

Infusão contínua de propofol à taxa variada tempo dependente em gatos

Continuous infusion of propofol at variable rates in a time dependent in cats

Felipe Comassetto¹; Martielo Ivan Gehrcke¹; Marcos Paulo Antunes de Lima¹; Ronise Tochetto¹; Nilson Oleskovicz^{2*}

Resumo

Os felinos biotransformam o propofol lentamente, desenvolvendo efeito cumulativo. Neste sentido, objetivou-se desenvolver um esquema de infusão contínua de propofol a taxa variada tempo dependente em gatos. Foram utilizadas 16 gatas hígdas as quais foram submetidas à ovariossalpingohisterectomia eletiva e receberam como medicação pré-anestésica (MPA) dexmedetomidina (2,5µg/kg), metadona (0,5mg/kg) e cetamina (0,5mg/kg) por via intramuscular. Após 15 minutos, os animais foram alocados em dois grupos: Taxa Fixa (GTF), que receberam propofol 4mg/kg, seguido de infusão contínua (IC) na taxa de 0,3mg/kg/min durante 60 minutos; e Taxa Variada (GTV) que receberam o mesmo protocolo de indução com as taxas de IC iniciando em 0,3mg/kg/min durante 10 minutos, 0,25mg/kg/min até 25 minutos, 0,2 mg/kg/min até 45 minutos e 0,15mg/kg/min até 60 minutos de infusão baseado no software de simulação STAMPUMP®. Avaliaram-se as frequências cardíaca (FC) e respiratória (*f*), pressão arterial sistólica (PAS) e a manutenção do plano anestésico durante 60 minutos de infusão, bem como, os tempos para extubação, para decúbito esternal e de recuperação total. Observou-se plano anestésico similar em ambos os grupos, porém no GTV utilizou-se 30% menos propofol para manutenção da anestesia. Houve redução da FC e *f* em ambos os grupos após a indução, sendo que um animal do GTF apresentou apnéia durante todos os momentos avaliados. Houve diminuição da PAS no GTF em todos os momentos em relação ao basal, já no GTV, a PAS diminuiu apenas em um momento. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação aos tempos para extubação (GTF 43,2±19,5min e GTV 30,7±13,2min), para deambulação (GTF 60,7±29,6min e GTV 41,6±17,2min) e para recuperação total (GTF 136±34,3min e GTV 101,5±29,6min). Conclui-se que as duas técnicas mantêm planos anestésicos similares, sendo seguras para utilização em gatas, e que a taxa variada apresenta consumo de propofol 30% menor.

Palavras-chave: Anestesia total intravenosa, farmacocinética, infusão contínua, felinos

Abstract

Felines biotransforms propofol slowly developing cumulative effect. The aim this study was to develop a scheme of continuous infusion of propofol at time dependent variable rate in cats. Sixteen healthy female cats undergoing elective ovariohysterectomy and received as premedication dexmedetomidine (2.5 µg/kg), methadone (0.5 mg/kg) and ketamine (0.5 mg/kg) administrated at intramuscular rote. After 15 minutes , the animals were allocated into two groups : Fixed Rate (GFR), which received propofol 4mg/kg, followed by continuous infusion (CI) at the rate of 0.3 mg/kg/min for 60 minutes; and Variable Rate (GVR) receiving the same induction protocol exchange with the IC starting at 0.3 mg/ kg/min for

¹ Discentes de Pós-Graduação em Ciência Animal, Universidade do Estado de Santa Catarina, UDESC, Lages, SC. E-mail: felipecomassetto@yahoo.com.br; martiologehrcke@hotmail.com; limampa@hotmail.com; ronisetocheto@yahoo.com.br

² Prof., Pós-Graduação em Ciência Animal, UDESC, Lages, SC. E-mail: a2no@cav.udesc.br

* Autor para correspondência

10 minutes, 0.25 mg/kg/min up to 25 minutes, 0.2 mg/ kg/min up to 45 minutes and 0.15 mg/kg /min to 60 min of infusion based on simulation STAMPUMP®. We evaluated the cardiac frequency (HR), respiratory rate (RR), systolic blood pressure (SBP) and maintenance of anesthesia during 60 minutes of infusion , as well as time to extubation, sternal recumbency and to full recovery. We observed similar anesthesia in both groups, but the GVR was used propofol least 30% for maintenance anesthesia. There was a reduction of HR and f in both groups after induction, with one animal the GFR developed apnea during all periods evaluated . Decreased SBP in GFR at all times in relation to the baseline, as the GVR, SBP decreased in just a moment. There was no significant difference between groups with respect to time to extubation (GFR 43.2 ± 19.5 min and 30.7 ± 13.2 min GVR) , deambulation (GFR 60.7 ± 29.6 min and 41.6 ± 17.2 min GVR) and total recovery (GFR 136 ± 34.3 min and 101.5 ± 29.6 min GVR) . We conclude that the two techniques keeps similar anesthetic plans, being safe for use in cats, and that the rate has varied propofol consumption 30 % lower.

