

ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA EM INFUSÃO ALVO-CONTROLADA NA MEDICINA VETERINÁRIA: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Lara Cristina de Souza e Silva¹
Prof. Esp. Nayne Vieira da Silva (Orientadora)²
Esp. Jônatas Alves de Souza (Coorientador)³

RESUMO

A anestesia total intravenosa (TIVA) em infusão alvo-controlada (IAC) trata-se de uma técnica amplamente utilizada na medicina humana quando se busca procedimentos anestésicos mais seguros, porém, na medicina veterinária seu uso ainda não é difundido. Essa técnica consiste na administração de anestésicos intravenosos, por meio de programas farmacocinéticos instalados em computadores, ligados a uma bomba de infusão. Esse mecanismo é capaz de oferecer quantidade de fármaco suficiente para que não haja acúmulo e efeitos colaterais não desejados ao paciente, já que com o controle preciso da velocidade de infusão do fármaco, é possível atingir níveis plasmáticos praticamente constantes e uma concentração desejável do agente dentro do organismo. A principal indicação da TIVA seria para realização de neurocirurgias, já que promove a estabilidade da pressão intracraniana (PIC). Objetivou-se com esse artigo, apresentar os conhecimentos existentes sobre a técnica em questão, além de servir como material de estudo para profissionais da área anestésica. A metodologia utilizada neste trabalho foi a pesquisa de revisão bibliográfica, a qual utilizou como aporte teórico pesquisas realizadas por diversos autores conceituados na área. Ao final dessa revisão, concluiu-se que a IAC é uma técnica eficaz e rentável a ser utilizada em humanos, cães e gatos, porém, necessita de maiores estudos acerca de outras espécies.

Palavras-chave: anestesia veterinária; cães; fármacos intravenosos; infusões; farmacocinética.

ABSTRACT

Total intravenous anesthesia (TIVA) in target-controlled infusion (TCI) is a technique widely used in human medicine, when seeking safer anesthetic procedures, however, in veterinary medicine its use is not yet widespread. This technique consists of administering intravenous anesthetics through pharmacokinetic programs installed on computers, connected to an infusion pump. This mechanism is capable of offering a sufficient amount of drug so that there is no accumulation and unwanted side effects to the patient, since with precise control of the drug infusion rate it is possible to achieve practically constant plasma levels and a desirable concentration of the agent within the body. The main indication for TIVA would be for neurosurgery, since promotes stability

¹ Graduanda em Medicina Veterinária pelo Centro Universitário Mário Palmério – Unifucamp, Monte Carmelo-MG. Contato: lara_cristtina@outlook.com

² Professora orientadora, graduada em Medicina Veterinária e especialista em Clínica Médica e Cirúrgica de Grandes Animais (Universidade Federal de Uberlândia – UFU). Professora do curso de Medicina Veterinária pelo Centro Universitário Mário Palmério — UNIFUCAMP / Monte Carmelo-MG.

³ Professor coorientador, graduado em Medicina Veterinária pela Universidade Federal de Uberlândia – UFU, especialista em cardiologia clínica e proprietário da Clínica Veterinária Bichos e Caprichos, Monte Carmelo-MG.

of intracranial pressure (ICP). The aim of this article was to present the existing knowledge about the technique in question, in addition to serving as study material for professionals in the anesthetic field. The methodology used in this work was bibliographical review research, which used research carried out by several renowned authors in the field as a theoretical contribution. At the end of this review, it was concluded that TCI is an effective and profitable technique to be used in humans, dogs and cats, however, it requires further studies on other species.

Keywords: veterinary anesthesia; dogs; intravenous drugs; infusions; pharmacokinetics.

1. INTRODUÇÃO

A anestesia total intravenosa (TIVA), apesar de amplamente utilizada na atualidade, na medicina humana e na veterinária, precisou de muitos estudos para que seu uso fosse popularizado. Os trabalhos de pesquisadores quanto ao uso da TIVA se iniciaram antes mesmo da disponibilidade de anestésicos injetáveis ou outros medicamentos. Essa técnica se caracteriza pela administração exclusiva de fármacos intravenosos, visando obter os elementos da anestesia geral como analgesia, relaxamento da musculatura e hipnose (Aguiar, 2009).

Para a amplificação de pesquisas sobre a aplicação intravenosa de fármacos, necessitou compreender primeiramente a anatomia e a fisiologia do sistema cardiocirculatório. Sendo assim, a publicação de William Harvey, em 1628, descrevendo a função circulatória foi uma grande descoberta que permitiu o início de estudos e experimentos sobre a administração por essa via (Aguiar, 2009).

A infusão alvo-controlada (IAC), técnica da TIVA estudada no presente artigo, se constitui na aplicação de fármacos através de bomba de infusão controlada por programas farmacocinéticos instalados em computadores (Cruz, 2014). Essa modalidade possibilita obter a concentração desejável do agente dentro do organismo, com níveis plasmáticos aproximadamente constantes (Beier, 2007).

Inicialmente, os *softwares* de infusão alvo-controlada eram compostos por grandes computadores, formando um sistema muito pesado. O estímulo para sistemas de infusão alvo-controlada mais práticos para a rotina hospitalar foi a miniaturização dos equipamentos eletrônicos e a criação de programas com parâmetros farmacocinéticos voltados para animais (Aguiar, 2009).

Na medicina humana, a IAC é amplamente utilizada, e existem muitos estudos desenvolvidos para a técnica, com esquemas de infusão específico tanto para

fármacos, quanto para faixa etária de pacientes, sendo os principais de Marsh e Schnider (Weber *et al.*, 2016).

O modelo de Marsh foi um marco da anestesia alvo-controlada, onde ocorreu a estimativa dos tamanhos dos compartimentos corporais, mas não apresentava ajustes segundo a faixa etária do paciente. Schnider, por sua vez, surgiu com o modelo de IAC após a monitorização do eletroencefalograma, que apresenta como benefício o ajuste de doses e taxas de infusões conforme a idade (Weber *et al.*, 2016). Na anestesiologia veterinária, a infusão alvo-controlada ainda está na fase inicial de estudos, e necessita que mais trabalhos sejam realizados para que seu uso seja comum nos animais.

Sendo assim, o objetivo desta pesquisa foi contribuir para os conhecimentos a respeito dessa técnica, visto que a TIVA em infusão alvo-controlada é uma prática pouco utilizada e relatada na medicina veterinária atualmente, portanto, os estudos desenvolvidos sobre esse método de administração poderão proporcionar uma maior divulgação dos conhecimentos sobre essa modalidade, para os profissionais da área possam utilizá-la com maior segurança.

2. DISCUSSÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Anestesia Geral

Devido a evolução na medicina veterinária, houve maior promoção da saúde e aumento na expectativa de vida dos animais, com isso, a frequência com que as espécies domésticas e/ou silvestres são submetidas a técnicas cirúrgicas e anestésicas aumentou. A anestesiologia veterinária é uma área em crescente desenvolvimento científico e profissional, os progressos nas pesquisas farmacológicas, os ensaios clínicos e os avanços na tecnologia médica proporcionaram a grande evolução dessa especialidade na profissão (Grimm *et al.*, 2017).

A expressão *anestesia*, derivada do grego *anaisthaesia*, é utilizada para descrever a perda de sensação em qualquer parte do corpo (Grimm *et al.*, 2017). A anestesia geral é aquela que gera no paciente, de forma reversível, o estado de narcose, analgesia ou supressão da percepção dolorosa, proteção neurovegetativa e

relaxamento muscular ligados ao desaparecimento de respostas à estímulos (Massone; Cartopassi, 2009).

Os efeitos esperados na anestesia são obtidos mediante a aplicação de agentes venosos, inalatórios ou a combinação de ambos (Nocite, 1995). Objetiva-se deprimir o sistema nervoso central (SNC), de forma reversível, através do uso desses fármacos anestésicos (Carmo, 2019).

Estudos farmacológicos mostram que não existem fármacos capazes de gerar os efeitos esperados na anestesia geral sem promover queda significativa na frequência cardíaca e respiratória. Com isso, o mais apropriado é fazer a combinação de diferentes agentes que vão promover um equilíbrio entre os quesitos da anestesia geral e proporcionar maior segurança (Fantoni; Cortopassi, 2009).

2.2 Anestesia Geral Intravenosa x Inalatória

A classificação da modalidade anestésica é dada conforme o método ou a via de condução do fármaco. A classificação quanto à via pode ser dividida em inalatória, através da inalação de vapores ou gases anestésicos associados ao oxigênio, ou injetável, soluções anestésicas injetadas principalmente por via intravenosa, intramuscular ou subcutânea (Grimm *et al.*, 2017).

A anestesia inalatória ou volátil é a mais utilizada na veterinária, sendo caracterizada pelo fato de administrar um produto ativo através da via respiratória, que chegará à corrente sanguínea após a absorção pulmonar e será distribuído para os órgãos e eliminado pelo pulmão (Massone; Cartopassi, 2009).

Existem uma variedade de fármacos inalatórios fabricados para uso na medicina veterinária, mas apenas um pequeno número é utilizado na rotina clínica. Os principais anestésicos inalatórios utilizados são o isoflurano, sevoflurano, enflurano, desflurano, óxido nitroso e halotano (Andrade; Cassu, 2008).

Os desafios dessa técnica estão na necessidade de equipamentos específicos e individuais para sua aplicação, como aparelho de ventilação mecânica e vaporizador (Carmo, 2019). Porém, apresenta algumas vantagens importantes em comparação a técnica injetável, são elas a maior facilidade no controle do plano anestésico, rápida indução e recuperação anestésica e a menor biotransformação hepática dos fármacos (Andrade; Cassu, 2008).

A anestesia intravenosa é uma técnica moderna, seu objetivo é manter a concentração sanguínea do fármaco aplicado no transcirúrgico, podendo ser realizada por sistemas de infusões manuais ou automatizados. A descoberta do hidrato de cloral, em 1875, propiciou o surgimento da anestesia intravenosa e ela se consolidou com a sintetização dos barbitúricos, em 1921, que possibilitou não somente a indução por essa via, mas também a manutenção anestésica (Hatschbach, 2007).

Para utilização da anestesia intravenosa, foi necessário o estudo mais preciso, principalmente, sobre o metabolismo e eliminação dos fármacos, além das vias e sistemas de administração. Desde então, diversos agentes intravenosos foram sintetizados, o que inclui opióides, relaxantes musculares e hipnóticos (Beier, 2007).

O agente hipnótico mais utilizado na veterinária, na aplicação intravenosa, é o propofol, criado na metade da década de 80 é considerado o mais seguro e estável (Hatschbach, 2007). Infusões contínuas de propofol apresentaram recuperação anestésica mais lenta quando comparado a anestesia inalatória com isoflurano em cães (Cruz, 2014).

A resposta endócrina ao estresse durante o procedimento cirúrgico é maior na utilização de anestesia inalatória, quando comparada à TIVA, nota-se que ocorre uma diminuição na quantidade de catecolaminas e menor resposta adrenérgica nos procedimentos de administração intravenosa (Zacheu *apud* Cruz, 2014, p.13).

Segundo Cruz (2014), a anestesia intravenosa total é pouco utilizada na rotina veterinária quando comparada à inalatória, principalmente devido à falta de especialização dos profissionais, informações escassas, limitações de fármacos e custo dos equipamentos.

2.3 Indicações e Contraindicações da Anestesia Total Intravenosa

A TIVA se popularizou, nas três últimas décadas, devido ao desenvolvimento de novas formas de administração e pela inserção de novos medicamentos. A maior vantagem da técnica está na redução do estresse cirúrgico, já que proporciona uma melhor estabilidade hemodinâmica do paciente (Hatschbach, 2007).

Alguns benefícios desse tipo de anestesia incluem a não poluição do ambiente cirúrgico, como ocorre na utilização de agentes inalatórios (Carmo, 2019). Com isso, qualquer profissional especializado pode aplica-lá, sem restrições como ocorre na

inalatória. Segundo Detoni (2018), existe o risco de malformações fetais em profissionais gestantes expostas a gases anestésicos, principalmente quando a concentração desses gases no ambiente é alta e o sistema de exaustão de resíduos é ineficiente.

A principal indicação da TIVA é para realização de neurocirurgias, devido à estabilidade da pressão intracraniana (PIC). O propofol, em infusão de doses crescentes ou decrescentes, não interfere no consumo cerebral de oxigênio, com isso, o fluxo de sangue se mantém estável, não ocorrendo alteração da PIC e mantendo a autorregulação cerebral, sendo inexistentes os riscos de danos neurais nesse tipo de técnica anestésica (Cruz, 2014).

Outra indicação da técnica intravenosa é em procedimentos torácicos com ventilação monopulmonar, laringoscopias diretas e broncoscopias (Cruz, 2014). Segundo Massone e Cartopassi (2009), agentes inalatórios são absorvidos e excretados pelo pulmão, podendo ter esse processo prejudicado nesses tipos de intervenções cirúrgicas.

A anestesia intravenosa seria ainda, técnica mais segura, para pacientes diabéticos. Os níveis de glicose no organismo apresentam um aumento significativo quando ocorre o uso de isoflurano e a hiperglicemia está diretamente relacionada aos riscos de morte do paciente (Cruz, 2014).

