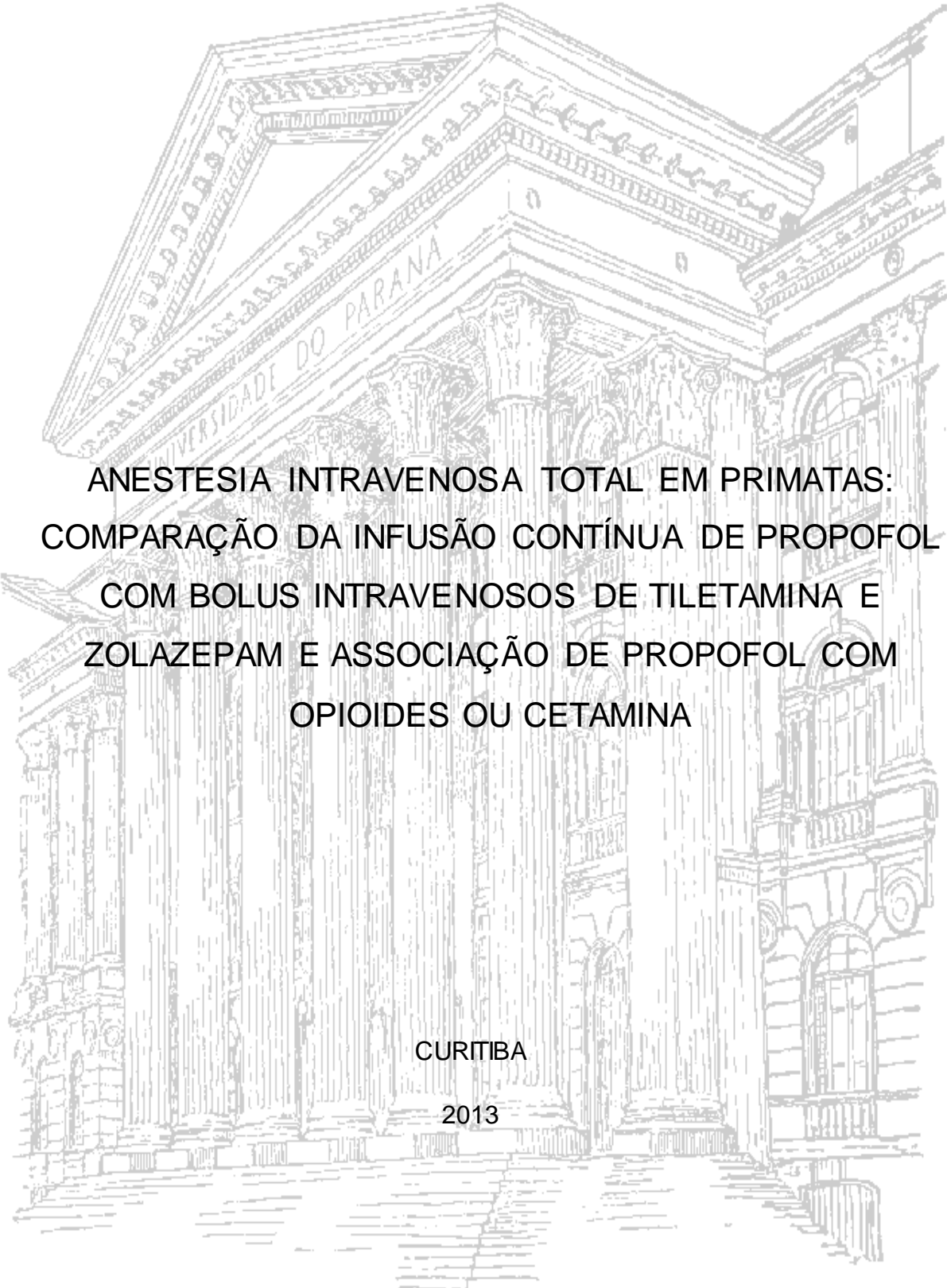


RAFAELA GALANTE



ANESTESIA INTRAVENOSA TOTAL EM PRIMATAS:
COMPARAÇÃO DA INFUSÃO CONTÍNUA DE PROPOFOL
COM BOLUS INTRAVENOSOS DE TILETAMINA E
ZOLAZEPAM E ASSOCIAÇÃO DE PROPOFOL COM
OPIOIDES OU CETAMINA

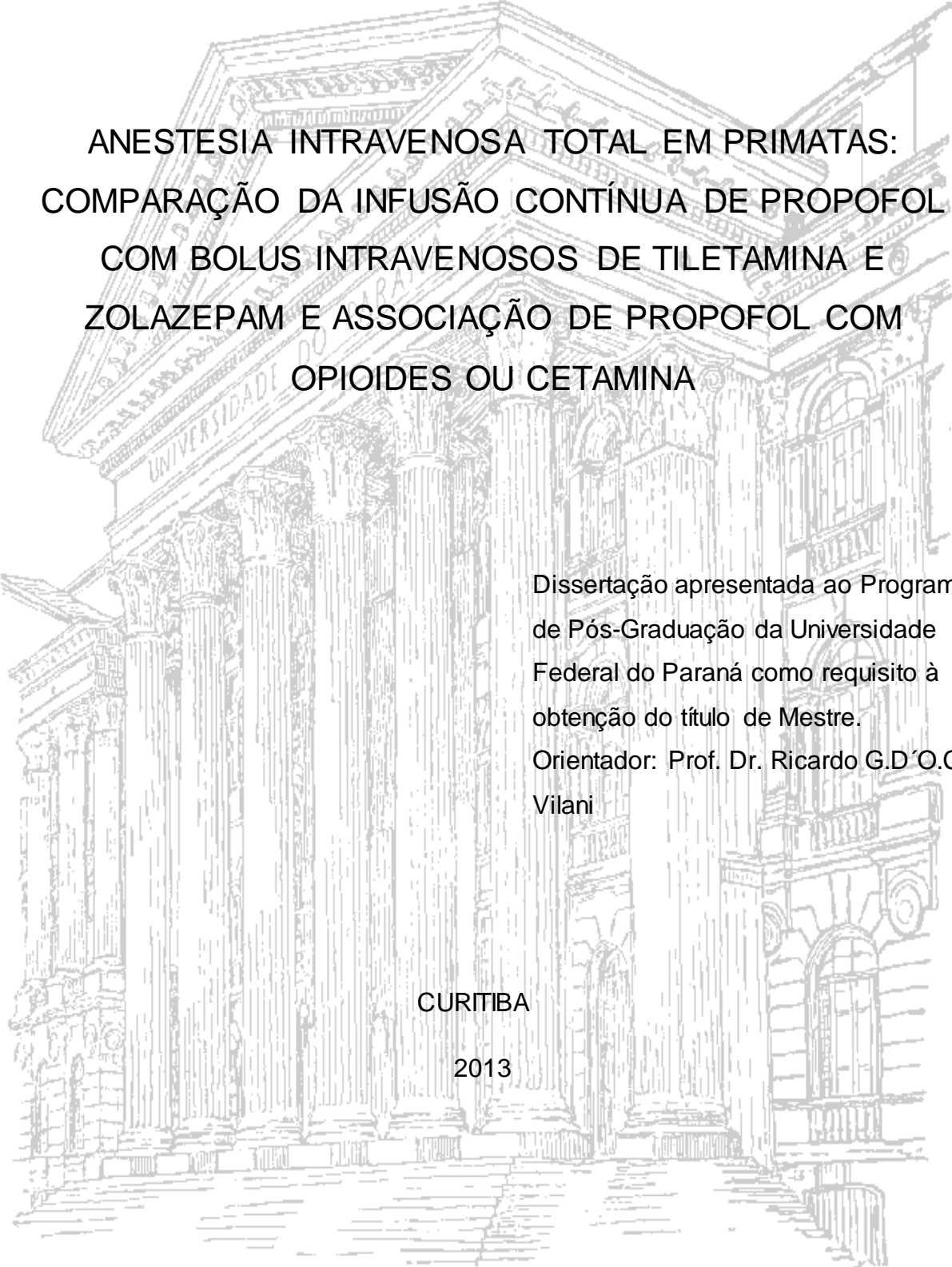
CURITIBA

2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

SETOR DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS



ANESTESIA INTRAVENOSA TOTAL EM PRIMATAS:
COMPARAÇÃO DA INFUSÃO CONTÍNUA DE PROPOFOL
COM BOLUS INTRAVENOSOS DE TILETAMINA E
ZOLAZEPAM E ASSOCIAÇÃO DE PROPOFOL COM
OPIOIDES OU CETAMINA

Dissertação apresentada ao Programa
de Pós-Graduação da Universidade
Federal do Paraná como requisito à
obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo G.D´O.C.
Vilani

CURITIBA

2013


PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS



PARECER

A Comissão Examinadora da Defesa da Dissertação intitulada **“ANESTESIA INTRAVENOSA TOTAL EM PRIMATAS: COMPARAÇÃO DA INFUSÃO CONTÍNUA DE PROPOFOL COM BOLUS INTRAVENOSOS DE TILETAMINA E ZOLAZEPAN E ASSOCIAÇÃO DE PROPOFOL COM OPIÓIDES OU CETAMINA”** apresentada pela Mestranda **RAFAELA GALANTE** declara ante os méritos demonstrados pela Candidata, e de acordo com o Art. 79 da Resolução nº 65/09–CEPE/UFPR, que considerou a candidata APROVADA para receber o Título de Mestre em Ciências Veterinárias, na Área de Concentração em Ciências Veterinárias.

Curitiba, 19 de março de 2013.



Professor Dr. Ricardo Guilherme de Castro Vilani
Presidente/Orientador



Professor Dr. José Fernando Ibañez
Membro



Dr. José Augusto Pereira Carneiro Muniz
Membro

Àquele que era, que é, e que há de ser. À Deus, dedico.

AGRADECIMENTOS

Agradeço:

À Deus, pelo imenso amor, por me capacitar todos os dias a fazer mais do que acredito ser capaz. Pela força que me dá todas as manhãs, por me renovar a cada dia e por me fazer acreditar no impossível.

À minha família, em especial aos meus irmãos, que são verdadeiras jóias da minha vida;

Agradecimento especial a Cassi, que além de irmã é mãe e melhor amiga. Agradeço a Deus todos os dias por ter me dado esse anjo protetor, que está sempre disposta a estender a mão, puxar a orelha ou chorar junto. Agradeço a ela também por ter nos dado o Vitor, o sobrinho mais amoroso do mundo e a alegria dos meus dias e que dissipa qualquer tristeza, mau humor ou angústia.

Ao meu orientador e amigo Ricardo Vilani, que me ensinou o valor da ética, a desenvolver o gosto pela pesquisa, a amar a profissão e respeitá-la, dando sempre o melhor de nós e mostrando que temos um papel fundamental no desenvolvimento da Medicina Veterinária. Agradeço pelo apoio, pelos ensinamentos, pelas risadas e por me guiar até aqui. A Anestesiologia tornou-se sem dúvida uma grande paixão e agradeço a ele pela enorme contribuição. Obrigada; você foi e é, sem dúvida, um grande orientador.

Aos alunos de Iniciação Científica, Beth, Vanessa e Dorli, que foram fundamentais para a realização deste Mestrado. Além de alunos muito dedicados eles tornaram-se amigos muito especiais. Sempre prontos a ceder seu tempo livre e não-livre ao projeto, com bom-humor, competência e paciência. Eles vestiram a camisa, tomando a causa como própria! O verdadeiro amor à profissão..Tenho certeza que serão profissionais de excelência e anesthesiologistas altamente responsáveis e gabaritados. Obrigada, meus queridos, por todo o apoio, o ombro amigo e a dedicação. Tenham certeza que o esforço verdadeiro sempre será recompensado.

Ao Centro Nacional de Primatas pelo apoio e nos possibilitar realizar essa pesquisa. Em especial aos médicos veterinários José A. P. C. Muniz e Paulo H.G. Castro pela imensa colaboração e por nos inteirar da cultura paraense.

À Maristela Toledo, por nos ajudar com os exames laboratoriais e ter paciência acima de tudo.

*“O homem se faz ao longo de sua existência.
Diferentemente da semente de planta que já
está predeterminada a tudo aquilo que será
ao desenvolver-se, o homem deve ser
inventado todos os dias. É através da
liberdade que o homem escolhe o que há de
ser. Não há como fugir a essa escolha.”*
(Paulo Sérgio do Carmo)

RESUMO

Os protocolos anestésicos utilizados em primatas cativos em zoológicos e centros de triagem ou pesquisa há muito tempo estabelecidos e largamente usados envolvem o uso de drogas dissociativas, que apresentam longo tempo de recuperação, inviável para animais de difícil manejo e que precisam ser rapidamente reintegrados ao grupo, ou drogas inalatórias, que dependem de aparelhagem específica, muitas vezes indisponível. O uso de infusão contínua de propofol apresenta rápida recuperação anestésica e a utilização de pouca infra-estrutura. O objetivo da pesquisa é estabelecer o uso de infusão intravenosa contínua de propofol em primatas neotropicais e uma espécie do Velho Mundo para procedimentos de longa duração, além de avaliar a associação de opioides e cetamina na infusão contínua de propofol. Foram utilizados 80 animais entre macaco-prego (*Cebus apella.*), bugio (*Alouatta sp.*), macaco-de-cheiro (*Saimiri sciureus*), macaco-da-noite (*Aotus infulatus*) e macaco-verde-africano (*Chlorocebus aethiops*). A pesquisa foi dividida em 2 etapas. A primeira comparou a anestesia dissociativa (tiletamina-zolazepam) com a infusão contínua intravenosa (TIVA) de propofol, e a segunda estudou a associação de propofol com drogas opioides e cetamina, durante 60 minutos. A monitorização incluiu parâmetros fisiológicos, hemogasometria, tempo de recuperação anestésica, além de dosagem de cortisol. A infusão contínua de propofol mostrou-se superior em relação à tiletamina-zolazepam em qualidade da anestesia e principalmente em qualidade e tempo de recuperação anestésica. A associação com opioides e cetamina foi efetiva para reduzir significativamente o requerimento de propofol.

Palavras-chave: TIVA, primata, recuperação, anestesia injetável.

ABSTRACT

The anesthetic protocols used in captive primates in zoos, triage centers and research widely established involve the use of dissociative drugs, which present long time of anesthetic recovery, not viable for animals of difficult handling and that need to be rapidly reintegrated to the group, or inhalant drugs, which depend of specific machines, many time unavailable. The use of continuous infusion of propofol presents fast anesthetic recovery and simple infra-structure. The goal of this research is to establish the use of continuous intravenous anesthesia in neotropical primates and one species of the Old World for long-term procedures, besides to evaluate the association of opioids and ketamine to the continuous infusion of propofol. 80 animals were utilized including capuchin monkeys (*Cebus apella*), howler monkeys (*Alouatta sp.*), squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*), feline night monkeys (*Aotus infulatus*) and grivets (*Chlorocebus aethiops*) originated from either a research center or a triage center. The research was divided in 2 parts. The first comparing the dissociate anesthesia (tiletamine-zolazepam) to the total intravenous anesthesia (TIVA) of propofol and the second comparing TIVA of propofol with the association of opioids or ketamine, during 60 minutes. The monitorization included physiological parameters, blood gas analysis, time for anesthetic recovery and cortisol measurement. The continuous infusion of propofol has shown to be superior in relation to tiletamine-zolazepam in quality of anesthesia, and mainly in quality and time of anesthetic recovery. The association of opioids and ketamine was effective to reduce significantly the requirement of propofol.

Key words: TIVA, primate, recovery, injectable anesthesia.

LISTA DE ABREVIações

ACTH = hormônio adrenocorticotrófico

ALT = alanina aminotransferase

AST = aspartato transaminase

Ca = íon cálcio

CENP = Centro Nacional de Primatas

CETAS = Centro de Triagem de Animais Selvagens

Cl = íon cloro

cm = centímetro

dL = decilitro

DP = desvio padrão

EB = excesso de base

ETCO₂ = dióxido de carbono expirado

FA = fosfatase alcalina

FC = frequência cardíaca

FR = frequência respiratória

g = grama

GABA = ácido gama aminobutírico

GC = grupo controle

GF = grupo fentanil

GGT = gama glutamil transferase

GK = grupo cetamina

GR = grupo remifentanil

GS = grupo sufentanil

h = hora

HCO_3^- = íon bicarbonato

Hgb = hemoglobina

Ht = hematócrito

Hz = hertz

IM = intramuscular

IV = intravenoso

kg = quilograma

L = litro

mA = miliampère

mg = miligrama

μg = micrograma

min = minuto

ml = mililitro

mmHg = milímetro de mercúrio

mmol = milimol

Na = íon sódio

Na^+/K^+ ATPase = sódio potássio adenosina trifosfatase

NMDA = N-metil-D-aspartato

PaCO_2 = pressão parcial de dióxido de carbono no sangue

PAD = pressão arterial diastólica

PAM = pressão arterial média

PaO_2 = pressão parcial de oxigênio no sangue

PAS = pressão arterial sistólica

pH = potencial hidrogeniônico

PPT = proteína plasmática total

PRO = grupo propofol

PUC – PR = Pontifícia Universidade Católica do Paraná

RNA_m = ácido ribonucleico mensageiro

SaO₂ = saturação de oxigênio no sangue arterial

SpO₂ = saturação de oxigênio de hemoglobina arterial

TIVA = *total intravenous anesthesia* (anestesia intravenosa total)

TZ = grupo tiletamina-zolazepam

U = unidade

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1. Valores hematológicos e bioquímicos dos exames pré-anestésicos de macacos-de-cheiro (<i>Saimiri sciureus</i>).....	38
Tabela 2.2. Variação dos parâmetros fisiológicos (média ± desvio padrão) nos grupos PRO – propofol (n=4) e TZ–tiletamina+zolazepam (n=3) durante uma hora de anestesia, em macacos-de-cheiro (<i>Saimiri sciureus</i>).....	40
Tabela 2.3. Valores de hemogasometria arterial ao final da anestesia com propofol ou tiletamina+zolazepam, em macaco-de-cheiro (<i>Saimiri sciureus</i>).....	41
Tabela 2.4. Avaliação da recuperação anestésica (minutos), após uma hora de anestesia com propofol ou tiletamina+zolazepam, em macacos-de-cheiro (<i>Saimiri sciureus</i>).....	42
Tabela 3.1. Exames pré-anestésicos – Valores hematológicos e bioquímicos de macacos-prego (<i>Cebus apella</i>).....	62
Tabela 3.2. Variação (média ± desvio padrão) dos parâmetros fisiológicos nos grupos PRO – propofol (n=4) e TZ–tiletamina+zolazepam (n=3) durante uma hora de anestesia, em macacos-prego (<i>Cebus apella</i>).....	65
Tabela 3.3. Valores de hemogasometria arterial ao final da anestesia com propofol ou tiletamina+zolazepam, em macaco-prego (<i>Cebus apella</i>).....	66
Tabela 3.4. Avaliação da recuperação anestésica (minutos), após uma hora de anestesia com propofol ou tiletamina+zolazepam, em macacos-prego (<i>Cebus apella</i>).....	67
Tabela 4.1 – Exames pré-anestésicos – parâmetros hematológicos e bioquímicos de macacos-da-noite (<i>Aotus infulatus</i>).....	87
Tabela 4.2. Variação (média ± desvio padrão) dos parâmetros fisiológicos nos grupos PRO – propofol (n=4) e TZ–tiletamina+zolazepam (n=3) durante uma hora de anestesia, em macacos-da-noite (<i>Aotus infulatus</i>).....	89
Tabela 4.3. Variação (média ± desvio padrão) de saturação de oxigênio (SpO ₂), e temperatura em PRO – propofol (n=4) e TZ–tiletamina+zolazepam (n=3) durante uma hora de anestesia, em macacos-da-noite (<i>Aotus infulatus</i>).....	90

Tabela 4.4. Valores de hemogasometria arterial ao final da anestesia com propofol ou tiletamina+zolazepam, em macacos-da-noite (<i>Aotus infulatus</i>)	91
Tabela 4.5. Avaliação da recuperação anestésica (minutos), após uma hora de anestesia com propofol ou tiletamina+zolazepam, em macacos-da-noite (<i>Aotus infulatus</i>).....	92
Tabela 5.1. Exames pré-anestésicos – parâmetros hematológicos e bioquímicos de macacos-verdes-africanos (<i>Chlorocebus aethiops</i>)	113
Table 5.2. Variação (média ± desvio padrão) nos parâmetros fisiológicos nos grupos Propofol (n=4) e Tiletamina- Zolazepam (n=4) durante 1 hora de anestesia em macacos-verdes-africanos (<i>Chlorocebus aethiops</i>).	115
Tabela 5.3.Valores de hemogasometria ao fim da anestesia com propofol ou tiletamina-zolazepam em macacos-verdes-africanos (<i>Chlorocebus aethiops</i>)	116
Tabela 5.4. Avaliação da recuperação anestésica (minutos), após anestesia de 1 hora com propofol ou tiletamina-zolazepam, em macacos-verdes-africanos (<i>Chlorocebus aethiops</i>)	117
Tabela 6.1. Exames pré-anestésicos – parâmetros hematológicos e bioquímicos de bugios (<i>Alouatta sp.</i>)	137
Tabela 6.2. Variação (média ± desvio padrão) nos parâmetros fisiológicos nos grupos Propofol (n=4) e Tiletamina- Zolazepam (n=4) durante 1 hora de anestesia em bugios (<i>Alouatta sp.</i>)	139
Tabela 6.3. Valores de hemogasometria ao fim da anestesia com propofol ou tiletamina-zolazepam em bugios (<i>Alouatta sp.</i>)	140
Tabela 6.4. Avaliação da recuperação anestésica (minutos), após anestesia de 1 hora com propofol ou tiletamina-zolazepam, em bugios (<i>Alouatta sp.</i>).....	141
Tabela 7.1. Exames pré-anestésicos – parâmetros hematológicos e bioquímicos de macacos-prego (<i>Cebus apella</i>).....	165
Tabela 7.2. Variação (média ± desvio padrão) dos parâmetros fisiológicos nos grupos controle (GC), fentanil (GF), sufentanil (GF) e remifentanil (GR), durante uma hora de anestesia em macaco-prego (<i>Cebus apella</i>).....	167
Tabela 7.3. Valores de hemogasometria arterial no momento trans (50') e pós (65') anestesia com propofol e associação de opioides.	169

Tabela 7.4. Tempos de recuperação após a anestesia com propofol associada a opioides.....	171
Tabela 8.1 . Exames pré-anestésicos (média \pm DP) de macacos-prego (<i>Cebus apella</i>)	196
Tabela 8.2. Variação (média \pm desvio padrão) em parâmetros fisiológicos no GC (n=6) e GK (n=6), durante uma hora de anestesia, em macacos-prego (<i>Cebus apella</i>).....	198
Tabela 8.3. Variação (média \pm desvio padrão) de saturação de oxigênio (SpO ₂), dióxido de carbono expirado (ETCO ₂), e temperatura em GC (n=6) e GK (n=6), durante uma hora de anestesia, em macacos-prego (<i>Cebus apella</i>).....	198
Tabela 8.4. Valores de hemogasometria arterial no momento trans (50') e pós (65') anestesia com propofol e associação com cetamina.	200
Tabela 8.5. Recuperação após anestesia de uma hora com propofol (GC) ou propofol+cetamina (GK) em macacos-prego (<i>Cebus apella</i>).....	202

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1. Taxa de infusão de propofol (média \pm erro padrão) durante 1 hora de anestesia em macacos-de-cheiro (<i>Saimiri sciureus</i>) pré-medicados com petidina e midazolam.	38
Figura 3.1. Taxa de infusão de propofol (média \pm erro padrão) durante 1 hora de anestesia em macacos-prego (<i>Cebus apella</i>) pré-medicados com petidina e midazolam.	62
Figura 4.1 Taxa de infusão de propofol (média \pm erro padrão) durante 1 hora de anestesia em macacos-da-noite (<i>Aotus infulatus</i>) pré-medicados com petidina e midazolam.	887
Figura 5.1 Taxa de infusão de propofol (média \pm erro padrão) durante 1 hora de anestesia em macacos-verdes-africanos (<i>Chlorocebus aethiops</i>) pré-medicados com petidina e midazolam.	1143
Figura 6.1 Taxa de infusão de propofol (média \pm erro padrão) durante 1 hora de anestesia em bugios (<i>Alouatta sp.</i>) pré-medicados com petidina e midazolam.	137
Figura 7.1. Taxa de infusão de propofol (média \pm erro padrão) puro, ou associado ao fentanil, sufentanil e remifentanil, durante 1 hora de anestesia em macacos-prego (<i>Cebus apella</i>).....	166
Figura 7.2. – Porcentagem e linha de tendência média entre dois períodos no pós-anestésico de animais: a) com atividade caracterizada como alerta, b) postura anormal ou estático e com a cabeça pendente, c) vocalização quando manipulado, d) estado mental de submissão, e) mexendo no bracelete e f) comendo. * diferença significativa na submissão entre CG e RG neste momento (P<0,05).	171
Figura 8.1. Taxa de infusão de propofol (média \pm erro padrão) puro, ou associado à cetamina, durante 1 hora de anestesia em macacos-prego (<i>Cebus apella</i>).....	196

Figura 8.2. – Porcentagem e linha de tendência média entre dois períodos no pós-anestésico de animais: a) com atividade caracterizada como alerta, b) postura anormal ou estático e com a cabeça pendente, c) vocalização quando manipulado, d) estado mental de submissão, e) mexendo no bracelete e f) comendo. * diferença significativa na submissão entre CG e KG neste momento (P<0,05).....201

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO GERAL	21
1.1 Objetivos Gerais	25
1.2 Objetivos Específicos	26
1.3 REFERÊNCIAS	26
2. INFUSÃO CONTÍNUA DE PROPOFOL OU BOLUS INTERMITENTES DE TILETAMINA-ZOLAZEPAM EM MACACO-DE-CHEIRO (<i>Saimiri Sciureus</i>)	28
2.1 RESUMO	28
2.2 ABSTRACT	30
2.3 INTRODUÇÃO	31
2.4 MATERIAL E MÉTODOS	33
2.5 RESULTADOS	37
2.6 DISCUSSÃO	42
2.7 REFERÊNCIAS	49
3. INFUSÃO CONTÍNUA DE PROPOFOL OU BOLUS INTERMITENTES DE TILETAMINA-ZOLAZEPAM EM MACACO-PREGO (<i>Cebus apella</i>)	52
3.1 RESUMO	52
3.2 ABSTRACT	54
3.3 INTRODUÇÃO	55
3.4 MATERIAL E MÉTODOS	57
3.5 RESULTADOS	62
3.6 DISCUSSÃO	67
3.7 REFERÊNCIAS	74
4. INFUSÃO CONTÍNUA DE PROPOFOL OU BOLUS INTERMITENTES DE TILETAMINA-ZOLAZEPAM EM MACACO-DA-NOITE (<i>Aotus infulatus</i>)	78
4.1 RESUMO	78
4.2 ABSTRACT	79

4.3 INTRODUÇÃO.....	81
4.4 MATERIAL E MÉTODOS	82
4.5 RESULTADOS	87
4.6 DISCUSSÃO.....	92
4.7 REFERÊNCIAS	99
5. INFUSÃO CONTÍNUA DE PROPOFOL OU BOLUS INTERMITENTES DE TILETAMINA-ZOLAZEPAM EM MACACO-VERDE-AFRICANO (<i>Chlorocebus aethiops</i>) 103	
5.1 RESUMO.....	103
5.2 ABSTRACT	105
5.3 INTRODUÇÃO.....	106
5.4 MATERIAL E MÉTODOS	108
5.5 RESULTADOS	112
5.6 DISCUSSÃO.....	117
5.7 REFERÊNCIAS	124
6. INFUSÃO CONTÍNUA DE PROPOFOL OU BOLUS INTERMITENTES DE TILETAMINA-ZOLAZEPAM EM BUGIO (<i>Alouatta sp.</i>).....	127
6.1 RESUMO.....	127
6.2. ABSTRACT	129
6.3 INTRODUÇÃO.....	130
6.4 MATERIAL E MÉTODOS	132
6.5 RESULTADOS	136
6.6 DISCUSSÃO.....	142
6.7 REFERÊNCIAS	149
7. INFUSÃO CONTÍNUA DE PROPOFOL EM ASSOCIAÇÃO AO FENTANIL, REMIFENTANIL E SUFENTANIL EM MACACO-PREGO (<i>Cebus apella</i>).....	152
7.1 RESUMO.....	152
7.2 ABSTRACT	154

7.3 INTRODUÇÃO.....	155
7.4 MATERIAL E MÉTODOS	158
7.5 RESULTADOS	164
7.6 DISCUSSÃO.....	172
7.7 REFERÊNCIAS	180
8. INFUSÃO CONTÍNUA DE PROPOFOL EM ASSOCIAÇÃO À CETAMINA EM MACACO-PREGO (<i>Cebus apella</i>)	183
8.1 RESUMO.....	183
8.2 ABSTRACT	185
8.3 INTRODUÇÃO.....	186
8.4 MATERIAL E MÉTODOS	189
8.5 RESULTADOS	195
8.6 DISCUSSÃO.....	202
8.7 REFERÊNCIAS	210
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS	216

1. INTRODUÇÃO GERAL

Primatas presentes em zoológicos, centros de triagem, centros de pesquisa e criadouros frequentemente necessitam de captura e anestesia para a realização de procedimentos clínicos e cirúrgicos de média a longa duração. A agressividade, o estresse e a dificuldade na contenção de animais silvestres, particularmente primatas, têm exigido pesquisas e cuidados na escolha de um fármaco que apresente propriedades que facilitem e favoreçam um estado ótimo de tranquilização ou anestesia dos indivíduos (Santos et al. 1999).

Pesquisas têm sido realizadas com o intuito de se descobrir um tranquilizante ou anestésico ideal, dotado de menor poder de toxicidade e que possam ser usado em indivíduos de idade avançada, debilitados, facilmente estressáveis e, ainda, que seja de baixo custo e de fácil aquisição. Esse fármaco deve apresentar como característica desejável a facilidade de aplicação e proporcionar resultados satisfatórios na contenção e manipulação dos pacientes, sem os grandes inconvenientes dos efeitos colaterais (Santos et al. 1999). Isto favorece o uso de drogas que possam ser administradas pela via intramuscular, com rápido início de ação, e que promovam boa sedação, como é o caso dos anestésicos dissociativos, associados a benzodiazepínicos ou alfa-2 agonistas.

Estes protocolos apresentam grande eficácia no que diz respeito à captura e contenção de primatas do Novo Mundo, porém não são vantajosos para a realização de procedimentos mais longos e que exijam um profundo plano anestésico. Mesmo com a associação de fármacos, visando promover um somatório das vantagens de drogas isoladas e diminuir as desvantagens dos dissociativos, isto não foi alcançado. Por exemplo, nos anos 60, desenvolveu-se a associação tiletamina/zolazepam, como agente útil para anestesia ou contenção química em várias espécies animais, visando melhora do relaxamento muscular esquelético, redução de episódios convulsivos, superior analgesia visceral e recuperação tranquila da anestesia. No entanto, o relaxamento muscular proporcionado é incompleto, a analgesia visceral é pouco evidente, e o período de recuperação pode vir acompanhado de tremores intensos e excitação (Almeida et al. 2000). O principal inconveniente da manutenção anestésica com essas drogas é o longo tempo de recuperação, que demanda maior dispêndio de tempo da equipe e prejudica a rápida reintrodução desses pacientes ao seu grupo. Em primatas não humanos o uso da tiletamina-zolazepam tem sido associado com prolongadas recuperações anestésicas, hipotermia, efeitos neurológicos e complicações gastrointestinais (Horne 2001; Pollock & Ramsay 2003; Seiler et al. 2009).

Uma alternativa à anestesia dissociativa é a utilização dos anestésicos inalatórios. Estes, porém, requerem a aquisição de aparelhagem específica e muitas vezes indisponível a campo, além do treinamento dos profissionais que deverão utilizá-los. É importante, ainda, que haja monitorização contínua e atenta do paciente, evitando-se

erros na profundidade do plano anestésico (Oliva & Fantoni 2010). Além disso, todos os anestésicos inalatórios causam alterações cardiovasculares dose-dependentes e também depressão respiratória quando altas concentrações são necessárias (Steffey & Mama 2007).

Técnicas anestésicas modernas, que facilitam os procedimentos de longa duração e proporcionam qualidade e segurança entre elas mais especificamente a anestesia intravenosa total (TIVA), estão disponíveis na medicina veterinária, podendo ser aplicadas na anestesiologia de animais selvagens. Apesar de ser administrada exclusivamente pela via intravenosa, a infusão contínua de propofol apresenta grandes vantagens como rápido retorno e bom plano anestésico, além de necessitar de pouca infraestrutura. A TIVA pode ser usada não apenas em ambientes hospitalares bem equipados, mas também em localizações remotas onde se tenha apenas oxigênio e suporte ventilatório (Singh Bajwa et al. 2010).

A TIVA apresenta muitas vantagens como ausência de poluição ambiental, causada pelos agentes inalatórios; maior praticidade para o clínico, não exigindo grande investimento na aquisição de aparelhagem específica; estabilidade hemodinâmica, e em alguns casos, com efeitos cardiovasculares menos pronunciados; e redução na resposta adrenérgica ao estímulo cirúrgico com redução na concentração de catecolaminas circulantes (Zacheu 2004; Oliveira et al. 2007).

O propofol merece destaque devido as suas características farmacocinéticas, como rápida indução e recuperação, além de ser rapidamente metabolizado, principalmente pelo fígado, mas também em outros sítios metabólicos. Por ser isento de

efeito cumulativo, pode ser usado na forma de *bolus*, para indução, e em *bolus* intermitente ou em infusão contínua na manutenção anestésica (Almeida et al. 2000). Depois de realizada contenção farmacológica por via intramuscular com neuroleptoanalgesia ou anestésicos dissociativos, a manutenção anestésica de primatas com infusão contínua de propofol deve proporcionar uma anestesia com estabilidade dos parâmetros fisiológicos, de boa qualidade e rápido retorno à consciência.

