



UNIVERSIDADE ESTADUAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA
DEPARTAMENTO DAS CLÍNICAS VETERINÁRIAS

CELIZ DE SOUSA PEDROSA

**AVALIAÇÃO ELETROCARDIOGRÁFICA DE CADELAS (*Canis familiares*)
SUBMETIDAS À INFUSÃO CONTÍNUA COM FENTANIL, LIDOCAÍNA E
CETAMINA COM E SEM ADIÇÃO DE METADONA DURANTE CIRURGIA DE
OVARIOSALPINGOHISTERECTOMIA.**

SÃO LUÍS, MA

2017

CELIZ DE SOUSA PEDROSA

**AVALIAÇÃO ELETROCARDIOGRÁFICA DE CADELAS (*Canis familiares*)
SUBMETIDAS À INFUSÃO CONTÍNUA COM FENTANIL, LIDOCAÍNA E
CETAMINA COM E SEM ADIÇÃO DE METADONA DURANTE CIRURGIA DE
OVARIOSALPINGOHISTERECTOMIA.**

Trabalho de conclusão de curso,
apresentado ao departamento de
estágio e monografia da Universidade
Estadual do Maranhão, como requisito
parcial para conclusão do curso de
bacharelado em Medicina Veterinária.

Orientador: Prof. José Ribamar da Silva
Júnior

**SÃO LUÍS, MA
2017**

Ficha Catalográfica

Pedrosa, Celiz de Sousa.

Avaliação eletrocardiográfica de cadelas (canis familiares) submetidas à infusão contínua com fentanil, lidocaína e cetamina com e sem adição de metadona durante cirurgia de ovariosalpingohisterectomia. / Celiz de Sousa Pedrosa– São Luís, 2017.

f. 45

Monografia (Graduação) – Curso de Medicina Veterinária, Universidade Estadual do Maranhão, 2017.

Orientador: Prof. Dr. José Ribamar da Silva Júnior.

1.Metadona. 2.Anestesia. Eletrocardiograma.

I.Título

CDU 616.12-073.7:636.7

CELIZ DE SOUSA PEDROSA

**AVALIAÇÃO ELETROCARDIOGRÁFICA DE CADELAS (*Canis familiares*)
SUBMETIDAS À INFUSÃO CONTÍNUA COM FENTANIL, LIDOCAÍNA E
CETAMINA COM E SEM ADIÇÃO DE METADONA DURANTE CIRURGIA DE
OVARIOSALPINGOHISTERECTOMIA.**

Monografia apresentada à Universidade Estadual do Maranhão como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Medicina Veterinária.

Aprovada em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. José Ribamar da Silva Júnior

Orientador

Prof. Rêgo

1º membro

MSc. Dglan

2º membro

AGRADECIMENTOS

A Deus, que me deu o dom de amar os animais e que fez com que conseguisse concretizar meu objetivo, meu sonho, mesmo diante dos obstáculos da vida, me fazendo superar a cada dia as dificuldades destes 5 anos de graduação.

Aos meus pais Dourizete da Costa de Sousa e Gerson Paz Pedrosa, meus, meus pilares, que durante esses cinco anos fizeram de tudo para que eu realizasse esse sonho. Minha mãe, minha heroína que me deu apoio nas horas mais difíceis, de desânimo e cansaço e ao meu pai que apesar de todas as dificuldades me fortaleceu e que para mim foi muito importante;

Aos meus irmãos, Tassia Cristina de Sousa Pedrosa e Wanderley da Costa de Sousa, por todo o amor, apoio e por acreditarem que eu conseguiria.

À minha avó Conceição Paz Pedrosa (In Memoriam) que nos encontros sempre pedia pra eu contar histórias do meu curso, infelizmente já não está mais presente fisicamente, mas sei que está muito feliz por concluir essa etapa da minha vida.

Aos amigos que fiz na veterinária, Alcindo Torquarto Neto, Leandro Henrique Veiga de Sousa, Rodrigo Santos Fucuta, Douglas Marinho Abreu, Ana Elvira Ribeiro de Sousa.

Aos meus amigos e companheiros com quem compartilhei cinco anos de muitas alegrias e algumas tristezas, Ellis de Sousa Barros, Juliana da Silva Alves, Walterlana Julia Sousa Sampaio, Erika Suzane Castro, Jessica Lopes, Luciana Veloso Melo, Caio Fernando Moraes, Hallef Pereira Trovão, Matheus Moreira Ribeiro, Diogo Altino Campos Coelho, José William Gomes, com quem vivi os melhores anos da minha vida; a vida fora de casa se tornou mais fácil e mais alegre com vocês, obrigada por tudo. Eu amo vocês.

Ao Hospital Veterinário “Francisco Ediberto Uchôa Lopes” – UEMA, na pessoa do diretor e prof. Dr. José Arnodson Campelo e demais funcionários. Muito obrigada pela oportunidade de realizar e concretizar este projeto em suas dependências.

Agradeço ao meu orientador, José Ribamar da Silva Júnior, obrigada por ter aceitado me orientar na iniciação científica e na monografia e por confiar no meu trabalho, pelos conselhos, amizade, ensinamentos.

A meu coorientador Dglan Firmo Dourado que sempre me ajudou nos desesperos e agonias, tirou minhas dúvidas, aconselhou. Obrigada pela amizade e contribuição.

A todos meus Professores que acrescentaram e muito na minha formação, levarei comigo cada um de vocês por toda minha vida. Agradeço a cada um de vocês por tudo que me ensinaram, não só da veterinária, mas ensinamentos da vida, sou grata a cada um de vocês;

Aos meus animais Bob, Pequeninho, Nando e Cassia, por demonstrarem o amor a cada vez que eu voltava pra casa, por serem fonte de minha inspiração e amor inesgotável por essa profissão belíssima; Muito obrigada!

RESUMO

A busca por técnicas de analgesia nos períodos operatórios motivaram os pesquisadores, a desenvolver protocolos de analgesia, para cada uma das etapas da anestesia. No período trans-anestésico, as técnicas mais usadas são as de infusão contínua com associação, geralmente de um agente analgésico (opióide), um anestésico local e um anestésico dissociativo. Embora estas técnicas confirmem analgesia adequada, para o período, elas carecem de maior poder para o período pós-operatório imediato, já que, pela farmacologia das drogas usadas, esta propriedade seria difícil. Desta maneira, de forma alternativa, iniciou-se a utilização de anti-inflamatórios não esteroidais, entretanto devido à alta incidência de efeitos adversos torna-se uma alternativa, às vezes, inviável. Sendo assim, a busca por alternativas analgésicas de longa duração com a mínima ocorrência de efeitos indesejados é o grande motivador deste trabalho, tendo como principal objeto de estudo a utilização da metadona como uma alternativa, por se tratar um opióide de latência e duração prolongada, todavia pouco utilizada na prática anestésica diária devido à quantidade insuficiente de estudos que asseguram sua segurança quando esta é usada por via venosa e associada a outros agentes analgésicos e anestésicos. O trabalho objetivou avaliar as alterações cardiorrespiratórias proporcionadas pela adição de metadona à infusão contínua com lidocaína, cetamina e fentanil em cadelas submetidas a ovariosalpingohisterectomia sob anestesia com isoflurano, onde foram utilizadas 20 cadelas adultas de idade e peso corporal variável, classificadas como ASA I, provenientes da rotina cirúrgica do Hospital Veterinário Universitário da Universidade Estadual do Maranhão. Para análise os animais foram divididos em dois grupos aleatoriamente, onde o G1 com 10 cadelas sendo submetidas à infusão contínua de cetamina (10 μ g/kg/min), lidocaína (50 μ g/Kg/min), fentanil (0,03 μ g/kg/min) e metadona (0,2mg/kg/min) e G2 que receberá a mesma infusão sem a metadona, e durante todos os procedimentos os animais tiveram os seus parâmetros fisiológicos monitorados e posteriormente avaliados. Com relação à FC, e aos traçados eletrocardiográficos, não foram observadas diferenças significativas entre grupos e momentos. Desta forma é possível concluir que a adição da

metadona à infusão contínua com lidocaína, cetamina e fentanil em cadelas submetidas a ovariosalpingohisterectomia sob anestesia com isoflurano não provocou alterações cardiorrespiratórias e proporcionou analgesia satisfatória no período pós-operatório imediato.

Palavras chaves: Metadona, Anestesia, Eletrocardiograma.

ABSTRACT

The search for analgesic techniques in the operative periods motivated the researchers to develop analgesia protocols for each stage of anesthesia. In the trans-anesthetic period, the most commonly used techniques are continuous infusion with association, generally with an analgesic agent (opioid), a local anesthetic and a dissociative anesthetic. Although these techniques provide adequate analgesia for the period, they lack greater power for the immediate postoperative period, since, by the pharmacology of the drugs used, this property would be difficult. Thus, the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs began, however, due to the high incidence of adverse effects it becomes an alternative, sometimes unfeasible. For that matter, the search for long-term analgesic alternatives with the least occurrence of undesirable effects is the main motivator of this study, having as its main study object the use of methadone as an alternative because it is an opioid of latency and prolonged duration, although not commonly used in daily anesthetic practice due to the insufficient number of studies that assure its safety when it is used intravenously and associated with other analgesic agents and anesthetics. This study aimed to evaluate the cardiorespiratory changes provided by the addition of methadone to the continuous infusion with lidocaine, ketamine and fentanyl in dogs undergoing ovariosalpingohysterectomy under isoflurane anesthesia, where 20 adult female dogs from surgical routine of the University Veterinary Hospital of the Universidade Estadual do Maranhao, with variable body weight, classified as ASA I were used. In order to perform the analysis the animals were divided into two groups randomly, in which Group 1 with 10 dogs was submitted to continuous infusion of ketamine (10 μ g / kg / min), lidocaine (50ug / kg / min), fentanyl (0.03 μ g / kg / Min) and methadone (0.2mg / kg / min) and Group 2 received the same infusion without methadone, and during all procedures the animals had their physiological parameters monitored for future evaluation. Regarding the Heart Rate and electrocardiographic tracings, no significant differences between groups em times were observed. Therefore, it is possible to conclude that methadone addition into the continuous infusion with lidocaine, ketamine and fentanyl in female dogs undergoing ovariosalpingohysterectomy under isoflurane anesthesia did not cause cardiorespiratory changes and

provided satisfactory analgesia in the immediate postoperative perio.

