

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO NORTE FLUMINENSE DARCY RIBEIRO

Anderson Nunes Teixeira

Avaliação hemodinâmica, ventilatória, eletrocardiográfica e tempo de conservação da associação entre o tiopental sódico e propofol 1:1 para anestesia geral em cães.

Campos dos Goytacazes

2010

Anderson Nunes Teixeira

Avaliação hemodinâmica, ventilatória, eletrocardiográfica e tempo de conservação da associação entre o tiopental sódico e propofol 1:1 para anestesia geral em cães.

Dissertação de mestrado apresentada ao Centro de Ciências e Tecnologias Agropecuárias da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciência Animal, na área de concentração de Farmacologia Veterinária.

Orientador: Prof^a Dr^a. Marinete Carrera

Campos dos Goytacazes

2010

Anderson Nunes Teixeira

Avaliação hemodinâmica, ventilatória, eletrocardiográfica e tempo de conservação da associação entre o tiopental sódico e propofol 1:1 para anestesia geral em cães.

Dissertação de mestrado apresentada ao Centro de Ciências e Tecnologias Agropecuárias da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciência Animal, na área de concentração de Farmacologia Veterinária.

Aprovado em _____ de fevereiro de 2010.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr^a. Fernanda Antunes (Professora de Anestesiologia Veterinária) - UENF

Prof. Dr^a. Juliana Montani Raimundo (Professora de Farmacologia) - UFRJ

Prof. Dr^a. Marta Fernanda de Albuquerque da Silva (Professora de Técnicas Cirúrgicas)-
UFRRJ

Prof. Dr^a. Marinete Pinheiro Carrera (Professora de Farmacologia Veterinária) – UENF
(Orientadora)

AGRADECIMENTOS

À Universidade Estadual do Norte Fluminense, por toda oportunidade a mim conferida desde a época de graduação, promovendo meu amadurecimento e crescimento profissional.

À minha professora e orientadora Marinete Pinheiro Carrera, por todo incentivo, apoio e paciência, principalmente nos momentos difíceis, executando muito mais que uma função de uma orientadora.

À minha co-orientadora Fernanda Antunes, pela sua amizade leal, pela sua capacidade intelectual em me guiar no processo de execução deste projeto.

À minha esposa, Alaíde Saab da Silva Teixeira, por toda paciência, ombro amigo e carinho, para que eu conseguisse ter estrutura emocional durante as horas de trabalho deste projeto.

Aos amigos da do Hospital Veterinário da UENF, que sempre deram seu apoio.

A toda banca examinadora, pro ter aceitado o convite e desta forma com sua participação prestigiar o trabalho.

RESUMO

TEIXEIRA, Anderson Nunes, M.Sc., Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, Dezembro, 2009. **Avaliação hemodinâmica, ventilatória, eletrocardiográfica, tempo de conservação e recuperação pós-anestésica da associação entre o tiopental sódico e propofol na anestesia geral em cães.**

Orientadora: Marinete Pinheiro Carrera. Co-Orientadora: Fernanda Antunes.

O presente trabalho avaliou o efeito da associação entre o tiopental sódico e o propofol 1:1 na pressão arterial (sistólica, diastólica e média), na frequência cardiorespiratória, na oximetria, na pressão final ao dióxido de carbono (EtCO₂) e no traçado eletrocardiográfico durante a indução e a manutenção da anestesia em cães. Foram utilizados 24 animais, de ambos os sexos, entre 1 a 10 anos de idade e pesando entre 10 a 20 kg. Os animais foram divididos nos seguintes grupos: Tiopental (n=6), os animais receberam tiopental 12,5 mg.kg⁻¹ por via intravenosa, com a velocidade de administração do volume total em 60 segundos; Propofol (n=6), os animais receberam propofol 5,0 mg.kg⁻¹, por via intravenosa, com a velocidade de administração do volume total em 60 segundos; Tiopental + Propofol 1:1 (n=6), os animais receberam tiopental 12,5 mg.kg⁻¹ + propofol 5,0 mg.kg⁻¹ acondicionados na mesma seringa, por via intravenosa, e esta solução foi administrada até que ocorresse o relaxamento da mandíbula e a perda do reflexo laringotraqueal; M.P.A. (n=6), os animais receberam meperidina 2,5%, na dosagem de 3 mg.kg⁻¹ e acepromazina 1%, na dosagem de 1 mg.kg⁻¹, por via intramuscular. Avaliou-se a pressão invasiva e EtCO₂ nos grupos tiopental, propofol e tiopental+propofol e a pressão não invasiva no grupo meperidina. A frequência cardiorespiratória e a oximetria foram realizadas em todos os grupos experimentais. Os animais foram avaliados nos seguintes momentos: 10 minutos antes da medicação pré-anestésica, 20 minutos após o uso da medicação pré-anestésica, após a artéria femoral ser canulada, após indução anestésica e intubação orotraqueal, e a cada 10 minutos até o término da cirurgia em 40 minutos. O grupo em que foi injetada apenas a medicação pré-anestésica, foi avaliado de 10 em 10 minutos até o término do tempo total de cirurgia dos outros grupos. Os resultados mostraram que

houve manutenção da pressão arterial, EtCO₂, Oximetria e da frequência cardiorespiratória no grupo Tiopental+Propofol. No grupo Tiopental, houve depressão respiratória e no grupo Propofol, houve decréscimo da pressão arterial invasiva. Não houve alterações no traçado eletrocardiográfico para todos os grupos experimentais. Através da análise microbiológica da associação, foi visto que esta pode ser conservada sob refrigeração por 7 dias sem que haja contaminação bacteriana. A recuperação pós-anestésica dos animais foi mais rápida nos cães que foram anestesiados com a associação entre o tiopental sódico e propofol, em seguida recuperam-se mais rápidos os cães anestesiados com o propofol e por último o grupo anestesiado com o tiopental. A associação na mesma seringa entre o Tiopental Sódico e o Propofol manteve estáveis as variáveis fisiológicas estudadas.

Palavras-chaves: Cão; Anestésico Geral; Tiopental; Propofol.

ABSTRACT

TEIXEIRA, Anderson Nunes, M.Sc., Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, December, 2009. **Hemodynamic, ventilatory, electrocardiographic evaluation, time of conservation and after-anesthetical recovery of the association between the sodium thiopental and propofol in the general anesthesia in dogs.** Adviser: Marinete Carrera Pine. Co-adviser: Fernanda Antunes.

The present work evaluated the effect of the association between the sodium thiopental and propofol 1:1 in the arterial pressure (systolic, diastolic and mean), in the cardiorespiratory frequency, the oximeter, end tidal CO₂ pressure (EtCO₂) and the electrocardiographic tracing during the induction and the maintenance of the anesthesia in dogs. 24 animals had been used, of both sex, enter 1 the 10 years of the 20 age and weighing it enters 10 kg. The animals had been divided in the following groups: Tiopental (n=6), the animals had received tiopental 12,5 mg.kg⁻¹ for saw intravenosa, with the speed of administration of the total volume in 60 seconds; Propofol (n=6), the 5,0 animals had received propofol mg.kg⁻¹, for saw intravenosa, with the speed of administration of the total volume in 60 seconds; Tiopental + Propofol 1:1 (n=6), the animals had received tiopental 12,5 mg.kg⁻¹ + propofol 5,0 mg.kg⁻¹ conditioned in the same syringe, for it saw intravenosa, and this solution was managed until it occurred the relaxation of the jaw and the loss of the laringotraqueal consequence; M.P.A. (n=6), the animals had received meperidina 2.5%, in the dosage of 3 mg.kg⁻¹ and acepromazine 1%, in the dosage 0.1 mg.kg⁻¹, for saw to intramuscular. It was evaluated invasive pressure and EtCO₂ in the groups tiopental, propofol and tiopental+propofol and the not invasive pressure in the meperidina group. The cardiorespiratory frequency and the oximeter had been carried through in all the experimental groups. The animals had been evaluated at the following moments: 10 minutes before the preanesthetic medication, 20 minutes after the use of the preanesthetic medication, after the femoral artery catheterization, after anesthetical induction and orotracheal intubation, and to each 10 minutes until the ending of the surgery in 40 minutes. The group where the

preanesthetic medication was only injected, was evaluated of 10 in 10 minutes until the ending of the total time of surgery of the other groups. The results had shown that it had maintenance of the arterial pressure, EtCO₂, Oximeter and of the cardiorespiratória frequency in the Tiopental+Propofol group. In the Thiopental group, it had respiratory depression and in the Propofol group, it had decrease of the invasive arterial pressure. It did not have alterations in the electrocardiographic tracing for all the experimental groups. Through the microbiological analysis of the association, it was since this can be conserved under refrigeration per 7 days without it has bacterial contamination. The after-anesthetical recovery of the animals was faster in the dogs that had been anesthetized with the association between the sodium thiopental and propofol, after that recovers faster the dogs anesthetized with propofol and finally the group anesthetized with the tiopental. The association in the same syringe between the sodium thiopental and the Propofol kept steady the studied physiological variable.

Key-words: Dog; General anaesthetic; Tiopental; Propofol.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Canulação da artéria femoral.....	22
Figura 2. Eletrocardiograma na Derivação DII, 25 mm/s	26
Figura 3. Avaliação das pressões média, sistólica e diastólica de cães anestesiados com tiopental (grupo 1), propofol (grupo 2), associação na mesma seringa entre o Tiopental Sódico e o Propofol (grupo 3) e M.P.A. (grupo 4).....	29
Figura 4. Avaliação da frequência cardíaca de cães anestesiados com tiopental (grupo 1), propofol (grupo 2), associação na mesma seringa entre o Tiopental Sódico e o Propofol (grupo 3) e M.P.A. (grupo 4)	30
Figura 5. Avaliação da frequência respiratória de cães anestesiados com tiopental (grupo 1), propofol (grupo 2), associação na mesma seringa entre o Tiopental Sódico e o Propofol (grupo 3) e M.P.A. (grupo 4).....	31
Figura 7. Avaliação da concentração de dióxido de carbono ao final da expiração (EtCO ₂) de cães anestesiados com tiopental (grupo 1), propofol (grupo 2), associação na mesma seringa entre o Tiopental Sódico e o Propofol (grupo 3) e M.P.A. (grupo 4).....	32

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REVISÃO DE LITERATURA	14
2.1	ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS	14
2.2	BARBITÚRICOS	15
2.2.1	FARMACOCINÉTICA	16
2.2.2	FARMACODINÂMICA	18
2.3	ALQUIL-FENÓIS (PROPOFOL)	20
2.3.1	FARMACOCINÉTICA	21
2.3.2	FARMACODINÂMICA	22
2.3.3	A ASSOCIAÇÃO ENTRE O TIOPENTAL SÓDICO E O PROPOFOL	24
3	OBJETIVOS	26
4	MATERIAIS E MÉTODOS	28
4.1	ANIMAIS	28
4.2	TÉCNICA	29
4.3	PARÂMETROS AVALIADOS	32
4.3.1	AVALIAÇÃO DO REGISTRO ELETROCARDIOGRÁFICO	32
4.3.2	AVALIAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL E DA FREQUÊNCIA CARDÍACA	32
4.3.2	AVALIAÇÃO DA FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA, OXIMETRIA SANGUÍNEA E CONCENTRAÇÃO DE DIÓXIDO DE CARBONO AO FINAL DA EXPIRAÇÃO (EtCO ₂)	32
4.3.4	AVALIAÇÃO MICROBIOLÓGICA DA ASSOCIAÇÃO TIOPENTAL/PROPOFOL	33

4.3.5 AVALIAÇÃO DO TEMPO DE RECUPERAÇÃO PÓS-ANESTÉSICA DOS ANIMAIS	33
5 RESULTADOS	34
5.1 AVALIAÇÃO DO REGISTRO ELETROCARDIOGRÁFICO	34
5.2 AVALIAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL	35
5.3 AVALIAÇÃO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA	38
5.4 AVALIAÇÃO DA FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA	39
5.5 AVALIAÇÃO DA OXIMETRIA SANGUÍNEA	40
5.6 AVALIAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE DIÓXIDO DE CARBONO AO FINAL DA EXPIRAÇÃO (EtCO ₂)	41
5.7 AVALIAÇÃO MICROBIOLÓGICA DA ASSOCIAÇÃO TIOPENTAL/PROPOFOL	42
5.8 AVALIAÇÃO DO TEMPO DE RECUPERAÇÃO PÓS-ANESTÉSICA DOS ANIMAIS	42
6 DISCUSSÃO	43
7 CONCLUSÃO	50
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52
9 APÊNDICE	61

1- INTRODUÇÃO

Atualmente há um grande avanço no estudo da anestesiologia veterinária. Há sempre o intuito de buscar novas técnicas e associações entre fármacos que minimizem os efeitos colaterais, ou até mesmo potencialize seus efeitos.

Foram desenvolvidas pesquisas a fim de se obter protocolos de anestesia geral que produza o sono artificial, analgesia e mínima alteração da homeostasia dos animais. Através da anestesiologia humana, sendo introduzida na anestesiologia veterinária, surge o conceito de anestesia balanceada, na qual se associa diversos fármacos, com intuito de minimizar ou antagonizar efeitos colaterais e ao mesmo tempo maximizar os efeitos benéficos de cada fármaco.