Uma importante ferramenta nos protocolos anestésicos intravenosos é a associação de agentes analgésicos, uma vez que o propofol não possui propriedade antinociceptiva, propiciando uma melhor qualidade anestésica em relação ao seu uso isolado (Almeida et al. 2000). Os analgésicos opioides são essenciais para a supressão dos reflexos a estímulos dolorosos cirúrgicos durante a TIVA. Esses compostos fornecem analgesia profunda e estabilidade hemodinâmica com efeitos mínimos na contratilidade (Camu et al. 2001a). Morfina e petidina vem sendo substituídas por agente mais novos, como fentanil, sufentanil, alfentanil e remifentanil, os quais podem ser administrados em *bolus* múltiplos ou na forma de infusão contínua. Cetamina em doses subanestésicas tem ganhado mais notoriedade como analgésico para TIVA (Singh Bajwa et al. 2010).

Este trabalho foi realizado em 2 etapas. A primeira foi efetivada no Centro Nacional de Primatas (CENP), na cidade de Ananindeua, estado do Pará. Esta etapa consistiu na comparação entre dois protocolos anestésicos: *bolus* de tiletamina+zolazepam x infusão contínua de propofol em diferentes espécies de

primatas de pequeno e médio porte. Para este propósito foram utilizadas cinco espécies diferentes de primatas, sendo quatro sul-americanas, o macaco-de-cheiro (*Saimiri sciureus*), o macaco-prego (*Cebus apella*), o macaco-da-noite (*Aotus infulatus*) e o bugio (*Alouatta sp.*) e uma africana, o macaco-verde-africano (*Chlorocebus aethiops*). Esta etapa será portanto descrita nos próximos cinco capítulos desta dissertação. A segunda etapa foi realizada no Centro de Triagem de Animais Selvagens da PUCPR (CETAS PUCPR), na cidade de Tijucas do Sul, estado do Paraná e foram utilizados apenas espécimes de *Cebus apella*. Nos dois capítulos referentes a essa etapa, foi avaliada a infusão contínua de propofol associada a três opioides (fentanil, sufentanil e remifentanil) e à cetamina. Desta forma, os cinco primeiros capítulos seguiram basicamente a mesma metodologia, assim como os últimos dois.

1.1 Objetivos Gerais

O objetivo geral deste trabalho é avaliar a utilização da infusão contínua de propofol na manutenção anestésica de primatas de pequeno e médio porte para procedimentos clínicos e cirúrgicos de média e longa duração, relatando:

- I) taxa de infusão, utilizando o propofol isoladamente ou em associação a analgésicos;
- II) qualidade da anestesia;
- III) duração e qualidade da recuperação anestésica;
- IV) variação dos parâmetros fisiológicos cardiovasculares e respiratórios.

1.2 Objetivos Específicos

- a) Comparar a qualidade da anestesia e o tempo de duração e qualidade da recuperação anestésica entre a anestesia dissociativa com tiletamina-zolazepam e a infusão contínua de propofol,
- b) Relacionar a qualidade da anestesia e analgesia, a variação nos parâmetros fisiológicos e a diminuição da taxa de propofol quando associado aos opiodes fentanil, sufentanil e remifentanil
- c) Relacionar a qualidade da anestesia e analgesia, a variação nos parâmetros fisiológicos e a diminuição da taxa de propofol quando associado à cetamina.

1.3 REFERÊNCIAS

Almeida EMP, Nunes N, Fantinatti AP et al. (2000) Efeitos cardiorrespiratórios da associação de tiletamina/zolazepam em cães (*Canis familiaris*) pré-tratados ou não pela acepromazina. *Braz J Vet Res Anim Sci*, vol.37, n.3

Horne WA (2001) Primate anesthesia. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract* 4, 239-266, viii-ix.

Camu F, Lauwers M, Vanlersberghe C (2001) Anestesia Venosa Total. In: Tratado de Anestesia Venosa. (1 edn). White PF (ed). Artmed, Porto Alegre. pp. 370-386.

Santos FGA, Salas ER, Bicca-Marques JC et al. (1999) Cloridrato de tiletamina associado com cloridrato de zolazepam na tranquilização e anestesia de calitriquídeos (*Mammalia*, *Primates*). *Arq Bras Med Vet Zootec* 51.

Seiler BM, Dick EJ, Jr., Guardado-Mendoza R et al. (2009) Spontaneous heart disease in the adult chimpanzee (*Pan troglodytes*). *J Med Primatol* 38, 51-58.

Oliva VNLS, Fantoni DT (2010) Anestesia Inalatória. In: Anestesia em Cães e Gatos. Fantoni DT Cortopassi SRG (eds). Editora Roca, São Paulo.

Oliveira FA, Oleskovicz N, Moraes AN (2007) Anestesia total intravenosa em cães e gatos com propofol e suas associações. *Revista de Ciências Agroveterinárias*, Lages 6, 170-178.

Pollock CG, Ramsay EC (2003) Serial immobilization of a Brazilian tapir (*Tapirus terrestris*) with oral detomidine and oral carfentanil. *J Zoo Wildl Med* 34, 408-410.

Singh Bajwa SJ, Bajwa SK, Kaur J (2010) Comparison of two drug combinations in total intravenous anesthesia: Propofol-ketamine and propofol-fentanyl. *Saudi J Anaesth* 4, 72-79.

Steffey EP, Mama KRS (2007) Inhalation Anesthetic. In: Lumb and Jones' *Veterinary Anesthesia and Analgesia* (4 edn). Tranquilli WJ, Thurmon JC & Grimm KA (eds). Blackwell Publishing, São Paulo.

Zacheu J (2004) Avaliação da associação de propofol e de cloridrato de alfentanil na manutenção anestésica por infusão contínua em cães prémedicados com acepromazina. In: Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Botucatu. Universidade Estadual Paulista, Botucatu. pp. 146.

1. INFUSÃO CONTÍNUA DE PROPOFOL OU BOLUS INTERMITENTES DE TILETAMINA-ZOLAZEPAM EM MACACO-DE-CHEIRO (*Saimiri Sciureus*)

(Continuous Infusion of Propofol or Intermittent Bolus of Tiletamine-Zolazepam in Squirrel Monkey (*Saimiri sciureus*))

Rafaela Galante, José A.P.C. Muniz, Paulo H.G. Castro, Vanessa N. Gris, Elizabeth R. Carvalho, Dorli S. Amora Jr, Ricardo G.D'O.C. Vilani

2.1 RESUMO

Objetivo Investigar a taxa de infusão de propofol necessária para manter um plano de anestesia cirúrgica e compará-lo à anestesia com tiletamina-zolazepam, avaliando parâmetros fisiológicos e o tempo e qualidade de recuperação em macacos-de-cheiro.

Modelo de Estudo Estudo clínico prospectivo, randomizado, não-cego

Animais Oito macacos-de-cheiro (*Saimiri sciureus*) machos, saudáveis, com 3 anos de idade e pesando 0,340–0,695 Kg.

Métodos Os macacos-de-cheiro foram pré-medicados via intramuscular com midazolam (0,5 mg) e petidina (4 mg). A anestesia foi induzida com $4 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ de propofol (PRO) intravenoso (IV) até perda do reflexo palpebral ou 5 mg kg^{-1} IV de tiletamina-zolazepam (TZ), e mantida com propofol inicialmente com $0,4 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ e titulando de acordo com o efeito (PRO) ou doses suplementares de tiletamina-zolazepam quando requeridas (TZ). Os animais respiraram espontaneamente via

máscara facial, com suplementação de oxigênio. Os parâmetros cardiovasculares foram mensurados continuamente. Amostras de sangue arterial foram coletadas para hemogasometria ao final da anestesia. Cortisol sérico foi mensurado no começo e ao final da anestesia. Foram determinados qualidade e tempo de recuperação. Dados mensurados repetidamente foram testados para diferenças significativas entre os grupos com o teste-t e dentro do grupo com ANOVA.

Resultados A mediana do tempo para indução da anestesia no grupo PRO foi de 180 segundos, variando de 95 a 480 segundos. A taxa de infusão média foi de $0,432 \pm 0,052 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$, variando durante o período de uma hora. Os efeitos cardiopulmonares foram similares entre os grupos. Os tempos de recuperação para decúbito ventral no grupo PRO (32 ± 17 minutos) e no grupo TZ (84 ± 11 minutos) e ambulação normal no grupo PRO (58 ± 22 minutos) e no grupo TZ (358 ± 109 minutos) foram diferentes. A qualidade de recuperação foi melhor no grupo PRO. Os aumentos de lactato e cortisol não foram estatisticamente diferentes entre os tratamentos.

Conclusões e relevância clínica A anestesia com propofol, comparada à tiletamina-zolazepam, promoveu melhor e mais rápida recuperação anestésica.

Palavras-chave: Intravenoso, primata, recuperação, anestesia injetável.

2.2 ABSTRACT

Objective To investigate the required infusion rate of propofol to maintain surgical anesthesia and compare it to tiletamine-zolazepam anesthesia, evaluating physiological parameters, and the time and quality of recovery in squirrel monkeys.

Study design Prospective non-blinded randomized clinical study.

Animals Eight healthy male squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*), aged 3 years and weighing 0.340–0.695 kg.

Methods Squirrel monkeys were premedicated with intramuscular midazolam (0.5 mg) and pethidine (4 mg). Anesthesia was induced with 4 mg kg⁻¹ min⁻¹ of propofol intravenously (IV) (PRO) until loss of the palpebral reflex or 5 mg kg⁻¹ of tiletamine-zolazepam IV (TZ), and maintained with PRO starting at 0.4 mg kg⁻¹ minute⁻¹ and titrating to effect (PRO) or supplementary doses of TZ as required. Monkeys breathed spontaneously via face-mask, with oxygen supplementation. Cardiopulmonary parameters were measured continuously. Arterial blood samples were analyzed for blood gas values and lactate at the end of anesthesia. Serum cortisol was measured at the beginning and at the end. Quality and times to recovery were determined. Repeatedly measured data were tested for significant differences between groups with t-test and within groups by ANOVA.

Results Median time for induction of anesthesia in PRO was 180 seconds, ranging from 95 to 480 seconds. Mean infusion rate was 0.432 ± 0.052 mg kg⁻¹ minute⁻¹, varying

during the one hour period. Cardiopulmonary effects were similar between groups. Recovery times for ventral recumbency in PRO (32 ± 17 minutes) and TZ (84 ± 11 minutes) and normal ambulation in PRO (58 ± 22 minutes) and TZ (358 ± 109 minutes) were different. Recovery quality was better in PRO. Lactate and cortisol increases were not statistically different between treatments.

Conclusions and clinical relevance Compared to tiletamine-zolazepam, propofol anesthesia provided faster and better anesthetic recovery.

Keywords: Intravenous, primate, recovery, injectable anesthesia.

2.3 INTRODUÇÃO

Macacos-de-cheiro (*Saimiri sciureus*) são pequenos primatas sul-americanos considerados modelos animais úteis em uma variedade de disciplinas na pesquisa biomédica (Napier 1972; Wolfheim 1983; Brady 2000). Primatas mantidos em zoológicos e centros de pesquisa frequentemente necessitam de anestesia para a realização de procedimentos clínicos e cirúrgicos. Os protocolos mais comuns e amplamente estabelecidos envolvem o uso de agentes inalatórios ou dissociativos (Olberg 2007; Vilani 2009).

Devido à facilidade de administração pela via intramuscular e contenção química efetiva, drogas dissociativas, como cetamina e tiletamina, têm sido preferidas no manejo de primatas no mundo todo. A combinação comercial de tiletamina ao

zolazepam, um benzodiazepínico que age como relaxante muscular e anticonvulsivante, é de uso bastante difundido na anestesia de animais selvagens (Schobert 1987). Esta combinação é mais potente que a cetamina e possui maior duração de ação (Lin et al. 1993). Entretanto, a anestesia dissociativa apresenta um longo período de recuperação após procedimentos longos, especialmente quando é necessária anestesia cirúrgica. Esse tipo de recuperação é problemática quando há manipulação de animais selvagens que requerem rápida reintegração ao grupo.

A anestesia total intravenosa (TIVA) envolve a indução e a manutenção anestésicas somente com drogas intravenosas (Camu et al. 2001a). Muitas drogas podem ser usadas na TIVA (Muir 1994; Ilkiw 1999; Massone 2008). O propofol parece ser a opção mais vantajosa pela sua rápida indução (Bufalari et al. 1995) e recuperação (Smith et al. 1994b; Ganem et al. 2002). A rápida recuperação ocorre mesmo em casos de administração prolongada devido ao seu rápido metabolismo hepático e também em outros sítios metabólicos (Court et al. 2001). Os efeitos colaterais mais comuns são hipotensão dose-dependente e depressão cardiorrespiratória (Kotani et al. 2008; Paula et al. 2012).

O objetivo desta pesquisa é investigar a taxa de infusão de propofol necessária para manter um plano de anestesia cirúrgica e comparar este protocolo com a anestesia com tiletamina-zolazepam, avaliando alterações em parâmetros fisiológicos e o tempo e qualidade de recuperação anestésica em macacos-de-cheiro.

2.4 MATERIAL E MÉTODOS

Esta pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética no Uso de Animais do Setor de Ciências Agrárias da Universidade Federal do Paraná e pelo Ministério do Meio Ambiente - Sistema de Autorização e Informação em Biodiversidade – SISBIO. Os animais nasceram em cativeiro e pertencem à colônia de reprodução do Centro Nacional de Primatas (CENP), localizado no município de Ananindeua, Pará, Brasil (latitude 1^o38'26'' e longitude 48^o38'22'').

Foram utilizados oito espécimes de *Saimiri sciureus*, todos machos, nascidos em 2008, com idades entre 1180 e 1250 dias. Os animais eram mantidos em recintos coletivos, fazendo parte de um grupo pré-formado. Foi realizado jejum alimentar de 6 horas prévio ao experimento, sendo a água mantida *ad libitum*. A temperatura do laboratório experimental foi controlada, variando entre 25 e 26 °C.

Os animais foram capturados com puçá de mão e contidos manualmente para a administração intramuscular da medicação pré-anestésica, consistida de 4 mg kg⁻¹ de petidina (Dolosal® (50 mg/ml), Cristália, São Paulo, SP) e 0,5 mg kg⁻¹ de midazolam (Dormire® (5 mg/ml), Cristália, São Paulo, SP). Os animais foram então transportados para o laboratório experimental para paramentação. Após pesagem e canulação da veia safena esquerda, a anestesia foi induzida com propofol ou tiletamina+zolazepam, de acordo com o grupo determinado. Os macacos foram divididos em grupo propofol (PRO) e grupo tiletamina+zolazepam (TZ). Os animais capturados escolhidos para o

grupo PRO foram o 3º, 4º, 6º e 8º e para o grupo TZ foram o 1º, 2º, 5º e o 7º. Entretanto, não foi requerido o mesmo peso, idade ou qualquer outra condição para nenhum dos grupos. O responsável pela captura dos animais não tinha conhecimento do grupo a que o animal pertenceria.

Amostras de sangue foram coletadas para hemograma, sendo analisadas por um contador de células automático (CC-550, Celm, Brazil). Os perfis bioquímicos renal e hepático (creatinina, ureia, alanina transaminase – ALT, aspartato transaminase – AST, fosfatase alcalina – FA, gama-glutamilttransferase – GGT, proteína total) e eletrólitos (cálcio, cloro e sódio) foram determinados por química seca (Vitros® DT60II, Johnson & Johnson Healthcare Systems, NY, USA).

Para indução anestésica, no grupo TZ, 5 mg kg⁻¹ de tiletamina+zolazepam (Zoletil® 50, Virbac, Brazil) foi administrado IV. Solução salina foi infundida por bomba peristáltica rotativa (LF2001, Lifemed, Brazil) na taxa de 10 mL/kg/h. No grupo PRO, a indução anestésica foi realizada por uma bomba de infusão de seringa (PSK-01, Nikkiso Co., Japan) em uma taxa de infusão de 4 mg kg⁻¹ min⁻¹ de propofol (Propovan® (10 mg/ml), Cristália, São Paulo, SP), até completa perda dos reflexos palpebrais. O propofol foi diluído em salina até a concentração de 2 mg/mL e esta solução foi usada para manutenção anestésica, utilizando-se a mesma bomba de infusão e fornecendo aproximadamente 10 mL/kg/h de solução salina. Foi ajustada então uma máscara facial, com fluxo de oxigênio de 1 L/min, com os animais em respiração espontânea.

Uma escala foi utilizada para determinação do plano anestésico e para ajuste da dose de manutenção para promover plano anestésico similar. Escores de 1 a 4 foram determinados baseando-se na seguinte escala: 1 – relaxamento muscular incompleto, reflexo palpebral intenso ou movimentos de cauda, membros ou cabeça; 2 – estável, relaxamento muscular completo, língua pode ser exteriorizada, ausência de movimentos de cauda, membros ou cabeça, reflexo palpebral lento; 3 – estável, relaxamento muscular completo, língua pode ser exteriorizada, perda completa de reflexos palpebrais e tônus mandibular, ausência de movimentos de cauda, membros ou cabeça; 4 – plano anestésico muito profundo, ausência de reflexos, depressão cardiorrespiratória.

No grupo TZ, quando o plano anestésico era determinado como 1, administrava-se $2,5 \text{ mg kg}^{-1}$ de tiletamina+zolazepam IV. No grupo PRO, logo após a indução anestésica, foi iniciada infusão contínua de propofol a uma taxa de $0,4 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ intencionando-se manter um escore anestésico 3. Se o escore fosse 2, a taxa de infusão era então aumentada com acréscimos de $0,1 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ e quando o escore 4 fosse atingido, a taxa de infusão de propofol era diminuída com decréscimos de $0,1 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$. Com um escore 1, o grupo PRO sofreria acréscimos de $0,2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$. A anestesia foi mantida por 60 minutos.

A concentração plasmática de cortisol foi mensurada por meio de um kit comercial de ELISA (DBC, Diagnostics Biochem, Canadá) no início (0 minutos) e ao final (60 minutos) da anestesia. O cortisol foi avaliado como a porcentagem de aumento ou decréscimo da concentração. Os seguintes parâmetros foram registrados a cada 5

minutos por um monitor multiparamétrico veterinário portátil (MEC-1200Vet, Mindray Medical International, China): frequência cardíaca e respiratória (FC e FR), pressão arterial não-invasiva sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD), temperatura retal e saturação de oxigênio de hemoglobina arterial (SpO_2). Ao final do período de 60 minutos, uma amostra de sangue arterial foi coletada da artéria femoral para hemogasometria, utilizando-se um analisador portátil (EPOC Blood Analysis™, EPOCAL Inc., Canadá). Os parâmetros avaliados foram: cálcio ionizado, bicarbonato (HCO_3^-), potássio, sódio, pressão parcial de dióxido de carbono arterial ($PaCO_2$), pH, pressão parcial de oxigênio arterial (PaO_2), saturação de oxigênio (SaO_2), excesso de base (EB), glicose e lactato.

Após 60 minutos de anestesia, as infusões eram interrompidas, a máscara facial removida e o animal colocado em uma mesa em decúbito dorsal. Os parâmetros de recuperação anestésica avaliados foram os seguintes: tempo para primeiro movimento voluntário, tempo para decúbito lateral voluntário, tempo para decúbito ventral voluntário e tempo para ambulação normal. Foi determinado um escore para a qualidade de recuperação anestésica: excelente – mudança de decúbito com mínimos movimentos atáxicos, animal levanta-se em uma ou duas tentativas e é capaz de andar com apenas leve ataxia; bom - mudança de decúbito com movimentos atáxicos moderados, requer mais de uma ou duas tentativas para levantar, caminha com ataxia moderada e incoordenação; regular – faz várias tentativas de mudança de decúbito com severa ataxia, tenta se levantar, mas cai frequentemente e finalmente caminha com notável ataxia e incoordenação; ruim – animal permanece no mesmo decúbito por

mais de 30 minutos após o término na anestesia, não é responsivo a estímulos e não faz tentativas para mudar o decúbito, ou tem uma recuperação muito agitada com ataxia severa e risco de injúria.

Foram realizadas análises estatísticas dos valores paramétricos comparando os grupos utilizando-se o test-t. Os parâmetros fisiológicos analisados continuamente durante a anestesia foram testados utilizando-se análise de variância (ANOVA). Quando diferenças estatísticas foram observadas, os valores médios foram comparados pelo teste post-hoc de Tukey-Kramer. Foi utilizado o software StatView 5.0.1 (SAS Institute Inc., NC, EUA). A qualidade de recuperação anestésica foi avaliada pelo teste exato de Fisher.

2.5 RESULTADOS

Exames pré-anestésicos

Ambos os grupos foram compostos por animais nascidos em 2008, com idade entre 1180 e 1250 dias. O peso médio no grupo PRO foi de $0,513 \pm 0,118$ kg e no grupo TZ foi de $0,631 \pm 0,480$ kg. Os resultados de hematologia e bioquímica sérica foram semelhantes em ambos os grupos (Tabela 2.1).

Tabela 2.1. Valores hematológicos e bioquímicos dos exames pré-anestésicos de macacos-de-cheiro (*Saimiri sciureus*).

Parâmetro	PRO	TZ
Ht (%)	36,95 ± 3,9	38,03 ± 1,7
Hgb (g/dL)	11,7 ± 1,2	12,3 ± 0,4
PPT (g/dL)	6,12 ± 0,3	6,13 ± 0,1
Ca (mmol/L)	2,03 ± 0,1	2,13 ± 0,1
Cl (mmol/L)	118 ± 2,4	117,3 ± 1,2
Na (mmol/L)	152 ± 1,8	151 ± 2,0
Creatinina (mg/dL)	0,64 ± 0,1	0,67 ± 0,0
Ureia (mg/dL)	68,3 ± 3,6	68 ± 9,5
AST (U/L)	150,7 ± 50,2	119 ± 5,6
ALT (U/L)	154,2 ± 40,1	123 ± 32,9
FA (U/L)	573,2 ± 145,2	448,3 ± 206,6
GGT (U/L)	9,5 ± 1,7	10 ± 1,0

Valores expressos como média ± desvio padrão. PRO = grupo propofol; TZ = grupo tiletamina+zolazepam; Ht = hematócrito; Hgb = hemoglobina; PPT = proteína plasmática total Ca = cálcio; Cl = cloro; Na = sódio; AST = aspartato aminotransferase; ALT = alanina aminotransferase; FA = fosfatase alcalina; GGT = gama-glutamilttransferase. * ao lado do valor representa diferença estatística ($P < 0,05$).

Taxas de infusão de propofol

A mediana do tempo para indução da anestesia no grupo PRO foi de 180 segundos, variando de 95 a 480 segundos, resultando na mediana de dose de indução de 12 mg kg⁻¹, variando de 6,3 a 32 mg kg⁻¹. A taxa média de infusão durante a manutenção da anestesia foi de 0,432 ± 0,052 mg kg⁻¹ min⁻¹, variando durante o período de 1 hora, de acordo com a Figura 2.1.

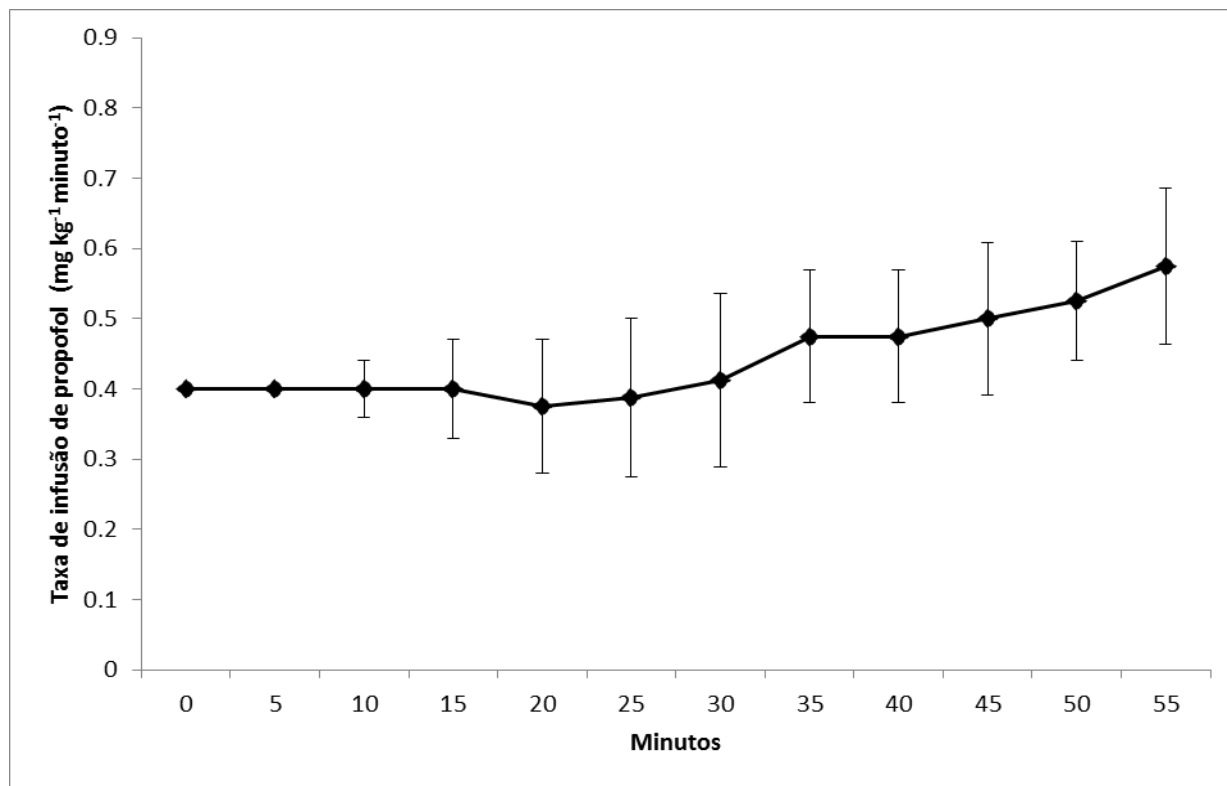


Figura 2.1. Taxa de infusão de propofol (média \pm erro padrão) durante 1 hora de anestesia em macacos-de-cheiro (*Saimiri sciureus*) pré-medicados com petidina e midazolam.

Um macaco do grupo TZ morreu logo após a indução com 5 mg kg^{-1} de tiletamina+zolazepam IV. Os outros três animais precisaram de uma, quatro ou oito doses adicionais de tiletamina+zolazepam ($2,5 \text{ mg kg}^{-1}$) IV, para manutenção do plano anestésico.

Parâmetros fisiológicos

Os parâmetros fisiológicos avaliados são mostrados na Tabela 2.2. Não foram encontradas diferenças significativas em frequência cardíaca e pressão sanguínea arterial e houve pequenas diferenças entre os grupos quanto aos outros parâmetros. A

FR foi menor no grupo PRO na maior parte do procedimento, mas significativamente menor apenas aos 45 minutos ($P<0,05$), porém, a SpO_2 foi significativamente menor no grupo TZ aos 5, 40 e 45 minutos ($P<0,05$). A temperatura caiu significativamente em ambos os grupos a partir dos 35 minutos comparado do início da anestesia ($P<0,05$), mas não houve diferença significativa entre os grupos.

Tabela 2.2. Variação dos parâmetros fisiológicos (média \pm desvio padrão) nos grupos PRO – propofol (n=4) e TZ–tiletamina+zolazepam (n=3) durante uma hora de anestesia, em macacos-de-cheiro (*Saimiri sciureus*).

T	FC (bpm)		FR (mpm)		PAS (mmHg)		PAM (mmHg)		PAD (mmHg)		SpO2 (%)		Temp (°C)	
	PRO	TZ	PRO	TZ	PRO	TZ	PRO	TZ	PRO	TZ	PRO	TZ	PRO	TZ
5'	237 \pm 49	315 \pm 24	44 \pm 12	39 \pm 20	75 \pm 18	94 \pm 8	47 \pm 13	71 \pm 15	43 \pm 8	58 \pm 17	99,5 \pm 0,7	98 \pm 0*	37,2 \pm 0,8	38 \pm 0,4
10'	272 \pm 50	314 \pm 26	44 \pm 10	52 \pm 25	72 \pm 16	89 \pm 12	51 \pm 13	72 \pm 14	40 \pm 9	66 \pm 14	98 \pm 3,3	97,6 \pm 2,5	36,9 \pm 0,6	37,5 \pm 0,5
15'	275 \pm 54	303 \pm 20	36 \pm 7	43 \pm 13	74 \pm 14	96 \pm 4	54 \pm 20	75 \pm 10	40 \pm 21	59 \pm 14	97,5 \pm 3,3	98 \pm 2	36,4 \pm 0,6	36,4 \pm 1,0
20'	274 \pm 59	299 \pm 17	43 \pm 15	51 \pm 25	84 \pm 16	91 \pm 6	65 \pm 22	66 \pm 21	51 \pm 17	49 \pm 14	97,7 \pm 3,8	98 \pm 1,7	36,0 \pm 0,7	35,9 \pm 1,3
25'	260 \pm 47	281 \pm 15	39 \pm 11	52 \pm 28	88 \pm 14	100 \pm 10	69 \pm 15	65 \pm 24	56 \pm 15	58 \pm 20	99 \pm 2	96 \pm 4,2	35,6 \pm 0,7	36,1 \pm 0,6
30'	259 \pm 58	272 \pm 20	38 \pm 13	55 \pm 8	90 \pm 19	95 \pm 6	70 \pm 19	-	57 \pm 20	50 \pm 18	96,5 \pm 4,3	94,5 \pm 3,5	35,4 \pm 0,7	35,8 \pm 0,7
35'	253 \pm 54	281 \pm 22	38 \pm 6	58 \pm 22	95 \pm 17	89 \pm 4	73 \pm 19	62 \pm 17	61 \pm 18	57 \pm 6	99,5 \pm 1	95,6 \pm 4,0	35,0 \pm 0,8#	35,5 \pm 0,6#
40'	249 \pm 48	280 \pm 26	39 \pm 4	49 \pm 13	81 \pm 5	90 \pm 10	58 \pm 8	76 \pm 16	49 \pm 11	55 \pm 16	99 \pm 1,4	94 \pm 1,4*	34,8 \pm 0,7#	35,3 \pm 0,5#
45'	247 \pm 47	275 \pm 30	39 \pm 1	58 \pm 12*	80 \pm 12	80 \pm 16	54 \pm 6	53 \pm 12	43 \pm 9	41 \pm 26	99,2 \pm 0,9	94,6 \pm 0,5*	34,5 \pm 0,7#	35,0 \pm 0,6#
50'	253 \pm 50	261 \pm 43	35 \pm 4	64 \pm 30	77 \pm 7	95 \pm 16	59 \pm 10	67 \pm 18	46 \pm 12	62 \pm 5	97,5 \pm 2,3	95 \pm 0	34,3 \pm 0,7#	34,7 \pm 0,8#
55'	248 \pm 44	250 \pm 48	45 \pm 7	44 \pm 5	81 \pm 12	90 \pm 13	60 \pm 11	56 \pm 6	48 \pm 11	45 \pm 6	97 \pm 2,5	96,6 \pm 2,8	34,1 \pm 0,8#	34,5 \pm 0,9#
60'	241 \pm 34	253 \pm 44	45 \pm 16	45 \pm 6	80 \pm 13	94 \pm 7	59 \pm 11	-	49 \pm 7	62 \pm 1	97,2 \pm 2,0	95 \pm 0	34 \pm 0,8#	34,2 \pm 0,9#

* = Diferença entre grupos $P<0,05$; # = Diferença dentro do grupo em relação ao valor basal (5') $P<0,05$; T = Tempo (min); FC = Frequência cardíaca; FR = Frequência respiratória; SpO2 = Saturação de oxigênio; Temp = Temperatura; PAS = Pressão Arterial Sistólica; PAM = Pressão Arterial Média; PAD = Pressão Arterial Diastólica; PRO = Grupo propofol; TZ = Grupo tiletamina+zolazepam.

Hemogasometria e cortisol

Ambos os grupos apresentaram acidose severa, com discreto aumento da $PaCO_2$ e baixo HCO_3^- , especialmente no grupo TZ ($P<0,05$). Os déficits de base foram muito

altos, com valores ligeiramente superiores no grupo TZ. O lactato também estava aumentado nos dois grupos. Todos os valores são apresentados na Tabela 2.3.

Foram observadas diferentes concentrações de cortisol durante o dia, com os menores valores sendo no começo da manhã (192,9 µg/dL) e os maiores no meio do dia (720,0 µg/dL). Em ambos os grupos as concentrações de cortisol aumentaram durante a anestesia, exceto em um animal do grupo TZ onde o valor permaneceu basicamente o mesmo. A média de aumento em PRO foi de $38,24 \pm 60,42\%$ (mediana = 17,86%) e em TZ $110,06 \pm 154,67\%$ (mediana = 47,52%)

Tabela 2.3. Valores de hemogasometria arterial ao final da anestesia com propofol ou tiletamina+zolazepam, em macaco-de-cheiro (*Saimiri sciureus*)

Parâmetro	PRO	TZ
Ph	7,123 ± 0,121	7,105 ± 0,007
PaCO ₂ (mmHg)	47,22 ± 15,1	48,32 ± 3,8
PaO ₂ (mmHg)	330,6 ± 51,2	249,5 ± 200,9
HCO ₃ (mmol/L)	18,19 ± 1,1	14,73 ± 0,7
EB (mmol/L)	-11,09 ± 3,56	-14,93 ± 0,02
SaO ₂ (%)	99,7 ± 0,2	99,7 ± 0,2
Cálcio Iônico (mmol/L)	1,1 ± 0,08	1,2 ± 0,06
Cálcio Total (mmol/L)	2,045 ± 0,08	2,015 ± 0,03
Potássio (mmol/L)	5,3 ± 3,2	4,4 ± 1,3
Sódio (mmol/L)	144,5 ± 2,5	146,6 ± 1,5
Glicose (mg/dL)	58,1 ± 10,6	104,5 ± 54,1
Lactato (mg/dL)	4,19 ± 2,1	8,25 ± 2,3 [§]

Valores expressos como média ± desvio padrão. PRO = grupo propofol; TZ = grupo tiletamina + zolazepam; PaCO₂ = pressão parcial de dióxido de carbono, PaO₂ = pressão parcial de oxigênio; HCO₃ = bicarbonato; EB = excesso de base; SaO₂ = saturação de oxigênio; § = P=0,1.

