



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

**AVALIAÇÃO CARDIORRESPIRATÓRIA DE CADELAS (*Canis familiares*)
SUBMETIDAS À INFUSÃO CONTÍNUA COM A ASSOCIAÇÃO DE FENTANIL,
CETAMINA E LIDOCAÍNA COM E SEM ADIÇÃO DE METADONA SOB
ANESTESIA COM ISOFLUORANO.**

WALTERLANA JULIA SOUSA SAMPAIO

São Luís – MA
2016

WALTERLANA JULIA SOUSA SAMPAIO

**AVALIAÇÃO CARDIORRESPIRATÓRIA DE CADELAS (*Canis familiares*)
SUBMETIDAS À INFUSÃO CONTÍNUA COM A ASSOCIAÇÃO DE FENTANIL,
CETAMINA E LIDOCAÍNA COM E SEM ADIÇÃO DE METADONA SOB
ANESTESIA COM ISOFLUORANO.**

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: JOSÉ RIBAMAR DA SILVA JÚNIOR

São Luís – MA

2016

Ficha Catalográfica

Sampaio, Walterlana Julia Sousa.

Avaliação cardiorrespiratória em cadelas (*Canis familiares*) submetidas à infusão contínua com a associação de fentanil, cetamina e lidocaína com e sem adição de metadona sob anestesia com isofluorano. / Walterlana Julia Sousa Sampaio – São Luís, 2016.

49f.

Monografia (Graduação) – Curso de Medicina Veterinária, Universidade Estadual do Maranhão, 2016.

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

1.Metadona. 2.Anestesia. 3.Cadela. I.Título

CDU: 616-089.5:636.7

WALTERLANA JULIA SOUSA SAMPAIO

**AVALIAÇÃO CARDIORRESPIRATÓRIA DE CADELAS (*Canis familiares*)
SUBMETIDAS À INFUSÃO CONTÍNUA COM A ASSOCIAÇÃO DE FENTANIL,
CETAMINA E LIDOCAÍNA COM E SEM ADIÇÃO DE METADONA SOB
ANESTESIA COM ISOFLUORANO.**

Aprovada em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. José Ribamar da Silva Júnior

Orientador

Prof. Dr. Luíz Carlos Rêgo Oliveira

1º membro

Prof. Dr. Evaldo Augusto Salomão Monteiro

2º membro

São Luís – MA

2016

Dedico aos meus pais Joana D'arc Sousa e Walter Garcês Sampaio, por serem meu exemplo de dedicação, humildade, força e muita fé e ao meu pequeno guerreiro, meu cãozinho Ralf (*in memoriam*) que, com sua vida, me ensinou a amar ainda mais a Medicina Veterinária. Mais do que minha, essa vitória, acima de tudo, é de vocês.

AGRADECIMENTO

Seria ingratidão não iniciar meus agradecimentos dando graças a Ele, que esteve comigo desde escolha do curso, curso que simplesmente mudou minha vida, até digitar o ponto final deste trabalho de conclusão de curso. Ao meu Parceiro de graduação e vida, Deus, muito obrigada!

À minha mãe, Joana D'arc Sousa, por simplesmente existir e ter sido a maior alavanca para que eu conseguisse tudo que tenho hoje, mesmo que com muita dificuldade, e principalmente conquistar o nosso sonho de estar em uma faculdade e concluí-la. Nós conseguimos.

Ao meu pai, Walter Garcês, pelas inúmeras orações e por ser meu alicerce, meu exemplo de disciplina e dedicação. Ao meu irmão Walter Sampaio, que mesmo sem dizer nada, sei que torce muito por mim, e muito obrigada também pelas caronas quando eu estava atrasada para as aulas de 7h:30.

Ao meu tio, Luiz Gonzaga, “tio Lulu”, por ser minha pessoa preferida no mundo, meu padrinho de formatura, meu segundo pai e também um grande alicerce em minha vida. Assim também agradeço a minha Tia Maria de Lourdes e minha prima Tatianna Lorena, o apoio de vocês significa muito pra mim. Amo vocês incondicionalmente.

Ao meu amigo e namorado, Carlos Alberto Silva Júnior, “Carlão”, que muito me incentivou no início da graduação, quando eu mesma não sabia o que fazer e muito menos se teria capacidade de conseguir, você foi o único que acreditou em mim e se estou aqui devo muito a ti também. Sei que nunca deveria ter ido, mas você voltou no momento certo. De igual forma, agradeço aos seus pais, Maria Cristina Silva e Carlos Alberto Silva, irmãs Mayara Cristina Ferreira, Ludmilla Cristina Silva e Silva (sogros e cunhadas) e a minha princesinha Lívia Cristina Ferreira, vocês foram importantíssimos nessa reta final, meu grande e sorridente “porto seguro”. Obrigada por me acolherem.

Agradeço ao meu orientador, José Ribamar da Silva Júnior, pelas aulas incríveis na cadeira de anestesiologia, que serviram como estímulo para ingressar nesta área. Obrigada por ter aceitado me orientar na iniciação científica e na monografia e não ter perdido a paciência comigo lhe mandando mensagem toda hora.

Tê-lo do meu lado é gratificante e lhe tenho como uma inspiração para ser uma excelente profissional. Muito obrigada!

As minhas colegas de projeto Izabelly Costa, Karoline Moraes e Vanessa Luz, trabalhar com vocês tornou esse projeto mais fácil e mais gratificante. Principalmente a minha parceira Izabelly Costa, que foi meu socorro em todos os momentos e muito me ajudou, muito obrigada!

Aos irmãos que fiz na UEMA, Juliana Alves, Hallef Trovão, Matheus Moreira, Ellis Barros, Celiz Pedrosa, Diogo Altino, Erika Castro, Luciana Veloso, Caio Fernando, Bruna Shirakubo, Jéssica Lopes, Priscila Alencar e Rayane Diniz. Vocês são essenciais pra mim, importantes em todos os quesitos e fizeram com que esses 5 anos fossem os melhores da minha vida. Jamais vou esquece-los. Amo vocês, amigos.