Key words: Methadone, Anesthesia, Electrocardiogram.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 01.** Estrutura molecular de opióides agonistas μ , demonstrando que a metadona e o fentanil são estruturalmente diferentes da morfina. 19
- Figura 02.** Estrutura molecular da forma racêmica da cetamina. 25

LISTA DE TABELAS

- Tabela 01.** Demonstrativo dos tempos de registro das variáveis frequências cardíacos (FC) e parâmetros eletrocardiográficos (ECG), nos tempos: T0 (antes da MPA), T1 (15 minutos após MPA), T2 (5 minutos após indução), T3(durante o pinçamento do Pedículo Direito), T4 (10 minutos após o pinçamento do Pedículo Direito) e T5 (Ao final da cirurgia). 31
- Tabela 02.** Média e desvio padrão da idade (meses) e peso (kg) de cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia, com adição de metadona (G1) e sem (G2), na infusão contínua de fentanil, lidocaína e cetamina. 32
- Tabela 03.** Demonstrativo dos tempos de registro da frequência cardíaca (FC), nos tempos: T0 (antes da MPA), T1 (15 minutos após MPA), T2 (5 minutos após indução), T3(durante o pinçamento do Pedículo Direito), T4 (10 minutos após o pinçamento do Pedículo Direito) e T5 (Ao final da cirurgia). 33
- Tabela 04.** Média e desvio padrão das variáveis (VAR) do eletrocardiograma: amplitude da onda P(PmV – em milivolts[mV]), duração da onda P(Ps – milissegundos[ms]), Intervalo PR (ms), de cadelas submetidas a ovariosalpingohisterectomia sob infusão contínua de Lidocaína, Cetamina e Fentanil com (G1) ou sem (G2) adição de Metadona. 34
- Tabela 05.** Média e desvio padrão das variáveis (VAR) do eletrocardiograma: duração do complexo QRS (ms), amplitude da onda R(mV), duração do intervalo QT(ms), amplitude da onda T(mV) de cadelas submetidas a ovariosalpingohisterectomia sob infusão contínua de Lidocaína, Cetamina e Fentanil com (G1) ou sem (G2) adição de Metadona. 35

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

% - Porcento

µg/kg – Micrograma por Quilograma

µg/kg/min – Micrograma por Quilograma por Minuto

ANOVA – Análise de Variância

ASA – American society of anesthesiology

AV – Nodo Atrioventricular

BIS – Índice Bispectral

Bpm – Batimentos por minuto

CAM – Concentração Alveolar Mínima

CEEA – Comitê de Ética e Experimentação Animal

DC – Débito Cardíaco

ECG – Eletrocardiograma

FC – Frequência Cardíaca

FLK - Fentanil, Lidocaína, Ketamina

FR – Frequência Respiratória

G1 - Grupo 1

G2 - Grupo 2

h – Horas

HUV - Hospital Universitário Veterinário

IM - Intramuscular

Isômero d – Isômero Dextrógiro

Isômero l – Isômero Levógiro

IV – Intravenoso

L/kg – Litro por Quilograma

mg - Miligrama

mg/kg – Miligramas por Quilogramas

ml/min/kg - Mililitro por Minuto por Quilograma

MLK - Morfina, Lidocaína, Ketamina

MPA – Medicação Pré-Anestésica

NMDA - N-metil-D aspartato

OSH – Ovariosalpingohisterectomia

OSH – Ovariosalpingohisterectomia

PA – Pressão Arterial
PAM – Pressão Arterial Média
PAP – Pressão da Artéria Pulmonar
PAS – Pressão Arterial Sistólica
pKa – Constante de Dissociação Ácida
Pms – Duração da onda P
Pms – Duração da onda P
PmV – Amplitude da onda P
PmV – Amplitude da onda P
PR – Intervalo entre as ondas P e R
PR – Intervalo entre as ondas P e R
QRS – Duração do Complexo QRS
QRS – Duração do Complexo QRS
QT – Intervalo entre as ondas Q e T
QT – Intervalo entre as ondas Q e T
RmV – Amplitude onda R
RmV – Amplitude onda R
RR – Intervalo entre as ondas R
RR – Intervalo entre as ondas R
RVS – Resistencia Vascular Sistêmica
RVS – Resistencia Vascular Sistêmica
SNC – Sistema Nervoso Central
SNC – Sistema Nervoso Central
T1 – Tempo 1
T2 – Tempo 2
T3 – Tempo 3
T4 – Tempo 4
UEMA - Universidade Estadual do Maranhão
VAR – Média e desvio padrão das variáveis

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2. OBJETIVOS	17
2.1 Objetivo geral	17
2.2 Objetivos específicos	17
3. REVISÃO DE LITERATURA	17
3.1 Opioides	17
3.1.1 Metadona	18
3.2 FLK (Fentanil – Lidocaína – Cetamina)	21
3.2.1 Infusão contínua.....	21
3.2.2 Fentanil	23
3.2.3 Lidocaína.....	23
3.2.4 Cetamina.....	25
3.3 Acepromazina	27
3.4 Isoflurano	28
4. MATERIAIS E MÉTODOS	29
4.1 Aspectos éticos	29
4.2 Seleção dos animais	29
4.3 Divisão dos grupos	29
4.4 Eletrocardiografia	30
4.5 Análise estatística	30
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	31
5.1 Parâmetros cardiovasculares	31
5.2 Eletrocardiograma	32
6. CONCLUSÃO	36
REFERÊNCIAS.....	37

1. INTRODUÇÃO

A prevenção e o controle da dor são componentes básicos para um procedimento anestésico adequado. Com isso o emprego dos agentes opioides a fim de atender este objetivo tornou-se uma prática comum. As técnicas de analgesia que usam infusões contínuas de anestésicos dissociativos, locais e opioides são as mais empregadas. Comumente chamadas de anestesia multimodal, determinam efeito farmacológico, considerado, proporcionando menor depressão cardiovascular e respiratória (POSSO; ASHMAWI, 2012).

A Metadona, um opioide de latência e duração prolongadas (BARBOSA-NETO et al. 2015) ainda pouco utilizada na prática anestésica diária, se mostra uma alternativa a ser considerada, pois propicia analgesia duradoura com mínimos efeitos adversos, atuando de forma agonista em receptores do tipo μ , e antagonista dos receptores do tipo NMDA (Wagner, 2002).

Stanley et al. (1980) relataram que a administração de doses cumulativas de metadona por via venosa resultaram em alterações cardiovasculares pouco significativas em cães. Ambrisko et al. (2005) relataram que os efeitos hemodinâmicos dos opioides podem ser influenciados pela coadministração de outros fármacos, resultando em depressão cardiorrespiratória. Segundo estes autores nas variáveis eletrocardiográficas estudadas não foram observadas alterações entre os grupos e verificou-se que, nas condições do experimento, a metadona, juntamente com o isoflurano, não influenciou a condutibilidade cardíaca. Todavia, na literatura, ainda não foram relatados as alterações nos parâmetros eletrocardiográficos da associação da metadona à técnica tradicional de infusão contínua de fentanil, lidocaína e cetamina. Com isso, objetiva-se com este estudo avaliar as possíveis alterações, nas variáveis do eletrocardiograma, em cadelas submetidas a esta associação.

1. OBJETIVOS

1.1 Objetivo Geral

Avaliar as alterações eletrocardiográficas da associação de metadona à técnica tradicional de infusão contínua por via venosa de lidocaína, fentanil e cetamina em cadelas submetidas a ovariossalpingohisterectomia.

1.2 Objetivos Específicos

- Observar a ocorrência de arritmias e alterações na duração dos segmentos e intervalos: PR, QRS, RR, ST e QT durante infusão contínua por via venosa de lidocaína, fentanil e cetamina em cadelas submetidas a ovariossalpingohisterectomia associadas ou não a metadona.
- Observar a alteração na amplitude (milivoltagem) e duração (milissegundos) nas ondas; P, Q, R, S e T durante infusão contínua por via venosa de lidocaína, fentanil e cetamina em cadelas submetidas a ovariossalpingohisterectomia associadas ou não à metadona.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Opioides

Os opioides são um grupo distinto de fármacos sintéticos e naturais, usados no controle da dor aguda, onde esta atividade analgésica ocorre devido à sua ligação a receptores opioides específicos envolvidos na transmissão, modulação e sensação da dor (MARTIN, 1983; SAKATA & ISSY, 2004). Recentes estudos sobre a fisiologia da dor, particularmente da dor clínica, têm fomentado o uso de agentes analgésicos opióides como importante alternativa no controle da nocicepção em animais para o controle segmentar da dor pós-operatória (POPILSKIS et al., 2000).

Os efeitos farmacológicos mediados por opioides incluem analgesia,

sedação, inibição da motilidade gastrointestinal, ação antitussígena, ação emélica, alterações no diâmetro pupilar, euforia e depressão respiratória. A depressão respiratória dose-dependente deve-se ao efeito direto no tronco cerebral, sendo mediada pela ligação aos receptores μ . Com relação ao sistema cardiovascular, em geral, os opioides apresentam efeitos mínimos. Em cães podem causar bradicardia e hipersalivação (WEBSTER, 2005).

