

PROPOFOL OU PROPOFOL/CETAMINA NA ANESTESIA POR INFUSÃO CONTÍNUA INTRAVENOSA EM CÃES*

Fernando A.F. Vieira¹, Stelio Pacca Loureiro Luna² e Renata Navarro Cassu³⁺

ABSTRACT. Vieira F.A.F., Luna S.P.L. & Cassu R.N. [**Propofol or propofol/ketamine for continuous intravenous anaesthesia in dogs**]. Propofol ou propofol/cetamina na anestesia por infusão contínua intravenosa em cães. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*, 35(2):197-204, 2013. Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Campus de Botucatu, Distrito de Rubião Junior, s/n, Botucatu, SP 18618-000, Brasil. E-mail: renavarro@uol.com.br

This study aimed to investigate the cardiopulmonary and analgesic effects of the continuous intravenous anaesthesia in dogs premedicated with methotrimeprazine, distributed in four groups. The anaesthesia was induced and maintained with propofol IV in groups G1 (n=6) and G1-OSH (n=8), and propofol/ketamine in groups G2 (n=6) and G2-OSH (n=8). In G1 and G2, the dogs were maintained anaesthetised during 60 minutes, while in G1-OSH and G2-OSH the dogs undergoing elective ovariohysterectomy. IPPV was used immediately after induction of anaesthesia in all dogs. Electrocardiography, heart and respiratory rates, tidal and minute volume, blood pressure, rectal temperature, oximetry, capnography, arterial blood gases, plasma propofol concentration, analgesia degree, time and quality of anaesthetic recovery were evaluated. Hypotension were observed during anaesthesia. Quality of recovery was similar in all groups, but the recovery time was later in G1-OSH and G2-OSH, with dose-dependent effect. The results suggested that ketamine reduced the propofol infusion rate, however it did not modify cardiovascular depression. The infusion rates of propofol necessary to produce surgical anaesthesia were very high, leading to prolonged recovery times.

KEY WORDS. Propofol, ketamine, dog, ovariohysterectomy.

RESUMO. Objetivou-se avaliar o efeito cardiorrespiratório e analgésico da anestesia por infusão contínua em cães pré-medicados com levomepromazina, distribuídos em 04 grupos. A indução e manutenção anestésicas foram realizadas por via intravenosa com propofol nos grupos G1 (n=6) e G1-OSH (n=8), e propofol/cetamina nos grupos G2 (n=6) e G2-OSH (n=8). Os animais do G1 e G2 foram mantidos anestesiados durante 60 minutos, enquanto os animais do G1-OSH e G2-OSH foram submetidos à ovariosalpingohisterectomia (OSH). Os animais fo-

ram mantidos em ventilação controlada, após a indução anestésica. Avaliaram-se eletrocardiografia, frequência cardíaca e respiratória, pressão arterial, temperatura retal, oximetria, capnografia, volume corrente e minuto, pH, bicarbonato e gases sanguíneos no sangue arterial, concentração plasmática de propofol, grau de analgesia, tempo e qualidade de recuperação anestésica. Em todos os grupos houve hipotensão dose-dependente. A qualidade de recuperação foi semelhante entre os grupos, com tempo mais prolongado de recuperação nos grupos G1-

*Recebido em 30 de maio de 2012.

Aceito para publicação em 14 de julho de 2013.

¹ Médico-veterinário, Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista (Unesp), Campus de Botucatu, Distrito de Rubião Junior, s/n, Botucatu, SP 18618-000, Brasil.

² Médico-veterinário, DSc., LD, Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária, Unesp-Botucatu, Distrito de Rubião Junior, s/n, Botucatu, SP 18618-000. E-mail: stelio@fmvz.unesp.br.

³ Médica-veterinária, DSc., Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária, Faculdade de Ciências Agrárias, Universidade do Oeste Paulista, Rodovia Raposo Tavares, Km 572, Campus II, Bairro Limoeiro, Presidente Prudente, SP 19067-175, Brasil. +Autora para correspondência. E-mail: renavarro@uol.com.br

-OSH e G2-OSH, sendo proporcional ao total de propofol infundido. Concluiu-se a adição da cetamina diminui a taxa de infusão do propofol, porém o efeito depressor cardiovascular desse fármaco não é minimizado. A obtenção de anestesia cirúrgica satisfatória requer altas taxas de infusão de propofol, culminando recuperação prolongada.

PALAVRAS-CHAVE. Propofol, cetamina, cão, ovariossalpingohisterectomia.

INTRODUÇÃO

O conceito de administração contínua de anestésicos é antigo, sendo válido tanto para agentes inalatórios quanto injetáveis (Glass 1995). Esta modalidade anestésica visa à obtenção de plano anestésico adequado, com mínimas flutuações na concentração plasmática dos fármacos, diminuindo o risco de doses excessivas ou insuficientes, além de proporcionar maior estabilidade cardiovascular. Com essa técnica, o consumo dos anestésicos injetáveis é reduzido em 25-30%, em relação à administração em *bolus* sucessivos (Miller 1994).