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

A todos os professores que tive durante esses anos na UEMA, principalmente a prof.^a Dr.^a Ana Lúcia Abreu, prof.^a Dr.^a Socorro Braga, minha primeira orientadora, prof.^a Dr.^a Alana Lislea, o Prof. Geraldo Mahon, Prof. Ademir de Amaral, prof. Dr. Daniel Chávez, prof. Dr. Ferdinan Melo, prof. Nordman Wall, prof. Dr. Francisco Carneiro, prof. Dr. Claudio Nina, e especialmente aos professores que estão na minha banca, prof. Dr. Luiz Carlos Rêgo Oliveira, o melhor cirurgião, e ao prof. Dr. Evaldo Augusto Salomão Monteiro, meu grande amigo, um pai que ganhei nessa trajetória. “Quando crescer quero ser que nem vocês.”

E por último, mas nunca menos importante, aos meus irmãos de quatro patas e primeiros pacientes (cobaias), o velho cãozinho Ralf (*in memoriam*) e as gatas mais lindas do mundo, Xena e Xena Gorda. Torno-me Medica Veterinária todos os dias por vocês.

“Sem motivos, nem objetivos, nós estamos vivos e é tudo. É sobretudo a lei dessa infinita highway...”

Infinita Highway - Engenheiros do Hawaii

RESUMO

No período trans-anestésico, as técnicas mais usadas são as de infusão contínua com associação, geralmente de um agente analgésico (opioide), um anestésico local e um anestésico dissociativo. Embora estas técnicas confirmem analgesia adequada, para o período, elas carecem de maior ação para o período pós-operatório imediato, já que, pela farmacologia dos fármacos usados, esta propriedade seria difícil. Sendo assim, a busca por alternativas analgésicas de longa duração com a mínima ocorrência de efeitos cardiorrespiratórios indesejados é o grande motivador deste trabalho, tendo como principal objeto de estudo a utilização da metadona como uma alternativa, por se tratar um opioide 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-se 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 divididas em dois grupos aleatoriamente, onde o 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, e durante todos os procedimentos os animais tiveram os seus parâmetros fisiológicos monitorados. Com relação à FC, PAS, PAD, PAM, FR, TC, SpO2 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 incremento analgésico no período pós-operatório imediato.

Palavras-chave: Metadona, Anestesia, Cadelas.

ABSTRACT

The search for analgesia techniques in operative periods motivated researchers to develop analgesia protocols for each of the stages of anesthesia. In the trans-anesthetic, the most used techniques are the continuous infusion with association of analgesic (opioid), a local anesthetic and a dissociative anesthetic. Although these techniques guarantee proper analgesia for the period, they require greater power to the immediate postoperative period, since by the pharmacology of drugs used, this property would be difficult to achieve. So, alternatively, nonsteroidal anti-inflammatory drugs started to be used, however due to the high incidence of side effects it becomes an impractical alternative sometimes. Thus, the search for long term analgesic alternative with minimal occurrence of unwanted effects is the motivation of this study, the main object was the use of methadone as an alternative since it is an opioid with prolonged latency and duration, but not used much in daily anesthetic practice because of insufficient studies to ensure its safety when it is used intravenously and associated with other analgesics and anesthetic agents. This study aimed to evaluate the cardiorespiratory changes caused by adding methadone to continuous infusion with lidocaine, ketamine and fentanyl in dogs undergoing ovariohysterectomy under anesthesia with isoflurane. For this, 20 dogs were used and randomly divided into two groups. The G1 had 10 bitches being subjected to continuous infusion of ketamine (10mg / kg / min), lidocaine (50ug / kg / min), fentanyl (0.03 ug / kg / min) and methadone (0.02mg / kg / min) and G2 received the same without the infusion methadone, and throughout the following all animals had their physiological parameters monitored. Regarding heart rate, systolic arterial pressure, diastolic arterial pressure, mean arterial pressure, respiratory rate, body temperature, peripheral capillary oxygen saturation and electrocardiographic tracings were no significant differences between groups and times. Therefore it can be concluded that the addition of methadone to continuous infusion with lidocaine, ketamine and fentanyl in dogs undergoing ovariohysterectomy under anesthesia with isoflurane caused no significant cardiorespiratory changes. Thus, it is possible to conclude that the addition of methadone to continuous infusion with lidocaine, ketamine and fentanyl in dogs undergoing ovariosalpingohysterectomy under isoflurane anesthesia did not cause cardiorespiratory changes and provided an analgesic increase in the immediate postoperative period.

Key words: Methadone, Anesthesia, Bitches.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1: Estrutura molecular de opióides agonistas μ , demonstrando que a metadona e o fentanil são estruturalmente diferentes da morfina. Adaptado de Peckham & Traynor, 2006.....	21
FIGURA 2: Estrutura molecular da forma racêmica da cetamina.....	28

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Demonstrativo dos tempos de registro das variáveis frequência cardíaca (FC), parâmetros eletrocardiográficos (ECG), frequência respiratória (FR), pressão arterial sistólica (PAS) pressão arterial diastólica (PAD), Pressão arterial média (PAM), temperatura (T), saturação de oxigênio nas hemácias (SpO2) 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 2: 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 3. Média e desvio padrão da Frequência Cardíaca (FC – batimentos por minuto) de cadelas submetidas a ovariosalpingohisterectomia sob infusão contínua de Lidocaína, Cetamina e Fentanil com (G1) ou sem (G2) adição de Metadona.....	33
TABELA 4. Média e desvio padrão das variáveis (VAR): Pressão Arterial Sistólica (PAS), Pressão Arterial Diastólica (PAD) e Pressão Arterial Média (PAM) de cadelas submetidas a ovariosalpingohisterectomia sob infusão contínua de Lidocaína, Cetamina e Fentanil com (G1) ou sem (G2) adição de Metadona.....	34
TABELA 5. 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) de cadelas submetidas a ovariosalpingohisterectomia sob infusão contínua de Lidocaína, Cetamina e Fentanil com (G1) ou sem (G2) adição de Metadona.....	36
TABELA 6. Média e desvio padrão das variáveis (VAR): Frequência Respiratória (FR – respirações por minuto) e saturação de oxigênio nas hemácias (SpO2) de cadelas submetidas a ovariosalpingohisterectomia sob infusão contínua de Lidocaína, Cetamina e Fentanil com (G1) ou sem (G2) adição de Metadona.....	37

