

UFRRJ
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA –
PATOLOGIA E CIÊNCIAS CLÍNICAS

DISSERTAÇÃO

**EFEITO DA VELOCIDADE DE ADMINISTRAÇÃO SOBRE A DOSE
DE INDUÇÃO DO PROPOFOL EM GATOS.**

Renato Leão Sá de Oliveira

2015



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA
PATOLOGIA E CIÊNCIAS CLÍNICAS**

**EFEITO DA VELOCIDADE DE ADMINISTRAÇÃO SOBRE A DOSE
DE INDUÇÃO DO PROPOFOL EM GATOS.**

RENATO LEÃO SÁ DE OLIVEIRA

Sob a orientação da Professora
Heloisa Justen Moreira de Souza

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências**, no Curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Área de Concentração em Ciências Clínicas.

Seropédica, RJ
Agosto de 2015

636.808957
81
O148e
T

Oliveira, Renato Leão Sá de, 1984-
Efeito da velocidade de
administração sobre a dose de
indução do propofol em gatos /
Renato Leão Sá de Oliveira. - 2015.
40 f.: il.

Orientador: Heloisa Justen
Moreira de Souza.

Dissertação (mestrado) -
Universidade Federal Rural do Rio de
Janeiro, Curso de Pós-Graduação em
Medicina Veterinária - Patologia e
Ciências Clínicas.

Bibliografia: f. 18-23.

1. Anestesia veterinária - Teses.
2. Anestésicos - Teses. 3.
Anestésicos - Efeitos fisiológicos -
Teses. 4. Gato - Teses. I. Souza,
Heloisa Justen Moreira de, 1963- II.
Universidade Federal Rural do Rio de
Janeiro. Curso de Pós-Graduação em
Medicina Veterinária - Patologia e
Ciências Clínicas. III. Título.

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA
(PATOLOGIA E CIÊNCIAS CLÍNICAS)**

RENATO LEÃO SÁ DE OLIVEIRA

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências**, no Curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, área de Concentração em Ciências Clínicas.

DISSERTAÇÃO APROVADA EM -----/-----/-----

Prof.^a Dra. Heloisa Justen Moreira de Souza - UFRRJ
Orientadora

Prof. Dr. Jonimar Pereira Paiva - UFRRJ

Prof. Dr. Paulo Sergio Patto dos Santos – FMVA Unesp

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, por todo apoio e dedicação. Mesmo quando a distância foi um empecilho, sempre estiveram e estão ao meu lado! Muito obrigado por tudo!

A minha família, pelo apoio incondicional.

Aos meus amados amigos da 2005-2: Alessandro, Fernandinha, Jéssica, João, Júnior, Ligia, Samantha, Suzaninha, obrigado por serem esses amigos incríveis. Vocês também são parte da minha família, sei que sempre vou poder contar com vocês.

A minha querida amiga Clarissa, meu muito obrigado por absolutamente tudo! Pelo companheirismo, pela parceria, pela amizade... Por tudo... Você faz parte disso e de muito mais!

A Viviane, que me adotou, me ensinou e me ensina tanto até hoje! Que assim continue por muitos e muitos anos! Obrigado também por ser uma amiga para todas as horas!

A Myla, uma amiga sem igual, obrigado... Obrigado pelo companheirismo e por estar sempre presente! Realmente encontrei uma irmã... Além de tudo meu maior orgulho!

A Camile, que tem sido uma grande amiga... Obrigado por todo o apoio, tanto nos momentos bons quanto nos momentos ruins. Obrigado também por me instigar a buscar respostas e estudar cada vez mais!

Aos meus amigos de mais longa data, Adriano e Renata, pelos 18 anos de amizade e por serem meus confidentes e meus estímulos há tantos anos, independente de qualquer circunstância.

A Débora... Por todos esses anos de companheirismo, confiança, parceria... Por tudo! Afinal, tudo na minha vida, nos últimos 9 anos, teve sua participação. Essa dissertação também é sua...

A todos do Setor de Felinos do HV/UFRRJ, especialmente a Iara, Lara, Natália e Cristine, muito obrigado pelo companheirismo e por estarem sempre a disposição seja para colocar a mão na massa, seja para conversar, rir, brincar, dividir as angústias... Obrigado!

A Ana e a Val, obrigado por me acolherem tão fraternalmente há tanto tempo.

A Professora Cássia Coelho por toda ajuda, correções e tudo mais, muito obrigado!

Ao Professor Aguinaldo, obrigado por me mostrar esta especialidade que hoje é minha paixão e por me ensinar os primeiros passos na anestesiologia!

A minha orientadora, Professora Heloisa Justen, obrigado pelos ensinamentos e também pelas broncas e puxões de orelha. Obrigado pelos desafios que nos impulsionam para frente sempre! Tudo isso nos faz crescer... E também pela confiança!

” Só fazemos melhor aquilo que repetidamente insistimos em melhorar. A busca pela excelência não deve ser um objetivo, e sim um hábito. ”

Aristóteles

RESUMO

Oliveira, Renato Leão Sá. **Efeito da velocidade de administração sobre a dose de indução do propofol em gatos**. 2015. 40 p. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária, Patologia e Ciências Clínicas). Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2015.

O presente trabalho foi desenvolvido no setor de pequenos animais do Hospital Veterinário da UFRRJ. Foram utilizados 40 gatos provenientes do programa de controle de natalidade de cães e gatos da instituição. Os animais se enquadraram como ASA I ou II para serem incluídos no estudo. Seu objetivo foi mensurar o potencial da metadona em reduzir o requerimento de propofol para indução anestésica em gatos. Além disso objetivou avaliar a incidência de efeitos adversos durante esta indução e comparar o efeito de diferentes velocidades de administração do anestésico sobre estas variáveis. Os animais foram distribuídos em dois grupos para administração da medicação pré-anestésica, um grupo recebeu acepromazina ($0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$) associada a metadona ($0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$) e outro grupo recebeu a acepromazina associada a solução salina estéril ($0,03 \text{ mL.kg}^{-1}$). Os animais tiveram seus escores de sedação avaliados nos tempos 15 e 30 minutos após a administração dos protocolos, através de duas escalas: uma escala descritiva simples e uma escala analógica visual. Posteriormente a avaliação dos escores de sedação os animais foram novamente divididos em dois grupos: com indução com propofol na velocidade de $5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ou na velocidade de $1,5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$. Os escores de sedação não variaram significativamente entre os grupos nem ao longo do tempo em ambas as escalas, sendo possível observar apenas uma leve tranquilização nos animais em ambos os grupos. Os animais que receberam metadona apresentaram sinais de euforia. Os animais que receberam a indução na velocidade mais lenta apresentaram maior incidência de efeitos adversos além de apresentarem maior requerimento anestésico para indução, sem diferença entre os grupos pré-tratados ou não com metadona. Nos grupos com indução mais rápida não foram evidenciados efeitos colaterais. A indução com a velocidade mais rápida se apresentou mais segura por ser quase isenta de efeitos adversos. Os animais pré-tratados com metadona e induzidos com velocidade maior, apresentaram significativa redução no requerimento de propofol, sendo esta redução de 33% frente aos animais não tratados com metadona e induzidos na mesma velocidade e de 38% frente aos animais induzidos com velocidade mais lenta, sem diferença entre os tratamentos. Estes resultados demonstram o benefício da utilização de analgésicos opióides na medicação pré-anestésica, além do efeito analgésico, mas também reduzindo o requerimento de agentes indutores e consequentemente seus efeitos deletérios. Da mesma maneira demonstrou-se que induções em velocidades excessivamente lentas se apresentam como formas deletérias de utilização do propofol como agente indutor, aumentando seu requerimento e a incidência de efeitos adversos.

Palavras-chave: Propofol, gatos, metadona

ABSTRACT

Oliveira, Renato Leão Sá. **Effect of induction rate on propofol requirement in healthy cats**. 2015. 40 p. Dissertation (Master Science in Veterinary Medicine, Clinical Sciences). Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2015.

This study was developed in the Veterinary Hospital from UFRRJ. Forty cats, from the neutering program of our institution, were enrolled in this study. Cats were classified as ASA I or II to be accepted. The aim of this study was to verify the influence of the induction rate on the propofol requirement. We also aimed to quantify the propofol sparing effect of methadone and the incidence of side effects in these situations. Animals were randomly assigned to one of two premedication groups, receiving acepromazine ($0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$) associated with saline ($0,03 \text{ mL.kg}^{-1}$) or methadone ($0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$). Sedation scores were assessed 15 and 30 minutes after premedication using two scales (SDS and VAS). After the sedation assessment, animals were divided randomly in two more groups: fast ($5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) or slow ($1,5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) induction rate. Sedation scores did not differ between groups neither over time. Just a slight sedation could be observed in both groups. Cats that received induction slowly had significantly more excitement as side effect of propofol. We could not observe difference between methadone and saline on the incidence of side effects. In fast induction rate we could not observe incidence of any side effects. Cats premedicated with methadone that received fast induction rate needed 33% less propofol than those that received saline and fast induction rate. When compared with both groups in slow induction rate, the propofol sparing effect of methadone was 38% when compared with fast induction rate. There were no differences between treatments in slow induction rate. Our results show the benefit of using methadone associated with acepromazine when an adequate induction rate is used. In addition we demonstrate that overly slow induction rates can increase the incidence of side effects as well as increase the amount of anesthetics used to achieve induction.