Key words: Total intravenous anesthesia, pharmacokinetics, continuous infusion, felines

Introdução

O propofol é um agente anestésico intravenoso amplamente utilizado na rotina anestesiológica e devido as suas características peculiares como rápida indução e recuperação e além de segurança cardiorrespiratória quando comparado aos demais agentes disponíveis (SEBEL; LOWDON, 1997). Além destas, o perfil farmacocinético do propofol o torna ideal para manutenção anestésica em anestesia total intravenosa (ATI) (DUARTE, 1994; CAMU; LAUWERS; VANLERSBERGHE, 2001).

AATI tem ganho espaço na última década, devido às limitações da utilização da anestesia inalatória, como pacientes com distúrbios pulmonares e devido a poluição ambiental (STEFFEY, 1996; NORA, 2008). Em felinos, diversos estudos demonstram a qualidade e a segurança da utilização de ATI com propofol combinada a diversos protocolos (SELMÍ et al., 2005; DORIGON et al., 2009; TAMANHO et al., 2013). Entretanto, a deficiência em metabolização de compostos fenólicos inerente à espécie acarreta efeito cumulativo do fármaco e recuperação prolongada de forma tempo-dependente (ANDRESS; DAY; DAY, 1995; COURT; GREENBLATT, 2000; PASCOE; ILKIW; FRISCHMEYER, 2006).

Frente a tais constatações, o propofol deve ser utilizado com cautela em gatos ou até mesmo deve-se lançar mão de esquemas de infusão que reduzam o efeito cumulativo, como a utilização de modelos

farmacocinéticos de eliminação para determinar a variação da taxa de infusão em função do tempo. Bruhn et al. (2003) utilizaram os parâmetros farmacocinéticos inseridos em um software para simular esquemas de infusão tempo dependentes em pacientes humanos; os autores compararam este esquema manual de infusão de taxas variadas com a anestesia alvo controlada, na qual uma bomba de infusão gerenciada por um software determina a taxa necessária para atingir determinada concentração plasmática e faz os ajustes na taxa para que esta mantenha-se constante e sem efeito cumulativo e verificaram efeitos satisfatórios e clinicamente similares. Dolores e Goytia (2009) reforçaram os resultados obtidos por Bruhn et al. (2003), recomendando a utilização desta técnica e concluindo que trata-se de uma opção eficaz e de fácil realização.

Em medicina veterinária, não se dispõe de dados em relação à utilização de infusão contínua de propofol a taxas variadas, podendo a mesma ser uma alternativa para anestesia total intravenosa em felinos. Diante disto, o objetivo deste estudo foi desenvolver um esquema manual de infusão contínua de propofol à taxas variadas tempo dependente em felinos.

Materiais e Métodos

Foram utilizadas 16 gatas, sem raça definida, provenientes da rotina hospitalar, consideradas

hígidas após exames clínico e laboratorial (hemograma e perfil bioquímico), com idade entre 2 e 7 anos e com peso médio de $3,2 \pm 0,6$ kg, as quais foram submetidas à ovariossalpingohisterectomia (OSH) eletiva.

Previamente ao estudo, os animais foram submetidos a jejum de sólidos de 10 horas. Como medicação pré-anestésica (MPA) foi empregado a dexmedetomidina ($2,5 \mu\text{g}/\text{kg}$), metadona ($0,5 \text{ mg}/\text{kg}$) e cetamina ($0,5 \text{ mg}/\text{kg}$) associadas na mesma seringa e aplicadas por via intramuscular. Decorridos 15 minutos da aplicação da MPA, avaliaram-se as frequências cardíaca (FC) e respiratória (f), através de estetoscópio entre o segundo e o terceiro espaço intercostal e através da movimentação do gradil costal respectivamente; pressão arterial sistólica (PAS) por meio de doppler vascular com a probe localizada sobre a artéria mediana e qualidade de sedação, a qual foi classificada em: intensa (animal em decúbito lateral e irresponsivo quando estimulado); adequada (permite manipulação e acesso venoso, mas mantém-se em estação) e ruim (dificuldade de manipulação, necessidade de contenção física). Após, realizou-se o acesso venoso percutâneo, das veias cefálicas direita e esquerda com cateter 22G, sendo um para instituição de fluidoterapia com Ringer Lactato (JP Indústria Farmacêutica S. A) na taxa de $10 \text{ mL}/\text{kg}/\text{h}$ e outro para a infusão contínua de propofol. Os animais permaneceram sobre colchão térmico durante todo o procedimento e com temperatura da sala controlada para 22 C° .