O propofol apresenta características farmacocinéticas que favorecem o seu emprego na manutenção anestésica por infusão contínua intravenosa. No entanto, o uso isolado desse fármaco na anestesia total intravenosa está associado à depressão dose-dependente do sistema cardiovascular e respiratório (Ilkiw et al. 1992, Kuusela et al. 2003). Ademais, o propofol tem mínimas propriedades analgésicas, sendo indicada a sua associação com fármacos potencialmente capazes de atenuar as vias nociceptivas ascendentes, favorecendo a redução das respostas somáticas e autonômicas (Smith et al. 1994).

Neste contexto, resultados favoráveis têm sido relatados com a associação de opioides, cetamina e lidocaína ao propofol na anestesia total intravenosa (Andreoni & Lynne Hughes 2009, Cruz et al. 2010, Mannarino et al. 2012). Estudos prévios desenvolvidos em cães e no homem relataram que a adição da cetamina na anestesia por infusão contínua intravenosa possibilitou a redução da dose do propofol, bem como maior estabilidade re hemodinâmica (Seliskar et al. 2007, Intelisano et al. 2008).

Objetivou-se avaliar os efeitos cardiorrespiratórios do uso isolado de propofol e da associação de propofol/cetamina na indução e manutenção anestésica de cães submetidos ou não à cirurgia de OSH eletiva, além da investigação do perfil farmacocinético produzido por esses fármacos.

MATERIAL E MÉTODO

Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição de Origem (protocolo n.60/2008) foram avaliados 28 cães sem raça definida, machos e fêmeas, com peso médio de 10 ± 2 kg, adultos, provenientes do Biotério Central da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Campus de Botucatu. Os animais foram selecionados mediante a normalidade do exame físico e laboratorial (hemograma, perfil bioquímico renal e hepático). Os cães foram submetidos a jejum alimentar e hídrico de 08 e 02 horas, respectivamente, sendo distribuídos em 04 grupos: G1 (infusão contínua de propofol, n=6), G2 (infusão contínua de propofol associado à cetamina, n=6), G1-OSH (infusão contínua de propofol em cadelas submetidas à cirurgia de OSH eletiva, n=8) e G2-OSH (infusão contínua de propofol associado à cetamina em cadelas submetidas à cirurgia de OSH eletiva, n=8).

A medicação pré-anestésica (MPA) constou de $0,5 \text{ mg kg}^{-1}$, intramuscular de levomepromazina (Neozine[®], Rhodia). Trinta minutos após, a anestesia foi induzida com propofol (Diprivan[®], Zeneca), até a supressão do reflexo laringotraqueal, na dose de $5,54 \pm 0,6 \text{ mg kg}^{-1}$ (G1) e de $5,55 \pm 0,6 \text{ mg kg}^{-1}$ (G1-OSH), com administração intravenosa (IV), realizada em 3 minutos. A anestesia foi mantida com infusão contínua (IV) desse anestésico, utilizando-se taxas suficientes para a obtenção de concentração plasmática de propofol de aproximadamente $7 \mu\text{g ml}^{-1}$ (Zoran et al. 1993). Tais taxas de infusão foram corrigidas de acordo com o plano anestésico, avaliado pela frequência cardíaca, pressão arterial e resposta perante aos estímulos nociceptivos, tendo por base os seguintes valores: $240 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ por 2 minutos, seguidos de $120 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$, durante 14 minutos, $105 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ por 14 minutos, $90 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ por 20 minutos e $60 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ por 10 minutos, perfazendo um total de 60 minutos de infusão e um total infundido previsto de 121 mg kg^{-1} de propofol.

Nos demais grupos, a indução anestésica foi realizada com propofol em doses de $4 \pm 0,2 \text{ mg kg}^{-1}$ (G2) e $3,88 \pm 0,9 \text{ mg kg}^{-1}$ (G2-OSH) acrescida de 1 mg kg^{-1} de cetamina (Ketalar[®], Parke Davis), separadamente, nesta ordem, por via IV. Durante a manutenção anestésica os fármacos foram infundidos isolados por cada uma das veias cefálicas, utilizando-se uma bomba de infusão (Digipump SR 2000[®], Digicare) para cada anestésico. A taxa de infusão de propofol foi 30% menor que a proposta em G1, quando associado à infusão de cetamina, determinada mediante

simulação em computador, obtendo-se os seguintes valores: 40mg kg⁻¹h⁻¹ de cetamina por 10 minutos, seguidos de 30mg kg⁻¹ h⁻¹, por mais 10 minutos e 20mg kg⁻¹ h⁻¹ por 40 minutos, completando-se assim 60 minutos de infusão e um total infundido previsto de 25mg kg⁻¹de cetamina.

