália) em duas ocasiões distintas, com intervalo mínimo de 7 dias entre as anestésias. Em cada uma delas, os animais receberam aleatoriamente um de dois diferentes tratamentos. A metadona (Mytedon, Cristália), na dose de 0,5 mg/kg, foi administrada pela via intravenosa no tratamento IV e pela via peridural no tratamento EP. Em ambos os tratamentos, o volume intravenoso ou peridural final foi ajustado em 0,25 mL/kg com solução de NaCl a 0,9% e administrado em 1 minuto. No tratamento EP, após a administração da solução contendo metadona no espaço peridural, o espaço morto do cateter peridural foi preenchido com 0,5 mL de solução de NaCl a 0,9%. Após 25 minutos da administração de metadona em ambos os tratamentos, os animais receberam 0,02 mg/kg de sulfato de atropina (Hytropin, Hypofarma), administrado pela via intravenosa em 30 segundos.

Preparo dos animais – Previamente aos experimentos, os animais foram submetidos a jejum alimentar de 12 horas sem restrição hídrica. Após a cateterização percutânea da veia cefálica com cateter 20 GA, a anestesia foi induzida com 7 mg/kg de propofol (Propovan, Cristália). Mediante a ausência

de resposta ao pinçamento interdigital e reflexo palpebral, os animais foram intubados e a sonda endotraqueal com cuff foi conectada a um circuito circular valvular. Após a indução, o cateter venoso foi conectado a uma bomba de infusão peristáltica para administração de solução de Ringer com lactato de sódio na taxa de 3 mL/kg/h. A manutenção da anestesia foi realizada com isoflurano diluído em oxigênio a 100%. O fluxo de oxigênio foi mantido em 1 L/min e, durante a instrumentação dos animais, a concentração expirada de isoflurano (ET_{ISO}) foi ajustada de forma a manter os animais em plano moderado de anestesia de acordo com julgamento clínico (ET_{ISO} entre 1,8 e 2,2%).

Durante os experimentos, os animais foram mantidos em normocapnia [concentração expirada de CO_2 ($ETCO_2$) entre 30 e 40 mmHg] através de ajustes na pressão inspiratória máxima e/ou tempo expiratório do ventilador mecânico. Para a determinação de ET_{ISO} e $ETCO_2$ foi empregado o analisador de gases do monitor multiparamétrico (Lifewindow LW 6000, Digicare). Com esse equipamento também foram monitorados a FC e o ritmo cardíaco (derivação DII do eletrocardiograma), a saturação periférica de oxigênio nas hemoglobinas (SpO_2), a fração inspirada de oxigênio (FiO_2) e a frequência respiratória (f).

Durante a execução do tratamento EP, os animais foram posicionados em decúbito esternal com os membros pélvicos estendidos cranialmente para a realização da cateterização peridural. Foram realizadas tricotomia e antissepsia da região lombossacra. Uma agulha de Tuohy 18GA (BD Tuohy, Becton Dickinson) foi inserida entre a sétima vértebra lombar (L7) e a primeira vértebra sacral (S1), em um ângulo de aproximadamente 60° com a pele. O correto posicionamento da agulha no espaço peridural foi confirmado através da aspiração de uma gota de solução de NaCl a 0,9% colocada no canhão da agulha e da ausência de resistência ao se injetar uma pequena quantidade de ar com uma seringa de vidro. Após a confirmação, um cateter peridural 18GA (Portex Epidural Catheter, Smiths Medical Systems) foi introduzido através da agulha em até aproximadamente 20 cm. A agulha de Tuohy foi retirada e o cateter peridural foi reposicionado, de forma que apenas

10 cm de sua extensão permanecessem no interior do espaço peridural. O cateter peridural foi fixado à pele através de sutura interrompida e fita microporosa.

Um cateter 22GA foi introduzido na artéria dorsal podal e, via transdutor, conectado ao monitor multiparamétrico (Lifewindow LW 6000, Digicare), para avaliação das pressões arteriais sistólica, diastólica e média (PAS, PAD e PAM, respectivamente). Antes do início da coleta dos dados, o transdutor foi posicionado na altura da base do coração (altura do esterno) e zerado de acordo com a pressão atmosférica. A zeragem do transdutor foi checada antes de cada momento de avaliação.

Com o animal em decúbito dorsal, foram realizadas tricotomia e antissepsia da região ventral do pescoço. Um cateter introdutor 6,5 F (Kit Introdutor Percutâneo, Edwards Lifesciences) foi introduzido de forma asséptica na veia jugular direita, segundo a técnica de Seldinger. Através do cateter introdutor, um cateter de Swan-Ganz 5 F (Criticath Catheter Swan-Ganz, Argon Critical Care Systems) foi introduzido na veia jugular de forma que sua extremidade distal fosse posicionada na artéria pulmonar. O correto posicionamento do cateter de Swan-Ganz na artéria pulmonar foi verificado através da observação das ondas de pressão características no monitor multiparamétrico (Lifewindow LW 6000, Digicare). O cateter de Swan-Ganz foi utilizado para mensuração do DC, pressão média da artéria pulmonar (PAP), pressão de oclusão da artéria pulmonar (PoAP) e pressão venosa central (PVC). A PoAP foi mensurada a partir da oclusão temporária do lúmen da artéria pulmonar por meio da insuflação de um balonete presente na extremidade distal do cateter de Swan-Ganz. Após a introdução do cateter de Swan-Ganz, a temperatura sanguínea (T) foi monitorada pelo termistor posicionado no interior da artéria pulmonar. Durante o experimento, os animais foram mantidos em normotermia [T entre 37,5 e 38,5 °C] com o auxílio de um colchão termo-elétrico.

O DC foi mensurado através do método de termodiluição, em que 5 mL de solução de glicose a 5% resfriada (temperatura de 1 °C) são

administrados, durante a pausa expiratória, através da via proximal (PVC) do cateter de Swan-Ganz. A mudança de temperatura no sangue induzida pela solução de glicose resfriada é detectada pelo termistor localizado na extremidade do cateter de Swan-Ganz (posicionado na artéria pulmonar). Em função da área sob a curva de termodiluição (mudança de temperatura do sangue *versus* tempo), o DC é calculado pelo monitor através da fórmula de Stewart-Hamilton. Em cada momento, foram realizadas 5 mensurações de DC. Os valores extremos (superior e inferior) foram descartados e o valor do DC foi obtido pela média das três mensurações remanescentes.

O intervalo para realização da instrumentação (tempo decorrido entre intubação e fixação do cateter de Swan-Ganz) dos animais foi padronizado em 120 minutos.

Monitoração hemodinâmica – Após a introdução do cateter de Swan-Ganz, a ET_{ISO} foi mantida estável em 1,8% (~ 1,4 CAM, considerando 1 CAM = 1,3%) durante 15 minutos e os dados hemodinâmicos basais foram registrados. Imediatamente após a administração de metadona em ambos os tratamentos, a ET_{ISO} foi reduzida para 1,3%, concentração equivalente à redução de 30% do valor basal (Credie et al., 2010; Campagnol et al., 2012). Os dados hemodinâmicos foram novamente registrados após 20 (M1), 30 (M2), 45 (M3) e 60 (M4) minutos da administração da metadona. Em ambos os tratamentos, 0,02 mg/kg de sulfato de atropina foi administrado pela via intravenosa 25 minutos após a administração da metadona (aproximadamente 5 minutos antes de M2).

Colheita de sangue arterial – Em cada momento, uma amostra de 2 mL de sangue arterial foi colhida em tubos contendo anticoagulante EDTA para mensuração dos valores de hemoglobina (Hb), hematócrito (Ht) e proteínas plasmáticas totais (PPT). A concentração de Hb foi realizada com o método cianometá-hemoglobina, que consiste na diluição do sangue em solução contendo cianeto de potássio e ferrocianeto de potássio, havendo a conversão da hemoglobina em cianometá-hemoglobina. A determinação da PPT foi realizada através de um refratômetro. O Ht foi determinado através de

uma tabela própria para a leitura de micro-hematócrito, após o sangue ser colocado em um capilar e centrifugado em uma micro-centrífuga.

Variáveis calculadas – A superfície corpórea (SC) de cada animal foi calculada de acordo com a seguinte fórmula: $SC = \text{peso (gramas)}^{2/3} \times 10,1 \times 10^{-4}$, em m^2 . A partir das variáveis cardiovasculares registradas, também foram calculados:

- Índice cardíaco (IC) = $DC \times SC^{-1}$, em L/min/ m^2 .
- Índice sistólico (IS) = $IC \times 1000 \times FC^{-1}$, em mL/bat/ m^2 .
- Índice de resistência vascular sistêmica (IRVS) = $(PAM-PVC) \times 79,9 \times IC^{-1}$, em dinas x seg/ cm^5/m^2 .
- Índice de resistência vascular pulmonar (IRVP) = $(PAP-POAP) \times 79,9 \times IC^{-1}$, em dinas x seg/ cm^5/m^2 .
- Pressão parcial arterial de oxigênio (PaO_2) = $FiO_2 \times 5$, em mmHg.
- Concentração arterial de oxigênio (CaO_2) = $(Hb \times 1,34 \times 99,9 \times 100^{-1}) + (PaO_2 \times 0,0031)$, em mL/dL.
- Índice de transporte de oxigênio (IDO_2) = $CaO_2 \times IC \times 10^{-1}$, em dL/min/ m^2 .
- Duplo produto (rate-pressure product / RPP) = $FC \times PAS$, em bat/min x mmHg.

Avaliação da recuperação anestésica – Após o término da anestesia inalatória, foram registrados os intervalos de tempo para extubação (definido como o momento de retorno do reflexo de deglutição) e para a adoção do decúbito esternal e posição quadrupedal. Durante a primeira hora pós-extubação, também foram registrados possíveis efeitos adversos como vocalização, salivação, ataxia, vômito e defecação.

Análise estatística – As variáveis registradas e calculadas apresentaram distribuição normal (Kolmogorov Smirnov) e foram submetidas a testes paramétricos. Para comparação ao longo do tempo em um mesmo tratamento, foi utilizada a análise de variância (ANOVA) seguida pelo teste de

Dunnett, considerando como referência o momento basal. Para comparação entre os tratamentos, foi utilizada a ANOVA seguida pela correção de Bonferroni. A duração da anestesia e os intervalos de tempo entre o término da anestesia e a extubação, adoção do decúbito esternal e adoção da posição quadrupedal foram comparados entre cada tratamento através de teste t pareado. Todos os testes foram realizados considerando o nível de significância de 5%. Os dados estão apresentados como média e desvio padrão.

4. RESULTADOS

A exceção da FiO_2 e PaO_2 , os valores basais (antes da administração da metadona) das demais variáveis estudadas foram similares entre os tratamentos (tabela 1-7; figura 1-4).

Vinte minutos após administração da metadona (M1) houve redução significativa da FC em relação ao valor basal em ambos os tratamentos (redução média de $55 \pm 11\%$ no tratamento IV e de $42 \pm 6\%$ no tratamento EP). Nesse momento, o valor médio de FC registrado no tratamento IV foi significativamente menor que no tratamento EP. Em ambos os tratamentos, a administração subsequente da atropina elevou a FC a valores próximos ao valor basal somente no primeiro momento de avaliação pós-atropina (M2), sendo o valor médio de FC maior no tratamento EP que no tratamento IV. Nos demais momentos pós-atropina (M3 e M4), os valores de FC se mantiveram similares entre tratamentos e significativamente abaixo do valor basal (tabela 1; figura 1). Além de bradicardia (definida como $FC < 60$ bat/min), alterações no ritmo cardíaco, como extrassístole ventricular, bloqueio átrio ventricular (BAV) de primeiro, segundo e terceiro grau, BAV de segundo grau avançado com escape ventricular e arritmia sinusal, foram observadas no intervalo entre a administração da metadona e da atropina (aproximadamente 25 minutos). A incidência desses eventos está apresentada na tabela 2.

Assim como a FC, o IC também apresentou redução significativa em M1 quando comparado ao valor basal em ambos os tratamentos (redução de $50 \pm 12\%$ no tratamento IV e $40 \pm 13\%$ no tratamento EP). No entanto, o valor médio de IC nesse momento permaneceu similar entre os tratamentos. A administração da atropina elevou o IC a valores próximos ao valor basal em todos os momentos pós-atropina (M2, M3 e M4), sem diferença entre tratamentos (tabela 1; figura 1).

A metadona intravenosa ou peridural não interferiu no IS após 20 minutos de sua administração (valor em M1 similar ao valor basal), mas a administração subsequente da atropina elevou significativamente os valores de IS em M3 e M4 em ambos os tratamentos (tabela 1; figura 1).

Tabela 1. Valores médios \pm desvios padrão de frequência cardíaca (FC), índice cardíaco (IC) e índice sistólico (IS) registrados antes (basal) e após 20 (M1), 30 (M2), 45 (M3) e 60 (M4) minutos da administração de 0,5 mg/kg de metadona pela via intravenosa (tratamento IV) ou peridural (tratamento EP) em seis cães anestesiados com isoflurano. Em ambos os tratamentos, atropina foi administrada pela via intravenosa 25 minutos após a administração da metadona

	Tratamento	Momento				
		Basal	M1	M2	M3	M4
FC (bat/min)	IV	115 \pm 13	51 \pm 12*	104 \pm 16	97 \pm 9*	93 \pm 8*
	EP	115 \pm 9	66 \pm 7*†	113 \pm 17†	101 \pm 13*	93 \pm 9*
IC (L/min/m ²)	IV	2,57 \pm 0,44	1,29 \pm 0,45*	2,69 \pm 0,4	2,89 \pm 0,35	2,80 \pm 0,36
	EP	2,79 \pm 0,55	1,66 \pm 0,53*	3,08 \pm 0,52	2,91 \pm 0,51	2,81 \pm 0,60
IS (mL/bat/m ²)	IV	22,6 \pm 4,2	25,4 \pm 6,9	26,5 \pm 6,1	29,9 \pm 4,8*	30,4 \pm 4,7*
	EP	24,3 \pm 4,0	25,3 \pm 7,7	27,4 \pm 3,3	29,0 \pm 3,8*	30,1 \pm 4,6*

*: diferença significativa em relação ao basal (Teste de Dunnett, $P < 0,05$).