A indução anestésica foi realizada com propofol a 1% (Cristália, emulsão intravenosa, sem conservantes) na dose de $4 \text{ mg}/\text{kg}$ por via intravenosa, administrada em *bolus* durante 60 segundos com auxílio de bomba de infusão de seringa. Em ato contínuo, os animais foram intubados com sonda endotraqueal de diâmetro apropriado e mantidos em ventilação espontânea com oxigênio a 100%. Imediatamente após a indução anestésica iniciou-se a infusão contínua de propofol durante 60 minutos, independente do

tempo cirúrgico, sendo alocados aleatoriamente em dois grupos ($n=8$): infusão a taxa fixa (GTF) na taxa de $0,3 \text{ mg}/\text{kg}/\text{min}$ durante 60 min, e o grupo infusão a taxa variada de forma tempo dependente (GTV) na taxa de $0,3 \text{ mg}/\text{kg}/\text{min}$ até 10 min; $0,25 \text{ mg}/\text{kg}/\text{min}$ até 25 min; $0,2 \text{ mg}/\text{kg}/\text{min}$ até 45 min; $0,15 \text{ mg}/\text{kg}/\text{min}$ até 60 min. A variação das taxas conforme o tempo foram definidas por simulação computacional através do software STANPUMP® com base nos dados farmacocinéticos do propofol em gatos descritos por Gehrcke et al. (2013).

O procedimento cirúrgico foi realizado pelo mesmo cirurgião, iniciando-se 10 minutos após o início da infusão de propofol, sendo o tempo cirúrgico cronometrado. Os tempos de avaliações foram baseados nos momentos de maior estimulação algica: M0 (15 min após MPA); M1 (imediatamente após indução anestésica); M2 (10 min após indução anestésica e imediatamente antes da incisão cirúrgica); M3 (final da celiotomia); M4 (após pinçamento do ovário direito); M5 (após pinçamento do ovário esquerdo); M6 (após pinçamento da cérvix); M7 (final da cirurgia) e M8 (final da infusão). Além dos parâmetros descritos acima, após a indução avaliou-se: temperatura corporal (TC), utilizando-se termômetro digital acoplado ao monitor multiparamétrico, saturação periférica de oxigênio na hemoglobina (SpO_2), por meio de oximetria de pulso e dióxido de carbono no final da expiração (ETCO_2), com auxílio de capnógrafo ambos acoplados ao monitor multiparamétrico (Spacelabs Medical Multiparamétrico 90496 – USA).

Ainda, foram avaliados os planos anestésicos, sendo classificados em superficial (globo ocular centralizado e presença de reflexos palpebrais), adequado (globo ocular rotacionado, ausência de reflexo palpebral lateral e ausência ou presença diminuída de reflexo palpebral medial) e profundo (globo ocular centralizado e ausência de reflexos palpebrais). Quando a analgesia era insuficiente para o procedimento, evidenciada pelo aumento de 20% em relação à M2 dos parâmetros de FC, f e PAS,

realizava-se analgesia resgate com fentanil na dose de 2,5 µg/kg pela via intravenosa, sendo realizadas tantas administrações quanto necessárias para que os parâmetros retornassem aos valores referentes à M2. Ao final da infusão, foram avaliados os tempos (em minutos) para extubação, decúbito esternal, deambulação e recuperação total (animal acordado, em movimento e alimentando-se), bem como a qualidade de recuperação anestésica classificada em excelente (livre de efeitos adversos e de excitação), boa (recuperação tranquila, mas com presença de movimentos estereotipados e movimentação da língua e da cabeça) e ruim (animal excitado com aumento da atividade locomotora). No pós-operatório imediato, os animais recebiam meloxicam (0,2 mg/kg, pela intravenosa) e dipirona (25 mg/kg, pela via intravenosa) seguindo o tratamento com meloxicam (0,1 mg/kg, pela via subcutânea, s.i.d) e tramadol (4 mg/kg, pela via subcutânea t.i.d), durante três dias.

Os dados são apresentados na forma de médias e desvios-padrão e foram analisados por meio de software estatístico (Graphpad Prism 5[®]). Os dados foram submetidos a de análise de variância de repetições múltiplas (ANOVA-RM) seguida de teste de Dunnet para comparação entre os tempos de um mesmo grupo, e teste t para análises entre os grupos. Para análise do resgate analgésico com fentanil foram utilizados os testes de Freedman seguido pelo teste de Tukey. As diferenças foram consideradas significativas quando $p \leq 0,05$. Dados referentes a sedação e ao plano anestésico foram qualitativos e expressos em percentual de animais alocados em cada um dos estágios.

