

USO DO PROPOFOL NA ANESTESIA INTRAVENOSA EM EQUINOS

(Use of propofol in total intravenous anesthesia in horses)

Paula Bittencourt VAGO*; Michelle Costa e SILVA

Faculdade Terra Nordeste (FATENE), Rua Coronel Correia, 1119, Soledade,
Caucaia, Ce. CEP: 61.600-000. *E-mail: paula.vago@fatene.edu.br

RESUMO

A anestesia equina apresenta elevada taxa de mortalidade em comparação com outras espécies animais e seres humanos, em parte devido à ampla utilização de agentes inalatórios como único agente anestésico, promovendo importante depressão cardiovascular e respiratória. A anestesia total intravenosa (TIVA), com uso de anestésicos e analgésicos exclusivamente pela via intravenosa, possui o propofol como principal agente e pode ser uma boa opção ao uso dos anestésicos voláteis. As propriedades farmacocinéticas do propofol permitem rápida recuperação após *bolus* intravenoso ou quando administrado em infusão contínua, com tentativas coordenadas e calmas para alcançar decúbito esternal, posição quadrupedal e com mínima ataxia. Contudo, é considerado um agente anestésico insuficiente quando utilizado de forma isolada, visto que apresenta efeito analgésico insatisfatório, moderada a acentuada depressão respiratória e hipotensão, imprevisibilidade na indução, como excitação, além dos altos volumes necessários para indução e manutenção. Dessa forma, a combinação de propofol com vários fármacos sedativos e analgésicos pode fornecer um método alternativo para melhorar a qualidade e a segurança da anestesia em equinos e, potencialmente, diminuir a dose total de fármaco necessária. Objetivou-se realizar essa revisão de literatura abordando o uso do propofol na anestesia intravenosa total em equinos, considerando a importância de um maior conhecimento acerca da técnica na referida espécie, visto que os dados na literatura ainda são poucos quando comparados a outras espécies animais.

Palavras-chave: TIVA, equinos, propofol.

ABSTRACT

Equine anesthesia has a high mortality rate compared to other animal species and human beings, partly due to the widespread use of inhalation agents as the only anesthetic agent, developing major cardiovascular and respiratory depression. Total intravenous anesthesia (TIVA), with the use of intravenous anesthetics and analgesics exclusively, has propofol as the main agent and may be a good option for the use of volatile anesthetics. The pharmacokinetic properties of propofol allow rapid recovery after intravenous bolus or when administered by continuous infusion, with coordinated and calm attempts to achieve sternal decubitus, quadrupedal position and minimal ataxia. However, it is considered an insufficient anesthetic agent when used alone, as it has an unsatisfactory analgesic effect, moderate to severe respiratory depression and hypotension, unpredictability in induction such as arousal, and the high volumes required for induction and maintenance. Thus, combining propofol with various sedative and analgesic drugs may provide an alternative

*Endereço para correspondência:
paula.vago@fatene.edu.br

method for improving the quality and safety of anesthesia in horses and potentially decreasing the total required drug dose. The aim of this literature review is to approach the use of propofol in total intravenous anesthesia in horses, considering the importance of a better knowledge of the technique in this species, since the data in the literature are still few when compared to other animal species.

Key words: TIVA, horses, propofol.

INTRODUÇÃO

Nos procedimentos anestésicos os equinos apresentam elevada taxa de mortalidade em comparação com seres humanos e outras espécies animais, principalmente devido à depressão cardiovascular, hipotensão, hipoventilação, miosite pós-anestésica e fraturas decorrentes da recuperação anestésica, muitas vezes associado ao uso dos anestésicos inalatórios (BORA, 2016).

Dessa forma, têm-se observado o aumento da utilização de agentes anestésicos intravenosos para manter a anestesia geral, devido ao desenvolvimento de substâncias com farmacocinética compatível para o uso em infusão contínua (COELHO, 2009). Diversos estudos indicam que a anestesia total intravenosa em equinos ocasiona menor grau de depressão cardiovascular do que a anestesia inalatória, mantendo a função cardiopulmonar clinicamente estável (VILLALBA *et al.*, 2014; UMAR *et al.*, 2015).

Dentre os fármacos empregados na anestesia total intravenosa (TIVA), destaca-se o propofol, cuja utilização em infusão contínua é muito difundida em seres humanos e cães (BORA, 2016). O uso do propofol em equinos foi descrito pela primeira vez por Nolan e Hall em 1985 e, desde então, vários estudos analisaram seus efeitos anestésicos nessa espécie, seja como agente único ou em combinação com outras drogas (REZENDE *et al.*, 2010).