TABELA 7. Média e desvio padrão da Temperatura Retal (TC – Graus Celsius) de cadela submetidas a ovariosalpingohisterectomia sob infusão contínua de Lidocaína, Cetamina e Fentanil com (G1) ou sem (G2) adição de Metadona.....	38
--	----

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

ECG – Eletrocardiograma

FC – Frequência Cardíaca

FLK - Fentanil, Lidocaína, Ketamina

FR – Frequência Respiratória

G1 - Grupo 1

G2 - Grupo 2

h – Horas

HUV - Hospital Universitário Veterinário

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 Quilogramaa

MLK - Morfina, Lidocaína, Ketamina

MPA – Medicação Pré-Anestésica

NMDA - N-metil-D aspartato

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

PmV – Amplitude da onda P

PR – Intervalo entre as ondas P e R

QRS – Duração do Complexo QRS

QT – Intervalo entre as ondas Q e T

RmV – Amplitude onda R

RR – Intervalo entre as ondas R

RVS – Resistencia Vascular Sistêmica

SNC – Sistema Nervoso Central

SpO₂ – Saturação de Oxihemoglobina

TC – Temperatura corpórea

UEMA - Universidade Estadual do Maranhão

SUMÁRIO

	Pág
1. INTRODUÇÃO.....	18
2. OBJETIVOS.....	20
2.1 Objetivo Geral.....	20
2.2 Objetivos específicos.....	20
3. REVISÃO LITERATURA	21
3.1 Opioides	21
3.1.1 Metadona.....	21
3.2 FLK.....	25
3.2.1 Infusão Contínua.....	25
3.2.2 Fentanil.....	26
3.2.3 Lidocaína.....	27
3.2.4 Cetamina.....	28
3.3 Acepromazina.....	30
4. METODOLOGIA.....	32
4.1 Aspectos Éticos.....	32
4.2 Seleção dos Animais.....	32
4.3 Divisão dos Grupos.....	32
4.4 Avaliação Cardiorrespiratória no Transoperatório.....	32
4.5 Análise Estatística.....	33
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	34
5.1 Parâmetros Cardiovasculares.....	34
5.2 Eletrocardiograma.....	36
5.3 Parâmetros Respiratórios.....	37
5.4 Temperatura Corpórea (TC).....	37
6. CONCLUSÃO.....	41
REFERÊNCIAS.....	42

1. INTRODUÇÃO

A importância dada à analgesia durante ato cirúrgico na medicina veterinária vem aumentando com o decorrer dos anos, devido a grande preocupação com bem-estar animal. Com isso, houve crescente aumento de trabalhos realizados com uso de fármacos analgésicos de diversas classes, verificando-se sempre a eficácia e os efeitos adversos, além das possíveis associações com objetivo de proporcionar analgesia satisfatória, pois notou-se que o uso apenas de anestésicos gerais, não é o bastante para diminuir a intensidade da dor e o consumo de analgésicos no período pós-operatório (OLIVEIRA et al., 2004).

A analgesia é um componente importante da anestesia geral, e, atualmente, os opioides constituem a classe de medicamentos mais comumente utilizada na medicina veterinária (MATHEWS et al., 1996), principalmente para controle da dor pós-operatória, já que esta é mais intensa na primeira hora, especialmente em pacientes que sofreram cirurgias de esterilização, além do que a sensação dolorosa desencadeia respostas fisiopatológicas, resultando em alterações cardiovasculares, metabólicas, neuroendócrinas e comportamentais, que contribuem para o retardo no processo de cicatrização e comprometem a recuperação do animal (MENEGETI, 2013).

Sendo assim o desenvolvimento de anestésicos venosos com curta meia-vida de eliminação, volume de distribuição restrito e metabolização órgão-independente permitiu fácil titulação da anestesia no intraoperatório. O emprego desses fármacos se dá através de associações em doses baixas a fim de bloquear a dor por diferentes mecanismos farmacodinâmicos, o que se denomina analgesia multimodal (MUIR III et al., 2003), que tornou-se eletiva por proporcionar menor depressão cardiovascular e respiratória (POSSO; ASHMAWI, 2012).

O fentanil é um opioide com essas características, fato que lhe confere meia-vida contexto-dependente extremamente curta (20 a 40 minutos), a despeito do tempo de duração da sua infusão. Essa grande vantagem no período intraoperatório transforma-se em desvantagem na sala de recuperação quando o problema passa a ser o controle da dor pós-operatória. Por suas características farmacocinéticas, o fentanil não promove efeito analgésico residual no pós-operatório imediato (BISGAARD, 2006).

Com isso, adotou-se o uso de analgésicos, opioides, no pré ou no transoperatório, com duração prolongada. Dentre estes opioides, a Metadona, que possui latência e duração prolongada, pouco utilizada ainda na prática anestésica diária, e que apresenta efeitos farmacológicos similares aos da morfina atuando ainda no bloqueio da recaptção da serotonina e noradrenalina e como antagonista do receptor NMDA na medula espinhal, característica que pode incrementar a analgesia proporcionada pelo fármaco e diminuir a ocorrência de tolerância com seu uso contínuo (WAGNER, 2002; KRISTENSEN et al., 1996; PEREIRA et al., 2001; PEREIRA, 2010). Dentre suas outras qualidades, cabe citar também que não se acumula em pacientes com insuficiência renal (INTURRISI, 2002), com rara incidência de êmese, (HELLEBREKERS, 2002) e produz sedação (MONTEIRO et al., 2009), além de promover redução na concentração alveolar mínima (CAM) do isoflurano (CREDIE et al., 2010; FERREIRA, 2010) causando alterações cardiorrespiratórias discretas, com poucos efeitos adversos nos pequenos animais (ROHRER BLEY et al., 2004; PEREIRA, 2010). Com isso o uso da Metadona se mostra uma alternativa a ser considerada, pois propicia analgesia duradoura (cerca de 8 horas), com mínimos efeitos adversos.