Resultados e Discussão

Optou-se pela utilização de medicação pré-anestésica por se tratar de um estudo clínico com animais da rotina hospitalar. A escolha dos fármacos foi determinada em estudos pilotos para que se obtivesse fácil acesso e manipulação dos animais, mas sem a ocorrência de sedação intensa que

comprometesse os protocolos propostos. Optou-se pela administração de cetamina e metadona com base nos resultados obtidos por Padilha et al. (2013), que comprovou a superioridade analgésica trans e pós-operatória desta associação para utilização em gatas submetidas à OSH eletiva. Ainda, associou-se dexmedetomidina para adequar a sedação nos animais, sendo a dose utilizada baseada em estudos pilotos, chegando-se à dose de 2,5 µg/kg, a qual permitia a manipulação dos animais sem alteração da consciência.

Slingsby e Taylor (2008) conduziram um estudo em gatos administrando diferentes doses de dexmedetomidina por via intramuscular e concluíram que a sedação ocorre de forma dose dependente iniciando com doses de 2 µg/kg, porém a analgesia com o uso isolado do fármaco parece ser efetiva em doses de 40 µg/kg. Todavia, acredita-se que houve efeito analgésico adjuvante ao protocolo, visto que o estudo anterior utilizou como estímulo álgico estímulos térmicos e que não refletem a rotina clínica. Assim, verificou-se sedação classificada como adequada em todos os animais de ambos os grupos, com os animais com consciência e em posição quadrupedal, porém sem reação exacerbada ao acesso venoso.

A analgesia não foi suficiente para realização do procedimento cirúrgico, sendo que apenas um animal do GTF não necessitou de resgate de fentanil no período transoperatório. No GTV dois animais em M4 (pinçamento de pedículo ovariano direito) e um em M6 (pinçamento de cérvix) necessitaram de dois *bolus* de fentanil para as variáveis de análise retornarem aos valores pré-operatórios, porém, não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos.

A avaliação álgica nos momentos de estímulos supra-máximos torna mais fidedigna a avaliação do grau de analgesia do protocolo, neste sentido, Padilha et al. (2013) utilizou o mesmo delineamento em gatas anestesiadas com isoflurano e pré-medicadas com a associação de metadona 0,3mg/kg e cetamina

0,5mg/kg ou a utilização isolada de ambas, e também verificou melhor qualidade analgésica no grupo associação e, grande requerimento analgésico transoperatório nos momentos de maior estímulo alérgico. No presente estudo, o consumo de fentanil pode ter sido menor principalmente devido ao efeito adjuvante analgésico da dexmedetomidina, complementando a analgesia proporcionada pela cetamina e a metadona.

Em ambos os grupos, nenhum animal necessitou de ajustes nas taxas de infusão propostas, demonstrando efetividade anestésica de ambas as técnicas. No GTV observou-se uma redução na taxa na ordem de aproximadamente 15% após 10 minutos, 20% após 25 minutos e 25 % acima de 45 minutos de infusão. A simulação avaliou um período de até 3 horas de infusão e a partir de 45 minutos a taxa não necessitava de redução, pois a eliminação mantinha-se constante. Ainda, a diminuição progressiva das taxas de infusão no GTV resultou em redução de 30% no consumo de propofol, mantendo-se a mesma qualidade anestésica. Estes dados estão de acordo com a literatura para infusão a taxa fixa de 0,3mg/kg/min para manutenção anestésica em gatos (PASCOE; ILKIW; FRISCHMEYER, 2006; DORIGON et al., 2009; TAMANHO et al., 2013).

Até o presente momento, não se tem conhecimento da concentração plasmática efetiva do propofol em gatos para manutenção anestésica, esta informação facilitaria a determinação da taxa de infusão mais adequada para esta espécie. Assim para simulação com o software STAMPUMP® obteve-se a concentração plasmática inserindo-se a dose de indução e a taxa de infusão estipulada pela literatura de 4 mg/kg seguida de 0,3mg/kg/min e os dados farmacocinéticos para felinos (GEHRCKE et al., 2013), obtendo-se uma concentração plasmática média de 2,5 µg/mL no software. Após, adotou-se esta como concentração alvo para o presente estudo e reduziu-se a taxa da infusão manual conforme os intervalos de tempo analisados no software para manter esta concentração constantemente.

Recentemente, Hanrahan et al. (2013) conduziram um estudo em três gatos como modelo de resposta cerebral humana com a utilização da anestesia alvo-controlada com propofol e adotaram a concentração alvo de 2 µg/mL, com base em humanos e obtiveram resposta anestésica satisfatória, porém na ausência de estímulo cirúrgico. Assim, acredita-se que uma concentração alvo eficaz para promover anestesia em gatos situe-se entre 2 e 2,5 µg/mL, dependendo do protocolo analgésico sedativo e do estímulo cirúrgico.