O propofol e o tiopental são dois fármacos muito utilizados na rotina cirúrgica. Possuem locais de ação similares, atuando no GABA_A receptor, no sistema nervo central (S.N.C.). RONALD et. al. (1999), analisou os efeitos hipnóticos da associação entre o Tiopental e o Propofol na mesma seringa, e conclui que os efeitos da associação se somam, e podem resultar em mecanismos de ação diferentes gerando novos efeitos.

Para muitas clínicas veterinárias, o uso do propofol tornou-se um desperdício financeiro, pois esse agente depois de aberto, deve ser descartado mesmo que não se utilize o conteúdo total, dada a facilidade muito grande da contaminação. Um protocolo anestésico intravenoso ideal, deve promover indução e recuperação anestésica rápida,

com mínimos efeitos colaterais e com custo financeiro do protocolo anestésico acessível as diversas camadas sociais (VORA et. al., 2005)

Na década de 90 foi elaborada a associação do tiopental com o propofol na mesma seringa, com intuito de minimizar efeitos colaterais e proporcionar um maior tempo de conservação do propofol depois de aberto, porém este protocolo carece de pesquisas que possam fundamentar este emprego em animais (YEO et. al., 2001).

Em humanos foi demonstrado que essa associação possui atividades sinérgicas, proporcionando ótimo plano anestésico cirúrgico, com grande relaxamento muscular. Essa associação também apresenta efeitos colaterais mínimos, gerando baixo risco de vida para ao paciente. Ao mesmo tempo, a recuperação anestésica é rápida, similar ao uso do propofol isoladamente. Além disso, essa associação possui propriedades bactericidas, impedindo o crescimento de vários microrganismos (LAZAR et al., 1998; NAGUIB, SARI-KOUZEL, 1991).

Desta forma este estudo visa avaliar alguns parâmetros fisiológicos, eletrocardiografia dos pacientes em uso desta técnica e de uma avaliação microbiológica da associação para determinar o tempo máximo de conservação, para que desta forma haja alguns dados, que possibilitem o emprego da técnica em animais de uma maneira mais segura.

Sugerem-se como hipótese que a associação do tiopental sódico com o propofol na mesma seringa, minimizará efeitos colaterais de ambos os fármacos, mantendo as variáveis fisiológicas (pressão arterial sistólica, diastólica e média, frequência cardio-respiratória, oximetria sanguínea), mínimas alterações eletrocardiográficas e aumento no tempo de conservação da associação.

2- REVISÃO DE LITERATURA

2.1 - Anestésicos Intravenosos

A administração de fármacos pela via intravenosa tornou-se realizável através de estudos do sistema cardiovascular por William Harvey em 1628. Oré em 1872 foi o introdutor da anestesia geral intravenosa utilizando o hidrato de cloral em seres humanos. Humbert empregou este agente pela primeira vez na medicina veterinária, administrando-o em equinos em 1875 (MUIR, HUBBELL, 1997).

O Hidrato de Cloral foi, durante várias décadas, o único agente injetável utilizado amplamente em animais, na maioria das vezes em bovinos e equinos. Este fármaco possuía diversos efeitos colaterais, com a descoberta do sulfato de magnésio, em 1905 por Meltzer e Aue, estes efeitos foram minimizados através da associação de ambos. Porém a anestesia com estes dois medicamentos caracterizava-se por recuperação anestésica longa, acompanhada de fenômenos excitatórios e depressão respiratória proeminente (MUIR, HUBBELL, 1997).

A anestesiologia sofreu um grande avanço técnico com vários agentes anestésicos sendo sintetizados a partir de 1920, como os derivados do ácido barbitúrico. Contudo, somente a partir da descoberta do pentobarbital e do tiopental em 1930 e 1933, respectivamente, os barbitúricos passaram a ser empregado amplamente em veterinária. Sweeb (1936) foi o introdutor do uso do pentobarbital em animais, administrando-o em equinos. Wright em 1938, descrevendo a utilização deste agente em equinos, relatou que a anestesia obtida caracterizava-se em por excitação e

prolongado decúbito. Em 1948, Marcenac, Bordet e Jaudin, demonstraram estudos satisfatórios com o uso do tiopental nesta espécie. Em cães, ambos os agentes eram empregados, e após algum tempo, o pentobarbital passou a ser utilizado apenas em pequenos animais enquanto o tiopental passou a ser utilizado tanto em grandes quanto pequenos animais (MUIR, HUBBELL, 1997).

2.2 - Barbitúricos

São substâncias derivadas do ácido barbitúrico, que é uma combinação do ácido malônico e da uréia. O ácido barbitúrico (2, 4, 6 trioxi-hexa-hidropirimidina) é destituído de atividades depressoras centrais, porém a modificação da sua estrutura é capaz de converter o composto inativo em agente hipnótico com uma variedade de atividades farmacológicas. As substituições podem ser realizadas em um ou mais radicais. Sendo assim, centenas de barbitúricos são teoricamente passíveis de serem obtidos, porém apenas 20 têm sido usados clinicamente e somente 10 como anestésicos gerais. A classificação dos agentes barbitúricos pode ser química, levando-se em consideração as substituições na molécula do ácido barbitúrico, ou através do período hábil destes agentes (BERNARDI et al., 1999).

A substituição do átomo de oxigênio na posição 2 por um átomo de enxofre produz os tiobarbitúricos, substâncias altamente lipossolúveis com início de ação mais rápido e tempo de ação ultracurto. Os principais representantes são o tiopental e o tiamilal. O anestésico ideal deve apresentar entre 4 a 8 átomos ligados ao C5 da molécula do ácido barbitúrico. Os agentes que apresentam menos de 4 átomos possuem propriedades hipnóticas leves e aqueles que apresentam mais de 8 átomos podem promover intensos efeitos excitatórios. O tiopental, por exemplo, possui 7 átomos ligados ao C%, possuindo adequada atividade hipnótica (BERNARDI et al., 1999).

2.2.1 - Farmacocinética

A via intravenosa em Medicina Veterinária é a mais apropriada, para promover anestesia ou tratar emergências convulsivas. Outro ponto a se levar em conta, é que a injeção perivascular, pode causar inflamação, dor e até mesmo necrose tecidual, devido à elevada alcalinidade da solução (pH de 10 a 11) (LAZAR et al., 1998).

Quando este agente é injetado pela via intravenosa, seus efeitos e tempo de duração são dependentes de fatores hemodinâmicos e físico-químicos. Os tiobarbituratos apresentam a característica de que, quanto maior a dose inicial, maior a concentração cerebral, fenômeno conhecido como tolerância aguda, além disso, quando se administra desta forma, o paciente se recupera rapidamente, fenômeno conhecido como dose maciça. Todos os barbitúricos, quando são aplicadas doses complementares, apresentam o fenômeno denominado efeito cumulativo, que é um retardamento da recuperação anestésica envolvendo todas as características indesejáveis: hipotermia, bradicardia, excitação (KHAN et al., 2008).

Os barbitúricos são sais sódicos do ácido barbitúrico que quando dissolvidos na água, ionizam. O grau de ionização é determinado pelo pH do sangue e pKa do agente. A forma não ionizada é farmacologicamente ativa e difunde-se rapidamente pelas células. A um pH de 7.4, 61% do tiopental e 83% do pentobarbital estão na forma não ionizada (ativa). Quando o pH arterial diminui, como nos casos de acidose metabólica, há um aumento na quantidade de barbitúrico não ionizado e, portanto, há mais medicamento ativo disponível para entrar na célula e promover anestesia (CORTOPASSI, FANTONI, 2002).

A lipossolubilidade é provavelmente a característica mais importante dos tiobarbituratos. São altamente solúveis nos lipídeos, sendo rapidamente captados por todos os tecidos, produzindo rápido início de ação e duração de ação ultracurta (MASSONE, 1999).

Os anestésicos intravenosos na circulação sanguínea, estão ligados a proteínas plasmáticas, principalmente albumina, porém o grau de ligação varia segundo o agente usado. Os medicamentos livres, não ligados às proteínas plasmáticas, podem se difundir através das membranas celulares, a ligação com proteína diminui a captação

pelo tecido e retarda o declínio do nível plasmático durante a fase de distribuição (PARPAGLIONI, 2002)

O grau de ligação à proteína é dependente do pH arterial e alcança um máximo de ligação a um pH de 7,6 ou maior. Quando pH diminui, há menos ligação protéica e, portanto mais barbitúrico ativo está disponível para produzir anestesia geral. Cerca de 70 a 85% do tiopental ligam-se à albumina. Acidose, uremia e hipoalbuminemia aumentam a disponibilidade do agente no cérebro, ocasionando maior depressão e prolongamento da ação. Assim somente moléculas do agente na fração livre, são capazes de distribuí-se através das membranas. Certas sulfamidas e antiinflamatórios não esteróides podem reduzir a dose de tiopental necessária para a indução da anestesia. Acredita-se que isto ocorra devido à competição por sítios de ligação a proteínas plasmáticas, resultando em elevação da fração de tiopental livre (CORTOPASSI, FANTONI, 2002).

A indução e a recuperação da anestesia produzida pelos tiobarbituratos são dependentes da redistribuição destes agentes nos tecidos. Por muitos anos, pensou-se que o período de ação ultracurta do tiopental se devesse ao seu metabolismo. Em 1950, por meio de método analítico específico para quantificação do tiopental plasmático, constatou-se que seu metabolismo em seres humanos era de 10 a 15% por hora. Sua lipossolubilidade faz com que seja prontamente captado por muitos tecidos. Além disso, a captação tecidual é influenciada pelo fluxo sanguíneo do tecido em questão (SCHALEN et al., 1992).

Após a administração do tiobarbiturato pela via intravenosa, a concentração é máxima no cérebro e em órgãos ricos em vasos, em 30 a 45 segundos devido ao elevado débito cardíaco. Há lenta captação do tiobarbiturato pelo compartimento magro, o máximo ocorre em 10 a 15 minutos após a administração e corresponde à recuperação dos tiobarbituratos (KHAN et al., 2008).

A ação ultracurta é conseqüência da sua redistribuição em tecidos não nervosos (exceto gordura) do corpo. No cão, a redistribuição no compartimento de gordura é máxima em 4 horas, com equilíbrio gordura/plasma em 6 horas. São extremamente lipossolúveis e tendem a se instalar na gordura, promovendo efeito sedativo residual, e quando liberados, são biotransformados pelo fígado e os metabólitos excretados pela urina (HAYASHI et al., 1989).

O metabolismo hepático é o maior fator na determinação do clearance plasmático e recuperação da anestesia. Os tiobarbituratos são primariamente detoxificados no fígado, entretanto, alguma biotransformação também ocorre no cérebro e nos rins. No cão, somente 5% da dose total do tiobarbiturato são biotransformados por hora (HAYASHI et al., 1989).

Os rins têm pouca importância na biotransformação dos tiobarbituratos, menos de 1% da dose administrada aparece inalterada na urina, sendo o órgão de excreção do fármaco (MASSONE, 1999).

2.2.2 - Farmacodinâmica

Os barbitúricos possuem efeitos depressores que variam desde leve sedação e sono, anestesia geral até completa depressão bulbar que ocasiona o óbito, produzindo depressão dose-dependente. Deprimem o córtex, tálamo e áreas motoras do SNC. O sistema reticular mesencefálico é especialmente sensível aos efeitos depressores destes agentes. Este sistema controla o grau de atividade do SNC, incluindo estado de alerta e sono. Os centros medulares, isto é, o centro termorregulador, vagal, os centros respiratórios e o vasomotor também são deprimidos por doses anestésicas de barbitúricos. Altera tanto a condutividade iônica de diversos íons como interagem com o complexo receptor do ácido gama-aminobutírico (GABA). Os barbitúricos incrementam a capacidade do GABA na condutância ao íon cloreto em diferentes locais do SNC, causando hiperpolarização da membrana e, conseqüentemente, redução da atividade elétrica do SNC. Periféricamente, os barbitúricos diminuem a ligação e seletividade da acetilcolina na membrana pós-sináptica, o que ocasiona excelente relaxamento muscular, potencializando os efeitos dos bloqueadores neuromusculares (BERNARDI et al., 1999).

Após 10 a 20 segundos da administração de dose padrão de tiopental, observa-se perda da consciência e relaxamento muscular adequado, o que permite fácil intubação traqueal em caninos e equinos. Normalmente em pequenos animais administra-se primeiramente 1/3 ou 1/2 da dose total, e após 15 a 20 segundos injete-se lentamente o restante da dose, levando-se em conta a perda gradativa dos reflexos

protetores. A injeção realizada inadequadamente no tecido perivascular pode necrosá-lo (MASSONE, 1999).

Os barbitúricos são importantes depressores respiratórios; diminuem tanto a frequência respiratória quanto o volumen minuto. Observa-se comumente apnéia após injeção em bolus, podendo ser revertida com manobras simples como pinçamento da orelha, tração da língua, estimulação interdigital. Deprime a resposta do centro respiratório às elevações da pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial (PaCO_2), e a hipóxia, o estímulo que deflagraria taquipnéia compensatória. A capacidade residual funcional diminui em decorrência da depressão do centro respiratório e relaxamento muscular. A depressão respiratória causada pelos barbitúricos em alguns animais pode ser severa a ponto de causar aumento da PaCO_2 e diminuição da pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO_2) (HIROTA, 1998).