Keywords: cats, methadone, propofol

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** – Escala descritiva simples (EDS), adaptada de Bortolami, Murrell e Slingsby (2013), representando os escores de sedação e as características de cada escore. 8
- Tabela 2** – Escores de sedação pela escala descritiva simples (EDS), em gatos sedados com 0,05 mg.kg⁻¹ de acepromazina associada a 0,03 mL.kg⁻¹ de NaCl 0,9% (SAL) ou 0,3 mg.kg⁻¹ de metadona (MET). 10
- Tabela 3** – Mediana (\tilde{x}) e limites (mín-máx) dos escores de sedação pela escala analógica visual (EAV), em gatos sedados com 0,05 mg.kg⁻¹ de acepromazina associada a 0,03 mL.kg⁻¹ de NaCl 0,9% (SAL) ou 0,3 mg.kg⁻¹ de metadona (MET). 10
- Tabela 4** - Média (\bar{x}) \pm desvio padrão (σ) dos tempos de indução (em segundos) em gatos sedados com 0,05 mg.kg⁻¹ de acepromazina associada a 0,03 mL.kg⁻¹ de NaCl 0,9% (SAL) ou 0,3 mg.kg⁻¹ de metadona (MET) e induzidos 1,5 mg.kg⁻¹.min⁻¹ (L) ou 5,0 mg.kg⁻¹.min⁻¹ (R) de propofol. 11
- Tabela 5** - Média (\bar{x}) \pm desvio padrão (σ) e variação (mín-máx) das doses de indução anestésica (em mg.kg⁻¹) em gatos sedados com 0,05 mg.kg⁻¹ de acepromazina associada a 0,03 mL.kg⁻¹ de NaCl 0,9% (SAL) ou 0,3 mg.kg⁻¹ de metadona (MET) e induzidos com 1,5 mg.kg⁻¹.min⁻¹ (L) ou 5,0 mg.kg⁻¹.min⁻¹ (R) de propofol. 12
- Tabela 6** - Média (\bar{x}) \pm desvio padrão (σ) da frequência respiratória (\square), em movimentos por minuto, em gatos sedados com 0,05 mg.kg⁻¹ de acepromazina associada a 0,03 mL.kg⁻¹ de NaCl 0,9% (SAL) ou 0,3 mg.kg⁻¹ de metadona (MET), antes e após serem induzidos na taxa de 1,5 mg.kg⁻¹.min⁻¹ (L) ou 5,0 mg.kg⁻¹.min⁻¹ (R) de propofol. 13

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Escala analógica visual (EAV). Composta por uma linha de 100 mm onde em sua extrema esquerda representa ausência de sedação enquanto na sua extrema direita a maior sedação possível. 8
- Figura 2** – Diagrama de caixa dos escores de sedação pela escala analógica visual (EAV), em gatos sedados com 0,05 mg.kg⁻¹ de acepromazina associada a 0,03 mL.kg⁻¹ de NaCl 0,9% (SAL) ou 0,3 mg.kg⁻¹ de metadona (MET). 11
- Figura 3** – Diagrama de caixa das doses de indução anestésica (em mg.kg⁻¹) em gatos sedados com 0,05 mg.kg⁻¹ de acepromazina associada a 0,03 mL.kg⁻¹ de NaCl 0,9% (SAL) ou 0,3 mg.kg⁻¹ de metadona (MET) e induzidos 1,5 mg.kg⁻¹.min⁻¹ (L) ou 5,0 mg.kg⁻¹.min⁻¹ (R) de propofol. 12
- Figura 4** - Diagrama de caixa das frequências respiratórias (em movimentos por minuto) em gatos sedados com 0,05 mg.kg⁻¹ de acepromazina associada a 0,03 mL.kg⁻¹ de NaCl 0,9% (SAL) ou 0,3 mg.kg⁻¹ de metadona (MET), após serem induzidos na taxa de 1,5 mg.kg⁻¹.min⁻¹ (L) ou 5,0 mg.kg⁻¹.min⁻¹ (R) de propofol. 14

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO:	1
2. REVISÃO DE LITERATURA:	2
2.1. Propofol:	2
2.1.1. Taxa de administração do propofol:	3
2.1.2. Efeitos adversos do propofol:	3
2.2. Metadona:	4
2.2.1. Antagonismo sobre receptores NMDA:	5
2.2.2. Outros mecanismos de ação:	5
2.3. Acepromazina:	5
3. MATERIAL E MÉTODOS:	7
3.1. Avaliação dos escores de sedação:	8
3.2. Avaliação de efeitos adversos:	9
3.3. Análise estatística:	9
4. RESULTADOS:	10
4.1. Sedação:	10
4.2. Indução anestésica:	11
5. DISCUSSÃO:	15
6. CONCLUSÕES:	17
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:	18
8. ANEXOS:	24
8.1. Anexo A	25
8.2. Anexo B	26
8.3. Anexo C	27
8.4. Anexo D	28
8.5. Anexo E	29
8.6. Anexo F	30
8.7. Anexo G	31
8.8. Anexo H	32

1. INTRODUÇÃO:

O propofol se difundiu amplamente na Medicina Veterinária a partir de meados da década de 1990, devido a suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas. É utilizado em diversas situações, tanto para indução quanto para manutenção anestésica, com induções e recuperações suaves (PASCOE; ILKIW; FRISCHMEYER, 2006; ROBINSON; BORER-WEIR, 2015). Em contrapartida, estudos em humanos e em animais conduzidos na década de 1980 demonstram que existe redução significativa no débito cardíaco, na pressão arterial e na resistência vascular periférica, além de depressão respiratória e estes resultados são mais intensos do que os observados com o uso do tiopental (BRÛSSEL et al., 1989; CLAEYS; GEPTS; CAMU, 1988; GROUNDS et al., 1985).

Visando minimizar estes efeitos colaterais buscou-se reduzir o requerimento do propofol para a realização da indução anestésica. A combinação de agentes tranquilizantes com opióides, a neuroleptoanalgesia, é conhecida por promover uma redução no requerimento de agentes indutores e anestésicos inalatórios (BREARLEY, 1994; MONTEIRO et al., 2008b, 2009) além de promover sedação, contenção química e analgesia protetiva (HALL et al., 1999; MONTEIRO et al., 2007, 2008a).

A acepromazina, uma fenotiazina, é o agente neuroléptico mais utilizada na Medicina Veterinária atualmente para promover sedação ou tranquilização em cães e gatos (HUNT et al., 2013), além de ter efeito antiemético e anti-arritmogênico (MONTEIRO et al., 2008b).

Apesar de haver diversos estudos sobre opióides em gatos, estes utilizam na sua maioria morfina, buprenorfina, butorfanol, hidromorfona e oximorfona, havendo poucos estudos que tratam do efeito da metadona em gatos (BORTOLAMI; MURRELL; SLINGSBY, 2013), apesar desta apresentar algumas vantagens como menos efeitos adversos, analgesia por outras vias, além da ação sobre receptores μ e menor efeito de tolerância opióide (MURRELL, 2011).

Este estudo busca quantificar o efeito da associação de acepromazina e metadona sobre a dose de indução do propofol em diferentes taxas de administração.

2. REVISÃO DE LITERATURA:

2.1. Propofol:

O propofol (2,6-diisopropilfenol), um anestésico não-barbitúrico, da classe dos alquil-fenóis, de ultra curta duração, foi descoberto na década de 1970. Como se apresenta na forma de um óleo em temperatura ambiente e por não ser possível sua administração intravenosa nesta forma, este foi inicialmente formulado com um agente solubilizante, o óleo de rícino polioxietilado. Em estudos com camundongos, ratos, gatos, coelhos, porcos e macacos se mostrou bastante promissor como agente anestésico, entretanto, o veículo é um potente agente liberador de histamina. Todos os anestésicos contendo este veículo tiveram seu uso proibido em humanos. Em 1984, Glen e Hunter publicaram seu estudo sobre a farmacologia do propofol com um novo solvente, o Intralipid[®], que dá ao propofol seu aspecto leitoso e é utilizado como veículo até hoje (DUKE, 1995). A partir do final da década de 1980 o propofol começa então a entrar em testes para uso na Medicina Veterinária e em 1988 é publicado o primeiro estudo clínico com o uso do propofol em gatos (BREARLEY; KELLAGHER; HALL, 1988).

É comercializado em macroemulsão lipídica com 10 mg.mL⁻¹ e devido a formulação contendo 10% de óleo de soja, 2,25% de glicerol e 1,25% de lecitina de ovo sem agentes conservantes é capaz de promover crescimento bacteriano e produção de toxinas. Portanto é recomendado o descarte de porções não utilizadas após 6 horas da abertura do frasco, evitando casos de sepse iatrogênica (BRANSON, 2007; FLECKNELL, 1994; KRUSE-ELLIOTT, 2012; PADDLEFORD, 2001).

A dose usualmente empregada em felinos varia de 4 a 8 mg.kg⁻¹ e sua latência é de poucos segundos após a administração intravenosa. Seu efeito se dá, assim como os barbitúricos e benzodiazepínicos, pelo aumento na atividade do neurotransmissor inibitório GABA (ácido gama amino butírico) sobre os receptores GABA_A. Esta interação gera um influxo de íons Cl⁻. Na ausência do GABA age diretamente sobre os canais e permitindo o influxo de íons Cl⁻, inibindo tanto neurônios dopaminérgicos quanto não-dopaminérgicos (BRANSON, 2007; EVANS, 1994).

O propofol, por ser um composto fenólico, tem sua principal via de metabolização via glucoronidação, através da isoenzima UGT 1.6 (Uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferase 1.6). Esta enzima é fracamente expressa em gatos (COURT; GREENBLATT, 1997; MATHIS et al., 2012), entretanto devido ao clearance total do propofol ser maior que o clearance hepático novas vias de metabolização foram investigadas. Hoje é sabido que existe uma captação pulmonar de aproximadamente 60% da dose injetada, além de haver metabolismo do propofol tanto no tecido pulmonar quanto no renal (DAWIDOWICZ et al., 2000; LANGE et al., 1990; PASCOE; ILKIW; FRISCHMEYER, 2006; POSNER; ASAKAWA; ERB, 2008). Isto explica a recuperação rápida e suave em gatos anestesiados com propofol, observando recuperações prolongadas apenas em infusões superiores a 150 minutos (PASCOE; ILKIW; FRISCHMEYER, 2006).

A hemoglobina felina apresenta maiores concentrações de grupamentos sulfidril oxidáveis. Os eritrócitos felinos são especialmente susceptíveis ao estresse oxidativo que se apresenta principalmente na forma de corpúsculos de Heinz. Associado a isto, a estrutura não-sinusóide dos capilares esplênicos dos felinos tem menor capacidade de remover os eritrócitos não-deformáveis levando a uma maior proporção de células com corpúsculos de Heinz (BLEY et al., 2007). Compostos contendo radicais fenólicos são implicados em um aumento

no estresse oxidativo dos eritrócitos felinos, aumentando a formação de corpúsculos de Heinz. O propofol pode gerar este tipo de dano aos eritrócitos quando utilizado por dias consecutivos (ANDRESS; DAY; DAY, 1995). Entretanto, este efeito do propofol sobre a hemoglobina de felinos não se mostrou clinicamente significativo no estudo de Andress, Day e Day (1995). Nenhum dos animais envolvidos no estudo apresentou anemia, apesar de apresentarem aumento na incidência de corpúsculos de Heinz. Estas formações não estão necessariamente correlacionadas a anemia.

2.1.1. Taxa de administração do propofol:

As informações referentes à influência da velocidade de injeção sobre o requerimento de propofol para indução anestésica são poucas e controversas. Alguns autores relatam redução no requerimento anestésico bem como na incidência de efeitos adversos em velocidades menores em cães (SHORT; BUFALARI, 1999) e em humanos (PEACOCK et al., 1990), enquanto outros relatam aumento nesses parâmetros em cães (MURISON, 2001) e em gatos (WARNE et al., 2013). Peacock et al. (1990) encontraram, em pacientes humanos, uma redução significativa do requerimento anestésico ao reduzir a taxa de injeção do propofol sem observar alteração no aparecimento de efeitos adversos. Por outro lado, Murison (2001) observou um aumento na incidência de apneia no grupo com menor velocidade de injeção apesar de não ter avaliado alterações no requerimento de anestésico para indução. Mais recentemente Warne et al. (2013) encontraram doses altas de indução em gatos submetidos a injeções lentas de propofol, assim como relataram excitação nos pacientes. Jang et al. (2009), em seu estudo em ratos, não encontraram alterações respiratórias nas diferentes velocidades e menor hipotensão no grupo com menor velocidade, e também não avaliaram o impacto da velocidade sobre o requerimento anestésico.