Pascoe, Ilkiw e Frischmeyer (2006) avaliaram a manutenção de anestesia com base em reflexos de resposta ao pinçamento podal em felinos após administração em *bolus* único, após 30 minutos de infusão e após 150 minutos de infusão. Os autores verificaram que no grupo 30 minutos, a taxa média de infusão começou em 0,27 mg/kg/min reduzindo para 0,23 mg/kg/min ao final da infusão. Já no grupo 150 min, a taxa de infusão iniciou em 0,28 mg/kg/min e reduziu para 0,16 mg/kg/min após 30 minutos de infusão e permaneceu assim, variando até 0,13 mg/kg/min, até o final da infusão. Com base nestes resultados pode-se inferir que em felinos a taxa de infusão deve ser reduzida progressivamente em função do tempo, principalmente após 30 minutos de infusão, corroborando os resultados do presente estudo e dos dados farmacocinéticos disponíveis na literatura (GEHRCKE et al., 2013).

No grupo GTV 40% dos animais apresentaram planos anestésicos (Tabela 1) classificados como profundo e 25% como adequado nos momentos iniciais, contra 12,5% e 37,5% respectivamente no GTF, entretanto como não se verificaram diferenças em relação ao grau de sedação e a taxa de infusão começou a ser reduzida a partir de 10 minutos, este resultado pode ser decorrente da grande variabilidade inerente a farmacocinética do propofol em felinos (GEHRCKE et al., 2013), já que até 10 minutos de infusão os grupos receberam os mesmos protocolos. Ainda, ao se analisar a evolução dos planos anestésicos em ambos os grupos, pode-se perceber que os animais do grupo GTV apresentaram

adequação do plano durante o período de infusão, sendo que ao final, 50% dos animais permaneceram com plano profundo e 50% adequado, contra 62,5% e 12,5% do GTF. A manutenção da taxa fixa no GTF pode ter produzido planos anestésicos mais

profundos e a redução da taxa no GTV pode ter mantido estável o plano anestésico. Porém, cabe ressaltar, que nos momentos de maior estímulo cirúrgico, o resgate analgésico com fentanil, pode ter interferido diretamente com a avaliação do plano anestésico, em ambos os grupos.

Tabela 1. Apresentação do plano anestésico em adequado, superficial e profundo em gatas anestesiadas com infusão contínua de propofol à taxas fixa (GTF) ou variada (GTV).

Plano Anestésico	Grupo	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10
Adequado	Fixa	3/8	6/8	6/8	5/8	5/8	4/8	4/8	3/8	4/8	3/8
	Variada	2/8	1/8	1/8	-	-	-	1/8	3/8	5/8	4/8
Superficial	Fixa	4/8	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Variada	2/8	1/8	1/8	1/8	-	-	-	1/8	-	-
Profundo	Fixa	1/8	2/8	2/8	3/8	3/8	4/8	4/8	5/8	4/8	5/8
	Variada	4/8	6/8	6/8	7/8	8/8	8/8	7/8	4/8	3/8	4/8

Fonte: Elaboração dos autores.

Observou-se redução da FC de todos os momentos no GTF comparativamente ao valor basal ($p \leq 0,05$) e apenas o M4 não apresentou diferença no GTV ($p \leq 0,05$), em relação a M0. Entre os grupos não foi observado diferença nesta variável ($p \leq 0,05$) (Tabela 2). Houve redução da PAS no grupo GTF em M1, M2 M3, M7 e M8, em relação a M0 ($p \leq 0,05$); já no grupo GTV, a PAS foi menor em M7 ($p \leq 0,05$) e maior em M4 ($p \leq 0,05$) em relação ao basal (Tabela 2). Selmi et al. (2005) e Tamanho et al. (2013), também verificaram redução destes parâmetros em gatos e atribuíram a esta intercorrência o fato da depressão cardiorrespiratória, resultando em redução da contratilidade cardíaca e da resistência vascular periférica. Já Muir e Gardawski (2002) descrevem o resultado da infusão contínua de propofol como responsável por reduzir a FC e a PA, pela inibição dose-dependente dos mecanismos vasopressores, levando a diminuição da resistência vascular sistêmica.