Imediatamente, após a indução anestésica os animais foram intubados por via orotraqueal, sendo fornecida suplementação de 2L min⁻¹ de O₂ a 100%, seguindo-se a instituição da ventilação por pressão positiva intermitente (VPPI) (Ventilador Eletrônico 677[®], Takaoka), visando a manutenção da concentração final expirada de dióxido de carbono (ETCO₂) entre 25-40mmHg. A veia jugular foi cateterizada para fluidoterapia, com administração de solução de cloreto de sódio a 0,9% em velocidade de 5mL kg⁻¹ h⁻¹ (G1 e G2) e de 15mL kg⁻¹ h⁻¹(G1-OSH e G2-OSH).

Os animais foram monitorados continuamente, através de monitor multiparamétrico (PCMS/UCW[®], Space Labs Medical), sendo registrados: frequência cardíaca (FC) e ritmo cardíaco, utilizando-se a derivação II, com adaptação dos eletrodos nos membros torácicos e pélvicos; ETCO₂, através de sensor conectado entre a sonda endotraqueal e o circuito circular valvular do aparelho de anestesia; saturação de pulso de oxigênio (SpO₂), com adaptação do sensor na língua dos animais; temperatura retal (T), com sensor retal; pressão arterial invasiva (sistólica diastólica e média), mediante a cateterização da artéria femoral, em G1 e G2; pressão arterial não-invasiva (sistólica diastólica e média), com monitor oscilométrico (Dixtal DX 710[®]), em G1-OSH e G2-OSH, através da adaptação do manguito pediátrico na região proximal do rádio, com largura equivalente a 40% da circunferência do membro. Frequência respiratória (*f*), volume corrente (Vt) e volume minuto (VM), foram aferidos com ventilômetro (Modelo 0600, Oxigel), cujo sensor foi acoplado à máscara facial (antes da medicação pré-anestésica e antes da indução) e à válvula expiratória do circuito anestésico (durante a manutenção anestésica).

Esses parâmetros foram registrados antes da MPA, imediatamente antes da indução anestésica, aos 5, 15, 30, 45 e 60 minutos após a mesma e no momento da extubação traqueal. Com exceção da SpO₂ e da pressão arterial invasiva que foram aferidos aos 5, 15, 30, 45 e 60 minutos após a indução da anestesia e no momento da extubação traqueal.

Nos tratamentos G1 e G2 foi feita avaliação hemogasométrica (pH, PaO₂, PaCO₂, SatO₂, CO₂ to-

tal, HCO₃⁻e excesso de base), imediatamente antes da indução anestésica, mediante punção da artéria femoral esquerda. Após a indução, a artéria femoral foi cateterizada, e as colheitas foram realizadas aos 5, 15, 30, 45, 60 minutos após a mesma e no momento da extubação.

A concentração plasmática de propofol foi determinada pelo método de cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC, Cromatógrafo Líquido CG 480C[®]), mediante colheita de sangue venoso, aos 5, 30 e 60 minutos após a indução anestésica e no momento da extubação (G1 e G2), e aos 5 e 30 minutos após a indução anestésica e ao final da cirurgia (G1-OSH e G2-OSH).

O grau de analgesia foi avaliado nos tratamentos G1 e G2, pelo pinçamento da membrana interdigital, da pele da região glabra e de órgãos genitais (vulva na fêmea e pele escrotal no macho), por meio de escores de 0-2, onde: 0 (nenhuma resposta), 1 (resposta reduzida) e 2 (resposta normal).

A qualidade da recuperação anestésica foi avaliada pelo mesmo observador, segundo escore de 1-3, onde: 1 (recuperação excelente, sem sinais de excitação, tremores musculares ou vocalização, sem ataxia evidente na posição de estação), 2 (recuperação regular, acompanhada de tremores musculares moderados, com ataxia moderada na posição de estação) e 3 (recuperação ruim, com tremores evidentes e mesmo mioclônias, vocalização e ataxia pronunciada na posição de estação).

Foi utilizada a análise de Perfil, visando a comparação, através de médias, de grupos em cada momento, bem como de momentos para cada grupo. Foi utilizada a análise estatística não paramétrica, com aplicação do teste de Mann-Withney para comparação de grupos em dado momento, e do teste de Friedman para comparação de momentos em cada grupo. Todos os testes foram realizados ao nível de 5 % de significância.

RESULTADOS

Com relação às variáveis cardiovasculares, não houve diferença entre os grupos na FC e na PA. Contudo, após a indução anestésica foi observada redução na FC em G1 e G2 e na PAM em todos os grupos, com exceção do G2 (Tabelas 1 e 2).

Redução significativa foi observada na *f* a partir da administração de levomepromazina em todos os grupos. O VM reduziu em todos os grupos, após a MPA com exceção do G2. Houve aumento na ETCO₂ aos 45 minutos após a indução anestésica e

Tabela 1. Valores médios e desvio padrão dos valores de frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica, média e diastólica (PAS, PAM, PAD), frequência respiratória (f), volume minuto (VM), concentração de CO₂ no final da expiração (ETCO₂), temperatura retal (T), pH, pressão parcial de gás carbônico (PaCO₂), pressão parcial de oxigênio (PaO₂), saturação de oxigênio na hemoglobina (SatO₂) e concentração plasmática de propofol em cães submetidos à anestesia geral com infusão contínua com propofol (G1) ou propofol/cetamina (G2).