Recuperação

A avaliação da recuperação anestésica é mostrada na Tabela 2.4. Não houve diferença estatística nos tempos de primeiro movimento voluntário ou reposicionamento postural. Entretanto, os tempos para recuperação postural e ambulação normal foram significativamente mais rápidos em PRO ($P < 0,05$). A qualidade de recuperação anestésica foi considerada excelente em 4 dos 4 animais de PRO, boa em 1 e ruim em 2 dos 3 animais de TZ.

Tabela 2.4. Avaliação da recuperação anestésica (minutos), após uma hora de anestesia com propofol ou tiletamina+zolazepam, em macacos-de-cheiro (*Saimiri sciureus*)

	PRO	TZ
Tempo para movimento voluntário	4,5 ± 3,8	1 ± 1
Tempo para decúbito lateral	9 ± 5,8	9,6 ± 7,5
Tempo para decúbito ventral	32 ± 16,8	83,6 ± 11,0*
Tempo para ambulação normal	58,2 ± 22,3	358 ± 109,9*

Valores expressos em minutos (média ± desvio padrão). * = Diferença entre grupos $P < 0,05$; PRO = grupo propofol; TZ = grupo tiletamina+zolazepam.

2.6 DISCUSSÃO

Os dois grupos experimentais apresentavam condições de peso e saúde semelhantes. Os valores de hematócrito e hemoglobina estão ligeiramente abaixo dos valores de referência para a espécie (Andrade et al. 2004), mas isso está relacionado ao plantel do centro de pesquisa, não havendo qualquer interferência na saúde do animal.

Os macacos-de-cheiro tem comportamento social e são mantidos em grandes grupos, mas mesmo sendo um procedimento recorrente, a captura dos animais para administração das drogas foi lenta e estressante. Uma alta produção de ácido láctico causada por intensa atividade muscular durante a captura e indicada pelo aumento das concentrações de lactato, levou à acidose metabólica. Os níveis muito baixos de pH e bicarbonato foram observados em todos os macacos, ilustrando essa acidose metabólica severa, sendo achados comuns na contenção física de primatas (Bush et al. 1977). Os autores acreditam que a morte observada logo após a indução com tiletamina+zolazepam foi causada por esse desequilíbrio ácido-base. No entanto, nenhum exame post-mortem foi realizado para confirmar a causa da morte.

A pré-medicação com petidina e midazolam permitiu satisfatória manipulação e instrumentação. Uma contenção química adequada antes da indução da anestesia é uma preocupação no uso da TVA em animais pesando menos de 1 kg, de modo a facilitar a canulação venosa. Apesar do pequeno porte, a canulação da veia safena em macacos-de-cheiro é geralmente um procedimento simples, sendo mais importante a correta fixação do cateter e manutenção do fluxo, mantendo por exemplo, a perna do animal esticada.

A administração de doses de indução de propofol em 2 minutos fornece uma taxa razoável e boa titulação observando dose-efeito, evitando ainda concentrações arteriais excessivamente altas (Ludbrook et al. 1998). A taxa de propofol escolhida para indução ($4 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$), porém, pareceu ser lenta e o tempo para perda de reflexos

palpebrais foi longo. Essa taxa lenta de infusão facilitou a titulação, porém, taxas mais altas provavelmente reduzirão esse tempo necessário para indução anestésica.

O método proposto para avaliar o plano anestésico, sem indução de dor, foi efetivo para titulação do propofol e para manter um nível constante de inconsciência e estabelecer uma taxa para essa espécie. Uma infusão de taxa variável, na qual a taxa varia de acordo com o estímulo atual ou antecipado, é mais útil clinicamente do que uma taxa de infusão constante (Shafer et al. 1988). A infusão de $0,4 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ de propofol foi suficiente durante os primeiros 30 minutos de infusão, e então foi observado um acréscimo contínuo até o final da anestesia, quando a taxa média de infusão foi de $0,575 \pm 0,22 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$. A distribuição da dose inicial de propofol ajuda a manter uma concentração sérica adequada no começo da anestesia, mas o alto *clearance* faz com que sejam necessárias taxas crescentes após 30 minutos.

Como os reflexos palpebrais são mantidos durante a anestesia dissociativa (Muir III & Hubbell, 1995), a diferença entre os escores 2 e 3 da escala de avaliação do plano anestésico foi difícil de ser percebida em TZ. O objetivo era atingir um plano anestésico cirúrgico, mas uma preocupação com doses adicionais excessivas de tiletamina+zolazepam, fez com que elas fossem administradas apenas quando o escore 1 da tabela era atingido. Todos os animais necessitaram de doses adicionais após a indução e ainda assim a avaliação subjetiva da qualidade de relaxamento muscular e imobilização foram piores e alguns procedimentos cirúrgicos não poderiam ser realizados com a tiletamina-zolazepam. Hipertonicidade e movimentos reflexos ou

propositais de músculos esqueléticos ocorrem frequentemente na anestesia dissociativa, sem relação com a estimulação (White et al. 1982).

A tiletamina+zolazepam é conhecida por causar estimulação cardiovascular (Hall et al. 2001), desde que o sistema adrenérgico esteja intacto (Paddleford 1999). Um aumento na FC no início da anestesia é atribuído ao aumento do tônus simpático e talvez à diminuição do tônus vagal (Thurmon et al. 1996; Saha et al. 2007), e deve reduzir progressivamente devido ao consumo de catecolaminas. Por outro lado, no grupo PRO a menor FC foi observada na primeira avaliação, aumentando progressivamente. O propofol aumenta a atividade parassimpática, que é associada à queda de frequência cardíaca e pressão arterial. O propofol também diminui a resistência vascular sistêmica e o débito cardíaco por uma combinação de vasodilatação venosa e arterial, prejudica mecanismos barorreflexos e pode causar depressão da contratilidade miocárdica (Kanaya et al. 2003; Win et al. 2005). Porém, todos esses efeitos parecem ser dose-dependentes (Zausig et al. 2009) e devido a titulação da infusão de propofol ao efeito, ocorre uma estabilização cardiovascular logo após a indução anestésica, não sendo observadas essas alterações durante o experimento. Mesmo que nenhuma diferença estatística tenha sido encontrada na pressão arterial, o grupo TZ apresentou valores maiores que o grupo PRO.

Pequenas alterações respiratórias ocorreram tanto na anestesia com propofol quanto na anestesia com tiletamina+zolazepam. Não foi observada apneia e a FR foi mantida alta nos dois grupos. Mesmo com valores menores de FR no grupo PRO, a SpO₂ foi mais alta. Valores altos de PaCO₂ foram detectados ao final do procedimento.

Esta é uma alteração esperada na anestesia com ventilação espontânea sem intubação e valores maiores têm sido relatados na anestesia dissociativa e com propofol (Booker et al. 1982; Hou et al. 1992).

Em nosso estudo, foram observados valores menores de lactato após a infusão de propofol comparada à tiletamina+zolazepam. O propofol é conhecido por inibir a produção celular de lactato e a síntese de ATP, inibindo assim a indução da expressão de RNAm de moléculas que possuem um papel fundamental no metabolismo da glicose (Tanaka et al. 2010). A liberação de catecolaminas causada pela anestesia dissociativa aumenta as concentrações de lactato por estimulação progressiva da bomba de Na^+/K^+ (Gladden 2004). Como não ocorreram alterações fisiológicas significativas durante o procedimento nos dois grupos, a acidose metabólica observada provavelmente foi ocasionada pelo estresse de captura (Bush et al. 1977).

A diminuição da temperatura corporal durante a anestesia é um processo comum e ocorre devido à redistribuição do calor central para as extremidades e tecidos periféricos pela vasodilatação induzida pela anestesia, depressão do centro termorregulatório hipotalâmico e diminuição dos tremores (Olberg 2007; Diaz & Becker 2010). A perda de calor é pronunciada em primatas de pequeno porte, uma vez que eles apresentam uma razão muito alta de superfície em relação à massa corporal (Olberg 2007). Esperava-se que a queda da temperatura corporal fosse mais pronunciada na anestesia com propofol, entretanto isso não foi observado, provavelmente por causa da temperatura controlada do laboratório experimental.

Os macacos-de-cheiro tem demonstrado possuir valores de cortisol acentuadamente altos sem qualquer evidência fisiológica do excesso de hormônios glicocorticóides. A concentração total de cortisol plasmático dos macacos-de-cheiro é 7 a 20 vezes maior que aquela encontrada em outros primatas e aproximadamente 100 vezes maior que em humanos (Chrousos et al. 1982; Klosterman et al. 1986). Entretanto, os macacos-de-cheiro mantêm os eletrólitos plasmáticos e a pressão sanguínea normais, sugerindo que esses animais possuem um mecanismo adaptativo para minimizar os efeitos do alto cortisol no balanço eletrolítico (Scammell et al. 2006).

Pode ocorrer aumento de cortisol em resposta à captura e contenção e sua taxa de renovação é extremamente elevada (Brown et al. 1970). Ele pode ser secretado como uma resposta direta ao estresse ambiental ou social e pode ainda ser considerado um potencializador para uma resposta física rápida, uma vez que mobiliza a glicose circulante para fornecer energia disponível para a atividade (Sapolsky 1992; Lynch et al. 2002). Uma vez que as concentrações de cortisol são conhecidamente diurnas (Lynch et al. 2002), é equivocado comparar níveis plasmáticos entre animais que foram anestesiados em diferentes períodos do dia. Neste estudo, utilizou-se apenas a variação entre o início e o final da anestesia, porém não foi observada diferença entre os grupo no nível de cortisol. Possivelmente essa diferença seria maior se a segunda avaliação do cortisol fosse realizada após a recuperação anestésica, visto que essa foi muito mais traumática no TZ,

Comportamento anormal, que pode progredir para delírio, pode ocorrer durante a anestesia dissociativa (Lin 2007). Depressão do colículo inferior e do corpo geniculado

medial levando à percepção equivocada de estímulos auditivos e visuais pode ser responsável por essa reação (White et al. 1982). Reações de emergência podem ser caracterizadas por ataxia, atividade motora, hiperreflexia, sensibilidade ao toque e às vezes, recuperação violenta (Wright 1982). Essas reações geralmente desaparecem dentro de algumas horas sem recorrência (Amend et al. 1972). Por outro lado, a maior vantagem no uso do propofol é a qualidade de recuperação anestésica. Ele promove um retorno suave à consciência e é rapidamente eliminado, com rápido metabolismo por vias hepáticas e extra-hepáticas e sem metabólitos ativos, propriedades que favorecem uma rápida recuperação anestésica, dependendo da duração da infusão (Aguiar 2010; Jimenez et al. 2012). A recuperação foi notadamente mais rápida e mais suave com a infusão contínua de propofol. A recuperação foi considerada completa quando o animal estava com ambulação normal, ou seja, quando o animal conseguiu retornar ao grupo sem prejuízo social. São esperados menos eventos anormais na recuperação da anestesia com propofol quando comparada à tiletamina+zolazepam e um retorno mais rápido dos animais aos seus recintos.

Concluindo, o propofol induziu inconsciência em macacos-de-cheiro após $251,6 \pm 202,2$ segundos a uma taxa de infusão de $4 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ e a taxa média para manutenção de 60 minutos de anestesia foi de $0.432 \pm 0.052 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$. Comparando-se com o bem estabelecido protocolo de tiletamina+zolazepam, apenas alterações fisiológicas discretas foram observadas, porém menos eventos adversos pós-anestésicos devem ser esperados da anestesia com propofol, uma vez que apresenta retorno anestésico de melhor qualidade e mais rápido.

2.7 REFERÊNCIAS

- Aguiar AJdA (2010) Anestesia Intravenosa Total. In: Anestesia em Cães e Gatos. (2 edn). Fantoni DT & Cortopassi SRG (eds). Roca, São Paulo. pp. 275-297.
- Amend JF, Klavano PA, Stone EC (1972) Premedication with xylazine to eliminate muscular hypertonicity in cats during ketamine anesthesia. *Vet Med Small Anim Clin* 67, 1305-1307.
- Andrade MC, Ribeiro CT, Silva VF et al. (2004) Biologic data of *Macaca mulatta*, *Macaca fascicularis*, and *Saimiri sciureus* used for research at the Fiocruz primate center. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 99, 581-589.
- Booker JL, Jr., Erickson HH, Fitzpatrick EL (1982) Cardiodynamics in the rhesus macaque during dissociative anesthesia. *Am J Vet Res* 43, 671-675.
- Brady AG (2000) Research techniques for the squirrel monkey (*Saimiri* sp.). *ILAR J* 41, 10-18.
- Brown GM, Grotta LJ, Penney DP et al. (1970) Pituitary-adrenal function in the squirrel monkey. *Endocrinology* 86, 519-529.
- Bufalari A, Nilsson LE, Short CE et al. (1995) A comparative study of neurologically-equivalent propofol anaesthetic combinations in the dog. *Journal of Veterinary Anaesthesia* 22, 19-24.
- Bush M, Custer R, Smeller J et al. (1977) Physiologic measures of nonhuman primates during physical restraint and chemical immobilization. *J Am Vet Med Assoc* 171, 866-869.
- Camu F, Lauwers M, Vanlersberghe C (2001) Anestesia Venosa Total. In: *Tratado de Anestesia Venosa*. (1 edn). White PF (ed). Artmed, Porto Alegre. pp. 370-386.
- Chrousos GP, Renquist D, Brandon D et al. (1982) Glucocorticoid hormone resistance during primate evolution: receptor-mediated mechanisms. *Proc Natl Acad Sci U S A* 79, 2036-2040.
- Court MH, Duan SX, Hesse LM et al. (2001) Cytochrome P-450 2B6 is responsible for interindividual variability of propofol hydroxylation by human liver microsomes. *Anesthesiology* 94, 110-119.
- Diaz M, Becker DE (2010) Thermoregulation: physiological and clinical considerations during sedation and general anesthesia. *Anesth Prog* 57, 25-32.
- Ganem EM, Fukushima FB, Silva DS et al. (2002) [Efficacy of propofol and propofol plus dexamethasone in controlling postoperative nausea and vomiting of gynecologic laparoscopy.]. *Rev Bras Anesthesiol* 52, 394-401.
- Gladden LB (2004) Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *J Physiol* 558, 5-30.
- Hall LW, Clarke KW, Trim CM (2001) *Veterinary Anaesthesia*. (10 edn), W. B. Saunders Company, London.
- Hobbs TR, O'Malley JP, Khouangsathiene S et al. (2010) Comparison of lactate, base excess, bicarbonate, and pH as predictors of mortality after severe trauma in rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *Comp Med* 60, 233-239.
- Hou WY, Huang FY, Sun WZ et al. (1992) The effect of total intravenous propofol on spontaneous respiration during anesthesia for minor surgery. *Ma Zui Xue Za Zhi* 30, 7-11.

- Ilkiw JE (1999) Balanced anesthetic techniques in dogs and cats. *Clin Tech Small Anim Pract* 14, 27-37.
- Jimenez CP, Mathis A, Mora SS et al. (2012) Evaluation of the quality of the recovery after administration of propofol or alfaxalone for induction of anaesthesia in dogs anaesthetized for magnetic resonance imaging. *Vet Anaesth Analg* 39, 151-159.
- Kanaya N, Hirata N, Kurosawa S et al. (2003) Differential effects of propofol and sevoflurane on heart rate variability. *Anesthesiology* 98, 34-40.
- Klosterman LL, Murai JT, Siiteri PK (1986) Cortisol levels, binding, and properties of corticosteroid-binding globulin in the serum of primates. *Endocrinology* 118, 424-434.
- Kotani Y, Shimazawa M, Yoshimura S et al. (2008) The experimental and clinical pharmacology of propofol, an anesthetic agent with neuroprotective properties. *CNS Neurosci Ther* 14, 95-106.
- Lin H-C (2007) Dissociative Anesthetics. In: Lumb & Jones' *Veterinary Anesthesia and Analgesia*. Tranquilli WJ, Thurmon JC & Grimm KA (eds). Blackwell Publishing, Ames, Iowa. pp. 301-354.
- Lin HC, Thurmon JC, Benson GJ et al. (1993) Telazol--a review of its pharmacology and use in veterinary medicine. *J Vet Pharmacol Ther* 16, 383-418.
- Ludbrook GL, Upton RN, Grant C et al. (1998) The effect of rate of administration on brain concentrations of propofol in sheep. *Anesth Analg* 86, 1301-1306.
- Lynch JW, Ziegler TE, Strier KB (2002) Individual and seasonal variation in fecal testosterone and cortisol levels of wild male tufted capuchin monkeys, *Cebus apella nigritus*. *Horm Behav* 41, 275-287.
- Muir WWI (1994) Balanced anaesthesia: new emphasis on an old idea. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 21, 9-11.
- Napier P (1972) *Monkeys and apes*. Grosset & Dunlap, New York.
- Olberg R-A (2007) *Monkeys and Gibbons*. In: *Zoo Animal & Wildlife Immobilization and Anesthesia*. West G, Heard D & Caulkett N (eds). Blackwell Publishing, Ames, IA, USA. pp. 375-386.
- Paddleford RR (1999) *Manual of Small Animal Anesthesia*. (2 edn), Saunders, PA, USA.
- Paula DP, Nunes N, Nishimori CTD et al. (2012) Efeitos da infusão contínua de propofol ou etomidato sobre variáveis intracranianas em cães. *Arq Bras Med Vet Zootec* 62, 302-308.
- Saha DC, Saha AC, Malik G et al. (2007) Comparison of cardiovascular effects of tiletamine-zolazepam, pentobarbital, and ketamine-xylazine in male rats. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 46, 74-80.
- Sapolsky RM (1992) Cortisol concentrations and the social significance of rank instability among wild baboons. *Psychoneuroendocrinology* 17, 701-709.
- Scammell JG, Westberry JM, Sadosky PW et al. (2006) Cortisol metabolism in the Bolivian squirrel monkey (*Saimiri boliviensis boliviensis*). *Comp Med* 56, 128-135.
- Schobert E (1987) Telazol use in wild and exotic animals. *Veterinary Medicine* 82, 1080-1088.
- Shafer A, Doze VA, Shafer SL et al. (1988) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia. *Anesthesiology* 69, 348-356.

- Smith I, White PF, Nathanson M et al. (1994) Propofol. An update on its clinical use. *Anesthesiology* 81, 1005-1043.
- Tanaka T, Takabuchi S, Nishi K et al. (2010) The intravenous anesthetic propofol inhibits lipopolysaccharide-induced hypoxia-inducible factor 1 activation and suppresses the glucose metabolism in macrophages. *J Anesth* 24, 54-60.
- Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ (1996) Preanesthetics and anesthetic adjuncts. In: Lumb & Jones' veterinary anesthesia. (3 edn). Lea & Feabiger, Philadelphia. pp. 183-209.
- Vilani RGDOdC (2009) Anestesia em Primatas Não-humanos. In: Clínica e Terapêutica em Primatas Neotropicais. (2 edn). Kindlovits A & Kindlovits LM (eds). L. F. Livros, Rio de Janeiro. pp. 297-310.
- White PF, Way WL, Trevor AJ (1982) Ketamine--its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 56, 119-136.
- Win NN, Fukayama H, Kohase H et al. (2005) The different effects of intravenous propofol and midazolam sedation on hemodynamic and heart rate variability. *Anesth Analg* 101, 97-102, table of contents.
- Wolfheim JH (1983) Saimiri sciureus: squirrel monkey. In: Primates of the world. University of Washington Press, Seattle. pp. 327-337.
- Wright M (1982) Pharmacologic effects of ketamine and its use in veterinary medicine. *J Am Vet Med Assoc* 180, 1462-1471.
- Zausig YA, Busse H, Lunz D et al. (2009) Cardiac effects of induction agents in the septic rat heart. *Crit Care* 13, R144.

2. INFUSÃO CONTÍNUA DE PROPOFOL OU BOLUS INTERMITENTES DE TILETAMINA-ZOLAZEPAM EM MACACO-PREGO (*Cebus apella*)

(*Continuous infusion of propofol or intermitente bolus of tiletamine-zolazepam in Capuchin monkey (Cebus apella)*)

Rafaela Galante, José A.P.C. Muniz, Paulo H.G. Castro, Vanessa N. Gris, Elizabeth R. Carvalho, Dorli S. Amora Jr, Ricardo G.D'O.C. Vilani

3.1 RESUMO

Objetivo Investigar a taxa de infusão de propofol requerida para manter plano anestésico cirúrgico e compará-la com o protocolo tiletamina-zolazepam, avaliando parâmetros fisiológicos, além do tempo e da qualidade do retorno anestésico em macacos-prego.

Modelo de estudo Estudo clínico prospectivo randomizado, não cego.

Animais Oito macacos-prego (*Cebus apella*) saudáveis, 4 machos e 4 fêmeas, com idade entre 4 e 16 anos, e peso entre 1.95–4 kg.

Métodos Os macacos-prego foram pré-medicados com midazolam 1.2 mg e petidina 9 mg. A anestesia foi induzida com propofol $2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$ até perda do reflexo palpebral no grupo (PRO) ou com tiletamina-zolazepam 5 mg kg^{-1} no grupo (TZ), e mantida com infusão titulada de propofol, iniciando-se com uma taxa de $0.4 \text{ mg kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$ (PRO) ou doses suplementares de tiletamina-zolazepam quando necessário (TZ). Oxigênio a 100% foi suplementado por meio de máscara laríngea em ventilação espontânea. Os parâmetros cardiopulmonares eram mensurados continuamente.

Amostras de sangue arterial foram coletadas para hemogasometria e lactato ao final da anestesia. Cortisol plasmático foi analisado no início e final do procedimento. A qualidade e o tempo de recuperação anestésica foram avaliados. Mensurações repetidas dos dados foram testadas para diferenças significativas entre os grupos com o teste-t e dentro dos grupos com o ANOVA.

Resultados O tempo médio (média \pm DP) para indução da anestesia em PRO foi de $173,7 \pm 26,8$ segundos. A taxa média de infusão foi $0,415 \pm 0,061$ mg kg⁻¹ min⁻¹, variando durante o período de uma hora. Não houve diferenças marcantes nos efeitos cardiopulmonares entre os grupos. Os tempos de recuperação para decúbito ventral foi de $(43 \pm 21,4)$ no grupo PRO e $(219,3 \pm 139,7)$ no grupo TZ, e ambulação normal em PRO $(93 \pm 27,1)$ e TZ $(493,7 \pm 47,8)$ foram diferentes. A qualidade de recuperação foi melhor em PRO, que não apresentou diferença nos níveis de lactato e cortisol.

Conclusões e relevância clínica Comparada com a anestesia de tiletamina-zolazepam, menos efeitos adversos pós-anestésicos devem ser esperados na anestesia com propofol, devido ao melhor e mais rápido retorno anestésico.

Palavras-chave TIVA, anestesia em primatas, recuperação, lactato, cortisol.

3.2 ABSTRACT

Objective To investigate required infusion rate of propofol to maintain surgical anesthetic level and compare it to tiletamine-zolazepam anesthesia, evaluating physiological parameters, besides time and quality of recovery in capuchin monkeys.

Study design A prospective non-blinded randomized clinical study.

Animals Eight healthy capuchin monkeys (*Cebus apella*), 4 males and 4 females, aged between 4 and 16 years and weight 1.95–4 kg.

Methods Capuchin monkeys were premedicated with midazolam 1.2 mg and pethidine 9 mg. Anesthesia was induced with propofol $2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ minute}^{-1}$ until palpebral reflex loss (PRO) or tiletamine-zolazepam 5 mg kg^{-1} (TZ), and maintained with titrated infusion rate starting at $0.4 \text{ mg kg}^{-1} \text{ minute}^{-1}$ (PRO) or supplementary doses when required (TZ). Monkeys were in breathing spontaneously via laryngeal mask, with oxygen supplementation. Cardiopulmonary parameters were measured continuously. Arterial blood samples were analyzed for blood gas values and lactate at the end of anesthesia. Serum cortisol was analyzed at the beginning and at the end. Quality and times to recovery were determined. Repeatedly measured data for significant differences were tested between groups with t-test and within groups by ANOVA.

Results Average time (mean \pm SD) for induction of anesthesia in PRO was 173.7 ± 26.8 seconds. Mean infusion rate was $0.415 \pm 0.061 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$, varying during the one hour period. Cardiopulmonary effects did not have marked differences between groups.

Recovery times for ventral recumbency in PRO (43 ± 21.4) and TZ (219.3 ± 139.7) and normal ambulation in PRO (93 ± 27.1) and TZ (493.7 ± 47.8) were different. Recovery quality was better in PRO. Lactate and cortisol levels (no statistical significance) were lower in PRO.

Conclusions and clinical relevance Compared to tiletamine-zolazepam, minor post-anesthetic adverse events should be expected with propofol anesthesia due to the faster and better anesthetic recovery.

Keywords TIVA, primate anesthesia, recovery, lactate, cortisol.

3.3 INTRODUÇÃO

O macaco-prego (*Cebus apella*), da subfamília Cebinae, é um importante primata não-humano subtropical para a pesquisa biomédica. São os primatas neotropicais melhor adaptados ao cativeiro, sendo possível reprodução anual (Domingues et al. 2003). Primatas de cativeiro, em zoológicos e centros de pesquisa frequentemente requerem anestesia para procedimentos clínicos e cirúrgicos, e os protocolos mais difundidos e amplamente estabelecidos envolvem o uso de agentes dissociativos (Olberg 2007; Vilani 2009).

Devido a fácil aplicação intramuscular, e contenção química satisfatória, o uso de drogas dissociativas como a cetamina e a tiletamina vem sido preconizado nos animais

selvagens de vida livre. Combinações comerciais da tiletamina com o zolazepam, um benzodiazepínico que age como relaxante muscular e anticonvulsivante, são comuns e práticas para o uso em anestesia de animais selvagens (Schobert 1987). Essa associação é mais potente que a cetamina, e sua duração também é maior (Lin et al. 1993). Entretanto, a anestesia dissociativa apresenta longos períodos de recuperação após procedimentos de grande duração, principalmente quando é necessário anestesia de grau cirúrgico, o que se torna inviável para animais selvagens que requerem rápida reintegração ao grupo. Além da recuperação prolongada, o uso da tiletamina-zolazepam em primatas não-humanos tem sido associada à hipotermia, efeitos neurológicos, e complicações gastrointestinais (Horne 2001; Pollock & Ramsay 2003; Seiler et al. 2009).

A anestesia intravenosa total (TIVA) envolve a indução e manutenção do plano anestésico somente com o uso de drogas intravenosas (Camu et al. 2001a). Diversas drogas podem ser utilizadas na TIVA (Muir 1994; Ilkiw 1999), e o propofol parece se uma das mais vantajosas, por promover rápida indução e recuperação (Bufalari et al. 1995), sem comprometer o plano anestésico (Smith et al. 1994b; Ganem et al. 2002). O rápido retorno ocorre até mesmo em casos de administrações prolongadas, devido a sua rápida metabolização pelo fígado mas também por outros sítios metabólicos.

O Propofol (2,6-diisopropilfenol) é classificado como um agente intravenoso sedativo-hipnótico, derivado alquilfenol, com ação depressora do sistema nervoso central (SNC). Ele ativa diretamente os receptores do ácido γ -aminobutírico (GABA), inibe receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) e modula o fluxo de cálcio através dos

canais lentos de cálcio. Ele também promove estabilidade hemodinâmica e reduz a resposta adrenérgica ao estímulo nociceptivo. Os efeitos adversos dose-dependentes mais comuns são a hipotensão e a depressão cardiorrespiratória (Kotani et al. 2008; Paula et al. 2012). O perfil de promover rápida e tranquila recuperação anestésica associado ao propofol oferece vantagens sobre anestésicos tradicionais em situações clínicas em que a recuperação breve é necessária.

O propósito dessa pesquisa é investigar a taxa de propofol requerida para manter um plano anestésico de grau cirúrgico, e comparar esse protocolo à tiletamina-zolazepam, avaliando alterações nos parâmetros fisiológicos, tempo de recuperação anestésica e qualidade da anestesia em macacos-prego.

3.4 MATERIAL E MÉTODOS

Esta pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética no Uso de Animais do Setor de Ciências Agrárias da Universidade Federal do Paraná e pelo Ministério do Meio Ambiente - Sistema de Autorização e Informação em Biodiversidade – SISBIO. Os animais nasceram em cativeiro e pertencem à colônia de reprodução do Centro Nacional de Primatas (CENP), localizado no município de Ananindeua, Pará, Brasil (latitude 1^o38'26" e longitude 48^o38'22").

Oito macacos-prego (*Cebus apella*) foram utilizados, 4 machos e 4 fêmeas, com idades entre 4 e 16 anos. Os animais eram mantidos em recintos coletivos, como parte

de um grupo pré-formado determinado pelo CENP. Comida, mas não água, era retirada seis horas antes do experimento. A temperatura do laboratório experimental era controlada, mantida entre 25 e 26^oC.

Os espécimes eram capturados com puçá e contidos manualmente para a aplicação da medicação pré-anestésica, 9 mg de petidina (Dolosal® (50 mg/ml), Cristália, São Paulo, SP) e 1,2 mg de midazolam (Dormire® (5 mg/ml), Cristália, São Paulo, SP). Então, eles eram transportados para o laboratório experimental para manipulação. Após serem pesados, ambas as veias safenas eram canuladas para infusão de fluido e dos anestésicos. Os macacos eram divididos em grupo propofol (PRO) e grupo tiletamina+zolazepam (TZ). Foram escolhidos para incluir o PRO o 1^o, 2^o, 7^o e 8^o animais capturados, e no grupo TZ o 3^o, 4^o, 5^o e 6^o animais. No entanto, não foi solicitado o mesmo sexo, peso, idade ou qualquer outra condição para qualquer um dos grupos. A pessoa responsável por capturar os animais não sabia a qual grupo o macaco iria pertencer.

Amostra de sangue foi coletada para assegurar as condições de saúde. O hemograma foi feito em um contador automático de células (CC-550, Celm, Brasil). Perfil bioquímico hepático e renal (creatinina, uréia, alanina transaminase - ALT, aspartato transaminase - AST, fosfatase alcalina - FA, gama-glutamil transferase - GGT, proteína total), e alguns eletrólitos (cálcio, cloro, sódio) foram determinados por química seca (Vitros® DT60II, Johnson & Johnson Healthcare Systems, NY, USA).

No grupo TZ, 5 mg kg⁻¹ de tiletamina+zolazepam (Zoletil® 50, Virbac, Brazil) foi administrado por via intravenosa. Solução salina foi administrada por bomba de infusão peristáltica rotativa (LF2001, Lifemed, Brazil) na taxa de 10 mL/kg/h. No grupo PRO, a indução anestésica foi realizada por uma bomba de infusão de seringa (PSK-01, Nikkiso Co., Japan) em uma taxa de infusão de 2 mg kg⁻¹ min⁻¹ de propofol (Propovan® (10 mg/ml), Cristália, São Paulo, SP), até completa perda dos reflexos palpebrais. Solução salina 0,9% foi administrada em uma taxa de 10 ml kg⁻¹ hora⁻¹. A permeabilidade das vias aéreas era mantida por meio de uma máscara laríngea, com suplementação de oxigênio num fluxo de 1 L min⁻¹ através do sistema Baraka, sob ventilação espontânea.

Uma escala foi utilizada para determinação do plano anestésico com o propósito de permitir ajustes na taxa de infusão de propofol, a fim de proporcionar profundidades de inconsciência semelhantes. Escores de 1 a 4 eram dados baseados nos seguintes parâmetros: 1) pobre relaxamento muscular, intenso reflexo palpebral ou movimentos voluntários de cauda, membros ou cabeça; 2) estável, completo relaxamento, língua pode ser exteriorizada, sem movimentos de cauda, membros ou cabeça, reflexo palpebral leve; 3) estável, completo relaxamento, língua pode ser exteriorizada, completa perda de reflexo palpebral, tônus mandibular reduzido, sem movimentos de cauda, membros ou cabeça; 4) plano anestésico muito profundo, sem reflexos, depressão cardiorrespiratória.

No grupo TZ, quando o plano anestésico era determinado como 1, administrava-se 2,5 mg kg⁻¹ de tiletamina+zolazepam IV. No grupo PRO, logo após a indução

anestésica, foi iniciada infusão contínua de propofol a uma taxa de $0,4 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ intencionando-se manter um escore anestésico 3. Se o escore fosse 2, a taxa de infusão era então aumentada com acréscimos de $0,1 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ e quando o escore 4 fosse atingido, a taxa de infusão de propofol era diminuída com decréscimos de $0,1 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$. Com um escore 1, o grupo PRO sofreria acréscimos de $0,2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$. A anestesia foi mantida por 60 minutos.