†: diferença significativa entre tratamentos (Correção de Bonferroni, $P < 0,05$).

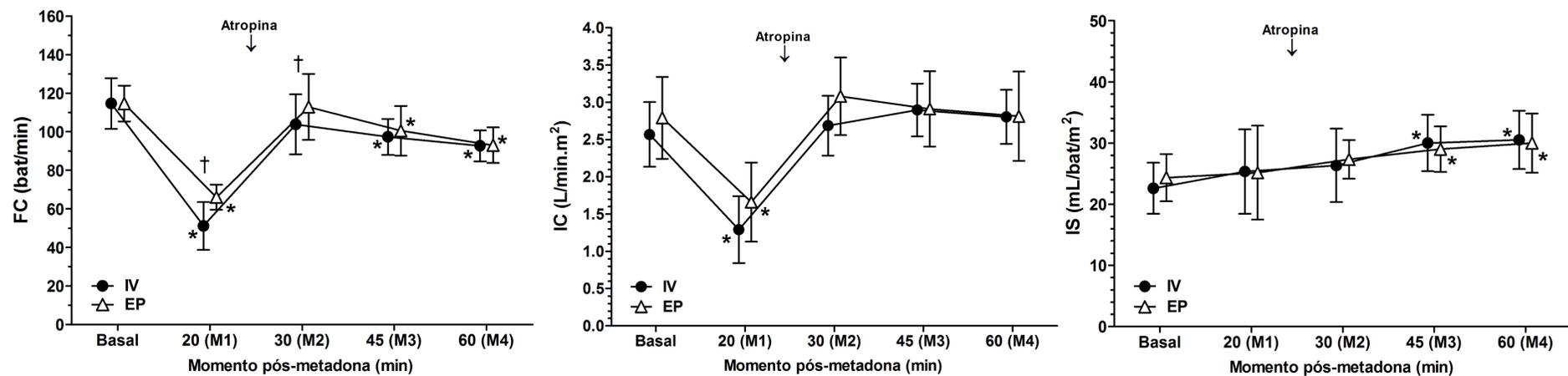


Figura 1. Valores médios \pm desvios padrão de frequência cardíaca (FC), índice cardíaco (IC) e índice sistólico (IS) registrados antes (basal) e após 20 (M1), 30 (M2), 45 (M3) e 60 (M4) minutos da administração de 0,5 mg/kg de metadona pela via intravenosa (tratamento IV) ou peridural (tratamento EP) em seis cães anestesiados com isoflurano. Em ambos os tratamentos, atropina foi administrada pela via intravenosa 25 minutos após a administração da metadona. *: diferença significativa em relação ao basal (Teste de Dunnett, $P < 0,05$). †: diferença significativa entre tratamentos (Correção de Bonferroni, $P < 0,05$).

Tabela 2. Incidência de bradicardia e alterações no ritmo cardíaco [extrassístole ventricular, bloqueio átrio ventricular (BAV) de primeiro a terceiro grau, BAV de segundo grau avançado com escape ventricular e arritmia sinusal] observadas após a administração de 0,5 mg/kg de metadona pela via intravenosa (tratamento IV) ou peridural (tratamento EP) em seis cães anestesiados com isoflurano

	Bradicardia	Extrassístole Ventricular	BAV				Arritmia Sinusal
			1º grau	2º grau	3º Grau	2º grau + escapes	
IV	5/6	5/6	2/6	2/6	1/6	2/6	1/6
EP	1/6	2/6	3/6	2/6	0/6	1/6	0/6

A metadona intravenosa ou peridural, após 20 minutos de sua administração (M1), não alterou os valores de PAS, PAM e PAD quando comparado ao valor basal, mas a PAM e PAD no tratamento EP em M1 se mostraram mais elevadas que no tratamento IV (tabela 3; figura 2). Após a administração da atropina, houve elevação da PAS em relação ao basal em todos os momentos no tratamento IV (M2 a M4) e em M2, no tratamento EP. No tratamento IV, a PAM foi significativamente maior que o valor basal nos dois momentos subsequentes à administração de atropina (M2 e M3), enquanto, no tratamento EP, o mesmo se observou apenas em M2. A PAD manteve-se elevada apenas em M2 em ambos os tratamentos (tabela 3; figura 2). Dois e 3 animais durante o tratamento IV (PAM = 108 e 116 mmHg) e EP (PAM = 101 a 124 mmHg), respectivamente, apresentaram hipertensão (PAM > 100 mmHg). Com exceção de 1 animal, o qual apresentou hipertensão de M1 a M4 durante o tratamento EP (PAM = 103 mmHg), os demais apresentaram hipertensão somente no período pós-atropina (M2 a M4).

A administração da metadona pela via intravenosa ou peridural elevou significativamente o IRVS em relação ao valor basal de forma similar (elevação média de 67 e 80%, respectivamente). Após a administração da atropina, o IRVS manteve-se transitoriamente maior que o valor basal em M2 no tratamento IV. Nos demais momentos (M3 e M4) no tratamento IV e em todos os momentos pós-atropina no tratamento EP, os valores de IRVS permaneceram próximos ao valor basal. Em nenhum momento os valores de IRVS diferiram entre os tratamentos (tabela 3; figura 2).

Em ambos os tratamentos, a PVC se elevou significativamente após a administração da metadona e retornou a valores próximos ao valor basal após a

administração da atropina. Não houve diferença significativa nos valores de PVC entre os tratamentos (tabela 3; figura 2).

Tabela 3. Valores médios \pm desvios padrão de pressões arteriais sistólica, média e diastólica (PAS, PAM e PAD), pressão venosa central (PVC) e índice de resistência vascular sistêmica (IRVS) registrados antes (basal) e após 20 (M1), 30 (M2), 45 (M3) e 60 (M4) minutos da administração de 0,5 mg/kg de metadona pela via intravenosa (tratamento IV) ou peridural (tratamento EP). Em ambos os tratamentos, atropina foi administrada pela via intravenosa 25 minutos após a administração da metadona

	Tratamento	Momento				
		Basal	M1	M2	M3	M4
PAS (mmHg)	IV	87 \pm 10	85 \pm 17	120 \pm 24*	114 \pm 28*	111 \pm 24*
	EP	93 \pm 11	101 \pm 23	119 \pm 36*	104 \pm 31	100 \pm 30
PAM (mmHg)	IV	57 \pm 6	50 \pm 13	85 \pm 23*	77 \pm 23*	70 \pm 16
	EP	63 \pm 8	67 \pm 22†	87 \pm 31*	72 \pm 26	68 \pm 26
PAD (mmHg)	IV	47 \pm 5	40 \pm 11	71 \pm 23*	62 \pm 20	56 \pm 14
	EP	52 \pm 8	54 \pm 20†	74 \pm 29*	59 \pm 25	55 \pm 24
IRVS (dinas.seg/cm ⁵ /m ²)	IV	1691 \pm 332	2866 \pm 1102*	2446 \pm 819*	2024 \pm 564	1878 \pm 454
	EP	1708 \pm 389	3169 \pm 1444*	2138 \pm 740	1900 \pm 841	1908 \pm 989
PVC (mmHg)	IV	4 \pm 2	7 \pm 2*	5 \pm 2	5 \pm 1	5 \pm 1
	EP	5 \pm 2	7 \pm 3*	5 \pm 2	5 \pm 1	5 \pm 1

*: diferença significativa em relação ao basal (Teste de Dunnett, $P < 0,05$).

†: diferença significativa entre tratamentos (Correção de Bonferroni, $P < 0,05$).

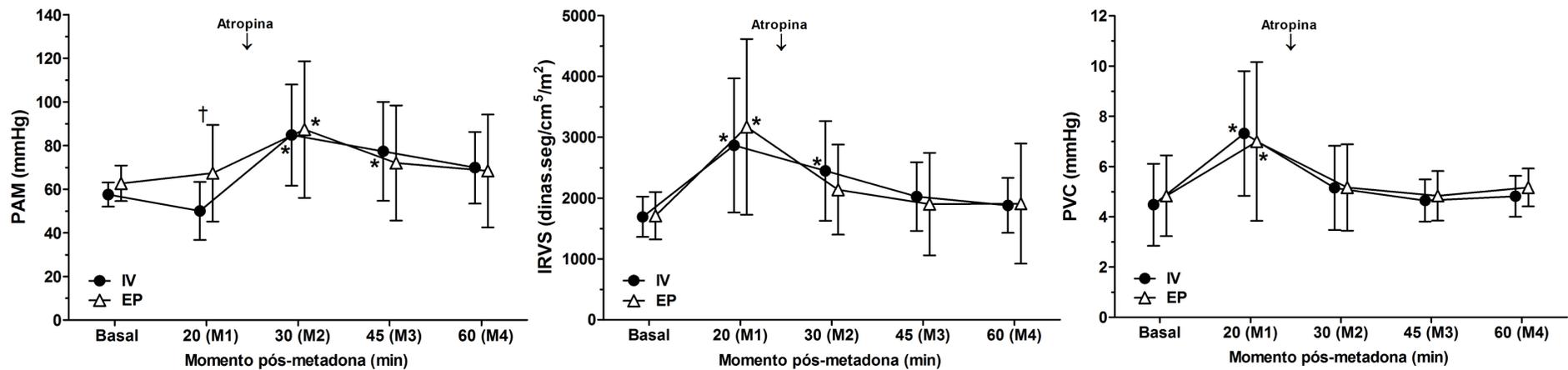


Figura 2. Valores médios \pm desvios padrão de pressão arterial média (PAM), índice de resistência vascular sistêmica (IRVS) e pressão venosa central (PVC) registrados antes (basal) e após 20 (M1), 30 (M2), 45 (M3) e 60 (M4) minutos da administração de 0,5 mg/kg de metadona pela via intravenosa (tratamento IV) ou peridural (tratamento EP). Em ambos os tratamentos, atropina foi administrada pela via intravenosa 25 minutos após a administração da metadona. *: diferença significativa em relação ao basal (Teste de Dunnett, $P < 0,05$). †: diferença significativa entre tratamentos (Correção de Bonferroni, $P < 0,05$).

Nos tratamentos IV e EP, a PAP se apresentou significativamente maior que o valor basal apenas no primeiro momento pós-atropina (M2), permanecendo próxima a ele nos demais momentos (M1, M3 e M4). A PoAP, por sua vez, foi mais elevada que o valor basal nos momentos M1, M2 e M4 no tratamento IV e se manteve próxima ao valor basal em todos os momentos no tratamento EP (M1 a M4). Diferenças entre tratamentos na PAP e PoAP não foram observadas. A metadona e a atropina não exerceram efeitos sobre o IRVP em nenhum dos tratamentos (tabela 4, figura 3).

Em ambos os tratamentos, os valores de concentração de Hb mantiveram-se constantes ao longo do tempo e similares entre si, assim como os valores de CaO_2 (tabela 5, figura 4). Tanto a FiO_2 quanto a PaO_2 registradas no momento basal do tratamento IV foram inferiores aos do tratamento EP e se elevaram após os dois primeiros momentos pós-metadona (M1 e M2); no tratamento EP tais variáveis se mantiveram constantes ao longo do tempo (tabela 5). De forma similar ao IC, nos dois tratamentos, os valores de IDO_2 decaíram significativamente 20 minutos após a administração da metadona (M1) e retornaram a valores próximos ao valor basal após a administração da atropina (tabela 5, figura 4).

Tanto por via intravenosa quanto peridural, a metadona reduziu significativamente os valores de RPP após 20 minutos de sua administração (M1), os quais foram restaurados a valores próximos aos basais com a administração da atropina. Diferença significativa entre tratamentos foi observada apenas em M1 (tabela 5, figura 4).

Tabela 4. Valores médios \pm desvios padrão de pressão média da artéria pulmonar (PAP), pressão de oclusão da artéria pulmonar (PoAP) e índice de resistência vascular pulmonar (IRVP) registrados antes (basal) e após 20 (M1), 30 (M2), 45 (M3) e 60 (M4) minutos da administração de 0,5 mg/kg de metadona pela via intravenosa (tratamento IV) ou peridural (tratamento EP). Em ambos os tratamentos, atropina foi administrada pela via intravenosa 25 minutos após a administração de metadona

	Tratamento	Momento				
		Basal	M1	M2	M3	M4
PAP (mmHg)	IV	13 \pm 1	11 \pm 2	15 \pm 3*	14 \pm 2	14 \pm 2
	EP	13 \pm 2	13 \pm 4	16 \pm 5*	14 \pm 4	14 \pm 3
PoAP (mmHg)	IV	6 \pm 1	8 \pm 2*	8 \pm 2*	7 \pm 2	7 \pm 1*
	EP	7 \pm 2	9 \pm 3	8 \pm 1	7 \pm 1	7 \pm 2
IRVP (dinas.seg/cm ⁵ /m ²)	IV	202 \pm 27	203 \pm 73	187 \pm 29	188 \pm 25	185 \pm 26
	EP	186 \pm 53	220 \pm 85,57	203 \pm 87	201 \pm 79	198 \pm 60

*: diferença significativa em relação ao basal (Teste de Dunnett, $P < 0,05$).

