

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA  
TRABALHO DE CONCLUSÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

**ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA EM FELINOS  
REVISÃO DE LITERATURA**

Autora: Eduarda Cristina da Silva Mior

**Porto Alegre/RS**

**2018/2**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA  
TRABALHO DE CONCLUSÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

**ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA EM FELINOS  
REVISÃO DE LITERATURA**

Autora: Eduarda Cristina da Silva Mior

Trabalho apresentando como requisito parcial  
para graduação em Medicina Veterinária

Orientador: Prof<sup>o</sup> Dr. Eduardo Raposo Monteiro

**Porto Alegre/RS**

**2018/2**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a minha família por sempre apoiar minhas decisões, independente de concordar ou discordar delas, por nunca duvidarem da minha capacidade mesmo quando eu mesma não acreditava que conseguiria. Por não medirem esforços para proporcionar a realização do meu sonho. Ao meu namorado, que sempre me apoiou durante toda a graduação, nos incontáveis dias de estágios e tornou agradável toda essa trajetória.

Aos colegas e amigos (as) que fiz durante a graduação e quero levar para toda a vida, pois compartilhamos muitos momentos, provas, trabalhos, seminários, estágios e muitos outros que jamais vou esquecer e estão guardados em minha memória e no meu coração.

Aos meus professores, que tornaram esse sonho possível e me transmitiram muito mais que conhecimento e sim motivação para não desistir e me apaixonar por essa profissão linda, a medicina veterinária. Agradeço ao meu orientador, que teve muita paciência e tornou possível a realização deste trabalho.

Aos médicos veterinários de todos os estágios que realizei, pela ajuda, ensinamentos, compreensão, conhecimento adquirido e crescimento profissional. Em especial ao CGA (Clínica de Grandes Animais do Hospital de Clínicas Veterinárias da UFRGS) composto por residentes e estagiários maravilhosos, que através da troca natural e espontânea de experiências possibilitou o meu crescimento intelectual, profissional e pessoal.

E por fim, a todos os animais que fizeram parte da minha vida acadêmica, em especial a Boneca, pois sem eles não seria possível a realização desse sonho.

## RESUMO

Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre a anestesia total intravenosa (ATIV) em felinos. A ATIV é bem relatada em cães, porém em felinos não há muita informação. O principal fármaco utilizado na infusão contínua é o propofol, agente anestésico com rápido início de ação e curta duração, o que o torna ideal para utilização em protocolos de anestesia total intravenosa. Os gatos tem maior dificuldade de metabolização do propofol e, portanto, seu uso sem associações de outros fármacos, pode tornar a recuperação mais demorada quando submetidos em longos períodos de anestesia. O propofol não tem ação analgésica, sendo um dos objetivos da associação aos opioides, como também a diminuição da dose de propofol necessária para promover a inconsciência. Além dos opioides pode-se associar ao propofol a cetamina e/ou a dexmedetomidina. No entanto quando se realiza um bom protocolo anestésico, com associação do propofol ao analgésico, a ATIV é considerada uma técnica segura para gatos.

**Palavras-chave:** TIVA: Anestésicos gerais: Infusão contínua: Gatos.

## **ABSTRACT**

*The present essay intent to perform a bibliographic review on total intravenous anesthesia (ATIV) in felines. ATIV is well reported in dogs, but in cats there is not much information. The main drug used in continuous infusion is propofol, an anesthetic agent with rapid onset of action and short duration, which makes it ideal for use in total intravenous anesthesia protocols. Cats have greater difficulty in metabolizing propofol and, therefore, their use without the association of other drugs can make recovery more time consuming when submitted to long periods of anesthesia. Propofol has no analgesic action, being one of the objectives of the association with opioids, as well as the reduction of the dose of propofol necessary to promote unconsciousness. In addition to opioids, ketamine and / or dexmedetomidine may be associated with propofol. However, when a good anesthetic protocol is performed, with association with propofol to analgesic, ATIV is considered a safe technique for cats.*

**Keywords:** TIVA: General anesthetics: Continuous infusion: Cats.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	6
<b>2 ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA ATIV</b> .....	8
<b>2.1 Conceito</b> .....	8
<b>2.2 Equipamentos necessários</b> .....	8
<b>2.3 Vantagens e desvantagens da ATIV versus anestesia inalatória</b> .....	9
<b>2.4 Características gerais de fármacos empregados na ATIV</b> .....	9
<b>3 FÁRMACOS EMPREGADOS NA ATIV DE GATOS</b> .....	11
<b>3.1 Anestésicos gerais</b> .....	11
3.1.1 Propofol .....	11
3.1.1.1 Estrutura química .....	11
3.1.1.2 Mecanismo de ação .....	11
3.1.1.3 Farmacocinética .....	12
3.1.1.4 Farmacodinâmica .....	13
3.1.1.5 Uso clínico .....	13
<b>3.2 Adjuvantes</b> .....	14
3.2.1 Opioides .....	14
3.2.1.1 Mecanismo de ação .....	14
3.2.1.2 Farmacocinética .....	15
3.2.1.3 Fentanila .....	15
3.2.1.4 Remifentanila .....	16
3.2.2 Cetamina .....	16
3.2.2.1 Estrutura química .....	16
3.2.2.2 Mecanismo de ação .....	17
3.2.2.3 Farmacocinética .....	17
3.2.2.4 Uso clínico .....	17
3.2.3 Agonista $\alpha$ -2 adrenérgico .....	18
3.2.3.1 Dexmedetomidina/medetomidina .....	18
3.2.3.1.1 Estrutura química .....	18
3.2.3.1.2 Mecanismos de ação .....	18
3.2.3.1.3 Farmacocinética .....	19
3.2.3.1.4 Uso clínico .....	19
<b>4 CONCLUSÃO</b> .....	20
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	21