O fato da PAS praticamente não apresentar diferenças em relação ao basal no GTV pode estar relacionado com a diminuição progressiva da taxa de infusão, reforçando os dados obtidos por Selmi et al. (2005) que verificaram que esta depressão cardiovascular é dose dependente, visto que encontraram maior redução dos parâmetros com uma taxa de 0,3mg/kg/min do que com 0,1 mg/kg/min. Soma-se a isto o fato de que embora não haja diferença nos valores basais entre grupos, numericamente o grupo GTV apresentava menores valores de PAS no momento basal (M0) o que pode ter interferido nos valores subsequentes. Todavia, nenhum animal apresentou depressão cardiovascular clinicamente relevante durante todo o procedimento, demonstrando a segurança dos protocolos nestes pacientes. Ainda, observou-se no GTV um aumento da PAS no momento de maior estímulo o que pode estar relacionado a um plano anestésico mais superficial.

Tabela 2. Valores médios e desvio padrão dos parâmetros: FC (frequência cardíaca), *f* (frequência respiratória), PAS (pressão arterial sistólica), TC (temperatura corporal), SpO₂ (saturação periférica de oxigênio) e ETCO₂ (tensão de dióxido de carbono no final da expiração) em gatas anestesiadas com infusão contínua de propofol à taxas fixa (GTF) ou variada (GTV).

Parâmetros	Grupo	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8
FC (bat/min)	GTF	164 ± 17	112 ±9A	100± 12A	107 ±16A	126 ± 21A	135 ± 17A	134 ± 21A	104 ± 14A	102 ± 14A
	GTV	148 ±41	108 ±18A	102 ±13A	108 ±19A	150 ±11	138 ±5	127 ±25	107 ±14A	95 ±13A
<i>f</i> (mov./min)	GTF	42 ± 11	21 ±7A	16 ±6A	11 ±4A	14 ±5A	13 ±6A	12 ±5A	11 ±4A	7 ±2A
	GTV	49 ±18	20 ±16A	14 ±4A	11 ±4A	15 ±2A	11 ±5A	11 ±3A	9 ±2A	7 ±2A
PAS (mmHg)	GTF	117 ±18	97 ±13A	99 ±11A	98 ±12A	128 ±18	127 ±13	118 ±13	93 ±10A	101 ±17A
	GTV	107 ±19	96 ±26	91 ±21	92 ±22	134 ±21A	129 ±13	109 ±24	83 ±14A	90 ±13
TC (°C)	GTF	----	38,6 ±0,6	38,4 ±0,7A	38,2 ±0,7A	38,1 ±0,6A	38 ±0,6A	37,9 ±0,6A	37,8 ±0,6A	37,4 ±0,7A
	GTV	----	38,5 ±0,4	38,3 ±0,4A	38 ±0,3A	38 ±0,3A	37,8 ±0,3A	37,7 ±0,3A	37,5 ±0,3A	37,2 ±0,4A
SpO ₂ (%)	GTF	----	94 ±2	96 ±1	96 ±1	96 ±1	95 ±2	96 ±1	95 ±1	94 ±1
	GTV	----	93 ±2	96 ±2	95 ±2	98 ±1	97 ±1	96 ±1	96 ±2	95 ±1
ETCO ₂ (mmHg)	GTF	----	26 ±13	26 ±14	27 ±19	29 ±15	27 ±17	26 ±13	31 ±13	38 ±17
	GTV	----	21 ±6	19 ±6	24 ±7	26 ±5	21 ±6	23 ±4	25 ±8	38 ±7

* Letras maiúsculas nas linhas significam diferença entre M0 ou M1 para TR, SpO₂ e EtCO₂ (Momento de primeira avaliação). (ANOVA-RM para avaliação entre momentos e teste “t” para análises entre grupos, p< 0,05).

Fonte: Elaboração dos autores.

Houve redução da temperatura corporal (Tabela 2) em todos os momentos comparativamente a M1 nos grupos GTF e GTV ($p \leq 0,05$). Fantoni, Cortopassi e Bernardi (1996) citam que o propofol atua deprimindo os centros medulares centrais, incluindo o centro responsável pela termoregulação. Estes resultados também são observados em outros estudos em gatos (DORIGON et al., 2009; TAMANHO et al., 2013). Entretanto, em nenhum animal de ambos os grupos foi observada redução abaixo de 37°C tanto no trans-anestésico quanto no pós-operatório imediato, provavelmente em virtude da temperatura ambiente controlada e a utilização de colchão térmico. Assim, possivelmente a

temperatura não teve interferência na metabolização e recuperação pós-anestésica dos animais de ambos os grupos.

Os valores da frequência respiratória (Tabela 2) foram inferiores em todos os momentos de ambos os grupos em relação a M0 ($p \leq 0,05$). Observou-se apnéia em um animal do grupo GTF durante todos os momentos avaliados, desta forma, os dados deste animal, referente a este parâmetro, não foram incluídos na análise estatística.