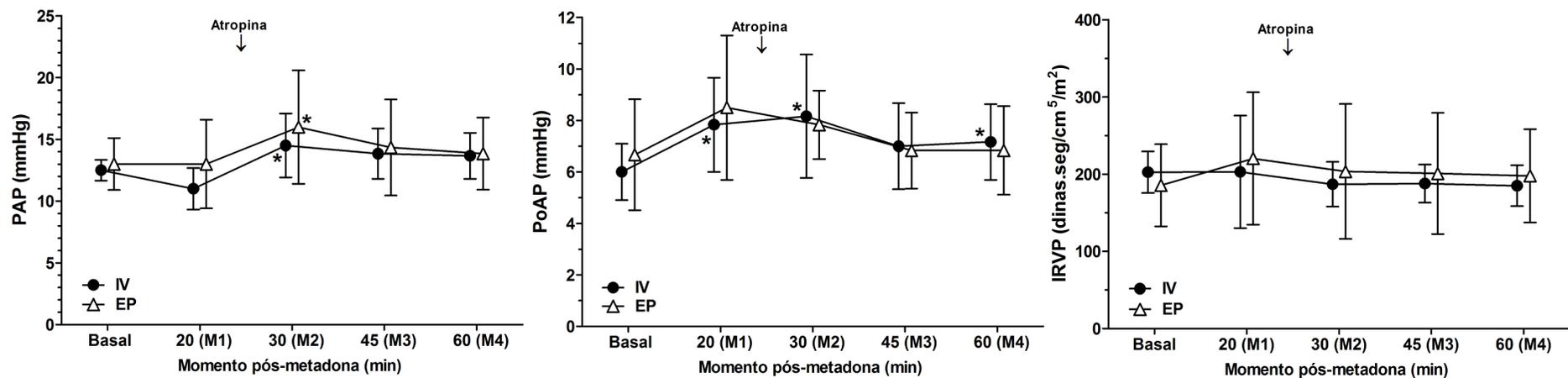


Figura 3. Valores médios \pm desvios padrão de pressão média da artéria pulmonar (PAP), pressão de oclusão da artéria pulmonar (PoAP) e índice de resistência vascular pulmonar (IRVP) registrados antes (Basal) e após 20 (M1), 30 (M2), 45 (M3) e 60 (M4) minutos da administração de 0,5 mg/kg de metadona pela via intravenosa (tratamento IV) ou peridural (tratamento EP). Em ambos os tratamentos, atropina foi administrada pela via IV 25 minutos após a administração de metadona. *: diferença significativa em relação ao basal (Teste de Dunnett, $P < 0,05$).

Tabela 5. Valores médios \pm desvios padrão de concentração plasmática de hemoglobina (Hb), fração inspirada de oxigênio (FiO₂), pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO₂), conteúdo arterial de oxigênio (CaO₂), índice de transporte de oxigênio (IDO₂) e duplo produto (RPP) registrados antes (basal) e após 20 (M1), 30 (M2), 45 (M3) e 60 (M4) minutos da administração de 0,5 mg/kg de metadona pela via intravenosa (tratamento IV) ou peridural (tratamento EP). Em ambos os tratamentos, atropina foi administrada pela via intravenosa 25 minutos após a administração da metadona

	Tratamento	Momento				
		Basal	M1	M2	M3	M4
Hb (g/dL)	IV	9,9 \pm 1,7	10,4 \pm 2,5	10,9 \pm 2,7	10,3 \pm 2,2	10,6 \pm 2,3
	EP	10,6 \pm 1,3	10,6 \pm 2,3	11,5 \pm 3,9	10,8 \pm 3,6	10,5 \pm 3,1
FiO ₂ (%)	IV	96 \pm 1	97 \pm 1*	97 \pm 2*	97 \pm 1	97 \pm 1
	EP	99 \pm 1†	99 \pm 1	99 \pm 1	98 \pm 1	98 \pm 1
PaO ₂ (mmHg)	IV	480 \pm 7	486 \pm 7*	485 \pm 8*	484 \pm 7	484 \pm 7
	EP	493 \pm 6†	494 \pm 7	493 \pm 5	490 \pm 5	490 \pm 3
CaO ₂ (mL/dL)	IV	14,8 \pm 2,2	15,4 \pm 3,3	16,1 \pm 3,6	15,2 \pm 2,9	15,7 \pm 3,1
	EP	15,7 \pm 1,7	15,7 \pm 3,1	16,8 \pm 5,3	16,0 \pm 4,9	15,5 \pm 4,2
IDO ₂ (dL/min/m ²)	IV	3,7 \pm 0,4	1,9 \pm 0,3*	4,2 \pm 0,74	4,4 \pm 0,9	4,3 \pm 0,8
	EP	4,3 \pm 0,7	2,5 \pm 0,4*	5,3 \pm 2,30	4,7 \pm 1,8	4,3 \pm 1,4
RPP (bat/min x mmHg)	IV	9970 \pm 1572	4455 \pm 1867*	12663 \pm 4079	11291 \pm 3654	10371 \pm 3030
	EP	10624 \pm 1683	6653 \pm 1715*†	13804 \pm 5762	10678 \pm 4331	9408 \pm 3399

*: diferença significativa em relação ao basal (Teste de Dunnett, P < 0,05).

†: diferença significativa entre tratamentos (Correção de Bonferroni, P < 0,05).

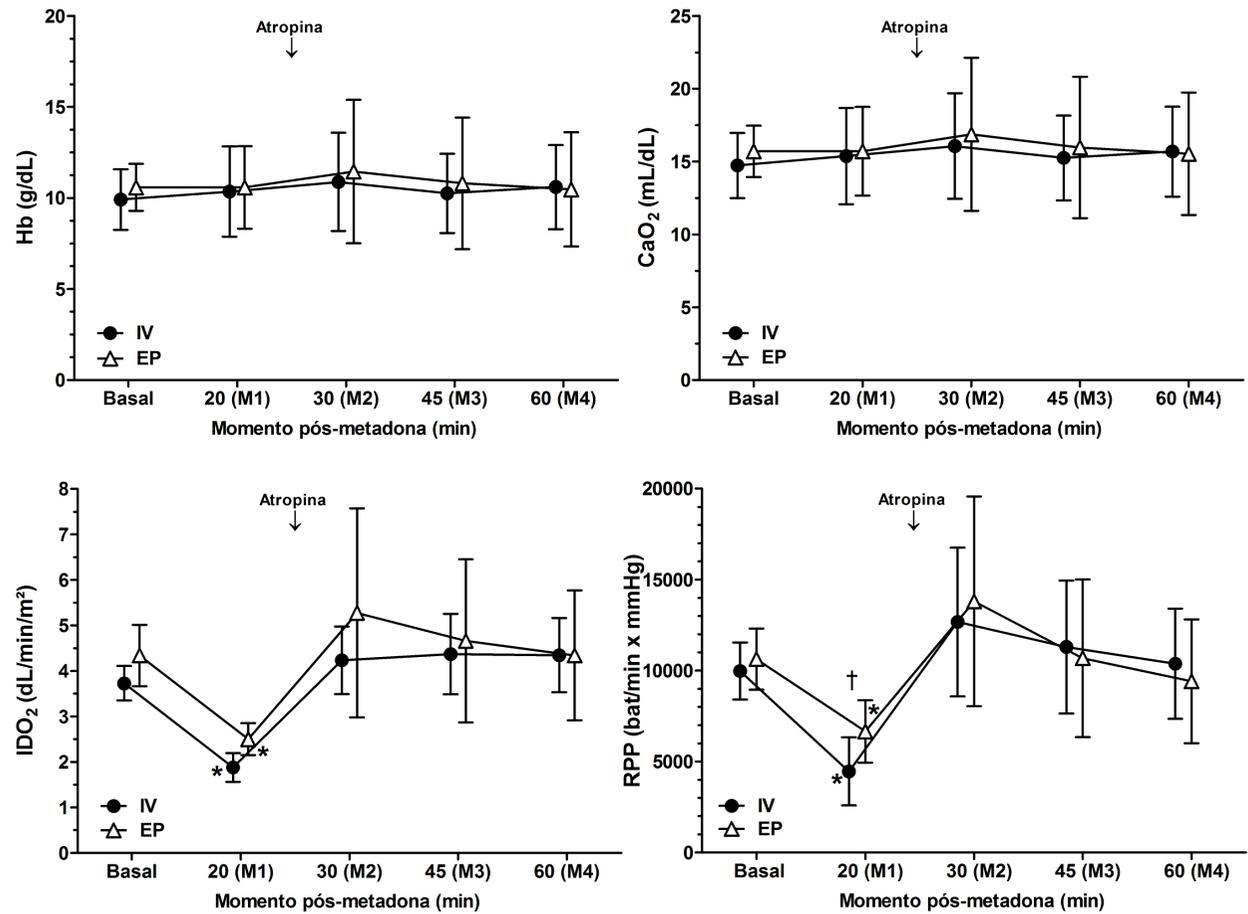


Figura 4. Valores médios \pm desvio padrão da concentração plasmática de hemoglobina (Hb), conteúdo arterial de oxigênio (CaO₂), índice de transporte de oxigênio (IDO₂) e duplo produto (RPP) registrados antes (basal) e após 20 (M1), 30 (M2), 45 (M3) e 60 (M4) minutos da administração de 0,5 mg/kg de metadona pela via intravenosa (tratamento IV) ou peridural (tratamento EP). Em ambos os tratamentos, atropina foi administrada pela via intravenosa 25 minutos após a administração da metadona. *: diferença significativa em relação ao basal (Teste de Dunnett, P < 0,05).

Não foram observadas diferenças entre tratamentos nos valores de f , ETCO_2 , T , Ht e PPT , mas a T no tratamento EP e a PPT em ambos os tratamentos apresentaram reduções estatisticamente significativas em relação ao valor basal de M1 a M2 e de M1 a M4, respectivamente (tabela 6).

Tabela 6. Valores médios \pm desvio padrão da frequência respiratória (f), temperatura do sangue na artéria pulmonar (T), hematócrito (Ht) e concentração de proteínas plasmáticas totais (PPT) registrados antes (basal) e após 20 (M1), 30 (M2), 45 (M3) e 60 (M4) minutos da administração de 0,5 mg/kg de metadona pela via intravenosa (tratamento IV) ou peridural (tratamento EP) em seis cães anestesiados com isoflurano em concentrações equipotentes de isoflurano (1,3 CAM). Em ambos os tratamentos, atropina foi administrada pela via intravenosa 25 minutos após a administração da metadona

	Tratamento	Momento				
		Basal	M1	M2	M3	M4
f (mov/min)	IV	11 \pm 2	10 \pm 2	11 \pm 2	11 \pm 2	11 \pm 2
	EP	10 \pm 2	11 \pm 3	10 \pm 1	11 \pm 2	11 \pm 1
ETCO_2 (mmHg)	IV	35 \pm 2	36 \pm 2	38 \pm 1	37 \pm 2	36 \pm 2
	EP	34 \pm 2	36 \pm 4	38 \pm 4	37 \pm 3	36 \pm 3
T ($^{\circ}\text{C}$)	IV	37,9 \pm 0,5	38,0 \pm 0,4	37,7 \pm 0,4	37,8 \pm 0,2	37,8 \pm 0,3
	EP	38,2 \pm 0,5	37,9 \pm 0,4	37,8 \pm 0,4*	37,8 \pm 0,3*	37,8 \pm 0,3
Ht (%)	IV	31 \pm 7	30 \pm 8	32 \pm 7	31 \pm 7	31 \pm 7
	EP	32 \pm 3	32 \pm 7	35 \pm 11	34 \pm 11	33 \pm 9
PPT (g/dL)	IV	6,3 \pm 1,1	6,0 \pm 1,2*	6,0 \pm 1,2*	5,9 \pm 1,2*	6,0 \pm 1,4*
	EP	6,3 \pm 1,2	6,0 \pm 1,0*	6,0 \pm 1,1*	5,9 \pm 1,1*	5,9 \pm 1,1*

*: diferença significativa em relação ao basal (Teste de Dunnett, $P < 0,05$).

†: diferença significativa entre tratamentos (Correção de Bonferroni, $P < 0,05$)

A duração da anestesia foi similar entre os tratamentos. Os dados de intervalos de tempo entre a interrupção da anestesia e a extubação, a adoção do decúbito esternal e da posição quadrupedal tempos de recuperação de um animal foram excluídos da análise estatística em ambos os tratamentos, devido à ampla discrepância em relação aos seus respectivos valores médios (considerado *outlier* pelo teste de Grubb no tratamento IV; $P < 0,05$). Nas

comparações dos dados remanescentes (n = 5 em cada tratamento) não foram observadas diferenças estatísticas entre os tratamentos (tabela 7).

Tabela 7. Valores médios \pm desvios padrão (entre parênteses os dados de 1 animal em ambos os tratamentos que foram excluídos da análise estatística) da duração da anestesia e dos intervalos de tempo entre a interrupção da anestesia e a extubação, a adoção do decúbito esternal e adoção da posição quadrupedal em cães anestesiados com isoflurano e tratados com metadona administrada pela via intravenosa (tratamento IV) ou peridural (tratamento EP). Em ambos os tratamentos, atropina foi administrada por via IV 25 minutos após a administração da metadona

	Duração da Anestesia (min)	Extubação (min)	Esternal (min)	Quadrupedal (min)
IV	209 \pm 9	15 \pm 4 (118*)	29 \pm 15 (195*)	45 \pm 25 (240*)
EP	254 \pm 49	18 \pm 6 (31)	31 \pm 14 (85)	43 \pm 17 (85)

* valores considerados outliers (Teste de Grubb; $P < 0,05$).

Nos dois tratamentos, todos os animais defecaram durante o período de recuperação anestésica (dentro da primeira hora pós-extubação), sem demonstrar sinais de desconforto. No tratamento IV, um animal (16,7%) apresentou hematoquesia e três animais (50%) vocalizaram após a extubação. No tratamento EP, um animal (16,7%) apresentou salivação intensa e outro (16,7%) vocalizou após a extubação. Ataxia não foi observada em nenhum dos tratamentos.

5. DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo demonstram que 0,5 mg/kg de metadona, tanto por via intravenosa quanto peridural, resulta em alterações cardiovasculares significativas, caracterizadas por redução acentuada da FC, IC e IDO_2 , elevação do IRVS e PVC e estabilidade da PAM. Embora os cães anestesiados com isoflurano e tratados com metadona peridural tenham apresentado valores de FC e PAM mais elevados que quando tratados com metadona intravenosa, em ambos os tratamentos houve decréscimo similar no IC e IDO_2 , refletindo que a oferta de oxigênio aos tecidos periféricos pode estar igualmente prejudicada. Dessa forma, a hipótese de que a via peridural, por alterar a cinética da metadona e reduzir as concentrações plasmáticas do opioide (Campagnol, 2011), poderia resultar em efeitos hemodinâmicos menos intensos foi rejeitada.