## 1 INTRODUÇÃO

A anestesiologia veterinária evoluiu muito nos últimos anos, em decorrência tanto do aumento de demanda ocasionado pelas diferentes técnicas cirúrgicas, como também pelos estudos que permitem desenvolver a melhor abordagem a pacientes críticos. Assim como na medicina humana, surgiram novos fármacos adotados para protocolos anestésicos ou mesmo o melhor conhecimento dos já existentes, além da evolução dos equipamentos de anestesia e monitoração. Deste modo, os procedimentos anestésicos se tornaram mais seguros, mesmo em animais com alterações patológicas, como insuficiência hepática e renal. Adicionalmente, houve o surgimento de especialidades dentro da medicina veterinária, o que permite e incentiva o profissional a buscar conhecimentos mais específicos dentro de sua área de atuação (DE OLIVEIRA *et al.*, 2007; DORIGON *et al.*, 2009).

Com essa evolução anestésica veterinária, existem principalmente dois métodos de anestesia adotados para pequenos animais: a anestesia inalatória, amplamente utilizada e considerada o método mais seguro para procedimentos em pequenos animais e a anestesia total intravenosa (ATIV), utilizada em menor proporção, mas considerada uma alternativa na prática anestésica. Para tal, a escolha deve levar em conta as vantagens e desvantagens em relação aos agentes inalatórios, além de sempre considerar o estado clínico do paciente.

Existem diversos fármacos adotados na ATIV, entretanto, sempre se deve preconizar por substâncias de ultracurta duração, administradas por infusão contínua ou mesmo *bolus*. O fármaco mais utilizado para manutenção na ATIV é o propofol, sendo também adotado para indução. Os efeitos adversos do propofol são dose-dependentes. Portanto, recomenda-se associar outros fármacos com o objetivo de diminuir sua dose e minimizar seus efeitos adversos, podendo se utilizar como adjuvantes os opioides, anestésicos dissociativos e os agonistas  $\alpha$ -2 adrenérgicos (GRIMM *et al.*, 2015).

Diversos opioides podem ser utilizados para infusão contínua; os mais utilizados são o fentanil, alfentanil, sulfentanil e o remifentanil. Esse opioides possuem efeitos e ações semelhantes, entretanto algumas características individuais devem ser levadas em consideração no momento da eleição do protocolo anestésico adotado (GRIMM *et al.*, 2017).

Ainda, com o objetivo de diminuir as doses dos fármacos na ATIV, é possível associar outras substâncias ao protocolo anestésico, como a cetamina e a dexmedetomidina.

A ATIV foi bem estudada e esclarecida em cães. Todavia, em felinos a prática não é bem difundida, principalmente pelo fato dos gatos apresentarem dificuldade de metabolização do propofol. Essa dificuldade parece estar relacionada à enzimas hepáticas que estão presentes

na maioria das outras espécies. Sendo assim, a infusão contínua do propofol pode gerar um acúmulo do fármaco no organismo dos felinos, resultando no retardamento no tempo de recuperação anestésica, além de outros efeitos como depressão cardiorrespiratória, que pode acontecer influenciado pelo tempo de anestesia e doses adotadas (GRIMM et al., 2015).

Portanto, ressalta-se a importância de protocolos de ATIV com propofol associados com adjuvantes, diminuindo a dose dos fármacos e promovendo uma manutenção anestésica de qualidade e uma recuperação rápida e segura. Nesse trabalho serão abordadas as particularidades da ATIV em gatos, os principais agentes empregados bem como suas características individuais, vantagens e desvantagens.



## 2 ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA ATIV

### 2.1 Conceito

A anestesiologia veterinária vem evoluindo com objetivo de garantir segurança e bem-estar ao paciente (PAULA *et al.*, 2010 *apud* Ko *et al.*, 1994). A anestesia total intravenosa (ATIV) ou anestesia intravenosa total é uma técnica que tem sido mais utilizada na prática anestésica em pequenos animais atualmente (DORIGON *et al.*, 2009 *apud* SELMI *et al.*, 2005), motivada pela introdução de novos fármacos de ações mais rápidas, além do aperfeiçoamento das bombas de infusão (DE OLIVEIRA *et al.*, 2007). A técnica consiste na utilização de um ou mais fármacos com o objetivo de atingir um nível anestésico adequado (GRIMM *et al.*, 2015). A via intravenosa é um dos acessos utilizados para administração dos fármacos na prática anestésica. A injeção de um fármaco diretamente na circulação permite a rápida distribuição até o local de ação, com início imediato do efeito desejado (CORTOPASSI, 2010).