Fármacos que se ligam aos receptores opioides podem ser agonistas, agonistas-antagonistas parciais ou antagonistas de diferentes subtipos de receptores. (FANTONI & MASTROCINQUE, 2002.)

2.1.1 Metadona

A metadona (6-dimetilamina-4,4-difenil-3-3-heptanona) é um opioide lipofílico e básico, possuindo um pKa de 9,2 (FISHMAN et al., 2002). É um opioide sintético com propriedades farmacológicas semelhantes à da morfina, apesar de sua estrutura química ser substancialmente distinta desta a metadona possui um carbono assimétrico em sua estrutura molecular (Figura 1) (BLEY, 2004).

Apresenta-se, na forma de mistura racêmica com seus dois enantiômeros: Smetadona, ou isômero d e R-metadona, ou isômero l (GARRIDO & TROCÓNIZ, 1999; INTURRISSI, 2002), sendo que a atividade analgésica é exercida principalmente pelo isômero levógiro (GORMAN et al. 1997).

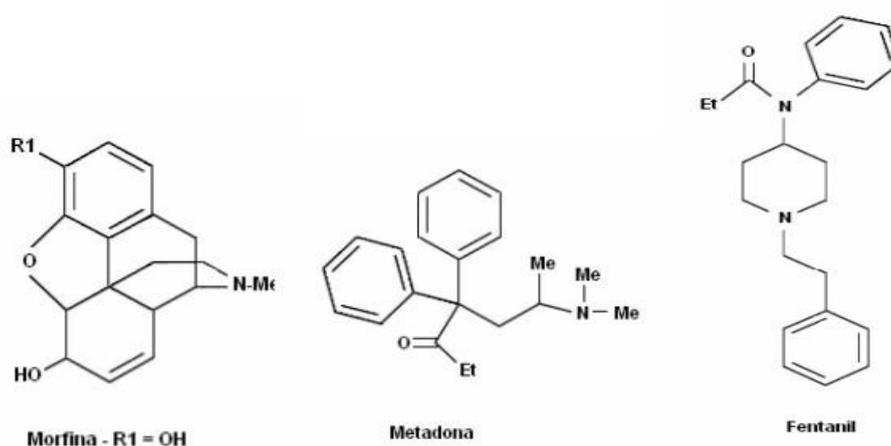


Figura 1 - Estrutura molecular de opioides agonistas μ , demonstrando que a metadona e o fentanil são estruturalmente diferentes da morfina (Fonte: adaptado de Peckham & Traynor, 2006).

A metadona apresenta atividade agonista em receptores opioides μ (μ), κ (κ) e δ (δ) localizados em sítios centrais e periféricos (PECKHAM & TRAYNOR, 2006) e antagonista do receptor NMDA, além de bloquear a recaptação de serotonina e noradrenalina, conforme exposto por COOD et al. (1995), KRISTENSEN et al. (1996) e PEREIRA et al. (2001).

A metadona, quando administrada em cães, é sintetizada principalmente pelo fígado (GARRETT ET AL., 1985) e o alto valor da depuração corresponde a 89% do fluxo hepático sanguíneo em cães (DAVIES & MORRIS 1993), os quais implica que a biodisponibilidade oral seria pouca. Esta sugestão é ainda apoiada pelos resultados que após administração oral da metadona (2 mg/kg) em cães, o fármaco não pode ser detectado no plasma (KUKANICH ET AL., 2005).

A farmacocinética da metadona em cães, administrada em diferentes doses pela via IV, é semelhante à descrita em ratos (LING et al., 1981) e muito diferente da dos humanos, sendo caracterizada por uma taxa de depuração muito mais alta (25,1 a 27,9 mL/min/kg), volume de distribuição variável (3,5 a 9,2 L/kg) e uma meia-vida de eliminação (1,7 a 3,9 h) mais curta (KUKANICH et al., 2005; INGVAST-LARSSON et al., 2010). Em cavalos, a farmacocinética da metadona administrada em diferentes doses pela via oral foi caracterizada por taxa de depuração moderada (13,5 a 17,3 mL/min/kg), volume de distribuição pequeno (1,2 a 3,1 L/kg) e uma meia-vida de eliminação curta (1,3 a 2,2 h) (LINARDI et al., 2009).

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

Quando comparada à morfina, a metadona racêmica foi de 8 a 16 vezes mais potente em inibir a função eletrofisiológica de vários subtipos de receptores

NMDA (CALLAHAN et al., 2004). A concentração de metadona necessária para a inibição de receptores NMDA também foi significativamente menor que a concentração de outros opioides como meperidina, fentanil e codeína (YAMAKURA et al., 1999). Essa característica farmacodinâmica tem sido implicada à eficácia da metadona no tratamento de dores neuropáticas e crônicas e no tratamento de pacientes com síndrome de abstinência à morfina e heroína (TRUJILLO & AKIL, 1991; GORMAN et al., 1997; ALTIER et al., 2001). Diante das evidências de que os receptores NMDA podem impedir o desenvolvimento de tolerância a opioides (TRUJILLO & AKIL, 1994), tem sido sugerido que a metadona possuía habilidade intrínseca de limitar a sua própria tendência a induzir tolerância (CALLAHAN et al., 2004).

A maior parte dos efeitos proporcionados por este opioide, desejáveis (analgesia), ou não (depressão respiratória, tolerância, etc.) está principalmente relacionada à sua atuação em receptores opioides do tipo μ , ao qual apresenta maior afinidade e seletividade (PECKHAM & TRAYNOR, 2006).

A propriedade multimodal da metadona é uma de suas grandes vantagens sobre outros opioides. A ativação de receptores opioides isoladamente apenas retarda o início do fenômeno conhecido como “wind up” (que dentre outros fatores promoverá a sensibilização central), mas não impede a sua ocorrência, enquanto que a combinação do antagonismo não-competitivo NMDA, demonstrada pelos dois não-competitivos NMDA, demonstrada pelos dois isômeros (GORMAN et al., 1997), somada ao agonismo opioide parece promover o seu bloqueio efetivo (EBERT et al., 1995). Além disso, a ação antagonista em receptores NMDA parece estar associada ao bloqueio da hiperalgesia tardia e imediata (HOLTMAN & WALA, 2007). A ação inibidora na recaptação de norepinefrina e serotonina (CODD et al., 1995), e bloqueio de receptores nicotínicos promovidos pela metadona influenciam diretamente as vias da dor, desempenhando, portanto, um importante papel na analgesia gerada por esse fármaco (XIAO et al., 2001).

Apesar de ser menos frequentemente empregada no tratamento da dor pré-operatória, estudos tem demonstrado que a administração intravenosa de uma dose única de metadona proporciona analgesia prolongada, reduzindo o requerimento de doses suplementares de analgésicos no período pós-operatório (GOURLAY et al, 1982; CHUI & GIN, 1992). A administração de

metadona (dose total: 20 mg) em 23 pacientes submetidos a vários tipos de cirurgia aboliu completamente a necessidade de analgesia suplementar no período pós-operatório em 39% dos indivíduos (GOURLAY *et al*, 1982).

A metadona isoladamente apresenta efeitos cardiorrespiratórios pouco significativos e quando ocorrem os mais comuns são a diminuição da frequência cardíaca, depressão respiratória e hipotermia (WERNER B.E. & TABOADA J. 1994).

A depressão respiratória dose-dependente é um outro efeito colateral que pode ser atribuído ao uso dos opioides, especialmente os agonistas de receptores mu, como a morfina, metadona e fentanil (BONAGURA J.D. 1994).

2.2 FLK (Fentanil – Lidocaína – Cetamina)

2.2.1 Infusão Contínua

Atualmente no manejo da dor são incluídas técnicas de analgesia durante todos os momentos cirúrgicos afim de diminuir a dor somática e respostas reflexas autonômicas aos estímulos nociceptivos, reduzindo o estresse, a ansiedade e garantindo o bem-estar do animal.

Desta forma, tem sido empregada a associação de fármacos com propriedades analgésicas a fim de bloquear a dor por diferentes mecanismos farmacodinâmicos, o que se denomina analgesia multimodal (BELMONTE *et al.*, 2013). Assim sendo, um nível constante de analgesia pode ser alcançado por infusão contínua de vários fármacos incluindo opioides, antagonistas do N-metil-D-aspartato, anestésicos locais, alfa 2 agonistas e suas combinações (YAMAZAKI *et al.*, 2011).

A infusão intravenosa contínua de alguns fármacos permite a anestesia e analgesia do paciente em função da depressão do sistema nervoso central. Dependendo da escolha e combinação dos fármacos, a infusão contínua transoperatória pode proporcionar analgesia e diminuir significativamente a concentração alveolar mínima (CAM) de anestésicos inalatórios, com mínimos efeitos adversos (CEREJO *et al*, 2013).

Na infusão contínua, a concentração plasmática do fármaco se

mantém constante, pois à medida que este sofre distribuição e metabolização, uma nova oferta do agente é realizada. A infusão contínua produz plano anestésico muito mais estável que o uso de doses repetidas, níveis plasmáticos constantes e estáveis, proporcionando recuperação mais rápida sem reações de excitação (AUGUSTO, 2010).

Existem diversos métodos de infusão contínua de fármacos anestésicos, todos objetivando manter as concentrações plasmáticas estáveis e suficientes para abolição de respostas aos estímulos nociceptivos causados pelo procedimento cirúrgico, mas, ao mesmo tempo causando efeitos depressores cardiorrespiratórios pouco significativos, possibilitando que, ao final da infusão intravenosa, a recuperação anestésica seja rápida e tranquila, sem efeitos adversos (YAMAZAKI et al., 2011). Os melhores agentes hipnóticos e analgésicos para essa técnica são os que apresentam meia vida contexto-sensível reduzida ao longo de diversos períodos de administração (AGUIAR et al., 2009).