Todavia, apesar dos relatos na literatura do uso isolado da metadona em gatos, DOBROMYLSKYJ et al. (2000) e ROHRER BLEY et al. (2004); BERNARDI et al. (2012) e cães STANLEY et al. (1980); LEIBETSEDER et al. (2006) poucos são os relatos dos efeitos da associação da metadona as técnicas tradicionais de infusão continua com lidocaína, cetamina e fentanil e nem se estas associações trazem efeitos adversos consideráveis em pacientes hípidos. Com isso, objetiva-se com este estudo avaliar a função cardiorrespiratória de cadelas submetidas a infusão continua sendo preconizada a associação de metadona, fentanil, cetamina e lidocaína sob anestesia com isoflurano.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar as alterações cardiorrespiratórias em cadelas sob infusão contínua de metadona-fentanil-cetamina-lidocaína por via venosa sob anestesia com isoflurano durante cirurgia de ovariossalpingohisterectomia.

2.2 Objetivos Específicos

Avaliar alterações nas pressões arteriais, parâmetros de eletrocardiografia, saturação de oxigênio nas hemácias, temperatura e frequência respiratória em cadelas sob infusão contínua de metadona-fentanil-cetamina-lidocaína por via venosa sob anestesia com isoflurano durante cirurgia de ovariossalpingohisterectomia.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 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). A analgesia produzida por estas substâncias ocorre por meio da ativação de grupos de receptores, denominados mu (μ), kappa (κ) e delta (δ) e seus efeitos variam dependendo da ligação que se estabelece com cada um dos receptores apontados (CARVALHO & LIMA, 2004).

Os efeitos farmacológicos mediados por opioides incluem analgesia, sedação, inibição da motilidade gastrointestinal, ação antitussígena, ação emética, 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), e quando estas substâncias são administradas em doses mais baixas do que as recomendadas para cães, a excitação é rara e o fármaco pode ser usado com segurança, porém se esse efeito é observado, ele pode ser revertido administrando-se naloxona ou reduzindo a próxima dose a ser administrada (PAPICH, 2000).

Fármacos que se ligam aos receptores opioides podem ser agonistas, agonistas-antagonistas parciais ou antagonistas de diferentes subtipos de receptores. (FANTONI & MASTROCINQUE, 2002; CARVALHO & LIMA, 2004; SAKATA & ISSY, 2004; WEBSTER 2005.)

3.1.1 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, 2005), sendo que a atividade analgésica é exercida principalmente pelo isômero levógiro (GORMAN et al. 1997; FANTONI & GAROFALO, 2012).

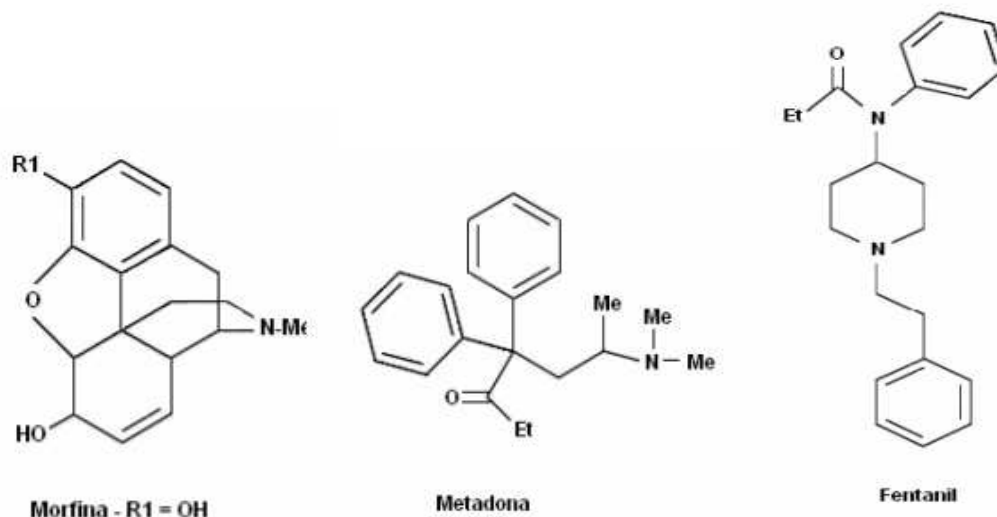


Figura 1 - Estrutura molecular de opioides agonistas μ , demonstrando que a metadona e o fentanil são estruturalmente diferentes da morfina (adaptado de Peckham & Traynor, 2006).

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 54 h) (WOLFF et al., 1993; GARRIDO & TROCÓNIZ, 1999; DALE et al., 2002; EAP et al., 2002). Infelizmente, existe uma grande discrepância na relação entre a concentração plasmática de metadona e sua analgesia (INTURRISI et al., 1987), explicada pela fase de eliminação α , correspondente ao período analgésico e que normalmente não excede 6 a 8 horas, e a fase de eliminação β , que dura de 30 a 60 horas e previne a síndrome de abstinência (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

isômeros (GORMAN et al., 1997), somada ao agonismo opioide parece promover o seu bloqueio efetivo (EBERT et al., 1995a). Além disso, a ação antagonista em receptores NMDA parece estar associada ao bloqueio da hiperalgesia tardia e imediata (HOLTMAN & WALA, 2007). A ação inibidora na recaptação de norepinefrina e serotonina (CODD et al., 1995), e bloqueio de receptores nicotínicos (mais especificamente, o canal $\alpha 3\beta 4$ nAChR) promovidos pela metadona influenciam diretamente as vias da dor, desempenhando, portanto, um importante papel na analgesia gerada por esse fármaco (XIAO et al., 2001).

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). No entanto, estes efeitos foram considerados pelos autores, ser de pouco significado clínico. Também tem sido mostrado que metadona não provoca o vômito (BLANCQUAERT et al. 1986).

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

O sistema termorregulador hipotalâmico é afetado pela administração de opioides (ALVES M.B. 2007). A hipotermia é resposta comum, especialmente quando os opioides são utilizados durante a MPA, na presença de outros fármacos depressores do sistema nervoso central (LAMONT L.A. & MATHEWS K.A. 2007).