	Basal	Pós MPA	5min	15min	30min	45min	60min	Ext
FC (bat/min)								
G1	123±19A	121±29Aa	101±28B	95±27 B	91±25 B	90±22 B	92±26 B	102±19 B
G2	124±22A	142±25Ab	107±24 B	90±19 B	87±27 B	86±34 B	89±35 B	96±35 B
PAS (mmHg)								
G1	143±29	134±21	114±22	111±20	105±30	106±18	111±22	114±18
G2	152±26	123±15	113±15	118±13	115±15	115±11	123±13	128±13
PAM (mmHg)								
G1	105±28 A	104±25 A	79±19 B	76±14 B	70±22 B	70±13 B	75±17 B	78±15 B
G2	128±25 A	90±12 B	80±11 B	80±11 B	81±12 B	78±13 B	86±16 B	93±17 B
PAD (mmHg)								
G1	90±28	91±24	67±17	63±11	59±19	59±13	61±14	63±13
G2	109±25	74±15	65±10	64±11	65±11	62±12	69±15	76±15
f (mov/min)								
G1	27±8A	22±8 B	17±8 B	15±4 B	15±5 B	14±7 B	14±4 B	19±9 B
G2	27±6A	22±7 B	12±3 B	13±3 B	13±3 B	14±3 B	14±4 B	15±3 B
VM (ml/min)								
G1	310±105A	269±119 A	287±93 A	227±80 A	190±63 B	215±81 A	234±72 A	228±93 A
G2	310±84A	261±93 B	246±54 B	243±51 B	219±45 B	213±51 B	216±41 B	219±58 B
ETCO ₂ (mmHg)								
G1	22±5	23±4a	26±7	27±9	27±8	26±12	29±12	26±11
G2	30±4	29±6b	26±8	25±7	26±6	26±6	27±6	31±11
T (°C)								
G1	39±0,5 A	38,5±0,1 A	37,6±0,3 B	37,2±0,3 B	36,4±0,9 B	36±1 B	35,5±1 B	35,3±1 B
G2	38,6±0,5 A	38,6±0,4 A	37±0,7 B	36,6±0,8 B	36,1±0,8 B	35,6±0,9 B	35,1±1 B	35±1 B
pH								
G1	-	7,48±0,03A	7,43±0,1 A	7,41±0,1 A	7,40±0,1 A	7,36±0,1B	7,33±0,1B	7,34±0,1B
G2	-	7,44±0,03A	7,44±0,1 A	7,46±0,1 A	7,42±0,1 A	7,43±0,1 A	7,41±0,1 A	7,40±0,1 A
PaCO ₂ (mmHg)								
G1	-	29±2	26±5	26±7	25±11	26±9	30±10	33±10
G2	-	30±4	29±13	23±7	25±6	23±4	26±4	29±8
PaO ₂ (mmHg)								
G1	-	77±9A	348±52 B	381±62 B	378±49 B	357±43 B	374±33 B	339±26 B
G2	-	84±8A	396±43 B	372±65 B	411±35 B	400±59 B	426±52 B	435±46 B
HCO ₃ (mmHg)								
G1	-	21±2 A	17±3 B	16±3 B	15±3 B	14±4 B	15±3 B	16±4 B
G2	-	21±3 A	18±3 B	16±3 B	16±34 B	15±3 B	17±2 B	17±2 B
Propofol plasmático (µg/ml)								
G1	-	-	14±6	-	24±20	-	13±9	7±3
G2	-	-	10±5	-	9±4	-	9±5	5±2

Dentro de cada grupo, momentos seguidos de letras maiúsculas diferentes nas medianas (linha) diferem estatisticamente. Diferenças entre os grupos em cada momento estão expressas em letras minúsculas diferentes (coluna). P<0,05. Pós-MPA: 15 minutos após a administração de levomepromazina; 15, 30, 45 e 60 minutos: após a indução anestésica; Ext: momento da extubação traqueal.

no momento da extubação em G1-OSH, enquanto no G2-OSH esse efeito só foi verificado no momento da extubação. Na comparação entre grupos, valores superiores de ETCO₂ foram observados após a MPA e aos 45 minutos no G2-OSH, em relação ao G1-OSH e após a MPA no G2 em relação ao G1 (Tabelas 1 e 2).

O pH, a PaCO₂ e o bicarbonato não diferiram entre os grupos. Contudo, aumento significativo na PaO₂ foi observado no G1 e G2, imediatamente, após a indução anestésica, perdurando até a extubação (Tabela 1).

Houve redução da temperatura retal dos 5 minutos após a indução anestésica até o momento da

extubação em todos os grupos (Tabelas 1 e 2).

Foi observada depressão significativa dos reflexos nociceptivos dos 5 minutos após a indução anestésica até o momento da extubação. Diferença entre os grupos ocorreu aos 5 minutos após a indução anestésica, com valores superiores no G1 para o reflexo genital em relação ao G2 e no momento da extubação, quando ocorreu o inverso em relação ao reflexo interdigital (Tabela 3).