No sistema cardiovascular, as ações dos barbitúricos são bastante variáveis de acordo com a espécie animal e, principalmente, com seu estado volêmico. Em cães normovolêmicos, após a administração de dose anestésica padrão de tiopental, verifica-se taquicardia e aumento da pressão arterial média (PAM) e do débito cardíaco (DC). Em seres humanos, observa-se taquicardia e decréscimo transitório da pressão arterial. Em cães, o aumento da PAM é transitório, e após alguns segundos ou minutos dependentes da velocidade de administração, verifica-se queda da frequência cardíaca, pressão arterial, retorno venoso e inotropismo negativa e temperatura corporal. O tiopental pode promover arritmias cardíacas de origem ventricular, sensibiliza o miocárdio as catecolaminas, particularmente na presença do halotano, que também é agente arritmogênico. Diminuem a pressão intracraniana, ocorre decréscimo do consumo de oxigênio cerebral por diminuição do metabolismo do tecido nervoso. Atravessam a barreira placentária causando efeitos depressores no feto, sendo estes efeitos dose-dependente (HAYASHI et al., 1989; HIROTA, 1998).

Os tiobarbituratos quando utilizados como agentes indutores de anestesia provoca taquicardia e aumento da resistência vascular periférica, podendo ocasionar aumento da pressão arterial (SCHULTETUS et al., 1985; MUIR III & HUBBELL, 2001). NAGEL et al. (1979) relataram que o aumento da frequência cardíaca induzida pelos tiobarbituratos pode ser explicado por ação sobre o sistema nervoso central e estimulação simpática.

2.3 - Alquil-fenóis (Propofol)

O propofol (2,6-diisopropilfenol) é um líquido hidrófobo à temperatura ambiente. É formulado em emulsão aquosa a 1% contendo 10% de óleo de soja, 2,25% de glicerol e 1,2% de fosfolípídeo de ovo purificado.

Surgiu em 1973, sendo resultado de pesquisas dos laboratórios da ICI Pharmaceuticals, situada da Inglaterra (MAGELLA, CHEIBUB, 1990).

Devida a sua composição é um fármaco anestésico que após sua utilização, deve ser descartado, pois é um grande meio de contaminação bacteriana (BAKER, NAGUIB, 2005).

O propofol foi utilizado pela primeira vez como agente anestésico intravenoso em 1977 por Kay e Rolly e atualmente o seu uso é aprovado em no homem, em cães e em gatos (DUKE, 1995).

Como características desejáveis, este anestésico apresenta efeito ultra-curto de duração, metabolismo rápido e baixa toxidez, podendo ser utilizado para indução ou manutenção da anestesia (MUSK et. al. 2005).

Os principais efeitos colaterais com o uso deste fármaco, correspondem ao decréscimo significativo da frequência cardíaca, depressão transitória da contratilidade do miocárdio e da pressão arterial sistólica, média e diastólica (CORRÊA, 2005, SHORT, BUFALARI, 1999).

2.3.1 - Farmaconinética

O propofol possui grau de ligação às proteínas plasmáticas em torno de 97 a 98%. Possui depuração e distribuição rápidas, facilitando seu uso na indução e manutenção da anestesia e, em consequência, a recuperação da anestesia é rápida. O perfil de concentração sanguínea do propofol, após a administração de única dose em bolus, pode ser descrito pela soma de três funções exponenciais que representam: distribuição de sangue para os tecidos, depuração metabólica limitada pelo retorno lento do propofol para o sangue a partir de um compartimento profundo, pouco perfundido (DAWIDIWICZ et al., 2000).

A concentração plasmática de propofol declina após o bolus inicial devido a redistribuição para o cérebro e outros tecidos altamente perfundidos. O *clearance* e a redistribuição do propofol são semelhantes aos do tiopental, em contrapartida, a recuperação do paciente é mais rápida, sendo resultado de um metabolismo dez vezes mais rápido (Duke, 1995).

O propofol é conjugado no fígado em glicuronídeo ou metabólitos sulfato e estes são excretados na urina (SIMONS et al., 1991; LÓPEZ et. al. 1994).

A administração oral não tem nenhum efeito devido ao rápido metabolismo e injeções intramusculares não produzem estado de anestesia, mas podem deixar o animal levemente sedado ou atáxico (GLEN; HUNTER, 1984). Devido às suas características, apresenta efeitos cumulativos mínimos, mesmo após sucessivas 33 aplicações (HALL; CLARK, 2000). Duke, em 1995, não observou qualquer anormalidade nas funções hepática, renal ou hematológica após a sua utilização.

A excreção biliar ocorre em cães com alguma reciclagem enterohepática e nova conjugação com sulfato, não causando qualquer efeito clínico. A biotransformação extra-hepática também ocorre nos pulmões, na parede intestinal e nos rins, uma vez que o *clearance* deste fármaco excede o fluxo sanguíneo hepático (DAWIDIWICZ et al., 2000, GEPTS et al., 1987).

2.3.2 - Farmacodinâmica

O propofol exerce ação pró-GABAérgica, inibindo tanto a taxa de disparos de neurônios dopaminérgicos quanto daqueles não dopaminérgicos. É um anestésico de curta duração, a indução e a recuperação pós-anestésica é mais segura do que a do tiopental. Pode ocorrer dor à injeção, quando é injetado em veia de pequeno calibre, não promove lesão tecidual se for administrado perivascular. O grau de relaxamento é moderado (MULIER et al., 1991).

O propofol diminui a atividade metabólica do cérebro e causa depressão do sistema nervoso central por aumento dos efeitos do neurotransmissor inibitório GABA em receptores GABAérgicos A (CONCAS; SANTORO; SERRA, 1991). A

vasoconstrição cerebral promovida diminui o fluxo sanguíneo cerebral, reduzindo a taxa metabólica de oxigênio e diminuindo a pressão intracraniana e de perfusão cerebral, além de não produzir hipóxia ou isquemia (LÓPEZ et al., 1994). Grasshoff e Gillessen (2002), demonstraram propriedades neuroprotetoras e antioxidantes do propofol *in vitro*.

Após a administração, pode ocorrer apnéia transitória, diminuição do volume minuto e da frequência respiratória com aumento da PaCO₂ e PaO₂. No sistema cardiovascular, o propofol é menos arritmogênico que o tiopental, provoca hipotensão sistêmica resultante da redução da resistência vascular periférica. Cerca de 20 a 40 % da pressão arterial sistólica é reduzida assim como o débito cardíaco (GROUNDS et al., 1985).

A depressão da contratilidade miocárdica pode ser dose-dependente durante a sua administração; a venodilatação pode diminuir o retorno venoso e o débito cardíaco, mas, se a pré-carga for mantida, o débito cardíaco e a pressão arterial podem ser preservados (GOODCHILD; SERRAO, 1989; ROUBY; ANDREEV; LEGER, 1991). Muitas destas mudanças ocorrem secundariamente às alterações no sistema nervoso simpático causadas pela perda da consciência. A bradicardia pode ocorrer em alguns cães e esta pode ser acentuada pelo uso de outros agentes vagomiméticos (DUKE, 1995; FLECKNELL et al., 1990). Goodchild e Serrao (1989), em estudo realizado em cães, concluíram que as alterações no sistema nervoso simpático, causadas pela indução anestésica com tiopental ou propofol em doses equipotentes, são semelhantes. Entretanto, além da diminuição do tônus simpático causada pela indução, sugeriram que o propofol poderia acarretar diminuição da pré-carga, provavelmente pela combinação da redução do tônus simpático em adição com a venodilatação causada por efeito direto do fármaco.

A depressão cardiovascular causada pelo propofol é mais intensa do que com outros anestésicos, incluindo o tiopental. Possui efeitos adversos mínimos na função hepática e renal (FAHY et al., 1985).

Wang e colaboradores (2004), estudaram o mecanismo de ação do propofol no sistema nervoso central de camundongos, e notaram que dependendo da dose do propofol empregada, há variações nas respostas gabaérgicas, sensibilizando o receptor GABA de maneiras diferentes. Concentrações menores do propofol ($\geq 1.0 \mu\text{M}$) facilitam as respostas gabaérgicas ao neurônio cardíaco vagal, prolongando o tempo de

deteriorização das correntes inibitórias pós-sinápticas gabaérgicas , aumentando desta forma a inibição aos neurônios vagais cardíacos cardioinibitórios, culminando até no aumento da frequência cardíaca. Concentrações maiores do propofol ($\geq 50.0 \mu\text{M}$), inibe a neurotransmissão gabaérgica aos neurônios vagais cardíacos, o que provocaria a diminuição da frequência cardíaca.

Ebert et al. (1992) e Ebert et al. (1994), ao utilizarem propofol no homem, encontraram diminuição da pressão arterial com discreta elevação da frequência cardíaca e comprovaram a hipótese de que o propofol pode ter ação distinta no sistema nervoso autônomo periférico e no sistema nervoso autônomo cardíaco. Para melhor avaliação do tônus simpático periférico, estes autores utilizaram uma técnica denominada neuromicrografia que tem sido amplamente utilizada na medicina para avaliação do tônus simpático, diretamente na inervação periférica, sendo altamente sensível para este tipo de mensuração. Com a utilização deste método foi possível constatar diminuição da atividade neural simpática periférica durante a anestesia com propofol, demonstrando que a hipotensão encontrada seria devido a esta redução de atividade simpática neural periférica promovida por este fármaco no homem. Para melhor entendimento do incremento da frequência cardíaca, estes mesmos autores utilizaram um teste para medir a atividade dos barorreceptores e constataram que o propofol pode atenuar marcadamente a resposta barorreflexa, sugerindo que, esta discreta elevação da frequência cardíaca nestes pacientes, devia-se à diminuição da atividade parassimpática cardíaca e não a uma resposta reflexa à queda da pressão arterial, corroborando com os dados levantados por Kanaya et al. (2003).

Em relação aos efeitos do propofol no sistema respiratório, apnéia pode ocorrer na indução e pode ser acentuada com o uso prévio de opióides, não tendo conseqüências importantes em pacientes intubados e com facilidades para ventilação (KEEGAN, GREENE, 1993; SMITH, 1993; TAYLOR et al., 1986). No decorrer de uma anestesia, o propofol pode induzir o paciente a uma depressão respiratória, com aumento nos níveis de EtCO_2 e PaCO_2 , com conseqüente redução do pH sanguíneo (INTELIZANO et al., 2008).

Dinçer et. al. em 2004, relata a incidência do aumento nos níveis da pressão final ao dióxido de carbono (EtCO_2), em humanos, durante cirurgias pediátricas, culminando em depressão respiratória, porém sendo um efeito em resposta ao volume do fármaco administrado, ou também ao tempo do procedimento cirúrgico.

Os principais efeitos colaterais encontrados associados ao uso do propofol são: septicemia pós-anestésica, por falha na manipulação asséptica do fármaco, cianose secundária a diminuição da frequência respiratória, bradicardia e hipotensão, associados principalmente com a dose administrada (MUIR, GADAWSKI, 1998).

2.3.3– A associação entre o Tiopental Sódico e o Propofol

A associação entre o Tiopental Sódico e o Propofol surgiu na década de 90, com o intuito principal de minimizar a dor da injeção no momento da aplicação do Propofol em humanos. Anteriormente havia-se tentado a associação com a lidocaína a 1%, porém alguns pacientes ainda queixavam-se de dor, ou o próprio anestésico local provocava outros efeitos colaterais no momento da aplicação (NAGUIB, SARI-KOUZEL, 1991).

Após a descoberta desta associação, outros estudos na anestesiologia humana foram realizados, com bons resultados. Foi visto que o uso combinado dos fármacos era superior que o uso isolado destes. Efeitos como, indução e recuperação anestésicas rápidas, ausência de dor durante a aplicação, mínimos efeitos colaterais, manutenção da homeostasia do paciente, foram chamando a atenção de pesquisadores. (LAZAR et. al. 1998, VORA et. al. 2005).

Lazar et. al. Em 1998, fez cultura microbiológica da associação, e esta se manteve estável na temperatura de 4°C por 13 dias, sem crescimento de microrganismos, possibilitando desta forma, uma economia na época, contra o desperdício do propofol, visto que é um fármaco que depois de aberto, deve ser descartado após o seu uso.

O que mais chamou a atenção de Ronald et. al. em 1999, foi que a associação promovia alguns efeitos inesperados, em comparação ao uso isolado do Tiopental Sódico e o Propofol, gerando a conclusão que a associação de dois fármacos na mesma seringa, pode promover mecanismos de ação diferentes, dos fármacos isolados.

O emprego desta técnica na anestesiologia veterinária, ainda requer muitos estudos, a fim de comprovar eficácia e segurança para os pacientes cirúrgicos.

3-OBJETIVOS

Os objetivos gerais deste trabalho, foram de avaliar possíveis alterações na pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória, oximetria, concentração de dióxido de carbono ao final da expiração (EtCO₂) dos animais submetidos a anestesia geral, com a associação na mesma seringa entre o Tiopental Sódico e o Propofol.