Taboada e Murison (2010), utilizando $6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ em gatos premedicados com acepromazina ($0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$), encontraram uma dose média de $7,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ para indução com propofol, muito semelhante ao descrito por Brearley, Kellagher e Hall (1988), que encontraram $7,2 \text{ mg.kg}^{-1}$ em gatos premedicados com acepromazina ($0,04 \text{ mg.kg}^{-1}$). Taboada e Murison (2010), nesta taxa de administração, relatam que não houve incidência de apneia nem de mioclonias nas induções com propofol.

Robinson e Borer-Weir (2015), utilizando um bolus de 2 mg.kg^{-1} seguido de infusão a $4 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ em gatos premedicados com acepromazina ($0,01 \text{ mg.kg}^{-1}$) e metadona ($0,2 \text{ mg.kg}^{-1}$), não observaram incidência de apneia entre os animais.

Não é de nosso conhecimento que haja um estudo comparando diferentes velocidades de indução de propofol em gatos. Com este estudo pretendeu-se colaborar com a investigação do papel da velocidade de infusão do propofol sobre o seu requerimento.

2.1.2. Efeitos adversos do propofol:

O uso do propofol está relacionado a alguns efeitos adversos. A dor à aplicação é bem relatada em humanos e também pode ser observada em animais. Adicionalmente, mioclonias, excitação, euforia e até mesmo convulsões já foram relacionadas ao uso do propofol. Náusea e êmese também são comuns após o uso deste agente anestésico. Um dos efeitos adversos mais severos está na depressão respiratória que pode causar, levando inclusive a apneia transitória (SHORT; BUFALARI, 1999).

2.2. Metadona:

Os opióides agem em receptores específicos que são acoplados à proteína G. Estes receptores são denominados μ (mu, MOP), δ (delta, DOP) e κ (kappa, KOP) (FOORD et al., 2005; TOLL et al., 2015). Os receptores μ estão relacionados principalmente à analgesia, depressão respiratória, euforia e dependência mas também geram outros sintomas relacionados ao uso de opióides; os receptores δ geram analgesia espinhal, depressão respiratória e reduzem a motilidade do trato gastrointestinal; os receptores κ produzem analgesia e sedação mas principalmente disforia (RANG et al., 2004).

Opióides representam a base do tratamento da dor, pois estão entre os fármacos mais efetivos no controle da dor aguda e ainda tem papel relevante no tratamento da dor crônica (EPSTEIN et al., 2015; LAMONT, 2008; MATHEWS et al., 2014). Mesmo assim o medo de excitação após o uso de opióides reduz seu uso clínico (ROBERTSON, 2008). Recentemente o uso de opióides vem aumentando devido a uma maior preocupação com o controle da dor em animais. Por estes fármacos possuírem uma boa margem de segurança são considerados os fármacos de escolha para este fim (BORTOLAMI; MURRELL; SLINGSBY, 2013).

Os opióides são divididos em quatro grupos: agonistas totais (como a morfina e a metadona); agonistas-antagonistas (como o butorfanol e a nalbufina); agonistas parciais (como a buprenorfina); e os antagonistas (como a naloxona) (MATHEWS et al., 2014).

A metadona é um derivado sintético com estrutura não relacionada à da morfina. Apesar disso, quando em solução, ela adquire conformação semelhante à da morfina e foi desenvolvida nos moldes estruturais tridimensionais comuns à morfina e à petidina. Possui maior lipossolubilidade que a morfina e tem potência entre 1 e 1,5 vezes a da morfina. É considerada um agonista total, possuindo alta afinidade por receptores μ e menor afinidade por receptores δ e κ . É comercializada como uma mistura racêmica onde a forma levógira, a levometadona, é a maior responsável pela ligação aos receptores μ tendo 10 a 50 vezes maior afinidade por esse receptor que a forma dextrógira (WARNE et al., 2013).

Seu uso em felinos é descrito desde 1985 quando Wright e colaboradores publicaram um estudo contraindicando seu uso em felinos (DOBROMYLSKYJ, 1993). Talvez esta informação tenha retardado maiores investigações deste fármaco na espécie, voltando a ser investigada a partir de meados da década de 1990. Devido a suas características muito semelhantes às da morfina, entretanto sem apresentar alguns de seus efeitos deletérios, o uso da metadona vem sendo difundido, especialmente na espécie felina, com doses de 0,1 até 0,6 mg.kg⁻¹ (MONTEIRO et al., 2008a; MURRELL, 2011). Sua latência é de aproximadamente 10 minutos após a administração intramuscular e sua duração varia individualmente, podendo chegar até 8 horas de analgesia. Seu uso em pequenos animais é mais difundido na Europa embora seja usada em todo o mundo em pacientes humanos. Na América do Norte seu uso ainda é discreto assim como na América Latina. No seu uso em gatos é reportada boa sedação e além disso é incomum casos de vômito e salivação com uso de metadona (FERREIRA et al., 2011a; ROBERTSON; TAYLOR, 2004; ROBERTSON, 2005, 2008).

A farmacocinética da metadona em gatos ainda não foi bem esclarecida (MURRELL, 2011). Em humanos ela sofre N-desmetilação por enzimas do citocromo P-450 hepático e é excretada na sua maioria pela via renal e em menor parte pela via fecal (FERRARI et al., 2004). Em gatos seu uso pode apresentar vantagens frente a outros opióides uma vez que não sua metabolização é independente do processo de glucoronidação e portanto é menos provável que sofra acumulação (FERREIRA et al., 2011b).

2.2.1. Antagonismo sobre receptores NMDA:

A atividade glutamatérgica é implicada no desenvolvimento de diversas doenças do sistema nervoso central (SNC) como epilepsia, esquizofrenia e depressão. A atividade de receptores glutamatérgicos ionotrópicos NMDA (N-metil-D-aspartato) tem papel importante na sensibilização do SNC, atuando na plasticidade sináptica, especialmente como facilitador do processo da dor (DE KOCK; LAVAND'HOMME, 2007; PARSONS, 2001).

Este receptor ligado a proteína G é um receptor ionotrópico que quando ativado permite o influxo de cátions Na^+ e Ca^{2+} , além do efluxo de K^+ . Sua permeabilidade ao cálcio é tida como principal mecanismo na regulação da plasticidade sináptica. Este influxo de cálcio gera uma sinalização bioquímica, através de enzimas cálcio-dependentes, que é capaz de alterar a estrutura e conectividade sináptica (ZITO; SCHEUSS, 2009).

Ambas as isoformas da metadona apresentam grande capacidade de antagonismo sobre receptores NMDA. Através deste mecanismo a metadona inibe a sensibilização central à dor, reduzindo também a incidência de hiperalgesia pós-cirúrgica e tendo papel importante em casos de dor crônica e tolerância opióide (GORMAN; ELLIOTT; INTURRISI, 1997; INTURRISI, 2005).

2.2.2. Outros mecanismos de ação:

Além da ação antagonista sobre receptores NMDA, a metadona possui capacidade de inibir a recaptação de serotonina e noradrenalina, estimular a liberação de vasopressina e ser antagonistas de receptores nicotínicos (WARNE et al., 2013).

Os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina são mais efetivos que opióides no tratamento da dor neuropática. Fármacos com estas características tem sido usados como moduladores da analgesia induzida por opióides. Estudos divergem quanto a ação opióide e inibidora da recaptação de serotonina e noradrenalina pela metadona, pois alguns descrevem estas ações como sinérgicas enquanto outros as colocam como aditivas (CODD et al., 1995).

Receptores nicotínicos estão distribuídos por todo o SNC assim como pelo periférico. Sua ativação leva a liberação de diversos neurotransmissores, como dopamina, noradrenalina, acetilcolina e glutamato. Assim como os receptores NMDA, os receptores nicotínicos tem participação nas vias da dor e possivelmente nos mecanismos de percepção da dor. Em seguida ao descobrimento da ação analgésica da epibatidina, um potente antagonista nicotínico, retornaram os estudos do potencial analgésico dos receptores nicotínicos, verificando inclusive uma potente ação antagonista nicotínica da metadona e de seus metabólitos (XIAO et al., 2001).

A metadona, assim como outros opióides, possui a capacidade de induzir a liberação de vasopressina. Esta liberação pode elevar os níveis plasmáticos de vasopressina até 10 vezes os valores fisiológicos após a administração do fármaco. Este aumento nos níveis plasmáticos de vasopressina leva a um aumento na resistência vascular sistêmica, que possivelmente incrementa a ação vagotônica destes fármacos (GAROFALO et al., 2012; HELLEBREKERS; VAN DEN BROM; MOL, 1989; HELLEBREKERS et al., 1987).

2.3. Acepromazina:

A acepromazina (2-acetil-10-(3-dimetilaminopropil) fenotiazina) se apresenta habitualmente na forma de maleato. É uma fenotiazina de terceira série (adrenolítica) (MASSONE, 2008), mais potente que as demais fenotiazinas. Produz sedação em menores doses, com algum relaxamento muscular porém sem analgesia.

Usualmente a dose varia de 0,025 a 0,1 mg.kg⁻¹ e sua latência é de 15 minutos, atingindo seu pico de ação em 30 minutos após administrações parenterais. Seus efeitos persistem por 1 a 2 horas. Sua via de metabolização é hepática e seus metabólitos conjugados ou não conjugados são excretados pela urina (LEMKE, 2007).

A acepromazina quando associada aos opióides produz uma sedação mais efetiva e duradoura do que comparado ao uso isolado de ambos os fármacos em pequenos animais. É também um fármaco muito difundido e de fácil acesso, tornando a acepromazina o tranquilizante mais utilizado na Medicina Veterinária (DYSON, 2008).

Em gatos anestesiados com acepromazina e cetamina há redução de 35% na pressão arterial tanto sistólica quanto diastólica e média (INGWERSEN et al., 1988). Em gatos conscientes há redução de 30% na pressão arterial média 10 minutos após a administração de 0,1mg.kg⁻¹ pela via intramuscular (LEMKE, 2007). Entretanto a frequência cardíaca não se altera e produz mínimo efeito sobre a função pulmonar. Seu uso pode ser feito pelas vias intravenosa, intramuscular ou subcutânea, sendo a ultima menos recomendada devido a absorção errática em animais com alteração na circulação periférica (LEMKE, 2007).

A administração prévia de acepromazina reduz a incidência de êmese, mesmo quando da administração subsequente de opióides (KOH et al., 2014). Em um estudo retrospectivo recente, Davies et al. (2015) encontraram uma chance 5,36 vezes maior de vômito ou regurgitação pós-operatória em cães que não receberam nenhum sedativo comparado com animais que receberam acepromazina.