Algumas limitações da TIVA estão relacionadas à falta de praticidade de aplicação, ela demanda de outro acesso de veia periférica além daquela destinada à fluidoterapia, já que a infusão de fármacos vai ocorrer de forma contínua (Carmo, 2019).

Protocolos anestésicos incluem a infusão separada de agentes hipnóticos e analgésicos, com isso, necessitam de um equipamento individual para cada fármaco, o que torna a técnica limitada no ponto de vista econômico. Além disso, existe a dificuldade de mensurar as concentrações plasmáticas desses agentes intravenosos (Cruz, 2014).

A aplicação intravenosa de alguns fármacos necessita do fígado e dos rins para que ocorra biotransformação e excreção do agente no organismo, por isso, em animais que apresentem insuficiência hepática ou renal a TIVA é contraindicada (Carmo, 2019).

2.4 Métodos de Administração da Anestesia Total Intravenosa

Existem diferentes modos de aplicação de fármacos intravenosos na anestesiologia veterinária, podendo ser através de técnicas sofisticadas ou métodos simples. Bombas de infusão são aparelhos aprimorados de grande confiabilidade devido a sua precisão de injeção. Uma forma simples, como a determinação da quantidade infundida através do gotejamento do equipo, funciona, porém, é pouco confiável (Carmo, 2019).

As bombas de infusão são equipamentos presentes no ambiente hospitalar cuja função é regular o fluxo de líquido parenteral administrado ao paciente. A principal aplicação é para a transferência de fluidos, sob uma vazão específica pré-determinada, durante e após as cirurgias, podendo ser em mililitros por minuto, litros por hora ou outras unidades de medida (Alves, 2002).

Os agentes podem ser infundidos através de *bolus* intermitentes, que é a aplicação de doses elevadas e depois subterapêuticas, com intervalo entre elas determinado conforme a avaliação e/ou necessidade de cada paciente. Apesar dessa técnica não exigir equipamentos de infusão para sua aplicação, podendo ser realizada de forma manual, ela não é indicada para manutenção anestésica (Aguiar, 2009).

Administrações em *bolus* ocasionam instabilidade na concentração plasmática do agente, aumentando o valor total infundido e resultando no seu acúmulo no organismo, com isso, o tempo de recuperação anestésica vai se tornar mais longo. Devido a esse fato, sua indicação é para procedimentos rápidos e minimamente invasivos (Carmo, 2019).

As infusões contínuas são administradas mediante bombas de infusão. Essa técnica mantém as concentrações plasmáticas dos fármacos constantes, com isso, é possível manter o plano anestésico desejável, obtendo uma hábil recuperação anestésica e ausência de excitação do paciente nesse período (Mannarino, 2002). O nível plasmático ficará estável devido ao fato de o fármaco ser ofertado novamente, em valores regulares, à medida que sofre redistribuição e metabolização pelo organismo (Nora, 2008).

As taxas de infusões contínuas são definidas pelo anestesiólogo, podendo ser alteradas a cada instante, com base nos parâmetros farmacocinéticos ou clínicos do animal (Cruz, 2014). A administração pode ocorrer mediante bombas manuais com

doses calculadas, ou pelo auxílio de equipamentos de infusão dotados de um sistema de IAC onde apenas a concentração-alvo é indicada (Nora, 2008).

A técnica mais moderna é a infusão alvo controlada, ela é uma forma de aplicação de fármacos executada por meio de *softwares* de computador. A criação de programas alimentados com parâmetros farmacocinéticos permite o controle preciso da velocidade de infusão e garante a exatidão desse método. (Cruz, 2014). A IAC será discutida com rigor e precisão mais adiante nesse trabalho.

2.5 Principais Fármacos Intravenosos

2.5.1 BARBITÚRICOS

Os barbitúricos são substâncias depressoras derivadas do ácido barbitúrico originado com a combinação de ácido malônico e ureia. A estrutura química do ácido barbitúrico possui uma cadeia da qual não deprime o SNC, apesar que uma modificação na estrutura é capaz de converter o composto anérgico em uma substância de caráter hipnótico. Dito isso, compreende-se a grande variedade de produtos barbitúricos obtidos a partir dessas modificações na cadeia química, mas apenas vinte desses compostos são usados na clínica e dez usados como anestésicos gerais (Spinosa *et al.*, 2019; Souza *et al.*, 2019).

Para a classificação das substâncias barbitúricas, se considera a modificação estrutural química do ácido barbitúrico e o tempo de ação de cada um desses agentes. Os barbitúricos se subdividem em duas classes: Tiobarbitúricos e Oxibarbitúricos. Os tiobarbitúricos, conhecidos também como tiopental e tiamilal, são substâncias lipossolúveis que possuem um tempo de ação curto em vista de um começo de ação mais rápido (Fantoni, 1994). Os oxibarbitúricos por sua vez são representados pelo pentobarbital, fenobarbital e barbital que possuem um tempo de ação eficiente e latência mais longa. Os oxibarbitúricos metilados e o meto-hexital, comumente usados em procedimentos anestésicos possuem, diferente dos outros, um tempo de duração ultracurto (Spinosa *et al.*, 2019).

A forma de administração dos barbitúricos é estritamente intravenosa, devido ao seu pH básico. Os efeitos da substância e o tempo de duração dependem da distribuição de sangue no sistema cardiocirculatório e fatores físico-químicos de cada

componente. Como ressaltado, os tiobarbitúricos possuem a característica de lipossolubilidade, a qual permite a solução do fármaco em lipídios, o que torna mais fácil sua absorção nos tecidos, produzindo um início rápido de 15 a 30 segundos e um tempo de duração curto, entre 10 e 20 minutos. A metabolização desse fármaco ocorre através do fígado e a excreção de metabólitos pela urina (Barreto; Massabki, 2010).

Em outra circunstância do uso de barbitúricos, a utilização de meto-hexital (oxibarbitúrico) obtém um tempo de início de 15 a 30 segundos e um tempo de duração entre 5 e 10 minutos. O pentobarbital, agente da mesma classe, possui o tempo de início de 30 a 60 segundos e duração entre 60 e 120 minutos. A metabolização é realizada pelo fígado e a recuperação anestésica efetiva sucede após 45% da dose metabolizada no fígado, momento este que dura cerca de 2 a 3 horas (Grimm *et al.*, 2017).

Os barbitúricos em geral, em sua aplicação, levam a um ótimo relaxamento muscular e possuem efeitos bloqueadores de neurotransmissores satisfatórios potencializados pela depressão do córtex, tálamo e regiões motoras do SNC. Estes efeitos caracterizam a ação hipnótica deste fármaco com efeitos de sono, sedação, anestesia geral e até mesmo depressão completa do bulbo que leva ao óbito do animal (Spinosa *et al.*, 2019).