3.2 FLK (Fentanil – Lidocaína – Cetamina)

3.2.1 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 (SILVA et al., 2014). 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; ERRANDO et al., 1999), embora o mecanismo desta estimulação ainda não esteja totalmente conhecido (MON, 2005).

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).

3.2.2 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 (NIEMEGEREERS et al., 1976; BOVILL et al., 1984; THURMON et al., 1996b), 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 $\mu\text{g/Kg}$ e, em infusão contínua, pode variar de 0,1 a 5 $\mu\text{g/Kg/min}$. Seus efeitos podem ser antagonizados pela naloxona (VALADÃO et al., 1982; KOIZUMI et al., 1998; CAFIERO & MASTRONARDI, 2000; MASSONE, 2003).

Em associação com o isoflurano, em cães, o fentanil, na taxa de 0,2 µg/Kg/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., 1996b).

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 (De HERT, 1991; HENDRIX et al., 1995; ROSS et al., 1998). No entanto, a administração prévia de sulfato de atropina, por via subcutânea, na dose de 0,044mg/Kg, pode evitar estes efeitos (MASSONE, 2005). Este opioide exerce pouca ação sobre a PA (THURMON et al., 1996b), mesmo quando associado ao propofol em procedimentos cirúrgicos (KADOI et al., 2005).

3.2.3 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 (monoetilglicenxilidina) é ativo farmacologicamente (RANG et al., 2001), sendo que cerca de 10 a 20% deles são excretados via urina e parte pela bile (THURMON et al., 1999).

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

$\mu\text{g/Kg/min}$, 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; MUIR et al., 1999). 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).

3.2.4 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).

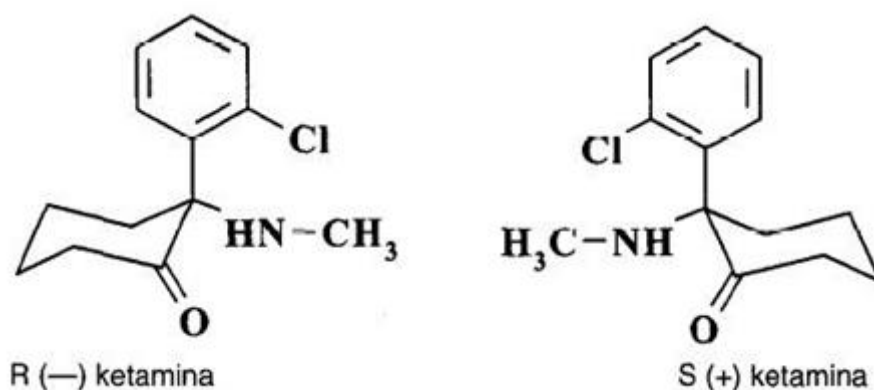


Figura 2 - Estrutura molecular da forma racêmica da cetamina com seus isômeros: levo-rotatório (S+cetamina) ou dextro-rotatório (R- cetamina).

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 (mu), δ (delta) e κ (kappa) (SMITH et al., 1980; FINCK & NGAI et al., 1982; HUSTVEIT et al., 1995). 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., 1981; 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 $\mu\text{g/Kg/min}$ (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.

3.3 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. Doses clinicamente recomendadas reduzem a pressão arterial em 15 a 20mmHg do basal. Esta redução da pressão arterial é dose dependente, podendo levar à taquicardia reflexa e aumento da concentração de catecolaminas circulantes. A hipotensão ocorre devido ao bloqueio alfa adrenérgico periférico e à depressão hipotalâmica. 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; MUIR 1975). 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; MUIR, 1975). 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. 2008/2009).

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 Spinoso 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).

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Aspectos Éticos

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

4.2 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.

4.3 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.

4.4 Avaliação Cardiorrespiratória no Transoperatório

Durante todo o procedimento os animais foram monitorados e os parâmetros fisiológicas, como frequência cardíaca (FC), parâmetros eletrocardiográficos (ECG), frequência respiratória (FR), pressão arterial sistólica

(PAS) pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM), temperatura (T) e saturação de oxigênio nas hemácias (SpO2) foram registrados nos tempos determinados, tempo 0 (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).

TABELA 1. Demonstrativo dos tempos de registro das variáveis frequência cardíaca (FC), parâmetros eletrocardiográficos (ECG), frequência respiratória (FR), pressão arterial sistólica (PAS) pressão arterial diastólica (PAD), Pressão arterial média (PAM), temperatura (T) e saturação de oxigênio nas hemácias (SpO2) 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	TEMPOS					
	T0	T1	T2	T3	T4	T5
FC	X	X	X	X	X	X
FR	X	X	X	X	X	X
ECG	X	X	X	X	X	X
PAS	X	X	X	X	X	X
PAD	X	X	X	X	X	X
PAM	X	X	X	X	X	X
T	X	X	X	X	X	X
SpO2	-	-	X	X	X	X

4.5 Análise Estatística

Para análise estatística os dados paramétricos foram submetidos à análise de variância (ANOVA), após as pressuposições de normalidade dos erros e homocedasticidade (homogeneidade das variâncias), não serem significativas. O delineamento experimental foi o inteiramente casualizado e o arranjo estatístico no esquema fatorial tratamentos e tempos (2x7). As médias foram comparadas pelo teste de Tukey. Em todos os testes o nível de significância estipulado foi de 5%.

5. 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 2: 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: $F=1,37/ p=0,52$.

5.1 Parâmetros Cardiovasculares

As médias gerais e as médias comparadas entre os grupos a cada tempo não foram diferentes ($p > 0,05$) (Tabela 3). Entre os tempos, dentro dos grupos, apenas no G1, os valores dos tempos T3, T4 e T5 foram diferentes em relação ao T0. O resultado obtido difere da 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). Entretanto o resultado concorda com estudos realizados por MAIANTE et al (2009) e CREDIE et al (2010), LEIBETSEDER et al (2006) que realizaram procedimento cirúrgico similar e descreveu aumento na FC durante tais estímulos. A intensidade dos estímulos nocivos parece estar

relacionada com as alterações cronotrópicas dos fármacos, fenômeno mediado pela ativação do sistema simpático (LEIBETSEDER et al., 2006).