3. MATERIAL E MÉTODOS:

O presente projeto foi submetido a Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA/IV/UFRRJ), sendo aprovado com o protocolo 027/2015. Foram utilizados 40 gatos, provenientes do Programa de Controle de Natalidade de Cães e Gatos do Hospital Veterinário da UFRRJ, destinados a orquiectomia. Foram selecionados animais com idade entre oito meses e quatro anos de idade (18 ± 10 meses, média \pm desvio padrão), pesando entre dois e cinco kg ($3,8 \pm 0,7$ kg) e que após exames físicos (auscultação cardíaca e pulmonar, avaliação de frequência cardíaca e respiratória, avaliação de pulso femoral, termometria retal, palpação abdominal e de linfonodos além de inspeção da cavidade oral) e laboratoriais (hemograma completo, proteínas totais, albumina, alanina-aminotransferase, gama-glutamil transpeptidase, uréia e creatinina séricas) se enquadraram como ASA I (SANKAR et al., 2014).

Os animais foram submetidos a jejum alimentar de 8 horas, sem jejum hídrico e foram aclimatados por 30 minutos antes do início dos procedimentos. Esta aclimação foi feita em gaiolas individuais em ambiente climatizado e tranquilo. Os procedimentos foram realizados no setor de cirurgia do Hospital Veterinário da UFRRJ.

Os animais foram distribuídos aleatoriamente por sorteio nos grupos experimentais.

O primeiro grupo, denominado Grupo Salina com Indução Rápida (SAL-R), recebeu como protocolo de sedação $0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$ de acepromazina associada a $0,03 \text{ mL.kg}^{-1}$ de NaCl 0,9%, visando manter o mesmo volume aplicado em todos os grupos, pela via IM e para indução anestésica recebeu propofol na taxa de $5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$.

O segundo grupo, denominado Grupo Metadona com Indução Rápida (MET-R), recebeu como protocolo de sedação $0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$ de acepromazina associada a $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ de metadona, pela via IM e para indução anestésica recebeu propofol na taxa de $5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$.

O terceiro grupo, denominado Grupo Salina com Indução Lenta (SAL-L), recebeu como protocolo de sedação $0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$ de acepromazina associada a $0,03 \text{ mL.kg}^{-1}$ de NaCl 0,9%, pela via IM e para indução anestésica recebeu propofol na taxa de $1,5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$.

O quarto grupo, denominado Grupo Metadona com Indução Lenta (MET-L), recebeu como protocolo de sedação $0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$ de acepromazina associada a $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ de metadona, pela via intramuscular (IM) e para indução anestésica recebeu propofol na taxa de $1,5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$.

Todos os protocolos de sedação foram administrados sem conhecimento do avaliador, que foi o mesmo durante toda a experimentação.

Após receberem o protocolo de sedação os animais tiveram seus escores de sedação avaliados nos tempos 15 e 30 minutos após a administração do protocolo. Ao término das avaliações de sedação os animais tiveram tricotomizados o membro torácico direito e após antissepsia foi implantado na veia cefálica um cateter 24G acoplado a uma torneira de 3 vias através da qual foi administrada concomitantemente a fluidoterapia com NaCl 0,9% na taxa de $5 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$, com o auxílio de uma bomba linear (DigiPump IP88x, Digicare Biomedical, FL, USA), e o propofol para indução anestésica, com o auxílio de uma bomba de seringa (DigiPump SR7x, Digicare Biomedical, FL, USA) em uma das duas taxas de infusão.

O propofol foi infundido através de uma bomba de seringa (DigiPump SR7x, Digicare Biomedical, FL, USA) em uma das taxas pré-determinadas. Com o intuito de evitar que parte do propofol fique retido na linha da fluidoterapia este foi infundido através de uma torneira de 3 vias acoplada ao cateter venoso, concomitantemente a fluidoterapia. O volume total infundido até que o animal perdesse o tônus de mandíbula, o reflexo deglutitório, os reflexos palpebrais medial e lateral e apresentasse rotação do globo ocular, foi registrado e

determinada a dose total utilizada. Este valor foi dividido pelo peso vivo do animal, determinando o requerimento, em mg.kg^{-1} , para indução anestésica.

A intubação orotraqueal foi realizada com os animais posicionados em decúbito dorsal, após a instilação de 0,1 mL de lidocaína 2% sem vasoconstrictor para dessensibilização da laringe, e então, após tricotomia e antissepsia da região, receberam bloqueio intratesticular com 1 mg.kg^{-1} do mesmo anestésico local em cada testículo e bloqueio infiltrativo na rafe escrotal $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ do mesmo anestésico local. Os animais foram submetidos a orquiectomia. Em seguida a indução anestésica e intubação orotraqueal os animais foram mantidos em anestesia geral com isoflurano e receberam meloxicam ($0,2 \text{ mg.kg}^{-1}$) e dipirona (20 mg.kg^{-1}) pela via intravenosa, além de benzilpenicilina benzatina ($40.000 \text{ UI.kg}^{-1}$) pela via subcutânea como tratamento pós-operatório imediato. Foi prescrito meloxicam ($0,1 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ SID}$) por 3 dias no pós operatório. Após a completa recuperação da consciência os animais foram liberados.

3.1. Avaliação dos escores de sedação:

Os animais tiveram seus escores de sedação avaliados por meio de duas escalas, uma escala analógica visual (EAV, Figura 1), como descrita em Gould (2001), na qual o avaliador atribuiu um valor para a sedação sobre uma linha de 100 mm e uma escala descritiva simples (EDS, Tabela 1), como descrita por Bortolami, Murrell e Slingsby (2013), na qual o avaliador atribui uma nota de 0 a 3 para a sedação, onde 0 representa ausência de sedação (gato desperto, alerta, responsivo e explorando o ambiente), 1 representa sedação leve (gato relaxado, mas pode ser desperto e anda com pouca ou nenhuma ataxia), 2 representa sedação moderada (gato em decúbito esternal ou lateral, ainda pode ser desperto e apresenta sinais óbvios de ataxia) e 3 representa sedação profunda (gato em decúbito e irresponsivo a estímulos).

Ausência de sedação

Maior sedação possível

Figura 1 – Escala analógica visual (EAV). Composta por uma linha de 100 mm onde em sua extrema esquerda representa ausência de sedação enquanto na sua extrema direita a maior sedação possível.

Tabela 1 – Escala descritiva simples (EDS), adaptada de Bortolami, Murrell e Slingsby (2013), representando os escores de sedação e as características de cada escore.

Escala descritiva simples		
Score 0	Ausência de sedação	Gato desperto, alerta, responsivo e explorando o ambiente
Score 1	Sedação leve	Gato relaxado, mas pode ser desperto e anda com pouca ou nenhuma ataxia
Score 2	Sedação moderada	Gato em decúbito esternal ou lateral, ainda pode ser desperto e apresenta sinais óbvios de ataxia
Score 3	Sedação profunda	Gato em decúbito e irresponsivo a estímulos

3.2. Avaliação de efeitos adversos:

Foram registradas as ocorrências de efeitos adversos como excitação, mioclônias e apneia (ausência de ventilação espontânea por mais de 30 segundos). Além disso foi registrada a frequência respiratória (f) antes e imediatamente depois da indução anestésica, visando avaliar a depressão respiratória causada pela indução anestésica.

3.3. Análise estatística:

Para o cálculo do tamanho da amostra, a fim de detectar diferença entre a pontuação média EAV, de 20 de sedação, com desvio padrão igual a 15, $\beta = 0.8$ e $\alpha = 0.05$, foram necessários um mínimo de 10 animais por grupo (BORTOLAMI; MURRELL; SLINGSBY, 2013).

Os dados foram avaliados quanto a sua normalidade por meio do teste de Shapiro-Wilk. Para comparação dos escores de sedação foi utilizado teste U de Mann-Whitney para comparação nos diferentes tempos e o teste de Friedman para avaliação dos escores ao longo do tempo. Para esta avaliação os grupos SAL-L e SAL-R foram agrupados assim como os grupos MET-L e MET-R, totalizando 20 animais em cada grupo. Todos os testes foram realizados ao nível de significância de 5%.

Os dados de frequência respiratória foram avaliados pelo teste de ANOVA seguido pelo teste de Tukey, ao nível de significância de 5%. Os dados referentes a incidência de efeitos adversos, como excitação, foram analisados pelo teste de Wilcoxon.

Para análise dos dados do requerimento de propofol e tempo de indução foi utilizado o teste de ANOVA seguido pelo teste de Tukey, ao nível de significância de 5%. As médias foram comparadas para avaliação do percentual de redução quando houve diferença estatística.

Todos os dados foram analisados utilizando o software StatPlus:mac - *statistical analysis program for Mac OS. Version v5* (AnalystSoft Inc., CA, USA).

4. RESULTADOS:

4.1. Sedação:

Todos os animais foram submetidos a medicação pré-anestésica sem intercorrências. Em relação a escala descritiva simples não foi observada diferença estatística entre os grupos nos diferentes tempos e ao longo do tempo avaliado (Tabela 2). Os animais se mantiveram alertas, explorando o ambiente e deambulando com pouca ou nenhuma ataxia. Em 6/20 animais do grupo SAL e 16/20 do grupo MET observou-se manifestações comportamentais sugestivas de euforia. Em nenhum gato foi possível a venóclise sem contenção física moderada/intensa.

Tabela 2 – Escores de sedação pela escala descritiva simples (EDS), em gatos sedados com 0,05 mg.kg⁻¹ de acepromazina associada a 0,03 mL.kg⁻¹ de NaCl 0,9% (SAL) ou 0,3 mg.kg⁻¹ de metadona (MET).

Grupos (n = 20)	Tempo após a administração dos protocolos (minutos)				
	15		30		
	Score 0	Score 1	Score 0	Score 1	
SAL	12/20	8/20	10/20	10/20	<i>p</i> = 0,112
MET	10/20	10/20	9/20	11/20	<i>p</i> = 0,392
	<i>p</i> = 0,685		<i>p</i> = 0,685		

Em relação a escala analógica visual (EAV, escores de 0 a 100) não houve diferença estatística ao longo do tempo nos grupos e na avaliação entre grupos (Tabela 3 e Figura 2).

Tabela 3 – Mediana (\tilde{x}) e limites (mín-máx) dos escores de sedação pela escala analógica visual (EAV), em gatos sedados com 0,05 mg.kg⁻¹ de acepromazina associada a 0,03 mL.kg⁻¹ de NaCl 0,9% (SAL) ou 0,3 mg.kg⁻¹ de metadona (MET).