Os mecanismos envolvidos nos efeitos cardiovasculares desencadeados pela metadona não estão completamente esclarecidos. Além da atividade vagotônica central tipicamente induzida pelos agonistas μ (Wagner, 2002), o efeito cronotrópico negativo da metadona também parece estar relacionado a uma resposta compensatória ao aumento da RVS (Hellebrekers et al., 1989). No presente estudo, a redução da FC proporcionada por 0,5 mg/kg de metadona pela via intravenosa foi de $55 \pm 11\%$ em relação ao valor basal após 20 minutos de sua administração (M1). Considerando que o pico do efeito cronotrópico negativo da metadona intravenosa, como demonstrado em outros estudos (Maiante et al., 2008; Garofalo et al., 2012), ocorre aos 5 minutos de sua administração, reduções ainda mais intensas devem ser esperadas. Em outro estudo, a administração intravenosa de dose duas vezes maior de metadona em cães anestesiados com o mesmo agente halogenado resultou em efeito cronotrópico negativo aparentemente similar (variação média de 51 a 58% de redução da FC ao longo de 90 minutos pós-metadona) (Garofalo et al., 2012). Contrastando com esses resultados, a intensidade do efeito cronotrópico negativo desencadeado

pelas mesmas doses de metadona intravenosa (0,5 e 1 mg/kg) foram muito menos intensas em cães conscientes (Maiante et al., 2008; Garofalo et al., 2012). Quando os efeitos da metadona foram avaliados em cães sem a influência de outro fármaco, a redução da FC variou de 19 a 28% e 32 a 46% em relação ao valor basal durante 120 minutos após a administração de 0,5 e 1 mg/kg, respectivamente (Maiante et al., 2008). O efeito cronotrópico negativo da metadona em cães conscientes pode ainda ser menos intenso se fenômeno excitatório desencadeado pelo próprio opioide for evidenciado (15 a 33% de redução da FC após 1 mg/kg de metadona) (Garofalo et al., 2012). No estudo de Garofalo et al. (2012), a população canina avaliada apresentou comportamento disfórico após a administração de 1 mg/kg de metadona intravenosa, além de aumento das concentrações plasmáticas de catecolaminas. No estudo de Maiante et al. (2008), as concentrações plasmáticas de catecolaminas não foram mensuradas, mas aparentemente a ativação simpática foi menor ou ausente, pois os animais se apresentaram predominantemente sedados. Garofalo et al. (2012), diante da elevação das concentrações plasmáticas de catecolaminas em seus cães disfóricos após a administração da metadona, sugeriram que o aumento da atividade simpática em decorrência do fenômeno excitatório causado pelo opioide em animais livres de dor tendeu a compensar a depressão cardíaca promovida pela metadona.

Elevação nos níveis plasmáticos de catecolaminas também foi observada após a administração de morfina (Taborsky et al., 1981), butorfanol e fentanil em cães conscientes (Ambrisko et al., 2005) e parece ser mais intensa com o uso de doses elevadas (Taborsky et al., 1981). A similaridade entre o efeito cronotrópico negativo da metadona apresentado no presente estudo (utilizando a dose de 0,5 mg/kg) e no estudo de Garofalo et al. (2012) (utilizando a dose de 1 mg/kg) em cães anestesiados com isoflurano não parece ser explicada pela ativação simpática desencadeada pelo opioide. Isso porque, no estudo de Garofalo et al. (2012), o isoflurano foi capaz de abolir a ativação simpatoadrenal desencadeada por 1 mg/kg de metadona intravenosa, resultando em valores plasmáticos de epinefrina abaixo do limite de detecção

na maioria dos animais. Entretanto, estudos adicionais são necessários para determinar a influência da dose de metadona sobre a liberação de catecolaminas, bem como a intensidade do bloqueio simpático promovido por concentrações diferentes de isoflurano.

No presente estudo, a via de administração foi determinante na intensidade do efeito cronotrópico negativo da metadona, o qual se mostrou menos pronunciado com o emprego do opioide pela via peridural do que pela via intravenosa. Estudos anteriores comparando os efeitos de uma mesma dose de metadona (0,3 ou 0,5 mg/kg) por via intravenosa e peridural, os quais não objetivavam avaliar especificamente os efeitos hemodinâmicos, já haviam antecipado que o efeito cronotrópico negativo desse opioide tinha se mostrado menos pronunciado por via peridural que por via intravenosa durante as primeiras 2 horas de sua administração e que, depois desse período, o efeito se igualava (Leibetseder et al., 2006; Campagnol, 2011; Campagnol et al., 2012).

Dados farmacocinéticos da metadona peridural e intravenosa ajudam a explicar esta influência temporal na FC (Campagnol, 2011). Em cães anestesiados com isoflurano, a administração de 0,5 mg/kg de metadona por via intravenosa, além de resultar em concentração plasmática máxima ($C_{max} = 291,6$ ng/mL) 3,5 vezes maior que dose idêntica administrada por via peridural ($C_{max} = 83,3$ ng/ml) após 10 minutos (T_{max}), manteve as concentrações significativamente superiores durante os primeiros 30 minutos de sua administração (Campagnol, 2011). Como no presente estudo os efeitos causados exclusivamente pela metadona em cães anestesiados com isoflurano foram avaliados durante os primeiros 20 minutos, as diferenças na FC podem estar relacionadas à menor concentração plasmática do opioide após administração peridural.

Embora as diferenças nas concentrações plasmáticas do opioide possam justificar o menor impacto sobre a redução da FC com o emprego de uma mesma dose de metadona por via peridural que intravenosa, a similaridade do efeito cronotrópico negativo da metadona após a administração

intravenosa de 0,5 mg/kg no presente estudo e 1 mg/kg no estudo de Garofalo et al. (2012) sugere a existência de um efeito teto em cães anestesiados. Em um estudo avaliando os efeitos cardiovasculares de doses cumulativas de metadona (0,3; 0,5; 1; 1,5 e 2 mg/kg) pela via intravenosa em cães anestesiados com pentobarbital, a redução da FC proporcionada por 0,5 mg/kg de metadona foi significativamente maior que com 0,3 mg/kg, mas acréscimos em sua intensidade com as doses subsequentes não foram observados (Stanley et al., 1980). Efeito teto também foi relatado com a utilização de remifentanil (outro agonista μ) em cães submetidos à anestesia inalatória (Michelsen et al., 1996; Monteiro et al., 2010).

No presente estudo, a administração da metadona resultou em redução acentuada do IC em ambos os tratamentos ($50 \pm 12\%$ e $40 \pm 13\%$ de redução em relação ao basal no tratamento IV e EP, respectivamente), a qual foi acompanhada por redução proporcional do IDO_2 . As percentagens de redução do IC obtidas após 20 minutos da metadona intravenosa e peridural (M1) foram intermediárias as reportada por Garofalo et al. (2012) com 1 mg/kg de metadona por via intravenosa em cães anestesiados com isoflurano (redução de 55 a 60% no IC ao longo de 90 minutos) e por Maiante et al. (2008) com 0,5 mg/kg de metadona intravenosa em cães conscientes (redução de 17 a 27% no IC ao longo de 60 minutos). Embora diferente em magnitude, a variação do IC no período em que se manteve abaixo do valor basal, tanto no estudo de Garofalo et al. (2012) quanto de Maiante et al. (2008), foi pequena (variação de 5% e 10%, respectivamente). Esses dados sugerem que os tratamentos avaliados no presente estudo também possam manter o IC reduzido por um período similar (60 a 90 minutos).

Tanto por via intravenosa quanto por via peridural, a metadona mostrou não interferir no IS após 20 minutos de sua administração (M1). Sendo assim, a redução do IC observada em ambos os tratamentos é creditada principalmente ao efeito cronotrópico negativo [$\text{IC} = \text{FC} \times \text{IS} \times \text{SC}^{-1}$]. A estabilidade do IS, variável influenciada positivamente pela pré-carga e pela contratilidade do miocárdio e negativamente pela pós-carga, foi garantida pelo aumento concomitante da PVC (reflete aumento da pré-carga) e do IRVS

(reflete aumento da pós-carga). Embora o presente estudo não tenha avaliado a influência da metadona sobre a contratilidade do miocárdio, estudos *in vitro* demonstraram que depressão da contratilidade foi observada somente com concentrações de metadona muito acima das utilizadas clinicamente (Rendig et al., 1980).

A atropina é um agente anticolinérgico que atua inibindo a ação da acetilcolina em receptores muscarínicos, diminuindo o tônus vagal (Oleskovicz e Oliva, 2010). No presente estudo, esse fármaco foi capaz de elevar a FC e, conseqüentemente o IC e o IDO_2 , a valores próximos aos basais em ambos os tratamentos, demonstrando que o aumento do tônus vagal é o principal responsável pelo efeito cronotrópico negativo da metadona. A FC mais elevada no tratamento EP que IV no primeiro momento após a administração da atropina (M2) pode estar relacionada aos valores também mais elevados de FC no momento pré-atropina (M1). Embora a dose de 0,02 mg/kg de atropina por via intravenosa tenha sido eficiente em normalizar a FC de todos os animais em aproximadamente 5 minutos de sua administração, seu efeito não se sustentou nos momentos subsequentes (M3 e M4). Por outro lado, a diminuição do efeito da atropina ao longo do tempo não parece clinicamente relevante, uma vez que, em ambos os tratamentos, os valores de IC se mantiveram próximos aos basais. A manutenção do IC ao longo do tempo foi garantida pelo aumento do IS. Além de elevar a FC, a atropina também foi eficaz em restaurar o ritmo sinusal naqueles que apresentaram alterações eletrocardiográficas após a administração da metadona.

Apesar da redução significativa do IC após 20 minutos da administração da metadona intravenosa e peridural (M1), a PAM se manteve similar ao valor basal em ambos os tratamentos, devido ao aumento da IRVS ($PA = DC \times RVS$). Ainda que as diferenças entre tratamentos nas variáveis que influenciam diretamente a PAM não tenham assumido significância estatística, os valores numericamente menores tanto de IC quanto de IRVS nos cães tratados com metadona intravenosa resultaram em PAM significativamente menor no tratamento IV que EP.

Estudos em cães demonstraram que a metadona desencadeia a liberação de vasopressina, um peptídeo endógeno com ação vasoconstritora, justificando, pelo menos em parte, a elevação da RVS (Hellebrekers et al., 1987; Hellebrekers et al., 1989; Garofalo et al., 2012). Elevação na concentração plasmática de vasopressina foi relatada após a administração de outros opioides, como a morfina em cães e ratos (Rockhold et al., 1982), o remifentanil em cães (Monteiro et al., 2010) e o fentanil no homem (Lehtinen et al., 1984). Em cães conscientes, a metadona por via intravenosa (0,5; 1,0; 1,5 e 2 mg/kg) causou elevação dose-dependente dos níveis de vasopressina, sendo as concentrações do peptídeo significativamente maiores que o basal somente com doses iguais ou superiores a 1 mg/kg (Hellebrekers et al., 1989). Em outro estudo, a dose de 1 mg/kg de metadona resultou em níveis plasmáticos de vasopressina similares em cães conscientes e em cães anestesiados com isoflurano, demonstrando que o agente halogenado não bloqueia sua liberação pela neuro-hipófise (Garofalo et al., 2012). Embora Hellebrekers et al. (1989) não tenham observado elevação significativa nas concentrações plasmáticas de vasopressina com a dose de 0,5 mg/kg de metadona por via intravenosa, o aumento significativo do IRVS imediatamente após a administração da mesma dose de metadona em cães conscientes no estudo de Maiante et al. (2008) e aos 20 minutos no presente estudo (cães anestesiados) não permite descartar a possível liberação desse peptídeo.

Em cães anestesiados com isoflurano, a metadona resultou em elevação mais acentuada do IRVS que uma mesma dose do opioide em cães conscientes (Garofalo et al., 2012), apesar do efeito vasodilatador do agente halogenado (Pagel et al., 1991a,b; Mutoh et al., 1997). De acordo com Garofalo et al. (2012), a justificativa para essa discrepância pode estar relacionada à liberação de epinefrina desencadeada pelo opioide em cães conscientes (Garofalo et al., 2012), que em baixas doses pode promover efeito vasodilatador por atuação preferencial em receptor β_2 -adrenérgico (Curtis et al., 1989). Como já mencionado, a liberação de vasopressina é dose dependente (Hellebrekers et al., 1989) e, ao contrário da liberação de catecolaminas, não é inibida pelo isoflurano (Garofalo et al., 2012). No presente estudo, o IRVS se

elevou em média em 67% no tratamento IV e 80% no tratamento EP, enquanto, em ambos, a PAM se manteve similar ao valor basal. Esses dados são aparentemente similares aos demonstrados por Garofalo et al. (2012), que utilizaram dose duas vezes maior de metadona que a empregada no presente estudo. Dessa forma, um possível efeito dose dependente da metadona na elevação do IRVS e, conseqüentemente, seu impacto sobre a pressão arterial pode ter sido mascarado por concentrações não equipotentes de isoflurano.