A utilização do tiopental, da classe dos tiobarbitúricos é amplamente empregado no Brasil e sua aplicação de uso é indicada em procedimentos de ligeira duração e manutenção por sistema de anestesia inalatória. Duarte (1994), destacou em seus estudos sobre os efeitos do tiopental ao analisar desenvolvimento de arritmias ventriculares, além de sensibilização do miocárdio, o que até nos dias atuais torna seu uso desvantajoso em circunstâncias de oscilação de parâmetro cardíaco-circulatório (Souza *et al.*, 2019).

É indicado que se faça o uso de medicação pré-anestésica (MPA) antes da aplicação dos barbitúricos, pois essa medicação contribui para a segurança anestésica. Há também a indicação do uso de barbitúricos em animais vítimas de traumatismo craniano pela ação redutora da PIC desse fármaco. Nas técnicas cirúrgicas realizadas em fêmeas gestantes ou cesarianas, o uso de barbitúricos é contraindicado pela capacidade deles de causar efeitos depressores no feto, promovendo débito respiratório com níveis de leve até grave (Spinosa *et al.*, 2019).

A posologia dos barbitúricos varia conforme a escolha de MPA e o quadro clínico do paciente, bem como condições respiratórias e cardíacas. É importante destacar que não pode diluir a solução de ringer com lactato em barbitúricos e nem combinação de soluções ácidas para que não haja desintegração da substância e se tornem ácidos livres. O tiopental apresenta doses para pequenos animais de 25mg/kg, intravenoso (IV), sem uso prévio de MPA; dose de 12,5mg/kg, IV, com prévio uso de MPA; dose específica para cães de 6mg/kg, IV, quando associado com acepromazina e midazolam. A apresentação farmacêutica pode ser encontrada de 0,5 ou 1g (Neves *et al.*, 2010).

2.5.2 ALQUILFENÓIS

Os alquilfenóis são representados pelo agente anestésico denominado propofol, uma substância com coloração branca, acondicionada em ampolas de vidro transparente. É uma substância química formulada a partir de emulsão aquosa a 1%, com presença de 10% de óleo de soja, 2,25% de glicerol e 1,2% de fosfolípido de ovo puro. O propofol é um composto de caráter estável e possui características farmacológicas que facilitam a indução à anestesia, manutenção e recuperação rápidas, o que torna sua utilização satisfatória (Spinosa *et al.*, 2019).

Esse alquilfenol possui um nível de ligação proteica de 98%, o que justifica seu tempo inicial de ação em questão de segundos com um curto tempo de duração. Entretanto, o propofol pode ser injetado de forma contínua ou em doses repetidas e isso não afetará a recuperação da anestesia. A metabolização deste fármaco é realizada através do fígado e sistema extra-hepático e sua excreção é realizada pelos rins (Oliveira *et al.*, 2007).

O propofol é um agente hipnótico usado em pequenos e grandes animais, sendo o único desenvolvido, na atualidade, para manutenção TIVA. Sua aplicação deve ser feita após administração de MPA, a qual determinará a escolha da taxa de infusão para a manutenção da anestesia, podendo variar de 0,2 a 0,8mg/kg/min (Cruz, 2014). Sua ação farmacológica decorre de uma depressão respiratória e redução da resistência vascular periférica, que leva a uma hipotensão sistêmica. Não há evidências científicas que comprovem efeitos relevantes no órgão hepático e nem efeitos teratogênicos em fêmeas gestantes, apesar de que os filhotes de fêmeas

induzidas com este fármaco podem apresentar uma depressão respiratória dependendo da dose utilizada (Lavor *et al.*, 2004).

Andress *et al.* (1995), apresentou a contraindicação de aplicações contínuas de propofol nos felinos, pela lesão oxidativa nas hemácias causada pela característica fenólica que o propofol possui. Os felinos possuem capacidade reduzida de agregar fenóis, devido a isso, quando anestesiados com este alquilfenol, a recuperação da anestesia da espécie felina é prolongada, além de apresentar efeitos colaterais de toxicidade, sinais clínicos como diarreia e anorexia.

A dosagem recomendada para pequenos animais é de 5 a 7mg/kg, IV, com o uso antecedente de MPA, e na manutenção de infusão contínua é indicado o uso de 0,4 mg/kg/min, IV. Em equinos se utiliza a dose de 2 a 4 mg/kg, IV, com dose para infusão de 0,2 mg/kg/min (Spinosa *et al.*, 2019). Vale salientar que o propofol constitui de lectina de ovo em sua composição química e sua emulsão propicia desenvolvimento microbiano, desta forma é necessário mantê-lo em temperatura ambiente entre 15 a 30°C e após a abertura da ampola, o consumo é imediato e o descarte deve ser realizado ao término do dia caso não consumido por completo (Vale,1997).

2.5.3 COMPOSTOS IMIDAZÓLICOS

Produzido em 1971, os compostos imidazólicos constituem um potente agente hipnótico com estrutura química a base imidazol e a forma anestésica é representada pela denominação: Etomidato. Após sua aplicação, são distribuídos para o cérebro, baço, fígado, pulmão e intestino. A destoxificação é realizada pelo fígado e sua excreção é feita 87% pelos rins e 13% pela bile do animal (Aggarwal *et al.* 2016).

O etomidato não possui seu mecanismo de ação esclarecido, porém estudos realizados por Uchida *et al.* (1997), revelam que esse composto detém da capacidade de modular a neurotransmissão GABAérgica, ou seja, esse processo de modulação age em consórcio com a liberação de GABA, potencializando o efeito desse neurotransmissor, e assim há uma diminuição efetiva da atividade do sistema nervoso e relaxamento muscular.

A administração deste composto ainda é um desafio pelos efeitos adversos que ele apresenta após a sua aplicação, mesmo que seja um anestésico de escolha para

pacientes com distúrbios cardíacos. Os efeitos colaterais incluem mioclonias, excitação e vômitos esporádicos que são atenuados através da associação do fármaco, que minimizam a ocorrência destes efeitos e auxilia na ação anestésica do etomidato. Por esse motivo, existe a obrigatoriedade da associação dos compostos imidazólicos com opióides ou benzodiazepínicos (Spinosa *et al.*, 2019).

O tempo de duração dessa substância se limita em 10 a 15 minutos, não apresenta ação analgésica e reduz em até 50% o fluxo de sangue do cérebro, sendo indicado na realização de neurocirurgias. Quanto ao sistema cardiovascular, alvo da maioria dos anestésicos intravenosos supracitados, o etomidato não causa alterações cardíacas, não promove sensibilização no coração e não prejudica a frequência cardíaca (Robertson *et al.*, 1992).