Não houve diferença na dose de propofol (mg kg⁻¹) necessária para a indução anestésica entre os grupos (5,5±0,6, 5,6±0,6, 4±0,2, 3,9±1 para G1, G2, G1-OSH e G2-OSH, respectivamente). As taxas de infusão de propofol utilizadas em G2 (26,7±13 mg

Tabela 2. Valores médios e desvio padrão dos valores de frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica, média e diastólica (PAS, PAM, PAD), frequência respiratória (f), volume minuto (VM), concentração final expirada de CO₂ (ETCO₂), temperatura retal (T) e concentração plasmática de propofol em cadelas submetidas a OSH sob anestesia geral com infusão contínua com propofol (G1-OSH) ou propofol/cetamina (G2-OSH).

	Basal	Pós MPA	5min	15min	30min	45min	60min	Ext
FC (bat/min)								
G1OSH	104±13	111±18	102±19	114±31	98±16	113±30	105±18	117±37
G2OSH	96±24	106±38	103±26	109±28	109±26	102±30	107±41	115±43
PAS (mmHg)								
G1OSH	137±8A	125±8 Aa	106±20B	94±21B	85±21B	101±20B	93±21B	116±25B
G2OSH	126±12A	115±13 Ab	96±13 B	102±18B	97±18B	94±20B	109±21A	122±25A
PAM (mmHg)								
G1OSH	101±16A	86±10A	67±18B	56±24 B	51±19B	70±23B	64±24B	84±13AB
G2OSH	94±16A	83±13A	66±18B	73±19AB	64±19B	59±19B	74±21AB	89±20AB
PAD (mmHg)								
G1OSH	81±22A	64±15A	48±16B	40±17B	32±15B	47±20B	41±25B	65±19 A
G2OSH	74±16A	64±15A	53±23A	57±22A	42±22B	35±14B	48±21AB	63±25A
f (mov/min)								
G1OSH	23±4 A	17±4 B	15±4 B	14±3 B	14±3 B	13±4 B	15±4 B	27±23 A
G2OSH	27±7 A	18±5 B	15±3 B	15±3 B	14±3 B	14±3 B	14±3 B	20±15 A B
VM (ml/min)								
G1OSH	246±22A	188±49B	162±51B	151±36B	153±39B	146±43B	132±19B	130±70B
G2OSH	275±59A	202±43B	167±41B	175±36B	167±36B	166±29B	107±32B	104±49B
ETCO ₂ (mmHg)								
G1OSH	40±3A	38±4Aa	36±5A	37±3A	37±4A	45±16 Ba	37±5A	45±18B
G2OSH	38±5A	33±3Ab	33±7A	33±9A	34±5A	34±3Ab	35±4A	46±13B
T (°C)								
G1OSH	39±0,5 A	38,5±0,6 A	37,9±0,5	37,1±0,5	36,6±0,6	36,3±0,6	36,1±0,8	36±0,8
G2OSH	39±1,6 A	38,5±0,6 A	37,9±0,8	37,1±0,9	36,6±0,7	36,3±0,7	36,1±0,6	36±0,6
Propofol plasmático (µg/ml)								
G1OSH	-	-	49±22	-	31±23	-	22±8	18±7
G2OSH	-	-	34±11	-	21±7	-	11±4	10±8

Dentro de cada grupo, momentos seguidos de letras maiúsculas diferentes nas medianas (linha) diferem estatisticamente. Diferenças entre os grupos em cada momento estão expressas em letras minúsculas diferentes (coluna). P<0,05. Pós-MPA: 15 minutos após a administração de levomepromazina; 15, 30, 45 e 60 minutos: após a indução anestésica; Ext: momento da extubação traqueal.

Tabela 3. Valores médios e desvio padrão dos reflexos anal, genital, palpebral e interdigital de cães sob anestesia geral com infusão contínua de propofol (G1) ou propofol/cetamina (G2).

	MPA	Pós Ind	Reflexo Anal						Ext
			5'	15'	30'	45'	60'		
G1	2±0A	2±0A	0,6±0,5B	0,4±0,5 B	0,3±0,5 B	0,3±0,5 B	0,6±0,5 B	1±0 B	
G2	2±0 A	2±0 A	0,1±0,4 B	0,3±0,5 B	0±0 B	0,3±0,5 B	0,4±0,5 B	1,1±0,4 B	
Reflexo Genital									
G1	2±0A	2±0A	0,6±0,5 Ba	0,4±0,5 B	0,3±0,5 B	0,3±0,5 B	0,6±0,5 B	1,1±0,6 B	
G2	2±0A	2±0A	0,1±0,4 Bb	0,3±0,5 B	0±0 B	0,4±0,5 B	0,4±0,5 B	1,1±0,4 B	
Reflexo Palpebral									
G1	2±0A	2±0A	0,1±0,4 B	0±0 B	0,1±0,4 B	0,3±0,5 B	0,6±0,5 B	1±0 B	
G2	2±0A	2±0A	0,1±0,4 B	0,3±0,5 B	0±0 B	0,3±0,5 B	0,4±0,5 B	1,1±0,4 B	
Reflexo Interdigital									
G1	2±0A	2±0A	0,1±0,4 B	0±0 B	0±0 B	0±0 B	0,3±0,5 B	0,5±0,5 Ba	
G2	2±0A	2±0A	0,1±0,4 B	0,3±0,5 B	0±0 B	0,3±0,5 B	0,4±0,5 B	1,1±0,4 Bb	