Os fármacos mais utilizados são: fentanil, morfina, lidocaína, cetamina, dexmedetomidina e associações, como MLK (morfina, cetamina e lidocaína) e FLK (fentanil, lidocaína e cetamina). Esses fármacos podem apresentar efeito cumulativo, sobretudo após muitas horas de infusão, fato mais observado nas associações que contenham o fentanil, por possuir caráter lipossolúvel. Tanto o uso do FLK como do MLK proporciona sedação considerável após certo período de infusão, o que pode ocasionar perda do apetite (FANTONI, 2012).

Estas associações de fármacos são importantes para a utilização de doses menores quando utilizados isoladamente, como a cetamina, onde após a administração isolada, a pressão arterial e os batimentos cardíacos são frequentemente elevados (BORGBJERG & FRIGAST, 1997).

A técnica de FLK em infusão contínua consiste da administração intravenosa de um anestésico injetável, a cetamina, associada a um anestésico local, como a lidocaína e um opioide, o fentanil. A vantagem em se associar esses fármacos que possuem propriedades analgésicas isoladamente é a complementaridade do efeito analgésico entre eles e a possibilidade de utilização de doses baixas, o que minimiza a possibilidade de ocorrência de efeitos adversos desses fármacos (AUGUSTO, M. M., 2010).

2.2.2 Fentanil

O citrato de fentanil é um opioide, derivado sintético da morfina, agonista de receptores opioides do tipo μ (BODNAR & KLEIN, 2004), é 100 vezes mais potente do que a morfina (SOMA, 1971), e 500 vezes mais potente que a meperidina (LUMB & JONES, 1984). Exerce rápida ação por via intramuscular (MASSONE, 2005) e quando administrado pela via intravenosa, seus efeitos têm início de 1 a 5 minutos (NIEMEGEERS et al., 1976), apresentando pico de efeito entre 3 e 5 minutos e meia-vida plasmática de cerca de 45 minutos sendo biotransformado no fígado e eliminado pelos rins (PASERO, 2005).

A dose bolus do fentanil empregada em cães varia de 2 a 40 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ e, em infusão contínua, pode variar de 0,1 a 5 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$. Seus efeitos podem ser antagonizados pela naloxona (VALADÃO et al., 1982).

Em associação com o isoflurano, em cães, o fentanil, na taxa de 0,2 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$, possibilita reduzir em até 42 % a CAM do anestésico sem causar instabilidade cardiovascular (GREMIÃO et al., 2003), mas pode produzir depressão respiratória, devido à inibição dos neurônios do bulbo respiratório, alterando o volume corrente (BODNAR & KLEIN, 2004). Ainda que tenha curto período de ação, é possível que ocorra apneia ocasional durante a recuperação, devido à redistribuição do fármaco presente no tecido adiposo (THURMON et al., 1996).

Com relação ao sistema cardiovascular, o fentanil produz redução da FC (BOVILL et al., 1984), além de favorecer o aparecimento de arritmias em consequência do aumento da atividade vagal, como bloqueios atrioventriculares de 2º grau, contrações ventriculares e supraventriculares características de ritmo de escape. No entanto, a administração prévia de sulfato de atropina, por via subcutânea, na dose de 0,044mg/Kg, pode evitar estes efeitos (MASSONE, 2005).

2.2.3 Lidocaína

A lidocaína (α -dietil-aminoaceto-2,6-xilidina) é uma amina da xilidina, sob forma de cloridrato, com moderada lipossolubilidade e, quando utilizada em anestesia local, tem potência e duração moderadas e alto poder de penetração exercendo pouca vasodilatação. (MASSONE, 2003/2005).

Atua na face interna do canal de sódio, evitando a propagação do potencial de ação pelo axônio, causando sua estabilização no estado de repouso (SKARDA & TRANQUILLI, 2007). É biotransformado no fígado, por N-desalquilação e não por clivagem da ligação amida. Nesse processo são gerados dois metabólitos, um dos quais (monoetilglicenixilidina) é ativo farmacologicamente (RANG et al., 2001).

Além de sua ampla utilização em anestésias loco-regionais, a lidocaína possui propriedades analgésicas quando administrado por via intravenosa, sendo utilizada para obtenção de analgesia suplementar, durante a anestesia geral (WU et al., 2002). VALVERDE et al. (2004), discorrem sobre cães anestesiados com isoflurano, que receberam infusão contínua de lidocaína, nas taxas de 50 e 200 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$, registraram diminuição de 18,7 e 43,3%, respectivamente, no requerimento do agente halogenado para manutenção do plano anestésico, onde a lidocaína favoreceu a diminuição da CAM do isoflurano em 29%, sem alterar a frequência cardíaca (FC) ou a pressão arterial média (PAM), bem como aumentou os valores de BIS para 65 ± 13 , em relação aos valores obtidos somente com o uso do halogenado (61 ± 11). Em relação à associação de morfina, lidocaína e cetamina (MLK), houve diminuição da FC (104 ± 22 bpm para 84 ± 17 bpm), estabilidade da PAM e do BIS (MUIR III et al. 2003).

Ademais de sua propriedade analgésica, a lidocaína vem sendo utilizada de maneira eficaz como antiarrítmico, como descrito por HARRISSON et al. (1963). Segundo LIE et al. (1974), este fármaco é útil na terapia intravenosa imediata das arritmias ventriculares, pois quando foi administrada a pacientes com suspeita de infarto do miocárdio, a incidência de fibrilação ventricular diminuiu. THOMPSON & BALSER (2004) relataram que a lidocaína desacelera a condução do miocárdio e prolonga a duração da onda P, influenciando, portanto, na despolarização atrial.

Em concentrações plasmáticas terapêuticas, a lidocaína quase não interfere na frequência sinusal, condução atrioventricular, duração do potencial de ação ou refratariedade das células cardíacas normais, porém, suprime significativamente o automatismo, velocidade de condução e prolonga a refratariedade das células cardíacas isquêmicas ou enfermas (LUNNEY & ETTINGER, 1995). A depressão miocárdica causada pela

lidocaína somente adquire importância quando são utilizadas doses altas ou quando a frequência cardíaca alcança valores acima de 150 a 200 batimentos por minuto (CORTOPASSI et al., 2002).

2.2.4 Cetamina

A cetamina, chamada de CI-581 (2-(o-clorofenil)-2-(metilamino)-cicloexanona, foi sintetizada em 1962 por Calvin Stevens, nos laboratórios norte-americanos da Parke & Davis, em substituição à fenciclidina (VALADÃO, 2002), sendo utilizada clinicamente tanto na forma racêmica, com os enantiômeros levo-rotatório (S+) ou dextro-rotatório (R-), como na forma pura (Figura 2) (FANTONI et al., 2002; OLIVEIRA et al., 2004).

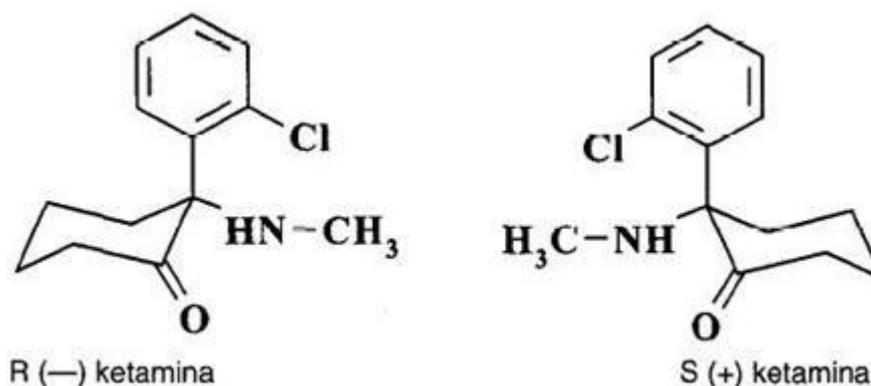


Figura 2 - Estrutura molecular da forma racêmica da cetamina com seus isômeros: levo-rotatório (S+cetamina) ou dextro-rotatório (R- cetamina).

Este anestésico dissociativo atua sobre uma variedade de receptores, incluindo nicotínicos (SCHELLER et al., 1996), muscarínicos (HUSTVEIT et al., 1995) e, dentre os opioides, μ (μ), δ (δ) e κ (κ) (SMITH et al., 1980). Além disso, a cetamina age sobre os canais de sódio do sistema nervoso central e periférico (SCHELLER et al., 1996), os canais monoaminérgicos e os de cálcio voltagem-dependentes (HIROTA & LAMBERT, 1996), além de bloquear de forma não competitiva os receptores NMDA, sendo que quanto menor a dose, maior sua afinidade por esses receptores (SMITH et al., 1980; PEKOE & SMITH, 1982; EIDE et al., 1998; SUZUKI et al., 1999). É metabolizada pelo fígado e eliminada pelo rim. Em macacos, foram recuperados na urina 94 a 96% dos metabólitos (MASSONE, 2005).

Em razão disto, a cetamina tem despertado crescente interesse em razão de suas propriedades analgésicas, principalmente no período pós-operatório, produzindo analgesia quando administrada em doses subanestésicas, isto porque quando administrada como parte de um protocolo de anestesia balanceada, permite a redução do requerimento de anestésicos, mantendo os parâmetros hemodinâmicos estáveis (CARREGARO et al., 2010).

Em humanos e cães, a infusão contínua em taxas baixas de cetamina, definida como aquelas abaixo de 20 µg/Kg/min (SCHMID et al., 1999; WAGNER et al., 2002), quando utilizada previamente ao estímulo cirúrgico, é capaz de bloquear receptores NMDA de forma efetiva sem, no entanto, produzir efeito dissociativo (MUIR III et al., 2003).