O propofol tem sido descrito como o único anestésico intravenoso adequado para TIVA em equinos nos procedimentos com duração de mais de 2 horas, devido à sua meia-vida curta, metabolização hepática e extra-hepática, ausência de metabólitos biologicamente ativos, além da rápida recuperação anestésica sem excitação (BOSCAN *et al.*, 2010; VILLALBA *et al.*, 2014).

Contudo, é considerado um agente anestésico insuficiente quando utilizado de forma isolada (ISHIZUKA *et al.*, 2013) visto que apresenta efeito analgésico insatisfatório, moderada a acentuada depressão respiratória e hipotensão, imprevisibilidade na indução, como excitação, além dos altos volumes necessários para indução e manutenção (UMAR *et al.*, 2007; COELHO, 2009; ISHIZUKA *et al.*, 2013; VILLALBA *et al.*, 2014; JARRETT *et al.*, 2018).

Dessa forma, a combinação de propofol com vários fármacos sedativos e analgésicos pode fornecer um método alternativo para melhorar a qualidade e a segurança da anestesia em equinos e, potencialmente, diminuir a dose total de fármaco necessária. Por conseguinte, vários estudos relatam combinações de drogas com propofol adequadas para TIVA em cavalos, indicadas para procedimentos cirúrgicos por períodos maiores que 2 horas. Essas combinações incluem o uso de relaxantes musculares de ação central

*Endereço para correspondência:
paula.vago@fatene.edu.br

(guaifenesina e midazolam), agonistas α 2-adrenérgico ou ambos em conjunto com a cetamina, além da associação de medetomidina-propofol com ou sem cetamina (UMAR *et al.*, 2015).

Objetivou-se realizar essa revisão de literatura abordando o uso do propofol na anestesia intravenosa total em equinos, considerando a importância de um maior conhecimento acerca da técnica na referida espécie, visto que os dados na literatura ainda são poucos quando comparados a outras espécies animais.

DESENVOLVIMENTO

A anestesia em equinos é complicada por inúmeras questões relativas a temperamento, elevado peso corpóreo e anatomia toracoabdominal (HUBBEL, 2014). Devido à essas características, um procedimento anestésico apresenta mais riscos nos equinos do que em pequenos animais e humanos (COELHO, 2009).

Diversos estudos buscam analisar a mortalidade e morbidade perioperatória em equinos. Segundo Jarrett *et al.* (2018), a taxa de mortalidade perianestésica frequentemente excede 1/100 casos, o que é muito maior do que as taxas de mortalidade relatadas para cães e gatos (<2/1.000) e humanos (16/10.000). Vale salientar que, um terço desses cavalos morrem ou são eutanasiados devido a complicações associadas à recuperação anestésica (por exemplo, fraturas, miosite ou paralisia dos nervos).

Ainda neste contexto, Johnston *et al.* (2002) analisaram dados de mais de 40.000 casos de óbitos perianestésicos durante 6 anos. Esse estudo demonstrou que existem diferenças estatisticamente significativas na taxa de mortalidade relacionada ao profissional que realiza a anestesia e aquele que executa a cirurgia. Outros fatores citados abrangem idade (risco alto em pacientes muito jovens e aumento do risco com o avanço da idade), tempo de cirurgia (risco mais elevado quanto maior o tempo do procedimento), tipo de cirurgia, fármacos utilizados para medicação pré-anestésica (MPA) e o emprego de anestésicos inalatórios (eleva o risco com indução e manutenção com anestesia inalatória se comparada a anestesia total intravenosa).

A anestesia geral para procedimentos cirúrgicos de duração prolongada em equinos é geralmente realizada pela administração de anestésicos inalatórios (UMAR *et al.*, 2015). Contudo, os agentes inalatórios são potentes depressores cardiopulmonares dose-dependente e a prevenção da resposta nociceptiva à cirurgia requer concentrações mais altas desses agentes do que as concentrações necessárias para produzir inconsciência (VILLALBA *et al.*, 2014).

A concentração necessária dos anestésicos inalatórios para promover o plano anestésico cirúrgico, frequentemente, contribui para o desenvolvimento transoperatório de hipoventilação e hipotensão (UMAR *et al.*, 2007). A hipotensão sistêmica ou eventos hipotensivos (pressão arterial média (PAM) <50 a 60 mmHg) são responsáveis pela maioria das complicações relacionadas às drogas em equinos anestesiados. Diminuições significativas na PAM e no fluxo sanguíneo tecidual são responsáveis pelo desenvolvimento de miopatia, miosite, rabdomiólise, isquemia e degeneração da medula espinhal, malácia da

*Endereço para correspondência:
paula.vago@fatene.edu.br

medula espinhal, necrose cerebral, cegueira transitória ou permanente, colapso cardíaco agudo e recuperação prolongada da anestesia (UMAR *et al.*, 2015).