A ATIV pode ser definida como uma técnica que utiliza fármacos administrados pela via intravenosa para produzir inconsciência, analgesia e relaxamento muscular, com depressão cardiorrespiratória e efeito cumulativo mínimo (DORIGON *et al.*, 2009 *apud* CASTRO, 2006). Acredita-se que, em alguns protocolos, esse tipo de técnica produza efeitos cardiovasculares menos pronunciados que o emprego da anestesia geral inalatória (DORIGON *et al.*, 2009).

Os fármacos administrados por via intravenosa podem ser utilizados na indução da anestesia, com objetivo de atingir a inconsciência e permitir a intubação traqueal (GRIMM *et al.*, 2015). São adotados para procedimentos rápidos como radiografias, suturas, exames otoscópios ou como suplemento da anestesia inalatória. A administração de anestésicos por via IV também pode ser usada na manutenção da anestesia, por meio de infusão contínua ou administração de doses intermitentes (CORTOPASSI, 2010). Na ATIV, são utilizados somente fármacos intravenosos para a indução e manutenção do plano anestésico (GALANTE, 2013). A utilização de *bolus* intermitente leva às flutuações do plano anestésico, já a infusão contínua mantém o plano anestésico mais estável ao longo de todo o procedimento.

### 2.2 Equipamentos necessários

A qualidade e segurança anestésica estão intimamente ligadas à qualidade dos equipamentos adotados para o procedimento. Além disso, é extremamente importante o conhecimento do anestesista sobre os equipamentos e seu funcionamento (GRIMM *et al.*, 2015).

A ATIV pode ser realizada através da utilização de bombas ou seringa de infusão de diferentes graus de sofisticação, ou até mesmo através de métodos simples como mensuração por gotejamento através de equipo. A flexibilidade em iniciar a taxa de infusão depende do tipo de aparelho utilizado e do software, e as possibilidades incluem iniciar a infusão em ml, mg ou µg, por minuto ou por hora. Alguns programas incluem a introdução do peso corporal, a taxa desejada em mg ou µg por hora ou minuto e a concentração do fármaco (DE OLIVEIRA *et al.*, 2007 *apud* MOENS, 2006). Esses aparelhos são sem dúvida excelentes ferramentas para a medicina veterinária, apresentando grande acurácia e confiabilidade, cabendo ao anestesista a escolha do aparelho mais adequado para a realização da mesma (DE OLIVEIRA *et al.*, 2007).

### **2.3 Vantagens e desvantagens da ATIV versus anestesia inalatória**

Para eleger a melhor técnica de anestesia, ATIV ou inalatória, deve-se levar em conta aspectos positivos e negativos relativos a cada uma das técnicas. Alguns fatores indicam em benefício da ATIV e outros consideram a anestesia inalatória como melhor opção.

A ATIV possui algumas vantagens quando comparada a anestesia inalatória, destacando-se que não há o risco de explosões ou incêndios, como também a ausência de poluição no ambiente cirúrgico e ambiental, ausência de sobrecarga pulmonar, promoção de ação neuroprotetora, como também a diminuição da incidência de náusea e vômito no pós-operatório (CORTOPASSI, 2010; LAUDER, 2015; MARKS, 2017).

Por outro lado, apresenta limitações como: necessidade de cateterização de uma veia adicional exclusivamente para a infusão e necessidade de diferentes bombas de infusão para cada fármaco utilizado (DE OLIVEIRA *et al.*, 200).

### **2.4 Características gerais de fármacos empregados na ATIV**

Um anestésico injetável considerado ideal deve ter as seguintes características: ser hidrossolúvel, ter longo prazo de validade, continuar estável quando exposto ao calor e à luz, produzir anestesia com baixas doses, possuir larga margem de segurança, ação anestésica

ultracurta, rápida distribuição e metabolização, resultando em metabólitos inativos para excreção, não tem efeitos cumulativos, produzir analgesia e relaxamento muscular sem alterações imprevisíveis e fatais, promover recuperação anestésica rápida e tranquila (GRIMM *et al.*, 2017; SOUZA *et al.*, 2012).

Ainda não foi produzido um anestésico injetável que reúna todas essas características. Para eleger um anestésico injetável, o anestesista deve considerar a sua farmacocinética e farmacodinâmica, assim como o estado físico do paciente, com o objetivo de escolher o agente e a dose mais apropriados para o paciente em particular (GRIMM *et al.*, 2017).

## 3 FÁRMACOS EMPREGADOS NA ATIV DE GATOS

### 3.1 Anestésicos gerais

#### 3.1.1 Propofol

O propofol tornou-se o anestésico de eleição na ATIV, tanto humana como veterinária, para a indução ou manutenção anestésica (MARKS, 2017; Mata *et al.*, 2010), pois promove rápida recuperação da consciência e apresenta efeitos residuais mínimos. Possui uma composição química que difere dos outros fármacos intravenosos adotados para indução ou manutenção da anestesia (GRIMM *et al.*, 2017).