De acordo com Credie et al. (2010) e Campagnol et al. (2012), 0,5 mg/kg de metadona por via intravenosa potencializa a CAM do isoflurano em aproximadamente 30-35% e 15% após 2,5 e 5 horas de sua administração, respectivamente. Dose duas vezes superior (1 mg/kg) administrada por via intravenosa resulta em redução mais intensa e prolongada da CAM do isoflurano (48 e 30% de redução após 2,5 e 5 horas, respectivamente) (Credie et al., 2010). Nesses estudos, a manutenção de plano equipotente resultou em valores de PAM e/ou PAS mais elevados 2,5 horas pós-metadona do que antes de sua administração, sugerindo que a simples redução do isoflurano poderia exercer menor efeito vasodilatador ou que o efeito vasoconstritor da metadona poderia prevalecer sobre o efeito vasodilatador do isoflurano (Credie et al., 2010; Campagnol et al., 2012). No presente estudo, o plano anestésico foi ajustado em 1,3 CAM ($ET_{ISO} = 1,8\%$ no basal e 1,3% após a metadona), considerando a CAM do isoflurano igual a 1,4% e o efeito potencializador da metadona intravenosa e peridural igual a 30% (Credie et al., 2010; Campagnol et al., 2012). Garofalo et al. (2012), por sua vez, determinaram a CAM do isoflurano na população estudada ($1,43 \pm 0,13\%$) e a mantiveram constante antes e durante os 90 minutos de avaliação pós-metadona. Apesar do presente estudo não ter mensurado a CAM do isoflurano da população estudada, nem garantido a equipotência da metadona ao longo do tempo com ajustes na concentração de isoflurano (no período que antecede 2,5 horas de sua administração o efeito potencializador da metadona pode ser mais intenso), se considerarmos o grau de potencialização promovido por 1 mg/kg igual a 48%, os dados cardiovasculares de Garofalo et al. (2012) foram registrados em concentrações de isoflurano condizentes com plano profundo de anestesia

($ET_{ISO} = 1,43\%$; condizente com $\sim 2,0$ CAM). Por outro lado, a redução da concentração de isoflurano na tentativa de manter a equipotência no presente estudo após a administração da metadona (basal em relação a M1) não justifica, por si só, a elevação do IRVS (67% e 80% de elevação nos tratamentos IV e EP, respectivamente). Isso porque, estudos avaliando a influência de diferentes concentrações de isoflurano sobre a hemodinâmica de cães, demonstraram que o aumento de 1 CAM para 1,5 CAM resulta em redução da RVS de no máximo 20% (Steffey e Howland, 1977; Pagel et al., 1991b; Mutoh et al., 1997).

Aproximadamente 5 minutos após a administração da atropina (M2), a PAM alcançou valores significativamente maiores que os basais em ambos os tratamentos, ainda que o IRVS tenha se reduzido. Essa elevação na PAM é atribuída à correção do IC após a administração da atropina. Muito embora a liberação de vasopressina e sua influência sobre o IRVS não tenham sido investigadas no presente estudo, a redução do IRVS após a administração da atropina pode estar relacionada à diminuição dos níveis desse peptídeo ao longo do tempo, reduzindo seu efeito vasoconstritor. Como a maioria dos vasos sanguíneos recebe pouca ou nenhuma inervação parassimpática (Adams, 2003), acredita-se que essa redução do IRVS não esteja relacionada especificamente à atropina. A inclusão de tratamentos avaliando os efeitos temporais da metadona peridural e intravenosa, sem a administração da atropina, poderia esclarecer essa questão.

A PVC e a PoAP são variáveis utilizadas como índice de pré-carga nos átrios direito e esquerdo, respectivamente (Lieberman, 1998). Elevação da PVC e da PoAP foram observadas em outros estudos em cães tratados com metadona por via intravenosa, a qual foi relacionada à diminuição da FC e/ou à centralização do volume sanguíneo em resposta à venoconstrição causada pela vasopressina (Maiante et al., 2008; Garofalo et al., 2012). No presente estudo, a PVC elevou-se significativamente após 20 minutos da administração da metadona intravenosa e peridural e retornou a valores próximos aos basais após a administração da atropina em ambos os tratamentos. Embora a influência da centralização do volume sanguíneo na elevação da PVC não

possa ser descartada, o fato da PVC diminuir imediatamente após a administração da atropina reforça a importância relativa da FC e do DC nas mudanças da PVC nos tratamentos avaliados. Diferentemente da PVC, a PoAP elevou-se significativamente somente após a administração da metadona por via intravenosa (M1) e a normalização da FC e do IC pela atropina não foi acompanhada por redução nessa variável em nenhum dos tratamentos. A justificativa para o comportamento da PoAP pode estar relacionada a contribuição da vasoconstrição desencadeada pela metadona nas suas alterações. No estudo de Garofalo et al. (2012), a administração de relcovaptan (antagonista de receptor da vasopressina) previamente à metadona intravenosa impediu a elevação da PoAP, enquanto apenas reduziu o seu impacto sobre a elevação da PVC.

A pressão média da artéria pulmonar (PAP) é influenciada pelo DC, RVP e pressão do átrio esquerdo (PoAP). Dessa forma, a manutenção da PAP após a administração da metadona intravenosa ou peridural parece ter sido garantida por mudanças compensatórias no IC (redução) e na PoAP (elevação), uma vez que o IRVP pouco se alterou. Com a correção do IC após a administração da atropina e a manutenção dos valores de PoAP, a PAP se elevou transitoriamente em ambos os tratamentos.

O duplo produto (RPP) vem sendo utilizado como índice indireto do trabalho cardíaco e valores elevados sugerem aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio (Lemke et al., 1993; Pypendop e Verstegen 2001). Em humanos em repouso, o valor médio de RPP é de aproximadamente 6000 bat/min x mmHg (Camara et al., 2010). Valores mais elevados de RPP foram observados em cães hígidos conscientes (entre, aproximadamente 17000 a 21000 bat/min x mmHg) que em anestesiados com isoflurano (aproximadamente 10000 bat/min x mmHg) (Lemke et al., 1993; Pypendop e Verstegen 2001) e são condizentes com os valores registrados no momento basal no presente estudo. Após a administração da metadona (M1), em ambos os tratamentos, houve diminuição significativa do RPP. Em decorrência do efeito cronotrópico negativo mais intenso da metadona por via intravenosa que por via peridural, os valores de RPP também permanecem menores, sugerindo

que a metadona intravenosa resulta em menor trabalho cardíaco que a metadona peridural. A partir do momento em que a FC foi normalizada através da administração da atropina, o RPP alcançou valores próximos aos basais em ambos os tratamentos e similares entre si. A taxa de extração de oxigênio (TEO_2) é a relação existente entre a oferta (DO_2) e a demanda de oxigênio (VO_2) pelo organismo. Apesar da TEO_2 não ter sido calculada no presente estudo, as mudanças paralelas na oferta (IDO_2) e na demanda de oxigênio pelo miocárdio (estimada pelo RPP) durante todo o protocolo experimental sugerem que a TEO_2 possa não ter sido alterada.

Além da avaliação dos efeitos cardiovasculares exclusivos da metadona intravenosa e peridural por um período limitado (20 minutos) e a não garantia da equipotência do plano anestésico, outra limitação do presente estudo é que, para o cálculo do IDO_2 , a PaO_2 foi estimada, considerando-a equivalente a 5 vezes o valor de FiO_2 em um animal com função pulmonar normal (Robinson, 2009). As variações observadas na FiO_2 (94 a 100%) no presente estudo podem estar relacionadas a um tempo insuficiente para calibração do monitor multiparamétrico, visto que as menores concentrações foram observadas principalmente no momento basal (início da etapa experimental). Embora difusão anormal, desequilíbrios ventilação/perfusão (V/Q) e presença de shunts direita-esquerda possam prejudicar a transferência do oxigênio do alvéolo para o sangue arterial (hematose pulmonar), interferindo na relação entre a FiO_2 e a PaO_2 (Robinson, 2009), a contribuição da PaO_2 no cálculo do CaO_2 e, conseqüentemente no DO_2 , é de no máximo 15%. Apesar da diferença na FiO_2 e na PaO_2 entre os tratamentos, acredita-se que, com as condições padronizadas do presente estudo, a contribuição da PaO_2 no IDO_2 tenha sido menor que 15% e não tenha interferido na comparação entre tratamentos.

6. CONCLUSÃO

Com base nos resultados deste estudo conclui-se que a administração de 0,5 mg/kg de metadona pela via peridural não apresenta vantagens sob o ponto de vista hemodinâmico quando comparada à mesma dose por via intravenosa, pois a magnitude de redução do IC e IDO_2 foi similar entre os tratamentos. Por outro lado, a reversão do efeito cronotrópico negativo da metadona intravenosa ou peridural com a administração da atropina, normaliza o IC e o IDO_2 e eleva transitoriamente a PAM. Episódios hipertensivos após a elevação da FC a valores próximos aos basais, quando evidenciados, se mostraram leves e/ou transitórios em ambos os tratamentos.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS¹

- Adams, H.R., 2003. Farmacologia colinérgica: drogas autônomas. In: Farmacologia e Terapêutica em Veterinária. 8ªed. Ed. Guanabara Kooga, Rio de Janeiro, pp.98-113.
- Alibhai, H.I., Clark, K.W., Lee, Y.H., Thompson, J., 1996. Cardiopulmonary effects of combinations of medetomidine hydrochloride and atropine sulphate in dogs. *Veterinary Research* 138, 11-13.
- Altier, N., Dion, D., Boulanger, A., Choinère, M., 2001. Successful use of methadone in the treatment of chronic neuropathic pain arising from burn injuries: a case-study. *Burns* 27, 771–775.
- Ambrisko, T.D., Hikasa, Y., Sato, K., 2005. Influence of medetomidine on stress-related neurohormonal and metabolic effects caused by butorphanol, fentanyl, and ketamine administration in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 66, 406-412.
- Andersen, H.B., Christensen, B., Findlay, J.W., Jansen, J.A., 1986. Pharmacokinetics of intravenous, intrathecal and epidural morphine and fentanyl in the goat. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 30, 393-399.
- Bernard, J., Wouters, P.F., Doursout, M., Florence, B., Chelly, J. E., Merin, R. G., 1990. Effects of sevoflurane and isoflurane on cardiac and coronary dynamics in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* 72, 659-662.
- Bernards, C.M., Shen, D.D., Sterling, E.S., Adkins, J.E., Risler, L., Phillips, B., Ummenhofer, W., 2003. Epidural, Cerebrospinal fluid, and plasma pharmacokinetics of epidural opioids (part 1). *Anesthesiology*. 99, 455-465.
- Bernards, C.M., 2004. Recent insights into the pharmacokinetics of spinal opioids and the relevance to opioid selection. *Current Opinion in Anaesthesiology* 17, 441-447.

¹ Normas do periódico The Veterinary Journal. Disponível em: <<http://www.elsevier.com/journals/the-veterinary-journal/1090-0233/guide-for-authors>>.

- Bowdle, T.A., Even, A., Shen, D.D., Swardstrom, M., 2004. Methadone for the induction of anesthesia: plasma histamine concentration, arterial blood pressure, and heart rate. *Anesthesia and Analgesia* 98, 1692-1697.
- Callahan, R.J., Au, J.D., Paul, M., Liu, C., Yost, C.S., 2004. Functional inhibition by methadone of N-methyl-D-aspartate receptors expressed in *Xenopus oocytes*: stereospecific and subunit effects. *Anesthesia and Analgesia* 98, 653-659.
- Camara, F.M., Santos, J.A.B., Velardi, M., 2010. Valores de referência do duplo produto na ergometria e exercício físico: uma revisão da literatura. *Efdeportes Revista Digital* 141, 1-1.
- Campagnol, D. 2011. Farmacologia clínica da metadona peridural e intravenosa em cães. Tese, Doutorado em Medicina Veterinária, Anestesiologia, Universidade Estadual Paulista.
- Campagnol, D., Teixeira Neto, F.J., Peccinini, R.G., Oliverira, F.A., Alvaides, R.K., Medeiros, L.Q., 2012. Comparison of the effects of peridural or intravenous methadone on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *The Veterinary Journal* 192, 311-315.
- Credie, R.G., Teixeira Neto, F.J., Ferreira, T.H., Aguiar, A.J., Restitutti, F.C., Corrente, J.E., 2010. Effects of methadone on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 37, 240-249.
- Curtis, M.B., Bednarski, R.M., Majors, L., 1989. Cardiovascular effects of vasopressors in isoflurane-anesthetized dogs before and after hemorrhage. *American Journal of Veterinary Research* 50, 1866-1871.
- Ebert, B., Andersen, S., Krogsgaard-Larsen, P. Ketomidone, methadone and pethidine are non-competitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists in the rat cortex and spinal cord. *Neuroscience Letters* 187, 165-168.
- Engelhardt, M.C., 1997. Regulação da Osmolaridade do Líquido Extracelular e da Concentração de Sódio. In Guyton & Hall, *Tratado de Fisiologia Médica*. Ed Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro, pp.323-338.
- Fantoni, D.T., Mastrocinque, S., 2010. Fisiopatologia e Controle da Dor. In: *Anestesia em Cães e Gatos*. 2ª edição. Ed Roca, São Paulo, pp.323-336.

Fantoni, D.T., Cortopassi, S.R.G., 2010. Protocolos Anestésicos. In: Anestesia em Cães e Gatos. 2ª edição. Ed Roca, São Paulo, pp.333-336.

Garofalo, N.A., Teixeira Neto, F.J., Pereira, C.D.N., Pignaton, W., Vicente, F., Alvaides, R.K., 2012. Cardiorespiratory and neuroendocrine changes induced by methadone in conscious and in isoflurane anaesthetized dogs. *The Veterinary Journal* 194, 398-404.

Gourlay G.K., Wilson P.R., Glynn C.J., 1982. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of methadone during the perioperative period. *Anesthesiology* 57, 458-467.

Gourlay, G.K., Willis, R.J., Lambert, J., 1986. A double-blind comparison of the efficacy of methadone and morphine in postoperative pain control. *Anesthesiology* 64, 322-327.

Gray, P., 2001. Use of anticholinergics in veterinary anaesthesia. *Australian Veterinary Journal* 1, 22-23.

Hellebrekers, L.J., Mol, J.A., Van den Brom, W.E., Greidanus, T.B.V.W., 1987. Effect of methadone on plasma arginine vasopressin level and urine production in conscious dogs. *European Journal of Pharmacology* 136 279-286.

Hellebrekers, L.J., Van den Brom, W.E., Mol, J.A., 1989. Plasma arginine vasopressin response to intravenous methadone and naloxone in conscious dogs. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 248, 329-333.

Ilkiw, J.E., Pascoe, P.J., Haskins, S.C., Patz, J.D., Jaffe, R., 1993. The cardiovascular sparing effect of fentanyl and atropine, administered to enflurane anesthetized dogs. *Canadian Journal Veterinary Research* 57, 248-253.