Especificamente o trabalho tem como objetivos:

- 1- Avaliar os efeitos da frequência e ritmos cardíacos na associação do tiopental com o propofol na mesma seringa, quando empregados na indução e manutenção da anestesia de cães.
- 2- Avaliar os efeitos da frequência respiratória na associação do tiopental com o propofol na mesma seringa, quando empregados na indução e manutenção da anestesia de cães.
- 3- Avaliar os efeitos da pressão arterial invasiva, oximetria sanguínea e a concentração de dióxido de carbono ao final da expiração (ETCO₂), na associação do tiopental com o propofol na mesma seringa, quando empregados na indução e manutenção da anestesia de cães.
- 4- Avaliar o traçado eletrocardiográfico na associação do tiopental com o propofol na mesma seringa, quando empregados na indução e manutenção da anestesia de cães.
- 5- Determinar através do exame microbiológico, o tempo máximo de conservação da associação do tiopental com o propofol na mesma seringa.
- 6- Determinar o tempo de recuperação pós-anestésico dos cães.

4- MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 - Animais:

Foram utilizados 24 animais, de ambos os sexos, com idade entre 1 a 10 anos de idade, pesos entre 10 a 20 kg de diferentes raças, categoria de risco ASA 1 – 2, provenientes do atendimento dos Serviços de Cirurgia do Hospital Veterinário da Universidade Estadual do Norte Fluminense. Os animais foram submetidos a análises

clínicas e laboratoriais para padronizar o estado de higidez. Foram divididos em 4 grupos de 06 animais:

Grupo 1: animais que sofreram indução e manutenção anestésica somente com o tiopental.

Grupo 2: animais que sofreram indução e manutenção anestésica somente com o propofol.

Grupo 3: animais que sofreram indução e manutenção anestésica somente com a associação do tiopental e propofol na mesma seringa.

Grupo 4: animais em foi feita apenas a medicação pré-anestésica e a anestesia epidural.

4.2 - Técnica:

Os animais foram submetidos a um jejum alimentar de 24 horas e hídrico de 2 horas como forma preventiva da ocorrência de falsa via, caso ocorra vômitos após a medicação pré-anestésica. Após a determinação do peso de todos os animais e o preenchimento de uma ficha de cadastro e de concordância do experimento pelos proprietários dos animais, todos foram pré-medicados com o mesmo fármaco, acepromazina¹ 1%, na dosagem de 0.1 mg. kg⁻¹ e meperidina² 2,5%, na dosagem de 3 mg.kg⁻¹, por via intramuscular.

Decorridos 15 a 20 minutos, a veia cefálica foi canulada com cateter de calibre apropriado e os animais receberam solução de Ringer com lactato no volume de 5 a 10 ml. kg⁻¹.hora. Logo após foi realizada a anestesia epidural com lidocaína³ 2%, no espaço vertebral entre L7- S1, na dose de 1 mL/6 kg.

Após 20 minutos da realização da anestesia epidural, foi feita a tricotomia e assepsia da face medial da coxa dos animais, com posterior dissecação da artéria femoral, para monitorização da pressão arterial invasiva. Para esse fim foi utilizado um cateter de tamanho 24g (Figura 1).

¹

¹ Acepran 1% - Univet



Figura 1. Canulação da artéria femoral.

Foi preparada a solução Tiopental Sódico¹ 2.5% e Propofol² 1%, proporção 1:1, na mesma seringa.

A indução da anestesia foi realizada de acordo com os grupos:

- Grupo 1: Tiopental, 12,5 mg.kg⁻¹, via intravenosa, mantendo uma velocidade de administração do volume total em 60 segundos.
- Grupo 2: Propofol, 5,0 mg.kg⁻¹, via intravenosa, mantendo uma velocidade de administração do volume total em 60 segundos.

² Dolantina – Hoescht do Brasil Química e Farmacêutica

³ Lidocaína 2% sem vasoconstritor - Hipolabor

□ ¹ Thiopentax 1g. – Cristália

² Diprivan 1% - Astrazeneca

■ Grupo 3: Associação na mesma seringa entre o Tiopental Sódico e o Propofol, ao efeito, via intravenosa, administrado até que ocorra relaxamento da mandíbula e perda do reflexo laringotraqueal.

■ Grupo 4: M.P.A. Será injetada solução salina, via intravenosa, mantendo uma velocidade de administração do volume total em 60 segundos.

Após o relaxamento da mandíbula e perda do reflexo laringotraqueal nos grupos 1, 2, e 3, foi realizada intubação endotraqueal com sonda de Magil de tamanho apropriado.

O grupo M.P.A. não sofreu intubação endotraqueal, sendo injetada solução salina durante a indução anestésica e de 15/15 minutos até o término do experimento. Os parâmetros foram avaliados da mesma forma que os outros grupos.

Os animais foram avaliados nos seguintes momentos:

T1: 10 minutos antes da medicação pré-anestésica.

T2: 20 minutos após o uso da medicação pré anestésica

Realização da anestesia epidural e dissecação da artéria femoral.

T3: Após a artéria femoral ser canulada.

T4: Após indução anestésica e intubação orotraqueal.

T5: 10 minutos de manutenção da anestesia.

T6: 20 minutos de manutenção da anestesia.

T7: 30 minutos de manutenção da anestesia.

T8: 40 minutos de manutenção da anestesia.

4.3 - Parâmetros avaliados:

4.3.1: Avaliação do registro eletrocardiográfico.

Os animais foram monitorados continuamente com auxílio de eletrocardiográfico computadorizado¹ visualizando as 6 principais derivações utilizadas em medicina veterinária, DI, DII, DIII, aVR, aVL e aVF. Foram avaliados a frequência e ritmo cardíaco, intervalo PR, segmento ST, intervalo QT, morfologia, amplitude e a polaridade da onda T.

4.3.2: Avaliação da pressão arterial e Frequência cardíaca.

A pressão arterial sistólica, média e diastólica foram avaliadas através de monitor de pressão arterial não invasivo e invasivo¹. Em T1 e T2, foi avaliada a pressão arterial não invasiva, a partir de T3, foi realizada a avaliação invasiva da pressão arterial.

4.3.3: Avaliação da frequência respiratória, oximetria sanguínea e concentração de dióxido de carbono ao final da expiração (EtCO₂)

A frequência respiratória foi avaliada através da observação dos movimentos torácicos, a oximetria sanguínea foi avaliada através do monitor de oxímetro de pulso, a pressão final ao dióxido de carbono, foi avaliada pelo monitor de EtCO₂, acoplado à saída do tubo endotraqueal¹. Este terceiro parâmetro avaliado é realizado através da conexão do monitor ao tubo endotraqueal do paciente, devido a este motivo, sua avaliação só é permitida com o paciente sob efeito da anestesia geral. Por esse motivo, a mensuração desse valor foi iniciada a partir do momento T4 (após indução anestésica e intubação orotraqueal).

4.3.4: Avaliação microbiológica da associação Tiopental/Propofol

A avaliação microbiológica foi realizada através da coleta de forma asséptica e envio da associação do Tiopental com o Propofol feitas no dia 0. As amostras foram

¹ Monitor multiparamétrico Inmax - Instramed

coletadas e enviadas diariamente por 7 dias consecutivos. Foram enviadas ao setor de microbiologia da Universidade Estadual do Norte Fluminense, amostras colidas de forma asséptica, sendo estocadas em refrigeração a 4°C. A cultura microbiológica era realizada diariamente, uma amostra por dia, por 7 dias.

4.3.5: Avaliação do tempo de recuperação pós-anestésica dos animais

Imediatamente após o término do procedimento anestésico dos cães, foi contado em minutos o tempo que cada paciente demorou a recuperar os primeiros reflexos protetores e a consciência, reconhecendo seus respectivos proprietários.

5- RESULTADOS

5.1- Avaliação do registro eletrocardiográfico

Não houve alterações em todos os grupos, em relação ao registro eletrocardiográfico.



Figura 2. Eletrocardiograma na Derivação DII, 25 mm/s.

5.2- Avaliação da pressão arterial

A figura 3 apresenta os resultados da pressão arterial média, sistólica e diastólica para os grupos, tiopental (grupo 1), propofol (grupo 2), associação na mesma seringa entre o Tiopental Sódico e o Propofol (grupo 3) e M.P.A. (grupo 4). Para a PAM (Fig.

3A), a ANOVA de medidas repetidas mostrou que houve interação grupo X tempo [$F_{(21, 140)} = 10,0$; $p < 0.01$], houve efeito do grupo [$F_{(3, 20)} = 6.53$; $p < 0.01$] e houve efeito do tempo [$F_{(7, 140)} = 67.60$; $p < 0.01$]. Para analisar a interação grupo X tempo, realizou-se ANOVA de um fator seguido do teste de comparações múltiplas de Duncan analisando-se os grupos experimentais dentro de cada tempo. Os resultados mostraram que do tempo 1 ao tempo 2, não houve diferenças entre os grupos experimentais, pela avaliação da pressão arterial não invasiva. Entretanto ao início da avaliação da pressão arterial invasiva, no tempo 3, o grupo 4 apresentou maior PAM que os outros grupos experimentais ($p < 0,05$). No tempo 4, o grupo 2 apresentou PAM menor que todos os grupos ($p < 0,05$). No tempo 5, os grupos 1 e 3 apresentaram PAM maior que os grupos 4 e 2 ($p < 0,05$). No tempo 6, o grupo 2 apresentou PAM menor ($p < 0,05$) e o grupo 3 apresentou maior PAM que os demais grupos ($p < 0,05$). Nos tempos 7 e 8, o grupo 2 apresentou PAM menor ($p < 0,05$), já os grupos 3 e 4 apresentaram PAM maior que todos os grupos ($p < 0,05$).

Para a PAS (Fig. 3B), a ANOVA de medidas repetidas mostrou que houve interação grupo X tempo [$F_{(21, 140)} = 7,50$; $p < 0.01$], houve efeito do tempo [$F_{(7, 140)} = 27,80$; $p < 0.01$], porém não houve efeito do grupo [$F_{(3, 20)} = 0,55$; $p > 0.05$]. Para analisar a interação grupo X tempo, realizou-se ANOVA de um fator seguida do teste de comparações múltiplas de Duncan analisando-se os grupos experimentais dentro de cada tempo. Os resultados mostraram que no tempo 1, na avaliação da pressão arterial não invasiva, o grupo 2 apresentou maior PAS que todos os grupo ($p < 0.05$). Do tempo 2 até o tempo 4, não houve diferenças entre os grupos ($p > 0,05$). No tempo 5, 6 e 7, o grupo 2 apresentou menor PAS que todos os demais ($p < 0.05$). Já no tempo 8, o grupo 2 apresentou menor PAS ($p < 0,05$) e o grupo 3 apresentou maior PAS que todos os grupos ($p < 0,05$). No geral, houve diminuição da PAS para o grupo 2 ao longo da sessão experimental ($p < 0,05$).

Para a PAD (Fig. 3C), a ANOVA de medidas repetidas mostrou que houve interação grupo X tempo [$F_{(21, 140)} = 8,80$; $p < 0.01$], houve efeito do grupo [$F_{(3, 20)} = 6,11$; $p < 0.01$] e houve também efeito do tempo [$F_{(7, 140)} = 20,11$; $p < 0.01$]. Para analisar a interação grupo X tempo, realizou-se ANOVA de um fator seguida do teste de comparações múltiplas de Duncan analisando-se os grupos experimentais dentro de cada tempo. Os resultados mostraram que do tempo 1 ao tempo 3, não houve diferenças entre os grupos ($p > 0,05$). No tempo 4, o grupo 3 apresentou maior PAD que

os grupos 4 e 2 ($p < 0,05$). No tempo 5 e 6, o grupo 3 apresentou maior PAD que todos os grupos experimentais ($p < 0,05$). No tempo 7, o grupo 2 apresentou menor PAD ($p < 0,05$) e o grupo 3 apresentou maior PAD que todos os grupos experimentais ($p < 0,05$).