Ao contrário dos vários agentes anestésicos injetáveis, a cetamina, por apresentar uma ação simpatomimética, tem efeito estimulante sobre a atividade cardiovascular (MASSONE 2005), proporcionando aumento da FC, exercendo ação vasoconstrictora periférica, elevando, desta maneira a PA e resistência vascular sistêmica (RVS), além da pressão arterial pulmonar (PAP) e resistência vascular pulmonar (RVP) (REICH & SILVAY, 1989), por isso a cetamina é indicada em casos de choque hemorrágicos (MASSONE 2005).

Sobre a dinâmica respiratória, a cetamina determina depressão moderada, não alterando significativamente a frequência respiratória, mantendo as vias aéreas livres, com presença de reflexos protetores (MASSONE, 2005), embora essa depressão seja progressiva e concomitante ao aumento da dose administrada. Neste aspecto, o fármaco é similar aos opiáceos, reforçando a hipótese de sua possível interação com receptores próprios destes agentes (BOURKE et al., 1987). Segundo BOOTH (1992), este é o agente anestésico que menos induz à depressão respiratória.

2.3 Acepromazina

A acepromazina, também conhecida como acetilpromazina, apresenta-se na forma de maleato, com fórmula molecular $C_{23}H_{26}N_2O_5S$, peso molecular 442, de ponto de fusão entre 220 e 240°C e pH de 5,2, na concentração de 0,1% (MASSONE, 2005). Consiste no fenotiazínico mais amplamente utilizado em medicina veterinária como pré-anestésico, promovendo ptose palpebral, ligeira protrusão da membrana nictitante, prolapso peniano e abaixamento da cabeça. Seu principal efeito hemodinâmico é a hipotensão arterial. Esta redução da pressão arterial é dose dependente, podendo levar à taquicardia reflexa e aumento da concentração de catecolaminas circulantes. Pode ser administrado parenteral ou oralmente. É metabolizada no fígado e seus metabólitos excretados na urina (FANTONI et al., 1999).

A acepromazina quando usada de uma forma isolada é excelente para acalmar animais nervosos e para reduzir comportamentos agressivos (DAY, 2000). Em combinação com opioides permite imobilização de curta duração (MARTIN, 1996). Está sujeita a uma extensa biodegradação hepática, portanto, deve ser evitada em animais com disfunção hepática (GLEED, 1987).

A acepromazina possui ações antiemética, anti-histamínica, antiarrítmica (protege o miocárdio contra arritmias induzidas pelos barbitúricos, epinefrina e halotano) e antichoque (pela vasodilatação que produz melhora a perfusão dos tecidos periféricos) (HALL & CLARKE, 1991). Uma outra ação é a de promover o sequestro de eritrócitos no baço o que pode dificultar uma esplenectomia devido às grandes dimensões que o órgão pode atingir (GLEED, 1987; THURMON, 1996).

A sedação com acepromazina é geralmente menos confiável quando comparada com sedação proporcionada por agonistas α_2 -adrenoceptores, especialmente se os cães já estão agitados (BROCK, 1994). No entanto, a qualidade e confiabilidade de sedação com acepromazina pode ser melhorada por uma combinação com um opioide tal como a metadona (MONTEIRO et. al. 2008).

No sistema respiratório, a acepromazina promove discreta

diminuição da frequência respiratória (MUIR et al., 2001), mas potencializa a depressão causada por outros fármacos. Por diminuir a sensibilidade dos receptores ao dióxido de carbono, pode diminuir a frequência e o volume-minuto (FANTONI, 2009). De acordo com Spinosa et al. (1996), a acepromazina produz queda da temperatura corporal, consequência da vasodilatação cutânea e da ação do fármaco nos mecanismos termorreguladores do hipotálamo. Em pequenos animais, a dose de acepromazina normalmente empregada varia de 0,05 a 0,1 mg/kg pela via intravenosa, e até 0,2 mg/kg pela via intramuscular, não devendo ultrapassar o total de 3 mg (FANTONI, 2009).

2.4 Isoflurano

Trata-se de um anestésico volátil sintetizado em 1965 por Daltom Terrel. (MASSONE, 2005).

O mecanismo de ação deste agente anestésico envolve a depressão do SNC, com uma tríade que promove inconsciência, amnésia e imobilidade ao estímulo nocivo, mas não analgesia (DUARTE & SARAIVA, 2005).

Com relação às variáveis cardiovasculares, as alterações produzidas pelo isoflurano são dependentes da concentração administrada, sendo este o anestésico inalatório que provoca menor depressão do miocárdio (PADDLEFORD, 2001). Não é arritmogênico, pois não retarda a condução de impulsos pelo feixe de His-Purkinje (PADDLEFORD, 2001), também não sensibiliza o miocárdio às catecolaminas (TUCKER et al., 1974; MASSONE, 2003).

Em concentrações ideais (até 2 CAM), tende a preservar o DC, uma vez que a diminuição do volume sistólico é compensada pelo aumento da FC (OMOIGUI, 1998), que pode atingir até 20% em relação aos valores basais (AMARAL, 1996)

A associação de fármacos como fenotiazínicos, opióides, dissociativos ou mesmo anestésicos locais podem contribuir para a diminuição da CAM do isoflurano, potencializando seus efeitos e diminuindo seu requerimento e efeitos adversos sobre os diversos sistemas orgânicos (REZENDE et al., 2002; GREMIÃO et al., 2003; BOSCAN et al., 2005;

DOHERTY et al., 2007; PYPENDOP et al., 2007).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Aspectos Éticos

Este estudo foi previamente aprovado pela Comissão de Ética e Experimentação Animal (CEEA) da Universidade Estadual do Maranhão, protocolo nº 0005/15.

3.2 Seleção dos Animais

Para composição da amostra foram utilizadas 20 cadelas, adultas, de idade e peso corporal variável, ASA I, provenientes da rotina cirúrgica do Hospital Veterinário Universitário da Universidade Estadual do Maranhão (HVU-UEMA), com valores normais para hemograma e submetidas ao procedimento de ovariossalpingohisterectomia eletiva. As mesmas foram submetidas a jejum hídrico e sólido, de 6 e 12 horas respectivamente, no dia anterior a cirurgia.

3.3 Divisão dos Grupos

Os animais foram aleatoriamente separados em 02 grupos; G1 com 10 cadelas sendo submetidas à infusão contínua de cetamina (10µg/kg/min), lidocaína (50ug/Kg/min), fentanil (0,03 ug/kg/min) e Metadona (0,02mg/kg/min) e G2 que recebeu a mesma infusão sem a metadona. A velocidade de infusão foi padronizada em 10 ml/kg/hora. Como medicação pré-anestésica no G1 foi utilizada a associação de acepromazina (0,05mg/kg) e metadona (0,1mg/kg) na mesma seringa, no G2 somente a acepromazina (0,05mg/kg), em ambos os grupos a via de aplicação foi a via intramuscular. A indução foi feita com cetamina (1mg/kg), lidocaína (1mg/kg) e fentanil (2ug/kg) na mesma seringa em ambos os grupos.

Os animais foram devidamente intubados com sonda compatível ao diâmetro da traqueia e mantidos com isoflurano em 100% de oxigênio, em sistema respiratório com reinalação parcial de gases, mantendo o animal em

plano anestésico compatível com o procedimento cirúrgico.

3.4 Eletrocardiografia

Durante todo o procedimento os animais foram monitorados por meio de eletrocardiografia computadorizada (TEB – BRASIL) as ocorrências de alterações foram marcadas no módulo próprio do aparelho. Para registro foi utilizada a velocidade de 25mm/s e ganho N. Após registro foi verificado a ocorrência de arritmia e alterações nos segmentos e intervalos. As ondas foram mensuradas em tempos pré-determinados (TABELA 1). E mensuradas as amplitudes e durações das ondas: P, Q, R, S e T e dos intervalos e segmentos: PR, QRS, ST, RR e QT. A derivação escolhida para estas mensurações será a bipolar DII.

Tabela 01: Demonstrativo dos tempos de registro das variáveis frequências cardíacas (FC) e parâmetros eletrocardiográficos (ECG), nos tempos: T0 (antes da MPA), T1 (15 minutos após MPA), T2 (5 minutos após indução), T3(durante o pinçamento do Pedículo Direito), T4 (10 minutos após o pinçamento do Pedículo Direito) e T5 (Ao final da cirurgia).

Variáveis	0	1	2	3	4	5
ECG	X	X	X	X	X	X

3.5 Análise Estatística

Para análise estatística os dados paramétricos foram submetidos à análise de variância (ANOVA), após as pressuposições de normalidade dos erros (cramer-von-mises) e homocedasticidade (homogeneidade das variâncias). O delineamento experimental foi o inteiramente casualizado e o arranjo estatístico no esquema fatorial tratamentos (2) e tempos (10) (2x10). As comparações dos dados paramétricos foram feitas usando o teste de Tukey.

Para verificação se a ocorrência de arritmias se deve pela presença da metadona foi feito o teste de Q-quadrado ou teste exato de Fisher. Em todos os testes o nível de significância estipulado foi de 5%.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Todas as cadelas utilizadas no presente estudo, submetidas a ovariosalpingohisterectomia, passaram pela triagem, onde foi feito o exame físico e avaliação dos exames clínicos laboratoriais solicitados, onde comprovou-se que esses animais estavam clinicamente saudáveis e aptos a passarem pelo procedimento cirúrgico. Com relação a idade e ao peso não foram observadas diferenças estatísticas ($p > 0,05$) entre os grupos (Tabela 2). A duração do procedimento cirúrgico foi de $33 \pm 3,7$ minutos para o G1 e para o G2 de $32 \pm 2,3$ minutos não havendo diferenças entre estes ($p > 0,05$).