A concentração plasmática de cortisol foi mensurada por meio de um kit comercial de ELISA (DBC, Diagnostics Biochem, Canadá) no início (0 minutos) e ao final (60 minutos) da anestesia. O cortisol foi avaliado como a porcentagem de aumento ou decréscimo da concentração. Os seguintes parâmetros foram avaliados a cada 5 minutos por um monitor multiparamétrico veterinário portátil (MEC-1200Vet, Mindray Medical International, China): frequência cardíaca e respiratória (FC e FR), pressão arterial não-invasiva sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD), temperatura retal e saturação de oxigênio de hemoglobina arterial (SpO_2). Ao final do período de 60 minutos, uma amostra de sangue arterial foi coletada da artéria femoral para hemogasometria, utilizando-se um analisador portátil (EPOC Blood Analysis™, EPOCAL Inc., Canadá). Os parâmetros avaliados foram: cálcio ionizado, bicarbonato (HCO_3^-), potássio, sódio, pressão parcial de dióxido de carbono arterial (PaCO_2), pH, pressão parcial de oxigênio arterial (PaO_2), saturação de oxigênio (SaO_2), excesso de base (BE), glicose e lactato.

Após 60 minutos de anestesia, as infusões eram interrompidas, a máscara facial removida e o animal colocado em uma mesa em decúbito dorsal. Os parâmetros de

recuperação anestésica avaliados foram os seguintes: tempo para primeiro movimento voluntário, tempo para decúbito lateral voluntário, tempo para decúbito ventral voluntário e tempo para ambulação normal. Foi determinado um escore para a qualidade de recuperação anestésica: excelente – mudança de decúbito com mínimos movimentos atáxicos, animal levanta-se em uma ou duas tentativas e é capaz de andar com apenas leve ataxia; bom - mudança de decúbito com movimentos atáxicos moderados, requer mais de uma ou duas tentativas para levantar, caminha com ataxia moderada e incoordenação; regular – faz várias tentativas de mudança de decúbito com severa ataxia, tenta se levantar, mas cai frequentemente e finalmente caminha com notável ataxia e incoordenação; ruim – animal permanece no mesmo decúbito por mais de 30 minutos após o término na anestesia, não é responsivo a estímulos e não faz tentativas para mudar o decúbito, ou tem uma recuperação muito agitada com ataxia severa e risco de injúria.

Foram realizadas análises estatísticas dos valores paramétricos comparando os grupos utilizando-se o test-T. Os parâmetros fisiológicos analisados continuamente durante a anestesia foram testados utilizando-se análise de variância (ANOVA). Quando diferenças estatísticas foram observadas, os valores médios foram comparados pelo teste post-hoc de Tukey-Kramer. Foi utilizado o software StatView 5.0.1 (SAS Institute Inc., NC, EUA). A qualidade de recuperação anestésica foi avaliada pelo teste exato de Fisher.

3.5 RESULTADOS

Exames pré-anestésicos

Ambos os grupos eram compostos por animais com idade entre 4 e 16 anos. O peso médio em PRO foi de $2,95 \pm 0,56$ kg e no grupo TZ foi $3,05 \pm 0,92$ kg. Os resultados de hematologia e bioquímica sérica foram semelhantes entre grupos (Tabela 3.1), e estavam dentro dos valores de referência para espécie (Brito-Júnior et al. 1997; Larsson et al. 1997; Naves et al. 2006; Wirz et al. 2008).

Parâmetro	PRO	TZ
Ht (%)	$38,6 \pm 2,0$	$39,4 \pm 7,0$
Hgb (g/dL)	$12,5 \pm 0,6$	$12,6 \pm 2,3$
PPT (g/dL)	$7,5 \pm 0,5$	$7,4 \pm 0,4$
Ca (mmol/L)	$2,1 \pm 0,1$	$2,1 \pm 0,1$
Cl (mmol/L)	$113,3 \pm 11,8$	$117 \pm 2,5$
Na (mmol/L)	$147,3 \pm 8,5$	$148 \pm 3,5$
Creatinina (mg/dL)	$0,91 \pm 0,15$	$0,96 \pm 0,1$
Ureia (mg/dL)	$26 \pm 11,1$	45 ± 16
AST (U/L)	$25,3 \pm 21,1$	$56,5 \pm 42,8$
ALT (U/L)	$40,3 \pm 26$	$78,2 \pm 49,3$
FA (U/L)	$60,8 \pm 17,7$	$136 \pm 37,5$
GGT (U/L)	$89 \pm 66,6$	$61,5 \pm 21,8$

PRO = grupo propofol; TZ = grupo tiletamina+zolazepam; Ht = hematócrito; Hgb = hemoglobina; PPT = proteína plasmática total Ca = cálcio; Cl = cloro; Na = sódio; AST = aspartato aminotransferase; ALT = alanina aminotransferase; FA = fosfatase alcalina; GGT = gama-glutamilttransferase
Valores expressos como média \pm desvio padrão.

Taxas de infusão de propofol

O tempo médio para indução da anestesia no grupo PRO foi $173,7 \pm 26,8$ segundos, resultando em uma dose de indução média de $5,72 \pm 0,81 \text{ mg kg}^{-1}$. A taxa média de infusão durante a manutenção da anestesia foi de $0,415 \pm 0,061 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$, variando durante o período de 1 hora, de acordo com a Figura 3.1.

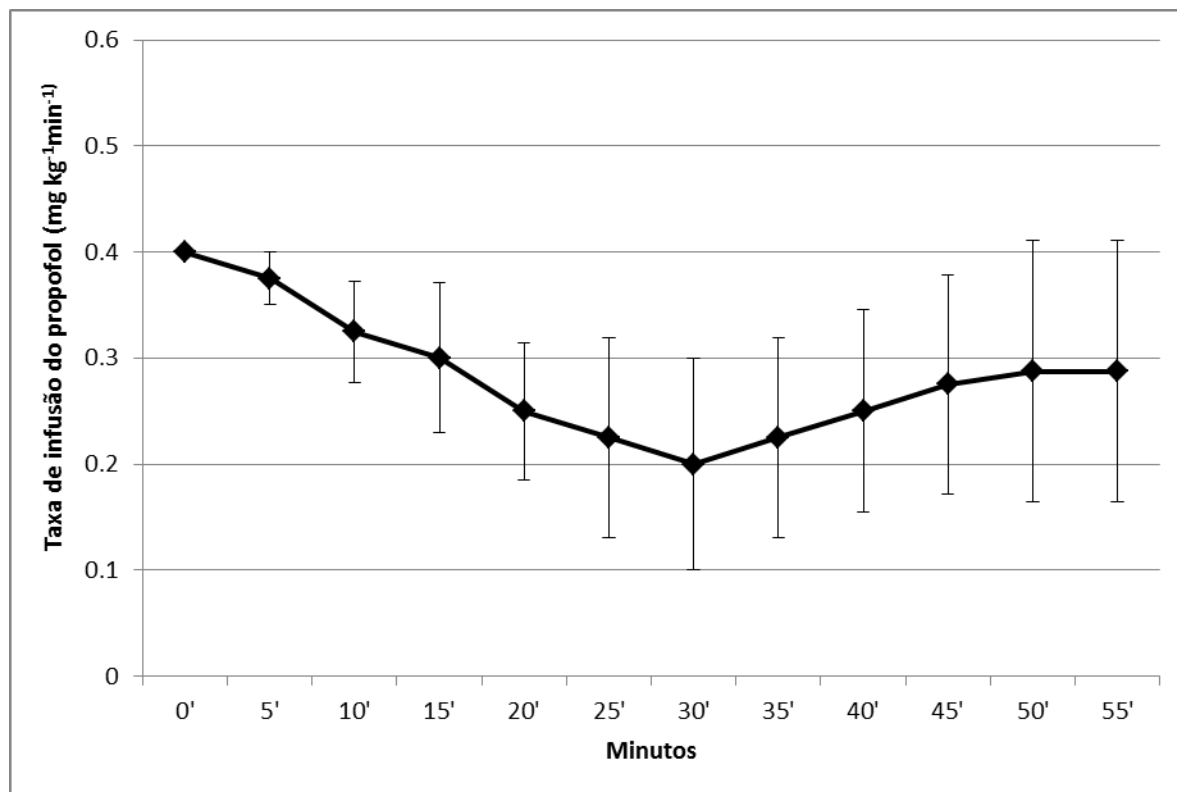


Figura 3.1. Taxa de infusão de propofol (média \pm erro padrão) durante 1 hora de anestesia em macacos-prego (*Cebus apella*) pré-medicados com petidina e midazolam.

Volume de Tiletamina+zolazepam

Todos os animais foram induzidos com 5 mg kg⁻¹ tiletamine+zolazepam, IV. Dois animais não precisaram de dose extra para manter o plano anestésico. Os outros dois animais precisaram de três e cinco doses extras de tiletamina+zolazepam (2,5 mg kg⁻¹), IV, para se manterem no mesmo plano anestésico proposto.

Parâmetros fisiológicos

Os parâmetros fisiológicos mensurados estão mostrados na Tabela 3.2. A FC foi maior no grupo TZ avaliando todo o período de anestesia, porém sem diferença estatisticamente significativa quando analisado cada momento. Em TZ, a FC diminuiu significativamente nos últimos 10 minutos de anestesia, quando comparada à avaliação inicial dos 5' ($P < 0,05$). A FR também foi maior em TZ do que em PRO durante todo o período, apresentando diferença estatística ainda quando avaliado isoladamente os momentos 35', 45' e 60' ($P > 0,05$). Não foram encontradas diferenças significativas na pressão arterial e SpO₂. A temperatura diminuiu em ambos os grupos em relação ao início da anestesia, apresentando decréscimos maiores em PRO a partir dos 25' até o final do procedimento ($P < 0,05$), mas diferenças significativas só foram observadas nos primeiros 10 minutos de anestesia, TZ apresentando os maiores valores ($P < 0,05$).

Tabela 3.2. Variação (média ± desvio padrão) dos parâmetros fisiológicos nos grupos PRO – propofol (n=4) e TZ–tiletamina+zolazepam (n=3) durante uma hora de anestesia, em macacos-prego (*Cebus apella*)

T	FC (bpm)		FR (mpm)		PAS (mmHg)		PAM (mmHg)		PAD (mmHg)		SpO ₂ (%)		Temp (°C)	
	Prop	TZ	Prop	TZ	Prop	TZ	Prop	TZ	Prop	TZ	Prop	TZ	Prop	TZ
5'	202 ± 42	236 ± 37	37 ± 9	40 ± 5	108 ± 12	121 ± 9	79 ± 12	96 ± 9	55 ± 17	73 ± 10	97,3 ± 0,5	97,0 ± 0,0	37,9 ± 0,0	38,6 ± 0,3
10'	168 ± 43	227 ± 27	30 ± 8	43 ± 14	109 ± 12	108 ± 6	78 ± 13	78 ± 6	54 ± 16	60 ± 6	97,7 ± 2,8	98,3 ± 1,5	37,4 ± 0,5	38,4 ± 0,2*
15'	172 ± 36	221 ± 23	33 ± 10	35 ± 10	103 ± 11	105 ± 3	78 ± 10	77 ± 8	50 ± 15	57 ± 9	98,7 ± 1,8	97,2 ± 2,5	37,2 ± 0,3	38,1 ± 0,2*
20'	162 ± 41	211 ± 19	27 ± 8	41 ± 11	104 ± 7	107 ± 5	74 ± 11	81 ± 9	54 ± 15	58 ± 11	98,2 ± 2,0	99,2 ± 0,9	36,9 ± 0,3	37,7 ± 0,3§
25'	164 ± 36	207 ± 17	31 ± 5	39 ± 11	102 ± 10	110 ± 8	74 ± 11	83 ± 10	54 ± 10	61 ± 12	98,2 ± 2,0	98,2 ± 2,3	36,6 ± 0,2#	37,4 ± 0,3§
30'	174 ± 23	202 ± 14	27 ± 9	36 ± 17	101 ± 10	106 ± 9	79 ± 10	80 ± 10	54 ± 8	62 ± 11	98,2 ± 2,0	96,5 ± 2,5	36,3 ± 0,2#	37,1 ± 0,3§
35'	171 ± 26	197 ± 8	26 ± 4	36 ± 3*	103 ± 10	108 ± 10	78 ± 8	81 ± 10	50 ± 11	63 ± 10	98,5 ± 1,7	97,0 ± 2,1	36,1 ± 0,2#	36,8 ± 0,4
40'	169 ± 29	196 ± 9	28 ± 5	37 ± 11	100 ± 9	107 ± 9	77 ± 8	79 ± 8	58 ± 9	63 ± 10	98,5 ± 1,7	95,5 ± 2,3	35,8 ± 0,2#	36,4 ± 0,3#
45'	160 ± 28	192 ± 6	28 ± 2	45 ± 13*	101 ± 10	106 ± 7	76 ± 9	78 ± 5	52 ± 12	61 ± 6	98,7 ± 1,5	96,7 ± 2,2	35,6 ± 0,2#	36,2 ± 0,3#
50'	158 ± 26	184 ± 6#	24 ± 9	41 ± 18	103 ± 8	106 ± 8	75 ± 8	79 ± 9	53 ± 6	59 ± 8	98,7 ± 1,5	97,0 ± 1,8	35,5 ± 0,2#	35,9 ± 0,4#
55'	163 ± 30	182 ± 9#	28 ± 5	35 ± 17	104 ± 3	107 ± 9	76 ± 7	82 ± 10	56 ± 12	59 ± 16	98,5 ± 1,9	97,5 ± 1,2	35,2 ± 0,2#	35,8 ± 0,4#
60'	152 ± 33	177 ± 11#	26 ± 3	38 ± 7*	109 ± 5	120 ± 17	81 ± 4	88 ± 14	53 ± 11	66 ± 8	98,5 ± 1,9	97,2 ± 1,5	35,1 ± 0,2#	35,5 ± 0,3#

* = Diferença entre grupos $P < 0,05$; § = Diferença entre grupos $P < 0,1$; # = Diferença dentro do grupo em relação ao valor basal (5') $P < 0,05$; T = Tempo (min); FC = Frequência cardíaca; FR = Frequência respiratória; SpO₂ = Saturação de oxigênio; Temp = Temperatura; PAS = Pressão Arterial Sistólica; PAM = Pressão Arterial Média; PAD = Pressão Arterial Diastólica; PRO = Grupo propofol; TZ = Grupo tiletamina+zolazepam.

Hemogasometria arterial e cortisol

Ambos os grupos apresentaram importante acidose, com um pequeno aumento na PaCO₂ e grande diminuição de HCO₃⁻. Houve grande déficit de base, com valores ligeiramente maiores em TZ. PaO₂ estava aumentada em ambos os grupos, entretanto, valores maiores foram encontrados no grupo TZ ($P < 0,05$). O lactato também estava aumentado nos dois grupos. Todos os valores estão indicados na tabela 3.3.

Diferentes níveis de cortisol foram observados ao longo do dia, com os menores valores no início da manhã (65.22 µg dL⁻¹), e com os maiores valores no meio do dia (354.58 µg dL⁻¹). Em ambos os grupos foi observado aumento no nível de cortisol

durante a anestesia. A porcentagem média de aumento do cortisol foi semelhante em TZ ($70,7 \pm 118,8$) e em PRO ($62,2 \pm 46,1\%$).

Tabela 3.3. Valores de hemogasometria arterial ao final da anestesia com propofol ou tiletamina+zolazepam, em macaco-prego (*Cebus apella*).

Parâmetro	PRO	TZ
Ph	$7,24 \pm 0,06$	$7,19 \pm 0,02$
PaCO ₂ (mmHg)	$47,67 \pm 12,84$	$48,00 \pm 3,55$
PaO ₂ (mmHg)	$475,7 \pm 88,59$	$598,45 \pm 53,34^*$
HCO ₃ (mmol/L)	$19,37 \pm 3,66$	$17,7 \pm 1,08$
EB (mmol/L)	$-6,92 \pm 3,25$	$-9,1 \pm 1,02$
SaO ₂ (%)	$99,85 \pm 0,12$	$99,82 \pm 0,09$
Cálcio Iônico (mmol/L)	$1,83 \pm 0,23$	$2,0 \pm 0,11$
Cálcio Total (mmol/L)	$2,07 \pm 0,11$	$2,13 \pm 0,08$
Potássio (mmol/L)	$4,62 \pm 1,16$	$5,22 \pm 0,63$
Sódio (mmol/L)	$146,7 \pm 6,5$	$151,0 \pm 2,9$
Glicose (mg/dL)	$84,8 \pm 28,7$	$80,8 \pm 26,2$
Lactato (mg/dL)	$5,41 \pm 0,13$	$6,92 \pm 2,6$

PRO = grupo propofol; TZ = grupo tiletamina + zolazepam; PaCO₂ = pressão parcial de dióxido de carbono, PaO₂ = pressão parcial de oxigênio; HCO₃= bicarbonato; EB = excesso de base; SaO₂ = saturação de oxigênio; * = Diferença entre grupos P<0,05

Valores expressos como média \pm desvio padrão

Recuperação

A avaliação da recuperação anestésica é mostrada na tabela 3.4. Não houve diferenças estatísticas no tempo para o primeiro movimento voluntário ou reposicionamento postural. Entretanto, os tempos para recuperação postural e ambulação normal foram significativamente mais rápidos em PRO ($P<0,05$). A qualidade de recuperação anestésica foi considerada excelente em 4 dos 4 animais do grupo PRO, em TZ 2 animais tiveram recuperação regular e 2 ruim.

Tabela 3.4. Avaliação da recuperação anestésica (minutos), após uma hora de anestesia com propofol ou tiletamina+zolazepam, em macacos-prego (*Cebus a pella*)

	PRO	TZ
Tempo para movimento voluntário	9.2 ± 5.6	18.5 ± 9.2
Tempo para decúbito lateral	19.2 ± 16.4	50.6 ± 32.8
Tempo para decúbito ventral	43 ± 21.4	219.3 ± 139.7*
Tempo para ambulação normal	93 ± 27.1	493.7 ± 47.8*

* = Diferença entre grupos $P < 0,05$; PRO = grupo propofol; TZ = grupo tiletamina+zolazepam.

Valores expressos em média ± desvio padrão.

3.6 DISCUSSÃO

Ambos os grupos experimentais apresentaram condições similares de peso, saúde e sexo. Os exames pré-anestésicos foram realizados apenas com a finalidade de assegurar o status de saúde desses animais, e não serão discutidos aqui, pois todos os resultados estão dentro dos valores normais para a espécie.

A medicação pré-anestésica com as dosagens apresentadas de petidina e midazolam se mostrou satisfatória em macacos-prego, para promover leve sedação, permitir manipulação para transporte, pesagem e canulação com mínimo estresse para o animal e à equipe.

Os macacos-prego têm comportamento social e são mantidos em grandes grupos, mas, mesmo sendo este um procedimento recorrente, a captura dos animais para administração das drogas foi lenta e estressante. Uma alta produção de ácido láctico causada por intensa atividade muscular durante a captura e indicada pelo

aumento das concentrações de lactato, levou à acidose metabólica. Níveis muito baixos de pH e bicarbonato foram observados em todos os macacos, ilustrando essa severa acidose metabólica, sendo achados comuns na contenção física de primatas (Bush et al. 1977).

A administração de doses de indução de propofol em 2 minutos fornece uma taxa razoável e bom ajuste dose-efeito, evitando ainda concentrações arteriais excessivamente altas (Ludbrook et al. 1998). A taxa de propofol escolhida para indução ($2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$), porém, pareceu ser um pouco lenta e o tempo para perda de reflexos palpebrais foi longo ($173,7 \pm 26,8$ segundos). Taxas mais altas de indução provavelmente irão reduzir esse tempo de indução anestésica.

O método proposto para avaliar o plano anestésico, sem indução de dor, foi efetivo para titulação do propofol, com o intuito de manter uma intensidade constante de inconsciência e estabelecer uma taxa de infusão para essa espécie. Uma infusão com taxa variada, na qual a taxa é alterada de acordo com o estímulo atual ou previsto, é mais útil clinicamente do que uma taxa fixa de infusão (Shafer et al. 1988). A infusão de $0,4 \text{ mg kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$ de propofol foi o suficiente durante os 10 primeiros minutos de infusão, e então foi observado um aumento até os 40 minutos, quando a taxa média de infusão foi de $0,425 \pm 0,22 \text{ mg kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$, diminuindo novamente, terminando em uma taxa de infusão de $0,3 \pm 0,34 \text{ mg kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$ (momento 55'). A distribuição da dose inicial de propofol ajuda a manter uma concentração plasmática adequada no início da anestesia, mas sua rápida depuração promove a necessidade de aumentar a taxa após 10 minutos de anestesia, até que se atinja uma concentração sanguínea

constante, que diminui o requerimento da droga, sendo necessária apenas uma reposição equivalente à quantidade que está sendo eliminada, a fim de manter a anestesia. Além disso, hipotermia moderada aumenta a concentração sanguínea de propofol alcançada por uma taxa de infusão constante, aumentando a sua potência (Leslie et al. 2002).

Como os reflexos palpebrais são mantidos durante a anestesia dissociativa (Muir III & Hubbell, 1995), a percepção entre os escores 2 e 3 da escala foi ineficaz em TZ. O objetivo foi atingir um plano anestésico cirúrgico, mas como existe uma preocupação com doses adicionais excessivas de tiletamina+zolazepam, elas foram administradas apenas quando o escore 1 da tabela era atingido, uma vez que movimentos voluntários persistiram na maiorias dos casos e graus variáveis de hipertonicidade e movimentos reflexos ou propositais de músculos esqueléticos ocorrem frequentemente na anestesia dissociativa, sem relação com a estimulação (White et al. 1982). Metade dos animais precisaram de doses extras após a indução, e no entanto, a qualidade subjetiva de relaxamento muscular e imobilização foi ruim, e alguns procedimentos cirúrgicos não poderiam se realizados com a anestesia de tiletamina-zolazepam.

A combinação tiletamina-zolazepam é conhecida por causar estimulação cardiovascular (Hall et al. 2001), contanto que o sistema adrenérgico esteja intacto (Paddleford 1999). A FC maior em TZ, observada no início da anestesia é atribuída ao aumento do tônus simpático, e talvez à diminuição do tônus vagal (Thurmon et al. 1996; Saha et al. 2007). A FC diminuiu progressivamente devido ao consumo de catecolaminas. Porém, mesmo apresentando a maior FC na primeira avaliação em PRO

provavelmente devido ao estresse inicial da manipulação, a FC em PRO se mantém dentro dos valores fisiológicos. Propofol aumenta a dominância do sistema parassimpático, o que é associado com uma queda na FC (Kanaya et al. 2003; Win et al. 2005). Não foram relatadas diferenças estatísticas na FC entre os grupos. Apesar dos valores ligeiramente menores em PRO, eles ainda estavam dentro dos limites normais para a espécie (Bush et al. 1977) e não houve interferência na pressão arterial.

A atividade parassimpática promovida pelo propofol pode também diminuir a pressão arterial. Isso tem sido atribuído à redução na resistência vascular sistêmica ou à queda no débito cardíaco causado pela combinação da vasodilatação venosa e arterial, debilidade de mecanismos de barorreflexo e à diminuição da contratilidade do miocárdio (Kanaya et al. 2003; Win et al. 2005). Entretanto, todos esses efeitos parecem se dose-dependentes (Zausig et al. 2009), e utilizando-se uma taxa de infusão titulada nós não observamos nenhuma diferença estatística na pressão arterial.

Mínima depressão respiratória ocorreu tanto na anestesia com o propofol quanto com a tiletamina-zolazepam. Não foram observados episódios de apneia, e a FR foi alta nos dois grupos. A FR foi maior em TZ, com diferença estatística em alguns momentos, mas a SpO₂ foi similar entre os grupos, exceto na avaliação aos 40'. No presente estudo, a hemogasometria não foi realizada no início da anestesia, mas um ligeiro aumento na PaCO₂ foi detectado no final do procedimento. Essa é uma alteração esperada em anestésias longas com ventilação espontânea, e alterações similares foram reportadas com o propofol e anestesia dissociativa nessas condições (Booker et al. 1982; Hou et al. 1992). Além disso, é esperado um aumento na eficiência

respiratória para compensar a acidose metabólica, causada principalmente pela captura (Bush et al. 1977), e a acidose mais pronunciada observada em TZ pode justificar valores maiores para FR e PaO₂ neste grupo. Entretanto, como os dois grupos apresentaram uma PaCO₂ alta, há também um componente respiratório presente nesta acidose.

Marcadores plasmáticos de acidose metabólica podem ser mensurados para avaliar a severidade da injúria e fornecer informações sobre prognóstico. Os marcadores mais comuns incluem o lactato, excesso de bases, bicarbonato e pH (Hobbs et al. 2010). Um excesso de bases diminuído (déficit de bases) representa a existência de ânions não mensurados, primariamente lactato, que é produto do metabolismo anaeróbico. Administração de fluido e outras mudanças no tratamento podem alterar os valores preditivos para excesso de base, bicarbonato e pH, mas não para lactato. Por essa razão, a confiabilidade do lactato como um indicador de acidose e prognóstico para o paciente após o tratamento de ressuscitação, tem grande relevância clínica, e tem sido dado maior peso a ele em relação aos outros parâmetros (Hobbs et al. 2010).

No nosso estudo, o lactato estava aumentado nos dois grupos, especialmente no TZ, mesmo sem diferença estatística, com valores altos clinicamente importantes. O propofol é relatado por inibir a produção celular de lactato e a síntese de ATP, inibindo a indução da expressão de RNAm em moléculas que têm papel fundamental no metabolismo da glicose (Tanaka et al. 2010). A liberação de catecolaminas causada pela anestesia dissociativa pode aumentar os níveis de lactato, por meio de

estimulação contínua da bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ (Gladden 2004). Obviamente, como nós não avaliamos o lactato, bem como os outros gases sanguíneos e eletrólitos, no início da anestesia, e os outros parâmetros fisiológicos não mostraram importantes modificações durante o procedimento para justificar as alterações na hemogasometria, nós estamos assumindo que essa acidose metabólica ocorreu devido ao estresse de captura, como relatado anteriormente (Bush et al. 1977).

A perda de temperatura durante a anestesia é um processo comum, e ocorre basicamente devido a redistribuição periférica do calor central para as extremidades e tecidos periféricos, via vasodilatação induzida por anestésico, depressão de centros hipotalâmicos de termorregulação e diminuição de tremores (Olberg 2007; Diaz & Becker 2010). A perda de calor é mais pronunciada em espécies de pequenos primatas, como eles possuem uma maior relação de área corporal: massa corporal (Olberg 2007). A perda de calor foi mais rápida em PRO do que em TZ no início da anestesia devido à vasodilatação promovida pelo anestésico, mas provavelmente o controle de temperatura dentro do laboratório experimental preveniu diferenças na temperatura corpórea entre os grupos ao final do procedimento.

Cortisol, o principal glicocorticóide em primatas, pode ser um importante indicador de processos patológicos, e a resposta do cortisol a um evento é considerado um marcador útil de estresse (Bentson et al. 2003). Valores basais absolutos altos de cortisol caracterizam primatas do Novo Mundo. Além disso, macacos-prego, assim como outros primatas, têm mostrado um aumento nos níveis de cortisol em resposta à manipulação (Dettmer et al. 1996).

O aumento de cortisol pode ocorrer em resposta à captura e contenção e a sua taxa de renovação é extremamente elevada (Brown et al. 1970). Ele pode ser secretado como uma resposta direta ao estresse ambiental ou social e pode ainda ser considerado um potencializador para uma resposta física rápida, uma vez que mobiliza a glicose circulante para fornecer energia disponível para a atividade (Sapolsky 1992; Lynch et al. 2002). Uma vez que as concentrações de cortisol são conhecidamente diurnas (Lynch et al. 2002), é equivocado comparar níveis plasmáticos entre animais que foram anestesiados em diferentes períodos do dia. Neste estudo, utilizou-se apenas a variação entre o início e o final da anestesia. É conhecido que o propofol pode suprimir a secreção de cortisol pelas glândulas adrenais (Aitkenhead et al. 1989; O'Flaherty et al. 1992; Van Hemelrijck et al. 1995; Misiolek et al. 2000), e nossos resultados mostram que níveis de cortisol levemente menores em PRO em relação ao TZ, sem diferenças estatísticas, confirmam isso.

Comportamentos anormais, que eventualmente evoluem para delírio, podem ocorrer durante a emergência da anestesia dissociativa (Lin 2007). Depressão do colículo inferior e do corpo geniculado medial levando à percepção equivocada de estímulos auditivos e visuais pode ser responsável por essa reação (White et al. 1982). Reações emergenciais são caracterizadas por ataxia, aumento de atividade motora, hiperreflexia, sensibilidade ao toque, e por vezes recuperação violenta (Wright 1982). Essas reações costumam desaparecer dentro de algumas horas sem recorrência dos sinais (Amend et al. 1972). Por outro lado, a maior vantagem em se utilizar propofol é a qualidade da recuperação anestésica. Isso propicia um suave retorno à consciência,

além de apresentar maior taxa de depuração, com rápido metabolismo por vias intra e extra-hepáticas, sem metabólitos ativos, propriedades essas que favorecem a rápida recuperação da anestesia, dependendo da duração da infusão (Aguiar 2010; Jimenez et al. 2012). A recuperação foi marcadamente mais agradável com a infusão contínua de propofol. Foi considerada completa recuperação quando o animal retornou a ambular normalmente, que é o momento no qual o macaco está apto para retornar ao grupo sem que haja prejuízos sociais a ele. Comparada à anestesia dissociativa, são esperados menos eventos anormais com o propofol, após procedimentos clínicos e cirúrgicos, e retorno mais rápido ao recinto.

Resumindo, o propofol induziu completa inconsciência em macacos-prego após $173,7 \pm 26,8$ segundos em uma taxa de infusão de $2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$, e a taxa média para manter a anestesia foi de $0,415 \pm 0,061 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$, apesar da necessidade de titular essa taxa durante o procedimento. Comparado ao habitual protocolo tiletamina-zolazepam, alterações fisiológicas similares foram observadas, porém uma recuperação mais rápida e suave foi observada com o propofol, evidenciando a qualidade anestésica superior dessa técnica.

3.7 REFERÊNCIAS

- Aguiar AJdA (2010) Anestesia Intravenosa Total. In: Anestesia em Cães e Gatos. (2 edn). Fantoni DT & Cortopassi SRG (eds). Roca, São Paulo. pp. 275-297.
- Aitkenhead AR, Pepperman ML, Willatts SM et al. (1989) Comparison of propofol and midazolam for sedation in critically ill patients. *Lancet* 2, 704-709.

- Amend JF, Klavano PA, Stone EC (1972) Premedication with xylazine to eliminate muscular hypertonicity in cats during ketamine anesthesia. *Vet Med Small Anim Clin* 67, 1305-1307.
- Bentson KL, Capitanio JP, Mendoza SP (2003) Cortisol responses to immobilization with Telazol or ketamine in baboons (*Papio cynocephalus/anubis*) and rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *J Med Primatol* 32, 148-160.
- Booker JL, Jr., Erickson HH, Fitzpatrick EL (1982) Cardiodynamics in the rhesus macaque during dissociative anesthesia. *Am J Vet Res* 43, 671-675.
- Brito-Júnior LC, Muniz JCPC, Martins NY et al. (1997) Valores hematológicos do macaco prego, *Cebus apella* (L., 1758), reproduzido e mantido em cativeiro. *Revista Brasileira Medicina Veterinária* 19 188-192.
- Brown GM, Grotta LJ, Penney DP et al. (1970) Pituitary-adrenal function in the squirrel monkey. *Endocrinology* 86, 519-529.
- Bufalari A, Nilsson LE, Short CE et al. (1995) A comparative study of neurologically-equivalent propofol anaesthetic combinations in the dog. *Journal of Veterinary Anaesthesia* 22, 19-24.
- Bush M, Custer R, Smeller J et al. (1977) Physiologic measures of nonhuman primates during physical restraint and chemical immobilization. *J Am Vet Med Assoc* 171, 866-869.
- Camu F, Lauwers M, Vanlersberghe C (2001) Anestesia Venosa Total. In: *Tratado de Anestesia Venosa*. (1 edn). White PF (ed). Artmed, Porto Alegre. pp. 370-386.
- Dettmer EL, Phillips KA, Racer DR et al. (1996) Behavioral and Cortisol Responses to Repeated Capture and Venipuncture in *Cebus apella*. *American Journal of Primatology* 38, 357- 362.
- Diaz M, Becker DE (2010) Thermoregulation: physiological and clinical considerations during sedation and general anesthesia. *Anesth Prog* 57, 25-32; quiz 33-24.
- Domingues SFS, Ferreira HS, Muniz JAPC et al. (2003) Mechanical isolation of capuchin monkey (*Cebus apella*) preantral ovarian follicles
- Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia 55.
- Ganem EM, Fukushima FB, Silva DS et al. (2002) [Efficacy of propofol and propofol plus dexamethasone in controlling postoperative nausea and vomiting of gynecologic laparoscopy.]. *Rev Bras Anesthesiol* 52, 394-401.
- Gladden LB (2004) Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *J Physiol* 558, 5-30.
- Hall LW, Clarke KW, Trim CM (2001) *Veterinary Anaesthesia*. (10 edn), W. B. Saunders Company, London.
- Hobbs TR, O'Malley JP, Khouangsathiene S et al. (2010) Comparison of lactate, base excess, bicarbonate, and pH as predictors of mortality after severe trauma in rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *Comp Med* 60, 233-239.
- Horne WA (2001) Primate anesthesia. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract* 4, 239-266, viii-ix.
- Hou WY, Huang FY, Sun WZ et al. (1992) The effect of total intravenous propofol on spontaneous respiration during anesthesia for minor surgery. *Ma Zui Xue Za Zhi* 30, 7-11.