É obrigatório que a aplicação seja feita por um profissional capacitado, que tenha conhecimento dos possíveis efeitos colaterais e realize a aplicação lentamente, dentro de 30 a 60 segundos. Em pequenos animais a dose recomendada é entre 0,5 a 2mg/kg, IV, com uso prévio de MPA; em grandes animais a dose é feita entre 0,2 a 0,5mg/kg, IV. A apresentação farmacêutica mais conhecida se denomina Hypnomidate, encontrada com concentração de 2mg/ml em ampola de 10ml (Spinosa *et al.*, 2019).

2.5.4 DERIVADOS DA FENCICLIDINA

Como são elementos importantes da anestesia dissociativa, a cetamina e a tiletamina são compostos derivados da fenciclidina, e possuem um papel não exclusivo como anestésicos intravenosos. A cetamina é hidrossolúvel e sua composição química é baseada em mistura equilibrada de isômeros que o torna potencialmente anestésico e analgésico. Possui um pH ácido de 3,5 e isso justifica a ardência e dor sentida quando aplicado pela via intramuscular. A tiletamina possui característica química designada como 2(etilamino) 2-(2 tienil) ciclo-hexanona e é comumente associado a benzodiazepínicos que intensificam sua ação (Magalhães *et al.*, 2018).

Por motivo da capacidade lipossolúvel da cetamina, seu mecanismo de ação é bastante semelhante aos barbitúricos e possui uma ação inicial rápida. Gatos, por exemplo, em sua particularidade, apresentam dormência em 90 segundos após

aplicação intravenosa e 4 minutos em aplicação intramuscular (Otero; Portela, 2017). O metabolismo hepático apura a cetamina e a excreção do agente é feita pela urina. Durante sua biotransformação, o metabolismo oxidativo da cetamina gera metabólitos, um deles conhecido como norcetamina que potencializa e prolonga a ação anestésica dessa substância (Massone, 2019).

A tiletamina associada ao benzodiazepínico zolazepam, possui ação inicial de 30 a 60 segundos em via intravenosa e 5 a 12 minutos em administração intramuscular. O retorno da anestesia pode apresentar sinais de hipertonia muscular, vocalizações, sensação de desconforto e até mesmo convulsões (Otero; Portela, 2017).

O mecanismo destes compostos está relacionado ao bloqueio de receptores muscarínicos, sendo estes os receptores que reconhecem a acetilcolina, neurotransmissor responsável pela condição motora e de atenção do indivíduo. Além disso, essas substâncias corroboram com o processo de neurotransmissão GABAérgica e bloqueiam o transporte neural de dopamina e serotonina (Magalhães *et al.*, 2018). A cetamina, antagonista do receptor NMDA do tipo não competitivo, interfere no *input* sensorial dos centros superiores do SNC, sendo sua analgesia dada pela capacidade de impedir a condução de impulsos dolorosos ao tálamo e regiões corticais (Spinosa *et al.*, 2019).

A cetamina e a tiletamina são amplamente utilizados na clínica veterinária pela oferta de segurança e a possível aplicação por outra via diferente da endovenosa. Os reflexos protetores são um dos pontos que caracterizam esse tipo anestésico, com presença de pupilas midriáticas, presença de hipertonia muscular e de movimentos involuntários durante a cirurgia que não estão relacionados com dor, por esses motivos, não é considerada anestesia geral. Para ser utilizada com esse objetivo, deve associada a outros fármacos, como os benzodiazepínicos, para que a anestesia seja alcançada (Leme *et al.*, 2008).

É comum que a recuperação da anestesia com cetamina seja intensa com reações súbitas, delírio e hiperreflexia. Alguns medicamentos benzodiazepínicos como o diazepam e midazolam, são empregados com a finalidade de aumentar o grau de anestesia, com maior nível de relaxamento muscular e uma recuperação mais tranquila para o animal. Outra possibilidade com efeitos positivos é a realização de MPA com uso de detomidina ou romifidina, e logo a associação de diazepam e

cetamina que promovem eficiência anestésica e recuperação mais calma (Bianchi, 2010).

Os efeitos sistêmicos destes compostos podem variar de aumento da pressão arterial, aumento da pressão intracraniana e intraocular e conseguem atravessar a barreira placentária em fêmeas gestantes e deprimir o feto. Portanto é contraindicado o uso desses medicamentos em pacientes cardiopatas (Oliveira *et al.*, 1980), vítimas de traumatismo craniano e em quadros de cesariana. Indica-se a administração desses medicamentos e suas respectivas associações já citadas em procedimentos de rápida duração, para cirurgias oftalmologista e usado em animais portadores de glaucoma. Nos pacientes com arritmias por bradicardia é o fármaco de eleição para indução, junto as associações, por promover aumento da frequência cardíaca (Magalhães *et al.*, 2018).

A posologia desses medicamentos apresenta o uso ideal da cetamina e da tiletamina. A tiletamina em específico deve ser diluída na proporção 250mg (125mg de tiletamina e 125mg de zolazepam) em 5ml de água esterilizada. A solução permanece estável em temperatura ambiente por quatro dias ou na temperatura de 4°C por duas semanas. A dose indicada para cetamina em pequenos e grandes animais é de 2 a 5mg/Kg, IV; dose para cães de 10 a 15mg/Kg, IM; dose para felinos de 8 a 10mg/kg, IM. A dose indicada de tiletamina (associado ao zolazepam) para cães é de 2,0 a 3,5mg/kg, IV ou 5mg/kg, IM; em felinos a dose ideal é de 2,5mg/kg, IV ou 1,8 a 2,5mg/kg, IM; para equinos a dose indicada é de 0,5 a 1mg/kg, IV e bovinos/caprinos usa-se a dose preferencial de 2mg/kg, IV (Spinosa *et al.*, 2019).

Encontra-se comercialmente a cetamina com nomes como: Ketamin, Ketalar, Dopalen e Cetamina com apresentações que variam de 50mg/ml a 100mg/ml. A tiletamina-zolazepam, reconhecida comercialmente como Telazol ou Zoletil, apresenta apresentações farmacêuticas de 100mg/ml e 50mg/ml respectivamente (Spinosa *et al.*, 2019).

2.6 Monitoramento Anestésico

A monitoração anestésica é justificada pela segurança que proporciona ao procedimento, permitindo a identificação rápida de qualquer modificação dos parâmetros do paciente. Ela consiste na aferição e no registro, em períodos

determinados, dos padrões fisiológicos, a fim de acompanhar a resposta do animal ao anestésico administrado e aos estímulos cirúrgicos, além de revelar anormalidades encontradas nesses dados (Nunes, 2002).