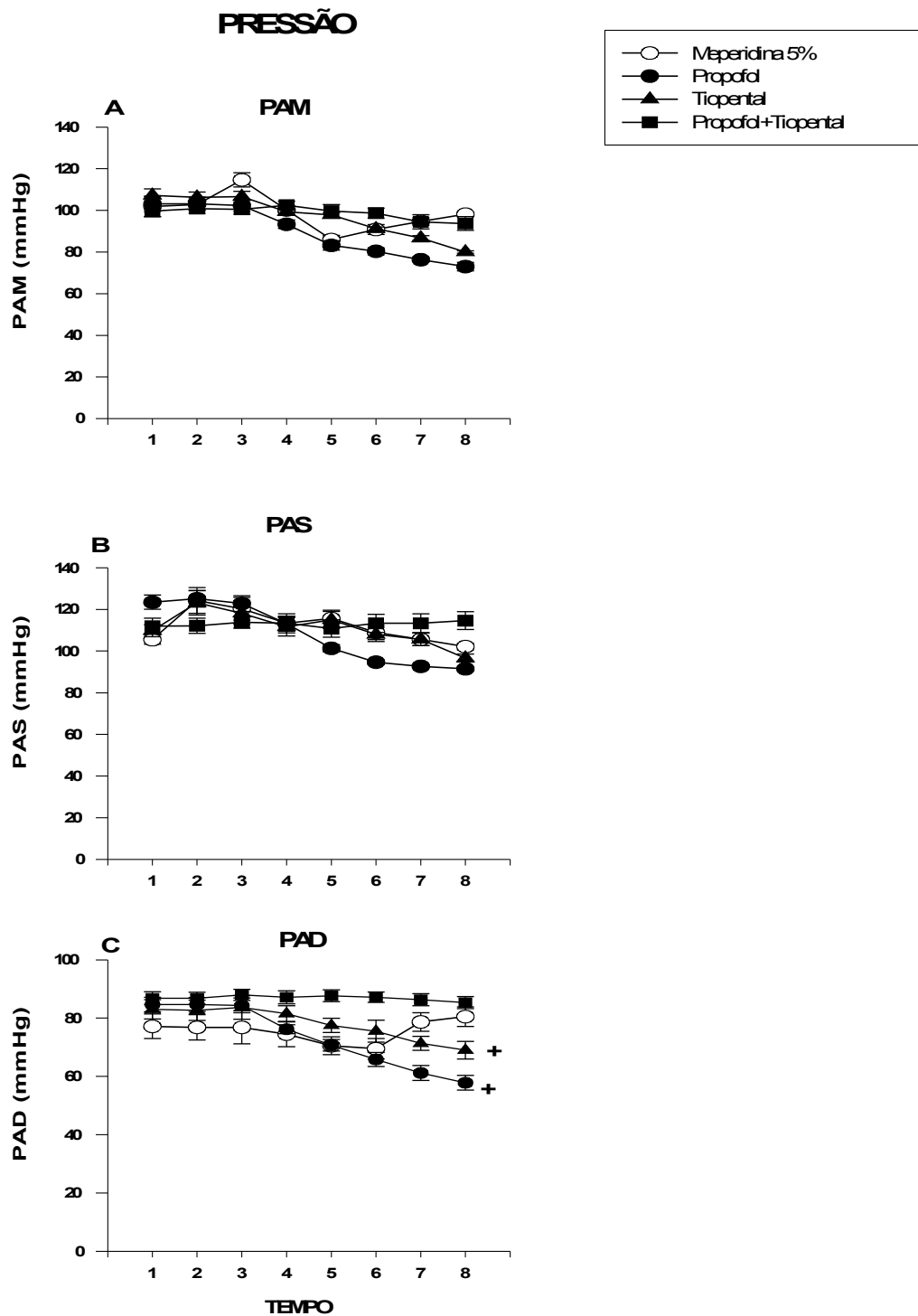


Figura 3. Avaliação das pressões média, sistólica e diastólica de cães anestesiados com tiopental (grupo 1), propofol (grupo 2), associação na mesma seringa entre o Tiopental Sódico e o Propofol (grupo 3) e Meperidina (grupo 4). Média e Erro Padrão da média da pressão média (A), sistólica (B) e diastólica (C). + indica valor menor que os outros grupos ($p < 0,05$; ANOVA seguida do teste de Duncan).

5.3 Avaliação da frequência cardíaca

A ANOVA de medidas repetidas mostrou que houve interação grupo X tempo [$F_{(21, 140)} = 26,41$; $p < 0.01$], houve efeito do grupo [$F_{(3, 20)} = 12,70$; $p < 0.01$] e houve efeito do tempo [$F_{(7, 140)} = 94,07$; $p < 0.01$]. Para analisar a interação grupo X tempo, realizou-se ANOVA de um fator seguida do teste de comparações múltiplas de Duncan analisando-se os grupos experimentais dentro de cada tempo. Os resultados mostraram que do tempo 1 ao tempo 3, não houve diferenças entre os grupos experimentais. Entretanto, a partir do tempo 4 os grupos 3 e 4 apresentaram frequência cardíaca maior que os grupos 1 e 2 ($p < 0.05$). Já para os grupos 3 e 4 a frequência cardíaca não variou ao longo do tempo ($p > 0.05$).

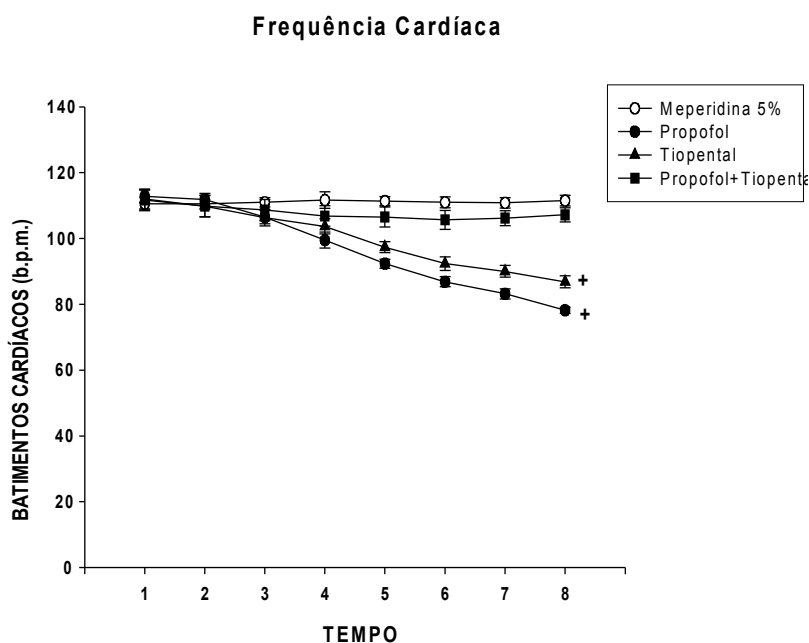


Figura 4. Avaliação da frequência cardíaca de cães anestesiados com tiopental (grupo 1), propofol (grupo 2), associação na mesma seringa entre o Tiopental Sódico e o Propofol (grupo 3) e M.P.A. (grupo 4). Média e Erro Padrão da média para a frequência cardíaca. + indica valor menor que os grupos Meperidina e Propofol+Tiopental ($p < 0,05$; ANOVA seguida do teste de Duncan).

5.4- Avaliação da frequência respiratória.

A ANOVA de medidas repetidas mostrou que houve interação grupo X tempo [$F_{(21, 140)} = 9,70$; $p < 0,01$], houve efeito do grupo [$F_{(3, 20)} = 32,01$; $p < 0,01$] e houve efeito do tempo [$F_{(7, 140)} = 31,0$; $p < 0,01$]. Para analisar a interação grupo X tempo, realizou-se ANOVA de um fator seguida do teste de comparações múltiplas de Duncan analisando-se os grupos experimentais dentro de cada tempo. Os resultados mostraram que do tempo 1 ao tempo 2, não houve diferenças entre os grupos experimentais. Entretanto, a partir do tempo 3 até o final do experimento, o grupo 1 apresentou a menor frequência respiratória do que os demais grupos experimentais ($p < 0,05$). Os resultados também mostraram que a partir do tempo 4 até o final do experimento, o grupo 2 apresentou taxa de frequência respiratória menor que os grupos 3 e 4 ($p < 0,05$). Não houve diferenças entre os grupos 3 e 4 ($p > 0,05$). Os resultados também mostraram que houve diminuição da frequência respiratória para o grupo 1 e 2 ao longo da duração do

experimento ($p < 0.05$). Já para os grupos 3 e 4 a frequência respiratória não variou ao longo do tempo ($p > 0.05$).

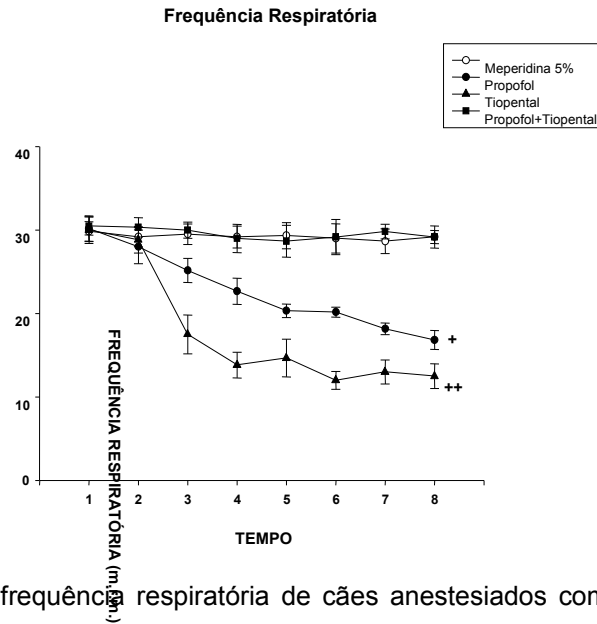
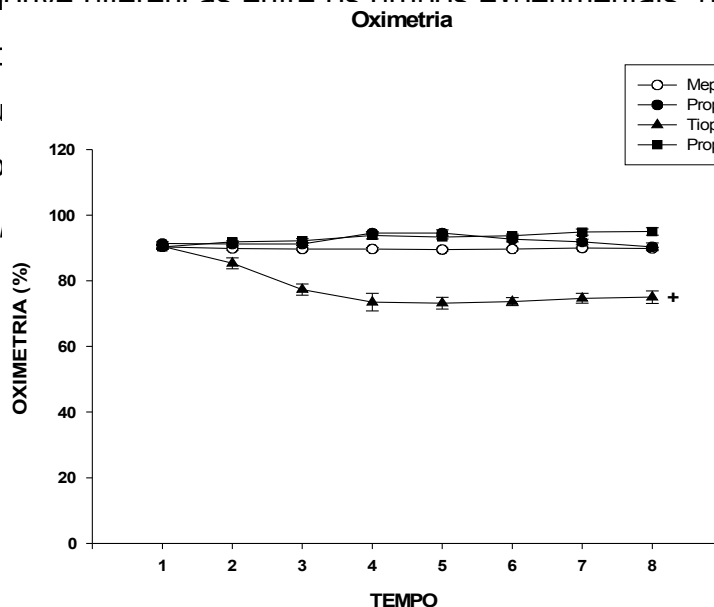


Figura 5. Avaliação da frequência respiratória de cães anestesiados com tiopental (grupo 1), propofol (grupo 2), associação na mesma seringa entre o Tiopental Sódico e o Propofol (grupo 3) e M.P.A. (grupo 4). Média e Erro Padrão da média para a frequência respiratória. ++ indica valor menor que os outros grupos. + indica valor menor que os grupos Meperidina e Propofol+Tiopental ($p < 0,05$; ANOVA seguida do teste de Duncan).

5.5- Avaliação da oximetria sanguínea.

A ANOVA de medidas repetidas mostrou que houve interação grupo X tempo [$F_{(21, 140)} = 17,60$; $p < 0.01$], houve efeito do grupo [$F_{(3, 20)} = 127,0$; $p < 0.01$] e houve efeito do tempo [$F_{(7, 140)} = 7,05$; $p < 0.01$]. Para analisar a interação grupo X tempo, realizou-se ANOVA de um fator seguida do teste de comparações múltiplas de Duncan analisando-se os grupos experimentais dentro de cada tempo. Os resultados mostraram que do tempo 1 não houve diferenças entre os grupos experimentais, porém a partir do tempo

2 até o final dos demais grupos tempo 4 até o grupos 2 e 3 apresentaram



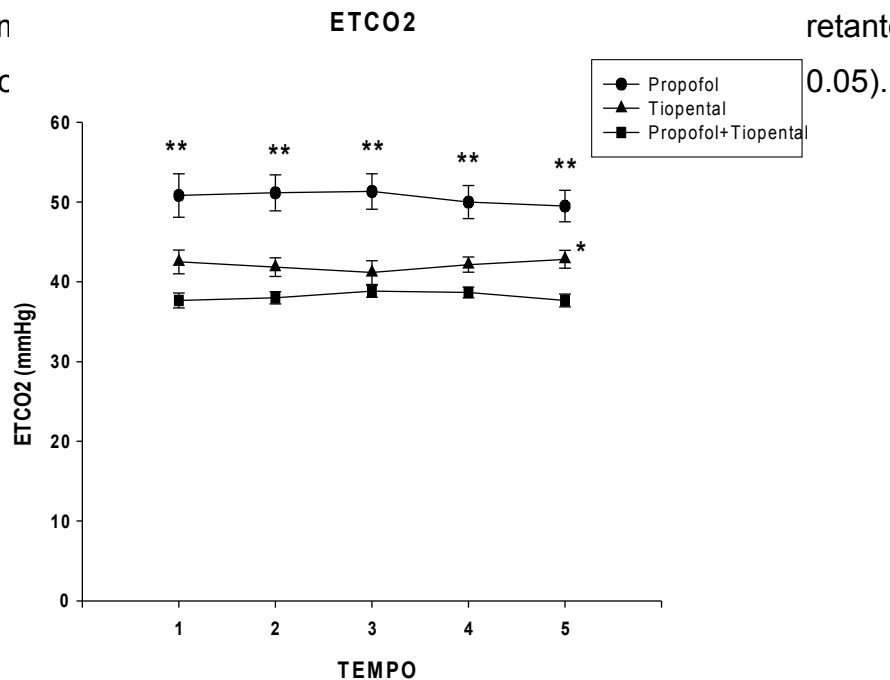
netria do que aram que do lores que os grupos 2 e 4

Figura 6. Avaliação da oximetria de cães anestesiados com tiopental (grupo 1), propofol (grupo 2), associação na mesma seringa entre o Tiopental Sódico e o Propofol (grupo 3) e M.P.A. (grupo 4). Média e Erro Padrão da média para a oximetria. + indica valor menor que os outros grupos ($p < 0,05$; ANOVA seguida do teste de Duncan).