Ilkiw, J.E., 1999. Balanced anesthetic techniques in dogs and cats. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 14, 27-37.

Ingvast-Larsson C., Holgersson A., Bondesson U., Lagerstedt A.S., Olsson K., 2010. Clinical pharmacology of methadone in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 37, 48-56.

Jacobson, L., Cabal, C., Brody, M.C., Ward, R.J., Ireton, R.C., 1989. Intrathecal methadone and morphine for postoperative analgesia: a comparison of the efficacy, duration, and side effects. *Anesthesiology* 70, 742-746.

- Kaufman, J.J., Koski, W.S., Benson, D.W., Semo, N.M., 1975. Narcotic and narcotic antagonist pKa's and partition coefficients and their significance in clinical practice. *Drug and Alcohol Dependence* 1, 103-114.
- Klide, A.M., Calderwood, H.W., Soma, L.R., 1975. Cardiopulmonary effects of xylazine in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 36, 931-935.
- Ko, J.C.H., Fox, S.M., Mandsager, R.E., 2001. Effects of preemptive atropine administration on incidence of medetomidine-induced bradycardia in dogs. *Journal of American Veterinary Medical Association* 218, 52-58.
- Kukanich, B., Borum, S.L., 2008. The disposition and behavioral effects of methadone in Greyhounds. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 35, 242-248.
- Lake, C.L., 2004. Anatomia e Fisiologia Cardiovascular. In: *Anestesia Clínica*. 2ª edição. Ed. Manole, Barueri, pp. 853-881.
- Lamont L.A., Mathews, K.A., 2007. Opioids, Nonsteroidal Anti-inflammatories, and Analgesics Adjuvants. In: *Lumb & Jones Veterinary Anesthesia and Analgesia*. Blackwell Publishing Professional, Ames, pp. 241-272.
- Lieberman, K., 1998. Beyond the basics: monitoring with a pulmonary artery (Swan-ganz) catheter. *Journal of Emergency Nursing* 24, 218-222.
- Leibetseder, E.N., Mosing, M., Jones, R., 2006. A comparison of extradural and intravenous methadone on intraoperative isoflurane and postoperative analgesia requirement in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 33, 128-136.
- Lehtinen, A., Fyhrquist, F., Kivalo, I., 1984. The effect of fentanyl on arginine vasopressin and cortisol secretion during anesthesia. *Anesthesia and Analgesia* 63, 25-30.
- Leighton, K.M., Lim, S.L., Wilson, N., 1982. Arginine vasopressine response to anaesthesia produced by halothane, enflurane and isoflurane. *Canadian Anaesthesia Society Journal* 29, 563-566.
- Lemke, K.A., Tranquilli, J.C., Benson, G.J., Olson, W.A., 1993. Hemodynamic effects of atropine and glycopyrrolate in isoflurane-xylazine-anesthetized dogs. *Veterinary Surgery* 22, 163-169.
- Maiante, A.A., Teixeira Neto, F.J., Beier, S.L., Corrente, J.E., Pedroso, C.E., 2009. Comparison of the cardio-respiratory effects of methadone and morphine

in conscious dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 32, 317-328.

Marsico Filho, F., Segura, I. A.G., Tendillo, F.J., Nascimento, P.R.L., Vasconcellos, C.H.C., 1995. Efeitos cardiovasculares e respiratórios em cães anestesiados com diferentes concentrações de isoflurano. *Revista Brasileira de Ciências Veterinárias* 2, 35-38.

Merin, R.G., Bernard, J., Doursout, M., Cohen, M., Chelly, J.E., 1991. Comparison of the effects of isoflurane and desflurane on cardiovascular dynamics and regional blood flow in the chronically instrumented dog. *Anesthesiology* 74, 568-574.

Michelsen, L.G., Salmenpera, M., Hug Jr, C.C., Szlam, F., VanderMeer, D., 1996. Anesthetic potency of remifentanil in dogs. *Anesthesiology* 84, 865-872.

Mizoguchi H., Watanabe, C., Yonezawa, A., Sakurada, S., 2009. New therapy for neuropathic pain. *International Review of Neurobiology* 85, 249-260.

Monteiro, E. R., Dossi, R.J.O., Antunes, A.P., Campagnol, D., Bettini, C.M., Choma, J.C., 2008. Efeitos da metadona ou do neostigmine, associados à lidocaína administrados pela via epidural em cães. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia* 60, 1439-1446.

Monteiro, E.R., Rodrigues Junior, A., Assis, H.M., Campagnol, D., Quitzan, J.G., 2009. Comparative study on the sedative effects of morphine, methadone, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine, in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 36, 25-33.

Monteiro, E.R., Teixeira Neto, F.J., Campagnol, D., Garofalo, N. A., Alvaides, R.K., 2010. Hemodynamic effects in dogs anesthetized with isoflurane and remifentanil-isoflurane. *American Journal of Veterinary Research* 71, 1133-1141.

Morgan, G.E., Mikhail, M.S., 1996. Inhalational Anesthetics. In: *Clinical Anesthesiology*. Appleton & Lange, Stanford, pp. 109-127.

Muir, W.W., 2002. Physiology and Pathophysiology of Pain. In: *Handbook of Veterinary Pain Management*. Mosby, St. Louis, pp.13-45.

Mutoh, T., Nishimura, R., Kim, H., Matsunaga, S., Sasaki, N., 1997. Cardiopulmonary effects of sevoflurane, compared with halothane, enflurane,

and isoflurane, in dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 58, p. 885-890.

Oleskovicz, N., Oliva, V.N.L.S., 2010. Reanimação Cardiopulmonar. In: *Anestesia em Cães e Gatos*. Ed Roca, São Paulo, pp. 578-590.

Oliva, V.N.L.S., Fantoni, D.T., 2010. Anestesia Inalatória. In: *Anestesia em Cães e Gatos*. Ed Roca, São Paulo, pp. 246-258.

Pagel, P.S., Kampine, J.P., Schmeling, W.T., Warltier, D.C., 1991. Comparison of the systemic and coronary hemodynamic actions of desflurane, isoflurane, halothane and enflurane in the chronically instrumented dog. *Anesthesiology* 74, 539-551. a

Pagel, P.S., Kampine, J.P., Schemeling, W.T., Warltier, D.C., 1991. Influence of volatile anesthetics on myocardial contractility in vivo: desflurane versus isoflurane. *Anesthesiology* 74, 900-907. b

Peckham, E.M., Traynor, J.R., 2006. Comparison of the antinociceptive response to morphine and morphine-like compounds in male and female Sprague-dawley rats. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 316, 1195-1201.

Pinho, P.L.V., 1997. Controle Local do Fluxo Sanguíneo pelos Tecidos e sua Regulação Humoral. In: *Guyton & Hall, Tratado de Fisiologia Médica*. Ed Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro, pp.323-338.

Plummer, J.L., Cmielewski, P.L., Reynolds, G.D., Gourlay, G.K., Cherry, D.A., 1990. Influence of polarity on dose-response relationships of intrathecal opioids in rats. *Pain* 40, 339-347.

Pypendop, B.H., Verstegen, J.P., 2001. Cardiovascular effects of romifidine in dogs. *American Journal Veterinary Research* 62, 490-495.

Rendig, V. S., Amsterdam, E. A., Henderson, G. L., Mason, D. T., 1980. Comparative cardiac contractile actions of six narcotic analgesics: morphine, meperidine, pentazocine, fentanyl, methadone and l-alfa-acetylmethadol (LAAM). *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 215, 259-265.

Robinson, N. E., 2009. The Respiratory System. In: *Equine Anesthesia: Monitoring and Emergency Therapy*. Ed Saunders Elsevier, St Louis, 2ed, pp. 11-36.

Rockhold, R.W., Crofton, J.T., Wang, B.C., Share, L., 1982. Effect of intracarotid administration of morphine and naloxone on plasma vasopressin levels and blood pressure in dog. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 224, 286-390.

Sams, L., Braun, C., Allman, D., Hofmeister, E., 2008. A comparison of the effects of propofol and etomidate on the induction of anesthesia and on cardiopulmonary parameters in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 35, 488-494.

Sinclair, M.D., McDonell, W.N., O'Grady, M.R., Pettifer, G., 2002. The cardiopulmonary effects of romifidine in dogs with and without prior or concurrent administration of glycopyrrolate. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 29, 1-13.

Sinclair, M.D., O'Grady, M.R., Kerr, C.L., McDonell, W.N., 2003. The echocardiographic effects of romifidine in dogs with and without prior or concurrent administration of glycopyrrolate. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 30, 211-219.

Stanley, T.H., Liu, W.S., Webster, L.R., Johansen, R.K., 1980. Haemodynamic effects of intravenous methadone anaesthesia in dogs. *Canadian Anaesthetists' Society* 27, 53-57

Steffey, E.P., Howland, D., 1977. Potency of enflurane in dogs: comparison with halothane and isoflurane. *American Journal Veterinary Research* 39, 573-577.

Steffey, E.P., Mama, K.R., 2007. Inhalation Anesthetics. In: Lumb & Jones *Veterinary Anesthesia and Analgesia*. Blackwell Publishing Professional, Ames, pp. 355-394.

Taborsky Jr, G.J., Halter, J.B., Porte Jr, D., 1982. Morphine: dual effects on plasma catecholamines. *Endocrinology* 109, 319-321.

Valverde, A., Dyson, D.H., McDonell, W.N., 1989. Epidural morphine reduces halothane MAC in the dog. *Canadian Journal Anaesthesia* 36, 629-632.

Valverde, A., 2008. Epidural analgesia and anesthesia in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 38, 1205-1230.

Valverde, A., Gianotti, G., Rioja-Garcia, E., Hathway, A., 2012. Effects of high-volume, rapid-fluid therapy on cardiovascular function and hematological values

during isoflurano-induced hypotension in healthy dogs. Canadian Journal of Veterinary Research 76, 99-108.

Vaupel, D.B., Jasinski, D.R., 1997. L-alfa-acetylmethadol, l-alfa-acetyl-N-normethadol and l-alfa-acetyl-N,N-dinormethadol: comparisons with morphine and methadone in suppression of the opioid withdrawal syndrome in the dog. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 283, 833-842.

Wagner A.E., 2002. Opioids. In: Gaynor J.S., Muir, W.W. (Eds.), Handbook of Veterinary Pain Management. Mosby, St Louis, Missouri, pp.164-183.

APÊNDICE

Apêndice I. Valores individuais de frequência cardíaca (FC; bat/min) observados antes (Basal) e após 20 (M1), 30 (M2), 45 (M3) e 60 (M4) minutos da administração de 0,5 mg/kg de metadona pela via intravenosa (tratamento IV) ou peridural (tratamento EP). Em ambos os tratamentos, sulfato de atropina foi administrado por via IV 25 minutos após a administração da metadona

		FC				
		Basal	M1	M2	M3	M4
IV	Animal 1	115	74	96	97	93
	Animal 2	96	42	82	87	83
	Animal 3	105	46	124	109	104
	Animal 4	114	56	98	86	84
	Animal 5	127	48	104	101	95
	Animal 6	131	41	119	104	97
EP	Animal 1	121	77	107	105	95
	Animal 2	101	60	87	82	79
	Animal 3	108	65	132	120	105
	Animal 4	112	68	108	105	100
	Animal 5	120	67	111	97	87
	Animal 6	126	59	132	94	92

Apêndice II. Valores individuais de débito cardíaco (DC; L/min) observados antes (Basal) e após 20 (M1), 30 (M2), 45 (M3) e 60 (M4) minutos da administração de 0,5 mg/kg de metadona pela via intravenosa (tratamento IV) ou peridural (tratamento EP). Em ambos os tratamentos, sulfato de atropina foi administrado por via IV 25 minutos após a administração da metadona

		DC				
		Basal	M1	M2	M3	M4
IV	Animal 1	1,16	0,75	1,18	1,19	1,21
	Animal 2	1,51	0,70	1,66	1,69	1,52
	Animal 3	1,45	0,61	1,68	2,09	2,01
	Animal 4	2,38	1,46	2,44	2,32	2,34
	Animal 5	1,49	0,49	1,43	1,68	1,53
	Animal 6	1,27	0,65	1,32	1,46	1,48
EP	Animal 1	1,58	0,74	1,32	1,34	1,25
	Animal 2	1,39	0,95	1,61	1,61	1,52
	Animal 3	1,49	0,91	2,45	2,24	2,08
	Animal 4	2,41	1,90	2,50	2,48	2,56
	Animal 5	1,40	0,75	1,52	1,26	1,14
	Animal 6	1,73	0,84	1,79	1,66	1,71

Apêndice III. Valores individuais de índice cardíaco (IC; L/min/m²) observados antes (Basal) e após 20 (M1), 30 (M2), 45 (M3) e 60 (M4) minutos da administração de 0,5 mg/kg de metadona pela via intravenosa (tratamento IV) ou peridural (tratamento EP). Em ambos os tratamentos, sulfato de atropina foi administrado por via IV 25 minutos após a administração da metadona

		IC				
		Basal	M1	M2	M3	M4
IV	Animal 1	2,37	1,53	2,41	2,43	2,47
	Animal 2	2,38	1,11	2,62	2,67	2,40
	Animal 3	2,23	0,94	2,59	3,22	3,10
	Animal 4	3,39	2,08	3,48	3,31	3,34
	Animal 5	2,72	0,90	2,61	3,07	2,80
	Animal 6	2,32	1,19	2,41	2,67	2,71
EP	Animal 1	3,16	1,48	2,64	2,68	2,50
	Animal 2	2,11	1,45	2,45	2,45	2,31
	Animal 3	2,26	1,38	3,71	3,39	3,15
	Animal 4	3,47	2,74	3,60	3,58	3,69
	Animal 5	2,60	1,39	2,82	2,34	2,12
	Animal 6	3,15	1,53	3,26	3,02	3,11