Tabela 02: Média e desvio padrão da idade (meses) e peso (kg) de cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia, com adição de metadona (G1) e sem (G2), na infusão contínua de fentanil, lidocaína e cetamina.

VARIÁVEL	GRUPOS	
	G1	G2
IDADE	$33^a \pm 13,22$	$57^a \pm 38$
PESO	$13,6^a \pm 6,8$	$12,8^a \pm 5,9$

Médias seguidas de letras iguais, minúsculas na linha, para o mesmo parâmetro, não diferem entre si pelo teste de Tukey a $p > 0,05$. Teste de normalidade de Cramer-von Mises: $w=0,12/ p > 0,25$. Teste de homogeneidade das variâncias de Brown and Forsythe: $F=1,37/ p=0,52$.

4.1 Parâmetros Cardiovasculares

As médias gerais e as médias comparadas entre os grupos a cada tempo não foram diferentes ($p > 0,05$) (Tabela 2). Entre os tempos, dentro dos grupos, apenas no G1, os valores dos tempos T3, T4 e T5 foram diferentes em relação ao T0. Este estudo discorda de Stanley *et al.* (1980), quando não

houve registro de alterações cardiovasculares durante ou após a administração da metadona nas doses de 0,3 ou 0,5mg/kg, na mesma espécie.

O resultado obtido concorda com a maioria dos estudos realizados testando metadona na dose de 0,5 mg/Kg (IM) na mesma espécie proposta (LEIBETSEDER et al., 2006; MAIANTE et al., 2009; CREDIE et al., 2010), nos quais é relatada queda significativa e permanente da FC, atribuída ao aumento na atividade vagal mediado centralmente pelo fármaco e como mecanismo compensatório ao efeito hipertensivo do mesmo (MAIANTE et al., 2009; CREDIE et al., 2010).

Tabela 03. Média e desvio padrão da Frequência Cardíaca (FC) de cadelas submetidas a ovariosalpingohisterectomia sob infusão contínua de Lidocaína, Cetamina e Fentanil com (G1) ou sem (G2) adição de Metadona.

VAR/GRUPOS	TEMPOS						MÉDIA	
	T0	T1	T2	T3	T4	T5	± D.P	
FC	G1	140 ^{aA} _~	120 ^{aA}	124 ^{aA}	134 ^{aA}	141 ^{aA} _~	99 ^A	126 ^A
		±24	±32	±42	±36	±14	±33	±37
FC	G2	116 ^{aA}	125 ^{aA}	118 ^{aA}	115 ^{aA}	123 ^{aA}	114 ^{aA}	118 ^A
		±21	±20	±28	±20	±20	±29	±23

* Médias seguidas de letras iguais, minúsculas na linha, e maiúsculas na coluna, para a mesma variável, não diferem entre si pelo teste de Tukey a $p > 0,05$. Teste de Normalidade de Cramer-von mises ($W:0,12/p=0,068$).

4.2 Eletrocardiograma

Quanto aos traçados eletrocardiográficos, não foram observadas alterações importantes na condutibilidade cardíaca sugestivas de arritmia ou hipóxia do miocárdio, o que está de acordo com relatos da literatura (MOORE et al., 1993; NAVARRO et al., 1994). Para as variáveis P (mV) e P(s) (Tabela 5), que representam a condução elétrica atrial, neste estudo observou-se estabilidade destes parâmetros, sem diferenças significativas entre os tempos e os grupos. verificou-se que, nas condições deste experimento, a metadona, juntamente com o isoflurano, não influenciou de maneira expressiva a

condutibilidade atrial cardíaca destes animais durante os momentos analisados.

Em relação ao complexo QRS, que representa o tempo de condução elétrica ventricular, foi registrada uma alteração, no G2, em T5, o que sugere sobrecarga elétrica no ventrículo direito. De acordo com relatos de Raatikainen et al. (1998), os opioides e agentes inalatórios podem produzir alterações no ECG em cães e gatos, conforme as doses utilizadas.

Para os resultados obtidos em PR, R(mV), QT e T(mV) não foram observadas alterações dignas de nota nestes parâmetros, ou seja, o protocolo instituído no presente estudo, não influenciou de maneira expressiva a condutibilidade cardíaca dos animais durante os momentos analisados e grupos analisados.

Entretanto, em estudos feitos por LEIMDORFER (1948) e RAATIKAINEN et al. (1998) relataram que os opioides e agentes inalatórios podem produzir alterações no ECG, promovendo retardo no tempo de condução do nodo AV em cães e gatos, demonstrando a interferência dos agentes, bem como das doses utilizadas.

Tabela 04. Média e desvio padrão das variáveis (VAR) do eletrocardiograma: amplitude da onda P(PmV – em milivolts[mV]), duração da onda P(Ps – milissegundos[ms]), Intervalo PR (ms), duração do complexo QRS (ms), amplitude da onda R(mV), duração do intervalo QT(ms), amplitude da onda T(mV), Frequência cardíaca (FC) em batimento por minuto e intervalo entre ondas R (RR) em milissegundos de cadelas submetidas a ovariosalpingohisterectomia sob infusão contínua de Lidocaína, Cetamina e Fentanil com (G1) ou sem (G2) adição de Metadona.

VAR	GRUPO	TEMPOS						Média ± Desvio Padrão
		1	2	3	4	5	6	
PmV	G1	0,13 ^{aA}	0,16	0,18	0,15	0,14	0,12	0,15^A ± 0,04
		± 0,03	^{aA} ±					
	G2	0,19 ^{aA}	0,17	0,16	0,13	0,12	0,13	0,15^A ± 0,06
		± 0,09	^{aA} ±					

		0,04	0,08	0,06	0,04	0,04		
Os	G1	44 ^{aA} ±	54 ^{abA}	56 ^{abA}	60 ^{bA}	50 ^{abA}	49 ^{abA}	52^A ± 10
		6	± 7	± 12	± 10	± 8	± 7	
	G2	49 ^{aA} ±	51 ^{aA}	46 ^{aA}	49 ^{aA}	45 ^{aA}	48 ^{aA}	48^B ± 9
		6	± 8	± 11	± 6	± 14	± 11	
PR	G1	88 ^{aA} ±	96 ^{aA}	97 ^{aA}	100 ^{aA}	107 ^{aA}	106 ^{aA}	99^A ± 16
		13	± 13	± 14	± 17	± 17	± 17	
	G2	94 ^{aA} ±	94 ^{aA}	92 ^{aA}	96 ^{aA}	88 ^{aA}	94 ^{aA}	93^A ± 16
		17	± 12	± 22	± 14	± 20	± 16	

* Médias seguidas de letras iguais, minúsculas na linha, e maiúsculas na coluna, para a mesma variável, não diferem entre si pelo teste de Tukey a $p > 0,05$. Teste de Normalidade de Cramer-von mises ($W: 0,13/p=0,054$).

Tabela 05. Média e desvio padrão das variáveis (VAR) do eletrocardiograma: amplitude da onda P(PmV – em milivolts[mV]), duração da onda P(Ps – milissegundos[ms]), Intervalo PR (ms), duração do complexo QRS (ms), amplitude da onda R(mV), duração do intervalo QT(ms), amplitude da onda T(mV), Frequência cardíaca (FC) em batimento por minuto e intervalo entre ondas R (RR) em milissegundos de cadelas submetidas a ovariosalpingohisterectomia sob infusão contínua de Lidocaína, Cetamina e Fentanil com (G1) ou sem (G2) adição de Metadona.

VAR	GRUPO	TEMPOS						Média ± Desvio Padrão
		1	2	3	4	5	6	
QRS	G1	64 ^{aA} ±	65 ^{aA} ±	62 ^{aA} ±	64 ^{aA} ±	62 ^{aA} ±	62 ^{aA} ±	63^A ± 8
		9	10	6	10	4	9	
	G2	57 ^{aA} ±	64 ^{aA} ±	67 ^{aA} ±	60 ^{aA} ±	50 ^{aA} ±	93 ^{bB} ±	65^A ± 16
		7	9	7	5	5	16	
Rmv	G1	0,67 ^{aA}	0,82 ^{aA}	0,72 ^{aA}	0,73 ^{aA}	0,65 ^{aA}	0,6 ^{aA}	0,69^A ± 0,07
		± 0,2	± 0,2	± 0,3	± 0,3	± 0,4	± 0,4	
	G2	0,67 ^{aA}	0,55 ^{aA}	0,6 ^{aA}	0,6 ^{aA}	0,4 ^{aA}	0,5 ^{aA}	0,56^A ± 0,09
		± 0,3	± 0,2	± 0,4	± 0,3	± 0,3	± 0,4	
QT	G1	192 ^{aA}	199 ^{aA}	222 ^{aA}	242 ^{aA}	245 ^{aA}	242 ^{aA}	223^A ± 42
		± 13	± 38	± 21	± 30	± 50	± 57	

	G2	188 ^{aA} ± 25	193 ^{aA} ± 49	225 ^{aA} ± 18	219 ^{aA} ± 37	242 ^{aA} ± 47	236 ^{aA} ± 37	217 ^A ± ³⁵ 41
T	G1	0,12 ^{aA} ± 0,05	0,14 ^{aA} ± 0,07	0,13 ^{aA} ± 0,06	0,12 ^{aA} ± 0,04	0,14 ^{aA} ± 0,08	0,14 ^{aA} ± 0,07	0,13^A ± 0,06
	G2	0,8 ^{aA} ± 0,07	0,17 ^{aA} ± 0,06	0,15 ^{aA} ± 0,05	0,14 ^{aA} ± 0,07	0,12 ^{aA} ± 0,06	0,10 ^{aA} ± 0	0,12^A ± 0,05
FC	G1	140 ^{aA} ± 34	120 ^{aA} ± 32	124 ^{aA} ± 42	134 ^{aA} ± 36	141 ^{aA} ± 35	99 ^{aA} ± 33	126^A ± 37
	G2	116 ^{aA} ± 21	125 ^{aA} ± 20	118 ^{aA} ± 28	115 ^{aA} ± 20	123 ^{aA} ± 20	114 ^{aA} ± 29	118^A ± 23
RR	G1	440 ^{aA} ± 100	518 ^{aA} ± 100	547 ^{aA} ± 174	571 ^{aA} ± 181	603 ^{aA} ± 211	661 ^{aA} ± 207	557^A ± 176
	G2	481 ^{aA} ± 81	472 ^{aA} ± 92	517 ^{aA} ± 180	522 ^{aA} ± 144	496 ^{aA} ± 146	545 ^{aA} ± 194	505^A ± 141

* Médias seguidas de letras iguais, minúsculas na linha, e maiúsculas na coluna, para a mesma variável, não diferem entre si pelo teste de Tukey a $p > 0,05$. Teste de Normalidade de Cramer-von mises ($W: 0,13/p=0,054$).