O acompanhamento do paciente pode ser realizado através de aparelhos somados à inspeção, ausculta e palpação. Alguns parâmetros a serem avaliados incluem a função respiratória e cardíaca, coloração de mucosas, tempo de preenchimento capilar, valores da pressão arterial, temperatura, reflexo palpebral, atividade motora corporal e esquelética, sudorese, lacrimejamento, diâmetro da pupila e reflexos vasomotores cutâneos (Carmo, 2019).

A frequência, o ritmo e o som do coração são parâmetros essenciais durante o ato anestésico, que indicam o débito cardíaco (Haskins, 2017). O acompanhamento cardiológico poderá ser realizado através da auscultação torácica externa utilizando o estetoscópio, ou pela sonda esofágica, posicionada no centro do tórax e conectada ao estetoscópio. Outra forma de avaliação é pelo eletrocardiograma (ECG), que determina a atividade elétrica do miocárdio, essa técnica está sujeita a artefatos causados por interferências e precisa ser diferenciado das arritmias (Carmo, 2019).

A pressão arterial é estabelecida pela volemia e pelo tônus da parede do compartimento da artéria, podendo ser aferida por métodos diretos ou indiretos (Carmo, 2019). A medida direta é estabelecida através de cateterismo arterial, tendo como principal vantagem o valor preciso e sendo mais utilizada em grandes animais (Nunes, 2002). Métodos indiretos, através do Doppler, esfigmomanômetro e da oscilometria, são os mais utilizados em pequenos animais devido à praticidade de uso, porém, são métodos imprecisos (Carmo, 2019).

Alterações na frequência respiratória do paciente, como bradipnéia, taquipnéia ou apnéia, são indicadores sensíveis de alterações no estado subjacente do paciente (Haskins, 2017).

A avaliação respiratória pode ser avaliada através da expansão do tórax, do manômetro que mede a insuflação pulmonar e da utilização de ventilômetro. Outra forma é pela análise da gasometria arterial, que mostra a eficiência da ventilação e do transporte de oxigênio. A oximetria de pulso também é uma técnica que mede a quantidade de oxigênio transportado pelo sangue, por meio de um sinal de luminoso, em uma rede de arteríola, que é processado eletronicamente. Por último, a

capnografia, método não invasivo, que mede o dióxido de carbono presente na corrente sanguínea (Carmo, 2019).

As respostas neurológicas incluem reflexos de deglutição, palpebral e tamanho pupilar, o monitoramento dessas referências oferece dados importantes que definem a profundidade anestésica (Carmo, 2019).

A profundidade anestésica do paciente é medida através de quatro estágios anestésicos. Segundo Guedel (1937), o 1º estágio inclui todos os níveis de estupor até a ausência de consciência; o 2º estágio é marcado pela excitação e pelo movimento muscular involuntário; já o 3º estágio é dividido em quatro níveis e se inicia com o início da respiração regular, ele é o ideal para procedimentos cirúrgicos por ser caracterizado por alterações nos sinais físicos com perda progressiva de reflexos; o 4º e último estágio é o momento iminente de morte, caracterizado por depressão extrema do SNC e parada respiratória (Haskins, 2017).

O plano de anestesia ideal para procedimentos cirúrgicos não pode ser muito superficial, a ponto de não alcançar os parâmetros básicos da anestesia geral, imobilidade, inconsciência e amnésia, e nem muito profundo a ponto de gerar graves consequências cardio-cérebro-pulmonares (Haskins, 2017).

O efeito residual dos fármacos anestésicos pode persistir no organismo no pós-cirúrgico, por isso, é importante continuar a monitoração ainda nesse momento (Nunes, 2002).

2.7 Sistema de Infusão Alvo-Controlada

O primeiro relato da infusão em regime alvo-controlado foi realizado por Schwilden, 1981. Através de análises das curvas de recuperação do alfentanil, sufentanil e fentanil, foi descrito que a velocidade de declínio das concentrações no sítio efetor estava diretamente relacionada com o tempo em que esses analgésicos eram administrados, além das características farmacológicas específicas de cada um deles (Cruz, 2014).

A “*Target Controlled Infusion*” ou, traduzida para o português, infusão alvo controlada foi descrita pela primeira vez em 1981, porém, sua comprovação só foi realizada em 1990 por White & Kenny. A IAC consiste na administração, por via intravenosa, de fármacos cuja farmacocinética é conhecida por sistemas eletrônicos.

A velocidade de infusão é controlada por computador ligado a bomba de infusão, permitindo atingir níveis plasmáticos constantes e uma concentração desejável da medicação (Hatschbach, 2007).

O sistema de infusão descrito é considerado o mais evoluído para aplicação da TIVA, pois ele permite o controle da concentração sanguínea do fármaco dentro da “janela terapêutica” (Beier, 2007). Janela terapêutica é a faixa entre a concentração mínima e a máxima eficaz no organismo, doses acima do recomendado se tornarão tóxicas e abaixo serão subterapêuticas (Spinosa *et al.*, 2019).

Na IAC, em vez de determinar a concentração plasmática real do fármaco no sangue, o sistema computacional faz a predição da concentração no sítio efetor. Assim, o anestesologista pode programar a velocidade de infusão conforme a dosagem a ser atingida, ou seja, é calculada a dose com relação ao tempo a se atingir a concentração-alvo (Beier, 2007).

A fim de alcançar seu efeito, seja ele desejado ou não, um determinado fármaco precisa atingir sua biofase ou lugar de ação. Existe um tempo entre a administração inicial, o aparecimento dos efeitos e sua excreção do organismo (Cruz, 2014). Para popularização da IAC, foi essencial o conhecimento farmacológico no desenvolvimento de hipnóticos e analgésicos com duração de ação curta e previsível (Hatschbach, 2007).

Para aplicação da IAC, foi necessário o aperfeiçoamento da tecnologia computadorizada, através do desenvolvimento de programas que contêm modelos farmacocinéticos de alta resolução. Com isso, aumentou o interesse em sistemas automáticos de administração venosa, que são acoplados à equipamentos de infusão, com interface para conexão, e permitem a condução do fármaco de forma desejada, mantendo o efeito hipnótico da anestesia geral pelo tempo esperado (Hatschbach, 2007).

O desenvolvimento de um programa farmacocinético criado por Shafer e colaboradores na Universidade de Stanford (Califórnia-USA), objetivou capacitar o anestesologista para saber o momento exato de alterar ou manter constante a concentração sanguínea do fármaco, levando em consideração a profundidade anestésica. Esse programa foi nomeado como *Stanpump*, sugerindo versatilidade, já que ele realiza a aplicação de qualquer anestésico com adequado modelo farmacocinético e permite a inserção dos parâmetros farmacocinéticos da espécie

desejada. Apesar de ser criado para a medicina humana, o Stanpump foi aplicado em pesquisas com animais (rato e coelho) e também na aplicação de infusão alvo-controlada de propofol nos cães, mostrando-se viável para a espécie canina (Beier, 2007).