- Ilkiw JE (1999) Balanced anesthetic techniques in dogs and cats. *Clin Tech Small Anim Pract* 14, 27-37.
- Jimenez CP, Mathis A, Mora SS et al. (2012) Evaluation of the quality of the recovery after administration of propofol or alfaxalone for induction of anaesthesia in dogs anaesthetized for magnetic resonance imaging. *Vet Anaesth Analg* 39, 151-159.
- Kanaya N, Hirata N, Kurosawa S et al. (2003) Differential effects of propofol and sevoflurane on heart rate variability. *Anesthesiology* 98, 34-40.
- Kotani Y, Shimazawa M, Yoshimura S et al. (2008) The experimental and clinical pharmacology of propofol, an anesthetic agent with neuroprotective properties. *CNS Neurosci Ther* 14, 95-106.
- Larsson MHMA, Lucas SRR, Mirandola RMS et al. (1997) Valores de referência das provas de funções hepática, renal e de alguns eletrólitos em *cebus apella*, anestesiados com cetamina. *Ciência Rural* 27.
- Leslie K, Bjorksten AR, Ugoni A et al. (2002) Mild core hypothermia and anesthetic requirement for loss of responsiveness during propofol anesthesia for craniotomy. *Anesth Analg* 94, 1298-1303, table of contents.
- Lin H-C (2007) Dissociative Anesthetics. In: Lumb & Jones' *Veterinary Anesthesia and Analgesia*. Tranquilli WJ, Thurmon JC & Grimm KA (eds). Blackwell Publishing, Ames, Iowa. pp. 301-354.
- Lin HC, Thurmon JC, Benson GJ et al. (1993) Telazol--a review of its pharmacology and use in veterinary medicine. *J Vet Pharmacol Ther* 16, 383-418.
- Ludbrook GL, Upton RN, Grant C et al. (1998) The effect of rate of administration on brain concentrations of propofol in sheep. *Anesth Analg* 86, 1301-1306.
- Lynch JW, Ziegler TE, Strier KB (2002) Individual and seasonal variation in fecal testosterone and cortisol levels of wild male tufted capuchin monkeys, *Cebus apella nigritus*. *Horm Behav* 41, 275-287.
- Misiolek H, Wojcieszek E, Dyczynska-Herman A (2000) Comparison of influence of thiopentone, propofol and midazolam on blood serum concentration of noradrenaline and cortisol in patients undergoing non-toxic struma operation. *Med Sci Monit* 6, 319-324.
- Muir WWI (1994) Balanced anaesthesia: new emphasis on an old idea. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 21, 9-11.
- Naves EdA, Ferreira FA, Mundim AV et al. (2006) Valores hematológicos de macaco-prego (*Cebus apella* - Linnæus, 1758) em cativeiro. *Bioscience Journal* 22, 125-131.
- O'Flaherty D, Catania A, Krishnan S (1992) Total intravenous anesthesia with propofol profoundly inhibits cortisol response to stress *Anesth Analg* 74.
- Olberg R-A (2007) Monkeys and Gibbons. In: *Zoo Animal & Wildlife Immobilization and Anesthesia*. West G, Heard D & Caulkett N (eds). Blackwell Publishing, Ames, Iowa. pp. 375-386.
- Paddleford RR (1999) *Manual of Small Animal Anesthesia*. (2 edn), Saunders, Philadelphia.

- Paula DP, Nunes N, Nishimori CTD et al. (2012) Efeitos da infusão contínua de propofol ou etomidato sobre variáveis intracranianas em cães. *Arq Bras Med Vet Zootec* 62, 302-308.
- Pollock CG, Ramsay EC (2003) Serial immobilization of a Brazilian tapir (*Tapirus terrestris*) with oral detomidine and oral carfentanil. *J Zoo Wildl Med* 34, 408-410.
- Saha DC, Saha AC, Malik G et al. (2007) Comparison of cardiovascular effects of tiletamine-zolazepam, pentobarbital, and ketamine-xylazine in male rats. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 46, 74-80.
- Sapolsky RM (1992) Cortisol concentrations and the social significance of rank instability among wild baboons. *Psychoneuroendocrinology* 17, 701-709.
- Schobert E (1987) Telazol use in wild and exotic animals. *Veterinary Medicine* 82, 1080-1088.
- Seiler BM, Dick EJ, Jr., Guardado-Mendoza R et al. (2009) Spontaneous heart disease in the adult chimpanzee (*Pan troglodytes*). *J Med Primatol* 38, 51-58.
- Shafer A, Doze VA, Shafer SL et al. (1988) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia. *Anesthesiology* 69, 348-356.
- Smith I, White PF, Nathanson M et al. (1994) Propofol. An update on its clinical use. *Anesthesiology* 81, 1005-1043.
- Tanaka T, Takabuchi S, Nishi K et al. (2010) The intravenous anesthetic propofol inhibits lipopolysaccharide-induced hypoxia-inducible factor 1 activation and suppresses the glucose metabolism in macrophages. *J Anesth* 24, 54-60.
- Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ (1996) Preanesthetics and anesthetic adjuncts. In: Lumb & Jones' veterinary anesthesia. (3 edn). Lea & Feabiger, Philadelphia. pp. 183-209.
- Van Hemelrijck J, Weekers F, Van Aken H et al. (1995) Propofol anesthesia does not inhibit stimulation of cortisol synthesis. *Anesth Analg* 80, 573-576.
- Vilani RGDOc (2009) Anestesia em Primatas Não-humanos. In: *Clínica e Terapêutica em Primatas Neotropicais*. (2 edn). Kindlovits A & Kindlovits LM (eds). L. F. Livros, Rio de Janeiro. pp. 297-310.
- White PF, Way WL, Trevor AJ (1982) Ketamine--its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 56, 119-136.
- Win NN, Fukayama H, Kohase H et al. (2005) The different effects of intravenous propofol and midazolam sedation on hemodynamic and heart rate variability. *Anesth Analg* 101, 97-102, table of contents.
- Wirz A, Truppa V, Riviello MC (2008) Hematological and plasma biochemical values for captive tufted capuchin monkeys (*Cebus apella*). *Am J Primatol* 70, 463-472.
- Wright M (1982) Pharmacologic effects of ketamine and its use in veterinary medicine. *J Am Vet Med Assoc* 180, 1462-1471.
- Zausig YA, Busse H, Lunz D et al. (2009) Cardiac effects of induction agents in the septic rat heart. *Crit Care* 13, R144.

3. INFUSÃO CONTÍNUA DE PROPOFOL OU BOLUS INTERMITENTES DE TILETAMINA-ZOLAZEPAM EM MACACO-DA-NOITE (*Aotus infulatus*)

(Continuous infusion of propofol or intermitente bolus of tiletamine-zolazepam in feline night monkey (*Aotus infulatus*))

Rafaela Galante, José A.P.C. Muniz, Paulo H.G. Castro, Vanessa N. Gris, Elizabeth R. Carvalho, Dorli S. Amora Jr, Ricardo G.D´O.C. Vilani

4.1 RESUMO

Objetivo Investigar a taxa de infusão de propofol necessária para manter plano anestésico cirúrgico e compará-lo com a anestesia com tiletamina-zolazepam, avaliando parâmetros fisiológicos, além de tempo e qualidade de recuperação besides em macacos-da-noite

Modelo de Estudo Estudo clínico prospectivo, randomizado, não-cego.

Animais Oito macacos-da-noite (*Aotus infulatus*) saudáveis, entre machos e fêmeas, com idade entre 2 e 11 anos e peso entre 0,7-1,125 kg.

Métodos Os macacos-da-noite foram pré-medicados via intramuscular com 0,6 mg de midazolam e 5 mg de petidina. A anestesia foi induzida com 4 mg kg⁻¹ min⁻¹ de propofol (PRO) intravenoso (IV) até perda de reflexo palpebral ou 5 mg kg⁻¹ IV de tiletamina-zolazepam (TZ), e mantida com PRO começando com 0,4 mg kg⁻¹ min⁻¹ e titulando ao efeito ou doses suplementares de TZ quando requeridas. Os animais estavam em respiração espontânea via máscara facial, com suplementação de oxigênio. Os parâmetros cardiovasculares foram mensurados continuamente. Amostras de sangue arterial foram coletadas para hemogasometria ao final da anestesia. Cortisol sérico foi

mensurado no começo e ao final da anestesia. Foram determinados qualidade e tempo de recuperação. Dados mensurados repetidamente foram testados para diferenças significativas entre os grupos com o teste-t e dentro do grupo com ANOVA.

Resultados Tempo médio (média \pm DP) para indução da anestesia em PRO foi de $196,2 \pm 32,5$ segundos. A taxa média de infusão foi $0,529 \pm 0,097$ mg kg⁻¹ min⁻¹, variando durante o período de uma hora. Parâmetros cardiopulmonares não tiveram diferença marcante entre grupos. Tempos de recuperação para pendurar-se em PRO ($14,7 \pm 16,9$) e TZ ($68,5 \pm 4,9$), decúbito ventral em PRO ($29,2 \pm 24,2$) e TZ ($151,7 \pm 44,1$), e ambulação normal em PRO ($55,7 \pm 32$) e TZ ($510,2 \pm 192$) foram diferentes. A qualidade da recuperação foi melhor em PRO. Níveis de lactato foram menores em PRO.

Conclusões e relevância clínica Comparada à tiletamina-zolazepam, menos efeitos adversos pós-anestésicos devem ser esperados com a anestesia com propofol devido aos níveis mais baixos de lactato, além de recuperação anestésica melhor e mais rápida.

Palavras-chave TIVA, anestesia de primatas, recuperação, lactato.

4.2 ABSTRACT

Objective To investigate the required infusion rate of propofol to maintain surgical anesthetic level and compare it to tiletamine-zolazepam anesthesia, evaluating physiological parameters, besides recovery time and quality in feline night monkeys.

Study design A prospective non-blinded randomized clinical study.

Animals Eight healthy feline night monkeys (*Aotus infulatus*), between males and females aged from 2 to 11 years and weight 0.7-1.125 kg.

Methods Feline night monkeys were premedicated with midazolam 0.6 mg and pethidine 5 mg. Anesthesia was induced with propofol 4 mg kg⁻¹ minute⁻¹ until palpebral reflex loss (PRO) or tiletamine-zolazepam 5 mg kg⁻¹ (TZ), and maintained with titrated infusion rate starting at 0.4 mg kg⁻¹ minute⁻¹ (PRO) or supplementary doses when required (TZ). Monkeys were in spontaneously breathing via facial mask, with oxygen supplementation. Cardiopulmonary parameters were measured continuously. Arterial blood samples were analyzed for blood gas values and lactate at the end of anesthesia. Serum cortisol was analyzed at the beginning and the end. Quality and times to recovery were determined. Repeatedly measured data for significant differences were tested between groups with t-test and within groups by ANOVA.

Results Average time (mean ± SD) for induction of anesthesia in PRO was 196.2 ± 32.5 seconds. Mean infusion rate was 0.529 ± 0.097 mg kg⁻¹ min⁻¹, varying during the one hour period. Cardiopulmonary effects did not have marked differences between groups. Recovery times for time for hanging in PRO (14.7 ± 16.9) and TZ (68.5 ± 4.9), ventral recumbency in PRO (29.2 ± 24.2) and TZ (151.7 ± 44.1), and normal ambulation in PRO (55.7 ± 32) and TZ (510.2 ± 192) were different. Recovery quality was better in PRO. Lactate levels were lower in PRO.

Conclusions and clinical relevance Compared to tiletamine-zolazepam, minor post-anesthetic adverse events should be expected with propofol anesthesia because of lower lactate levels, besides faster and better anesthetic recovery.

Keywords TIVA, primate anesthesia, recovery, lactate.

4.3 INTRODUÇÃO

Macacos-da-noite (*Aotus infulatus*) são pequenos primatas neotropicais com hábitos noturnos únicos e são extensivamente usados como modelos animais para pesquisa biomédica, tais como pesquisa de vacinas, fisiologia da visão e suscetibilidade a infecções virais (Menezes et al. 2010). Primatas cativos em zoológicos e centros de pesquisa, como as espécies de *Aotus*, frequentemente requerem anestesia para procedimentos clínicos e cirúrgicos. Os protocolos mais comuns e amplamente estabelecidos envolvem o uso de agentes inalatórios ou dissociativos. (Olberg 2007; Vilani 2009).

Devido à facilidade de administração pela via intramuscular e contenção química efetiva, drogas dissociativas, como cetamina e tiletamina, têm sido preferidas no manejo de primatas no mundo todo. A combinação comercial de tiletamina e zolazepam, um benzodiazepínico que age como relaxante muscular e anticonvulsivante, é de uso bastante difundido na anestesia de animais selvagens (Schobert 1987). Esta combinação é mais potente que a cetamina e possui maior duração de ação (Lin et al. 1993). Entretanto, a anestesia dissociativa apresenta um longo período de recuperação após procedimentos longos, especialmente quando é

necessária anestesia cirúrgica. Esse tipo de recuperação é problemática quando há manipulação de animais selvagens que requerem rápida reintegração ao grupo.

A anestesia total intravenosa (TIVA) envolve a indução e a manutenção anestésicas somente com drogas intravenosas (Camu et al. 2001a). Muitas drogas podem ser usadas na TIVA (Muir 1994; Ilkiw 1999; Massone 2008). O propofol parece ser a opção mais vantajosa pela sua rápida indução (Bufalari et al. 1995) e recuperação (Smith et al. 1994b; Ganem et al. 2002). A rápida recuperação ocorre mesmo em casos de administração prolongada devido ao seu rápido metabolismo hepático e também em outros sítios metabólicos (Court et al. 2001). Os efeitos colaterais mais comuns são hipotensão dose-dependente e depressão cardiorrespiratória (Kotani et al. 2008; Paula et al. 2012).

O propósito desta pesquisa é investigar a taxa de infusão de propofol necessária para manter nível de anestesia cirúrgico e comparar este protocolo à anestesia com tiletamina-zolazepam, avaliando alterações nos parâmetros fisiológicos, além de tempo e qualidade de recuperação em macacos-da-noite.

4.4 MATERIAL E MÉTODOS

Esta pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética no Uso de Animais do Setor de Ciências Agrárias da Universidade Federal do Paraná e pelo Ministério do Meio Ambiente - Sistema de Autorização e Informação em Biodiversidade – SISBIO. Os animais nasceram em cativeiro e pertencem à colônia de reprodução do Centro

Nacional de Primatas (CENP), localizado no município de Ananindeua, Pará, Brasil (latitude 1^o38'26'' e longitude 48^o38'22'').

Foram utilizados oito espécimes de *Aotus infulatus*, 5 machos e 3 fêmeas, com idades entre 2 e 11 anos. Os animais eram mantidos em casais, fazendo parte de um grupo pré-formado. Foi realizado jejum alimentar de 6 horas prévio ao experimento, sendo a água mantida *ad libitum*. A temperatura do laboratório experimental foi controlada, variando entre 25 e 26 °C.

Os animais foram capturados e contidos manualmente com luvas de couro para a administração intramuscular da medicação pré-anestésica, consistindo de 5 mg de petidina (Dolosal® (50 mg/ml), Cristália, São Paulo, SP) e 0,6 mg/kg de midazolam (Dormire® (5 mg/ml), Cristália, São Paulo, SP). Os animais foram então transportados para o laboratório experimental para o procedimento. Após pesagem e canulação da veia safena esquerda para a indução anestésica, animais foram aleatoriamente divididos em Grupo Propofol (PRO) e Grupo Tiletamina-zolazepam (TZ).

Amostras de sangue foram coletadas para hemograma, sendo analisadas por um contador de células automático (CC-550, Celm, Brazil). Os perfis bioquímicos renal e hepático (creatinina, ureia, alanina transaminase – ALT, aspartato transaminase – AST, fosfatase alcalina – FA, gama-glutamilttransferase – GGT, proteína total) e eletrólitos (cálcio, cloro e sódio) foram determinados por química seca (Vitros® DT60II, Johnson & Johnson Healthcare Systems, NY, USA).

No grupo TZ, 5 mg kg⁻¹ de tiletamina+zolazepam (Zoletil® 50, Virbac, Brazil) foi administrado IV. Solução salina foi administrada por bomba de infusão peristáltica rotativa (LF2001, Lifemed, Brazil) na taxa de 10 mL kg⁻¹ h⁻¹. No grupo PRO, a indução anestésica foi realizada por uma bomba de infusão de seringa (PSK-01, Nikkiso Co., Japan) em uma taxa de infusão de 4 mg kg⁻¹ min⁻¹, de propofol (Propovan® (10 mg/ml), Cristália, São Paulo, SP), até completa perda dos reflexos palpebrais. O propofol foi diluído em salina até a concentração de 2 mg/mL e esta solução foi usada para manutenção anestésica, utilizando-se a mesma bomba de infusão e fornecendo aproximadamente 10 mL/kg/h de solução salina. Foi ajustada então uma máscara facial, com fluxo de oxigênio de 1 L/min, com os animais em respiração espontânea.

Uma escala foi utilizada para determinação do plano anestésico e para ajuste da dose de manutenção para promover plano anestésico similar. Escores de 1 a 4 foram determinados baseando-se na seguinte escala: 1 – relaxamento muscular incompleto, reflexo palpebral intenso ou movimentos de cauda, membros ou cabeça; 2 – estável, relaxamento muscular completo, língua pode ser exteriorizada, ausência de movimentos de cauda, membros ou cabeça, reflexo palpebral lento; 3 – estável, relaxamento muscular completo, língua pode ser exteriorizada, perda completa de reflexos palpebrais e tônus mandibular, ausência de movimentos de cauda, membros ou cabeça; 4 – plano anestésico muito profundo, ausência de reflexos, depressão cardiorrespiratória.

No grupo TZ, quando o plano anestésico era determinado como 1, administrava-se 2,5 mg kg⁻¹ de tiletamina+zolazepam IV. No grupo PRO, logo após a indução

anestésica, foi iniciada infusão contínua de propofol a uma taxa de $0,4 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$, intencionando-se manter um escore anestésico 3. Se o escore fosse 2, a taxa de infusão era então aumentada com acréscimos de $0,1 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$, e quando o escore 4 fosse atingido, a taxa de infusão de propofol era diminuída com decréscimos de $0,1 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$. Com um escore 1, o grupo PRO sofreria acréscimos de $0,2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$. A anestesia foi mantida por 60 minutos.

A concentração plasmática de cortisol foi mensurada por meio de um kit comercial de ELISA (DBC, Diagnostics Biochem, Canadá) no início (0 minutos) e ao final (60 minutos) da anestesia. O cortisol foi avaliado como a porcentagem de aumento ou decréscimo da concentração. Os seguintes parâmetros foram avaliados a cada 5 minutos por um monitor multiparamétrico veterinário portátil (MEC-1200Vet, Mindray Medical International, China): frequência cardíaca e respiratória (FC e FR), pressão arterial não-invasiva sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD), temperatura retal e saturação de oxigênio de hemoglobina arterial (SpO_2). Ao final do período de 60 minutos, uma amostra de sangue arterial foi coletada da artéria femoral para hemogasometria, utilizando-se um analisador portátil (EPOC Blood Analysis™, EPOCAL Inc., Canadá). Os parâmetros avaliados foram: cálcio ionizado, bicarbonato (HCO_3^-), potássio, sódio, pressão parcial de dióxido de carbono arterial (PaCO_2), pH, pressão parcial de oxigênio arterial (PaO_2), saturação de oxigênio (SaO_2), excesso de base (BE), glicose e lactato.

Após 60 minutos de anestesia, as infusões eram interrompidas, a máscara facial removida e o animal colocado em uma mesa em decúbito dorsal. Os parâmetros de

recuperação anestésica avaliados foram os seguintes: tempo para primeiro movimento voluntário, tempo para decúbito lateral voluntário, tempo para decúbito ventral voluntário, tempo para pendurar-se, que foi avaliado como o instinto que esta espécie tem para tentar agarrar alguma coisa perto de si ou quando levantado tenta agarrar-se na mão do manipulador, e tempo para ambulação normal. Foi determinado um escore para a qualidade de recuperação anestésica: excelente – mudança de decúbito com mínimos movimentos atáxicos, animal levanta-se em uma ou duas tentativas e é capaz de andar com apenas leve ataxia; bom - mudança de decúbito com movimentos atáxicos moderados, requer mais de uma ou duas tentativas para levantar, caminha com ataxia moderada e incoordenação; regular – faz várias tentativas de mudança de decúbito com severa ataxia, tenta se levantar, mas cai frequentemente e finalmente caminha com notável ataxia e incoordenação; ruim – animal permanece no mesmo decúbito por mais de 30 minutos após o término na anestesia, não é responsivo a estímulos e não faz tentativas para mudar o decúbito, ou tem uma recuperação muito agitada com ataxia severa e risco de injúria.

Foram realizadas análises estatísticas dos valores paramétricos comparando os grupos utilizando-se o teste-T. Os parâmetros fisiológicos analisados continuamente durante a anestesia foram testados utilizando-se análise de variância (ANOVA). Quando diferenças estatísticas foram observadas, os valores médios foram comparados pelo teste post-hoc de Tukey-Kramer. Foi utilizado o software StatView 5.0.1 (SAS Institute Inc., NC, EUA). A qualidade de recuperação anestésica foi avaliada pelo teste exato de Fisher.

4.5 RESULTADOS

Exames pré-anestésicos

Ambos os grupos foram compostos por animais entre 2 e 11 anos, 5 machos e 3 fêmeas. O peso médio de PRO foi $0,935 \pm 0,175$ e de TZ $0,965 \pm 0,059$ kg. Valores hematológicos e bioquímicos foram similares entre grupos. (Tabela 4.1).

Tabela 4.1 – Exames pré-anestésicos – parâmetros hematológicos e bioquímicos de macacos-da-noite (*Aotus infulatus*)

Parâmetro	Prop	TZ
Ht (%)	$45,0 \pm 2,8$	$44,7 \pm 5,3$
Hgb (g dL ⁻¹)	$15,1 \pm 1,8$	$14,6 \pm 1,8$
PPT (g dL ⁻¹)	$7,0 \pm 0,5$	$7,3 \pm 0,1$
Ca (mmol L ⁻¹)	$1,99 \pm 0,08$	$2,13 \pm 0,08$
Cl (mmol L ⁻¹)	$111,2 \pm 3,3$	$119,2 \pm 11,1$
Na (mmol L ⁻¹)	$141,7 \pm 8,6$	$140,2 \pm 15,8$
Creatinina (mg dL ⁻¹)	$0,78 \pm 0,10$	$0,86 \pm 0,16$
Ureia (mg dL ⁻¹)	$28,0 \pm 27,3$	$13,7 \pm 4,1$
AST (U L ⁻¹)	$232,5 \pm 135,5$	$229,5 \pm 60,2$
ALT (U L ⁻¹)	$62,7 \pm 37,3$	$59,7 \pm 11,2$
FA (U L ⁻¹)	$228,7 \pm 119,4$	$262,5 \pm 169,2$
GGT (U L ⁻¹)	$9,0 \pm 2,1$	$16,2 \pm 8,5$

PRO = grupo propofol; TZ = grupo tiletamina+zolazepam; Ht = hematócrito; Hgb = hemoglobina; PPT = proteína plasmática total Ca = cálcio; Cl = cloro; Na = sódio; AST = aspartato aminotransferase; ALT = alanina aminotransferase; FA = fosfatase alcalina; GGT = gama-glutamilttransferase
Valores expressos como média \pm desvio padrão.

Taxas de infusão de propofol

O tempo médio para indução da anestesia em PRO foi de $196,2 \pm 32,5$ segundos, resultando em doses de indução de $13,08 \pm 2,16$ mg kg⁻¹. A taxa média de infusão

durante a manutenção da anestesia foi de $0,529 \pm 0,097 \text{ mg kg}^{-1} \text{ minute}^{-1}$, variando durante o período de uma hora, de acordo com a Figura 4.1.

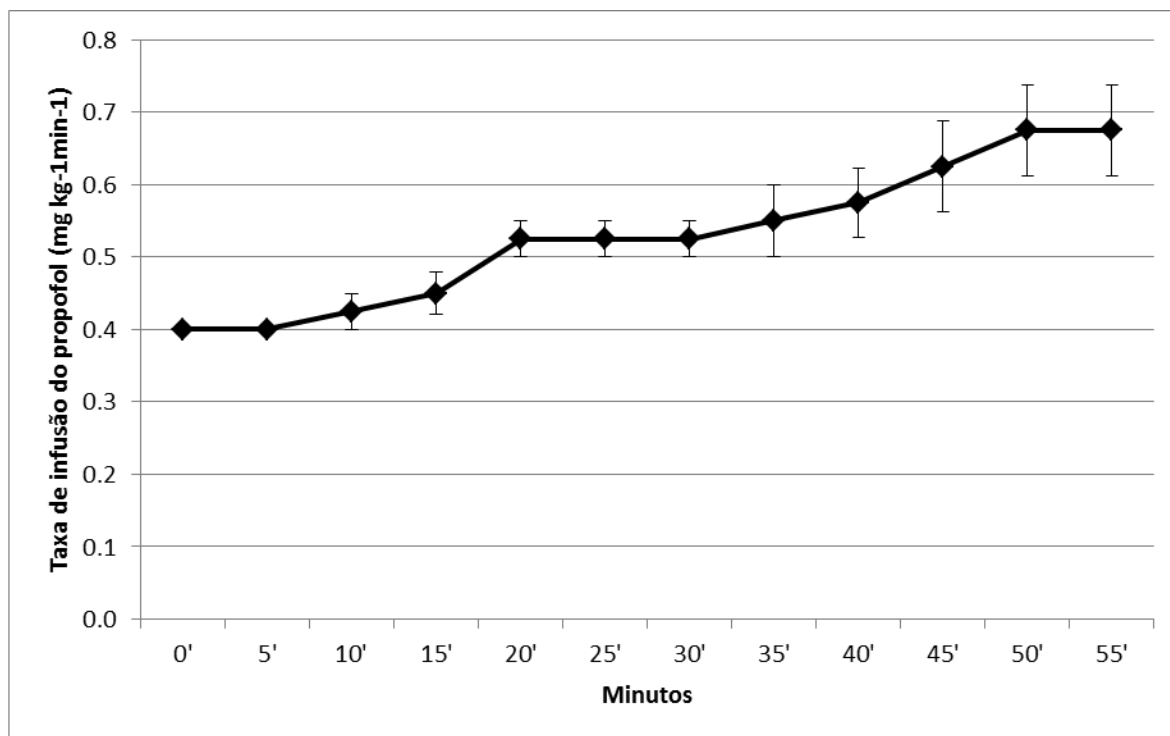


Figura 4.1 Taxa de infusão de propofol (média \pm erro padrão) durante 1 hora de anestesia em macacos-da-noite (*Aotus infulatus*) pré-medicados com petidina e midazolam.

Volume de tiletamina-zolazepam

Todos os animais foram induzidos com 5 mg kg^{-1} de tiletamina+zolazepam, IV. Os quatro animais precisaram de doses extras: dois deles precisaram de cinco doses extras e os outros precisaram de seis e sete doses extras de tiletamina+zolazepam (2.5 mg kg^{-1}), IV, para manter o mesmo plano proposto de anestesia.

Parâmetros fisiológicos

Parâmetros fisiológicos contínuos foram avaliados e são expostos na Tabela 4.2. Não foi possível avaliar pressão arterial em todos os animais por alguns fatores como o pequeno porte dos animais, principalmente em TZ devido ao pobre relaxamento muscular. Não foram encontradas diferenças estatísticas em frequência cardíaca e temperatura, e houve diferenças mínimas nos outros parâmetros, entre grupos. FR foi mais baixa em PRO durante todo o procedimento, mas significativamente inferior a partir dos 40 minutos até o final ($P<0,05$), porém, SpO2 foi significativamente menor em TZ nos últimos 10 minutos de anestesia ($P<0,05$). A temperatura diminuiu significativamente em PRO a partir dos 20 minutos e em TZ a partir dos 30 minutos em relação ao começo da anestesia ($P<0,05$), mas não foram encontradas diferenças significativas entre grupos.

Tabela 4.2. Variação (média \pm desvio padrão) dos parâmetros fisiológicos nos grupos PRO – propofol (n=4) e TZ– tiletamina+zolazepam (n=3) durante uma hora de anestesia, em macacos-da-noite (*Aotus infulatus*).

T	FC (bpm)		FR (mpm)		PAS (mmHg)		PAM (mmHg)		PAD (mmHg)	
	Prop	TZ	Prop	TZ	Prop	TZ	Prop	TZ	Prop	TZ
5'	202 \pm 47	206 \pm 87	32 \pm 13	51 \pm 29	-	108 (n=1)	-	91(n=1)	-	87 (n=1)
10'	198 \pm 14	209 \pm 83	31 \pm 11	53 \pm 31	-	-	-	-	-	-
15'	204 \pm 67	204 \pm 79	29 \pm 10	50 \pm 29	127 (n=1)	146 (n=1)	112 \pm 10 (n=2)	112 (n=1)	84 \pm 7 (n=2)	103 (n=1)
20'	198 \pm 69	202 \pm 75	29 \pm 12	51 \pm 24	116 \pm 2 (n=2)	162 (n=1)	97 \pm 2 (n=2)	123 (n=1)	87 \pm 3 (n=2)	102 (n=1)
25'	192 \pm 65	204 \pm 72	29 \pm 11	48 \pm 34	127 \pm 14(n=3)	112 \pm 45 (n=2)	105 \pm 9 (n=3)	89 \pm 32 (n=2)	91 \pm 10 (n=3)	82 \pm 28 (n=2)
30'	191 \pm 62	202 \pm 72	30 \pm 11	50 \pm 24	118 \pm 9 (n=2)	140 (n=1)	93 \pm 0 (n=2)	114 (n=1)	76 \pm 7 (n=2)	100 (n=1)
35'	187 \pm 61	203 \pm 69	27 \pm 10	53 \pm 23	115 \pm 8 (n=2)	127 (n=1)	87 \pm 4 (n=2)	103 (n=1)	75 \pm 9 (n=2)	93 (n=1)
40'	186 \pm 58	200 \pm 67	28 \pm 8	55 \pm 20*	113 \pm 5 (n=2)	137 (n=1)	88 \pm 5 (n=2)	112 (n=1)	72 \pm 14 (n=2)	101 (n=1)
45'	183 \pm 60	198 \pm 62	28 \pm 9	52 \pm 7*	97 \pm 23 (n=3)	132 (n=1)	76 \pm 15 (n=3)	108 (n=1)	63 \pm 15 (n=3)	99 (n=1)
50'	187 \pm 66	192 \pm 63	26 \pm 9	57 \pm 22*	99 \pm 36 (n=3)	156 (n=1)	80 \pm 33 (n=3)	120 (n=1)	66 \pm 32 (n=3)	109 (n=1)
55'	190 \pm 63	183 \pm 65	31 \pm 9	70 \pm 13*	104 \pm 27 (n=3)	-	87 \pm 17 (n=3)	-	61 \pm 23 (n=3)	-
60'	187 \pm 62	188 \pm 61	29 \pm 13	56 \pm 23*	113 \pm 11 (n=3)	97 (n=1)	92 \pm 3 (n=3)	80 (n=1)	79 \pm 1 (n=3)	70 (n=1)

* = Diferença entre grupos $P<0,05$; T = Tempo (min); FC = Frequência cardíaca; FR = Frequência respiratória; PAS = Pressão Arterial Sistólica; PAM = Pressão Arterial Média; PAD = Pressão Arterial Diastólica; PRO = Grupo propofol; TZ = Grupo tiletamina+zolazepam.

Tabela 4.3. Variação (média \pm desvio padrão) de saturação de oxigênio (SpO₂), e temperatura em PRO – propofol (n=4) e TZ – tiletamina+zolazepam (n=3) durante uma hora de anestesia, em macacos-da-noite (*Aotus inflatus*).

SpO ₂ (%)		Temp (°C)	
Prop	TZ	Prop	TZ
99.0 \pm 1.0	97.2 \pm 0.9§	38.0 \pm 0.7	38.5 \pm 1.0
99.0 \pm 1.0	97.0 \pm 1.0§	37.6 \pm 0.6	38.2 \pm 1.1
98.0 \pm 1.6	97.7 \pm 2.1	37.2 \pm 0.6	37.3 \pm 1.4
98.2 \pm 2.4	97.3 \pm 1.5	36.9 \pm 0.7#	37.2 \pm 1.2
98.2 \pm 2.1	96.7 \pm 1.7	36.6 \pm 0.7#	36.9 \pm 1.2
98.5 \pm 1.9	96.7 \pm 1.7	36.3 \pm 0.7#	36.7 \pm 1.2#
98.5 \pm 1.9	96.0 \pm 0.8	36.0 \pm 0.8#	36.4 \pm 1.2#
97.7 \pm 3.3	96.5 \pm 0.6§	35.8 \pm 0.8#	36.2 \pm 1.2#
97.8 \pm 0.4	96.5 \pm 0.6	35.6 \pm 0.8#	36.2 \pm 0.3#
99.7 \pm 0.6	96.5 \pm 0.6*	35.5 \pm 0.9#	36.0 \pm 1.2#
99.7 \pm 0.6	95.7 \pm 1.2*	35.3 \pm 0.9#	35.8 \pm 1.2#
100 \pm 0.0	96.3 \pm 0.6*	35.2 \pm 0.9#	35.6 \pm 1.2#

* = Diferença entre grupos $P < 0,05$; # = Diferença dentro do grupo em relação ao valor basal (5') $P < 0,05$; T = Tempo (min); SpO₂ = Saturação de oxigênio; Temp = Temperatura; PRO = Grupo propofol; TZ = Grupo tiletamina+zolazepam.

Hemogasometria arterial e Cortisol

Ambos os grupos apresentaram acidose severa, com aumento de PaCO₂ e de PaO₂. Valores baixos de bicarbonato foram observados, bem como excesso de base negativo. Cálcio iônico, cálcio total, potássio e sódio foram estatisticamente diferentes entre grupos, sendo mais altos em TZ ($P < 0,05$). Lactato também estava aumentando nos dois grupos, mas PRO apresentou valores mais baixos ($P < 0,05$). Todos os valores estão apresentados na Tabela 43.