5.6- Avaliação da concentração de dióxido de carbono ao final da expiração (EtCO₂).

A ANOVA de medidas repetidas mostrou que houve interação grupo X tempo [$F_{(8, 60)} = 3,30$; $p < 0.01$], houve efeito do grupo [$F_{(2, 15)} = 17,55$; $p < 0.01$], mas não houve efeito do tempo [$F_{(4, 60)} = 0,44$; $p > 0.05$]. Para analisar a interação grupo X tempo, realizou-se ANOVA de um fator seguida do teste de comparações múltiplas de Duncan analisando-se os grupos experimentais dentro de cada tempo. Os resultados mostraram que houve diferenças entre os grupos em cada tempo e que do tempo 1 até ao tempo 5, o grupo 2 apresentou o n

apresentou o n



retanto, no último

0.05).

Figura 7. Avaliação da concentração de dióxido de carbono ao final da expiração (EtCO₂) de cães anestesiados com tiopental (grupo 1), propofol (grupo 2), associação na mesma seringa entre o Tiopental Sódico e o Propofol (grupo 3) e M.P.A. (grupo 4). Média e Erro Padrão da média para a EtCO₂. ** indica valor maior em todos os intervalos.

* indica valor maior geral que os grupos Tiopental e Propofol+Tiopental ($p < 0,05$; ANOVA seguida do teste de Duncan). Ressalta-se que para a mensuração da EtCO₂, necessita-se do animal entubado, sendo por este motivo a inexistência do grupo Meperidina nesse parâmetro. O tempo 1 do gráfico corresponde ao tempo 4 (após indução anestésica e intubação orotraqueal) da metodologia.

5.7- Avaliação microbiológica da associação Tiopental/Propofol

Não houve crescimento microbiano durante 7 dias de conservação da solução entre o tiopental sódico e o propofol, sob refrigeração a 4 °C.

5.8 Avaliação do tempo de recuperação pós-anestésica dos animais

Houve uma recuperação mais rápida do grupo da associação entre o propofol e o tiopental, média de 17,5 minutos. Após este tempo os animais já haviam recuperado os reflexos protetores, e apresentavam nível de consciência satisfatório ao reconhecer seus proprietários e caminharem em sua direção. O grupo que mais demorou em despertar do procedimento anestésico foi o grupo tiopental 37, 5 minutos e o grupo intermediário foi o propofol 23 minutos.

6-Discussão

O presente trabalho teve como objetivo geral verificar a eficiência da associação entre o Tiopental sódico e o Propofol na indução e manutenção da anestesia geral em cães. Para isso, os seguintes parâmetros foram avaliados: pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória, oximetria e concentração de dióxido de carbono ao final da expiração (EtCO₂) dos animais.

As pressões arteriais média, sistólica e diastólica foram avaliadas utilizando-se o método não invasivo e o método invasivo. Isso porque, como nos primeiros momentos (T1 e T2) houve a ausência de analgesia para a dissecação da artéria femoral realizou-se as medidas das pressões através do método não invasivo, porém a partir do terceiro momento (T3), as pressões foram medidas pelo método invasivo porque os animais já se encontravam sob efeito analgésico e a dissecação da artéria femoral pode ser realizada. Com relação às pressões avaliadas pelo método não invasivo, os resultados mostraram que, de uma maneira geral, nenhum dos grupos experimentais apresentou alterações nas pressões arteriais média, sistólica e diastólica. Entretanto, houve um aumento discreto da pressão arterial sistólica observado no grupo propofol, porém esse aumento não excedeu os parâmetros considerados fisiológicos para cães. De acordo com Haskins (2007), os valores fisiológicos para pressão arterial média se encontram na faixa de 80-120 mmHg; para a pressão arterial sistólica entre 100-140 mmHg e para a pressão arterial diastólica entre 60-100 mmHg.

Quanto às pressões avaliadas pelo método invasivo, de um modo geral, os resultados mostraram que no decorrer do procedimento anestésico, o grupo propofol apresentou os valores mais baixos, levando à hipotensão ao final do procedimento anestésico. Especificamente, por meio da avaliação da pressão arterial média, no T6, por exemplo, o grupo propofol apresentou os menores valores para pressão, culminando em risco anestésico e, ao final do procedimento anestésico (T8), os valores numéricos para essa pressão estavam abaixo dos valores normais. Resultados semelhantes foram observados por Whitwam e colaboradores (2000) que, avaliando os efeitos do propofol em cães anestesiados e sob ventilação artificial, observou uma intensa depressão arterial. No presente estudo, o grupo propofol também apresentou valores baixos para as pressões sistólica e diastólica, levando à hipotensão nos pacientes. Esses resultados estão de acordo com relatos da literatura científica mostrando que, em humanos, o propofol usado isoladamente produziu um quadro de depressão cardiovascular, caracterizado por hipotensão induzida sem aumento da frequência cardíaca (FRAGEN, 1996). Tomados juntos, esses resultados mostram que o propofol não produziu um aumento da frequência cardíaca como compensação de uma hipotensão induzida pelo anestésico. Resultados semelhantes foram obtidos por Whitwam e colaboradores (2000) que mostraram que a utilização de propofol isoladamente em cães produziu uma diminuição da pressão arterial média e sistólica

com diminuição da contratilidade cardíaca, sendo esse efeito dose-dependente. Wang e colaboradores em seu estudo mostram que o propofol pode variar a frequência cardíaca modulando a neurotransmissão GABAérgica aos neurônios cardíacos parassimpáticos. O propofol em concentrações menores ($\geq 1.0 \mu\text{M}$), facilita as respostas GABAérgicas nos neurônios vagais cardíacos, aumentando o tempo de deteriorização e conseqüentemente os neurônios vagais cardíacos são inibidos, aumentando a frequência cardíaca. No mesmo estudo, quando o receptor GABA A, recebe concentrações anestésicas maiores ($\geq 50 \mu\text{M}$) do propofol, ocorre inibição GABAérgica para os neurônios cardíacos vagais, o que diminuiria a frequência cardíaca.

Os resultados também mostraram que o tiopental não produziu alterações acentuadas nas pressões avaliadas. Esses resultados corroboram os resultados de Short e Bufalari (1999) que mostraram que em humanos, o propofol produziu uma diminuição na pressão arterial mais acentuada do que a redução na pressão arterial produzida pelo tiopental. No presente trabalho, esses efeitos foram também observados principalmente no final do procedimento anestésico, no T7 e T8. Além disso, Short e Bufalari (1999) sugeriram que a diminuição da pressão arterial produzida pelo propofol ocorreu em conseqüência da redução da resistência vascular periférica, redução na pré-carga e na pós-carga, ou ainda devido às propriedades inotrópicas negativas desse agente anestésico.

Com relação aos outros grupos, os resultados mostraram que o grupo M.P.A. apresentou em T3 o maior valor para a PAM quando comparado aos outros grupos experimentais. Entretanto, o valor da PAM apresentado pelo grupo M.P.A. não excedeu os valores fisiológicos. A acepromazina e a meperidina são fármacos que podem produzir hipotensão no sistema arterial dos cães e de outras espécies. Entretanto, com relação à acepromazina, os efeitos na pressão arterial estão relacionados às doses utilizadas. Por exemplo, doses preconizadas para cães variam entre 0,05 a 0,2 mg/kg, que promovem um estado de tranquilização, sem alterações hemodinâmicas (CORTOPASSI e colaboradores, 2000). Já doses acima de 0,2 mg/kg promovem um quadro de hipotensão (Farver e colaboradores, 1986). Com relação a meperidina, trabalhos mostram que o seu efeito hipotensor está relacionado à via de administração utilizada. Por exemplo, Cunha e colaboradores (2002) mostraram que não houve mudanças nos valores da pressão arterial em cães com a utilização de meperidina por via intramuscular. Por outro lado, esses mesmos autores mostraram que a meperidina

produziu hipotensão quando foi administrada por via intravenosa e esse efeito foi devido à liberação de histamina endógena. No presente trabalho, utilizou-se a meperidina por via intravenosa e, talvez, por isso, o grupo M.P.A. apresentou valores para pressões dentro dos parâmetros normais.

Os resultados mostraram que a associação de Tiopental + Propofol administrados concomitantemente produziu estabilidade nas pressões arteriais estudadas. Uma explicação plausível para a inibição do efeito hipotensor do propofol nessa situação está no aumento inicial da pressão arterial produzida pela administração do tiopental. Gin e colaboradores (1993) mostraram que a administração de tiopental em mulheres grávidas produziu um aumento da pressão arterial, imediatamente após a administração desse fármaco. Assim, como no presente trabalho, esse aumento inicial produzido pelo tiopental pode ter sustentado a pressão no decorrer da anestesia, em oposição aos efeitos hipotensores do propofol. O aumento e/ou manutenção da pressão arterial a níveis fisiológicos pode ter sido em decorrência da liberação de catecolaminas, já que tem sido mostrado que a administração de tiopental sódico produz a liberação de catecolaminas pela medula adrenal, sendo o radical enxofre desse anestésico responsável por essa liberação (MANNARINO, 2005; BARNETT, 1978). A estabilidade nas pressões arteriais obtida pela associação de Tiopental + Propofol também poderia ser pelo fato de que o tiopental diminui a atividade parassimpática cardíaca (Riznyk et al., 2005). Uma outra possível explicação está no fato que o volume de anestésico tanto do propofol quanto do tiopental empregados na associação, é bem menor em comparação ao volume dos anestésicos utilizados isoladamente. Por Wang e colaboradores (2004), de acordo com o volume empregado do propofol, haverá no sistema cardíaco ações diferentes. Volumes menores não alteram a função cardíaca e volumes maiores desencadeiam a hipotensão. As médias finais do volume administrado do propofol e tiopental em nosso estudo foram: Na associação: propofol, 86,25 mg, tiopental, 215, 62, no uso isolado do propofol: 253,2 mg e no uso isolado do tiopental, 538,95 mg. Desta forma a estabilidade cardiorespiratória da associação, também pode ser explicada pelo fato que o volume de anestésico empregado tanto do propofol quanto do tiopental é bem menor, no caso do propofol desencadeando respostas diferentes no receptor neural vagal cardíaco.

Na avaliação da frequência cardíaca, os estudos mostraram que entre T1 e T2, todos os grupos se mantiveram equiparáveis. Entretanto, no decorrer do procedimento

anestésico apenas dois grupos mantiveram-se estáveis, sem mudanças bruscas na frequência cardíaca: o grupo M.P.A e o grupo Tiopental + Propofol).

O grupo Propofol apresentou em T5, T6, T7 e T8 decréscimos significantes na frequência cardíaca e, em T8, já no final do procedimento anestésico, índices abaixo dos parâmetros fisiológicos. Kimura, Tanaka e Nishikawa (2002) compararam a infusão contínua de propofol na dose de 5 mg.kg^{-1} com o uso do Isoflurano, em 36 pacientes humanos. Esses autores observaram uma grande incidência de bradicardia no grupo anestesiado com o propofol. A intensa bradicardia e hipotensão com o uso do propofol, também foram observadas por Hashiba e colaboradores (2003), utilizando um grupo experimental com 19 cães.

Ronald et. al. (1999), relatou que a associação entre o Tiopental e o Propofol promoveu alguns efeitos inesperados em comparação ao uso isolado do Tiopental Sódico e o do Propofol. De acordo com esses autores, a associação desses fármacos promoveu uma frequência cardíaca mais estável do que o uso isolado desses fármacos. Os resultados do presente trabalho foram semelhantes aos de Ronald e colaboradores (1999), pois enquanto o grupo Tiopental + Propofol foi estável durante todo o procedimento anestésico, mantendo as variáveis cardíacas, o uso isolado tanto do Tiopental quanto do Propofol mostrou um efeito contrário, ambos deprimindo o sistema cardíaco. Esses resultados sugerem que a associação de dois fármacos na mesma seringa pode promover efeito final diferentes dos fármacos isolados.

Sobre os parâmetros respiratórios, houve a escolha da concentração de dióxido de carbono ao final da expiração (EtCO_2) como critério de avaliação da saturação arterial de CO_2 no nosso estudo, pelo trabalho de Nunes (2002) que mostrou que os valores do EtCO_2 , refletem de uma maneira muito consistente e próxima, os valores da pressão arterial de CO_2 (PaCO_2). Em relação aos resultados do EtCO_2 , frequência respiratória e oximetria sanguínea é que não se deve confiar sempre nos resultados da oximetria, na avaliação de depressão respiratória. Em nosso estudo, no momento em que o grupo Tiopental pela oximetria e frequência respiratória a partir de T2, apresentou os menores índices de saturação da hemoglobina ao oxigênio, podendo ser avaliado como o grupo que apresentou a maior depressão respiratória, entretanto o grupo Propofol em relação ao ETCO_2 , foi o que apresentou maior retenção de CO_2 sanguínea, sendo um dado mais confiável que a oximetria. Estes resultados também encontrados por Gasparini (2008), sendo encontrado não apenas o aumento dos níveis

de EtCO₂, mas também aumentos de PaCO₂ e conseqüente diminuição de pH sanguíneo, durante a anestesia com o propofol. Lopes et. al. (2007), considerou como valores fisiológicos para ETCO₂, valores entre 35 a 45 mmHg, em pacientes hígidos. Um aumento dos níveis de CO₂ pode indicar um processo de hipoventilação, ou seja, uma diminuição da frequência respiratória ou do volume corrente, caracterizando uma hipercapnia, com relativa diminuição da amplitude respiratória, conforme observações realizadas também por Nishimori et. al (2005).