5. CONCLUSÃO

Diante dos resultados obtidos,conclui-se que a associação da metadona, fentanil, cetamina e lidocaína sob anestesia com isoflurano promoveu alterações cardiorrespiratórias discretas, podendo ser usada sem restrições em pacientes saudáveis e, além disso, proporcionou uma boa analgesia aos animais.

REFERÊNCIAS

AGUIAR, A.J.A. Anestesia Intravenosa Total. In: FANTONI D.T; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em Cães e Gatos**. São Paulo: Roca, 2009. Cap. 18, p. 275-295.

ALTIER N, DION D, BOULANGER A, CHOINIÈRE M. **Successful use of methadone in the treatment of chronic neuropathic pain arising from burn injuries: a case-study**. Burns 2001; 27: 771–5.

AMARAL, J. L. G. Efeitos cardiovasculares dos anestésicos inalatórios. In: BRAZ, J. R. C. et al. **O sistema cardiovascular e a anestesia**. São Paulo: Editora Unesp, 1996, cap. 5, p. 51-54.

AMBRISKO, T.D.; HIKASA, Y.; SATO, K. **Influence of medetomidine on stress-related neurohormonal and metabolic effects caused by butorphanol, fentanil and ketamine administration in dogs**. Am. J. Vet. Res., v.66, p.406-412, 2005.

AUGUSTO, M.M. **Anestesia Intravenosa Total**. 2010. 75f. Monografia (Graduação em Medicina Veterinária) - Universidade Federal do Paraná. Curitiba.

BARBOSA NETO, O.; GARCIA, M. A.; GARCIA, J. B. S. **Revisiting methadone: pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical indication** Rev Dor. São Paulo, 2015.

BELMONTE, E.A. *et al.* **Infusão contínua de morfina ou fentanil, associados à lidocaína e cetamina, em cães anestesiados com isofluorano**. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia, v.65, n.4, p.1075-1083, 2013.

BOSCAN, P. et al. Cardiovascular and respiratory effects of ketamine infusion in isoflurane-anesthetized dogs before and during noxious stimulation. **American Journal of Veterinary Research**. Schaumburg, v. 66, n. 12, p. 2122-2129, 2005.

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

BODNAR, R.; KLEIN, G. E. Endogenous opiates and behavior: 2003. **Peptides**, New York, v. 25, n. 12, p. 2205-2256, 2004.

BONAGUR, J.D., KIRK, R.W. (Eds.) 1994. **Current Veterinary Therapy XII.WB.Saunders**, Philadelphia, pp. 611-617.

BOOTH, N. H. Anestésicos intravenosos e outros parenterais. In: BOOTH, N. H.; McDONALD, L. E. **Farmacologia e terapêutica em veterinária**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992, cap. 13, p. 168-218.

BOURKE, D. L.; MALIT, L. A.; SMITH, T. C. Respiratory interactions of ketamine and morphine. **Anesthesiology**, United States, v. 66, n. 22, p. 153-156, 1987.

BOVILL, J. G. et al. **Comparison of fentanyl, sufentanyl and alfentanyl anesthesia in patients undergoing valvular heart surgery.** *Anesthesia and Analgesia*, Baltimore, v. 63, p. 1081-1086, 1984.

BROCK, N. Acepromazine revisited. **Canadian Veterinary Journal**, v.35, p.458-459, 1994.

CALLAHAN RJ, AU JD, PAUL M, LIU C, YOST CS. **Functional inhibition by methadone of N-methyl-D-aspartate receptors expressed in Xenopus oocytes: stereospecific and subunit effects.** *Anesth Analg* 2004; 98: 653-9.

CARREGARO, A.B. *et al.* Efeitos cardiorrespiratórios e analgésicos da cetamina por via epidural, por infusão intravenosa contínua ou pela associação de ambas, em cães submetidos à osteossíntese de fêmur. **Ciência Rural online**, Santa Maria, 2010. Disponível em <<http://www.scielo.br/pdf/cr/2010nahead/a662cr2932.pdf>> Acesso em 20 abril.2017.

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

CEREJO, S.A. *et al.* Efeitos da infusão intravenosa contínua de fármacos anestésicos ou analgésicos sobre a anestesia geral com isofluorano: Estudo retrospectivo em 200 cães. **Semana: Ciências Agrárias**, Londrina, v. 34, n. 4, p. 1807-1822, jul./ago. 2013.

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

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

CORTOPASSI, S. R. G. et al. Complicações da anestesia. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos**, São Paulo: Roca, 2002, cap.

CREDIE, R. G.; TEIXEIRA NETO, F. J.; FERREIRA, T. H.; AGUIAR, A. J.; RESTITUTTI, F. C.; CORRENTE, J. E. **Effects of methadone on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs.** *Veterinary anaesthesia and analgesia*, Oxford, v. 37, p. 240-249, 2010.

DALE O, HOFFER C, SHEFFELS P, KHARASCH ED. **Disposition of nasal, intravenous, and oral methadone in healthy volunteers.** Clinical Pharmacology and Therapeutics 2002; 72: 536-545.

DAVIES B, MORRIS T. **Physiological parameters in laboratory animals and humans.** Pharm Res 1993; 10, 1093-5.

DAY TK. Injectable anesthetic techniques for emergency and critical care procedures: Good drugs, bad drugs. **In Proceedings of 7th International Veterinary Emergency and Critical Care.** Orlando, 2000; 49-53

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

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

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

EIDE, P. K. et al. Ketamine: relief from chronic pain through actions at the NMDA receptor. **Pain**, Seattle v. 72, n. p.289-291, 1998.

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

FANTONI, D. T. Medicação Pré- Anestésica. In: FANTONI, D.T. CORTOPASSI, S.R. G. **Anestesia em cães e gatos.** São Paulo: Roca, 2012. Cap.13, p.151- 158.

FISHMAN, S. M.; WILSEY, B.; MAHAJAN, G.; MOLINA, P. **Methadone reincarnated:** novel clinical applications with related concerns. Pain Medicine, Philadelphia, v.3, p.339-348, 2002.

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

GARRIDO MJ, TROCÓNIZ IA. **Methadone: a review of its pharmacokinetic/pharmacodynamic properties.** J Pharmacol Toxicol 1999; 42: 61–66.

GLEED RD. Tranquilizers and sedatives. In Short CE, editor. **Principals &**

Practice of Veterinary Anesthesia.

Williams & Wilkins: Baltimore, 1987; 16-25.

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

GOURLAY GK, WILSON PR, GLYNN CJ. **Methadone produces prolonged postoperative analgesia.** *Brit Med J* 1982; 284: 630-631.

GREMIÃO, I. D. F. et al. **Redução da concentração alveolar mínima (CAM) em cães anestesiados com isofluorano associado a fentanila.** *Acta Scientiae Veterinariae*. Porto Alegre, v. 31, n. 1, p. 13-19, 2003.

HARRISSON, D. C.; SPROUSE, J. H.; MORROW, A. G. Antiarrhythmic properties of lidocaine amide: clinical and physiologic studies of their cardiovascular effects in man. **Circulation**. Philadelphia, v. 28, n. 4, p. 486, 1963.

HALL LW, CLARKE KW. Principles of sedation, analgesia and premedication. In Hall LW, Clarke KW, editors. **Veterinary Anaesthesia**. 9th edition. Bailliere Tindall: London, 1991; 51-79.

HIROTA, K.; LAMBERT, D. G. Ketamine: its mechanism(s) of action and unusual clinical uses. **British Journal of Anaesthesia**, Oxford, v. 77, n. 4, p. 441-444, 1996.

HOLTMAN JR, WALA EL. **Characterization of the antinociceptive and pronociceptive effects of methadone in rats.** *Anesthesiology* 2007; 106: 563-571.

HUSTVEIT, O.; MAURSET, A.; OYE, I. Interactions of the chiral forms of ketamine with opioid, phencyclidine, sigma and muscarinic receptors. **Pharmacology and Toxicology**. Oxford, v. 77, n. 6, p. 355-359, 1995.

INGVAST-LARSSON C, HOLGERSSON A, BONDESSON U, LAGERSTEDT A-S, OLSSON K. **Clinical pharmacology of methadone in dogs.** *Vet Anaesth Analg* 2010; 37: 48-56.

INTURRISI C. E. **Clinical pharmacology of opioids for pain.** *Clinical journal of pain*, Philadelphia, v.18, p.S3-S13, 2002.