##### 3.1.1.1 Estrutura química

A propofol (2,6-diisopropilfenol) é um isopropilfenol substituído alquifenólico formulado a partir de um óleo em emulsão aquosa contendo 1% de propofol. Por não apresentar conservante na formulação, tem validade de seis horas após ser aberto. Buscando aumentar o tempo de uso após abertura da ampola foram desenvolvidas novas formulações, uma microemulsão sem lipídeos e uma formulação de propofol para uso veterinário que contem álcool benzílico com validade de 28 dias após sua abertura (GRIMM *et al.*, 2015).

Essas formulações foram avaliadas em gatos, pois existia uma preocupação pelos possíveis efeitos adversos, como por exemplo, do álcool benzílico sobre o sangue e o sistema nervoso de felinos. Concluiu-se que tanto a microemulsão quanto a formulação com álcool benzílico não provocaram toxicidade orgânica e produziram respostas farmacocinéticas, farmacodinâmicas e fisiológicas semelhantes à formulação tradicional (GRIMM *et al.*, 2017).

##### 3.1.1.2 Mecanismo de ação

A interação do propofol com os receptores GABA é um dos mecanismos de ação que provoca o efeito anestésico, além de também inibir o receptor N-metil-Daspartato (NMDA) através da modulação da regulação do canal, provando efeitos sobre o sistema nervoso central (GRIMM *et al.*, 2017).

### 3.1.1.3 Farmacocinética

O propofol apresenta rápida metabolização e distribuição para os tecidos (DE OLIVEIRA *et al.*, 2007). Logo após administração intravenosa, o propofol alcança rapidamente o SNC e resulta na indução da anestesia. A seguir, passa por uma redistribuição do cérebro e atinge os outros tecidos no corpo e, assim, termina sua ação anestésica. Na maioria das espécies, o propofol é metabolizado no fígado originando metabólitos inativos, os quais são então excretados pelos rins. No entanto, quando a atividade das enzimas hepáticas é saturada ou quando o tecido hepático não possui capacidade de realizar a metabolização, pode ocorrer a depuração extra-hepática, nos pulmões, parede intestinal e rins ou mesmo ocorre a excreção extrarrenal. Gatos com lipidose hepática não apresentaram aumento da morbidade ou mortalidade, quando submetidos à anestesia com propofol para colocação de sonda esofágica, apesar da alteração esperada na eliminação do fármaco (MARKS, 2017; COURT, 2013; GRIMM *et al.*, 2017).

Na maioria das espécies, o propofol é rapidamente metabolizado e não há acúmulo no organismo, mesmo quando são realizadas administrações de doses repetidas e/ou infusão contínua do anestésico, assim ocorrendo uma adequada recuperação anestésica. Porém, em felinos há a dificuldade de metabolização. Adicionalmente, nessa espécie a administração diária repetida de propofol pode levar a lesões oxidativas nos eritrócitos. Há relatos de formação de corpúsculos de Heinz, edema facial, mal-estar generalizado, anorexia e diarreia, quando há o uso contínuo de propofol por vários dias em gatos (GRIMM *et al.*, 2015). O metabolismo do propofol em gatos não é bem esclarecido. É conhecida a reduzida capacidade de gatos em conjugar compostos fenólicos (COURT, 2013). Acredita-se que os felinos apresentam dificuldade de metabolização hepática por possuir baixas concentrações de algumas enzimas, como glucoroniltransferase, que resulta em prolongamento da meia-vida do propofol e, conseqüentemente, interfere no período de recuperação anestésica (SOUZA, 2003 *apud* HALL & CLARKE, 1991). Dessa forma, acredita-se que a eliminação do propofol ocorra por outras vias, como a oxidação e sulfatação (COURT, 2013). Apesar dessas particularidades dos felinos quanto ao uso do propofol, não há alterações hepáticas importantes ou contraindicações de seu uso nessa espécie, mas há a orientação para utilização de doses reduzidas em infusão contínua, pois seu uso prolonga o tempo de recuperação anestésica (MARKS, 2017; GRIMM *et al.*, 2017).

Outro aspecto que deve ser levado em consideração é a ocorrência de dor no momento de administração do propofol. Acredita-se que esse efeito esteja relacionado à aplicação em

vasos de menor calibre e, portanto, uma forma de evitar e/ou diminuir a dor pela administração é através da eleição de vasos maiores para a finalidade. Também foi relatado o uso de uma pequena dose de lidocaína intravenosa antes de administrar o propofol (GRIMM *et al.*, 2017).

#### 3.1.1.4 Farmacodinâmica

Em gatos, o uso do propofol tem sido relacionado a uma recuperação anestésica tranquila (PASCOE *et al.*, 2006; DE OLIVEIRAS, 2007). Não obstante, existem relatos de hipotensão e depressão respiratória relacionada ao uso deste fármaco (MUIR, 2002; DE OLIVEIRAS, 2007).