Grupos (n = 20)	Tempo após a administração dos protocolos (minutos)		
	15	30	
SAL	18 (10-27)	24 (10-27)	<i>p</i> = 0,061
MET	23 (15-30)	26 (15-30)	<i>p</i> = 0,870
	<i>p</i> = 0,117	<i>p</i> = 0,285	

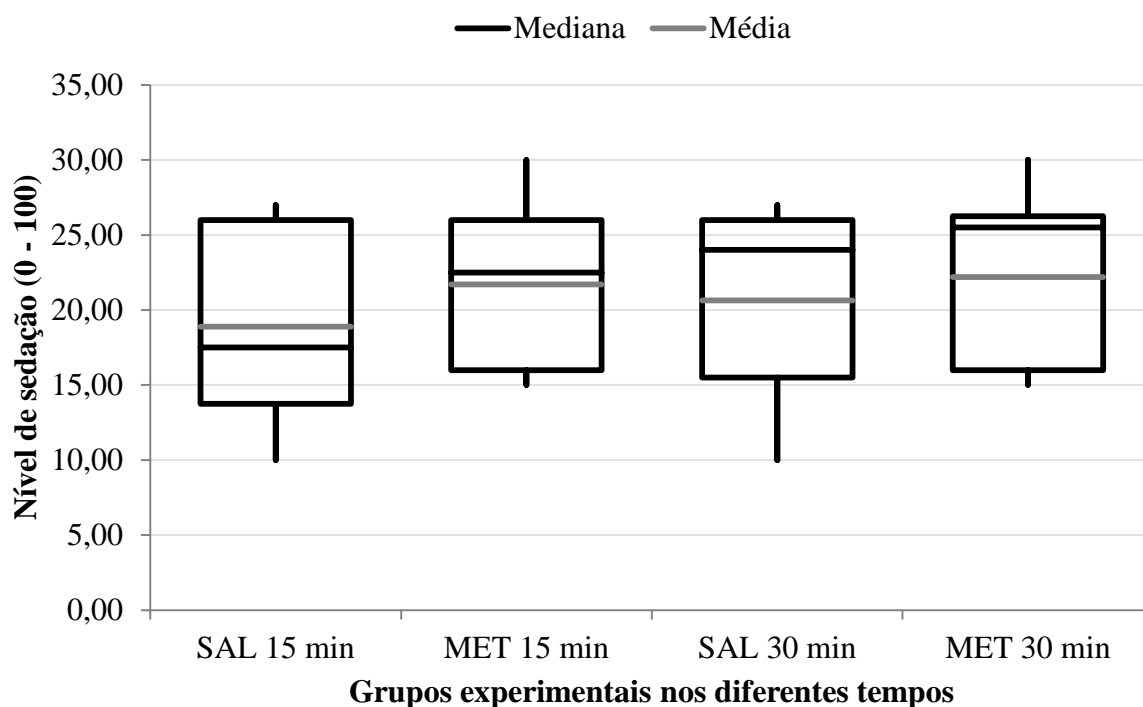


Figura 2 – Diagrama de caixa dos escores de sedação pela escala analógica visual (EAV), em gatos sedados com $0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$ de acepromazina associada a $0,03 \text{ mL.kg}^{-1}$ de NaCl 0,9% (SAL) ou $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ de metadona (MET).

4.2. Indução anestésica:

Todos os animais foram submetidos a indução anestésica sem intercorrências. O tempo para indução anestésica no grupo MET-R foi de 64 ± 14 segundos, significativamente menor que o grupo e MET-L ($p < 0,001$). O grupo SAL-R teve tempo de indução de 95 ± 12 segundos que foi significativamente menor que o grupo SAL-L ($p < 0,001$), o qual teve tempo de indução de 342 ± 67 segundos (Tabela 4).

Tabela 4 - Média (\bar{x}) \pm desvio padrão (σ) dos tempos de indução (em segundos) em gatos sedados com $0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$ de acepromazina associada a $0,03 \text{ mL.kg}^{-1}$ de NaCl 0,9% (SAL) ou $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ de metadona (MET) e induzidos $1,5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (L) ou $5,0 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (R) de propofol.

Grupos (n=10)	Tempo de indução (segundos, $\bar{x} \pm \sigma$)
SAL-R	$95 \pm 12^*$
MET-R	$64 \pm 14^\dagger$
SAL-L	342 ± 67
MET-L	342 ± 61

* diferença significativa ($p < 0,05$) entre o grupo SAL-R e o grupo SAL-L.

† diferença significativa ($p < 0,05$) entre o grupo MET-R e o grupo MET-L.

Em relação ao requerimento de propofol na taxa de administração rápida ($5,0 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$), o grupo premedicado com metadona associada a acepromazina (MET-R) obteve uma dose final significativamente menor ($p < 0,001$) comparado ao grupo que recebeu

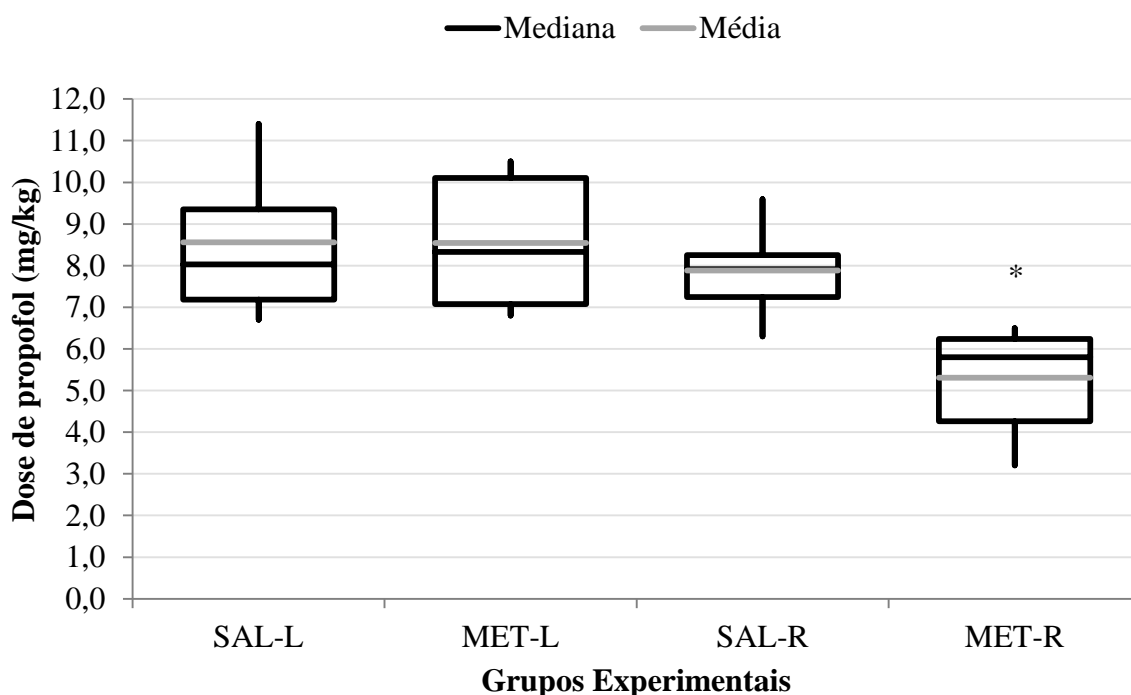
acepromazina associada ao NaCl 0,9% (SAL-R). Da mesma maneira, o grupo MET-R apresentou dose final significativamente menor ($p < 0,001$), em relação ao grupo com a mesma premedicação na taxa de administração lenta (MET-L) (Tabela 5 e Figura 3).

Nos grupos sem adição da metadona na premedicação (SAL-R e SAL-L) o requerimento de propofol diminuiu somente 8,2%. Entretanto, nos grupos com metadona (MET-R e MET-L) a diminuição foi de 38% ($p < 0,001$). Entre os tratamentos com infusão rápida (MET-R e SAL-R) a adição de metadona diminuiu o requerimento em 33% ($p < 0,001$).

Tabela 5 - Média (\bar{x}) \pm desvio padrão (σ) e variação (mín-máx) das doses de indução anestésica (em mg.kg^{-1}) em gatos sedados com $0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$ de acepromazina associada a $0,03 \text{ mL.kg}^{-1}$ de NaCl 0,9% (SAL) ou $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ de metadona (MET) e induzidos com $1,5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (L) ou $5,0 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (R) de propofol.

Grupos (n = 10)	Dose de propofol (mg.kg^{-1} , $\bar{x} \pm \sigma$)	Varição da dose (mín-máx, mg.kg^{-1})
SAL-R	$7,9 \pm 0,9$	6,3 – 9,6
MET-R	$5,3 \pm 1,1$ *	3,2 – 6,5
SAL-L	$8,6 \pm 1,6$	6,7 – 11,4
MET-L	$8,5 \pm 1,4$	6,8 – 10,3

* diferença significativa ($p < 0,05$) entre o grupo MET-R e os demais grupos.



* diferença significativa ($p < 0,05$) entre o grupo MET-R e os demais grupos.

Figura 3 – Diagrama de caixa das doses de indução anestésica (em mg.kg^{-1}) em gatos sedados com $0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$ de acepromazina associada a $0,03 \text{ mL.kg}^{-1}$ de NaCl 0,9% (SAL) ou $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ de metadona (MET) e induzidos $1,5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (L) ou $5,0 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (R) de propofol.

Todos os animais submetidos a indução com taxa lenta (SAL-L e MET-L) apresentaram excitação, caracterizada por movimentos de pedalagem, movimentos involuntários de cabeça e espasticidade dos membros torácicos e região cervical. Esta intercorrência foi observada somente em um animal na indução com taxa rápida (SAL-R), porém a intensidade da excitação foi menor e menos duradoura do que a observada nos grupos com indução com taxa lenta.

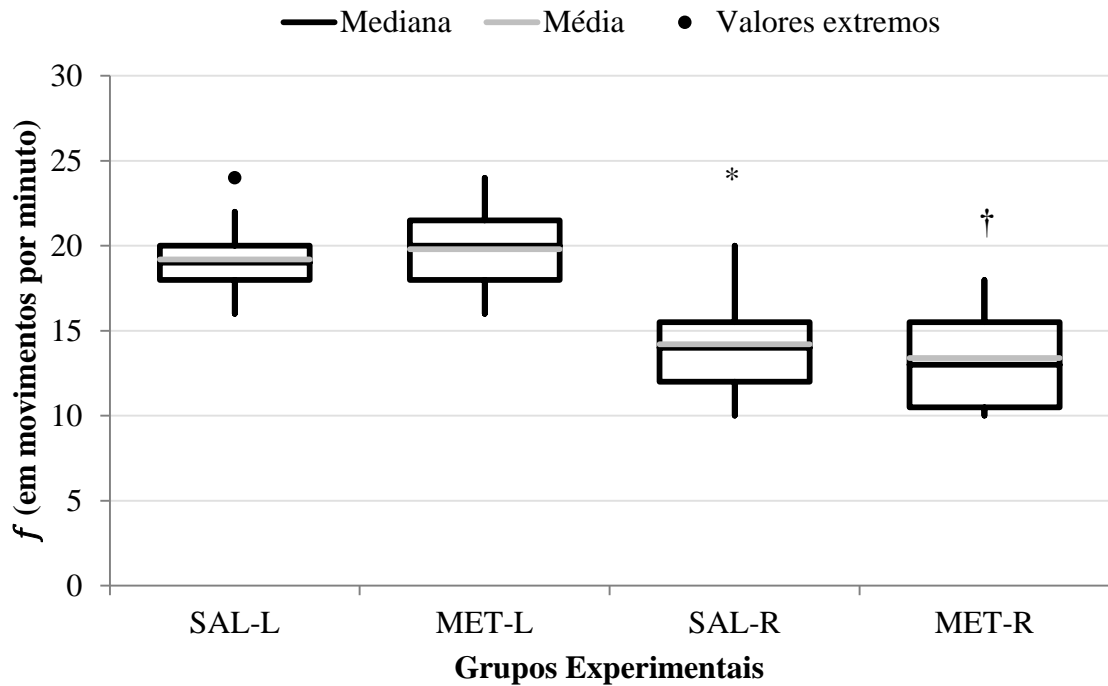
A frequência respiratória (f) diminuiu significativamente ($p < 0,001$) em todos os grupos imediatamente após a indução com propofol. Não foi observada diferença significativa nos tratamentos com a mesma taxa de infusão. Entretanto nos grupos com a mesma premedicação (MET-L vs MET-R; SAL-L vs SAL-R) a indução anestésica na taxa rápida proporcionou uma redução significativa ($p < 0,001$) na f (Tabela 6 e Figura 4).