Dessa forma, têm-se observado o aumento da utilização de agentes anestésicos intravenosos para manter a anestesia geral, graças ao desenvolvimento de substâncias com farmacocinética compatível para o uso em infusão contínua (COELHO, 2009).

Infusões de drogas sedativas, analgésicas e anestésicas podem fornecer um plano estável de anestesia ou analgesia dependendo das drogas utilizadas. As infusões podem ser usadas para fornecer anestesia intravenosa total (TIVA) sem a necessidade de administração de agentes anestésicos voláteis ou usadas como parte de uma técnica de anestesia inalatória. O uso de um agente inalatório com anestesia intravenosa parcial (PIVA) pode reduzir alguns efeitos adversos produzidos pelas drogas voláteis, resultando em resposta reduzida a estímulos nocivos e estabilidade hemodinâmica em equinos, especialmente com infusões de drogas analgésicas (DUKE-NOVAKOVSKI *et al.*, 2015).

Diversos estudos indicam que a anestesia total intravenosa em equinos ocasiona menor grau de depressão cardiovascular do que a anestesia inalatória, mantendo a função cardiopulmonar clinicamente estável (VILLALBA *et al.*, 2014; UMAR *et al.*, 2015).

A anestesia intravenosa total é uma técnica muito popular em humanos, pequenos animais e, a campo, em grandes animais. Algumas vantagens da TIVA sobre a anestesia inalatória são a menor depressão cardiorrespiratória, menor necessidade de equipamentos auxiliares e redução da exposição do anestesista e ambiente aos fármacos. As principais desvantagens são o potencial da maioria dos fármacos em produzir metabólitos e se acumular no organismo, podendo causar recuperações prolongadas e o maior risco de hipoxemia, caso não seja utilizada suplementação de oxigênio (COELHO, 2009).

Procedimentos cirúrgicos que exigem anestesia por mais de 30 minutos podem ser realizados com infusões simultâneas de cetamina, agonistas dos receptores $\alpha 2$ -adrenérgicos ($\alpha 2$ -agonistas) e relaxantes musculares de ação central, sendo essa técnica chamada de “triple drip”. A combinação de guaifenesina, cetamina e xilazina vem sendo popularizada desde 1986. Na prática equina atual, “triple drip” é uma das técnicas de TIVA mais utilizadas em condições de campo (AOKI *et al.*, 2017). No entanto, períodos prolongados (>1-2 h) de anestesia com essas drogas devem ser evitados para evitar o acúmulo de drogas que podem resultar em má recuperação (VILLALBA *et al.*, 2014).

Em consoante, Gozalo-Marcilla *et al.* (2014) citam que infusões prolongadas com cetamina podem levar ao acúmulo do metabólito norcetamina em gordura e músculo, podendo ocorrer recuperações anestésicas indesejadas, em virtude de uma meia-vida mais longa do metabólito em comparação à cetamina.

Uma alternativa que vem sendo empregada é o uso do propofol, um fármaco anestésico não barbitúrico muito utilizado na anestesia de humanos e pequenos animais (COELHO, 2009). O propofol tem sido descrito como o único anestésico intravenoso adequado para TIVA em equinos nos procedimentos com duração de mais de 2 horas, devido à sua meia-vida curta, rápida recuperação anestésica (VILLALBA *et al.*, 2014) e, diferentemente da cetamina, não produz metabólitos ativos (BETTSCHART-WOLFENSBERGER *et al.*, 2005).

*Endereço para correspondência:
paula.vago@fatene.edu.br

PROPOFOL

O propofol é quimicamente descrito como 2,6-diisopropilfenol com peso molecular de 178,27 e coeficiente de partição em água de 6761 a um pH de 6–8,5. Por ser insolúvel em água, é formulado a partir de um óleo em emulsão aquosa contendo 1% de propofol com um pKa de 11. Essa forma de emulsão torna-se muito útil para a administração intravenosa, contudo, proporciona veículos inerentemente instáveis, que fornecem meios férteis para a proliferação bacteriana e aumenta o risco potencial de sepse iatrogênica após a contaminação. Em virtude disso, a maioria das formulações inclui um emulsificante e agentes bacteriostáticos, tais como ácido etileno-di-amina-tetraacético, metabissulfato de sódio ou álcool benzílico (CHIDAMBARAN *et al.*, 2015).

Todavia, de acordo com Branson (2014), apesar da presença de inibidores de crescimento bacteriano nas formulações, esses não inibirão a proliferação bacteriana após um frasco ser aberto, e por isso, todo o propofol não utilizado deve ser descartado seis horas após abertura do mesmo.