Mesmo assim, a partir do T7, o grupo propofol também apresentou índices abaixo dos parâmetros fisiológicos para a frequência respiratória, sendo um efeito também relatado por Deneuche e Desbois (1999), sendo encontrado níveis altos de ETCO₂, com conseqüente decréscimo nos níveis da frequência respiratória ao término do procedimento anestésico.

O preparo para a administração do propofol exige técnicas assépticas, estudos laboratoriais concluíram que o propofol pode dar suporte ao crescimento de microrganismos, uma vez que episódios de infecção pós-operatória e reações hipertérmicas em procedimentos cirúrgicos foram atribuídos ao uso do agente (DUKE, 1995). Em junho de 1990, o Centro de Controle de Doenças, nos Estados Unidos, relatou a incidência de 6 episódios de infecções pós cirúrgicas atribuídas ao uso do propofol¹.

A Sociedade Brasileira de Anestesiologia emitiu um alerta no ano de 2007², sobre os cuidados à utilização do propofol em humanos, cita que vários pacientes apresentaram tremores, febre e dores pelo corpo, logo após receberem o propofol para anestesia geral ou sedação. No mesmo site, há o relato que foi testado os lotes do propofol, nos quais estes pacientes apresentaram estes sintomas, e nenhuma contaminação laboratorial foi comprovada. Desta forma a contaminação venho da falta de cuidados no uso do propofol nos pacientes, desta ressalta-se a importância de se encontrar formas que mimizem a contaminação bacteriana que o veículo do propofol pode proporcionar.

Em temperatura ambiente, o propofol favorece o crescimento principalmente de *E. coli* e *C. albicans* (Crowther, 1996). Em nosso estudo, 7 amostras da associação entre o Tiopental Sódico e o Propofol foram enviadas ao setor de microbiologia da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro (UENF), para que fosse feita a cultura microbiológica de 1 amostra por dia, durante 7 dias consecutivos. As amostras

foram estocadas em refrigeração a 4°C e não houve crescimento microbiológico durante estes 7 dias, estando a associação segura para uso durante este período. Lazar et. al., (1998), obteve os mesmos resultados do presente estudo, explicando que devido ao pH extremamente alcalino do Tiopental sódico, este promove uma estabilidade contra o crescimento de microrganismos. Isto favorece o uso da associação com segurança, prevenindo também o desperdício do propofol, este que após aberto e utilizado, deve ser descartado imediatamente. Crowther (1996), avaliou também o pH desta nova solução formada, sendo em torno de 10,31, extremamente alcalino, inibindo desta forma o crescimento de microrganismos.

O tempo de recuperação pós-anestésica dos cães anestesiados com a associação entre o tiopental e o propofol foi inferior ao tempo de recuperação dos cães anestesiados com o tiopental ou propofol isoladamente. A média em minutos dos cães anestesiados com a associação foi de 17,5, com o tiopental foi de 37,5 e com o propofol foi de 23 minutos. Esta recuperação mais rápida da associação deve-se ao menor volume de tiopental empregado, com menor acúmulo de anestésico no tecido gorduroso, e pelo fato de se conseguir planos anestésicos cirúrgicos, com menores volumes de anestésicos administrados.

A associação entre o Tiopental e o Propofol promoveu estabilidade nos parâmetros fisiológicos estudados durante um procedimento anestésico, culminando em um protocolo anestésico seguro, para um eventual procedimento cirúrgico.

7- CONCLUSÃO

De acordo com os resultados obtidos no presente trabalho, levando-se em conta as circunstâncias metodológicas na delineação do experimento, pode-se concluir:

1. A solução entre o Tiopental sódico e o propofol na mesma seringa, promoveu estabilidade na frequência cardíaca e nas pressões invasivas arteriais avaliadas (média, diastólica e sistólica), promovendo segurança anestésica, com mínimas oscilações nos parâmetros.
2. O propofol foi o fármaco que mais deprimiu a pressão arterial, principalmente nos momentos finais do procedimento anestésico, demonstrado sua ação depressora dose-dependente, permitindo concluir que um procedimento anestésico com o uso isolado do fármaco pode promover riscos anestésicos altos.
3. De acordo com a oximetria e frequência respiratória o Tiopental seria o fármaco de maior depressão do aparelho respiratório, porém de acordo com a pressão final ao dióxido de carbono ($EtCO_2$), o Propofol, promoveu maiores saturações de CO_2 sanguíneo, levando a concluir que nem sempre que um paciente apresente uma oximetria ou frequência respiratória, dentro dos seus valores normais, este esteja com a homeostasia respiratória assegurada.

4. O Grupo propofol + tiopental, manteve os níveis fisiológicos da oximetria, frequência respiratória e pressão final ao dióxido de carbono (EtCO₂), culminando em uma segurança no procedimento anestésico, de acordo com as variáveis fisiológicas pulmonares estudadas.
5. A solução entre o Tiopental sódico e o Propofol foi estável por 7 dias, sem crescimento bacteriano, sendo assim, segura para o uso nos pacientes saudáveis, minimizando riscos de contaminação sanguínea com o uso do propofol, além de promover redução de custos, com o desperdício do propofol, ao ser descartado, mesmo que o volume total não seja utilizado. Porém é importante lembrar, que o estudo preconizou o uso da solução em animais saudáveis, entretanto o uso da solução em animais com sepse preexistente, ainda requer estudos posteriores.
6. O tempo de recuperação pós-anestésico da associação entre o propofol e o tiopental foi superior do que nos demais grupos.

8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹Postsurgical infection associated with an extrinsically contaminated intravenous anesthetic agent-California, Illinois, Maine and Michigan; 39:426-7, 433, 1990.

²POSSIBILIDADE DE CONTAMINAÇÃO BACTERIANA DO PROPOFOL. Alerta SNVS/Anvisa/Nuvig/Gfarm: <http://www.sba.com.br/home/noticia.asp?id=182>, nº1, de 05 de julho de 2007.

BAKER, M. T., NAGUIB, M. Propofol The Challenges of Formulation. Anesthesiology. 103:860–76, 2005.

BARNETT, G., TRSIC, M., WILLETTE, R. E. Quantitative structure activity relationships of analgesics, narcotic antagonists, and hallucinogens. Nida research monography, v. 22, 1978.

BERNARDI, M. M., GÓRNIK, S. L., SPINOSA, H. S. Farmacologia aplicada à medicina veterinária. Rio de Janeiro: Koogan, p. 125-130. 1999.

CONCAS, A., SANTORO, G., SERRA, M. Neurochemical action of the general anaesthetic propofol on the chloride ion channel coupled with GABA receptors. Brain Res. v. 542, p. 225-232, 1991.

CORRÊA, M.A. Avaliação da associação de propofol e de cloridrato de remifentanil na manutenção anestésica por infusão intravenosa contínua em felinos após medicação pré-anestésica com acepromazina, p. 150, 2005.

CORTOPASSI, S.R.G., FANTONI, D.T. Anestesia em Cães e Gatos. São Paulo: Roca, p. 323, 324. 2002.

CORTOPASSI, S.R.G., FANTONI, D.T., HOLZCHUH, M. P. Anestesia geral com propofol em cães pré-tratados com acepromazina e alfentanil. Ciência Rural, Santa Maria, v. 30, n.4, p.635-644. 2000.

[CROWTHER J.](#), [HRAZDIL J.](#), [JOLLY D. T.](#), [GALBRAITH J. C.](#), [GREACEN M.](#), [GRACE M.](#) Growth of microorganisms in propofol, thiopental, and a 1:1 mixture of propofol and thiopental. [Anesth Analg.](#) Mar; 82(3): 475-8 1996.

CUNHA, J. M. C. C. P., CORTOPASSI, S. R. G., MACHADO, A. Analgesia transoperatória induzida pela morfina ou meperidina em gatos submetidos a osteossíntese. Ciência Rural, v. 32, n. 1, p. 67-72, 2002.

DAWIDIWICZ, A. L., FORMAL, E., MARDAROWICZ, M., FIJALKOWSKA, A. The role of human lungs in the biotransformation of propofol. Anesthesiology, Philadelphia, v. 93, p. 992-997, 2000.

DENEUCHE, A.; DESBOIS, C. Propofol 2 – Indications and Contra-indications. Point Veterinaire, Maison Alfort, v.30, n.201, p.35-40, 1999.

DINÇER, Y., HACER, Y., LEVENT, Y. H. The Value of Capnography During Sedation or Sedation/Analgesia in Pediatric Minor Procedures. Pediatric Emergency Care, v. 20, p. 162-165, 2004.

DUKE, T. A new intravenous anesthetic agent: propofol. Can. Vet. J., v. 36, p. 191-183, 1995.

EBERT, T. J.; MUZI, M.; BERENS, R.; GOFF, D.; KAMPINE, J. P. Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. *Anesthesiology*, v. 76, n. 5, p. 725-733, 1992.

EBERT, T. J.; MUZI, M. Propofol and autonomic reflex function in humans. *Anesth. Analg.*, v. 78, p. 369-375, 1994.

FAHY, L. T., MOURIK, G. A., UTTING, J. E. A comparison of the induction characteristics of thiopentone and propofol (2,6-di-isopropyl phenol). *Anaesthesia*, v. 40, p. 939-944, 1985.

[FARVER, T. B.](#) ; [HASKINS, S. C.](#); [PATZ, J. D.](#) Cardiopulmonary effects of acepromazine and of the subsequent administration of ketamine in the dog. [Am J Vet Res.](#) v. 47(3), p. 631-635, 1986.

FLECKNELL, P. A.; KIRK, A. J. B.; FOX, C. E.; DARK, J. H. Long-term anaesthesia with propofol and alfentanil in the dog and its partial reversal with nalbupine. *J. Assoc. Vet. Anaesthesiol.*, v. 17, p. 11-16, 1990.

FRAGEN, R. J. Infusions of intravenous anesthetics. In: *Drug infusions in anesthesiology*. 2 ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, p. 71-101, 1996.

GASPARINI, Simone Salata et al . Anestesia intravenosa total utilizando propofol ou propofol/cetamina em cadelas submetidas à ovariossalpingohisterectomia. *Cienc. Rural* [online], Santa Maria, 2008.

GEPTS, E., CAMU, F., COCKSHOTT, I. D. Disposition of propofol administered as constant rate intravenous infusion in humans. *Anesthesia and Analgesia*, Paris, v. 66, p. 1256-1263, 1987.

GIN T., et. al. Plasma catecholamines and neonatal condition after induction of anaesthesia with propofol or thiopentone at caesarean section. *Br J Anaesth*, 70:311-316, 1993.

GLEN, J. B., HUNTER, S. C. Pharmacology of an emulsion formulation of ICI 35 868. *Br. J. Anaesth.*, v. 56, p. 617-626, 1984.

GOODCHILD, C. S.; SERRAO, J. M. Cardiovascular effects of propofol in the anaesthetised dog. *Br. J. Anaesth.*, v. 63, p. 87-92, 1989.

GRASSHOFF, C., GILLESSEN, T. The effect of propofol on increased superoxide concentration in cultured rat cerebrocortical neurons after stimulation of N-methyl-d-aspartate receptors. *Anesth Analg.*, v. 95, p. 920- 922, 2002.

GROUND, R. M., MORGAN, M., LUMLEY, J. Some studies on the properties of the intravenous anaesthetic propofol (Diprivan)-areview. *Postgraduate Medical Journal*, v. 61, p. 90-95, 1985.

HALL, L. W.; CLARK, K. W. General pharmacology of intravenous anaesthetics agents. In: *Veterinary anaesthesia*. 10. ed. London England: Baillière Tindall, p. 422, 2000.

HASKINS, S. C. Monitoring anesthetized patients. In: TRANQUILLI, W. J., THURMON, J. C., GRIMM, K. A. *Lumb & Jones veterinary anesthesia and analgesia*. 4^a ed. Iowa: Blackwell Publish, p. 533 – 558, 2007.

[HAYASHI Y.](#), [SUMIKAWA K.](#), [YAMATODONI A.](#), [TASHIRO C.](#), [WADA H.](#), [YOSHIYA I.](#) Myocardial sensitization by thiopental to arrhythmogenic action of epinephrine in dogs. [Anesthesiology](#). Dec;71(6):929-35, 1989.

HASSHIBA, E., HIROTA, K., SUSUKI, K., MATSUKI, A. Effects of propofol on bronchoconstriction and bradycardia induced by vagal nerve stimulation. *Acta Anaesthesiol Scand*, v. 47, n. 9, p. 1059-1063, 2003.

[HIROTA K.](#), [OHTOMO N.](#), [HASHIMOTO Y.](#), [KUDO T.](#), [KUDO M.](#), [ISHIHARA H.](#), [MATSUKI A.](#) Effects of thiopental on airway calibre in dogs: direct visualization method using a superfine fiberoptic bronchoscope. [Br J Anaesth](#). Aug. 81(2):203-7, 1998.