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

KRISTENSEN, K.; BLEMMER, T.; ANGELO, H. R. CHRISTRUP, L. L.; DRENCK, N. E.; RASMUSSEN, S. N.; SJØGREN, P. Stereoselective pharmacokinetics of methadone in chronic pain patients. **Therapeutic Drug**

Monitoring, New York, v. 18, n.3, p.221-227, 1996.

KUKANICH B, LASCELLES BD, AMAN AM, MEALEY KL, PAPICH MG. **The effects of inhibiting cytochrome P450 3A, p-glycoprotein, and gastric acid secretion on the oral bioavailability of methadone in dogs.** J Vet Pharmacol Ther 2005; 28: 461-6a.

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

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

LIE, K. I. et al. Lidocaine in the prevention of primary ventricular fibrillation. **The New England Journal of Medicine**. Massachussets, v. 291, n. 25, p. 1324-1326, 1974.

LINARDI RL, STOKES AM, BARKER SA, SHORT C, HOSGOOD G, NATALINI CC.

Pharmacokinetics of the injectable formulation of methadone hydrochloride administered orally in horses. J Vet Pharmacol Therap 2009; 32: 492-497.

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

LUMB, W. V. e JONES, E.W. **Veterinary Anesthesia Philadelphia**, Lea & Febiger, 1984, 680 p.

LUNNEY, L.; ETTINGER, S. J. Arritmias cardíacas. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina interna veterinária: moléstias do cão e do gato**. 4. ed., Barueri: Manile, 1995, v. 1, cap. 95, p. 1338-1381.

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

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

MARTIN DD. Trauma patients. In Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ, editors. **Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia. 3rd edition**. Williams & Wilkins: Baltimore, 1996; 829-843.

MASSONE, F. **Anestesiologia Veterinária: farmacologia e técnicas**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005, 571p.

MONTEIRO, E. R.; DOSSI, R. J. O.; ANTUNES, A. P.; CAMPANGNOL, D.; BETTINI, C. M.; CHOIMA, J. C. Efeitos da metadona ou do neostigmine, associados à lidocaína administrados pela via epidural em cães. **Arq. Bras. Med.Vet. Zootec.** v.60, n.6, p.1439-46, 2008.

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

MUIR W.W., WERNER LL, HAMLIN RL. Effects of xylazine and acetylpromazine upon induced ventricular fibrillation in dogs anesthetized with thiamylal and halothane. **Am J Vet Res** 2001; 36(9): 1299-1303.

MUIR III, W. W.; WIESE, A. J.; MARCH, P. A. Effects of morphine, lidocaine, ketamine, and morphine-lidocaine-ketamine drug combination on minimum alveolar concentration in dogs anesthetized with isoflurane. **American Journal of Veterinary Research**. Chicago, v. 64, n. 9, p. 1155-1160, 2003.

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

NIEMEGGERS, C. J. E. et al. Sufentanyl, a very potent and extremely safe intravenous morphine-like compound in mice, rats and dogs. **Arzneimittel-Forschung**. Aulendorf , v. 26, n. 8, p. 1551-1556, 1976.

OLIVEIRA, C. M. B. et al. Cetamina e analgesia preempitiva. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. Rio de Janeiro, v. 54, n. 5, p. 739-752, 2004.

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

PADDLEFORD, R. R. Drogas anestésicas. In: _____ **Manual de anestesia de pequenos animais**. 2. ed., São Paulo: Roca, 2001, cap. 3 p. 37-88.

PASERO, C. Fentanyl for acute pain management. **Journal of Perianesthesia Nursing**. Philadelphia, v. 20, n. 4, p. 279-284, 2005.

PECKHAM EM, TRAYNOR JR. **Comparison of the antinociceptive response to morphine and morphine-like compounds in male and female Sprague-Dawley rats**. J Pharmacol Exp Ther 2006; 316: 1195-201.

PEKOE, G. M.; SMITH, D. J. The involvement of opiate and monoaminergic neuronal systems in the analgesic effects of ketamine. **Pain**. Seattle, v. 12, n. 1, p.57-73, 1982.

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

PEREIRA, D. A.; MARQUES, J. A.; BORGES, P. A.; BATISTA, P. A. C. S.; OLIVEIRA, C. A.; NUNES, N.; LOPES, P. C. F. Efeitos cardiorrespiratórios da metadona, pelas Vias intramuscular e intravenosa, em cadelas submetidas à ovariossalpingohisterectomia. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.** v.65, n.4, p.967-74, 2013.

POPILSKIS, S., CANCEL, D., DANILO, P., *et al.* Prolonged postsurgical analgesia: effects epidural fentanyl infusion in dogs. In: WORLD CONGRESS OF VETERINARY ANAESTHESIA, 2000, Berne. **Proceedings...** Berne : ECVA, 2000. p.77.

POSSO, I.P.; ASHMAWI, H.A. Princípios gerais do tratamento da dor. In: FANTONI, D.T. **Tratamento da dor na clínica de pequenos animais.** São Paulo: Elsevier, 2012. p. 29-36.

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

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

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. **Farmacologia.** 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001, 703 p.

REICH, D. L.; SILVAY, G. Cetamina: an update on the first twenty-five years of clinical experience. **Canadian Journal of Anesthesia.** Toronto, v. 36, n. 2, p. 186- 197, 1989.

REZENDE, M. L. et al. Levomepromazina e acepromazina no bloqueio da arritmia induzida pela adrenalina em cães anestesiados pelo halotano. **Ciência Rural.** Santa Maria, v. 32, n. 3, p. 433-438, 2002.

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

SHELLER, M. et al. Ketamine blocks currents through mammalian nicotinic acetylcholine receptor channels by interaction with both the open and the closed state. **Anesthesia and Analgesia.** Baltimore, v. 83, n. 4, p. 830-836, 1996.

SKARDA, R. T.; TRANQUILLI, W. J. Local anesthetics. In: TRANQUILLI, J. T.;

THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4.ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2007, cap. 14, p. 395-418.

SMITH, D. J. et al. The interaction of ketamine with the opiate receptor. **Life Sciences**. Amsterdam, v. 26, n. 10, p. 789-795, 1980.

SOMA, L.R. **Textbook of veterinary anesthesia**. Baltimore, Williams & Wilkns, 1971, 693 pp.

SPINOSA, H, S.; GORNIAC, S. L.; BRENARDI, M. M. Tranquilizantes e Relaxantes Musculares de Ação Central. In: **Farmacologia aplicada à Medicina Veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. Cap.14, p.131- 139.

STANLEY, T.H.; LIU, W.S.; WEBSTER, L.R. et al. **Haemodynamic effects of intravenous methadone anaesthesia in dogs**. Can. Anaesth. Soc. J., v.27, p.53- 57, 1980.

SUZUKI, M. et al. Small-dose ketamine enhances Morphine-induced analgesia after outpatient surgery. **Anesthesia and Analgesia**. Baltimore, v. 89, n. 1, p. 98- 103, 1999.

THOMPSON, A.; BALSER, J. R. Perioperative cardiac arrhythmias. **British Journal of Anaesthesia**. Oxford, v. 93, n. 1, p. 86-94, 2004.

THURMON JC, TRANQUILLI WJ, BENSON GJ. Preanesthetic and anesthetic adjuncts. In Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ, editors. **Lumb and Jones Veterinary Anesthesia**. 3rd edition. Williams & Wilkins: Baltimore, 1996; 183-202.

TRUJILLO KA, AKIL H. **Inhibition of opiate tolerance by noncompetitive N-methyl-daspartate receptor antagonists**. Brain Res 1994; 633: 178-88.

TUCKER, W. K.; RACKSTEIN, A. D.; MUNSON, E. S. Comparison of arrhythmic dose of adrenaline, metaraminol, ephedrine and phenylephrine during isoflurane and halothane anesthesia in dogs. **British Journal of Anaesthesia**. Oxford, v. 46, n. 6, p. 392-396, 1974.

VALADÃO, C. A. A. et al. **Associação do cloridrato de cetamina e citrato de fentanila na anestesia geral em cães**. In: ENCONTRO DE PESQUISAS VETERINARIAS, 7. Ed., 1982, Jaboticabal. Anais, Jaboticabal: Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, 1982.

VALADÃO, C. A. A. Anestésicos dissociativos. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos**. cap.15, São Paulo: Roca, 2002, p. 165-173.

VALVERDE, A.; DOHERTY, T. J.; HERNANDÉZ, J. Effect of lidocaine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. Philadelphia, v. 31, n. 4, p. 264-271, 2004.

WAGNER, A. E. et al. Use of low doses of ketamine administered by constant rate infusion as an adjunct for postoperative analgesia in dogs. **Journal of American Veterinary Medicine Association**. Schaumburg, v. 221, n. 1, p. 72-75, 2002.

WEBSTER, C. R. L.; **Farmacologia Clínica em Medicina Veterinária**. São Paulo: Roca, 2005. 155 p.

WERNER B.E.; TABOADA J. Use of analgesics in feline medicine. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian small animal**, n.4, p.493-499, 1994.

WOLFF K, HAY AW, RAISTRICK D. **Steady-state pharmacokinetics of methadone in opioid addicts**. Eur J Clin Pharmacol 1993; 44: 189–94.

WU, C. L. et al. Analgesic effects of intravenous lidocaine and morphine on postamputation pain. **Anesthesiology**. Philadelphia, v. 96, n. 2, p. 841-848, 2002.

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

YAMAKURA T, SAKIMURA K, SHIMOJI K. **Direct inhibition of the N-methyl-D- aspartate receptor channel by high concentrations of opioids**. Anesthesiology. 1999; 91: 1053-63.

YAMAZAKI, M.S. *et al.* Analgesia e anestesia em procedimentos ortopédicos de pequenos animais. **Veterinária Notícias**, Uberaba, v.17. n.2, p. 77-89, jul./dez. 2011.