Semelhante a outros agentes anestésicos intravenosos, como barbitúricos e benzodiazepínicos, o propofol exerce sua ação hipnótica por ativação do neurotransmissor central inibitório ácido gama-aminobutírico A (GABA_A) (SAGE *et al.*, 2018). A ligação da molécula de propofol com o receptor resulta no aumento do influxo de íons cloreto e hiperpolarização do neurônio, ocasionando a falta de resposta a estímulos externos (CHIDAMBARAN *et al.*, 2015) por atuar em diversos locais como, por exemplo, os sítios espinhais e supra-espinhais (YAMASHITA *et al.*, 2009; VILLALBA *et al.*, 2014).

Também influencia os mecanismos pré-sinápticos de transmissão GABAérgica como a captação e liberação de GABA. Ademais, além de facilitar a transmissão GABAérgica por ambos mecanismos pré-sinápticos e pós-sinápticos, também tem sido mostrado que o propofol bloqueia seletivamente a liberação de acetilcolina nas vias basocorticais e septo-hipocampais. Além disso, dependendo da concentração da droga, resulta em uma ativação de receptores inibitórios de glicina no nível da medula espinhal, bem como em receptores de serotonina (5-hidroxi triptofano), o que pode explicar sua ação antiemética, e uma leve atividade nos receptores do glutamato excitatório N-metil D-aspartato (CHIDAMBARAN *et al.*, 2015).

Esse agente anestésico apresenta rápida metabolização e distribuição para os tecidos. Logo após administração intravenosa, o propofol alcança o SNC e resulta na indução da anestesia. Em seguida, ocorre uma redistribuição do cérebro para os outros tecidos no corpo, terminando, assim, sua ação anestésica (OLIVEIRA *et al.*, 2007).

É metabolizado em conjugados inativos de glucuronídeo ou sulfeto pelo fígado e múltiplos tecidos extra-hepáticos, o que torna essa droga uma opção razoável para a anestesia em pacientes com insuficiência hepática ou renal. Em equinos, a farmacocinética é descrita por um modelo não compartimental com tempo médio de permanência curto de 14 minutos e alto clearance de 46 mL/kg/min. Devido a essa rápida eliminação, a contribuição do propofol administrado para indução anestésica aos sistemas cardiovascular, respiratório e depressão do SNC, durante a manutenção anestésica devem ser similarmente limitados (BROSNAN *et al.*, 2011).

*Endereço para correspondência:
paula.vago@fatene.edu.br

Suas características fazem com que seja frequentemente um agente desejável para induzir e manter a anestesia tanto em pacientes humanos quanto em pacientes veterinários. Estas incluem um rápido início de ação, curta duração, rápida metabolização hepática e extra-hepática, além da ausência de metabólitos biologicamente ativos (BOSCAN *et al.*, 2010). Ishizuka *et al.* (2013) citam a utilização do propofol na anestesia total intravenosa em equinos com infusões contínuas de curta e longa duração.

O uso do propofol em equinos foi descrito pela primeira vez por Nolan e Hall em 1985 e, desde então, vários estudos analisaram seus efeitos anestésicos nessa espécie, seja como agente único ou em combinação com outras drogas (REZENDE *et al.*, 2010).

Na maioria das espécies domésticas e em humanos, o propofol pode ser usado como um agente único para induzir um estado de anestesia caracterizado por um rápido início de inconsciência e relaxamento muscular desprovido de excitação, pedalagem ou rigidez. Outras propriedades de interesse incluem a diminuição da pressão intracraniana em pacientes com hipertensão intracraniana, redução da pressão intra-ocular, desde que o tônus muscular esquelético não esteja aumentado, além de poder ter propriedades neuroprotetoras (BROSANAN *et al.*, 2011).

O propofol foi utilizado para indução e manutenção da anestesia em cavalos, proporcionando anestesia segura com recuperação rápida e sem intercorrências, mesmo quando usada em infusão contínua (UMAR *et al.*, 2007). Dentre as vantagens do seu uso, a que demonstra maior interesse em relação aos equinos é a melhora na qualidade da recuperação anestésica evitando movimentos violentos diminuindo, assim, o risco de traumas e lesões nervosas (BOSCAN *et al.*, 2010). De acordo com Umar *et al.* (2015), as propriedades farmacocinéticas do propofol permitem rápida recuperação após bolus intravenoso ou quando administrado em infusão contínua, com tentativas coordenadas e calmas na transição do decúbito esternal para posição quadrupedal e com mínima ataxia.