TABELA 3. Média e desvio padrão da Frequência Cardíaca (FC) de cadelas submetidas a ovariectomia 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	106 ^{aA}	118 ^{abA}	122 ^{abA}	133 ^{bA}	136 ^{bA}	138 ^{bA}	126 ^A
		±15	±11	±15	±14	±14	±15	±18
	G2	118 ^{aA}	117 ^{aA}	118 ^{aA}	120 ^{aA}	124 ^{aA}	124 ^{aA}	121 ^A
		±22	±9	±10	±14	±15	±14	±15

* 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/ $p=0,068$).

Já com relação às pressões arteriais, observou-se, que após a administração do fármaco agonista e o início da estimulação cirúrgica, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos (Tabela 4), permanecendo os valores dentro do intervalo normal para a espécie (LITTMAN & DROBATZ, 1997). Este achado também foi relatado por SANTOS (2004) após a utilização de butorfanol e desflurano em cães.

Segundo LEHMANN (1997) e SILVA et al. (2004), os opioides tem a capacidade de promover liberação de histamina após sua administração, e consequente vasodilatação e hipotensão. Entretanto, no presente estudo essa alteração não foi observada, fato que pode justificar esta estabilidade das pressões arteriais verificadas ao longo deste estudo, está relacionada à baixa dose utilizada e aos mínimos efeitos dos opioides, isoflurano e os demais fármacos utilizados, sobre a pressão sanguínea, sendo que estes agentes podem promover diminuição da pressão arterial, à medida que suas concentrações ou doses são aumentadas (CLARKE, 1996).

TABELA 4. Média e desvio padrão das variáveis (VAR): Pressão Arterial Sistólica (PAS), Pressão Arterial Diastólica (PAD) e Pressão Arterial Média (PAM) de cadelas submetidas a ovariectomia sob infusão contínua de Lidocaína, Cetamina e Fentanil com (G1) ou sem (G2) adição de Metadona.

VAR/GRUPOS		TEMPOS						MÉDIA ± D.P
		T0	T1	T2	T3	T4	T5	
PAS	G1	156 ^{aA}	128 ^{abA}	102 ^{bcA}	109 ^{bcA}	95 ^{cA}	88 ^{cA}	113 ^A
		±19	±13	±18	±19	±17	±15	±28
	G2	123 ^{abA}	98 ^{aB}	112 ^{aA}	145 ^{bB}	121 ^{abA}	124 ^{abB}	121 ^A
		±23	±9	±20	±14	±18	±17	±22
PAD	G1	99 ^{aA}	87 ^{aA}	78 ^{aA}	70 ^{aA}	110 ^{aA}	57 ^{aA}	84 ^A
		±16	±17	±21	±17	±18	±14	±22
	G2	92 ^{aA}	83 ^{aA}	78 ^{aA}	103 ^{aA}	88 ^{aA}	88 ^{aA}	89 ^A
		±29	±25	±31	±23	±16	±14	±24
PAM	G1	122 ^{aA}	104 ^{aA}	87 ^{aA}	86 ^{aA}	104 ^{aA}	69 ^{aA}	96 ^A
		±17	±13	±19	±15	±90	±22	±41
	G2	104 ^{aA}	89 ^{aA}	92 ^{aA}	120 ^{aA}	101 ^{aA}	102 ^{aA}	102 ^A
		±22	±16	±24	±16	±14	±13	±20

* 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/ $p=0,068$).

5.2 Eletrocardiograma

Com relação 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 em síntese representam a condução elétrica atrial, neste estudo observou-se estabilidade destes parâmetros, sem diferenças significativas entre os tempos e os grupos.

Analisando o complexo QRS, que representa o tempo de condução elétrica ventricular, não foram observadas alterações significativas, tal evento, também foi registrado por SANTOS et al. (2004).

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 influenciaram 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.

5.3 Parâmetros Respiratórios

Para a SpO₂, não houve diferença significativa ($p < 0,05$) entre os momentos e entre os dois grupos, permanecendo estáveis nos demais momentos (Tabela 6). Com relação a frequência respiratória também não foram observadas diferenças significativas ($p < 0,05$) entre os momentos e entre os grupos. Wagner (2002), discorre que a depressão respiratória pode ser causada pela administração de opioides quando estes são coadministrados com potentes agentes depressores respiratórios, como os anestésicos, todavia, nos resultados obtidos neste estudo, não foram observadas quaisquer alterações, semelhante aos achados de Bley et al. (2004), os quais não observaram depressão do sistema respiratório em gatos que receberam o mesmo fármaco pela via intramuscular.

5.4 Temperatura Corpórea (TC)

Para o parâmetro TC, a comparação entre os grupos não revelou diferenças significativas, apresentando perfis similares (Tabela 7). Com relação à análise individual dos grupos, nos seus tempos determinados, a temperatura corporal também apresentou um perfil similar para todos os tratamentos, decaindo significativamente no transcorrer do tempo.

O declínio da temperatura durante o procedimento cirúrgico está associado a exposição dos tecidos, redistribuição interna de calor, vasodilatação periférica e inibição central da termorregulação, associada à inexistência de atividade muscular e ao efeito dos medicamentos pré-anestésicos e anestésicos (BIAZZOTTO et al., 2006). Além do mais, vale a pena ressaltar que o sistema termorregulador hipotalâmico também é afetado pela administração de opioides, sobretudo quando realizada no período pré-operatório (LAMONT & MATHEWS, 2007; MONTEIRO et al., 2009).