Apêndice IV. Valores individuais de pressão arterial sistólica (PAS; mmHg) observados antes (Basal) e após 20 (M1), 30 (M2), 45 (M3) e 60 (M4) minutos da administração de 0,5 mg/kg de metadona pela via intravenosa (tratamento IV) ou peridural (tratamento EP). Em ambos os tratamentos, sulfato de atropina foi administrado por via IV 25 minutos após a administração da metadona

		PAS				
		Basal	M1	M2	M3	M4
IV	Animal 1	97	109	121	112	108
	Animal 2	82	66	99	106	101
	Animal 3	98	93	148	159	147
	Animal 4	72	67	84	74	78
	Animal 5	92	92	141	124	127
	Animal 6	81	84	126	110	102
EP	Animal 1	108	98	117	95	100
	Animal 2	80	73	77	76	76
	Animal 3	102	138	170	154	146
	Animal 4	88	83	80	81	72
	Animal 5	96	116	142	128	126
	Animal 6	81	95	127	90	81

Apêndice V. Valores individuais da pressão arterial diastólica (PAD; mmHg) observados antes (Basal) e após 20 (M1), 30 (M2), 45 (M3) e 60 (M4) minutos da administração de 0,5 mg/kg de metadona pela via intravenosa (tratamento IV) ou peridural (tratamento EP). Em ambos os tratamentos, sulfato de atropina foi administrado por via IV 25 minutos após a administração da metadona

		PAD				
		Basal	M1	M2	M3	M4
IV	Animal 1	54	56	66	58	56
	Animal 2	46	27	48	55	45
	Animal 3	48	40	81	87	75
	Animal 4	38	28	45	33	36
	Animal 5	50	48	104	83	67
	Animal 6	47	39	83	58	56
EP	Animal 1	62	48	66	50	49
	Animal 2	46	36	41	41	39
	Animal 3	57	87	105	92	83
	Animal 4	48	39	41	40	34
	Animal 5	58	72	100	89	88
	Animal 6	41	44	91	43	38

Apêndice VI. Valores individuais da pressão arterial média (PAM; mmHg) observados antes (Basal) e após 20 (M1), 30 (M2), 45 (M3) e 60 (M4) minutos da administração de 0,5 mg/kg de metadona pela via intravenosa (tratamento IV) ou peridural (tratamento EP). Em ambos os tratamentos, sulfato de atropina foi administrado por via IV 25 minutos após a administração da metadona

		PAM				
		Basal	M1	M2	M3	M4
IV	Animal 1	65	70	81	73	70
	Animal 2	54	34	62	68	58
	Animal 3	58	50	98	108	93
	Animal 4	49	37	55	44	47
	Animal 5	61	58	116	97	82
	Animal 6	57	50	96	73	68
EP	Animal 1	74	61	80	63	61
	Animal 2	55	49	51	50	51
	Animal 3	68	103	124	108	101
	Animal 4	58	50	52	51	45
	Animal 5	67	86	113	103	101
	Animal 6	54	55	104	57	51

Apêndice VII. Valores individuais da pressão venosa central (PVC; mmHg), observados antes (Basal) e após 20 (M1), 30 (M2), 45 (M3) e 60 (M4) minutos da administração de 0,5 mg/kg de metadona pela via intravenosa (tratamento IV) ou peridural (tratamento EP). Em ambos os tratamentos, sulfato de atropina foi administrado por via IV 25 minutos após a administração da metadona

		PVC				
		Basal	M1	M2	M3	M4
IV	Animal 1	4	5	4	4	4
	Animal 2	4	8	5	4	4
	Animal 3	5	8	7	6	6
	Animal 4	2	4	3	4	4
	Animal 5	7	11	7	5	5
	Animal 6	4	7	4	4	5
EP	Animal 1	6	7	5	5	6
	Animal 2	6	6	6	5	5
	Animal 3	5	13	7	6	6
	Animal 4	6	5	5	5	5
	Animal 5	4	7	6	5	5
	Animal 6	2	4	2	3	4

Apêndice VIII. Valores individuais da pressão média da artéria pulmonar (PAP; mmHg) observados antes (Basal) e após 20 (M1), 30 (M2), 45 (M3) e 60 (M4) minutos da administração de 0,5 mg/kg de metadona pela via intravenosa (tratamento IV) ou peridural (tratamento EP). Em ambos os tratamentos, sulfato de atropina foi administrado por via IV 25 minutos após a administração da metadona

		PAP				
		Basal	M1	M2	M3	M4
IV	Animal 1	12	10	11	11	12
	Animal 2	11	10	13	13	12
	Animal 3	13	13	17	17	17
	Animal 4	13	11	14	14	14
	Animal 5	13	13	18	15	14
	Animal 6	13	9	14	13	13
EP	Animal 1	15	12	14	14	14
	Animal 2	11	10	11	10	11
	Animal 3	13	19	24	21	18
	Animal 4	16	14	16	15	15
	Animal 5	12	14	18	15	15
	Animal 6	11	9	13	11	10

Apêndice IX. Valores individuais da pressão de oclusão da artéria pulmonar (PoAP; mmHg) observados antes (Basal) e após 20 (M1), 30 (M2), 45 (M3) e 60 (M4) minutos da administração de 0,5 mg/kg de metadona pela via intravenosa (tratamento IV) ou peridural (tratamento EP). Em ambos os tratamentos, sulfato de atropina foi administrado por via IV 25 minutos após a administração da metadona

		POAP				
		Basal	M1	M2	M3	M4
IV	Animal 1	6	7	7	6	7
	Animal 2	6	7	7	6	6
	Animal 3	7	9	11	9	9
	Animal 4	4	6	5	5	6
	Animal 5	7	11	11	9	9
	Animal 6	6	7	8	7	6
EP	Animal 1	10	10	9	8	8
	Animal 2	6	7	7	6	7
	Animal 3	5	13	7	6	6
	Animal 4	8	7	7	7	7
	Animal 5	7	9	10	9	9
	Animal 6	4	5	7	5	4

Apêndice X. Valores individuais de volume sistólico (VS; mL/bat) observados antes (Basal) e após 20 (M1), 30 (M2), 45 (M3) e 60 (M4) minutos da administração de 0,5 mg/kg de metadona pela via intravenosa (IV) ou peridural (EP). Em ambos os tratamentos, sulfato de atropina foi administrado por via IV 25 minutos após a administração da metadona

		VS				
		Basal	M1	M2	M3	M4
IV	Animal 1	10	10	12	12	13
	Animal 2	16	17	20	19	18
	Animal 3	14	13	14	19	19
	Animal 4	21	26	25	27	28
	Animal 5	12	10	14	17	16
	Animal 6	10	16	11	14	15
EP	Animal 1	13	10	12	13	13
	Animal 2	14	16	19	20	19
	Animal 3	14	14	19	19	20
	Animal 4	22	28	23	24	26
	Animal 5	12	11	14	13	13
	Animal 6	14	14	14	18	19

Apêndice XI. Valores individuais de índice sistólico (IS; mL/bat/kg) observados antes (Basal) e após 20 (M1), 30 (M2), 45 (M3) e 60 (M4) minutos da administração de 0,5 mg/kg de metadona pela via intravenosa (tratamento IV) ou peridural (tratamento EP). Em ambos os tratamentos, sulfato de atropina foi administrado por via IV 25 minutos após a administração da metadona

		IS				
		Basal	M1	M2	M3	M4
IV	Animal 1	21	21	25	25	27
	Animal 2	25	26	32	31	29
	Animal 3	21	20	21	30	30
	Animal 4	30	37	35	38	40
	Animal 5	21	19	25	30	29
	Animal 6	18	29	20	26	28
EP	Animal 1	26	19	25	26	26
	Animal 2	21	24	28	30	29
	Animal 3	21	21	28	28	30
	Animal 4	31	40	33	34	37
	Animal 5	22	21	25	24	24
	Animal 6	25	26	25	32	34

Apêndice XII. Valores individuais de resistência vascular sistêmica (RVS; dinas.seg/cm³) observados antes (Basal) e após 20 (M1), 30 (M2), 45 (M3) e 60 (M4) minutos da administração de 0,5 mg/kg de metadona pela via intravenosa (tratamento IV) ou peridural (tratamento EP). Em ambos os tratamentos, sulfato de atropina foi administrado por via IV 25 minutos após a administração da metadona

		RVS				
		Basal	M1	M2	M3	M4
IV	Animal 1	4202	6925	5214	4633	4358
	Animal 2	2646	2968	2744	3026	2839
	Animal 3	2920	5501	4328	3899	3458
	Animal 4	1578	1806	1703	1378	1468
	Animal 5	2896	7664	6090	4375	4021
	Animal 6	3334	5286	5569	3776	3401
EP	Animal 1	3439	5831	4540	3458	3516
	Animal 2	2817	3617	2233	2233	2418
	Animal 3	3378	7902	3816	3638	3649
	Animal 4	1724	1892	1502	1482	1248
	Animal 5	3596	8416	5625	6214	6728
	Animal 6	2402	4851	4553	2599	2196

Apêndice XIII. Valores individuais de índice de resistência vascular sistêmica (IRVS; $\text{dinas.seg/cm}^3/\text{m}^2$) observados antes (Basal) e após 20 (M1), 30 (M2), 45 (M3) e 60 (M4) minutos da administração de 0,5 mg/kg de metadona pela via intravenosa (tratamento IV) ou peridural (tratamento EP). Em ambos os tratamentos, sulfato de atropina foi administrado por via IV 25 minutos após a administração da metadona

		IRVS				
		Basal	M1	M2	M3	M4
IV	Animal 1	8567	14120	10631	9447	8886
	Animal 2	4178	4686	4332	4778	4482
	Animal 3	4498	8473	6665	6006	5326
	Animal 4	2250	2575	2428	1964	2093
	Animal 5	5295	14014	11136	8001	7353
	Animal 6	6097	9665	10183	6905	6219
EP	Animal 1	6884	11671	9088	6923	7037
	Animal 2	4285	5503	3398	3398	3679
	Animal 3	5120	11975	5782	5514	5530
	Animal 4	2485	2728	2165	2136	1800
	Animal 5	6681	15638	10451	11547	12502
	Animal 6	4368	8824	8281	4728	3994

Apêndice XIV. Valores individuais de resistência vascular pulmonar (RVP; dinas.seg/cm^3) observados antes (Basal) e após 20 (M1), 30 (M2), 45 (M3) e 60 (M4) minutos da administração de 0,5 mg/kg de metadona pela via intravenosa (tratamento IV) ou peridural (tratamento EP). Em ambos os tratamentos, sulfato de atropina foi administrado por via IV 25 minutos após a administração da metadona

		RVP				
		Basal	M1	M2	M3	M4
IV	Animal 1	413	320	271	336	330
	Animal 2	265	342	289	331	315
	Animal 3	331	524	285	306	318
	Animal 4	302	274	295	310	273
	Animal 5	322	326	391	285	261
	Animal 6	440	246	363	328	378
EP	Animal 1	253	216	303	358	384
	Animal 2	287	252	199	199	210
	Animal 3	429	527	554	535	461
	Animal 4	265	294	288	258	250
	Animal 5	285	533	421	380	421
	Animal 6	323	380	268	289	280

Apêndice XV. Valores individuais de índice de resistência vascular pulmonar (IRVP; dinas.seg/cm³/m²) observados antes (Basal) e após 20 (M1), 30 (M2), 45 (M3) e 60 (M4) minutos da administração de 0,5 mg/kg de metadona pela via intravenosa (tratamento IV) ou peridural (tratamento EP). Em ambos os tratamentos, sulfato de atropina foi administrado por via IV 25 minutos após a administração da metadona

		IRVP				
		Basal	M1	M2	M3	M4
IV	Animal 1	843	652	552	685	673
	Animal 2	418	541	456	523	498
	Animal 3	509	807	439	471	490
	Animal 4	431	390	420	442	389
	Animal 5	588	596	715	522	477
	Animal 6	805	450	664	600	691
EP	Animal 1	506	432	606	716	768
	Animal 2	437	384	302	302	320
	Animal 3	650	798	840	811	699
	Animal 4	382	424	415	372	360
	Animal 5	530	990	781	707	781
	Animal 6	588	692	487	525	510

Apêndice XVI. Valores individuais de hemoglobina sérica (Hb; g/dL) observados antes (Basal) e após 20 (M1), 30 (M2), 45 (M3) e 60 (M4) minutos da administração de 0,5 mg/kg de metadona pela via intravenosa (tratamento IV) ou peridural (tratamento EP). Em ambos os tratamentos, sulfato de atropina foi administrado por via IV 25 minutos após a administração da metadona

		Hb				
		Basal	M1	M2	M3	M4
IV	Animal 1	10,4	10,4	11,3	10,6	10,4
	Animal 2	11,3	11,0	11,5	10,9	11,5
	Animal 3	9,7	9,9	10,3	10,7	11,4
	Animal 4	6,7	6,2	6,6	6,1	6,5
	Animal 5	10,8	13,9	15,0	12,6	13,5
	Animal 6	10,6	10,7	10,6	10,6	10,3
EP	Animal 1	9,7	11	9,5	9,7	8,7
	Animal 2	10,0	9,0	9,4	7,8	7,9
	Animal 3	11,9	12,6	18,3	16,7	15,0
	Animal 4	8,9	7,1	7,5	7,0	7,1
	Animal 5	12,2	13,2	13,8	13,2	13,2
	Animal 6	10,8	10,6	10,2	10,4	10,9

Apêndice XVII. Valores individuais de hematócrito (Ht; %) observados antes (Basal) e após 20 (M1), 30 (M2), 45 (M3) e 60 (M4) minutos da administração de 0,5 mg/kg de metadona pela via intravenosa (tratamento IV) ou peridural (tratamento EP). Em ambos os tratamentos, sulfato de atropina foi administrado por via IV 25 minutos após a administração da metadona

		Ht				
		Basal	M1	M2	M3	M4
IV	Animal 1	31	31	31	31	31
	Animal 2	33	28	32	30	32
	Animal 3	29	27	31	32	33
	Animal 4	20	19	20	19	19
	Animal 5	39	42	43	41	41
	Animal 6	36	34	32	32	32
EP	Animal 1	35	34	33	34	33
	Animal 2	31	29	27	27	27
	Animal 3	30	38	54	52	47
	Animal 4	26	20	21	21	20
	Animal 5	35	38	40	40	40
	Animal 6	33	32	33	32	33