Todavia, diversos estudos relatam efeitos colaterais e desvantagens do uso isolado de propofol na indução anestésica. Brosnan *et al.* (2011) relatam que pode ocorrer excitação, miotonia e movimentos breves, porém intensos, de remadas ou galope durante o decúbito. Ademais, pode produzir depressão cardiorrespiratória acentuada pois deprime, transitoriamente, a pressão arterial e a contratilidade miocárdica, sendo a hipotensão arterial resultante da vasodilatação arterial e venosa. Além disso, pode haver apneia transitória após indução e os animais em respiração espontânea podem produzir hipercapnia durante curto período de pós-injeção em bolus rápido (UMAR *et al.*, 2007; BRANSON., 2014). Outra desvantagem é que o propofol fornece uma pobre supressão da resposta nociceptiva à cirurgia quando usado como o único fármaco anestésico, caracterizando uma baixa analgesia transoperatória (VILLALBA *et al.*, 2014).

Ainda em relação às desvantagens, o alto custo de aquisição e a baixa concentração (1%, que exige a administração de grande volume) de formulações comercialmente disponíveis são fatores importantes que limitam o uso rotineiro da droga em equinos (BOSCAN *et al.*, 2006).

O volume total de propofol necessário para produzir indução para anestesia geral é muito grande para permitir a injeção rápida quando uma solução convencional de propofol a 1% é administrada a equinos. Em virtude disso, diversos estudos investigaram a utilidade

*Endereço para correspondência:
paula.vago@fatene.edu.br

clínica e os efeitos de 5 e 10% de solução de propofol em TIVA em cavalos, contudo, os ensaios ainda precisam de mais estudos para aplicabilidade prática dessas concentrações. Recentemente, uma solução de 2% de propofol tornou-se disponível para uso em humanos no Japão. Teoricamente, o volume total de propofol necessário para a indução da anestesia deve ser reduzida pela metade quando a solução de 2% de propofol é administrada (ISHIZUKA *et al.*, 2013)

Isto posto, as desvantagens potenciais incluem efeito analgésico insatisfatório, moderada a acentuada depressão respiratória e hipotensão, imprevisibilidade na indução, como excitação, além dos altos volumes necessários para indução e manutenção (UMAR *et al.*, 2007; COELHO, 2009; ISHIZUKA *et al.*, 2013; VILLALBA *et al.*, 2014; JARRETT *et al.*, 2018). Assim, o propofol é considerado um agente anestésico insuficiente quando utilizado de forma isolada (ISHIZUKA *et al.*, 2013).

Dessa forma, a combinação de propofol com vários fármacos sedativos e analgésicos pode fornecer um método alternativo para melhorar a qualidade e a segurança da anestesia em equinos e, potencialmente, diminuir a dose total de fármaco necessária (UMAR *et al.*, 2015).

Por conseguinte, vários estudos investigaram combinações de drogas com propofol adequadas para TIVA em cavalos, por períodos que duraram mais de 2 horas, e incluíram o uso de relaxantes musculares de ação central (guaifenesina e midazolam), agonistas α 2-adrenérgico ou ambos em conjunto com a combinação de cetamina e medetomidina-propofol com ou sem cetamina (UMAR *et al.*, 2015).

ASSOCIAÇÃO DE PROPOFOL COM FÁRMACOS DIVERSOS

Em um estudo realizado por Bettschart-Wolfensberger *et al.* (2005), foi avaliado a utilização de anestesia total intravenosa com medetomidina e propofol. Para tanto, foram utilizados 50 equinos de diferentes raças, idade e peso, os quais foram submetidos a diversos procedimentos cirúrgicos. Para MPA foi administrada medetomidina (7 μ g/kg), seguida de indução com cetamina (2mg/kg) e diazepam (0,02mg/kg). A anestesia foi mantida com uma infusão de medetomidina com taxa constante (3,5 μ g/kg/hora) e infusão de propofol até efeito com dose inicial de 0,1mg/kg/minuto. Pode-se observar que a infusão de medetomidina-propofol demonstrou-se eficaz produzindo condições adequadas de anestesia, para a gama de procedimentos cirúrgicos avaliados, com a função cardiovascular estável e sem necessidade de utilização de agentes pressores.

Na pesquisa desenvolvida por Umar *et al.* (2006) foram analisadas as alterações cardiovasculares em dois protocolos de TIVA, o primeiro somente com propofol e o segundo com cetamina-medetomidina-propofol. Um total de 12 equinos receberam medetomidina como MPA (0,005mg/kg, IV) e a anestesia foi induzida com midazolam (0,04 mg/kg, IV) e cetamina (2,5 mg/kg, IV). Todos os animais receberam dose inicial de propofol (0,5 mg/kg, IV), sendo seis equinos submetidos à manutenção somente com propofol (taxa inicial de 0.3 mg/kg/min) e os outros seis foram mantidos com infusão de cetamina (1 mg/ kg/h), medetomidina (0,00125 mg/kg/h) e propofol (0.2 mg/kg/min). Os resultados demonstraram que ambos os protocolos ocasionaram mínimos efeitos na frequência cardíaca e na pressão

*Endereço para correspondência:
paula.vago@fatene.edu.br

arterial média, com os valores mantidos dentro da faixa aceitável (comparada com valores associados à anestesia inalatória) durante um plano cirúrgico de anestesia. Vale salientar que a combinação de cetamina-medetomidina resultou em uma redução considerável na taxa de infusão de propofol para manutenção da anestesia.