INTELIZANO, T.R. et al. Total intravenous anaesthesia with propofol-racemic ketamine and propofol-S-ketamine: A comparative study and haemodynamic evaluation in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 28, p.216-222, 2008.

KANAYA, N.; HIRATA, N.; KUROSAWA, S.; NAKAYAMA, M.; NAMIKI, A. Differential effects of propofol and sevoflurane on heart rate variability. *Anesthesiology*, v. 98, n. 1, p. 34-40, 2003.

KEEGAN, R. D.; GREENE, S. A. Cardiovascular effects of a continuous two hour propofol infusion in dogs, comparison with isoflurane anesthesia. *Veterinary Surgery.*, v. 22, n. 6, p. 537-543, 1993.

KIMURA, T., TANAKA, M., NISHIKAWA, T. Comparison of heart rate changes after neostigmine-atropine administration during recovery from propofol-N₂O and isoflurane-N₂O anaesthesia. *J. Anesth.*, v. 16, n. 1, p. 23-27, 2002.

YEO, K. S., KUA, S. W., TEOH, G. S., ONSIONG, M. K. The use of thiopentone/propofol admixture for laryngeal mask airway insertion. [Anesth Intensive Care.](#), v. 29(1), p. 38-42, 2001.

LAZAR, E. R., JOLLY, D. T., TAM Y. K., HRAZDIL, J., TAWFIF S. R., CLANACHAN A. S. Propofol and Thiopental in a 1:1 Volume Mixture Is Chemically Stable, *Anesth Analg*, 86:422-6, 1998.

LOPEZ, H. S., GALLARDO, N. P., IZQUIERDO, P., MEDINA, J. A. C. Anestesia general com propofol en perros mediante infusión continua. *Experiências clínicas.Vet. México*, v. 25, p. 199-205, 1994.

LOPES, P. C. F., NUNES, N., CARARETO, R., NISHIMORI, C. T. D., PAULA, D. P. de, SOUSA, M. G., SANTOS, P. S. P. dos, THIESEN, R. Efeitos de diferentes frações inspiradas de oxigênio sobre a dinâmica respiratória em cães submetidos à infusão

contínua de propofol e mantidos em ventilação espontânea. [Braz. j. vet. res. anim. sci;44\(supl\):30-37, 2007.](#)

MANNARINO, R. Associação Tiopental + Propofol. Fórum anestesia.vet.br, São Paulo, 2005. Disponível em: <<http://www.anestesia.vet.br/distribution/viewtopic.php?f=6&t=15>>. Acesso em: 05 mar. 2008.

MASSONE, F. *Anestesiologia Veterinária*. Rio de Janeiro: Koogan, p. 31-39. 1999.

MUIR III, W. W., GADAWSKI, J. E. Respiratory depression and apnea induced by propofol in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, Schaumburg, v. 59, n. 2, p. 157-161, 1998.

MUIR III, W. W., HUBBELL, J. A. E. Manual de anestesia veterinária. Mosby, 3ª ed. p. 113-131, 1997.

MUIR III, W. W. & HUBBELL, J. A. E. Manual de Anestesia Veterinária. 3ª ed. Porto Alegre: Artmed, p.290-96, 2001.

MULIER J. P., WOUTERS, P. F., VAN AKEN H., VAN der MEERSCH E. Cardiodynamic effects of propofol in comparison with thiopental: Assessment with a transoesophageal echocardiographic approach. *Anest Analg*, 72:28-35, 1991.

MUSK, G. C.; PANG, D.S.J.; BETHS, T. et al. Target-controlled infusion of propofol in dogs - evaluation of four targets for induction of anaesthesia. *Veterinary Record*, v.157, n.766, 2005.

MAGELLA, H. A., CHEIBUB, Z. B. Propofol: Revisão bibliográfica. *Revista Brasileira de Anestesiologia.*, Rio de Janeiro. V. 40, n. 4, p. 289-294, 1990.

NAGEL, M. L.; MUIR, W. W.; NGYUEN, K. Comparison of the cardiopulmonary effects of etomidate and thiamylal in dogs Am. J. Vet. Res., v.1, p. 193-6, 1979.

NAGUIB, M., SARI-KOUZEL, A. Thiopentone-propofol hypnotic synergism in patients. Br J Anaesth; 67:4-6, 1991.

NISHIMORI, C. T., NUNES, N., SOUZA, A. P., SANTOS, P. S. P., PAULA, D. P., RESENDE, M. L., LEITE, A. V. Eletrocardiografia em cães anestesiados com diferentes concentrações de Desflurano associado ou não ao óxido nitroso. ARS VETERINARIA, Jaboticabal, SP, Vol. 21, nº 2, 238-242, 2005.

NUNES, N. Monitoração da anestesia. In: FANTONI, D. T., CORTOPASSI, S. R. G. Anestesia em cães e gatos. São Paulo: Roca, p. 64-81, 2002.

KHAN, S. N., ISLAM, B., RAJESWARI, M. R., USMANI, H., KHAN, A. U. Interaction of anesthetic supplement thiopental with human serum albumin. Vol. 55 No. 2/2008, 399–409.

PARPAGLIONI, R. J. Intraoperative fetal oxygen saturation during cesarean section: general anaesthesia using sevoflurane with either 100 % oxygen or 50 % nitrous oxide in oxygen. Eur. J. Anaesth. V. 19, p. 115-118, 2002.

RONALD, V. H., BRADLEY, E. L., KISSIN, I. Isobolographic analysis of propofol – thiopental hypnotic interaction in surgical patients. Anesth analg, v. 88:667-70, 1999.

ROUBY, J. J.; ANDREEV, A.; LEGER, P. Peripheral vascular effects of thiopental and propofol in humans with artificial hearts. Anesthesiology, v. 75, p. 32-42, 1991.

Riznyk L, Kowska MF, Przesmycki K. Effects of thiopental and propofol on heart rate variability during fentanyl-based induction of general anesthesia. Pharmacological Reports, 2005, 57, 128-134.

SIMONS, P. J., COCKSHOTT, I. D., DOUGLAS, E. J., GORDON, E. A., KNOTT, S., RUANE, R. J. Species differences in blood profiles, metabolism and excretion of ¹⁴C-propofol after intravenous dosing to rat, dog and rabbit. *Xenobiotica*, v. 21, p. 1243-1256, 1991.

SCHALEN W., MESSETER K., NORSTROM C. H. Complications and side effects during thiopentone therapy in patients with severe head injuries. *Acta Anaesthesiol Scand*;36:369–377, 1992.

SHORT, C. E., BUFALARI, A. Propofol anesthesia. [Vet Clin North Am Small Anim Pract.](#) 29(3):747-78, 1999.

SIMONS, P. J.; COCKSHOTT, I. D.; DOUGLAS, E. J.; GORDON, E. A.; KNOTT, S.; RUANE, R. J. Species differences in blood profiles, metabolism and excretion of ¹⁴C-propofol after intravenous dosing to rat, dog and rabbit. *Xenobiotica*, v. 21, p. 1243-1256, 1991.

SCHULTETUS, R. R.; PAULUS, D. A.; SPOHR, G. Haemodynamic effects of ketamine and thiopentone during anaesthetic induction for caesarean section. *Can. Anaesth.*, v. 6, n. 32, p. 592-6, 1985.

SMITH, J. A. Adverse effects of administration of propofol with various preanesthetics regimes in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc., Schaumburg*, v. 22, n. 7, p. 1111-1115, 1993.

TAYLOR, M. B.; GROUNDS, R. M.; MULROONEY, P. D.; MORGAN, M. Ventilatory effects of propofol during induction of anaesthesia. *Anaesthesia*, v. 41, p. 816-820, 1986.

WHITWAN, J. G., GALLETLY, D. C., CHAKRABARTI, M. K. The effects of propofol on heart rate, arterial pressure and somatosympathetic reflexes in anesthetized dogs. *European Journal of Anaesthesiology*, v. 17, p. 57-63, 2000.

WANG, X.; ZHENG-GUI, H.; ALLISON G.; BOUAIRI E.; EVANS, C.; ANDRESEN, M.C.; MENDELOWITZ D. Propofol modulates γ -aminobutyric acid-mediated inhibitory neurotransmission to Cardiac vagal neurons in the nucleus ambiguus. [Anesthesiology](#), v. 100(5), p. 1198-205, 2004.

9- APÊNDICE

APÊNDICE A — Avaliação isolada do volume em mg de administração do tiopental e propofol, na associação tiopental/propofol 1:1 durante o procedimento anestésico cirúrgico.

Grupo		Indução	Manutenção	Manutenção	Manutenção	Manutenção	
Tio/Prop 1:1							
Animais	Peso	T4	T5	T6	T7	T8	
Animal 1	tiopental	50 mg	37,5 mg	37,5 mg	37,5 mg	31,25 mg	193,75 mg
Animal 1	propofol	20 mg	15 mg	15 mg	15 mg	12,5 mg	77,5 mg
Animal 2	tiopental	56,25 mg	50 mg	50 mg	37,5 mg	25 mg	218,75 mg
Animal 2	propofol	22,5 mg	20 mg	20 mg	15 mg	10 mg	87,5 mg
Animal 3	tiopental	62,5 mg	43,75 mg	43,75 mg	37,5 mg	31,25 mg	218,75 mg
Animal 3	propofol	25 mg	17,5 mg	17,5 mg	15 mg	12,5 mg	87,5 mg
Animal 4	tiopental	62,5 mg	50 mg	50 mg	43,75 mg	37,5 mg	243,75 mg
Animal 4	propofol	25 mg	20 mg	20 mg	17,5 mg	15 mg	97,5 mg

Animal 5	tiopental	43,75 mg	43,75 mg	43,75 mg	43,75 mg	37,5 mg	212,5 mg
Animal 5	propofol	17,5 mg	17,5 mg	17,5 mg	17,5 mg	15 mg	85 mg
Animal 6	tiopental	50 mg	37,5 mg	37,5 mg	43,75 mg	37,5 mg	206,25 mg
Animal 6	propofol	20 mg	15 mg	15 mg	17,5 mg	15 mg	82,5 mg

Media tiopental	215,62 mg
Media propofol	86,25 mg

APÊNDICE B — Avaliação do volume em mg de administração do tiopental durante o procedimento anestésico cirúrgico.

Grupo Tiopental 2,5%	Indução	Manutenção	Manutenção	Manutenção	Manutenção	
Animais	T4	T5	T6	T7	T8	
Animal 1	180 mg	100 mg	75 mg	75 mg	75 mg	505 mg
Animal 2	162,5 mg	87,5 mg	75 mg	75 mg	62,5 mg	462,5 mg
Animal 3	187,5 mg	100 mg	87,5 mg	87,5 mg	75 mg	537,5 mg
Animal 4	203,75 mg	100 mg	75 mg	87,5 mg	75 mg	541,25 mg
Animal 5	211,25 mg	87,5 mg	75 mg	75 mg	75 mg	523,75 mg
Animal 6	238,75 mg	125 mg	112,5 mg	100 mg	87,5 mg	663,75 mg

Media tiopental	538,95 mg
-----------------	-----------

APÊNDICE C — Avaliação do volume em mg de administração do propofol durante o procedimento anestésico cirúrgico.

Grupo Propofol 1%	Indução	Manutenção	Manutenção	Manutenção	Manutenção	
Animais	T4	T5	T6	T7	T8	
Animal 1	61,5 mg	40 mg	40 mg	40 mg	35 mg	216,5 mg
Animal 2	65 mg	45 mg	45 mg	40 mg	35mg	230 mg
Animal 3	85 mg	50 mg	50 mg	50 mg	40 mg	275 mg
Animal 4	76 mg	40 mg	40 mg	40 mg	35 mg	231 mg
Animal 5	92 mg	60 mg	60 mg	55 mg	35 mg	302 mg
Animal 6	84,5 mg	50 mg	45 mg	45 mg	40 mg	264,5 mg

Media propofoll	253,2 mg
-----------------	----------

APÊNDICE D — Avaliação do tempo de recuperação pós-anestésico dos cães submetidos à anestesia com a associação entre o Tiopental Sódico e o Propofol.

Grupo Tio/Prop 1:1	Tempo de recuperação (minutos)
Animais	
Animal 1	18 min
Animal 2	20 min
Animal 3	15 min
Animal 4	16 min
Animal 5	17 min
Animal 6	19 min

Media associação | 17,5 min

APÊNDICE E — Avaliação do tempo de recuperação pós-anestésico dos cães submetidos à anestesia com o Tiopental sódico.

Grupo Tiopental 2,5%	Tempo de recuperação (minutos)
Animais	
Animal 1	39 min
Animal 2	35 min
Animal 3	30 min
Animal 4	36 min
Animal 5	45 min
Animal 6	40 min

Media tiopental | 37,5 min

APÊNDICE F — Avaliação do tempo de recuperação pós-anestésico dos cães submetidos à anestesia com o Propofol.

Grupo Propofol 1%	Tempo de recuperação (minutos)
Animais	
Animal 1	25 min
Animal 2	20 min
Animal 3	23 min
Animal 4	25 min
Animal 5	22 min
Animal 6	23 min

Media propofol	23 min
-----------------------	---------------