Dentro de cada grupo, momentos seguidos de letras maiúsculas diferentes nas medianas (linha) diferem estatisticamente. Diferenças entre os grupos em cada momento estão expressas em letras minúsculas diferentes (coluna). P<0,05.

Pós Ind: imediatamente após a indução anestésica; 5, 15, 30, 45 e 60 minutos: após a indução anestésica; Ext: momento da extubação traqueal.

kg⁻¹) foram inferiores às de G1 (47,8±13 mg kg⁻¹), o mesmo ocorrendo com G2-OSH (44,5±16 mg kg⁻¹) em relação ao G1-OSH (73,8±26 mg kg⁻¹), com correspondentes níveis plasmáticos do fármaco.

A qualidade de recuperação anestésica não diferiu entre os grupos, porém, os animais submetidos à cirurgia tiveram recuperação mais prolongada em relação aos demais tratamentos (Tabela 4).

Tabela 4. Valores médios e desvio padrão do tempo de extubação (minutos), tempo de recuperação (minutos) e qualidade de recuperação (escore) de cães sob anestesia geral com infusão contínua de propofol (G1, G1-OSH) ou propofol/cetamina (G2, G2-OSH).

	Extubação	Cabeça	Esternal	Estação	Qualidade
G1	4±5	45±47a	71±73a	91±76a	1,5±0,8
G2	5±7	28±19a	32±22a	44±23a	1,5±0,5
G1-OSH	22±8	120±94b	129±105 b	187±101b	2,1±0,6
G2-OSH	30±10	144±82 b	153±80 b	210±130b	2±0,5

Diferenças entre os grupos estão expressas em letras minúsculas diferentes (coluna). $P < 0,05$.

DISCUSSÃO

Estudos prévios têm demonstrado que a infusão contínua de propofol (Goodchild & Serraro 1989, Ambros et al. 2005, Mannarino et al. 2012), bem como de propofol associado à cetamina (Seliskar et al. 2007, Intelisano et al. 2008) promove mínimas alterações sobre o ritmo e frequência cardíaca em cães, corroborando os resultados observados no presente estudo. Discreta redução na FC foi observada nos animais anestesiados com propofol (G1) ou propofol/cetamina (G2), no entanto os valores mantiveram-se dentro dos limites fisiológicos para a espécie, não apresentando relevância clínica. A redução da frequência cardíaca pode ser atribuída ao efeito inibitório sobre sistema nervoso simpático, mediado pelo propofol (Selgren et al. 1994), de modo que mesmo com a associação da cetamina, não houve estimulação cardiovascular, provavelmente, em função da inibição da atividade adrenergica (Baumgartner et al. 2007). No entanto, nos grupos submetidos à OSH, valores mais elevados de FC foram observados ao longo da anestesia, sugerindo que o estímulo nociceptivo cirúrgico tenha promovido ativação simpática, traduzida pela liberação de catecolaminas, atenuando o efeito depressor simpático induzido pelo propofol.

A anestesia com propofol está associada à hipotensão arterial por diminuição da resistência vascular periférica (Goodchild & Serraro 1989, Lerche et al. 2000), além da inibição da atividade simpática (Selgren et al. 1994, Baumgartner et al. 2007, Maruyama et al. 2010). Por outro lado, a cetamina determina elevação da resistência vascular periférica, decorrente do incremento do tônus simpático, culminando com o aumento pressão arterial (Smith et al. 1979). No entanto, no atual estudo, hipotensão foi observada em todos os tratamentos, de modo que mesmo com a adição da cetamina, o efeito hipotensor do propofol não foi inibido. É interessante notar que mesmo na presença de estímulo cirúrgico, hi-

potensão pronunciada foi observada, inclusive com valores de pressão arterial inferiores quando comparados aos grupos não submetidos à cirurgia, confirmando o efeito hipotensor dose-dependente induzido pelo propofol (Akine et al. 2001), visto que para realização da OSH taxas de infusão superiores desse anestésico foram necessárias, inibindo um provável efeito simpático produzido pela cirurgia.