Ainda relacionado à avaliação dos parâmetros cardiovasculares, Oku *et al.* (2006) investigaram a influência da infusão de propofol na manutenção anestésica. Após 10 minutos da administração da medicação pré-anestésica (xilazina 1,0 mg/kg), os seis animais receberam injeção intravenosa de propofol (3 mg/kg) durante 3 minutos para indução anestésica. A taxa inicial de infusão para manutenção foi estabelecida em 0,14mg/kg/min, o que equivale a 95% da dose eficaz de infusão de propofol. Em seguida foi realizado aumento dessa taxa para os valores de 0,20 e 0,30 mg/kg/min, sendo analisadas as alterações em cada uma dessas velocidades. Os resultados demonstraram diminuição do volume sistólico de forma dose-dependente devido à diminuição da contratilidade cardíaca, contudo, não foi observado redução do débito cardíaco e pressão arterial média. Além disso, foi possível inferir que o grau de depressão cardiovascular durante a TIVA com propofol foi menor que a da anestesia inalatória.

Oku *et al.* (2011) analisaram o protocolo de TIVA usando uma combinação de propofol e medetomidina após indução anestésica com medetomidina, guaifenesina e propofol para orquiectomia em sete cavalos puro-sangue. Após pré-medicação com medetomidina (5,0 µg/kg, IV), a anestesia foi induzida com guaifenesina (100 mg/kg, IV) e propofol (3,0 mg/kg, IV) e mantidos com infusões de taxa constante de medetomidina (0,05 µg/kg/min) e propofol (0,1 mg/kg/min). Os resultados mostraram semelhança com os estudos anteriores em relação PAM, contudo, o tempo de recuperação foi mais prolongado, em comparação a outros trabalhos, em decorrência da utilização da guaifenesina na indução anestésica. Além disso, foi observada diminuição da frequência respiratória e hipercapnia em todos os cavalos, sendo necessário uso de ventilação assistida durante todo o procedimento cirúrgico.

Ainda a respeito das associações de fármacos na TIVA, Ishizuka *et al.* (2013) avaliaram os efeitos anestésicos e cardiorrespiratórios do protocolo de medetomidina, lidocaína, butorfanol e propofol, como também a qualidade da anestesia entre uma indução lenta usando o propofol convencional a 1% e indução rápida utilizando o propofol a 2%, em dez equinos submetidos à cirurgia experimental. Todos os animais receberam medetomidina (5 µg/kg, IV) e butorfanol (20 µg/kg, IV) como MPA e, após sedação, foi administrado lidocaína (1 mg/kg, IV). A indução consistiu em 3 mg/kg de propofol a 1% em taxa lenta de 1 mg/kg/min em 3 min para o grupo 1 e 3 mg/kg de propofol a 2% para o grupo 2, com taxa de infusão rápida de 6 mg/kg/min em 30 segundos. A manutenção foi realizada com infusão constante de medetomidina (3,5 µg/kg/h), lidocaína (3 mg/kg/h) e butorfanol (24 µg/kg/h) a uma taxa de 0,2 mL/kg/h e propofol 0,1 mg/kg/min. O protocolo utilizado mostrou-se eficaz em relação à qualidade da anestesia geral e recuperação anestésica, preservando função cardiovascular durante as 2 horas de procedimento. A solução de 2% de propofol reduziu o volume total de propofol administrado, e a taxa mais rápida de administração melhorou a qualidade da indução e o primeiro período de 20 minutos de anestesia (isto é, a fase de transição para TIVA).

*Endereço para correspondência:
paula.vago@fatene.edu.br

Umar *et al.* (2015) avaliaram o mesmo protocolo utilizado no estudo de 2006, porém aumentaram o tempo de manutenção anestésica com cetamina-medetomidina-propofol. Os resultados obtidos em relação aos efeitos cardiovasculares foram semelhantes, entretanto, observaram um maior tempo de recuperação anestésica relacionado à infusão de cetamina e midazolam, visto que ambos possuem meia vida de eliminação mais longa que o propofol.