TABELA 5. 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) 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 ± D.P
		T0	T1	T2	T3	T4	T5	
P (mV)	G1	0,22 ^{aA}	0,15 ^{aA}	0,14 ^{aA}	0,12 ^{aA}	0,13 ^{aA}	0,12 ^{aA}	0,15 ^A
		±0,25	±0,01	±0,05	±0,03	±0,03	±0,02	±0,01
	G2	0,17 ^{aA}	0,17 ^{aA}	0,18 ^{aA}	0,18 ^{aA}	0,18 ^{aA}	0,18 ^{aA}	0,18 ^A
		± 0,03	± 0,05	±0,07	±0,05	±0,04	±0,06	±0,05
P (s)	G1	54 ^{aA}	57 ^{aA}	54 ^{aA}	54 ^{aA}	53 ^{aA}	55 ^{aA}	54 ^A
		±7	±11	±10	±8	±5	±6	±8
	G2	53 ^{aA}	52 ^{aA}	48 ^{aA}	54 ^{aA}	53 ^{aA}	52 ^{aA}	53 ^A
		±10	± 6	±6	±12	±10	±12	±9
PR	G1	85 ^{aA}	92 ^{aA}	89 ^{aA}	100 ^{aA}	100 ^{aA}	104 ^{aA}	95 ^A
		±9,48	±12	±10	±17	±19	±13	±15
	G2	66 ^{aA}	87 ^{aA}	87 ^{aA}	92 ^{aA}	88 ^{aA}	87 ^{aB}	89 ^B
		±11	±12	±22	±15	±13	±14	±14
QRS	G1	74 ^{aA}	73 ^{aA}	74 ^{aA}	73 ^{aA}	72 ^{aA}	76 ^{aA}	74 ^A
		± 7	±4	±5	± 5	± 6	± 5	±5
	G2	73 ^{aA}	73 ^{aA}	72 ^{aA}	74 ^{aA}	74 ^{aA}	74 ^{aA}	74 ^A
		±4	±3	±4	±6	±8	±5	±5
R (mV)	G1	0,58 ^{aA}	0,69 ^{aA}	0,53 ^{aA}	0,51 ^{aA}	0,56 ^{aA}	0,50 ^{aA}	0,57 ^A
		± 0,37	±0,40	± 0,50	± 0,44	± 0,40	± 0,42	±0,41
	G2	0,67 ^{aA}	0,67 ^{aA}	0,73 ^{aA}	0,88 ^{aA}	0,72 ^{aA}	0,72 ^{aA}	0,73 ^B
		± 0,21	±0,25	±0,37	± 0,34	±0,25	±0,24	±0,28
QT	G1	212 ^{aA}	237 ^{abA}	244 ^{abA}	266 ^{bA}	272 ^{bA}	277 ^{bA}	251 ^A
		±30	±22	±31	±29	±29	±30	±36
	G2	236 ^{aA}	232 ^{aA}	234 ^{aA}	249 ^{aA}	252 ^{aA}	255 ^{aA}	243 ^A
		±55	±23	±25	±33	±37	±33	±35
T (mV)	G1	0,11 ^{aA}	0,14 ^{aA}	0,13 ^{aA}	0,13 ^{aA}	0,13 ^{aA}	0,12 ^{aA}	0,13 ^A
		±0,05	±0,11	±0,07	±0,07	±0,06	±0,08	±0,08
	G2	0,14 ^{aA}	0,14 ^{aA}	0,19 ^{aA}	0,22 ^{aA}	0,15 ^{aA}	0,16 ^{aA}	0,17 ^A
		±0,11	± 0,20	±0,11	±0,14	±0,15	±0,16	±0,14

* 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/ $p = 0,068$)

TABELA 6. Média e desvio padrão das variáveis (VAR): Frequência Respiratória (FR) e saturação de oxigênio nas hemácias (SpO₂) 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
FR	G1	39 ^{aA}	30 ^{abA}	16 ^{bcA}	11 ^{cA}	13 ^{bcA}	16 ^{bcA}	22 ^A ±14
		±16	±15	±5	±3	±3	±6	
	G2	34 ^{aA}	28 ^{aA}	19 ^{aA}	20 ^{aA}	22 ^{aA}	23 ^{aA}	25 ^A ±13
		±10	±11	±8	±11	±15	±15	
SpO ₂	G1	98 ^{aA}	98 ^{aA}	99 ^{aA}	95 ^{aA}	97 ^{aA}	95 ^{aA}	96 ^A ±5
		±2	±4	±3	±3	±2	±6	
	G2	99 ^{aA}	97 ^{aA}	96 ^{aA}	96 ^{aA}	98 ^{aA}	96 ^{aA}	96 ^A ±4
		±6	±4	±3	±6	±7	±3	

* 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).

TABELA 7. Média e desvio padrão da Temperatura Retal (TC – Graus Celsius) 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
		1	2	3	4	5	6	± D.P
TC	G1	38,5 ^{aA} ±0,7	38,3 ^{aA} ±0,6	37,5 ^{abA} ±0,6	36,9 ^{bcA} ±0,7	36,1 ^{cA} ±0,9	35,9 ^{cA} ±0,9	37,2 ^A ±1,2
	G2	38,6 ^{aA} ±0,7	38,5 ^{abA} ±0,5	37,4 ^{bcA} ±0,5	36,9 ^{cA} ±0,7	36,6 ^{cA} ±0,8	36,5 ^{cA} ±0,8	37,4 ^A ±1,1

* 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).

6. CONCLUSÃO

Frente os resultados obtidos, sugere-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 analgesia satisfatória em todos os tempos cirúrgicos.

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, CHOINIERE M. **Successful use of methadone in the treatment of chronic neuropathic pain arising from burn injuries: a case-study**. Burns 2001; 27: 771–5.
- AMBRISKO, T.D.; HIKASA, Y.; SATO, K. **Influence of medetomidine on stress-related neurohormonal and metabolic effects caused by butorphanol, fentanyl 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.
- BELMONTE, E.A. *et al*. Infusão contínua de morfina ou fentanyl, associados à lidocaína e cetamina, em cães anestesiados com isoflurano. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.65, n.4, p.1075-1083, 2013.
- BERNARDI, C. A.; CASSU, R. N.; BALAN, J. A. O.; COSTA, D. A.; FINI, D. ANAalgesia pós-operatória com metadona em gatos: administração epidural e intramuscular. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.** v.64, n.1, p.45-52, 2012.
- BIAZZOTTO, C. B.; BRUDNIEWSKI, M.; SCHMIDT, A. P.; JUNIOR, J. O. C. A. Hipotermia no período perioperatório. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Botafogo, v.56, p.89-106, 2006.
- BISGAARD T - Analgesic treatment after laparoscopic cholecystectomy: a critical assessment of the evidence. *Anesthesiology* 2006;104:835-846.
- BLANCQUAERT, J.P., LEFEBVRE, R. A. and WILLEMS, J.L. (1986) **Emetic and antiemetic effects of opioids in the dog**. Eur. J. Pharmacol. 128:143-150;
- 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.