Em ambos os grupos houve animais que tiveram aumento do nível de cortisol durante a anestesia e outros que tiveram diminuição. A variação em PRO foi de -18,66% a

56,65% em relação ao valor inicial (momento 0'), apresentando aumento médio de $24,43 \pm 38,84\%$ e em TZ foi de -66,43% a 134,99%, aumento médio de $17,18 \pm 84,88\%$.

Tabela 4.4. Valores de hemogasometria arterial ao final da anestesia com propofol ou tiletamina+zolazepam, em macacos-da-noite (*Aotus infulatus*)

Parâmetros	PRO	TZ
pH	7,19 ± 0,02	7,14 ± 0,04
PaCO ₂ (mmHg)	57,9 ± 8,6	65,2 ± 9,8
PaO ₂ (mmHg)	539,2 ± 93,0	476,0 ± 253,8
HCO ₃ ⁻	20,75 ± 1,65	19,52 ± 2,95
EB	-7,50 ± 1,88	-11,00 ± 3,64
Cálcio Iônico (mmol L ⁻¹)	1,11 ± 0,01	1,19 ± 0,04*
Cálcio Total (mmol L ⁻¹)	1,59 ± 0,12	2,00 ± 0,15*
Potássio (mmol L ⁻¹)	3,87 ± 0,47	4,45 ± 0,23*
Sódio (mmol L ⁻¹)	142,9 ± 1,6	145,2 ± 1,2*
Glicose (mg dL ⁻¹)	87,8 ± 22,5	99,0 ± 7,3
Lactato (mg dL ⁻¹)	10,69 ± 3,28	15,99 ± 2,09*

PRO = grupo propofol; TZ = grupo tiletamine + zolazepam group; PaCO₂ = pressão parcial de dióxido de carbono, PaO₂ = pressão parcial de oxigênio; HCO₃= bicarbonato; EB = excesso de base; SaO₂ = saturação de oxigênio;

* = Diferença entre grupos P<0,05. Valores expressos como média ± desvio padrão

Recuperação

A avaliação da recuperação anestésica é expressa na Tabela 4d. Não houve diferença estatística em tempo para primeiro movimento voluntário ou reposicionamento postural. No entanto, os tempos para recuperação postural, pendurar-se e ambulação normal foram significativamente mais rápidos em PRO ($P<0,05$). A qualidade da recuperação anestésica foi considerada excelente em 4 dos 4 animais de PRO, e ruim em 4 dos 4 macacos de TZ

Tabela 4.5. Avaliação da recuperação anestésica (minutos), após uma hora de anestesia com propofol ou tiletamina+zolazepam, em macacos-da-noite (*Aotus infulatus*)

	PRO	TZ
Tempo para movimento voluntário	10 ± 16,7	1 ± 0,8
Tempo para pendurar-se	14,7 ± 16,9	68,5 ± 4,9*
Tempo para decúbito lateral	16 ± 23,2	1,7 ± 1,7
Tempo para decúbito ventral	29,2 ± 24,2	151,7 ± 44,1*
Tempo para ambulação normal	57,2 ± 32	510,2 ± 192*

* = Diferença entre grupos $P < 0,05$; PRO = grupo propofol; TZ = grupo tiletamina+zolazepam.

Valores expressos em média ± desvio padrão.

4.6 DISCUSSÃO

Ambos os grupos experimentais apresentaram condições similares de peso e saúde. Exames pré-anestésicos foram realizados apenas para verificar a condição de saúde dos animais, e eles não serão discutidos, pois todos os exames, mesmo apresentando diferenças estatísticas entre grupos, estão dentro dos valores de referência para a espécie (Baer 1994).

Macacos-da-noite são mantidos em casais e são animais altamente estressados. Conseqüentemente, a captura destes animais para a administração da medicação pré-anestésica foi traumática, exigindo alto gasto de energia. Por esta razão, a captura foi feita somente pela pessoa a qual o animal estava habituado, e estranho não eram permitidos no recinto. Logo após a contenção, alguma fonte de glucose era administrada oralmente para evitar consumo energético excessivo. Mesmo assim,

muitos macacos normalmente morrem durante a manipulação em consequência do estresse. *Aotus* apresentam uma tendência a cardiomiopatias, as quais o estresse de manipulação pode agravar, e esta condição pode levar a mortes inesperadas e repentinas (Tardif et al. 2006). Alta produção de ácido láctico causada por intensa atividade muscular durante a captura, indicada pelos altos níveis de lactato encontrados, provavelmente induziram acidose metabólica.

Apesar disso, a medicação pré-anestésica com petidina e midazolam permitiu manipulação e instrumentação satisfatórias. Boa contenção química antes da indução da anestesia é uma preocupação em TIVA em animais muito pequenos, para que a canulação venosa seja facilitada. De fato, esta não é um problema em macacos-da-noite, pois a canulação da veia safena é um procedimento sem complicações nestes animais. Além disso, exceto para procedimentos muito rápidos, reposição de fluido e acesso venoso são obrigatórios durante a anestesia moderna. Adicionalmente, atenção para a fixação do cateter e a manutenção da perna esticada para continuidade do fluido são detalhes mais importantes.

Administração de doses de indução de propofol em até 2 minutos proporciona uma taxa razoável e permite titular a droga por dose-efeito e ainda evita concentrações arteriais excessivas (Ludbrook et al. 1998). A taxa escolhida de propofol para indução ($4 \text{ mg kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$), porém, pareceu ser lenta e tempo para perda de reflexos palpebrais foi mais longo que o esperado ($196,2 \pm 32,5$ segundos). Apesar de o tempo de indução ter sido diferente entre os animais, esta taxa lenta fez com que a titulação fosse mais fácil e taxas mais altas de indução provavelmente irão reduzir este tempo.

O método proposto para avaliar o plano anestésico, sem indução de dor, foi efetivo para titulação do propofol e para manter um nível constante de inconsciência e estabelecer uma taxa para essa espécie. Uma infusão de taxa variável, na qual a taxa varia de acordo com o estímulo atual ou antecipado, é mais útil clinicamente do que uma taxa de infusão constante (Shafer et al. 1988). A infusão de $0.4 \text{ mg kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$ de propofol foi suficiente durante os primeiros 10 minutos de infusão, e então um incremento contínuo foi observado até o final da anestesia, quando a taxa de infusão média foi de $0,675 \pm 0,125 \text{ mg kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$. Distribuição da dose inicial de propofol ajuda a manter concentração sérica adequada no começo da anestesia, mas alto *clearance* promove essa necessidade de aumentar as taxas de infusão após um certo período de tempo, que difere de espécie para espécie, de acordo com o metabolismo.

Como os reflexos palpebrais são mantidos durante a anestesia dissociativa (Muir III & Hubbell, 1995), a percepção entre os escores 2 e 3 da escala foi ineficaz. O objetivo foi atingir um plano cirúrgico anestésico, mas como existe uma preocupação com doses adicionais excessivas de tiletamin+-zolazepam, elas foram administradas apenas quando o escore 1 da tabela era atingido, uma vez que movimentos voluntários persistiram na maiorias dos casos e graus variáveis de hipertonicidade e movimentos reflexos ou propositais de músculos esqueléticos ocorrem frequentemente na anestesia dissociativa, sem relação com a estimulação (White et al. 1982). Todos os animais necessitaram de doses extras após a indução, e, no entanto, a qualidade subjetiva do relaxamento muscular e a imobilização foram piores e alguns procedimentos cirúrgicos não poderiam ser realizados com a anestesia de tiletamina-zolazepam.

Ambos os protocolos mantiveram frequência cardíaca dentro de uma variação razoável e dentro dos valores normais para a espécie. Embora não tenha sido possível mensurar pressão arterial de todos os animais, os valores pontuais avaliados também estavam de acordo com as referências (Smith & Astley 2007).

Alterações respiratórias importantes ocorreram tanto com propofol quanto com tiletamina-zolazepam. FR foi consideravelmente mais alta em TZ durante todo o período de anestesia, principalmente nos últimos 20 minutos. Por outro lado SpO₂ foi mais alta em PRO, especialmente no final. Foram detectados altos valores de PaCO₂ ao fim do procedimento, promovendo severa acidose respiratória. Isto pode ser resultado da troca insuficiente entre O₂ e CO₂ em respiração espontânea durante procedimentos longos e alterações similares são descritas com propofol e anestesia dissociativa nestas condições (Booker et al. 1982; Hou et al. 1992). Anestésicos dissociativos normalmente não deprimem as respostas ventilatórias, porém eles podem aumentar a salivação e as secreções respiratórias (Paddleford & Greene 2007). É noticiado que eles podem induzir hipóxia transitória e acidose respiratória (Savvas et al. 2005). Além disso, propofol é conhecido por promover depressão respiratória, incluindo diminuição das respostas ventilatórias à hipóxia e diminuir os volumes corrente e minuto. Ao mesmo tempo, é descrito que o propofol aumenta a tensão de dióxido de carbono, diminui a concentração de íons hidrogênio, e diminui a resposta ventilatória à hipóxia (Blouin et al. 1993; Paddleford & Greene 2007; Lee et al. 2011). É esperado encontrar valores de PaO₂ mais altos em pacientes respirando oxigênio a 100% (Johnson & Morais 2012), mas mesmo com grande oferta de O₂, a troca gasosa não foi

eficiente, requerendo ventilação controlada para melhorar esse mecanismo (Niekrasz & Wardrio 2012). Ademais, é esperado um incremento na eficiência respiratória para compensar a acidose metabólica láctica indicada pelos altos índices de lactato; e a alta FR em TZ ilustra essa tentativa para reinstalar o equilíbrio ácido-base.

Marcadores séricos de acidose metabólica podem ser mensurados para avaliar a severidade da injúria e fornecer informação prognóstica. Os marcadores mais comuns incluem lactato, excesso de base, bicarbonato, e pH. Administração de fluidos e outros tratamentos mudam a avaliação preditiva de excesso de base, bicarbonato e pH, mas não lactato. Por esta razão, a confiabilidade do lactato como um indicador válido de acidose e como prognóstico do paciente no período de tratamento pós-ressuscitação tem alta relevância clínica e tem se sobreposto sobre outros parâmetros (Hobbs et al. 2010).

Em nosso estudo, tanto PRO quanto TZ apresentaram altos níveis de lactato, porém valores significativamente mais baixos de lactato ocorrem após a infusão de propofol comparado à tiletamina-zolazepam. O propofol é conhecido por inibir a produção celular de lactato e a síntese de ATP, inibindo assim a indução da expressão de RNAm de moléculas que possuem um papel fundamental no metabolismo da glicose (Tanaka et al. 2010). A liberação de catecolaminas causada pela anestesia dissociativa aumenta as concentrações de lactato por estimulação progressiva da bomba de Na^+/K^+ (Gladden 2004). Como o lactato e outros gases do sangue e eletrólitos não foram mensurados no começo do procedimento, e outros parâmetros fisiológicos não apresentaram importantes modificações durante a anestesia, acreditamos que esta

elevação no lactato tenha sido causada pela captura estressante, como já relatado anteriormente (Bush et al. 1977). Além disso, os baixos valores de bicarbonato e o déficit de base pronunciado observados confirmam a acidose metabólica, e como supracitado, mesmo ocorrendo taquipnéia em TZ, demonstrando uma tentativa de compensação, valores de PaCO_2 foram altos, confirmando também acidose respiratória.

A diminuição da temperatura corporal durante a anestesia é um processo comum e ocorre devido à redistribuição do calor central para as extremidades e tecidos periféricos pela vasodilatação induzida pela anestesia, depressão do centro termorregulatório hipotalâmicos e diminuição dos tremores (Olberg 2007; Diaz & Becker 2010). A perda de calor é pronunciada em primatas de pequeno porte, uma vez que eles apresentam uma razão muito alta de superfície em relação à massa corporal (Olberg 2007). Embora não tenha havido diferença entre grupos, provavelmente por causa da sala com temperatura controlada, perda de calor foi mais rápida em PRO comparado ao início da anestesia. Propofol marcadamente reduz vasoconstrição e limiares de tremor, causando perda mais rápida de temperatura (Matsukawa et al. 1995).

O aumento de cortisol pode ocorrer em resposta à captura e contenção a sua taxa de renovação é extremamente elevada (Brown et al. 1970). Ele pode ser secretado como uma resposta direta ao estresse ambiental ou social e pode ainda ser considerado um potenciador para uma reposta física rápida, uma vez que mobiliza a glicose circulante para fornecer energia disponível para a atividade (Sapolsky 1992;

Lynch et al. 2002). Uma vez que as concentrações de cortisol são conhecidamente diurnas (Lynch et al. 2002), é equivocado comparar níveis plasmáticos entre animais que foram anestesiados em diferentes períodos do dia. Neste estudo, utilizou-se apenas a variação entre o início e o final da anestesia. Resultados não significativos ocorreram devido ao pequeno número de animais estudados e tanto aumento quanto diminuição dos valores de cortisol foram observados.

Comportamento anormal, que pode progredir para delírio, pode ocorrer durante a anestesia dissociativa (Lin 2007). Depressão do colículo inferior e do corpo geniculado medial levando à percepção equivocada de estímulos auditivos e visuais pode ser responsável por essa reação (White et al. 1982). Reações de emergência podem ser caracterizadas por ataxia, atividade motora, hiperreflexia, sensibilidade ao toque e às vezes, recuperação violenta (Wright 1982). Essas reações geralmente desaparecem dentro de algumas horas sem recorrência (Amend et al. 1972). Por outro lado, a maior vantagem no uso do propofol é a qualidade de recuperação anestésica. Ele promove um retorno suave à consciência e é rapidamente eliminado, com rápido metabolismo por vias hepáticas e extra-hepáticas e sem metabólitos ativos, propriedades que favorecem uma rápida recuperação anestésica, dependendo da duração da infusão (Aguiar 2010; Jimenez et al. 2012). Recuperação foi consideravelmente mais rápida e mais agradável com a infusão contínua de propofol. Foi considerada recuperação completa quando o animal retornou à ambulação normal, que é o momento no qual é possível o macaco voltar para o seu grupo sem nenhum problema social. Comparada à anestesia dissociativa, são esperados menos eventos anormais na recuperação com

propofol após procedimentos clínicos ou cirúrgicos e retorno mais rápido dos animais aos seus recintos.

Em conclusão, propofol induziu inconsciência completa em macacos-da-noite após $196,2 \pm 32,5$ segundos a uma taxa de infusão de $4 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ e a média de infusão para manter a anestesia durante 60 minutos foi de $0,529 \pm 0,097 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$, apesar da necessidade de ajustar essa taxa durante o procedimento. Comparado ao protocolo bem-conhecido com tiletamina-zolazepam, alterações fisiológicas mais leves foram observadas, principalmente em relação à acidose láctica e depressão respiratória, além de recuperação anestésica mais rápida e agradável com a anestesia com propofol, evidenciam a melhor qualidade desta técnica.

4.7 REFERÊNCIAS

- Aguiar AJdA (2010) Anestesia Intravenosa Total. In: Anestesia em Cães e Gatos. (2 edn). Fantoni DT & Cortopassi SRG (eds). Roca, São Paulo. pp. 275-297.
- Amend JF, Klavano PA, Stone EC (1972) Premedication with xylazine to eliminate muscular hypertonicity in cats during ketamine anesthesia. *Vet Med Small Anim Clin* 67, 1305-1307.
- Baer JF (1994) Husbandry and Management of the Owl Monkey. In: *Aotus: The Owl Monkey*. Baer JF, Weller RE & Kakoma I (eds). Academic Press, San Diego, CA.
- Blouin RT, Seifert HA, Babenco HD et al. (1993) Propofol depresses the hypoxic ventilatory response during conscious sedation and isohypercapnia. *Anesthesiology* 79, 1177-1182.
- Booker JL, Jr., Erickson HH, Fitzpatrick EL (1982) Cardiodynamics in the rhesus macaque during dissociative anesthesia. *Am J Vet Res* 43, 671-675.
- Brown GM, Grotta LJ, Penney DP et al. (1970) Pituitary-adrenal function in the squirrel monkey. *Endocrinology* 86, 519-529.

- Bufalari A, Nilsson LE, Short CE et al. (1995) A comparative study of neurologically-equivalent propofol anaesthetic combinations in the dog. *Journal of Veterinary Anaesthesia* 22, 19-24.
- Bush M, Custer R, Smeller J et al. (1977) Physiologic measures of nonhuman primates during physical restraint and chemical immobilization. *J Am Vet Med Assoc* 171, 866-869.
- Camu F, Lauwers M, Vanlersberghe C (2001) Anestesia Venosa Total. In: *Tratado de Anestesia Venosa*. (1 edn). White PF (ed). Artmed, Porto Alegre. pp. 370-386.
- Court MH, Duan SX, Hesse LM et al. (2001) Cytochrome P-450 2B6 is responsible for interindividual variability of propofol hydroxylation by human liver microsomes. *Anesthesiology* 94, 110-119.
- Diaz M, Becker DE (2010) Thermoregulation: physiological and clinical considerations during sedation and general anesthesia. *Anesth Prog* 57, 25-32; quiz 33-24.
- Ganem EM, Fukushima FB, Silva DS et al. (2002) [Efficacy of propofol and propofol plus dexamethasone in controlling postoperative nausea and vomiting of gynecologic laparoscopy.]. *Rev Bras Anesthesiol* 52, 394-401.
- Gladden LB (2004) Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *J Physiol* 558, 5-30.
- Hobbs TR, O'Malley JP, Khouangsathiene S et al. (2010) Comparison of lactate, base excess, bicarbonate, and pH as predictors of mortality after severe trauma in rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *Comp Med* 60, 233-239.
- Horne WA (2001) Primate anesthesia. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract* 4, 239-266, viii-ix.
- Hou WY, Huang FY, Sun WZ et al. (1992) The effect of total intravenous propofol on spontaneous respiration during anesthesia for minor surgery. *Ma Zui Xue Za Zhi* 30, 7-11.
- Ilkiw JE (1999) Balanced anesthetic techniques in dogs and cats. *Clin Tech Small Anim Pract* 14, 27-37.
- Jimenez CP, Mathis A, Mora SS et al. (2012) Evaluation of the quality of the recovery after administration of propofol or alfaxalone for induction of anaesthesia in dogs anaesthetized for magnetic resonance imaging. *Vet Anaesth Analg* 39, 151-159.
- Johnson RA, Morais HAd (2012) Respiratory Acid-Base Disorders. In: *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice*. DiBartola SP (ed). Elsevier, St. Louis, Missouri.
- Kotani Y, Shimazawa M, Yoshimura S et al. (2008) The experimental and clinical pharmacology of propofol, an anesthetic agent with neuroprotective properties. *CNS Neurosci Ther* 14, 95-106.

- Lee MH, Yang KH, Lee CS et al. (2011) The effect-site concentration of propofol producing respiratory depression during spinal anesthesia. *Korean J Anesthesiol* 61, 122-126.
- Lin H-C (2007) Dissociative Anesthetics. In: Lumb & Jones' *Veterinary Anesthesia and Analgesia*. Tranquilli WJ, Thurmon JC & Grimm KA (eds). Blackwell Publishing, Ames, Iowa. pp. 301-354.
- Lin HC, Thurmon JC, Benson GJ et al. (1993) Telazol--a review of its pharmacology and use in veterinary medicine. *J Vet Pharmacol Ther* 16, 383-418.
- Ludbrook GL, Upton RN, Grant C et al. (1998) The effect of rate of administration on brain concentrations of propofol in sheep. *Anesth Analg* 86, 1301-1306.
- Lynch JW, Ziegler TE, Strier KB (2002) Individual and seasonal variation in fecal testosterone and cortisol levels of wild male tufted capuchin monkeys, *Cebus apella nigritus*. *Horm Behav* 41, 275-287.
- Matsukawa T, Kurz A, Sessler DI et al. (1995) Propofol linearly reduces the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology* 82, 1169-1180.
- Menezes AN, Bonvicino CR, Seuanez HN (2010) Identification, classification and evolution of owl monkeys (*Aotus*, Illiger 1811). *BMC Evol Biol* 10, 248.
- Muir WWI (1994) Balanced anaesthesia: new emphasis on an old idea. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 21, 9-11.
- Niekrasz MA, Wardrio CL (2012) Surgery in Nonhuman Primates. In: *Nonhuman Primates in Biomedical Research: Biology and Management*. Abee CR, Mansfield K, Tardif S, et al. (eds). Elsevier, San Diego, CA.
- Olberg R-A (2007) Monkeys and Gibbons. In: *Zoo Animal & Wildlife Immobilization and Anesthesia*. West G, Heard D & Caulkett N (eds). Blackwell Publishing, Ames, Iowa. pp. 375-386.
- Paddleford RR, Greene SA (2007) Pulmonary Disease. In: Lumb & Jones' *Veterinary Anesthesia and Analgesia*. Tranquilli WJ, Thurmon JC & Grimm KA (eds). Blackwell Publishing, Ames, Iowa. pp. 899-902.
- Paula DP, Nunes N, Nishimori CTD et al. (2012) Efeitos da infusão contínua de propofol ou etomidato sobre variáveis intracranianas em cães. *Arq Bras Med Vet Zootec* 62, 302-308.
- Pollock CG, Ramsay EC (2003) Serial immobilization of a Brazilian tapir (*Tapirus terrestris*) with oral detomidine and oral carfentanil. *J Zoo Wildl Med* 34, 408-410.
- Sapolsky RM (1992) Cortisol concentrations and the social significance of rank instability among wild baboons. *Psychoneuroendocrinology* 17, 701-709.
- Sawas I, Plevraki K, Raptopoulos D et al. (2005) Blood gas and acid-base status during tiletamine/zolazepam anaesthesia in dogs. *Vet Anaesth Analg* 32, 94-100.
- Schobert E (1987) Telazol use in wild and exotic animals. *Veterinary Medicine* 82, 1080-1088.

- Seiler BM, Dick EJ, Jr., Guardado-Mendoza R et al. (2009) Spontaneous heart disease in the adult chimpanzee (*Pan troglodytes*). *J Med Primatol* 38, 51-58.
- Shafer A, Doze VA, Shafer SL et al. (1988) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia. *Anesthesiology* 69, 348-356.
- Smith I, White PF, Nathanson M et al. (1994) Propofol. An update on its clinical use. *Anesthesiology* 81, 1005-1043.
- Smith OA, Astley CA (2007) Naturally occurring hypertension in New World nonhuman primates: Potential role of the perifornical hypothalamus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292, R937-945.
- Tanaka T, Takabuchi S, Nishi K et al. (2010) The intravenous anesthetic propofol inhibits lipopolysaccharide-induced hypoxia-inducible factor 1 activation and suppresses the glucose metabolism in macrophages. *J Anesth* 24, 54-60.
- Tardif S, Bales K, Williams L et al. (2006) Preparing New World monkeys for laboratory research. *ILAR J* 47, 307-315.
- Vilani RGDOdC (2009) Anestesia em Primatas Não-humanos. In: *Clínica e Terapêutica em Primatas Neotropicais*. (2 edn). Kindlovits A & Kindlovits LM (eds). L. F. Livros, Rio de Janeiro. pp. 297-310.
- White PF, Way WL, Trevor AJ (1982) Ketamine--its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 56, 119-136.
- Wright M (1982) Pharmacologic effects of ketamine and its use in veterinary medicine. *J Am Vet Med Assoc* 180, 1462-1471.

4. INFUSÃO CONTÍNUA DE PROPOFOL OU BOLUS INTERMITENTES DE TILETAMINA-ZOLAZEPAM EM MACACO-VERDE-AFRICANO (*Chlorocebus aethiops*)

(Continuous infusion of propofol or intermitente bolus of tiletamine-zolazepam in grivets
(*Chlorocebus aethiops*)

Rafaela Galante, José A.P.C. Muniz, Paulo H.G. Castro, Vanessa N. Gris, Elizabeth R. Carvalho, Dorli S. Amora Jr, Ricardo G.D´O.C. Vilani

5.1 RESUMO

Objetivo Investigar a taxa de infusão de propofol necessária para manter plano de anestesia cirúrgico e compará-la à anestesia com tiletamina+zolazepam, avaliando parâmetros fisiológicos, além de tempo e qualidade da recuperação anestésica em macacos-verdes-africanos.

Modelo de Estudo Estudo clínico prospectivo, randomizado, não-cego

Animais Oito macacos-verdes-africanos (*Chlorocebus aethiops*), 6 machos e 2 fêmeas, com idade entre 4 e 16 anos, pesando entre 3,5 e 6kg.

Métodos Os macacos-verdes-africanos foram pré-medicados por via intramuscular com 2 mg de midazolam e 15 mg de petidina. A anestesia foi induzida com 2 mg kg⁻¹ minuto⁻¹ até perda do reflexo palpebral (PRO) ou tiletamina+zolazepam 5 mg kg⁻¹ (TZ), e mantida titulando-se a taxa de infusão a partir de uma taxa inicial de 0,4 mg kg⁻¹ minuto⁻¹ (PRO) ou doses adicionais quando necessárias (TZ). Os primatas permaneceram em ventilação espontânea por meio de uma máscara laríngea, com suplementação de

oxigênio. Parâmetros cardiopulmonares foram mensurados continuamente. Amostras de sangue arterial foram analisadas para hemogasometria e lactato no fim da anestesia. Qualidade e tempo de recuperação anestésica foram determinados. Dados mensurados repetidamente para diferenças significativas foram testados entre os grupos com o teste-t e intragrupo com ANOVA.

Resultados A média de tempo (média \pm DP) para indução de anestesia em PRO foi $185 \pm 53,2$ segundos. A taxa média de infusão foi $0,283 \pm 0,06$ mg kg⁻¹ min⁻¹, variando durante o período de uma hora. Os efeitos cardiopulmonares não tiveram diferenças significativas entre os grupos. Os tempos de recuperação até o primeiro movimento voluntário no grupo PRO (10 ± 11) e TZ ($83,7 \pm 53,4$), decúbito lateral em PRO ($30 \pm 35,7$) e TZ ($168,7 \pm 110,7$), decúbito ventral em PRO ($59,7 \pm 15,5$) e TZ ($230,7 \pm 78,2$) e ambulação normal em PRO ($100,2 \pm 64,6$) e TZ ($311 \pm 33,2$) foram diferentes. Em PRO a qualidade de recuperação anestésica foi melhor e os níveis de lactato foram mais baixos.

Conclusões e relevância clínica Comparada à tiletamina+zolazepam, menos efeitos adversos pós-anestésicos devem ser esperados da anestesia com propofol devido à sua recuperação anestésica mais rápida e de melhor qualidade.

Palavras-chave TIVA, anestesia de primatas, recuperação, lactato.

5.2 ABSTRACT

Objective To investigate the required infusion rate of propofol to maintain surgical anesthetic level and compare it to tiletamine-zolazepam anesthesia, evaluating physiological parameters, besides time and quality of recovery in grivets.

Study design A prospective non-blinded randomized clinical study.

Animals Eight healthy grivets (*Chlorocebus aethiops*), 6 males and 2 females, aged between 4 and 16 years and weight 3.5–6 kg.

Methods Grivets were premedicated with midazolam 2 mg and pethidine 15 mg. Anesthesia was induced with propofol 2 mg kg⁻¹ minute⁻¹ until palpebral reflex loss (PRO) or tiletamine-zolazepam 5 mg kg⁻¹ (TZ), and maintained with titrated infusion rate starting at 0.4 mg kg⁻¹ minute⁻¹ (PRO) or supplementary doses when required (TZ). Monkeys were in breathing spontaneously via laryngeal mask, with oxygen supplementation. Cardiopulmonary parameters were measured continuously. Arterial blood samples were analyzed for blood gas values and lactate at the end of anesthesia. Quality and times to recovery were determined. Repeatedly measured data for significant differences were tested between groups with t-test and within groups by ANOVA.

Results Average time (mean ± SD) for induction of anesthesia in PRO was 185 ± 53.2 seconds. Mean infusion rate was 0.283 ± 0.06 mg kg⁻¹ min⁻¹, varying during the one hour period. Cardiopulmonary effects did not have marked differences between groups.

Recovery times for first voluntary movement in PRO (10 ± 11) and TZ (83.7 ± 53.4), lateral recumbency in PRO (30 ± 35.7) and TZ (168.7 ± 110.7), ventral recumbency in PRO (59.7 ± 15.5) and TZ (230.7 ± 78.2) and normal ambulation in PRO (100.2 ± 64.6) and TZ (311 ± 33.2) were different. Recovery quality was better in PRO. Lactate levels were lower in PRO.

Conclusions and clinical relevance Compared to tiletamine-zolazepam, minor post-anesthetic adverse events should be expected with propofol anesthesia due to the faster and better anesthetic recovery.

Keywords TIVA, primate anesthesia, recovery, lactate.

5.3 INTRODUÇÃO

Chlorocebus é um gênero de primatas de médio porte da família de primatas do Velho Mundo. Têm sido o foco de muitas pesquisas científicas desde a década de 50, e linhagens celulares derivadas de seus tecidos ainda são utilizadas para a produção de vacinas. Estes animais frequentemente precisam ser manipulados, tanto os em cativeiros, zoológicos e em centros de pesquisa, necessitando de anestesia para procedimentos clínicos e cirúrgicos. Os protocolos mais comuns e amplamente estabelecidos envolvem o uso de agentes inalatórios ou dissociativos (Olberg 2007; Vilani 2009).

Devido à facilidade de administração pela via intramuscular e contenção química efetiva, drogas dissociativas, como cetamina e tiletamina, têm sido preferidas no manejo de primatas no mundo todo. A combinação comercial de tiletamina e zolazepam, um benzodiazepínico que age como relaxante muscular e anticonvulsivante, é de uso bastante difundido na anestesia de animais selvagens (Schobert 1987), sendo muito utilizada na anestesia de primatas não-humanos. Esta combinação é mais potente que a cetamina e possui maior duração de ação (Lin et al. 1993). Entretanto, a anestesia dissociativa apresenta um longo período de recuperação após procedimentos extensos, especialmente quando é necessária anestesia de nível cirúrgico, sendo inviável quando se trata de animais silvestres que necessitam de reintegração rápida no grupo. Além disso, tiletamina+zolazepam utilizada em primatas não-humanos tem sido associada com hipotermia, efeitos neurológicos e complicações gastrointestinais (Horne 2001; Pollock & Ramsay 2003; Seiler et al. 2009).

A anestesia total intravenosa (TIVA) envolve indução e manutenção do plano anestésico utilizando somente drogas intravenosas (Camu et al. 2001a). Muitas drogas podem ser utilizadas na TIVA (Muir 1994; Ilkiw 1999). O propofol parece ser a opção mais vantajosa pela sua rápida indução (Bufalari et al. 1995) e recuperação sem comprometer o plano anestésico (Smith et al. 1994b; Ganem et al. 2002). A rápida recuperação ocorre mesmo em casos de administração prolongada devido à sua rápida metabolização tanto hepática quanto em outros sítios metabólicos.

Propofol (2,6-diisopropilfenol) é classificado como um sedativo-hipnótico intravenoso derivado do alquilfenol que age como depressor do sistema nervoso central

(SNC). Ativa diretamente o receptor de ácido γ -aminobutírico (GABA), inibe o receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) e modula o fluxo de cálcio pelos canais lentos de cálcio. Também fornece estabilidade hemodinâmica e reduz a resposta adrenérgica a estímulos nociceptivos. Os efeitos colaterais mais comuns são hipotensão e depressão cardiorrespiratória dose-dependente (Kotani et al. 2008; Paula et al. 2012). O perfil de recuperação favorável associado ao propofol oferece vantagens sobre anestésicos tradicionais em situações clínicas em que rápida recuperação é importante.

O objetivo desta pesquisa é investigar a taxa de infusão de propofol necessária para manter um plano de anestesia cirúrgico e comparar este protocolo com a anestesia com tiletamina+zolazepam, avaliando alterações em parâmetros fisiológicos e tempo e qualidade de recuperação anestésica em macacos-verdes-africanos.

5.4 MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais do Setor de Ciências Agrárias da Universidade Federal do Paraná e pelo Sistema de Autorização e Informação em Biodiversidade (SISBio) do Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA). Os animais nasceram em cativeiro e pertenciam à colônia de reprodução do Centro Nacional de Primatas (CENP), localizada no Município de Ananindeua, estado do Pará, Brasil (latitude $1^{\circ}38'26''$ e longitude $48^{\circ}38'22''$).

Oito macacos-verdes-africanos (*Chlorocebus aethiops*) foram usados, 6 machos e 2 fêmeas, tendo entre 4 e 16 anos de idade. Os animais eram abrigados em recintos

coletivos como parte de grupos predeterminados pelo CENP. Comida, mas não água, foi retirada seis horas antes do experimento. A temperatura do laboratório experimental era controlada, oscilando entre 25 e 26°C.

Os espécimes foram contidos manualmente após administração intramuscular da medicação pré-anestésica, fazendo-se uso de uma gaiola com fundo falso para tal procedimento. A medicação pré-anestésica consistiu de 15 mg de petidina (Dolosal® (50 mg/ml), Cristália, São Paulo, SP) e 2 mg de midazolam (Dormire® (5 mg/ml), Cristália, São Paulo, SP). Os animais foram então transportados ao laboratório experimental para o procedimento. Após serem pesados e terem suas veias safenas canuladas, a anestesia era induzida com propofol ou tiletamina+zolazepam de acordo com o grupo. Escolheu-se incluir o 3º, 4º, 5º e 6º animais capturados no grupo PRO, e no grupo TZ o 1º, 2º, 7º e 8º animais. Entretanto, não se solicitou que os animais fossem do mesmo sexo, peso, idade ou qualquer outra condição para ambos os grupos. A pessoa responsável por capturar os animais não tinha conhecimento sobre a qual grupo o animal pertenceria.