Bora (2016) realizou estudo com objetivo de estabelecer a taxa de infusão requerida de propofol, associado com infusão contínua de lidocaína e baixa dose de cetamina, necessária para manter a anestesia em equinos submetidos a cirurgias diversas. Para tanto, foram utilizados 19 cavalos de diferentes raças e idades (nove potros, com idade média de 12 meses, e dez adultos) que foram submetidos a procedimentos cirúrgicos com duração mínima de 60 minutos. Os animais foram pré-medicados com xilazina (0,5 mg/kg) e, após dez minutos, a indução anestésica foi procedida com guaifenesina a 5% (75 mg/kg) seguido pela administração de propofol (2 mg/kg) durante 120 segundos. A taxa de infusão de propofol foi iniciada em 0,14 mg/kg/minuto no mesmo instante que a infusão analgésica de lidocaína (30 µg/kg/minuto) e cetamina (10 µg/kg/minuto). Constatou-se que a taxa de infusão de propofol foi maior em potros do que em cavalos adultos e a recuperação anestésica foi mais lenta após a administração prolongada de propofol. Ademais, demonstrou-se que a anestesia com infusão contínua de propofol, lidocaína e baixa dose de cetamina produz boa estabilidade cardiovascular, anestesia satisfatória para cirurgias e excelente recuperação anestésica na maioria dos cavalos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O propofol desempenha papel fundamental na anestesia total intravenosa em equinos em procedimentos com duração maior que duas horas. O conhecimento acerca da farmacocinética do fármaco e sua aplicabilidade é imprescindível para a realização de protocolos seguros. O uso isolado do propofol em equinos não é recomendado, porém estudos comprovam que a associação com várias classes de agentes anestésicos (α -2 agonistas, relaxantes musculares de ação central, benzodiazepínicos e antagonista NMDA) torna a técnica eficaz tanto no quesito de manutenção de plano anestésico com mínimas alterações cardiovasculares, como propiciando uma recuperação anestésica rápida e coordenada.

REFERÊNCIAS

AOKI, M.; WAKUNO, A.; KUSHIRO, A.; MAE, N.; KAKIZAKI, M.; NAGATA, S.I.; OHTA, M. Evaluation of total intravenous anesthesia with propofol-guaifenesin-medetomidine and alfalone-guaifenesin-medetomidine in Thoroughbred horses undergoing castration. *The Journal of Veterinary Medical Science*, n.12, v.79, p.2011-2018, 2017.

*Endereço para correspondência:
paula.vago@fatene.edu.br

BETTSCHART-WOLFENSBERGER, R.; KALCHOFNER, K.; NEGES, K.; KÄSTNER, S.; FÜRST, A. Total intravenous anaesthesia in horses using medetomidine and propofol. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v.32, n.6, p.348–354, 2005.

BORA, L.F. O propofol na anestesia intravenosa total equina. 2016. 92p. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Paraná – PR, 2016.

BOSCAN, P.; STEFFEY, E.P.; FARVER, T.B.; MAMA, K.R.; HUANG, N.J.; HARRIS, S. B. Comparison of high (5%) and low (1%) concentrations of micellar microemulsion propofol formulations with a standard (1%) lipid emulsion in horses. *American Journal of Veterinary Research*, v.67, n.9, p.1476–1483, 2006.

BOSCAN, P.; REZENDE, M.L.; GRIMSRUD, K.; STANLEY, S.D.; MAMA, K.R.; STEFFEY, E.P. Pharmacokinetic profile in relation to anaesthesia characteristics after a 5% micellar microemulsion of propofol in the horse. *British Journal of Anaesthesia* v.104, n.3, p.330–337, 2010.

BRANSON, K.R. Anestesia injetável e técnicas alternativas. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. (Ed). *Lumb & Jones: Anestesiologia e Analgesia Veterinária*. 4ª ed., São Paulo: Roca, p.305-334, 2014.

BROSNAN, R.J. Anesthetic induction with guaifenesin and propofol in adult horses. *American Journal of Veterinary Research*, v.72, n.12, p.1569–1575, 2011.

CHIDAMBARAN, V.; COSTANDI, A.; D’MELLO, A. Propofol: A Review of its Role in Pediatric Anesthesia and Sedation. *CNS Drugs*, v.29, n.7, p.543-563, 2015.

COELHO, C.M.M. Anestesia intravenosa total com cetamina-propofol ou cetamina-xilazina-egg em infusão contínua em asininos prémedicados com xilazina. 2009. 93p. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Escola de Veterinária da Universidade Federal do Goiás, GO, 2009.

DUKE-NOVAKOVSKI, T.; PALACIOS-JIMENEZ, C.; WETZEL, T.; RYMES, L.; SANCHEZ-TERAN, A.F. Cardiopulmonary effects of dexmedetomidine and ketamine infusions with either propofol infusion or isoflurane for anesthesia in horses. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v.42, n.39–49, 2015.