No estudo de Hatschbach (2007), 10 caninos foram submetidos à infusão alvo-controlada de propofol, em comparação a outros 10 caninos que receberam infusão contínua da medicação em taxa de velocidade fixa, para realização do procedimento cirúrgico de ovariosalpingohisterectomia. Ao final, percebeu-se que ambas as infusões foram eficazes, mas a IAC apresentou menor taxa de consumo do fármaco, estabilidade hemogasométrica, respiratória e recuperação anestésica mais rápida que os animais tratados com infusão contínua.

O manejo anestésico na IAC é semelhante à dosagem manual, em ambos os casos o anestesista fiscaliza a titulação da administração do medicamento conforme os parâmetros clínicos do animal. Porém, na IAC, o computador é quem realiza a infusão necessária do fármaco, sendo a principal limitação da técnica a confiabilidade do modelo farmacocinético utilizado para prever a relação dose-concentração (Levionnois, 2016).

Levando em consideração que cada animal é único, o modelo farmacocinético ideal deveria ser criado com características individuais, o que não é observado em condições experimentais. O dispositivo de IAC não consegue prever a dosagem adequada se as condições clínicas forem adversas, como diferentes parâmetros ou na hipótese de doenças concomitantes, por isso, necessita do desenvolvimento dos programas. Em felinos, por exemplo, o uso prolongado de propofol gera um maior tempo de recuperação anestésica, com isso, a possibilidade de ajuste de dos parâmetros farmacocinéticos na IAC será uma solução eficaz (Levionnois, 2016).

3. METODOLOGIA

Este artigo pretendeu realizar uma revisão bibliográfica a respeito de uma técnica ainda pouco utilizada na medicina veterinária, mas que possui espaço na área para a popularização do seu uso pelos profissionais. A metodologia utilizada foi pesquisa e leitura de publicações que abordam o uso da TIVA em infusão alvo-controlada.

O conteúdo do material utilizado, devidamente referenciado, analisa o uso da anestesia total intravenosa em IAC desde a sua origem, fazendo uma análise histórica dos primeiros experimentos utilizando essa técnica, uma comparação entre as suas vantagens e desvantagens, e também com outras técnicas de anestesia. São apresentadas suas indicações e contraindicações, bem como os métodos para a sua administração, monitoramento, e os principais fármacos usados na técnica.

Para a elaboração dessa pesquisa foi consultado artigos científicos, livros teóricos e bancos de teses e dissertações de universidades, a fim de oferecer um conteúdo relevante para estudantes e profissionais da medicina veterinária que buscam conhecimento sobre a técnica estudada.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A TIVA é a modalidade de anestesia indicada para realização de cirurgias torácicas com ventilação monopulmonar, laringoscopias diretas, broncoscopias e neurocirurgias. A infusão alvo-controlada é muito utilizada na medicina humana, sendo também eficaz na medicina veterinária, principalmente em procedimentos anestésicos de caninos e felinos. Esta técnica é considerada rentável, pois sua aplicação em cães diminui o consumo do fármaco utilizado. O propofol é o único fármaco indicado para a manutenção anestésica nessa modalidade, sendo essa uma das razões da necessidade de mais estudos farmacológicos. Além disso, modelos farmacocinéticos de IAC não conseguem prever adversidades clínicas dos pacientes, por isso, existe a necessidade de aprimoramento dos sistemas e acompanhamento indispensável do anestesista. Sendo assim, os gargalos para realização dessa pesquisa estão na falta de material científico disponível e na dificuldade de encontrar pesquisas que comprovem a eficácia da técnica apresentada em outras espécies. Portanto, existe uma oportunidade de estudos nessa área, bem como a carência de novas descobertas a cerca dessa modalidade.

RERÊNCIAS

- ANDRESS, J. L. *et al.* Os efeitos da anestesia com propofol em dias consecutivos nos glóbulos vermelhos felinos. **Cirurgia Veterinária**, v. 24, n. 3, p. 277-282, maio 1995. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7653043/>. Acesso em: 01 out. 2023.
- AGGARWAL, S. *et al.* Estudo comparativo entre propofol e etomidato em pacientes sob anestesia geral. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 66, n. 3, p. 237-241, maio 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjan.2016.02.010>. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjan.2016.02.010>. Acesso em: 03 out. 2023.
- AGUIAR, A. J. A. Anestesia Intravenosa Total. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em Cães e Gatos**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2009. Cap. 18, p. 275-297.
- ALVES, M. A. de C. **Bombas de infusão: operação, funcionalidade e segurança**. 2002. 125 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Engenharia Elétrica, Centro Tecnológico, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2002. Disponível em: <http://repositorio.ufsc.br/xmlui/handle/123456789/83591>. Acesso em: 07 set. 2023.
- ANDRADE, S. F.; CASSU, R. N. Analgésicos. In: ANDRADE, S. F. **Manual de Terapêutica Veterinária**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2008. Cap. 6. p. 98- 113.
- BARRETO, B. C. S.; MASSABKI, P. S. Efeitos adversos no sistema nervoso central de medicamentos antiepiléticos em idosos. **Revista Brasileira Clínica Médica**, São Paulo, v. 8, n. 4, p. 344-349, jan. 2010. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-555460>. Acesso em: 01 nov. 2023.
- BEIER, S. L. **Infusão alvo-controlada com propofol e remifentanil: estudo experimental em cães**. 2007. 143 f. Tese (Doutorado) - Curso de Anestesiologia, Faculdade de Medicina Veterinária, Unesp, Botucatu – Sp, 2007. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/105646?show=full>. Acesso em: 02 set. 2023.
- BIANCHI, S. P. **Uso de Cetamina como analgésico em cães**. 2010. 34 f. TCC (Graduação) - Curso de Medicina Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/38791/000791994.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 08 out. 2023.
- CARMO, B. L. **Comparação dos parâmetros fisiológicos no período transanestésico de cães submetidos à anestesia inalatória ou intravenosa total em procedimentos eletivos**. 2019. 59 f. Monografia (Especialização) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade do Sul de Santa Catarina, Tubarão, 2019. Disponível em: <https://repositorio.animaeducacao.com.br/handle/ANIMA/12747>. Acesso em: 02 set. 2023.