Amostras de sangue foram coletadas para verificar as condições de saúde do animal. O hemograma foi realizado por um contador automático de células (CC-550, Celm, Brazil). Perfil bioquímico hepático e renal (creatinina, uréia, alanina transaminase – ALT, aspartato transaminase – AST, fosfatase alcalina – FA, gama-glutamil transferase – GGT, proteína total), e alguns eletrólitos (cálcio, cloro e sódio) foram determinados por um analisador de química seca (Vitros® DT60II, Johnson & Johnson Healthcare Systems, NY, USA).

No grupo TZ, 5 mg kg⁻¹ de tiletamina+zolazepam (Zoletil® 50, Virbac, Brazil) foram administrados por via intravenosa utilizando-se de uma torneira de três vias, iniciando-se neste momento uma infusão de solução salina a 10 ml kg⁻¹ hora⁻¹ com uma bomba de infusão peristáltica rotatória ((LF2001, Lifemed, Brazil). No grupo PRO, a indução anestésica foi realizada com 2 mg kg⁻¹ minuto⁻¹ de propofol (Propovan® (10 mg/ml), Cristália, São Paulo, SP) por meio de uma bomba de infusão de seringa (PSK-01, Nikkiso Co., Japan) até completa perda de reflexo palpebral. Solução salina foi administrada à taxa de 10 ml kg⁻¹ hora⁻¹. Uma máscara laríngea foi colocada, com fluxo de oxigênio de 1 L min⁻¹ em ventilação espontânea.

Uma escala foi utilizada para determinar o plano anestésico com o propósito de permitir ajustes na manutenção, de maneira a promover profundidades de inconsciência similares. Escores de 1 a 4 foram atribuídos, baseados nos seguintes padrões: 1 – pobre relaxamento muscular, intenso reflexo palpebral ou movimentos voluntários da cauda, membros ou cabeça; 2 – estável, relaxamento completo, língua pode ser exteriorizada, sem movimentos da cauda, membros ou cabeça, reflexo palpebral lento; 3 – estável, relaxamento completo, língua pode ser exteriorizada, perda completa de reflexo palpebral e tônus muscular mandibular, sem movimentos da cauda, membros ou cabeça; 4 – plano anestésico muito profundo, sem reflexos, depressão cardiorrespiratória.

Em TZ, quando o plano anestésico era considerado 1, 2,5 mg kg⁻¹ de tiletamina+zolazepam era administrado por via intravenosa. No grupo PRO, logo após a indução anestésica, a taxa de infusão de propofol era ajustada para 0,4 mg kg⁻¹ minuto⁻¹

¹, visando manter um escore 3 na escala de plano anestésico. Se o escore fosse 2, a taxa de infusão era aumentada em $0,1 \text{ mg kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$, e quando se atribuía um escore de 4, a taxa de infusão de propofol era reduzida em $0,1 \text{ mg kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$. Escore 1 levava ao incremento de $0,2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$ na taxa de infusão de propofol. A anestesia foi realizada por um período de 60 minutos em ambos os grupos.

A cada 5 minutos eram avaliados os seguintes parâmetros: frequências cardíaca e respiratória (FC e FR), pressão arterial sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD) pelo método não invasivo, temperatura retal e saturação de oxigênio (SpO_2) utilizando-se um monitor multiparamétrico veterinário portátil (MEC-1200Vet, Mindray Medical International, China). Ao fim do período de 60 minutos, uma amostra de sangue arterial era coletada da artéria femoral para hemogasometria, realizada com um equipamento portátil (EPOC Blood AnalysisTM, EPOCAL Inc., Canada). Os parâmetros avaliados foram: cálcio ionizado, bicarbonato (HCO_3^-), potássio, sódio, pressão parcial arterial de dióxido de carbono arterial (PaCO_2), pH, pressão parcial arterial de oxigênio (PaO_2), saturação de oxigênio (SaO_2), excesso de base (EB), glicose e lactato.

Após 60 minutos de anestesia, as infusões eram interrompidas, a máscara facial removida e o animal colocado em uma mesa em decúbito dorsal. Os seguintes parâmetros de recuperação anestésica puderam ser avaliados: tempo para primeiro movimento voluntário, tempo para decúbito lateral voluntário, tempo para decúbito ventral voluntário e tempo para ambulação normal. Foi determinado um escore para a qualidade de recuperação anestésica: excelente – mudança de decúbito com mínimos movimentos atáxicos, animal levanta-se em uma ou duas tentativas e é capaz de andar

com apenas leve ataxia; bom - mudança de decúbito com movimentos atáxicos moderados, requer mais de duas tentativas para levantar, caminha com ataxia moderada e incoordenação; regular – faz várias tentativas de mudança de decúbito com severa ataxia, tenta se levantar, mas cai frequentemente e finalmente caminha com notável ataxia e incoordenação; ruim – animal permanece no mesmo decúbito por mais de 30 minutos após o término na anestesia, não é responsivo a estímulos e não faz tentativas para mudar de decúbito, ou tem uma recuperação muito agitada com ataxia severa e risco de injúria.

A análise estatística dos valores paramétricos foi realizada comparando-se os grupos com o teste-t. Os parâmetros fisiológicos analisados continuamente durante a anestesia foram testados com análise de variância (ANOVA). Quando diferenças estatísticas foram observadas, os valores médios foram comparados pelo teste post-hoc de Tukey-Kramer. Foi utilizado o programa StatView 5.0.1 (SAS Institute Inc., NC, USA). A qualidade da recuperação anestésica foi analisada com o teste exato de Fisher.

5.5 RESULTADOS

Exames pré-anestésicos

Ambos os grupos eram compostos por animais entre 4 e 16 anos. O peso médio de PRO foi de $4,54 \pm 0,88$, e de TZ de $5,23 \pm 0,87$ kg. Cada grupo era formado por 3 machos e 1 fêmea. Os resultados de hematologia e bioquímica sérica foram similares entre os grupos, estando dentro dos valores de referência (Tabela 5a).

Tabela 5.1. Exames pré-anestésicos – parâmetros hematológicos e bioquímicos de macacos-verdes-africanos (*Chlorocebusaethiops*)

Parâmetro	PRO	TZ
Ht (%)	46,3 ± 5,6	48,1 ± 8,5
Hgb (g dL ⁻¹)	14,4 ± 1,7	14,7 ± 2,7
PPT (g dL ⁻¹)	6,5 ± 0,5	6,7 ± 0,3
Ca (mmol L ⁻¹)	2,00 ± 0,13	2,05 ± 0,14
Cl (mmol L ⁻¹)	111 ± 2,16	110 ± 5,94
Na (mmol L ⁻¹)	146,75 ± 5,43	143,75 ± 5,73
Creatinina (mg dL ⁻¹)	0,85 ± 0,02	0,95 ± 0,09
Uréia (mg dL ⁻¹)	22,5 ± 9,8	28,7 ± 6,5
AST (U L ⁻¹)	98,2 ± 27,4	119,2 ± 67,1
ALT (U L ⁻¹)	23,2 ± 8,8	32,2 ± 18,9
FA (U L ⁻¹)	76,2 ± 22,2	68,5 ± 13,4
GGT (U L ⁻¹)	72,7 ± 42,3	65,5 ± 28,0

PRO = Grupo propofol; TZ = Grupo tiletamina-zolazepam

Os valores são expressos como média ± desvio padrão.

Taxa de infusão de propofol

O tempo médio para indução de anestesia em PRO foi de 185 ± 53,2 segundos, resultando em doses de indução de 6,16 ± 1,77 mg kg⁻¹. A taxa média de infusão durante a manutenção anestésica foi de 0,283 ± 0,06 mg kg⁻¹ minuto⁻¹, variando durante o período de uma hora de acordo com a Figura 5.1.

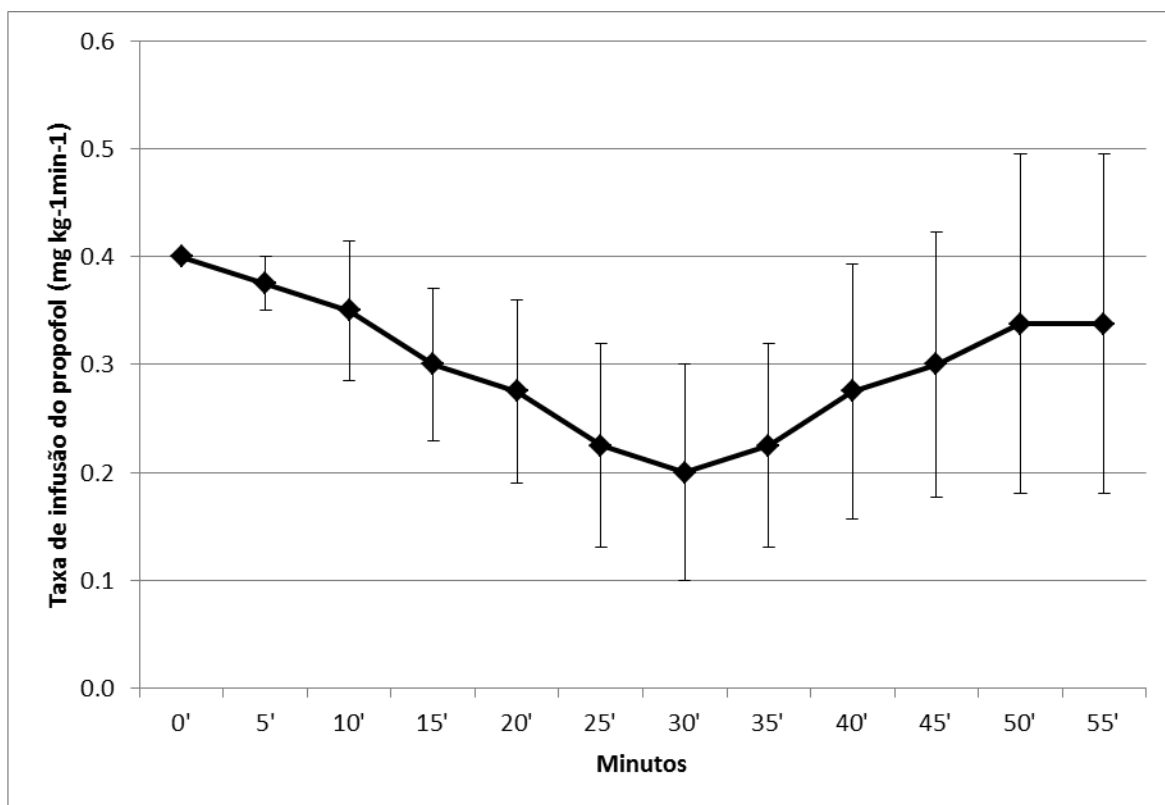


Figura 5.1 Taxa de infusão de propofol (média \pm erro padrão) durante 1 hora de anestesia em macacos-verdes-africanos (*Chlorocebus aethiops*) pré-medicados com petidina e midazolam.

Volume tiletamina+zolazepam

Todos os animais foram induzidos com 5 mg kg⁻¹ de tiletamina+zolazepam, IV. Somente um dos quatro animais necessitaram de 2 doses adicionais de tiletamina+zolazepam (2,5 mg kg⁻¹), IV, para manter o mesmo plano anestésico proposto. Os outros 3 animais não necessitaram de doses adicionais.

Parâmetros fisiológicos

Parâmetros fisiológicos avaliados continuamente são demonstrados na Tabela 5b. Nenhuma diferença significativa foi encontrada na FC. A FR foi maior no grupo TZ do que no PRO durante toda a anestesia, apresentando, porém, diferença estatística somente no momento 40' ($P < 0,05$). Não foi encontrada diferença na PAS entre os grupos. No entanto, observaram-se maiores valores de PAM (55' - $P < 0,05$) e PAD (15', 35' e 55' - $P < 0,05$) em PRO. Nenhuma diferença foi notada em SpO₂, exceto pela primeira avaliação (5'), na qual TZ apresentou maior valor. A temperatura diminuiu em ambos os grupos em relação ao início da anestesia, apresentando maiores decréscimos em PRO da avaliação aos 25' até o fim da anestesia e no grupo TZ a partir dos 35' ($P < 0,05$), mas nenhuma diferença significativa entre os grupos foi notada.

Table 5.2. Variação (média ± desvio padrão) nos parâmetros fisiológicos nos grupos Propofol (n=4) e Tiletamina-Zolazepam (n=4) durante 1 hora de anestesia em macacos-verdes-africanos (*Chlorocebus aethiops*).

T	FC (bpm)		FR (mpm)		PAS (mmHg)		PAM (mmHg)		PAD (mmHg)		SpO ₂ (%)		Temp (°C)	
	PRO	TZ	PRO	TZ	PRO	TZ	PRO	TZ	PRO	TZ	PRO	TZ	PRO	TZ
5'	161 ± 31	142 ± 68	30 ± 7	40 ± 11	127 ± 21	106 ± 31	97 ± 20	72 ± 30	78 ± 23	54 ± 25	96,7 ± 1,2	99,2 ± 0,9*	38,3 ± 0,5	38,9 ± 1,1
10'	149 ± 16	136 ± 75	30 ± 20	45 ± 7	108 ± 7	92 ± 27	84 ± 7	63 ± 25	55 ± 11	50 ± 30	98,7 ± 0,9	98,5 ± 1,2	38,0 ± 0,5	38,6 ± 1,3
15'	141 ± 9	133 ± 63	27 ± 17	47 ± 6§	98 ± 10	81 ± 14	75 ± 10	56 ± 12§	56 ± 13	34 ± 6*	98,5 ± 1,2	99,2 ± 0,9	37,7 ± 0,5	38,4 ± 1,2
20'	140 ± 5	134 ± 49	23 ± 15	46 ± 11§	90 ± 5#	81 ± 12	65 ± 7#	52 ± 10§	46 ± 6	39 ± 8	98,5 ± 0,5	97,5 ± 2,5	37,4 ± 0,5	38,0 ± 1,3
25'	133 ± 10	133 ± 47	29 ± 13	43 ± 10	94 ± 12	81 ± 9	70 ± 13	57 ± 8	53 ± 14	41 ± 8	97,5 ± 3,1	96,2 ± 5,5	37,0 ± 0,4#	37,7 ± 1,3
30'	139 ± 18	138 ± 41	36 ± 16	45 ± 11	96 ± 10	91 ± 7	70 ± 12	65 ± 7	53 ± 13	47 ± 5	99,0 ± 1,1	95,2 ± 6,8	36,8 ± 0,5#	37,4 ± 1,3
35'	131 ± 7	135 ± 39	29 ± 11	45 ± 10§	104 ± 11	90 ± 9	77 ± 12	66 ± 8	61 ± 9	44 ± 8*	98,7 ± 0,5	95,5 ± 6,4	36,6 ± 0,5#	37,2 ± 1,4#
40'	136 ± 11	135 ± 37	28 ± 8	45 ± 7*	108 ± 14	96 ± 11	82 ± 10	69 ± 10	61 ± 5	49 ± 8§	98,5 ± 0,5	94,7 ± 6,7	36,3 ± 0,4#	36,9 ± 1,4#
45'	133 ± 15	135 ± 36	31 ± 11	41 ± 9	110 ± 22	93 ± 11	78 ± 14	68 ± 9	59 ± 14	51 ± 8	98,5 ± 0,5	96,0 ± 4,8	36,2 ± 0,2#	36,7 ± 1,4#
50'	125 ± 15	130 ± 35	25 ± 12	42 ± 12	109 ± 13	96 ± 11	82 ± 10	70 ± 8	64 ± 9	51 ± 9§	97,7 ± 1,7	96,5 ± 5,0	36,1 ± 0,2#	36,5 ± 1,4#
55'	129 ± 12	121 ± 40	30 ± 7	41 ± 12	111 ± 17	92 ± 7§	85 ± 11	64 ± 3*	62 ± 10	47 ± 2*	98,5 ± 1,2	97,2 ± 3,5	35,9 ± 0,1#	36,4 ± 1,3#
60'	138 ± 8	131 ± 33	29 ± 11	35 ± 8	108 ± 19	102 ± 19	83 ± 18	72 ± 15	66 ± 16	54 ± 10	98,5 ± 0,5	99,3 ± 0,5	35,8 ± 0,1#	36,2 ± 1,3#

* = Diferença entre grupos $p < 0,05$; § = Diferença entre grupos $p < 0,1$; # = Diferença dentro do grupo $p < 0,05$; T = Momento (min); FC = Frequência Cardíaca; FR = Frequência Respiratória; SpO₂ = Saturação parcial de Oxigênio; Temp = Temperatura; PAS = Pressão Arterial Sistólica; PAM = Pressão Arterial Média; PAD = Pressão Arterial Diastólica; PRO = Grupo propofol; TZ = Grupo tiletamina-zolazepam.

Hemogasometria arterial

Ambos os grupos apresentaram severa acidose, com importante aumento de PaCO₂, mas HCO₃⁻ e BE permanecendo dentro dos limites normais. PaO₂ apresentou-se aumentado em todos os animais. Não houve diferença nestes valores entre os grupos. Lactato estava aumentado em ambos os grupos, sendo, no entanto, maior em TZ ($P<0,05$). A glicose estava aumentada em TZ. Todos os valores estão presentes na Tabela 5.3.

Parâmetro	PRO	TZ
pH	7,120 ± 0,035	7,140 ± 0,006
PaCO ₂ (mmHg)	89,96 ± 8,33	87,71 ± 11,95
PaO ₂ (mmHg)	387,2 ± 287,6	510,7 ± 117,7
HCO ₃ (mmol L ⁻¹)	28,35 ± 3,68	26,52 ± 0,61
EB (mmol L ⁻¹)	-0,98 ± 4,10	-2,27 ± 0,66
SaO ₂ (%)	96,03 ± 6,69	99,45 ± 0,63
Cálcio Ionizado (mmol L ⁻¹)	1,02 ± 0,05	1,03 ± 0,06
Cálcio Sérico Total (mmol L ⁻¹)	2,04 ± 0,08	1,97 ± 0,05
Potássio (mmol L ⁻¹)	3,92 ± 0,68	3,80 ± 0,20
Sódio (mmol L ⁻¹)	142,7 ± 2,2	144,7 ± 0,9
Glicose (mg dL ⁻¹)	63,5 ± 15,2	83,7 ± 17,9§
Lactato (mg dL ⁻¹)	5,58 ± 1,34	12,54 ± 2,01*

PRO = grupo propofol; TZ = grupo tiletamina-zolazepam; PaCO₂ = pressão parcial arterial de dióxido de carbono, PaO₂ = pressão parcial arterial de oxigênio; HCO₃ = bicarbonato; EB = excesso de base; SaO₂ = saturação de oxigênio;

* = diferença entre grupos $P<0,05$; § = diferença entre grupos $P<0,1$.

Os valores são expressos como média ± desvio padrão.

Recuperação

A avaliação da recuperação anestésica está exibida na Tabela 5d. Todos os parâmetros avaliados: tempo para primeiro movimento voluntário, reposicionamento postural, recuperação postural e ambulação normal foram significativamente mais rápidos em PRO ($P<0,05$). A qualidade da recuperação anestésica foi considerada excelente nos 4 animais de PRO e ruim nos 4 animais de TZ.

Tabela 5.4. Avaliação da recuperação anestésica (minutos), após anestesia de 1 hora com propofol ou tiletamina-zolazepam, em macacos-verdes-africanos (*Chlorocebusaethiops*)

	PRO	TZ
Tempo para primeiro movimento voluntário	10 ± 11	83,7 ± 53,4*
Tempo para decúbito lateral	30 ± 35,7	168,7 ± 110,7*
Tempo para decúbito ventral	59,7 ± 15,5	230,7 ± 78,2*
Tempo para ambulação normal	100,2 ± 64,6	311 ± 33,2*

* = Diferença entre grupos $P<0,05$; PRO = grupo propofol; TZ = grupo tiletamina+zolazepam. Valores expressos em média ± desvio padrão.

5.6 DISCUSSÃO

Ambos os grupos experimentais apresentaram características similares de peso, saúde geral e sexo. Exames pré-anestésicos foram realizados para confirmar a saúde geral dos animais e não serão discutidos mais a fundo, sendo que todos os resultados encontraram-se dentro dos valores de referência para a espécie (Sato et al. 2005).

A medicação pré-anestésica com petidina e midazolam nas doses apresentadas mostrou-se satisfatória para promover leve sedação em macacos-verdes-africanos, permitindo manipulação suficiente para realizar o transporte, pesagem e canulação venosa com o mínimo de estresse aos animais e à equipe.

Administração de doses de indução de propofol durante 2 minutos fornece uma taxa razoável e uma boa titulação até o efeito desejado, evitando ainda concentrações arteriais excessivamente altas (Ludbrook et al. 1998). A taxa de infusão de propofol escolhida para indução ($2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$), no entanto, pareceu ser um pouco lenta e o tempo para perda do reflexo palpebral foi maior do que o esperado ($173,7 \pm 26,8$ segundos). Esta taxa lenta permitiu titulação mais fácil, e taxas mais altas provavelmente irão reduzir o tempo de indução anestésica.

O método proposto para avaliar o plano anestésico, sem indução de dor, foi efetivo para titular o propofol e manter um nível de inconsciência constante e estabelecer uma taxa de infusão para a espécie. Uma taxa de infusão variável, na qual a taxa é alterada de acordo com o estímulo atual ou com um estímulo antecipado, é mais útil clinicamente do que uma taxa constante (Shafer et al. 1988). A taxa de infusão de $0,4 \text{ mg kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$ de propofol pareceu ser alta para esta espécie. Como pode ser observado na Figura 5.1, logo após a indução, a taxa de infusão teve de ser diminuída progressivamente até os 30 minutos de anestesia, atingindo uma taxa média de infusão de $0,2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ minute}^{-1}$. Após isso, a taxa de infusão teve de ser aumentada novamente até o fim da anestesia, quando a taxa média de infusão foi de $0,287 \text{ mg kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$. Distribuição da dose inicial de indução de propofol ajuda a manter uma concentração

sérica adequada no início da anestesia, reduzindo o requerimento de anestésico para manter um nível de inconsciência adequado, como pôde ser observado nas doses decrescentes até os primeiros 30 minutos. No entanto, a alta eliminação da droga promove a necessidade de aumentar a taxa de infusão a partir de 30 minutos, até que atinja uma taxa mais estável por volta de 50 minutos ($0,287 \text{ mg kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$).

Como a anestesia dissociativa mantém reflexo palpebral, a diferenciação entre os escores 2 e 3 da escala utilizada foi ineficaz. Objetivou-se anestesia de plano cirúrgico, mas, como havia preocupação de realizar excessivas doses extras de tiletamina+zolazepam, estas só eram realizadas quando escore 1 era atingido, já que movimentos voluntários persistiram durante a maior parte do tempo e níveis variáveis de hipertonia e movimentação muscular voluntária ou reflexiva frequentemente ocorrem na anestesia dissociativa, sem relação com estimulação cirúrgica (White et al. 1982). Um dos animais necessitou de doses extras após a indução, e mesmo assim, a qualidade subjetiva do relaxamento muscular e imobilização foram inferiores, sendo que alguns procedimentos cirúrgicos não poderiam ser realizados com a anestesia com tiletamina+zolazepam.

Apesar dos valores menores observados de pressão arterial em TZ comparado ao PRO ambos os grupos estavam dentro dos limites normais encontrados para a espécie (Hinds et al. 2007). Os animais de PRO apresentaram valores adequados, apesar dos valores maiores encontrados no início da anestesia. Provavelmente isso se deveu à leve depressão respiratória entre a lenta indução anestésica e a entrega de oxigênio, caracterizada pela redução do SpO_2 , somente na primeira avaliação (5'). Não

foi observada apneia mas a FR foi maior em TZ, embora estivesse elevada em ambos os grupos.

Valores altos de PaCO_2 ao fim do procedimento foram detectados, promovendo uma severa acidose respiratória. Isto pode ser resultado de uma troca insuficiente de O_2 e CO_2 sob ventilação espontânea em longos procedimentos e alterações similares são relatadas com propofol e anestesia dissociativa sob estas condições (Booker et al. 1982; Hou et al. 1992; Sawas et al. 2005; Niekrasz & Wardrio 2012). Anestesia dissociativa geralmente não deprime as respostas ventilatórias, entretanto pode causar salivação e secreções respiratórias. Há relatos de que pode induzir hipoxemia e acidose respiratória transiente (Sawas et al. 2005). Além disso, propofol é conhecido por produzir acidose respiratória, incluindo diminuição na resposta ventilatória à hipóxia e nos volumes respiratório e por minuto. Além disso, relata-se que o propofol aumenta a tensão de dióxido de carbono no sangue, diminui o índice de concentração de íons hidrogênio e reduz a resposta ventilatória à hipóxia (Blouin et al. 1993; Paddleford & Greene 2007; Lee et al. 2011). É esperado que a PaO_2 apresente valor mais altos nos pacientes respirando oxigênio a 100% (Johnson & Morais 2012), mas mesmo com alto aporte de O_2 a troca gasosa não foi eficiente, necessitando de ventilação controlada para melhorar este mecanismo (Niekrasz & Wardrio 2012).

Como houve pouco estresse para capturar os primatas, devido à fácil manipulação fornecida pelas gaiolas apropriadas, não se observou os achados comuns de acidose metabólica relatados em primatas que passam por contenção física (Bush et al. 1977). Entretanto, níveis altos de lactato foram encontrados no grupo TZ.

Marcadores séricos de acidose metabólica podem ser mensurados para avaliar a severidade da lesão e fornecer informações prognósticas. Os marcadores mais comuns são lactato, excesso de base, bicarbonato e pH (Hobbs et al. 2010). Redução no excesso de base pode representar a presença de ânions não mensurados, principalmente lactato, que é um produto final do metabolismo anaeróbico. Há relatos de que o propofol inibe a produção de lactato celular e a síntese de ATP, inibindo a indução da expressão de RNAm de moléculas que desempenham papel crucial no metabolismo da glicose (Tanaka et al. 2010). A liberação de catecolaminas causada pela anestesia dissociativa, no entanto, aumenta os níveis de lactato pela estimulação progressiva da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ (Gladden 2004). Embora não tenham sido encontradas alterações severas em HCO_3^- ou EB, e presume-se que os animais estavam em acidose respiratória aguda, um componente metabólico pôde ser observado pela produção de ácido láctico em TZ.

A glicose também foi diferente entre os grupos, onde PRO apresentou valores mais baixos quando comparados à TZ ($P = 0,07$), embora, de acordo com os valores de referência normais para a espécie ($61 \pm 1,4 \text{ mg dl}^{-1}$) (Wagner et al. 2012), PRO estava dentro dos padrões normais enquanto TZ apresentava hiperglicemia. Relatou-se que cirurgia sob anestesia geral exacerba respostas endócrinas metabólicas, levando a hiperglicemia, devido a mudanças no metabolismo da glicose (Kitamura et al. 2009). Propofol pode suprimir a reprogramação da produção de glicose e ATP (Tanaka et al. 2010). Reduz a atividade nervosa simpática, e há relatos de que a concentração plasmática de catecolaminas durante cirurgia sob anestesia com propofol é

significativamente menor do que na anestesia com enflurano. Além disso, sugere-se que os efeitos do propofol no metabolismo da glicose são marcadamente diferentes de outros anestésicos, proporcionando uma homeostase da glicose relativamente estável e prevenindo hiperglicemia durante a cirurgia (Kitamura et al. 2009). Há duas possibilidades para esse mecanismo: o propofol aumenta a secreção de insulina por inibição dos canais K_{ATP} nas células β das ilhotas ou não produz efeitos significativos na secreção de insulina regulada por canais K_{ATP} nas células β das ilhotas (Kitamura et al. 2012). É comum que os níveis de lactato aumentem com uma redução paralela da glicose, o que é esperado se a glicólise for redirecionada para a energeticamente ineficiente glicólise anaeróbia. Na hipoglicemia, o lactato pode substituir a glicose como combustível para os neurônios de forma a evitar a morte das células neuronais (Horn & Klein 2010). Isto significa que quando a glicose já foi consumida para produzir energia, o lactato é utilizado para este propósito. Portanto, muitas vezes os valores mensurados de lactato estão altos, mas, como este foi consumido para produzir energia para as células, os valores são enganosos. Esta pode ser uma possível explicação para o aumento exacerbado de lactato em TZ em comparação ao PRO: como os níveis de glicose estavam normais, o lactato não foi utilizado para a produção de energia.

A perda de temperatura durante a anestesia é um processo comum, e ocorre basicamente devido à distribuição periférica de calor central às extremidades e tecidos periféricos devido à vasodilatação induzida pela anestesia, depressão do centro de termorregulação hipotalâmico e inabilidade de tremer (Olberg 2007; Diaz & Becker 2010). Desta forma, provavelmente não houve diferença na temperatura retal entre os

grupos que seria esperada devido a vasodilatação periférica promovida pelo propofol, graças à temperatura controlada do laboratório experimental.

Comportamento anormal, que pode progredir para delírio, pode ocorrer durante o retorno da anestesia dissociativa (Lin 2007). Depressão do colículo inferior e do núcleo geniculado medial levam a um erro na percepção de estímulos auditivos e visuais que podem ser responsáveis por essa reação (White et al. 1982). Reações durante a recuperação são caracterizadas por ataxia, atividade motora aumentada, hiperreflexia, sensibilidade ao toque, e às vezes recuperação violenta (Wright 1982). Estas reações geralmente desaparecem dentro de várias horas sem recorrência (Wright 1982). Por outro lado, a maior vantagem no uso do propofol é a qualidade da recuperação anestésica. Propicia um retorno à consciência suave e, além disso, apresenta alta taxa de depuração, com rápido metabolismo pelas rotas hepáticas e extra-hepáticas e sem apresentar metabólitos ativos descritos, propriedades que favorecem uma rápida recuperação anestésica, dependendo da duração da infusão (Aguiar 2010; Jimenez et al. 2012). A recuperação foi marcadamente mais rápida e mais agradável com infusão contínua de propofol. Foi considerada recuperação completa quando o animal retornava a ambular normalmente, quando foi possível que o primata retornasse ao seu grupo sem problemas sociais. Comparado à anestesia dissociativa, onde além da longa recuperação pôde-se observar severa ataxia e traumatismos na cabeça e corpo ao tentar acordar, esperam-se menos eventos anormais na recuperação com propofol após procedimentos clínicos ou cirúrgicos e retorno mais rápido dos animais ao seu recinto.

Resumindo, o propofol induziu inconsciência completa em macacos-verdes-africanos após $185 \pm 53,2$ segundos com uma taxa de infusão de $2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$, sendo a taxa média para manter uma anestesia de 60 minutos $0,283 \pm 0,06 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$, apesar da necessidade de titular a taxa durante o procedimento. Comparado ao bem difundido protocolo de tiletamina-zolazepam, pequenas alterações fisiológicas foram observadas, apesar da severa acidose respiratória em ambos os protocolos, mas uma recuperação mais rápida e suave, associada com menores níveis de lactato na anestesia com propofol evidenciam a maior qualidade desta técnica.

5.7 REFERÊNCIAS

- Aguiar AJdA (2010) Anestesia Intravenosa Total. In: Anestesia em Cães e Gatos. (2 edn). Fantoni DT & Cortopassi SRG (eds). Roca, São Paulo. pp. 275-297.
- Amend JF, Klavano PA, Stone EC (1972) Premedication with xylazine to eliminate muscular hypertonicity in cats during ketamine anesthesia. *Vet Med Small Anim Clin* 67, 1305-1307.
- Blouin RT, Seifert HA, Babenco HD et al. (1993) Propofol depresses the hypoxic ventilatory response during conscious sedation and isohypercapnia. *Anesthesiology* 79, 1177-1182.
- Booker JL, Jr., Erickson HH, Fitzpatrick EL (1982) Cardiodynamics in the rhesus macaque during dissociative anesthesia. *Am J Vet Res* 43, 671-675.
- Bufalari A, Nilsson LE, Short CE et al. (1995) A comparative study of neurologically-equivalent propofol anaesthetic combinations in the dog. *Journal of Veterinary Anaesthesia* 22, 19-24.
- Bush M, Custer R, Smeller J et al. (1977) Physiologic measures of nonhuman primates during physical restraint and chemical immobilization. *J Am Vet Med Assoc* 171, 866-869.
- Camu F, Lauwers M, Vanlersberghe C (2001) Anestesia Venosa Total. In: Tratado de Anestesia Venosa. (1 edn). White PF (ed). Artmed, Porto Alegre. pp. 370-386.
- Diaz M, Becker DE (2010) Thermoregulation: physiological and clinical considerations during sedation and general anesthesia. *Anesth Prog* 57, 25-32; quiz 33-24.
- Ganem EM, Fukushima FB, Silva DS et al. (2002) [Efficacy of propofol and propofol plus dexamethasone in controlling postoperative nausea and vomiting of gynecologic laparoscopy.]. *Rev Bras Anesthesiol* 52, 394-401.