GOZALO-MARCILLA, M.; GASTHUYS, F.; SCHAUVLIEGE, S. Partial intravenous anaesthesia in the horse: a review of intravenous agents used to supplement equine inhalation anaesthesia. Part 1: lidocaine and ketamine. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v.41, p.335–345, 2014.

HUBBELL, J.A. Equinos. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. (Ed). *Lumb & Jones: Anestesiologia e Analgesia Veterinária*. 4ª ed., São Paulo: Roca, p.780-794, 2014.

ISHIZUKA, T., ITAMI, T., TAMURA, J., SAITOH, Y., SAITOH, M., UMAR, M.A., MIYOSHI, K.; YAMASHITA, K.; MUIR, W.W. Anesthetic and Cardiorespiratory Effects

*Endereço para correspondência:
paula.vago@fatene.edu.br

of Propofol, Medetomidine, Lidocaine and Butorphanol Total Intravenous Anesthesia in Horses. *Journal of Veterinary Medical Science*, v.75, n.2, p.165–172, 2013.

JARRETT, M.A.; BAILEY, K.M.; MESSENGER, K.M.; PRANGE, T.; GAINES, B.; POSNER, L. P. Recovery of horses from general anesthesia after induction with propofol and ketamine versus midazolam and ketamine. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.253, p.101–107, 2018.

JOHNSTON, GM.; EASTMENT, J.K.; WOOD, J.L.N.; TAYLOR, P.M. The confidential enquiry into perioperative equine fatalities (CEPEF): mortality results of Phases 1 and 2. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v.29, p.159-170, 2002.

OKU, K.; OHTA, M.; KATOH, T.; MORIYAMA, H.; KUSANO, K.; FUJINAGA, T. Cardiovascular effects of continuous propofol infusion in horses. *Journal of Veterinary Medical Science*. v.68, n.8, p.773-778, 2006.

OKU, K.; KAKIZAKI, M.; ONO, K.; OHTA, M. Clinical evaluation of total intravenous anesthesia using a combination of propofol and medetomidine following anesthesia induction with medetomidine, guaifenesin and propofol for castration in thoroughbred horses. *Journal of Veterinary Medical Science*, v.73, n.12, p.1639-43, 2011.

OLIVEIRA, F.A.; OLESKOVICZ, N.; MORAES, A.N. Anestesia total intravenosa em cães e gatos com propofol e suas associações. *Revista de Ciências Agroveterinárias*, v.6, n.2, p.170-178, 2007.

REZENDE, M.L.; BOSCAN, P.; STANLEY, S.D.; MAMA, K.R.; STEFFEY, E.P. Evaluation of cardiovascular, respiratory and biochemical effects, and anesthetic induction and recovery behavior in horses anesthetized with a 5% micellar microemulsion propofol formulation. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v.37, p.440–450, 2010.

SAGE, A.M.; KEATING, S.C.; LASCOLA, K.M.; SCHAEFFER, D.J.; CLARK-PRICE, S.C. Cardiopulmonary effects and recovery characteristics of horses anesthetized with xylazine–ketamine with midazolam or propofol. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v.45, n.6, p.772–781, 2018.

UMAR, M.A.; YAMASHITA, K.; KUSHIRO, T.; MUIR III, W.W. Evaluation of total intravenous anesthesia with propofol or ketamine-medetomidine-propofol combination in horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.228, p.1221–1227, 2006.

UMAR, M.A.; YAMASHITA, K.; KUSHIRO, T.; MUIR III, W.W. Evaluation of cardiovascular effects of total intravenous anesthesia with propofol or a combination of ketamine-medetomidine-propofol in horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.68, p.121–127, 2007.

UMAR, M.A.; FUKUI, S.; KAWASE, K.; ITAMI, T.; YAMASHITA, K. Cardiovascular effects of total intravenous anesthesia using ketamine-medetomidinepropofol (KMP-TIVA) in horses undergoing surgery. *Journal of Veterinary Medical Science*. v.77, n.3, p.281-288, 2015.

VILLALBA, M.; SANTIAGO, I.; DE SEGURA, I.A.G. Effects of a constant rate infusion of medetomidine–propofol on isoflurane minimum alveolar concentrations in horses. *The Veterinary Journal*, v.202, n.2, p.329-333, 2014.

YAMASHITA, K.; AKASHI, N.; KATAYAMA, Y.; UCHIDA, Y.; UMAR, M.A.; ITAMI, T.; INOUEM H.; SAMS, R.A.; MUIR III, W.W. Evaluation of Bispectral Index (BIS) as an Indicator of Central Nervous System Depression in Horses Anesthetized with Propofol. *Journal of Veterinary Medical Science*. v.71, n.11, p.1465-1471, 2009.