CRUZ, M. A. F. S. **Anestesia intravenosa total em cães e gatos (revisão de literatura)**. 2014. 32 f. Monografia (Especialização) - Curso de Curso de Especialização em Residência em Medicina Veterinária I, Veter - Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2014. Disponível em: <http://hdl.handle.net/1843/52225>. Acesso em: 02 set. 2023.

DETONI, P. Anestesia e a profissional gestante. **Anestesia em Revista**, Rio de Janeiro, v. 68, n. 2, p. 22-23, abr. 2018. Disponível em: <https://www.sbahq.org/documentos/anestesia-e-a-profissional-gestante/>. Acesso em: 07 set. 2023.

DUARTE, D. F. Farmacocinética e Farmacodinâmica dos Anestésicos Venosos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Florianópolis, v. 44, n. 1, p. 35-42, fev. 1994.

FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em Cães e Gatos**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2009. 620 p.

FANTONI, D. T. *et al.* Avaliação da associação de romifidina com tiamilal em anestesia de curta duração em equinos. 1994, Anais. Olinda: **Sociedade Pernambucana de Medicina Veterinária**, 1994.

GRIMM, K. A. *et al.* Lumb & Jones. **Anestesiologia e Analgesia em Veterinária**, 5 ed, Rio de Janeiro: Roca, 2017. 3062 p.

HATSCHBACH, E. **Estudo comparativo entre anestesia venosa total alvo-controlada e por infusão contínua em cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila**. 2007. 119 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista - Unesp, Botucatu - Sp, 2007. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/105639>. Acesso em: 02 set. 2023.

HASKINS, S.C. *et al.* Ketamine in dogs. **Am J Vet Res**, Si, v. 46, n. 9, p. 1855-1860, set. 1985.

LAVOR, M. S. L. de. *et al.* Efeitos fetais e maternos do propofol, etomidato, tiopental e anestesia epidural, em cesariana eletiva de cadelas. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 34, n. 6, p. 1833-1839, dez. 2004. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-84782004000600026>. Acesso em: 01 nov. 2023.

LEME, M. C. *et al.* Avaliação do uso de Tiletamina e Zolapezam por via Epidural em Cães. **Arq. Ciênc. Vet. Zool. Unipa**, Umuarama, v. 11, n. 1, p. 21-26, jun. 2008. Disponível em: <https://ojs.revistasunipar.com.br/index.php/veterinaria/article/view/2275>. Acesso em 01 nov. 2023.

LEVIONNOIS, O. L. Target-controlled infusion in small animals: improving anaesthetic safety. **The Veterinary Record**, v. 178, n. 20, p. 501, 2016. Disponível em: <https://bvajournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1136/vr.i2650>. Acesso em: 03 Out 2023.

MAGALHÃES, E. *et al.* **Farmacologia Aplicada a anestesia**. São Paulo: Fontenele Publicações, 2018. p. 362.

MANNARINO, R. **Determinação da taxa de infusão mínima de propofol e propofol associado a lidocaína em cães (*Cannis familiaris*)**. 2002. 126 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista - Unesp, Botucatu - Sp, 2002. Disponível em: <https://bv.fapesp.br/pt/dissertacoes-teses/4316/determinacao-da-taxa-de-infusao-minima-de-propofol-e-propofol>. Acesso em: 07 set. 2023.

MASSONE, F.; CARTOPASSI, S. R. G. Anestesia Intravenosa. In: FANTONI, Denise Tabacchi *et al.* **Anestesia em Cães e Gatos**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2009. Cap. 14. p. 228-236.

MASSONE, F. **Anestesiologia Veterinária: farmacologia e técnicas**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019. 400 p.73

MUIR, W. W.; HUBBELL, J. A. E. Cardiopulmonary and anesthetic effects of ketamine and its enantiomers in dogs. **Am J Vet Res**, v. 49, n. 4, p. 530-534, 1988.

NEVES, I. V. *et al.* Fármacos utilizados no tratamento das afecções neurológicas de cães e gatos. **Semina: Ciências Agrárias**, Londrina, v. 31, n. 3, p. 745-766, set. 2010.

NOCITI, J. R. **Anestesia geral e condutiva em cirurgia ambulatorial**. Brazilian Journal of Anesthesiology, v. 45, n. 1, p. 7-14, 2020.

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

NUNES, N. Monitoração Anestésica. In: FANTONI, Denise Tabacchi; CARTOPASSI, Silvia Renata G. **Anestesia em Cães e Gatos**. São Paulo: Roca, 2002. Cap. 6. p. 64-80.

OLIVEIRA, M. P. dos R. *et al.* Efeitos Cardiovasculares da Cetamina em cães hipovolêmicos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Ribeirão Preto, v. 30, n. 3, p. 167-172, jun. 1980. Disponível em: <https://app.periodikos.com.br/article/5f9c9dd88e6f1a40018b470c/pdf/rba-30-3-167.pdf>. Acesso em: 13 out. 2023.

OTERO, P. E.; PORTELA, D. A. **Anestesia Regional: em animais de companhia**. In: Farmacologia aplicada à medicina veterinária. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan Ltda, 2019. 950 p.

ROBERTSON, S. *et al.* **Vantagens do uso do etomidato como agente anestésico**. Clínicas veterinárias da América do Norte: prática de pequenos animais, v. 22, n. 2, p. 277-280, mar. 1992. Elsevier BV. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s0195-5616\(92\)50609-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0195-5616(92)50609-x). Acesso em: 09 out. 2023

SPINOSA, H. de S.; GÓRNIAC, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia**: aplicada à medicina veterinária. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan Ltda, 2019. 950 p.

SOUZA, W. G. de *et al.* Uma abordagem sobre casos de intoxicação por medicamentos anticonvulsivantes barbitúricos: fenorbabital. **Revista Científica Faema**, Ariquemes, v. 10, n. 1, p. 131-138, 26 jul. 2019. Revista FAEMA. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.31072/rcf.v10iedesp.749>. Acesso em: 09 out. 2023.

UCHIDA, I. *et al.* O papel do domínio extracelular N-terminal da subunidade do receptor GABAA na potencialização da corrente de cloreto de propofol. In: SPINOSA, Helenice de Souza *et al.* **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan Ltda, 2019. 950 p.

VALE, N. B. do. Interações Medicamentosas na Anestesia Venosa. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Natal, v. 47, n. 5, p. 465-476, out. 1997.

WEBER, C.; CÉSAR, T. Z.; SOARES, A.; COMBAT, A. M. R. Modelos farmacocinéticos para infusão alvo-controlada de propofol: comparativo entre Marsh e Schnider. **Revista Médica de Minas Gerais**, Minas Gerais, v. 26, n. 7, p. 11-17, jul. 2016. GN1 Genesis Network. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20160065>. Acesso em: 30 out. 2023.