A depressão respiratória pode ser explicada pela ação do propofol sobre o centro respiratório central (FANTONI; CORTOPASSI; BERNARDI, 1996; SELMI et al., 2005). Entretanto não

houveram alterações nos valores de $ETCO_2$ e de SpO_2 (Tabela 2), tanto entre grupos quanto entre momentos, não caracterizando uma depressão respiratória clinicamente relevante. Selmi et al. (2005), verificaram valores de $ETCO_2$ de até 70 mmHg em gatos anestesiados com propofol, entretanto, esses autores utilizaram a associação de cetamina e midazolam como pré-medicação, o que pode ter acarretado maior depressão respiratória. Todavia, embora não tenha sido realizada análise hemogasométrica, os valores obtidos no presente estudo demonstram a necessidade de suplementação com oxigênio devido à depressão respiratória e eventual ventilação artificial, principalmente na utilização de taxas fixas e longos períodos de infusão. Acredita-se que no GTF, a manutenção de uma taxa constante de infusão, resultou no agravamento do quadro de apnéia pelo acúmulo do fármaco retardando o retorno à ventilação espontânea.

Ostemoscirúrgico, para extubação, para decúbito esternal, para deambulação e para recuperação total, não diferiram estatisticamente entre os grupos (Tabela 3). No entanto, clinicamente os valores dos tempos de recuperação anestésica do GTV foram menores. A grande variabilidade encontrada entre os animais é citada em outros estudos (TAMANHO et al., 2013; GEHRCKE et al., 2013) e demonstra que mesmo após administrações em *bolus* único os felinos apresentam lenta recuperação devido a deficiência em biotransformação do fármaco e que quanto maior a taxa de infusão de propofol mais lenta será a recuperação total (ANDRESS; DAY; DAY, 1995; PASCOE; ILKIW; FRISCHMEYER, 2006). Ainda, Gehrcke et al. (2013) citam que além do acúmulo de propofol nos tecidos periféricos menos vascularizados, o maior volume de distribuição associado a menor capacidade de eliminação do fármaco tornam a recuperação mais lenta e de forma dose-dependente.

Tabela 3. Valores médios e desvio padrão dos tempos para extubação, para decúbito esternal, para deambulação, para recuperação total e tempo cirúrgico, em gatas anestesiadas com infusão contínua de propofol à taxa fixa (GTF) ou variada (GTV).

	Grupo	Tempo (minutos)
Tempo p/ Extubação	GTF	43,2±19,5
	GTV	30,7±13,2
Tempo p/ Decúbito Esternal	GTF	56,8±29,2
	GTV	36±12,2
Tempo p/ Deambulação	GTF	60,7±29,6
	GTV	41,6±17,2
Tempo p/ Recuperação Total	GTF	136±34,3
	GTV	101,5±29,6
Tempo Cirúrgico	GTF	17,2±4
	GTV	19±3

Fonte: Elaboração dos autores.

Embora a concentração plasmática do fármaco não tenha sido determinada, acredita-se que no GTV a concentração ao final da infusão foi menor devido à recuperação dos animais ter sido mais conturbada, onde 50% dos animais apresentaram uma recuperação classificada como ruim, com presença de excitação e aumento da atividade psicomotora, já no GTF nenhuma animal apresentou este comportamento.

Este fato ocorre quando a concentração do fármaco anestésico diminui rapidamente no sistema nervoso central e em relação ao propofol em gatos, este efeito é observado após administrações em *bolus* único e ausente após longos períodos de infusão contínua (PASCOE, ILKIW; FRISCHMEYER, 2006; PADILHA et al., 2013).

Conclusões

A partir dos dados obtidos, pode-se concluir que as duas técnicas de infusão contínua (fixa e variada) mantêm planos anestésicos similares, podendo ser utilizadas em gatas submetidas à ovariossalpingohisterectomia eletiva e pré-medicadas com a associação cetamina-dexmedetomidina, -metadona, e que a taxa variada apresenta consumo de propofol 30% menor, com indicativo de menor efeito cumulativo.

Comitê de Ética

Estudo aprovado pelo Comitê de Ética e Bem Estar Animal (CEBEA), da Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC) sob o protocolo 1.18.12.

Referências

ANDRESS, J. L.; DAY, T. K.; DAY, D. G. The effects of consecutive day propofol anesthesia on feline red blood cells. *Veterinary Surgery*, Philadelphia, v. 24, n. 3, p. 277-282, 1995.

BRUHN, J.; BOUILLON, T. W.; RÖPCKE, H.; HOEFT, A. A manual slide rule for target-controlled infusion of propofol: development and evaluation. *Anesthesia and Analgesia*, Cleveland, v. 96, n. 1, p. 142-147, 2003.