A administração do propofol desencadeia efeitos adversos importantes nos sistemas cardiovascular e respiratório. O efeito mais destacado no sistema cardiovascular é a redução da pressão arterial, como também redução no débito cardíaco e na resistência vascular sistêmica. Os principais efeitos respiratórios relatados na infusão contínua são a diminuição do volume corrente e da frequência respiratória, além da ocorrência de depressão respiratória e apneia logo após a indução com propofol, podendo ocorrer cianose transitória. Esses efeitos estão relacionados a dose utilizada na manutenção da ATIV, como também nas concentrações plasmáticas do propofol, além do uso concomitante de medicações pré-anestésicas. A ocorrência de apneia pode estar também relacionada à rápida administração do propofol (GRIMM *et al.*, 2017; DE OLIVEIRA, 2007).

#### 3.1.1.5 Uso clínico

O uso do propofol promove boa indução em gatos, com fácil intubação, não ocorrendo edema ou espasmos laríngeos. Para sua administração, há a necessidade de realizar um acesso intravenoso através de um cateter. As doses recomendadas para a obtenção de efeito em gatos são: indução 5,0 a 10,0 (mg/kg) IV e para infusão de velocidade constante 0,2 a 1,0 mg/kg/min, com variações quando há administração concomitante a adjuvantes (MARKS, 2017 *apud* Brearley *et al.*, 1988; GRIMM *et al.*, 2017).

A administração perivascular de propofol não resulta em anestesia, pois não há absorção e/ou efeito do propofol no meio extravascular, mas o mesmo não produz a necrose tecidual (GRIMM *et al.*, 2017).

Há relatos da utilização do propofol como único agente utilizado na ATIV em gatos, submetidos a procedimentos cirúrgicos eletivos como ovariectomia e orquiectomia, através da infusão contínua com velocidade de 0,6mg/kg/min de propofol. Porém, durante a manutenção anestésica e através do estímulo doloroso da cirurgia, foi possível observar a insuficiência analgésica do propofol, sendo necessária a complementação da dose através da administração de *bolus* com 3,0mg/kg de propofol, mesmo o propofol não possuindo ação analgésica. Destaca-se também, no uso isolado do propofol na infusão contínua, a redução significativa da frequência cardíaca relacionada à alta velocidade de administração do propofol. No mesmo estudo, foi adotado o protocolo anestésico com propofol na velocidade de 0,4 mg/kg/min, associado ao remifentanil na velocidade de 0,1 µg/kg/min ou 0,2 µg/kg/min e observou-se efeito analgésico suficiente com mesmo grau de analgesia em ambas doses de remifentanil; além de também não serem observadas alterações na frequência cardíaca, na manutenção anestésica, nas duas velocidades de infusão do remifentanil (MATA *et al.*, 2010).

Para suprir a incapacidade analgésica do propofol, se recomenda a associação de opioides ao protocolo anestésico, como o fentanil e seus similares alfentanil, sufentanil e o remifentanil, que possuem ações analgésicas potentes e assim proporcionam uma melhor qualidade na manutenção anestésica, como também a associação de opioides diminuem a dose utilizada de propofol. Os opioides podem ser administrados em infusão contínua ou mesmo através da administração em *bolus* repetidos (GRIMM *et al.*, 2017; FANTONI, 2002; DE OLIVEIRA, 2007).

## **3.2 Adjuvantes**

### 3.2.1 Opioides

São fármacos que possuem ação em receptores opioides podendo ser compostos sintéticos ou derivados do ópio (sendo então denominados opiáceos). São três os tipos de receptores opioides: mu ( $\mu$ ), kappa ( $\kappa$ ) e delta ( $\delta$ ), sendo esses receptores encontrados em todo o corpo. Portanto quando os opióides são administrados, existe a possibilidade de generalização de efeitos em todo o organismo (GRIMM *et al.*, 2017).

#### 3.2.1.1 Mecanismo de ação

Os receptores opioides são acoplados à proteína Gi e assim agem nos neurônios pré-sinápticos, através de efeitos como a inibição da adenililciclase, além da menor formação de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) e também atuam na inibição dos canais de  $Ca^{+2}$ , resultando em diminuição da liberação de neurotransmissores excitatórios. Além de também agirem no neurônio pós-sináptico através do aumento do efluxo de potássio ( $K^{+}$ ) celular. Assim, resultam na hiperpolarização dos neurônios nociceptivos e nociceptores e consequentemente aumentando seus limiares de ativação (GRIMM *et al.*, 2017).

### 3.2.1.2 Farmacocinética

Por possuírem um caráter lipofílico, os opioides apresentam a capacidade de se difundir por todo o corpo, sendo o principal local de ação o sistema nervoso central (SNC), resultando em efeitos como analgesia e sedação. Quando há administração intravenosa do fármaco, o efeito nos tecidos ocorre rapidamente, principalmente em órgãos que recebem maior aporte sanguíneo. A característica lipofílica dos opioides possibilita que as barreiras teciduais lipídicas sejam atravessadas facilmente, assim resultando em concentrações equilibradas no meio intra e extracelulares. Nesses tecidos em que há maior perfusão, o ponto de equilíbrio ocorre em concentrações plasmáticas mais altas. Portanto, a via intravenosa permite a rápida distribuição além de atingir rapidamente o efeito máximo nos tecidos de maior perfusão (GRIMM *et al.*, 2017).