CAFIERO, T.; MASTRONARDI, P. Sufentanyl in balanced anesthesia for neurosurgery. Comparative study with fentanyl. **Minerva Anestesiologica**, Torino, v. 66, n. 11, p.787-791, 2000.

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 23 set.2016.

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 isoflurano: 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.

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

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. 33, p. 347-361.

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

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.

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.

DEHERT, S. G. Study on the effects of six intravenous anesthetic agents on regional ventricular function in dogs (thiopental, etomidate, propofol, fentanyl, sufentanil, alfentanil). **Acta Anaesthesiologica Belgica**, Bruxelas, v. 42, n. 1, p. 3-39, 1991.

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

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. FUTEMA, F.; CORTOPASSI, S. R. G.; SILVA. L. C. L. C.; VERENGUER, MIRANDOLA, R. FERREIRA, M. A. Avaliação comparativa entre acepromazina, detomidina e romifidina em eqüinos. **Ciência Rural, Santa Maria**, v. 29, n. 1, p. 45-50, 1999.

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, 2009. Cap.13, p.151- 158.

FERREIRA, T. H. **A farmacocinética da metadona e seus efeitos antinociceptivos, comportamentais e sobre a concentração alveolar mínima de sevoflurano em felinos**. 2007. Tese (Doutorado em Anestesiologia) – Faculdade de Medicina - Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2010.

FINCK, A. D.; NGAI, S. H. Opiate receptor mediation of ketamine analgesia. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 56, n. 4, p. 291-297, 1982.

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 ofmethadone 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 isoflurano associado a fentanila**. Acta Scientiae Veterinariae. Porto Alegre, v. 31, n. 1, p. 13-19, 2003.

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.

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.

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

HENDRIX, P. K.; ROBINSON, E. P.; RAFFE, M. R. Methoctramine, a cardioselective muscarinic cholinergic antagonist, prevents fentanyl-induced bradycardia in the dog. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 18, n. 2, p. 87-93, 1995.

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.

KADOI, Y. et al. Fentanyl-induced hemodynamic changes after esophagectomy or cardiac surgery. **Journal of Clinical Anesthesia**, Stoneham, v. 17, n. 8, p. 598- 603, 2005.

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.

KOIZUMI, M.; MATSUMOTO, N.; UEDA, K. Influences of cardiopulmonary by-pass and fentanyl anesthesia on hepatic circulation and oxygen metabolism in beagles. **Anesthesia and Analgesia**, Baltimore, v. 86, n. 6, p. 1177-1182, 1998.

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.

LAMONT, L. A.; MATHEWS, K. A. Opioids, Nonsteroidal Anti-inflammatories, and Analgesic Ajuvants. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4ed. Oxford: Blackwell Publising, 2007, cap.10, p.241-272.

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.

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

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

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

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

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.

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

LUMB, 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.

MATHEWS, K. A.; LAMONT, L. A. **Opioides, Antiinflamatórios não Esteroidais e Analgésicos Adjuvantes**. In: Lumb & Jones. **Anestesiologia e Analgesia Veterinária**. São Paulo: Roca, 2014. p.278.

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

MENEGHETI, T. M.; **Diferentes taxas de infusão de tramadol na analgesia trans e pós-operatória imediata em cães submetidos a procedimentos ortopédicos**.

Araçatuba: [s.n.], 2013. Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária, 2013.

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.

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

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

MUIR W.W., WERNER LL, HAMLIN RL. Effects of xylazine and aceylpromazine upon induced ventricular fibrillation in dogs anesthetized with thiamylal and halothane. **Am J Vet Res** 1975; 36(9): 1299-1303.

MUIR III, W.W. et al. Fármacos usados na medicação pré-anestésica. In: _____. **Manual de anestesia veterinária**. 3.ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2001. Cap.3. p.31- 44.

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.

NIEMEGLERS, 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.

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.

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

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.

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

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.

ROBINSON, E.P.; FAGGELLA, A.M.; HENRY, D.P. et al. Comparison of histamine released induced by morphine and oxymorphone administration in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, v.49, p.1699-1701, 1988.

ROHRER BLEY, R. C.; NEIGER-AESCHBACHER, G.; BUSATO, A.; SCHATZMANN, U. Comparison of perioperative racemic methadone, levo-methadone and dextromoramide in cats using indicators of postoperative pain. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, Oxford, v.31, p.175-182, 2004.

ROSS S. et al. A comparison of the effects of fentanyl and propofol on left ventricular contractility during myocardial stunning. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**. Copenhagen, v. 42, n. 1, p. 23-31, 1998.

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

SCHELLER, 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.

SCHMID, R. L.; SANDLER, A. N.; KATZ, J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. **Pain**. Seattle, v. 82, n. 2, p. 111-125, 1999.

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.

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

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

SILVA, W.L. *et al.* Infusão contínua de morfina, lidocaína e ketamina (mlk) em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia eletiva. In. 35º Congresso Brasileiro de Especialidades Veterinárias da Anclivepa. **Anais...** Belo Horizonte, 2014.

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

SMITH, D. J.; AZZARO, A. J.; SALDIVAR, S. B. Properties of the optical isomers and metabolites of ketamine on the high affinity transport and catabolism of monoamines. **Neuropharmacology**. London, v. 20, n. 4, p. 391-396, 1981.

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

SPINOSA, H, S.; GORNIK, 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.

THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G. J. Local anesthetic and analgesic techniques. In: **Essentials of small animal anesthesia & analgesia**. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1999, p. 192-224.

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

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.

WAGNER, A.E. Opioids. In: GAYNOR, J.S; MUIR, W.W. **Handbook Of Veterinary Pain Management**. 2. Ed. Saint Louis: Mosby Elsever, 2002. p.163-182.

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.