CAMU, F.; LAUWERS, M.; VANLERSBERGHE, C. Anestesia venosa total. In: WHITE, P. F. *Tratado de anestesia venosa*. Porto Alegre: Artmed, 2001. p. 370-381.

COURT, M. H.; GREENBLATT, D. J. Molecular genetic basis for deficient a cetamin ophen glucuronidation by cats: UGT1A6 is a pseudogene, and evidence for reduced diversity of expressed hepatic UGT1A isoforms. *Pharmacogenetics*, London, v. 4, n. 10, p. 355-369, 2000.

DOLORES, Y. G.; GOYTIA, G. L. Eficácia clínica de una regla de cálculo para lado sificación de propofol em comparación con diprifusor utilizando índice biespectral. *Revista Mexicana de Anestesiologia*, Benito Juárez, v. 32, n. 4, p. 214-222, 2009.

DORIGON, O.; OLESKOVICZ, N.; MORAES, A. N.; DALLABRIDA, A. L.; FLÔRES, F. N.; SOARES, A. V.; MORES, T. J. Dexmedetomidina epidural em gatas submetidas à ovariossalpingohisterectomia sob anestesia total intravenosa com propofol e pré-medicadas com

cetamina S (+) e midazolam. *Ciência Rural*, Santa Maria, v. 39, n. 3, p. 791-797, 2009.

DUARTE, D. F. Farmacocinética e farmacodinâmica dos anestésicos venosos. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, Rio de Janeiro, v. 44, n. 1, p. 35-42, 1994.

FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G.; BERNARDI, M. M.; Anestésicos e outros parenterais. In: SPINOSA, H. S.; GÓMIAS, S. L.; BERNARDI, M. M. *Farmacologia aplicada à medicina veterinária*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p. 104-144.

GEHRCKE, M. I.; LUIZ, R. M.; LIMA, M. P. A.; FARIAS, F. H.; POLI, A.; MORAES, A. N.; OLESKOVICZ, N. Farmacocinética do propofol em nanoemulsão em gatos. *Ciência Rural*, Santa Maria, v. 43, n. 4, p. 729-735, 2013.

HANRAHAN, S. J.; GREGER, B.; PARKER, R. A.; OGURA, T.; OBARA, S.; EGAN, T. D.; HOUSE, P. A. The effects of propofol on local field potential spectra, action potential firing rate, and their temporal relation ship in humans and felines. *Frontiers in Human Neurosciense*, Lausanne, v. 7, n. 136, p. 1-11, 2013.

MUIR, W. W.; GADAWSKI, J. E. Cardiovascular effects of a high dose of romifidine in propofol-anesthetized cats. *American Journal of Veterinary Research*, Chicago, v. 63, n. 9, p. 1241-1246, 2002.

NORA, F. S. Anestesia venosa total em regime de infusão alvo-controlada: uma análise evolutiva. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, Rio de Janeiro, v. 58, n. 2, p. 179-192, 2008.

PADILHA, V. S.; TOCHETO, R.; BEIER, S. L.; VOLPATO, J.; OLESKOVICZ, N. Eficácia analgésica da metadona, da cetamina ou da sua associação em gatas. In: ENCONTRO DE ANESTESIOLOGIA VETERINÁRIA, 9., 2013. *Anais...* Araçatuba: [s.n.], 2013. p. 40-41.

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 Analgesia*, Oxford, v. 33, n. 1, p. 2-7, 2006.

SEBEL, P. S.; LOWDON, J. D. Propofol: a new intravenous anesthesia. *Canadian Journal of Anaesthesia*, Ontario, v. 44, n. 2, p. 24-30, 1997.

SELMÍ, A. L.; FIGUEIREDO, J. P.; MENDES, G. M.; LAVOR, L. M. S.; MACHADO, P. M. L. Infusão contínua de propofol em gatos pré-medicados com cetamina-midazolam. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, Belo Horizonte, v. 57, n. 3, p. 295-299, 2005.

SLINGSBY, L. S.; TAYLOR, P. M. Thermal antinociception after dexmedetomidine administration in cats: a dose-finding study. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, Oxford, v. 31, n. 2, p. 135-142, 2008.

STEFFEY, E. P. Inhalation anesthetics. In: THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G. J. *Lumb & Jones: veterinary anesthesia*. 3. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1996. cap. 11, p. 297-329.

TAMANHO, R. B.; CORRÊA, A. L.; MORAES, A. N.; BEIER, S. L.; REGALIN, D.; FARIAS, F. H.; OLESKOVICZ, N. Respostas cardiorrespiratória e metabólica do propofol nas formulações em emulsão lipídica ou microemulsão em gatas. *Ciência Rural*, Santa Maria, v. 43, n. 8, p. 1435-1442, 2013.