Depois de obter o equilíbrio entre o meio plasmático e o tecido, nos órgãos bem perfundidos, ocorre a metabolização e então o fármaco é disponibilizado para os tecidos menos perfundidos. Clinicamente, se observa a perda do efeito, pois o fármaco sai do SNC antes do tempo estipulado pela sua meia-vida de eliminação. A fentanila, por exemplo, que após sua administração intravenosa apresenta um efeito de curta duração, mesmo que sua meia-vida seja de 3-4 h, normalmente tem efeito de 1h, dependendo da dose e da duração de administração.

A maioria dos opioides é metabolizado no fígado, originando metabólitos hidrossolúveis, que normalmente são eliminados na urina, podendo também ser eliminados nas fezes por secreção biliar (GRIMM *et al.*, 2017).

### 3.2.1.3 Fentanila



A fentanila é um agonista opioide  $\mu$ , de curta duração. Possui menos chances de apresentar náuseas e vômitos do que a morfina, além de produzir um efeito antiemético. A via adotada para administração é a IV, através de infusão, outras vias são menos adotadas pela limitação do grande volume do fármaco. Apresenta curta duração, com efeito esperado de 30 min a 2 h, com variações baseadas na dose e via de administração. A dose de infusão intravenosa recomendada para gatos é 0,002 a 0,005 mg/kg/h (GRIMM *et al.*, 2017).

Em um relato, foi utilizado a infusão contínua em gatos, com associação do propofol a cada um dos opioides, fentanil, alfentanil, sufentanil, com as respectivas doses 0,1  $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{min}$ ; 0,5  $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{min}$  e 0,01  $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{min}$ ., e para o a infusão contínua de propofol a dose de 0,3mg/kg/min, onde os gatos foram anestesiados quatro vezes para realização do trabalho. O fentanil foi associado a menor taxa de infusão de propofol, os efeitos adversos como a diminuição da frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, temperatura retal e frequência respiratória foram observadas em todos os protocolos. Não houve diferenças nos tempos de recuperação ou nos escores de sedação e recuperação entre os tratamentos (MENDES, 2003).

#### 3.2.1.4 Remifentanila

É derivada da fentanila, mas possui metabolismo extra-hepático através da hidrólise plasmática, o que resulta em meia-vida muito curta (aproximadamente seis minutos). Sendo assim, os animais que apresentam comprometimento da função hepática possuem a capacidade de eliminação do fármaco. Para a remifentanila conseguir atingir o efeito desejado de eliminação da dor, se faz necessário sua administração em infusões de velocidade constante. A dose é semelhante à da fentanila em cães e gatos (GRIMM *et al.*, 2017).

#### 3.2.2 Cetamina

A cetamina é um anestésico dissociativo, altera o estado de consciência através da dissociação dos sistemas talamocortical e límbico, além de também possuir ação analgésica (GRIMM *et al.*, 2015).

##### 3.2.2.1 Estrutura química

A cetamina é o cloridrato de 2-(o-clorofenol) -2- (metilamino) -ciclo-hexano, composta por dois isômeros ópticos, isômero (*S*) positivo e o (*R*) negativo. Está disponível em

solução aquosa a 10% e possui pH de 3,5 a 5,5 além de ser conservada em cloreto de benzetônio (GRIMM *et al.*, 2017).

#### 3.2.2.2 Mecanismo de ação

Tem ação sobre os receptores NMDA, através do bloqueio da ligação do glutamato, neurotransmissor excitatório, resultando na dissociação do SNC. Também atuam nos receptores opioides, monoaminérgicos e muscarínicos, além de interagir nos canais de cálcio regulados por voltagem (GRIMM *et al.*, 2017).

#### 3.2.2.3 Farmacocinética

Como também descrito em outros fármacos adjuvantes, apresentam ação rápida e curta duração além de ser muito lipofílica. Atinge concentrações plasmáticas máximas em um minuto após ser administrada por via intravenosa, portanto atravessam rapidamente a barreira hematoencefálica, atingindo concentrações efetivas no cérebro. Em muitas espécies, a cetamina é metabolizada no fígado, sofre ação das enzimas produzindo metabólito ativo norcetamina, logo é inativa e eliminada pelo rim. Em gatos, a norcetamina ativa é liberada diretamente pela urina. Deve ser usada com cuidado em animais com alterações ou perda de função hepática e/ou renal, pois pode prolongar a recuperação da anestesia (GRIMM *et al.*, 2017).

#### 3.2.2.4 Uso clínico

Em uma comparação do uso do propofol ou propofol associado a cetamina, onde os animais foram anestesiados e não passaram por nenhum procedimento cirúrgico, ocorrendo somente a monitoração dos parâmetros fisiológicos. Inicialmente os felinos foram induzidos a anestesia com propofol e mantidos em infusão contínua com dose de 0,22 mg/kg/min também com propofol, durante 60 minutos. Após esse período a taxa do propofol foi reduzida para 0,14 mg/kg/min e associada a cetamina com dose de 23mcg/kg/min.