Tabela 6 - Média (\bar{x}) \pm desvio padrão (σ) da frequência respiratória (f), em movimentos por minuto, em gatos sedados com 0,05 mg.kg⁻¹ de acepromazina associada a 0,03 mL.kg⁻¹ de NaCl 0,9% (SAL) ou 0,3 mg.kg⁻¹ de metadona (MET), antes e após serem induzidos na taxa de 1,5 mg.kg⁻¹.min⁻¹ (L) ou 5,0 mg.kg⁻¹.min⁻¹ (R) de propofol.

Grupos (n = 10)	Frequência respiratória (f)		
	Antes ($\bar{x} \pm \sigma$)	Após ($\bar{x} \pm \sigma$)	
SAL-R	41 \pm 4	14 \pm 3	$p < 0,001$ *
SAL-L	44 \pm 6	19 \pm 2	$p < 0,001$ *
	$p = 0,389$	$p < 0,001$ †	
MET-R	43 \pm 5	13 \pm 3	$p < 0,001$ *
MET-L	43 \pm 5	20 \pm 2	$p < 0,001$ *
	$p = 0,931$	$p < 0,001$ †	

* diferença no grupo ao longo do tempo.

† diferença entre grupos.



* diferença significativa ($p < 0,05$) entre o grupo SAL-R e o grupo SAL-L.

† diferença significativa ($p < 0,05$) entre o grupo MET-R e o grupo MET-L.

Figura 4 - Diagrama de caixa das frequências respiratórias (em movimentos por minuto) em gatos sedados com $0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$ de acepromazina associada a $0,03 \text{ mL.kg}^{-1}$ de NaCl 0,9% (SAL) ou $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ de metadona (MET), após serem induzidos na taxa de $1,5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (L) ou $5,0 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (R) de propofol.

5. DISCUSSÃO:

Neste estudo o protocolo de sedação com acepromazina associada a metadona promoveu apenas uma leve tranquilização. Alguns gatos, principalmente do grupo MET (16/20), apresentaram comportamentos de “massagear” com os membros torácicos (*kneading with forepaws*) e ronronar que, apesar de ser um comportamento normal na espécie, foi realizado de maneira estereotipada, sugerindo euforia. Este comportamento remete a mais tenra idade destes animais, quando agem desta maneira sobre as glândulas mamárias das mães para estimular a liberação de leite. O termo euforia diz respeito a um estado de bem-estar físico, alegria intensa, em geral expansiva.

Corroborando estes resultados, este comportamento também foi observado com uso de metadona ($0,3 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ IV}$) por Ferreira et al. (2011a), e com uso de outros opióides como tramadol (STEAGALL et al., 2008), buprenorfina, butorfanol e morfina (ROBERTSON et al., 2003). Não se trata propriamente de um efeito adverso, mas sim um efeito colateral do uso desta classe de fármacos, que é inclusive benéfico durante a contenção destes animais.

Demonstrou-se um baixo potencial da acepromazina, mesmo associada a um opióide, em promover sedação efetiva em gatos. A tranquilização fornecida não pode ser aferida pelas tabelas e caracterização típica de sedação. Entretanto, foi possível observar euforia nos animais, demonstrando um aumento no bem-estar destes que refletiu uma facilitação na contenção dos mesmos. Com resultados semelhantes, Bortolami, Murrell e Slingsby (2013) e Mair, Kloeppel e Ticehurst (2014), utilizando a mesma associação em doses semelhantes, obtiveram baixos escores de sedação e necessitaram de pessoal qualificado para contenção dos animais durante a venóclise, assim como no presente estudo. Da mesma maneira, a tranquilização fornecida não permitiu a venóclise sem contenção adequada. De acordo com a experiência desta equipe com a espécie felina, esta contenção, apesar de necessária, é facilitada com este tipo de tranquilização.

Os escores de sedação aferidos neste estudo se encontraram entre ausência de sedação e sedação leve, diferentemente do que se observa com o uso deste tipo de associação em cães. Gomes et al. (2011), utilizando acepromazina ($0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$) associada a morfina ($0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$) em cães da raça beagle, encontraram sedação intensa, caracterizada pelos animais em decúbito, incapazes de deambular. Os resultados em cães contrastam com os resultados em gatos, não podendo haver extrapolação de efeitos esperados entre estas espécies.

A taxa de indução anestésica de $1,5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ demonstrou ser inadequada devido a alta incidência de efeitos adversos. Warne et al. (2013) também observaram efeitos adversos relacionados a excitação nos animais submetidos a indução anestésica com propofol nesta mesma taxa. A alta incidência de efeitos excitatórios não permite recomendar o uso desta taxa de indução.

A dificuldade em alcançar um plano adequado em taxas muito lentas de indução pode ser explicada, ao menos em parte, pelo estudo de Matot et al. (1993), os quais determinaram que cerca de 61% da dose de propofol é captada pelos pulmões de gatos antes de saturar o sistema nervoso central. Além disso, Gehrcke et al. (2013) ainda sugerem que possa haver um papel dos pulmões na metabolização do propofol, como descrito por Dawidowicz et al. (2000), em humanos. Estes fatos, associados ao alto volume de distribuição do propofol em gatos, como descrito por Cleale et al. (2009) e por Gehrcke et al. (2013), justificam o retardo em alcançar concentrações plasmáticas ideais, expondo o animal a um período prolongado de subdoses do anestésico, apresentando efeitos indesejáveis como quadros de excitação.

A taxa de $5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ por sua vez foi considerada adequada para indução anestésica em gatos. O resultado encontrado para requerimento de propofol em indução

rápida com acepromazina isolada é muito semelhante ao encontrado por Pascoe, Ilkiw e Frischmeyer (2006) sem premedicação a $5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ($7,8 \text{ mg.kg}^{-1}$). Este resultado reafirma a fraca interação da acepromazina, isoladamente, no requerimento de propofol para indução anestésica em gatos.

Neste estudo, a potencialização do propofol só foi devidamente observada com a adição da metadona. Tendo em vista que o propofol deprime os parâmetros cardiorrespiratórios de maneira dose dependente (SHORT; BUFALARI, 1999), acredita-se que qualquer redução no requerimento se apresenta como algo benéfico ao paciente. Assim, a associação de acepromazina e metadona pode promover um sinergismo com o propofol de até 33%, semelhante ao resultado de Hall et al. (1999), utilizando butorfanol ($0,4 \text{ mg.kg}^{-1}$) ou morfina ($0,2 \text{ mg.kg}^{-1}$) associados a acepromazina ($0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$), que foi de 31%, mostrando pouca diferença entre os opióides na capacidade de potencializar o propofol. Ademais, a metadona é um opióide capaz de fornecer ao paciente leve tranquilização e analgesia protetiva de 4 a 6 horas (DOBROMYLSKYJ, 1993; ROHRER BLEY et al., 2004), mostrando vantagens no seu uso na rotina clínica.

Em relação a frequência respiratória, o efeito de diminuição significativa nos seus valores deve-se, ao menos em parte, a capacidade do propofol em promover a hiperpolarização dos neurônios dos centros respiratórios mediada pelos receptores GABA_A (KASHIWAGI et al., 2004). O uso da metadona não acentuou este efeito, demonstrando a segurança clínica deste fármaco na espécie, como também observado em estudos anteriores (ROHRER BLEY et al., 2004; WARNE et al., 2013). Neste estudo, na velocidade de indução rápida, nenhum animal apresentou apneia. Brearley, Kellagher e Hall (1988) já haviam descrito o aumento na incidência de apneia em induções mais rápidas com propofol, sem definir esta velocidade. Por outro lado, os estudos de Pascoe, Ilkiw e Frischmeyer (2006), de Robinson e Borer-Weir (2015) e de Taboada e Murison (2010) corroboram nossos resultados, pois também não observaram apneia em induções com taxas semelhantes (de 5, 4 e $6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, respectivamente). Acredita-se que uma das limitações deste estudo seja a ausência de análises hemogasométricas que poderiam demonstrar se esta redução da frequência respiratória foi significativa, entretanto, perante as avaliações clínicas, a taxa de indução de $5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ se apresentou segura.

6. CONCLUSÕES:

O protocolo de neuroleptoanalgesia com acepromazina associada a metadona foi ineficaz em promover sedação em gatos.

A velocidade de indução de $1,5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ não é indicada em gatos devido aos efeitos excitatórios que ocorrem.

A velocidade de $5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ é adequada para indução anestésica em gatos e a metadona foi capaz de diminuir o requerimento de propofol, nesta taxa de indução, sem contudo agravar a depressão respiratória ocasionada pelo agente indutor.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- ANDRESS, J. L.; DAY, T. K.; DAY, D. The effects of consecutive day propofol anesthesia on feline red blood cells. **Veterinary Surgery**, v. 24, n. 3, p. 277–282, 1995.
- BLEY, C. R. et al. Clinical assessment of repeated propofol-associated anesthesia in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 231, n. 9, p. 1347–1353, 2007.
- BORTOLAMI, E.; MURRELL, J. C.; SLINGSBY, L. S. Methadone in combination with acepromazine as premedication prior to neutering in the cat. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 40, n. 2, p. 181–193, 2013.
- BRANSON, K. R. Injectable and Alternative Anesthetic Techniques. In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. (Eds.). . **Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4th. ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2007. p. 273–300.
- BREARLEY, J. C. Sedation, Premedication and Analgesia. In: HALL, L. W.; TAYLOR, P. M. (Eds.). . **Anaesthesia of the Cat**. 1st. ed. London: Baillière Tindall, 1994. p. 111–128.
- BREARLEY, J. C.; KELLAGHER, R. E. B.; HALL, L. W. Propofol anaesthesia in cats. **Journal of Small Animal Practice**, v. 29, p. 315–322, 1988.
- BRÜSSEL, T. et al. Hemodynamic and cardiodynamic effects of propofol and etomidate: negative inotropic properties of propofol. **Anesthesia and Analgesia**, v. 69, n. 1, p. 35–40, 1989.
- CLAEYS, M. A.; GEPTS, E.; CAMU, F. Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol. **British Journal of Anaesthesia**, v. 60, n. 1, p. 3–9, 1988.
- CLEALE, R. M. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of propofol administered to cats in a novel, aqueous, nano-droplet formulation or as an oil-in-water macroemulsion 1. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 32, n. 5, p. 436–445, 2009.
- CODD, E. E. et al. Serotonin and norepinephrine uptake inhibiting activity of centrally acting analgesics: structural determinants and role in antinociception. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 274, n. 3, p. 1263–1270, 1995.
- COURT, M. H.; GREENBLATT, D. J. Molecular basis for deficient acetaminophen glucuronidation in cats. **Biochemical Pharmacology**, v. 53, n. 7, p. 1041–1047, abr. 1997.
- DAVIES, J. A. et al. Incidence of and risk factors for postoperative regurgitation and vomiting in dogs: 244 cases (2000–2012). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 246, n. 3, p. 327–335, 2015.
- DAWIDOWICZ, A L. et al. The role of human lungs in the biotransformation of propofol. **Anesthesiology**, v. 93, n. 4, p. 992–7, 2000.