Apêndice XVIII. Valores individuais de concentração plasmática de proteínas totais (PPT; g/dL) observados antes (Basal) e após 20 (M1), 30 (M2), 45 (M3) e 60 (M4) minutos da administração de 0,5 mg/kg de metadona pela via intravenosa (tratamento IV) ou peridural (tratamento EP). Em ambos os tratamentos, sulfato de atropina foi administrado por via IV 25 minutos após a administração da metadona

		PPT				
		Basal	M1	M2	M3	M4
IV	Animal 1	6,2	6,0	6,0	5,9	5,8
	Animal 2	5,8	5,4	5,4	5,2	5,2
	Animal 3	6,0	5,8	5,8	5,8	5,8
	Animal 4	8,5	8,4	8,3	8,2	8,9
	Animal 5	5,3	5,0	5,0	5,1	5,1
	Animal 6	5,8	5,4	5,4	5,4	5,4
EP	Animal 1	6,4	6,0	6,0	5,9	5,9
	Animal 2	5,2	5,0	4,9	4,8	4,8
	Animal 3	5,6	5,5	5,6	5,6	5,6
	Animal 4	8,6	7,9	8,1	8,0	8,1
	Animal 5	6,2	6,0	6,0	5,8	5,8
	Animal 6	5,6	5,6	5,4	5,4	5,4

Apêndice XIX. Valores individuais de fração inspirada de oxigênio (FiO₂; %) observados antes (Basal) e após 20 (M1), 30 (M2), 45 (M3) e 60 (M4) minutos da administração de 0,5 mg/kg de metadona pela via intravenosa (tratamento IV) ou peridural (tratamento EP). Em ambos os tratamentos, sulfato de atropina foi administrado por via IV 25 minutos após a administração da metadona

		FiO ₂				
		Basal	M1	M2	M3	M4
IV	Animal 1	96	97	96	96	96
	Animal 2	98	99	99	98	98
	Animal 3	97	99	99	99	99
	Animal 4	95	96	96	96	96
	Animal 5	96	96	96	96	95
	Animal 6	94	96	96	96	97
EP	Animal 1	100	99	99	99	98
	Animal 2	99	97	97	97	97
	Animal 3	99	99	99	98	98
	Animal 4	97	98	98	97	98
	Animal 5	99	101	100	99	98
	Animal 6	97	99	98	98	99

Apêndice XX. Valores individuais de conteúdo arterial de oxigênio (CaO₂; mL/dL) observados antes (Basal) e após 20 (M1), 30 (M2), 45 (M3) e 60 (M4) minutos da administração de 0,5 mg/kg de metadona pela via intravenosa (tratamento IV) ou peridural (tratamento EP). Em ambos os tratamentos, sulfato de atropina foi administrado por via IV 25 minutos após a administração da metadona

		CaO ₂				
		Basal	M1	M2	M3	M4
IV	Animal 1	15,4	15,4	16,6	15,7	15,4
	Animal 2	16,6	16,3	16,9	16,1	16,9
	Animal 3	14,5	14,8	15,3	15,9	16,8
	Animal 4	10,4	9,8	10,3	9,7	10,2
	Animal 5	15,9	20,1	21,6	18,4	19,5
	Animal 6	15,6	15,8	15,7	15,7	15,3
EP	Animal 1	14,5	16,3	14,3	14,5	13,2
	Animal 2	14,9	13,6	14,1	11,9	12,1
	Animal 3	17,5	18,4	26,0	23,9	21,6
	Animal 4	13,4	11,0	11,6	10,9	11,0
	Animal 5	17,9	19,2	20,0	19,2	19,2
	Animal 6	16,0	15,7	15,2	15,4	16,1

Apêndice XXI. Valores individuais de pressão parcial de oxigênio (PaO₂; mmHg) observados antes (Basal) e após 20 (M1), 30 (M2), 45 (M3) e 60 (M4) minutos da administração de 0,5 mg/kg de metadona pela via intravenosa (tratamento IV) ou peridural (tratamento EP). Em ambos os tratamentos, sulfato de atropina foi administrado por via IV 25 minutos após a administração da metadona

		PaO₂				
		Basal	M1	M2	M3	M4
IV	Animal 1	480,0	485,0	480,0	480,0	480,0
	Animal 2	490,0	495,0	495,0	490,0	490,0
	Animal 3	485,0	495,0	495,0	495,0	495,0
	Animal 4	475,0	480,0	480,0	480,0	480,0
	Animal 5	480,0	480,0	480,0	480,0	475,0
	Animal 6	470,0	480,0	480,0	480,0	485,0
EP	Animal 1	500,0	495,0	495,0	495,0	490,0
	Animal 2	495,0	485,0	485,0	485,0	485,0
	Animal 3	495,0	495,0	495,0	490,0	490,0
	Animal 4	485,0	490,0	490,0	485,0	490,0
	Animal 5	495,0	505,0	500,0	495,0	490,0
	Animal 6	485,0	495,0	490,0	490,0	495,0

Apêndice XXII. Valores individuais de transporte de oxigênio (DO₂; dL/min) observados antes (Basal) e após 20 (M1), 30 (M2), 45 (M3) e 60 (M4) minutos da administração de 0,5 mg/kg de metadona pela via intravenosa (tratamento IV) ou peridural (tratamento EP). Em ambos os tratamentos, sulfato de atropina foi administrado por via IV 25 minutos após a administração da metadona

		DO₂				
		Basal	M1	M2	M3	M4
IV	Animal 1	1,79	1,16	1,96	1,87	1,86
	Animal 2	2,51	1,14	2,81	2,72	2,57
	Animal 3	2,10	0,90	2,57	3,31	3,38
	Animal 4	2,49	1,43	2,52	2,24	2,38
	Animal 5	2,38	0,98	3,08	3,08	2,99
	Animal 6	1,99	1,03	2,07	2,29	2,26
EP	Animal 1	2,30	1,20	1,88	1,95	1,65
	Animal 2	2,07	1,29	2,27	1,92	1,84
	Animal 3	2,60	1,67	6,38	5,35	4,49
	Animal 4	3,23	2,09	2,89	2,70	2,82
	Animal 5	2,50	1,44	3,04	2,42	2,19
	Animal 6	2,76	1,32	2,72	2,56	2,76

Apêndice XXIII. Valores individuais de índice de transporte de oxigênio (IDO₂; dL/min/m²) observados antes (Basal) e após 20 (M1), 30 (M2), 45 (M3) e 60 (M4) minutos da administração de 0,5 mg/kg de metadona pela via intravenosa (tratamento IV) ou peridural (tratamento EP). Em ambos os tratamentos, sulfato de atropina foi administrado por via IV 25 minutos após a administração da metadona

		IDO ₂				
		Basal	M1	M2	M3	M4
IV	Animal 1	3,64	2,36	4,00	3,80	3,80
	Animal 2	3,97	1,80	4,44	4,30	4,06
	Animal 3	3,24	1,39	3,96	5,10	5,20
	Animal 4	3,54	2,04	3,59	3,19	3,40
	Animal 5	4,34	1,80	5,64	5,64	5,47
	Animal 6	3,63	1,88	3,78	4,19	4,14
EP	Animal 1	4,60	2,41	3,77	3,89	3,29
	Animal 2	3,16	1,96	3,45	2,93	2,79
	Animal 3	3,94	2,54	9,67	8,10	6,81
	Animal 4	4,66	3,02	4,17	3,89	4,07
	Animal 5	4,65	2,68	5,66	4,50	4,06
	Animal 6	5,02	2,40	4,94	4,66	5,02

Apêndice XXIV. Valores individuais de duplo produto (RPP; bat/min x mmHg) observados antes (Basal) e após 20 (M1), 30 (M2), 45 (M3) e 60 (M4) minutos da administração de 0,5 mg/kg de metadona pela via intravenosa (tratamento IV) ou peridural (tratamento EP). Em ambos os tratamentos, sulfato de atropina foi administrado por via IV 25 minutos após a administração da metadona

		RPP				
		Basal	M1	M2	M3	M4
IV	Animal 1	11155	8066	11616	10864	10044
	Animal 2	7872	2772	8118	9222	8383
	Animal 3	10290	4278	18352	17331	15288
	Animal 4	8208	3752	8232	6364	6552
	Animal 5	11684	4416	14664	12524	12065
	Animal 6	10611	3444	14994	11440	9894
EP	Animal 1	13068	7546	12519	9975	9500
	Animal 2	8080	4380	6699	6232	6004
	Animal 3	11016	8970	22440	18480	15330
	Animal 4	9856	5644	8640	8505	7200
	Animal 5	11520	7772	15762	12416	10962
	Animal 6	10206	5605	16764	8460	7452

Apêndice XXV. Valores individuais de concentração expirada de gás carbônico (EtCO₂; mmHg) observados antes (Basal) e após 20 (M1), 30 (M2), 45 (M3) e 60 (M4) minutos da administração de 0,5 mg/kg de metadona pela via intravenosa (tratamento IV) ou peridural (tratamento EP). Em ambos os tratamentos, sulfato de atropina foi administrado por via IV 25 minutos após a administração da metadona

		EtCO ₂				
		Basal	M1	M2	M3	M4
IV	Animal 1	37	37	38	38	37
	Animal 2	35	35	38	33	34
	Animal 3	34	33	37	39	39
	Animal 4	32	38	36	37	35
	Animal 5	36	37	39	37	36
	Animal 6	38	37	38	36	36
EP	Animal 1	34	32	34	35	32
	Animal 2	33	35	38	33	35
	Animal 3	35	36	43	40	39
	Animal 4	36	43	33	35	34
	Animal 5	34	33	41	40	38
	Animal 6	31	34	37	36	37

Apêndice XXVI. Valores individuais de frequência respiratória (*f*; mov/min) observados antes (Basal) e após 20 (M1), 30 (M2), 45 (M3) e 60 (M4) minutos da administração de 0,5 mg/kg de metadona pela via intravenosa (tratamento IV) ou peridural (tratamento EP). Em ambos os tratamentos, sulfato de atropina foi administrado por via IV 25 minutos após a administração da metadona

		<i>f</i>				
		Basal	M1	M2	M3	M4
IV	Animal 1	10	10	10	9	9
	Animal 2	13	13	13	13	13
	Animal 3	10	11	11	11	11
	Animal 4	11	10	11	11	12
	Animal 5	12	9	9	9	10
	Animal 6	9	8	9	10	9
EP	Animal 1	9	10	10	10	10
	Animal 2	10	10	9	10	10
	Animal 3	10	10	10	11	11
	Animal 4	8	9	9	9	9
	Animal 5	13	12	12	13	12
	Animal 6	12	17	11	12	11

Apêndice XXVII. Valores individuais de temperatura sanguínea (T; °C) observados antes (Basal) e após 20 (M1), 30 (M2), 45 (M3) e 60 (M4) minutos da administração de 0,5 mg/kg de metadona pela via intravenosa (tratamento IV) ou peridural (tratamento EP). Em ambos os tratamentos, sulfato de atropina foi administrado por via IV 25 minutos após a administração da metadona

		<i>f</i>				
		Basal	M1	M2	M3	M4
IV	Animal 1	38,5	38,6	38,3	38,1	37,9
	Animal 2	37,7	37,9	37,7	37,8	37,8
	Animal 3	37,3	37,5	37,4	37,8	37,9
	Animal 4	38,1	37,9	37,7	37,4	37,4
	Animal 5	37,6	38,1	37,2	37,7	38,2
	Animal 6	38,4	38,1	37,9	37,7	37,7
EP	Animal 1	37,9	37,6	37,5	37,6	37,6
	Animal 2	37,8	37,6	37,7	37,7	37,8
	Animal 3	37,7	37,5	37,5	37,5	37,4
	Animal 4	38,4	38,4	38,5	38,3	38,2
	Animal 5	38,0	37,7	37,5	37,8	38,0
	Animal 6	39,1	38,4	37,9	37,8	37,9

Apêndice XXVIII. Duração da anestesia (min), intervalo entre indução e coleta dos dados basais (fase de preparo; min), intervalo entre a administração da metadona e o início da bradicardia (min); intervalo entre a administração da metadona e atropina (min) e volume total de fluidoterapia (mL) registrados em seis cães anestesiados com isoflurano e tratados com metadona (0,5 mg/kg) pela via intravenosa (tratamento IV) ou peridural (tratamento EP) e sulfato de atropina (0,01-0,02 mg/kg, IV)

		Duração da anestesia	Fase de preparo	Início da bradicardia	Intervalo metadona-atropina	Fluidoterapia
IV	Animal 1	206	120	1	23	112
	Animal 2	225	135	1	26	194
	Animal 3	200	115	1	26	168
	Animal 4	210	120	2	22	195
	Animal 5	203	120	3	26	123
	Animal 6	207	120	2	25	129
EP	Animal 1	237	135	4	28	117
	Animal 2	205	120	13	25	188
	Animal 3	216	129	4	25	189
	Animal 4	271	176	20	35	250
	Animal 5	342	120	4	25	190
	Animal 6	255	151	1	26	169

Apêndice XXIX. Intervalos de tempo (min) entre o término da anestesia e a extubação, decúbito esternal e posição quadrupedal registrados em seis cães anestesiados com isoflurano e tratados com metadona (0,5 mg/kg) pela via intravenosa (tratamento IV) ou peridural (tratamento EP) e sulfato de atropina (0,01-0,02 mg/kg, IV)

		Extubação	Esternal	Quadrupedal
IV	Animal 1	20	40	50
	Animal 2	118	195	240
	Animal 3	15	30	45
	Animal 4	15	48	82
	Animal 5	9	11	18
	Animal 6	17	18	28
EP	Animal 1	27	42	43
	Animal 2	31	85	85
	Animal 3	17	36	39
	Animal 4	15	45	60
	Animal 5	10	12	17
	Animal 6	20	20	55