Foi possível observar que a associação da cetamina com o propofol em infusão contínua, permite a redução na dose de propofol, 0,22 mg/Kg/min para 0,14mg/kg/min, sem alterações significativas nos parâmetros cardiovasculares e sanguíneo, mas ocorrendo

aumento na pressão arterial pulmonar (ILKIW E PASCOE *apud* 2003 DE OLIVEIRAS, 2007).

### 3.2.3 Agonista $\alpha$ -2 adrenérgico

Os agonistas do receptor  $\alpha$ 2-adrenérgico possuem como finalidade a sedação, analgesia e relaxamento muscular. Apresentam a vantagem de haver antagonistas seletivos o que permite a reversão dos seus efeitos quando necessário. Os receptores estão presentes em todo o corpo e isso resulta em variados efeitos que podem não ser desejados após a administração de agonistas  $\alpha$ 2-adrenérgicos (GRIMM *et al.*, 2017). Possuem farmacologia bem complexa, agindo especificamente em um único tipo de receptor e apresentam sinais clínicos bem pronunciados. Os receptores possuem localização pré e pós-sináptica havendo 4 subtipos:  $\alpha$ -2A,  $\alpha$ -2B,  $\alpha$ -2C e  $\alpha$ -2D. (BACCHIEGA, 2008 *apud* SCHOLZ; TONNER, 2000; SCHEININ *et al.*, 1998).

Resumidamente, a ação nos receptores  $\alpha$ -2 adrenérgicos resulta na diminuição na liberação de noradrenalina (NOR) central e periférica e, conseqüentemente, a diminuição na concentração de catecolaminas circulantes. A ação desses fármacos minimiza a excitação do sistema nervoso central (SNC), especialmente na região conhecida por *locus coeruleus* (BACCHIEGA, 2008 *apud* CHIU *et al.*, 1995).

#### 3.2.3.1 Dexmedetomidina/medetomidina

##### 3.2.3.1.1 Estrutura química

A dexmedetomidina é um D-isômero que possui alta especificidade por receptores  $\alpha$ -2 adrenérgicos, dez vezes mais que a xilazina, que juntada à levomedetomidina, o L-isômero, resulta na medetomidina, descrita há 16 anos (BALDO, 2003 *apud* SAVOLA *et al.*, 1986 *apud* CULLEN, 1996). A levomedetomidina, considerada um elemento inativo (BALDO, 2003 *apud* AANTAA; VIRTANEN; KALLIO, 1993), que possui o papel de antagonizar as respostas da dexmedetomidina, através da ligação com o receptor  $\alpha$ -1 adrenérgicos (BALDO, 2003 *apud* KUUSELA *et al.*, 2001a).

##### 3.2.3.1.2 Mecanismos de ação

A ação da dexmedetomidina ocorre pelo acoplamento aos receptores  $\alpha$ -2 adrenérgicos, principalmente pós-sinápticos, e através da ativação das proteínas-G (proteínas ligadas à guanina) que agem nos canais iônicos de potássio aumentando sua condutância e promovendo a hiperpolarização da célula nervosa (BALDO, 2003 *apud*; GOA; MCCLELLAN, 2000; SCHOLZ; TONNER, 2000).

#### 3.2.3.1.3 Farmacocinética

Há alta afinidade da dexmedetomidina pelas proteínas plasmáticas, a metabolização ocorre no fígado e posteriormente é eliminado como um conjugado do ácido glicurônico pelos rins (BALDO, 2003 *apud* AANTAA *et al.*, 1990). Em paciente com insuficiência hepática há interferências no processo de metabolização e conseqüentemente na excreção, podendo até duplicar o tempo de eliminação (BALDO, 2003 *apud* BHANA;GOA; MCCLELLAN, 2000).

#### 3.2.3.1.4 Uso clínico

A dexmedetomidina promove boa sedação, não sendo necessário a associação de outro fármaco para produzir efeito satisfatório. A inclusão de agonistas  $\alpha$ 2-adrenérgicos ao protocolo anestésico permite a diminuição do uso de anestésicos gerais e opioides (CASTRO, 2006; DE OLIVEIRA,2007). Com esse objetivo foi avaliada a associação de propofol e dexmedetomidina buscando a melhor taxa de infusão dessa associação para ovariosalpingohisterectomia, adotando a dose do propofol para infusão contínua de 0,3 mg/kg/min e a dexmedetomidina aumentando dose quando necessário até atingir 0,069  $\mu$ g/kg/min que foi considerada adequada para manutenção anestésica, em felinos submetidos a ovariohisterectomia. Esse protocolo foi considerado apropriado para a manutenção anestésica em felinos, porém com tempo de recuperação anestésica prolongada (CASTRO, 2006; DE OLIVEIRA, 2007).