DE KOCK, M. F.; LAVAND'HOMME, P. M. The clinical role of NMDA receptor antagonists for the treatment of postoperative pain. **Best Practice & Research. Clinical Anaesthesiology**, v. 21, n. 1, p. 85–98, 2007.

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

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

DYSON, D. H. Perioperative pain management in veterinary patients. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 38, n. 6, p. 1309–27, vii, 2008.

EPSTEIN, M. E. et al. 2015 AAHA/AAFP Pain Management Guidelines for Dogs and Cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 17, p. 251–272, 2015.

EVANS, R. J. Pharmacology. In: HALL, L. W.; TAYLOR, P. M. (Eds.). . **Anaesthesia of the Cat**. 1st. ed. London: Baillière Tindall, 1994. p. 40–62.

FERRARI, A. et al. Methadone - metabolism, pharmacokinetics and interactions. **Pharmacological Research**, v. 50, n. 6, p. 551–9, 2004.

FERREIRA, T. H. et al. Plasma concentrations and behavioral antinociceptive, and physiologic effects of methadone after intravenous and oral transmucosal administration in cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 72, n. 6, p. 764–771, 2011a.

FERREIRA, T. H. et al. Determination of the sevoflurane sparing effect of methadone in cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 38, n. 4, p. 310–9, 2011b.

FLECKNELL, P. A. Injectable Anaesthetics. In: HALL, L. W.; TAYLOR, P. M. (Eds.). . **Anaesthesia of the Cat**. 1st. ed. London: Baillière Tindall, 1994. p. 129–156.

FOORD, S. M. et al. International Union of Pharmacology. XLVI. G protein-coupled receptor list. **Pharmacological Reviews**, v. 57, n. 2, p. 279–288, 2005.

GAROFALO, N. A. et al. Cardiorespiratory and neuroendocrine changes induced by methadone in conscious and in isoflurane anaesthetised dogs. **Veterinary Journal**, v. 194, n. 3, p. 398–404, 2012.

GEHRCKE, M. I. et al. Farmacocinética do propofol em nanoemulsão em gatos. **Ciência Rural**, v. 43, n. 4, p. 729–735, 2013.

GOMES, V. H. et al. Comparison of the sedative effects of morphine, meperidine or fentanyl, in combination with acepromazine, in dogs. **Ciência Rural**, v. 41, n. 8, p. 1411–1416, 2011.

GORMAN, A L.; ELLIOTT, K. J.; INTURRISI, C. E. 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. **Neuroscience Letters**, v. 223, n. 1, p. 5–8, 1997.

GOULD, D. et al. Examining the validity of pressure ulcer risk assessment scales: developing and using illustrated patient simulations to collect the data. **Journal of Clinical Nursing**, v. 10, n. 5, p. 697–706, 2001.

GROUNDS, R. M. et al. The haemodynamic effects of intravenous induction. **Anaesthesia**, v. 40, p. 735–740, 1985.

HALL, T. L. et al. The effect of opioid and acepromazine premedication on the anesthetic induction dose of propofol in cats. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 40, n. 12, p. 867–70, 1999.

HELLEBREKERS, L. J. et al. Effect of methadone on plasma arginine vasopressin level and urine production in conscious dogs. **European Journal of Pharmacology**, v. 136, n. 3, p. 279–286, 1987.

HELLEBREKERS, L. J.; VAN DEN BROM, W. E.; MOL, J. A. Plasma arginine vasopressin response to intravenous methadone and naloxone in conscious dogs. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 248, n. 1, p. 329–333, 1989.

HUNT, J. R. et al. Sedative and analgesic effects of buprenorphine, combined with either acepromazine or dexmedetomidine, for premedication prior to elective surgery in cats and dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 40, n. 3, p. 297–307, 2013.

INGWERSEN, W. et al. Cardiopulmonary effects of a ketamine hydrochloride/acepromazine combination in healthy cats. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 52, n. 1, p. 1–4, 1988.

INTURRISI, C. E. Pharmacology of methadone and its isomers. **Minerva Anestesiologica**, v. 71, n. 7-8, p. 435–437, 2005.

JANG, H. S.; CHOI, H. S.; LEE, M. G. Effects of propofol administration rates on cardiopulmonary function and anaesthetic depth during anaesthetic induction in rats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 36, n. 3, p. 239–245, 2009.

KASHIWAGI, M. et al. A Neuronal Mechanism of Propofol-Induced Central Respiratory Depression in Newborn Rats. **Anesthesia & Analgesia**, v. 99, n. 1, p. 49–55, 2004.

KOH, R. B. et al. Effects of maropitant, acepromazine, and electroacupuncture on vomiting associated with administration of morphine in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 244, n. 7, p. 820–9, 2014.

KRUSE-ELLIOTT, K. T. Agentes de indução e anestesia intravenosa total. In: CARROLL, G. L. (Ed.). **Anestesia e Analgesia de Pequenos Animais**. 1^a ed. Barueri: Manole, 2012. p. 93–107.

LAMONT, L. A. Multimodal pain management in veterinary medicine: the physiologic basis of pharmacologic therapies. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 38, n. 6, p. 1173–86, v, 2008.

- LANGE, H. et al. Hepatic and Extrahepatic Disposition of Propofol in Patients Undergoing Coronary Bypass Surgery. **British Journal of Anaesthesia**, v. 64, n. 5, p. 563–570, 1990.
- LEMKE, K. A. Anticholinergics and Sedatives. In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. (Eds.). . **Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4th. ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2007. p. 203–240.
- MAIR, A.; KLOEPEL, H.; TICEHURST, K. A comparison of low dose tiletamine-zolazepam or acepromazine combined with methadone for pre-anaesthetic medication in cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, n. Iv, p. 1–6, 2014.
- MASSONE, F. Medicação Pré-anestésica. In: **Anestesiologia Veterinária: Farmacologia e Técnicas**. 5^a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p. 17–32.
- MATHEWS, K. et al. Guidelines for Recognition, Assessment and Treatment of Pain. **Journal of Small Animal Practice**, v. 55, n. 6, p. E10–E68, 2014.
- MATHIS, A. et al. Comparison of quality of recovery from anaesthesia in cats induced with propofol or alfaxalone. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 39, n. 3, p. 282–90, 2012.
- MATOT, I. et al. Pulmonary Uptake of Propofol in Cats: Effect of Fentanyl and Halothane. **Anesthesiology**, v. 78, n. 6, p. 1157–1165, 1993.
- MONTEIRO, E. R. et al. Effects of acepromazine on the cardiovascular actions of dopamine in anesthetized dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 34, p. 312–321, 2007.
- MONTEIRO, E. R. et al. Efeitos sedativo e cardiorrespiratório da administração da metadona, isoladamente ou em associação à acepromazina ou xilazina, em gatos. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 45, n. 4, p. 289–297, 2008a.
- MONTEIRO, E. R. et al. Effects of methadone, alone or in combination with acepromazine or xylazine, on sedation and physiologic values in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 35, n. 6, p. 519–527, 2008b.
- MONTEIRO, E. R. et al. Comparative study on the sedative effects of morphine, methadone, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine, in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 36, n. 1, p. 25–33, 2009.
- MURISON, P. J. Effect of propofol at two injection rates or thiopentone on post-intubation apnoea in the dog. **The Journal of Small Animal Practice**, v. 42, n. 2, p. 71–74, 2001.
- MURRELL, J. Clinical use of methadone in cats and dogs. **Companion Animal**, v. 16, n. 5, p. 56–61, 2011.
- PADDLEFORD, R. R. Drogas Anestésicas. In: PADDLEFORD, R. R. (Ed.). . **Manual de Anestesia em Pequenos Animais**. 2^a. ed. São Paulo: Roca, 2001. p. 37–88.
- PARSONS, C. G. NMDA receptors as targets for drug action in neuropathic pain. **European Journal of Pharmacology**, v. 429, n. 1-3, p. 71–78, 2001.

- PASCOE, P. J.; ILKIW, J. E.; FRISCHMEYER, K. J. The effect of the duration of propofol administration on recovery from anesthesia in cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 33, n. 1, p. 2–7, 2006.
- PEACOCK, J. E. et al. Effect of different rates of infusion of propofol for induction of anaesthesia in elderly patients. **British journal of anaesthesia**, v. 65, n. 3, p. 346–352, 1990.
- POSNER, L. P.; ASAKAWA, M.; ERB, H. N. Use of propofol for anesthesia in cats with primary hepatic lipidosis: 44 cases (1995-2004). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 232, n. 12, p. 1841–1843, 2008.
- RANG, H. P. et al. Fármacos analgésicos. In: **Farmacologia**. 5^a. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. p. 640–665.
- ROBERTSON, S. A. et al. Changes in thermal threshold response in eight cats after administration of buprenorphine, butorphanol and morphine. **Veterinary Record**, v. 153, n. 15, p. 462–465, 2003.
- ROBERTSON, S. A. Managing pain in feline patients. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 35, n. 1, p. 129–46, 2005.
- ROBERTSON, S. A. Managing Pain in Feline Patients. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 38, n. 6, p. 1267–1290, 2008.
- ROBERTSON, S. A.; TAYLOR, P. M. Pain management in cats: past, present and future. Part 2. Treatment of pain: clinical pharmacology. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 6, n. 5, p. 321–33, 2004.
- ROBINSON, R.; BORER-WEIR, K. The effects of diazepam or midazolam on the dose of propofol required to induce anaesthesia in cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 42, n. 5, p. 493–501, 2015.
- ROHRER BLEY, C. 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. 175–82, 2004.
- SANKAR, A et al. Reliability of the American Society of Anesthesiologists physical status scale in clinical practice. **British Journal of Anaesthesia**, v. 113, n. April, p. 424–432, 2014.
- SHORT, C. E.; BUFALARI, A. Propofol anesthesia. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 29, n. 3, p. 747–778, 1999.
- STEAGALL, P. V. M. et al. Antinociceptive effects of tramadol and acepromazine in cats. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 10, n. 1, p. 24–31, 2008.
- TABOADA, F. M.; MURISON, P. J. Induction of anaesthesia with alfaxalone or propofol before isoflurane maintenance in cats. **Veterinary Record**, v. 167, n. 3, p. 85–89, 2010.