Em todos os grupos, observou-se redução na frequência respiratória após a administração de levomepromazina, corroborando os resultados relatados por Gonçalves et al. (2009). No entanto, os valores observados não foram clinicamente importantes, visto estarem compreendidos dentro dos limites fisiológicos para a espécie canina. A partir da indução anestésica, todos os animais foram submetidos à ventilação mecânica devido à potente ação depressora respiratória do propofol, efeito já relatado por outros autores (Ilkiw et al. 1992, Kuusela et al. 2003, Intelisano et al. 2008). Dessa forma, as alterações observadas no perfil respiratório durante a anestesia, foram decorrentes da VPPI. O ventilador foi ciclado visando à manutenção da $ETCO_2$ entre 25-40mmHg, de modo que o aumento observado nessa variável nos animais submetidos à cirurgia, no momento da extubação traqueal, foi decorrente da redução da frequência respiratória no transcurso da VPPI, visando concentrações mais elevadas de dióxido de carbono, capazes de estimular os centros respiratórios e acelerar o desmame do ventilador. De maneira similar, os parâmetros hemogasométricos também refletem o modo de condução da VPPI, de modo que embora redução discreta tenha sido observada no pH, em função do aumento da $PaCO_2$, os valores obtidos foram mantidos dentro da normalidade para a espécie, sugerindo que a ventilação empregada foi satisfatória.

A redução de temperatura observada em todos os grupos foi resultante da ação da levomepromazina, que inibe centros termorreguladores, além de causar vasodilatação e miorelaxamento, que se traduz em menor atividade motora e menor produção de calor (Massone 2008). Paralelamente, o propofol determina inibição central da atividade de termorregulação, favorecendo a queda da temperatura corpórea (Smith et al. 1994).

As condições de analgesia foram semelhantes nos tratamentos G1 e G2, sugerindo que a adição de cetamina parece apenas ter reduzido o requerimento de propofol, confirmando o efeito sinérgico da associação destes fármacos, conforme já descrito em

cães (Seliskar et al. 2007) e em crianças (Phillips et al. 2010, Singh et al. 2010).

Com relação ao período pós-anestésico, o achado mais importante foi o tempo prolongado para a recuperação da anestesia, que pode ser explicado em função das altas taxas de propofol empregadas, visando a manutenção da concentração plasmática em torno de $7\mu\text{g mL}^{-1}$ (Zoran et al. 1993). A meia-vida de eliminação do propofol é longa, apesar da recuperação anestésica, normalmente ser rápida, devido, principalmente, à sua redistribuição e seu elevado clearance metabólico (Smith et al. 1994). Com taxas de infusão menores, a rápida redistribuição do fármaco para compartimentos periféricos traduz-se em um pronto despertar. No entanto, com taxas elevadas de infusão, a remoção do propofol dos compartimentos torna-se mais lenta (Shafer & Stanski 1992, Nolan & Reid 1993), determinando maior tempo de recuperação pós-anestésica. Dessa forma, observou-se comportamento dose-dependente no tempo de recuperação, visto que os animais submetidos à cirurgia (G1-OSH e G2-OSH), que necessitaram de altas taxas de infusão para obtenção de plano anestésico satisfatório, a recuperação foi extremamente lenta, corroborando os achados de Raisis et al. (2007), que relataram tempo médio recuperação anestésica de 4,8 horas em cães submetidos à craniotomia, mantidos sob infusão contínua de propofol associado ao alfentanil. Paralelamente, a farmacocinética do propofol apresenta comportamento não linear. A taxa de extração hepática do propofol é alta, porém o clearance hepático depende do fluxo sanguíneo, de modo que a redução da circulação no fígado, por depressão cardiovascular, prolonga o tempo de recuperação anestésica (Coetzee et al. 1995). Desta forma, sugere-se que no presente estudo, a recuperação prolongada seja decorrente tanto das altas taxas de infusão empregadas, como da depressão cardiovascular.

CONCLUSÃO

Conclui-se que a infusão concomitante de cetamina diminui a dose de propofol necessária para manutenção anestésica, porém não minimiza o efeito depressor cardiovascular induzido pelo propofol. Paralelamente, para obtenção de anestesia cirúrgica satisfatória, altas taxas de infusão de propofol são requeridas, de modo que apesar das propriedades farmacocinéticas favoráveis desse anestésico, o tempo de recuperação torna-se prolongado.