## 4 CONCLUSÃO

A técnica de anestesia total intravenosa tem sido mais utilizada devido a maior controle da anestesia, o maior conhecimento da farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos e o surgimento de novas substâncias para o uso anestésico. Portanto, se busca o uso de fármacos de curta duração de ação e rápida biotransformação, além da ausência de efeito cumulativo.

Os protocolos com associações de anestésicos são ideais, assim diminuindo os efeitos indesejados e tornaram a técnica mais segura. A associação do propofol com opioides, é considerada satisfatória em gatos pois permite a diminuição da dose total de propofol e não prolongando a recuperação anestésica, podendo ainda ser associado a dexmedetomidina com o objetivo de diminuir a dose final do opioide.

Apesar de os gatos possuírem certa dificuldade em metabolizar compostos fenólicos, o desenvolvimento de um bom protocolo anestésico, permite a redução no consumo do propofol e também no tempo necessário para recuperação anestésica

## REFERÊNCIAS

- BACCHIEGA, T. S.; SIMAS, R. C.; PINTO, E. A. T. Dexmedetomidina, um novo medicamento na anestesiologia veterinária. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, Garça, v. 6, n. 10, 6p. jan. 2008. Disponível em: [http://faef.revista.inf.br/imagens\\_arquivos/arquivos\\_destaque/xi6QksHBtRuWMk5\\_2013-5-29-10-32-6.pdf](http://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/xi6QksHBtRuWMk5_2013-5-29-10-32-6.pdf). Acesso em: 02 de novembro de 2018.
- BALDO, C. F.; NUNES, N. Dexmedetomidina, uma nova opção na anestesiologia veterinária. **Semina: Ciências Agrárias**, Londrina, v. 24, n. 1, p. 155-162, jan/jun. 2003.
- CARROLL, G. L. **Anestesia e analgesia de pequenos animais**. São Paulo: Manole, 2012. 352 p.
- CASTRO, V.B. Avaliação dos efeitos analgésicos e cardiovasculares da infusão contínua de propofol e cloridrato de dexmedetomidina em felinos. 2005. 131f. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2005.
- CORTOPASSI, S. R. G.; FANTONI, D. T. **Anestesia em cães e gatos**. 2.ed. São Paulo: Roca, 2010. 632 p.
- COURT, M. H.; GREENBLATT, D. J. Molecular genetic basis for deficient acetaminophen glucuronidation by cats: UGT1A6 is a pseudogene, and evidence for reduced diversity of expressed hepatic UGT1A isoforms. **Pharmacogenetics**, London, v. 10, n. 4, p. 355-369, June. 2000.
- DE OLIVEIRA, F. A.; OLESKOVICZ, N.; DE MORAES, A. N. Anestesia total intravenosa em cães e gatos com propofol e suas associações. **Revista de Ciências Agroveterinárias**, Lages, v. 6, n. 2, p. 170-178, dez. 2007.
- DORIGON, O. *et al.* 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, maio/jun.2009.
- FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S.R. G. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2002. 620 p.
- GALANTE, R. **Anestesia intravenosa total em primatas: comparação da infusão contínua de propofol com bolus intravenosos de tiletamina e zolazepam e associação de propofol com opioides ou cetamina**. 2013. 218 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Setor de Ciências Agrárias, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2013.
- GRIMM, K. A. *et al.* (Ed.). **Lumb & Jones' veterinary anesthesia and analgesia**. 5th. ed. Iowa: John Wiley & Sons, 2015. 1072 p.
- GRIMM, K. A. *et al.* (Ed.). **Lumb & Jones Anestesiologia e analgesia em veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: ROCA, 2017. 1056 p.

LAUDER, G. R. Total intravenous anesthesia will supercede inhalational anesthesia in pediatric anesthetic practice. **Pediatric Anesthesia**, Paris, v.25, n. 1, p. 52-64, Jan. 2015.

MARKS, A. **Infusão contínua de propofol e remifentanil por longo período em gatos.** 2017, 42 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Setor de Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2017.

MASSONE, F. **Anestesiologia veterinária: farmacologia e técnica.** 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. 448 p.

MATA, L.B.S.C. *et al.* Anestesia por infusão contínua de propofol associado ao remifentanil em gatos pré-tratados com acepromazina. **Revista Ceres**, Viçosa, v. 57, n. 2, p. 198-204, mar/abr. 2010.

MENDES ,G. M.; SELMI, A. L. I. Use of a combination of propofol and fentanyl, alfentanil, or sufentanil for total intravenous anesthesia in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Ilhaca, v. 223, n. 11, p. 1608-1613, Dec. 2003.

PAULA, D. P. *et al.* Efeitos da infusão contínua de propofol ou etomidato sobre variáveis intracranianas em cães. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Jaboticabal, v. 62, n. 2, p. 302-308, 2010.

SELMI, A. L. *et al.* 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, jun. 2005.

SOUZA, A. P. *et al.* Anestesia por infusão contínua e doses fracionadas de propofol em gatos pré-tratados com acepromazina. **ARS Veterinária**, Jaboticabal, v. 19, n. 2, p. 119-125, 2003.