TOLL, L. et al. **Opioid receptors, introduction - IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY.** Disponível em: <<http://www.guidetopharmacology.org/GRAC/FamilyIntroductionForward?familyId=50>>. Acesso em: 22 abr. 2015.

WARNE, L. N. et al. Comparison of perioperative analgesic efficacy between methadone and butorphanol in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 243, n. 6, p. 844–850, 2013.

XIAO, Y. et al. Blockade of rat $\alpha 3\beta 4$ nicotinic receptor function by methadone, its metabolites, and structural analogs. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 299, n. 1, p. 366–371, 2001.

ZITO, K.; SCHEUSS, V. NMDA Receptor Function and Physiological Modulation. In: **Encyclopedia of Neuroscience**. [s.l.] Elsevier, 2009. p. 1157–1164.

8. ANEXOS:

- Anexo A** – Termo de autorização e consentimento para inclusão de animais em estudo experimental. 25
- Anexo B** – Peso, em quilogramas (kg), de gatos sedados com 0,05 mg.kg⁻¹ de acepromazina associada a 0,03 mL.kg⁻¹ de NaCl 0,9% (SAL) ou 0,3 mg.kg⁻¹ de metadona (MET), induzidos na taxa de 1,5 mg.kg⁻¹.min⁻¹ (L) ou 5,0 mg.kg⁻¹.min⁻¹ (R) de propofol. 26
- Anexo C** – Idade, em meses, de gatos sedados com 0,05 mg.kg⁻¹ de acepromazina associada a 0,03 mL.kg⁻¹ de NaCl 0,9% (SAL) ou 0,3 mg.kg⁻¹ de metadona (MET), induzidos na taxa de 1,5 mg.kg⁻¹.min⁻¹ (L) ou 5,0 mg.kg⁻¹.min⁻¹ (R) de propofol. 27
- Anexo D** – Requerimento de propofol, em miligramas por quilo (mg.kg⁻¹), de gatos sedados com 0,05 mg.kg⁻¹ de acepromazina associada a 0,03 mL.kg⁻¹ de NaCl 0,9% (SAL) ou 0,3 mg.kg⁻¹ de metadona (MET), induzidos na taxa de 1,5 mg.kg⁻¹.min⁻¹ (L) ou 5,0 mg.kg⁻¹.min⁻¹ (R) de propofol. 28
- Anexo E** – Tempo de indução, em segundos, de gatos sedados com 0,05 mg.kg⁻¹ de acepromazina associada a 0,03 mL.kg⁻¹ de NaCl 0,9% (SAL) ou 0,3 mg.kg⁻¹ de metadona (MET), induzidos na taxa de 1,5 mg.kg⁻¹.min⁻¹ (L) ou 5,0 mg.kg⁻¹.min⁻¹ (R) de propofol. 29
- Anexo F** – Escores de sedação, pela escala descritiva simples (EDS), de gatos sedados com 0,05 mg.kg⁻¹ de acepromazina associada a 0,03 mL.kg⁻¹ de NaCl 0,9% (SAL) ou 0,3 mg.kg⁻¹ de metadona (MET). 30
- Anexo G** – Escores de sedação, pela escala analógica visual (EAV), de gatos sedados com 0,05 mg.kg⁻¹ de acepromazina associada a 0,03 mL.kg⁻¹ de NaCl 0,9% (SAL) ou 0,3 mg.kg⁻¹ de metadona (MET). 31
- Anexo H** – Frequência respiratória, em movimentos respiratórios por minuto (MRM), de gatos sedados com 0,05 mg.kg⁻¹ de acepromazina associada a 0,03 mL.kg⁻¹ de NaCl 0,9% (SAL) ou 0,3 mg.kg⁻¹ de metadona (MET), antes e após serem induzidos na taxa de 1,5 mg.kg⁻¹.min⁻¹ (L) ou 5,0 mg.kg⁻¹.min⁻¹ (R) de propofol. 32

8.1. Anexo A

Anexo A – Termo de autorização e consentimento para inclusão de animais em estudo experimental.



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
HOSPITAL VETERINÁRIO

FICHA DE AUTORIZAÇÃO E CONSENTIMENTO PARA INCLUSÃO DE ANIMAIS EM PROTOCOLO EXPERIMENTAL

Estudo: Efeito da velocidade de administração sobre a dose de indução do propofol em gatos.

Eu, _____,
CPF: _____ proprietário(a) do paciente felino: _____, residente à
Rua/Av.: _____ complemento:
_____, cidade: _____, declaro estar ciente
dos procedimentos envolvidos no estudo supracitado e autorizo que meu animal seja
incluído no estudo, conduzido pela professora Heloisa Justen Moreira de Souza,
comprometendo-me a seguir todas as orientações recebidas para o desenvolvimento do
mesmo. Também estou ciente de que na data agendada para o procedimento, meu
animal permanecerá sob cuidados da equipe no período entre 07:00 e 14:00h e me
comprometo a buscá-lo ao término deste período.
Em caso de desistência comunicarei o setor de Medicina Felina do Hospital Veterinário.

Seropédica, ____ de _____ de 2015

Assinatura do proprietário

Estrada BR-465, Km 7 – Campus da UFRRJ, Seropédica, RJ – CEP 23851-000
Tel.: (21) 2682-1637

8.2. Anexo B

Anexo B - Peso, em quilogramas (kg), de gatos sedados com $0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$ de acepromazina associada a $0,03 \text{ mL.kg}^{-1}$ de NaCl 0,9% (SAL) ou $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ de metadona (MET), induzidos na taxa de $1,5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (L) ou $5,0 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (R) de propofol.

Peso dos animais (kg)			
SAL-R	MET-R	SAL-L	MET-L
4,1	3,9	3,8	2,4
3,0	4,4	3,6	3,0
2,5	4,0	3,9	3,7
4,4	2,8	2,7	3,0
4,5	3,8	3,6	4,8
2,4	4,4	3,4	2,9
3,3	3,7	3,7	3,3
4,1	4,5	3,8	4,3
4,2	4,5	4,2	4,7
5,4	4,6	3,8	3,6

8.3. Anexo C

Anexo C - Idade, em meses, de gatos sedados com $0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$ de acepromazina associada a $0,03 \text{ mL.kg}^{-1}$ de NaCl 0,9% (SAL) ou $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ de metadona (MET), induzidos na taxa de $1,5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (L) ou $5,0 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (R) de propofol.

Idade dos animais (meses)			
SAL-R	MET-R	SAL-L	MET-L
10	12	12	12
24	24	36	8
8	9	36	14
24	8	7	8
24	24	12	7
36	18	12	36
8	24	8	24
36	36	12	12
12	12	24	24
24	24	8	24

8.4. Anexo D

Anexo D - Requerimento de propofol, em miligramas por quilo (mg.kg^{-1}), de gatos sedados com $0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$ de acepromazina associada a $0,03 \text{ mL.kg}^{-1}$ de NaCl 0,9% (SAL) ou $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ de metadona (MET), induzidos na taxa de $1,5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (L) ou $5,0 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (R) de propofol.

Dose de propofol (mg.kg^{-1})			
SAL-R	MET-R	SAL-L	MET-L
6,3	3,2	6,7	6,8
6,9	4,0	7,0	6,9
7,1	4,0	7,0	7,0
7,8	5,1	7,7	7,3
7,9	5,7	8,0	8,2
8,0	5,9	8,1	8,5
8,0	6,1	9,3	9,8
8,3	6,3	9,4	10,2
9,0	6,4	11,1	10,5
9,6	6,5	11,4	10,3

8.5. Anexo E

Anexo E - Tempo de indução, em segundos, de gatos sedados com $0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$ de acepromazina associada a $0,03 \text{ mL.kg}^{-1}$ de NaCl 0,9% (SAL) ou $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ de metadona (MET), induzidos na taxa de $1,5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (L) ou $5,0 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (R) de propofol.

Tempo de indução (segundos)			
SAL-R	MET-R	SAL-L	MET-L
76	38	268	272
83	48	280	276
85	48	281	280
93	61	306	292
94	68	319	326
95	71	323	340
96	73	372	392
100	76	375	408
108	77	444	420
115	78	456	412

8.6. Anexo F

Anexo F – Escores de sedação, pela escala descritiva simples (EDS), de gatos sedados com 0,05 mg.kg⁻¹ de acepromazina associada a 0,03 mL.kg⁻¹ de NaCl 0,9% (SAL) ou 0,3 mg.kg⁻¹ de metadona (MET).

Sedação pela escala descritiva simples				
Tempo 15 minutos		Tempo 30 minutos		
SAL	MET	SAL	MET	
0	1	0	1	
1	0	1	0	
0	1	0	1	
0	0	1	0	
0	0	0	0	
0	1	0	1	
1	0	1	0	
1	1	1	1	
1	1	1	1	
0	0	0	1	
0	0	1	0	
0	1	0	1	
1	1	1	1	
0	0	0	0	
1	1	1	1	
0	0	0	0	
1	1	1	1	
1	1	1	1	
0	0	0	0	
0	0	0	0	

8.7. Anexo G

Anexo G – Escores de sedação, pela escala analógica visual (EAV), de gatos sedados com 0,05 mg.kg⁻¹ de acepromazina associada a 0,03 mL.kg⁻¹ de NaCl 0,9% (SAL) ou 0,3 mg.kg⁻¹ de metadona (MET).

Sedação pela escala analógica visual				
Tempo 15 minutos		Tempo 30 minutos		
SAL	MET	SAL	MET	
17	26	25	26	
26	16	26	16	
14	26	24	26	
18	20	17	20	
13	15	22	15	
16	26	17	26	
27	17	27	17	
26	26	26	26	
26	26	26	26	
12	16	12	28	
10	16	12	16	
14	28	16	27	
27	28	27	28	
18	16	24	16	
26	30	26	30	
14	18	14	17	
26	25	26	25	
26	28	26	28	
12	16	10	16	
10	15	10	15	

8.8. Anexo H

Anexo H – Frequência respiratória, em movimentos respiratórios por minuto (MRM), de gatos sedados com $0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$ de acepromazina associada a $0,03 \text{ mL.kg}^{-1}$ de NaCl 0,9% (SAL) ou $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ de metadona (MET), antes e após serem induzidos na taxa de $1,5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (L) ou $5,0 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (R) de propofol.

Frequência respiratória nos diferentes grupos pré e pós indução							
SAL-R		MET-R		SAL-L		MET-L	
PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS
42	18	44	12	50	22	48	20
40	12	52	10	44	20	36	16
46	10	48	18	46	18	52	20
38	12	42	10	42	20	40	18
48	16	42	10	56	24	46	24
42	14	46	12	48	16	42	18
36	14	36	16	40	18	42	22
40	20	40	18	36	18	36	20
36	12	38	14	38	20	40	18
38	14	44	14	36	16	46	22