Agradecimentos. À Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelo apoio financeiro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Akine A., Suzuka H., Hayashida Y. & Kato Y. Effects of ketamine and propofol on autonomic cardiovascular function in chronically instrumented rats. *Auton. Neurosci.*, 87:201-208, 2001.
- Ambros B., Duke-Novakovski T. & Pasloske K.S. Comparison of the anesthetic efficacy and cardiopulmonary effects of continuous rate infusions of alfaxalone-2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin and propofol in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 69:1391-1398, 2008.
- Andreoni V. & Lynne Hughes J.M. Propofol and fentanyl infusions in dogs of various breeds undergoing surgery. *Vet. Anaesth. Analg.*, 36:523-531, 2009.
- Baumgartner C., Bollerhey M., Henke J., Wagner S., Ungerer M. & Erhardt W. Effects of propofol on ultrasonic indicators of haemodynamic function in rabbits. *Vet. Anaesth. Analg.*, 35:100-112, 2007.
- Coetzee J.F., Glen J.B., Wium C.A. & Boshoff L. Pharmacokinetic model selection for target controlled infusions of propofol - assessment of three parameter sets. *Anesthesiology*, 82:1328-1345, 1995.
- Cruz F.S., Carregaro A.B., Raiser A.G., Zimmerman M., Lukarsewski R. & Steffen R.P. Total intravenous anesthesia with propofol and S(+)-ketamine in rabbits. *Vet. Anaesth. Analg.*, 37:116-122, 2010.
- Glass P. Target-controlled infusions: an introductory review. *Eur. J. Anaesth.*, 12:82-91, 1995.
- Goodchild C.S. & Serraro J.M. Cardiovascular effects of propofol in the anesthetized dog. *Br. J. Anaesth.*, 63:87-92, 1989.
- Gonçalves R.C., Massone F. & Matsubara L.M. Estudo comparativo entre a acepromazina, clorpromazina e levomepromazina em diferentes doses, através do exame bispectral, termo e pressão arterial, em cães. *Semina: Cienc. Agri.*, 30:921-930, 2009.
- Hall L.W. & Chambers J.P. A clinical trial of propofol infusion anesthesia in dogs. *J. Small Anim. Pract.*, 28:623-637, 1987.
- Ilkiw J.E., Pascoe P.J., Haskins S.C., Patz J.D. Cardiopulmonary and respiratory effects of propofol administration to hypovolemic dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 53:2323-2327, 1992.
- Intelisano T.R., Kitahara F.R., Otsuki D.A., Fantoni D.T., Auler Jr J.O.C. & Cortopassi S.R.G. Total intravenous anaesthesia with propofol-racemic ketamine and propofol-S-ketamine: A comparative study and haemodynamic evaluation in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Pesq. Vet. Bras.*, 28:216-222, 2008.
- Kuusela E., Vainio O., Short C.E., Leppäluoto J., Huttunen P., Ström S., Huju V., Valtonen A. & Raekallio M. A comparison of propofol infusion and propofol/isoflurane anesthesia in dexmedetomidine premedicated dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 26:199-204, 2003.
- Lerche P., Nolan A.M. & Reid J. Comparative study of propofol or propofol and ketamine for the induction of anesthesia in dogs. *Vet. Rec.*, 146:571-574, 2000.

- Mannarino R., Luna S.P., Monteiro E.R., Beier S.L. & Castro V.B. Minimum infusion rate and hemodynamic effects of propofol, propofol-lidocaine and propofol-lidocaine-ketamine in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.*, 39:160-173, 2012.
- Maruyama K., Nishikawa Y., Nakagawa H., Ariyama J., Kitamura A. & Hayashida M. Can intravenous atropine prevent bradycardia and hypotension during induction of total intravenous anesthesia with propofol and remifentanyl? *J. Anesth.*, 24:293-296, 2010.
- Massone F. *Anestesiologia veterinária: farmacologia e técnicas*. 5ª ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2008. 571p.
- Miller D.R. Intravenous infusion anaesthesia and delivery devices. *Can. J. Anaesth.*, 41:639-652, 1994.
- Nolan A.M. & Reid J. Pharmacokinetics of propofol administered by infusion in dogs undergoing surgery. *Br. J. Anaesth.*, 70:546-551, 1993.
- Phillips W., Anderson A., Rosengreen M., Johnson J. & Halpin J. Propofol versus propofol/ketamine for brief painful procedures in the emergency department: clinical and bispectral index scale comparison. *J. Pain Palliat. Care Pharmacother.*, 24:349-355, 2010.
- Seliskar A., Nemeč A., Roskar T. & Butinar J. Total intravenous anaesthesia with propofol or propofol/ketamine in spontaneously breathing dogs premedicated with medetomidine. *Vet. Rec.*, 160:85-91, 2007.
- Sellgren J., Ejnell H., Elam M., Pontén J. & Wallin B.G. Sympathetic muscle nerve activity, peripheral blood flows, and baroreceptor reflexes in humans during propofol anesthesia and surgery. *Anesthesiology*, 80:534-544, 1994.
- Shafer S.L. & Stanski D.R. Improving the clinical utility of anesthetic drug pharmacokinetics. *Anesthesiology*, 76:327-330, 1992.
- Singh R., Batra Y.K., Bharti N. & Panda N.B. Comparison of propofol versus propofol-ketamine combination for sedation during spinal anesthesia in children: randomized clinical trial of efficacy and safety. *Paediatr. Anaesth.*, 20:439-444, 2010.
- Smith G., Thorburn J., Vance J.P. & Brown D.M. The effects of ketamine on the canine coronary circulation. *Anaesthesia*, 34:555-561, 1979.
- Smith I., White P.F., Nathanson M. & Gouldson R. Propofol - An update on its clinical use. *Anesthesiology*, 81:1005-1043, 1994.
- Zoran D.L., Riedesel D.H. & Dyer D.C. Pharmacokinetics of propofol in mixed-breed dogs and Greyhounds. *Am. J. Vet. Res.*, 54:755-760, 1993.