- Gladden LB (2004) Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *J Physiol* 558, 5-30.
- Hinds SB, Raimond S, Purcell BK (2007) The effect of harp music on heart rate, mean blood pressure, respiratory rate, and body temperature in the African green monkey. *J Med Primatol* 36, 95-100.
- Hobbs TR, O'Malley JP, Khouangsathiene S et al. (2010) Comparison of lactate, base excess, bicarbonate, and pH as predictors of mortality after severe trauma in rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *Comp Med* 60, 233-239.
- Horn T, Klein J (2010) Lactate levels in the brain are elevated upon exposure to volatile anesthetics: a microdialysis study. *Neurochem Int* 57, 940-947.
- Horne WA (2001) Primate anesthesia. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract* 4, 239-266, viii-ix.
- Hou WY, Huang FY, Sun WZ et al. (1992) The effect of total intravenous propofol on spontaneous respiration during anesthesia for minor surgery. *Ma Zui Xue Za Zhi* 30, 7-11.
- Ilkiw JE (1999) Balanced anesthetic techniques in dogs and cats. *Clin Tech Small Anim Pract* 14, 27-37.
- Jimenez CP, Mathis A, Mora SS et al. (2012) Evaluation of the quality of the recovery after administration of propofol or alfaxalone for induction of anaesthesia in dogs anaesthetized for magnetic resonance imaging. *Vet Anaesth Analg* 39, 151-159.
- Johnson RA, Morais HAd (2012) Respiratory Acid-Base Disorders. In: Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice. DiBartola SP (ed). Elsevier, St. Louis, Missouri.
- Kitamura T, Ogawa M, Kawamura G et al. (2009) The effects of sevoflurane and propofol on glucose metabolism under aerobic conditions in fed rats. *Anesth Analg* 109, 1479-1485.
- Kitamura T, Sato K, Kawamura G et al. (2012) The involvement of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels in the different effects of sevoflurane and propofol on glucose metabolism in fed rats. *Anesth Analg* 114, 110-116.
- Kotani Y, Shimazawa M, Yoshimura S et al. (2008) The experimental and clinical pharmacology of propofol, an anesthetic agent with neuroprotective properties. *CNS Neurosci Ther* 14, 95-106.
- Lee MH, Yang KH, Lee CS et al. (2011) The effect-site concentration of propofol producing respiratory depression during spinal anesthesia. *Korean J Anesthesiol* 61, 122-126.
- Lin H-C (2007) Dissociative Anesthetics. In: Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia. Tranquilli WJ, Thurmon JC & Grimm KA (eds). Blackwell Publishing, Ames, Iowa. pp. 301-354.
- Lin HC, Thurmon JC, Benson GJ et al. (1993) Telazol--a review of its pharmacology and use in veterinary medicine. *J Vet Pharmacol Ther* 16, 383-418.
- Ludbrook GL, Upton RN, Grant C et al. (1998) The effect of rate of administration on brain concentrations of propofol in sheep. *Anesth Analg* 86, 1301-1306.
- Muir WWI (1994) Balanced anaesthesia: new emphasis on an old idea. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 21, 9-11.

- Niekrasz MA, Wardrio CL (2012) Surgery in Nonhuman Primates. In: Nonhuman Primates in Biomedical Research: Biology and Management. Abee CR, Mansfield K, Tardif S, et al. (eds). Elsevier, San Diego, CA.
- Olberg R-A (2007) Monkeys and Gibbons. In: Zoo Animal & Wildlife Immobilization and Anesthesia. West G, Heard D & Caulkett N (eds). Blackwell Publishing, Ames, Iowa. pp. 375-386.
- Paddleford RR, Greene SA (2007) Pulmonary Disease. In: Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia. Tranquilli WJ, Thurmon JC & Grimm KA (eds). Blackwell Publishing, Ames, Iowa. pp. 899-902.
- Paula DP, Nunes N, Nishimori CTD et al. (2012) Efeitos da infusão contínua de propofol ou etomidato sobre variáveis intracranianas em cães. *Arq Bras Med Vet Zootec* 62, 302-308.
- Pollock CG, Ramsay EC (2003) Serial immobilization of a Brazilian tapir (*Tapirus terrestris*) with oral detomidine and oral carfentanil. *J Zoo Wildl Med* 34, 408-410.
- Sato A, Fairbanks LA, Lawson T et al. (2005) Effects of age and sex on hematologic and serum biochemical values of vervet monkeys (*Chlorocebus aethiops sabaeus*). *Contemp Top Lab Anim Sci* 44, 29-34.
- Sawas I, Plevraki K, Raptopoulos D et al. (2005) Blood gas and acid-base status during tiletamine/zolazepam anaesthesia in dogs. *Vet Anaesth Analg* 32, 94-100.
- Schobert E (1987) Telazol use in wild and exotic animals. *Veterinary Medicine* 82, 1080-1088.
- Seiler BM, Dick EJ, Jr., Guardado-Mendoza R et al. (2009) Spontaneous heart disease in the adult chimpanzee (*Pan troglodytes*). *J Med Primatol* 38, 51-58.
- Shafer A, Doze VA, Shafer SL et al. (1988) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia. *Anesthesiology* 69, 348-356.
- Smith I, White PF, Nathanson M et al. (1994) Propofol. An update on its clinical use. *Anesthesiology* 81, 1005-1043.
- Tanaka T, Takabuchi S, Nishi K et al. (2010) The intravenous anesthetic propofol inhibits lipopolysaccharide-induced hypoxia-inducible factor 1 activation and suppresses the glucose metabolism in macrophages. *J Anesth* 24, 54-60.
- Vilani RGDOdC (2009) Anestesia em Primatas Não-humanos. In: *Clínica e Terapêutica em Primatas Neotropicais*. (2 edn). Kindlovits A & Kindlovits LM (eds). L. F. Livros, Rio de Janeiro. pp. 297-310.
- Wagner JD, Cann JA, Zhang L et al. (2012) Diabetes and obesity research using nonhuman primates. In: *Nonhuman primates in biomedical research volume 2: Diseases*. Abee C, Mansfield K, Tardif S, et al. (eds). Oxford: Academic Press.
- White PF, Way WL, Trevor AJ (1982) Ketamine--its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 56, 119-136.
- Wright M (1982) Pharmacologic effects of ketamine and its use in veterinary medicine. *J Am Vet Med Assoc* 180, 1462-1471.

5. INFUSÃO CONTÍNUA DE PROPOFOL OU BOLUS INTERMITENTES DE TILETAMINA-ZOLAZEPAM EM BUGIO (*Alouatta sp.*)

(*Continuous infusion of propofol or intermittent bolus of tiletamine-zolazepam in Howler Monkey (Alouatta sp.)*)

Rafaela Galante, José A.P.C. Muniz, Paulo H.G. Castro, Vanessa N. Gris, Elizabeth R. Carvalho, Dorli S. Amora Jr, Ricardo G.D'O.C. Vilani

6.1 RESUMO

Objetivo Investigar a taxa de infusão de propofol necessária para manter um plano de anestesia cirúrgica e compará-lo à anestesia com tiletamina-zolazepam, avaliando parâmetros fisiológicos e o tempo e qualidade de recuperação em bugios.

Modelo de Estudo Estudo clínico prospectivo, randomizado, não-cego

Animais Oito bugios (*Alouatta sp.*), não saudáveis, 5 machos e 3 fêmeas, com idades entre 3 e 17 anos e pesando de 3 a 9,5 kg.

Métodos Os bugios foram pré-medicados via intramuscular com midazolam (3 mg) e petidina (25 mg). A anestesia foi induzida com $2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$, de propofol (PRO) até perda do reflexo palpebral ou 5 mg kg^{-1} de tiletamina-zolazepam (TZ), e mantida com PRO começando com $0,4 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$, e ajustando de acordo com o efeito ou doses suplementares de TZ quando requeridas. Os animais respiraram espontaneamente via máscara laríngea, com suplementação de oxigênio. Os parâmetros cardiovasculares foram mensurados continuamente. Amostras de sangue arterial foram coletadas para hemogasometria e lactato no final da anestesia. Cortisol sérico foi mensurado no começo e ao final da anestesia. Foram determinados qualidade e tempo de

recuperação. Dados mensurados repetidamente foram testados para diferenças significativas entre os grupos com o test-t e dentro do grupo com ANOVA.

Resultados O tempo médio para indução da anestesia em PRO foi de $145 \pm 26,5$ segundos, variando de 95 a 480 segundos. A taxa de infusão média foi de $0,203 \pm 0,102 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$, variando durante o período de uma hora. Os efeitos cardiopulmonares foram ligeiramente diferentes entre os grupos. Os tempos de recuperação para decúbito ventral em PRO ($52,2 \pm 35,9$ minutos) e em TZ ($160 \pm 86,3$ minutos) e ambulação normal em PRO ($70,3 \pm 35,5$ minutos) e em TZ ($319,2 \pm 144,7$ minutos) foram diferentes. A qualidade de recuperação foi melhor em PRO. O lactato sofreu aumento nos dois grupos, com níveis mais baixos em PRO (sem diferença estatística).

Conclusões e relevância clínica Devem ser esperados mínimos eventos adversos pós-anestésicos com o propofol, comparando-o à tiletamina-zolazepam, devido à sua melhor e mais rápida recuperação anestésica.

Palavras-chave TIVA, anestesia de primatas, recuperação, lactato.

6.2. ABSTRACT

Objective To investigate required infusion rate of propofol to maintain surgical anesthetic level and compare it to tiletamine-zolazepam anesthesia, evaluating physiological parameters, besides time and quality of recovery in howler monkeys.

Study design A prospective non-blinded randomized clinical study.

Animals Eight unhealthy howler monkeys (*Alouatta sp.*), 5 males and 3 females, aged between 3 and 17 years and weight 3–9.5 kg.

Methods Capuchin monkeys were premedicated with midazolam 3 mg and pethidine 25 mg. Anesthesia was induced with propofol $2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ minute}^{-1}$ until palpebral reflex loss (PRO) or tiletamine-zolazepam 5 mg kg^{-1} (TZ), and maintained with titrated infusion rate starting at $0.4 \text{ mg kg}^{-1} \text{ minute}^{-1}$ (PRO) or supplementary doses when required (TZ). Monkeys were in breathing spontaneously via laryngeal mask, with oxygen supplementation. Cardiopulmonary parameters were measured continuously. Arterial blood samples were analyzed for blood gas values and lactate at the end of anesthesia. Serum cortisol was analyzed at the beginning and at the end. Quality and times to recovery were determined. Repeatedly measured data for significant differences were tested between groups with t-test and within groups by ANOVA.

Results Average time (mean \pm SD) for induction of anesthesia in PRO was 145 ± 26.5 seconds. Mean infusion rate was $0.203 \pm 0.102 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$, varying during the one hour period. Cardiopulmonary effects had slight differences between groups. Recovery

times for ventral recumbency in PRO (52.2 ± 35.9) and TZ (160 ± 86.3) and normal ambulation in PRO (70.3 ± 35.5) and TZ (319.2 ± 144.7) were different. Recovery quality was better in PRO. Lactate increased in both groups, levels were lower in PRO (no statistical significance).

Conclusions and clinical relevance Compared to tiletamine-zolazepam, minor post-anesthetic adverse events should be expected with propofol anesthesia due to the faster and better anesthetic recovery.

Keywords TIVA, primate anesthesia, recovery, lactate.

6.3 INTRODUÇÃO

Os bugios (*Alouatta sp.*) estão entre os maiores primatas do Novo Mundo. Embora raramente sejam agressivos, eles tem comportamento social indispensável e não se ajustam bem ao confinamento. Primatas mantidos em zoológicos e centros de pesquisa frequentemente necessitam de anestesia para a realização de procedimentos clínicos e cirúrgicos. Os protocolos mais comuns e amplamente estabelecidos envolvem o uso de agentes inalatórios ou dissociativos (Olberg 2007; Vilani 2009).

Devido à facilidade de administração pela via intramuscular e contenção química efetiva, drogas dissociativas, como cetamina e tiletamina, têm sido preferidas no manejo de primatas no mundo todo. A combinação comercial de tiletamina e

zolazepam, um benzodiazepínico que age como relaxante muscular e anticonvulsivante, é de uso bastante difundido na anestesia de animais selvagens (Schobert 1987). Esta combinação é mais potente que a cetamina e possui maior duração de ação (Lin et al. 1993). Entretanto, a anestesia dissociativa apresenta um extenso período de recuperação após procedimentos longos, especialmente quando é necessária anestesia cirúrgica, o que se torna inviável nos casos de manejo de animais selvagens que requerem rápida reintegração ao grupo. Além da recuperação prolongada, o uso de tiletamina-zolazepam em primatas não-humanos tem sido associada com hipotermia, efeitos neurológicos e complicações gastrointestinais (Horne 2001; Pollock & Ramsay 2003; Seiler et al. 2009).

A anestesia total intravenosa (TIVA) envolve a indução e a manutenção anestésicas somente com drogas intravenosas (Camu et al. 2001a). Muitas drogas podem ser usadas na TIVA (Muir 1994; Ilkiw 1999; Massone 2008). O propofol parece ser a opção mais vantajosa pela sua rápida indução (Bufalari et al. 1995) e recuperação (Smith et al. 1994b; Ganem et al. 2002). A rápida recuperação ocorre mesmo em casos de administração prolongada devido ao seu rápido metabolismo hepático e também em outros sítios metabólicos.

O propofol (2,6-diisopropilfenol) é classificado tanto como um sedativo-hipnótico intravenoso derivado do alquilfenol quanto como um depressor do sistema nervoso central (SNC). Ele ativa diretamente receptores do ácido γ -aminobutírico (GABA), inibe o receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) e modula o fluxo de cálcio através dos canais lentos de cálcio. Além disso, promove estabilidade hemodinâmica e reduz a

resposta adrenérgica a estímulos nociceptivos. Os efeitos adversos mais comuns são hipotensão dose-dependente e depressão cardiorrespiratória (Kotani et al. 2008; Paula et al. 2012). O perfil favorável de recuperação da anestesia com propofol oferece vantagens sobre os anestésicos tradicionais em situações clínicas onde uma rápida recuperação é importante.

O objetivo desta pesquisa é investigar a taxa de infusão de propofol necessária para manter um plano de anestesia cirúrgica e comparar este protocolo com a anestesia com tiletamina-zolazepam, avaliando alterações em parâmetros fisiológicos e o tempo e qualidade de recuperação anestésica em bugios.

6.4 MATERIAL E MÉTODOS

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética no Uso de Animais do Setor de Ciências Agrárias da Universidade Federal do Paraná e pelo Sistema de Autorização e Informação em Biodiversidade (Sisbio) do Instituto Brasileiro de Meio Ambiente e dos Recursos Naturais. Os animais nasceram em cativeiro e pertenciam à colônia de reprodução do Centro Nacional de Primatas (CENP), localizado no município de Ananindeua, estado do Pará, Brasil (latitude 1^o38'26" e longitude 48^o38'22").

Foram utilizados oito bugios (*Alouatta sp.*), 5 machos e 3 fêmeas. Os animais eram mantidos em recintos coletivos, fazendo parte de um grupo pré-formado pelo CENP. Foi realizado jejum alimentar de 6 horas prévio ao experimento, sendo a água mantida *ad libitum*. A temperatura do laboratório experimental foi controlada, variando entre 25 e 26 °C.

Os espécimes foram capturados com puçá de mão e contidos manualmente para a administração intramuscular da medicação pré-anestésica, consistindo de 25 mg de petidina (Dolosal® (50 mg/ml), Cristália, São Paulo, SP) e 3 mg de midazolam (Dormire® (5 mg/ml), Cristália, São Paulo, SP). Os animais foram então transportados para o laboratório experimental para instrumentação, pesagem e canulação das duas veias safenas. Os bugios foram divididos em grupo propofol (PRO) e grupo tiletamina+zolazepam (TZ). Os animais capturados escolhidos para PRO foram o 3º, 6º, 7º e 8º e para TZ foram o 1º, 2º, 4º e o 5º. Entretanto, não foi requerido o mesmo peso, idade ou qualquer outra condição para nenhum dos grupos. O responsável pela captura dos animais não tinha conhecimento do grupo a que o animal pertenceria.

Amostras de sangue foram coletadas para assegurar-se das condições de saúde. Foi realizado hemograma, utilizando um contador de células automático (CC-550, Celm, Brasil). Os perfis bioquímicos renal e hepático (creatinina, ureia, alanina transaminase – ALT, aspartato transaminase – AST, fosfatase alcalina – FA, gama-glutamyltransferase – GGT, proteína total) e eletrólitos (cálcio, cloro e sódio) foram determinados por química seca (Vitros® DT60II, Johnson & Johnson Healthcare Systems, NY, EUA).

No grupo TZ, 5 mg kg⁻¹ de tiletamina+zolazepa (Zoletil® 50, Virbac, Brasil) foi administrado por via intravenosa por uma torneira de três vias, após o início da infusão de solução salina por bomba de infusão peristáltica rotativa (LF2001, Lifemed, Brasil) na taxa de 10 mL/kg/h. No grupo PRO, a indução anestésica foi realizada por uma bomba de infusão de seringa (PSK-01, Nikkiso Co., Japão) a uma taxa de infusão de 2

mg kg⁻¹ min⁻¹, de propofol, até completa perda dos reflexos palpebrais. Foi administrada solução salina a uma taxa de 10 mL/kg/h. Foi então colocada uma máscara laríngea, para fornecimento de fluxo de oxigênio de 1 L/min por meio de sistema respiratório aberto tipo Baraka, com os animais em respiração espontânea.

Uma escala foi utilizada para determinação do plano anestésico, permitindo assim o ajuste da dose de manutenção para promover plano anestésico similar entre grupos. Escores de 1 a 4 foram determinados baseando-se na seguinte escala: 1 – relaxamento muscular incompleto, reflexo palpebral intenso ou movimentos de cauda, membros ou cabeça; 2 – estável, relaxamento muscular completo, língua pode ser exteriorizada, ausência de movimentos de cauda, membros ou cabeça, reflexo palpebral lento; 3 – estável, relaxamento muscular completo, língua pode ser exteriorizada, perda completa de reflexos palpebrais e tônus mandibular, ausência de movimentos de cauda, membros ou cabeça; 4 – plano anestésico muito profundo, ausência de reflexos, depressão cardiorrespiratória.

Em TZ, quando o plano anestésico era determinado como um, administrava-se 2,5 mg kg⁻¹ de tiletamina+zolazepam IV. Em PRO, logo após a indução anestésica, foi iniciada infusão contínua de propofol a uma taxa de 0,4 mg kg⁻¹ min⁻¹, intencionando-se manter um escore anestésico 3. Se o escore fosse 2, a taxa de infusão era então aumentada com acréscimos de 0,1 mg kg⁻¹ min⁻¹, e quando o escore 4 fosse atingido, a taxa de infusão de propofol era diminuída com decréscimos de 0,1 mg kg⁻¹ min⁻¹. Com um escore 1, PRO sofreria acréscimos de 0,2 mg kg⁻¹ min⁻¹. A anestesia foi mantida por 60 minutos.

A concentração plasmática de cortisol foi mensurada por meio de um kit comercial de ELISA (DBC, Diagnostics Biochem, Canadá) no início (0 minutos) e ao final (60 minutos) da anestesia. O cortisol foi avaliado como a porcentagem de aumento ou decréscimo da concentração. Os seguintes parâmetros foram avaliados a cada 5 minutos por um monitor multiparamétrico veterinário portátil (MEC-1200Vet, Mindray Medical International, China): frequência cardíaca e respiratória (FC e FR), pressão arterial não-invasiva sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD), temperatura retal e saturação de oxigênio de hemoglobina arterial (SpO_2). Ao final do período de 60 minutos, uma amostra de sangue arterial foi coletada da artéria femoral para hemogasometria, utilizando-se um analisador portátil (EPOC Blood Analysis™, EPOCAL Inc., Canadá). Os parâmetros avaliados foram: cálcio ionizado, bicarbonato (HCO_3^-), potássio, sódio, pressão parcial de dióxido de carbono arterial ($PaCO_2$), pH, pressão parcial de oxigênio arterial (PaO_2), saturação de oxigênio (SaO_2), excesso de base (EB), glicose e lactato.

Após 60 minutos de anestesia, as infusões eram interrompidas, a máscara laríngea removida e o animal colocado em uma mesa em decúbito dorsal. Os parâmetros de recuperação anestésica avaliados foram os seguintes: tempo para primeiro movimento voluntário, tempo para decúbito lateral voluntário, tempo para decúbito ventral voluntário e tempo para ambulação normal. Foi determinado um escore para a qualidade de recuperação anestésica: excelente – mudança de decúbito com mínimos movimentos atáxicos, animal levanta-se em uma ou duas tentativas e é capaz de andar com apenas leve ataxia; bom - mudança de decúbito com movimentos

atáxicos moderados, requer mais de uma ou duas tentativas para levantar, caminha com ataxia moderada e incoordenação; regular – faz várias tentativas de mudança de decúbito com severa ataxia, tenta se levantar, mas cai frequentemente e finalmente caminha com notável ataxia e incoordenação; ruim – animal permanece no mesmo decúbito por mais de 30 minutos após o término da anestesia, não é responsivo a estímulos e não faz tentativas para mudar o decúbito, ou tem uma recuperação muito agitada com ataxia severa e risco de injúria.

Foram realizadas análises estatísticas dos valores paramétricos comparando os grupos utilizando-se o teste-t. Os parâmetros fisiológicos analisados continuamente durante a anestesia foram testados utilizando-se análise de variância (ANOVA). Quando diferenças estatísticas foram observadas, os valores médios foram comparados pelo teste post-hoc de Tukey-Kramer. Foi utilizado o software StatView 5.0.1 (SAS Institute Inc., NC, EUA). A qualidade de recuperação anestésica foi avaliada pelo teste exato de Fisher.

6.5 RESULTADOS

Exames pré-anestésicos

Ambos os grupos eram compostos por animais entre 3 e 17 anos de idade. O peso médio no grupo PRO foi de $5,27 \pm 2,85$ kg e no grupo TZ foi de $7,59 \pm 2,04$ kg. O grupo PRO era formado por 2 machos e 2 fêmeas e o grupo TZ formado por 3 machos e 1 fêmea. Todos os animais apresentavam alguma desordem como desidratação, diarreia ou apatia. Os valores de bioquímica sérica e hematologia foram similares entre os

grupos, exceto pela creatinina, que se apresentou mais elevada no grupo TZ, mas ainda assim dentro dos valores de referência. Os resultados são mostrados na Tabela 6.1.

Tabela 6.1. Exames pré-anestésicos – parâmetros hematológicos e bioquímicos de bugios (*Alouatta sp.*)

Parâmetro	PRO	TZ
Ht (%)	39,47 ± 8,30	40,37 ± 10,06
Hgb (g dL ⁻¹)	12,5 ± 2,42	12,6 ± 3,30
PPT (g dL ⁻¹)	6,9 ± 0,9	7,8 ± 0,6
Ca (mmol L ⁻¹)	2,00 ± 0,22	2,04 ± 0,25
Cl (mmol L ⁻¹)	100,6 ± 4,03	101 ± 0,81
Na (mmol L ⁻¹)	141,6 ± 7,26	130,5 ± 23,15
Creatinina (mg dL ⁻¹)	0,83 ± 0,19	1,42 ± 0,45*
Uréia (mg dL ⁻¹)	27 ± 5,3	45,2 ± 15,3§
AST (U L ⁻¹)	258,5 ± 228,7	196 ± 103,1
ALT (U L ⁻¹)	25,7 ± 19,9	19 ± 6,2
FA (U L ⁻¹)	367,5 ± 210,7	280,5 ± 275,4
GGT (U L ⁻¹)	65 ± 26,8	54,5 ± 27,3

PRO = Grupo propofol; TZ = Grupo tiletamina-zolazepam

*= diferença entre grupos P<0,05. § = diferença entre grupos P<0,1

Os valores são expressos como média ± desvio padrão.

Taxas de infusão de propofol

O tempo médio para indução da anestesia no grupo PRO foi de 145 ± 26,5 segundos, resultando em doses de indução de 4,83 ± 0,89 mg kg⁻¹. A taxa média de infusão durante a manutenção da anestesia foi de 0,203 ± 0,102 mg kg⁻¹ min⁻¹, variando durante o período de 1 hora, de acordo com a Figura 6.1.

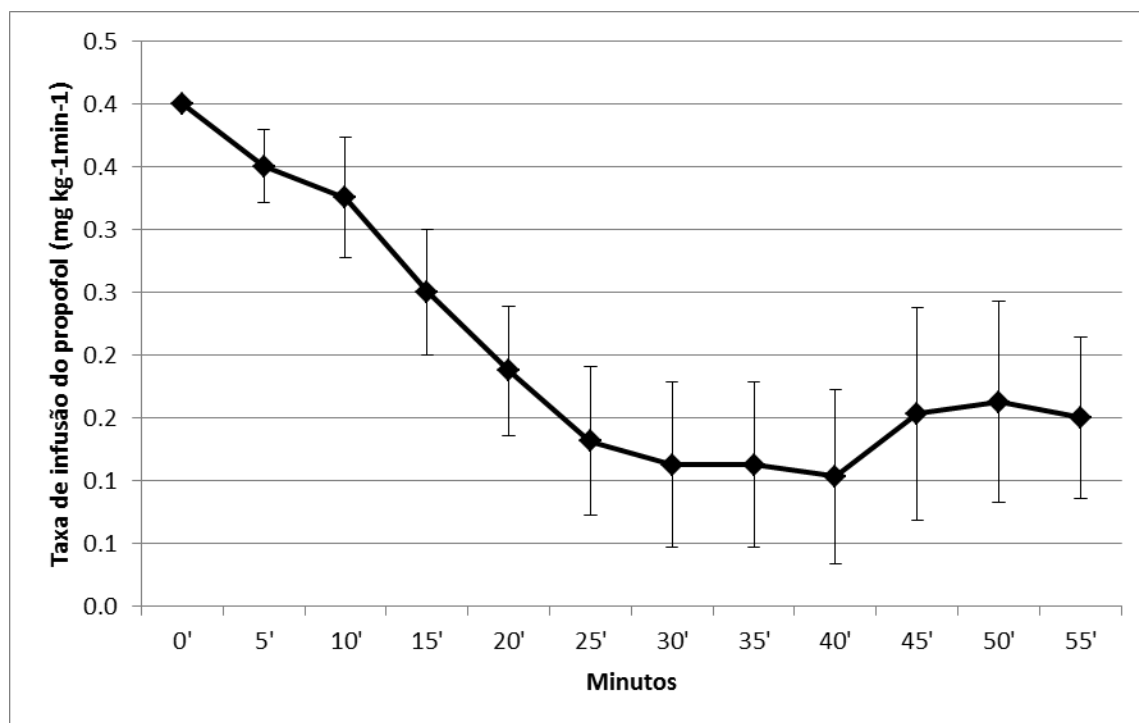


Figura 6.1. Taxa de infusão de propofol (média \pm erro padrão) durante 1 hora de anestesia em bugios (*Alouatta sp.*) pré-medicados com petidina e midazolam.

Volume de tiletamina-zolazepam

Todos os animais foram induzidos com 5 mg kg⁻¹ de tiletamina-zolazepam IV. Um deles não precisou de doses adicionais para manter o plano anestésico. Os outros três animais precisaram de uma, duas ou três doses adicionais de tiletamina+zolazepam (2,5 mg kg⁻¹) IV, para manutenção do plano anestésico.

Parâmetros fisiológicos

Os parâmetros fisiológicos continuamente avaliados são mostrados na Tabela 6b. A FC foi similar entre os grupos, exceto nos 10 primeiros minutos, quando valores

menores ($P<0,05$) foram apresentados pelo grupo TZ. A FR também foi similar entre os grupos e entre os diferentes momentos em cada grupo. No geral, a pressão arterial sistólica foi maior no grupo TZ, especialmente nos momentos 25', 30', 35', 45' ($P<0,05$). A SpO₂ foi significativamente maior no grupo TZ na última avaliação - 60' ($P<0,05$). A temperatura caiu em ambos os grupos comparado ao início da anestesia, apresentado maior queda a partir dos 35 minutos até o final do procedimento em PRO e no grupo TZ a partir do momento 40' ($P<0,05$), mas não houve diferença significativa entre os grupos.

Tabela 6.2. Variação (média \pm desvio padrão) nos parâmetros fisiológicos nos grupos Propofol (n=4) e Tiletamina-Zolazepam (n=4) durante 1 hora de anestesia em bugios (*Alouatta sp*).

T	FC (bpm)		FR (mpm)		PAS (mmHg)		PAM (mmHg)		PAD (mmHg)		SpO ₂ (%)		Temp (°C)	
	Prop	TZ	Prop	TZ	Prop	TZ	Prop	TZ	Prop	TZ	Prop	TZ	Prop	TZ
5'	183 \pm 15	145 \pm 23*	17 \pm 4	18 \pm 2	106 \pm 25	114 \pm 48	81 \pm 25	82 \pm 36	68 \pm 27	66 \pm 31	97.6 \pm 1.6	98.5 \pm 1.7	38.1 \pm 0.6	38.4 \pm 1.3
10'	174 \pm 15	139 \pm 24*	23 \pm 6	17 \pm 4	105 \pm 27	82 \pm 14	81 \pm 26	60 \pm 13	66 \pm 29	45 \pm 15	99.0 \pm 0.7	98.5 \pm 1.0	37.7 \pm 0.5	38.1 \pm 1.5
15'	168 \pm 19	138 \pm 30	20 \pm 4	20 \pm 1	97 \pm 28	80 \pm 9	73 \pm 29	58 \pm 10	61 \pm 32	43 \pm 13	98.0 \pm 1.0	99.0 \pm 0.8	37.5 \pm 0.6	37.8 \pm 1.4
20'	163 \pm 19	138 \pm 29	23 \pm 2	21 \pm 7	81 \pm 7	92 \pm 8§	57 \pm 6	66 \pm 9	45 \pm 7	53 \pm 11	96.6 \pm 2.8	99.0 \pm 0.8	36.9 \pm 0.7	37.5 \pm 1.5
25'	154 \pm 12	142 \pm 24	17 \pm 7	23 \pm 9	82 \pm 9	108 \pm 7*	57 \pm 6	81 \pm 7*	46 \pm 6	67 \pm 8*	96.6 \pm 3.9	97.7 \pm 1.2	36.8 \pm 0.7	37.2 \pm 1.5
30'	152 \pm 13	138 \pm 24	21 \pm 9	19 \pm 1	79 \pm 10	109 \pm 10*	56 \pm 6	80 \pm 12*	45 \pm 8	64 \pm 8*	96.8 \pm 3.4	97.7 \pm 0.5	36.5 \pm 0.8	36.9 \pm 1.5
35'	151 \pm 14	152 \pm 39	17 \pm 8	16 \pm 2	84 \pm 4	119 \pm 22*	63 \pm 4	92 \pm 20*	51 \pm 9	75 \pm 22§	95.8 \pm 4.4	97.5 \pm 1.2	36.2 \pm 0.8#	36.7 \pm 1.5
40'	149 \pm 13#	148 \pm 29	18 \pm 3	17 \pm 2	86 \pm 7	107 \pm 22§	64 \pm 7	82 \pm 18§	51 \pm 11	69 \pm 15§	95.2 \pm 4.6	97.7 \pm 0.5	36.0 \pm 0.8#	36.4 \pm 1.5
45'	147 \pm 14	153 \pm 32	19 \pm 8	16 \pm 1	87 \pm 9	124 \pm 15*	67 \pm 10	96 \pm 12*	57 \pm 13	82 \pm 14*	95.6 \pm 4.3	97.5 \pm 0.5	35.9 \pm 0.8#	36.2 \pm 1.4
50'	154 \pm 9	147 \pm 24	17 \pm 6	17 \pm 2	99 \pm 21	125 \pm 28	78 \pm 18	94 \pm 22	67 \pm 16	77 \pm 19	96.0 \pm 4.0	98.5 \pm 1.2	35.7 \pm 0.8#	36.0 \pm 1.3
55'	153 \pm 13	136 \pm 34	24 \pm 9	12 \pm 5§	95 \pm 8	107 \pm 10	76 \pm 9	84 \pm 10	66 \pm 9	72 \pm 11	95.4 \pm 3.4	98.0 \pm 1.4	35.5 \pm 0.8#	35.9 \pm 1.3
60'	151 \pm 18	141 \pm 28	18 \pm 10	17 \pm 4	99 \pm 8	125 \pm 28§	80 \pm 10	96 \pm 21	70 \pm 12	84 \pm 24	95.8 \pm 2.4	99.0 \pm 0.8*	35.4 \pm 0.8#	35.7 \pm 1.3

* = Diferença entre grupos $P<0,05$; # = Diferença dentro do grupo em relação ao valor basal (5') $P<0,05$; T = Tempo (min); FC = Frequência cardíaca; FR = Frequência respiratória; SpO₂ = Saturação de oxigênio; Temp = Temperatura; PAS = Pressão Arterial Sistólica; PAM = Pressão Arterial Média; PAD = Pressão Arterial Diastólica; PRO = Grupo propofol; TZ = Grupo tiletamina+zolazepam.

Hemogasometria e cortisol

Ambos os grupos apresentaram acidose importante, com aumento pronunciado da PaCO_2 . Foi observado déficit de base, porém, com valores normais de HCO_3^- . PaO_2 se apresentou elevada nos dois grupos, porém, os maiores valores foram encontrados no grupo TZ ($P < 0,05$). Lactato também se encontrou aumentado nos dois grupos. Todos os valores são apresentados na Tabela 6.3.

Foram observadas diferentes concentrações de cortisol durante o dia, com os menores valores sendo no começo da manhã (96,26 $\mu\text{g/dL}$) e os maiores no final da manhã (603,76 $\mu\text{g/dL}$). Em ambos os grupos foi observado que as concentrações de cortisol de alguns animais aumentaram e de outros diminuíram durante a anestesia. A variação média dos níveis de cortisol foi diminuição de $9,79 \pm 27,18\%$ em PRO e aumento de $0,57 \pm 0,88\%$ em TZ

Parâmetro	PRO	TZ
Ph	7,13 \pm 0,02	7,08 \pm 0,16
PaCO_2 (mmHg)	71,39 \pm 10,59	76,02 \pm 9,33
PaO_2 (mmHg)	245,0 \pm 53,4	567,0 \pm 115,7*
HCO_3^- (mmol L ⁻¹)	23,42 \pm 4,27	23,89 \pm 8,13
BE (mmol L ⁻¹)	-5,81 \pm 4,44	-6,05 \pm 10,60
SaO_2 (%)	99,45 \pm 0,07	99,90 \pm 0,00*
Cálcio Ionizado (mmol L ⁻¹)	1,06 \pm 0,14	0,94 \pm 0,32
Cálcio Sérico Total (mmol L ⁻¹)	2,02 \pm 0,14	1,98 \pm 0,13
Potássio (mmol L ⁻¹)	4,43 \pm 0,68	4,06 \pm 0,55
Sódio (mmol L ⁻¹)	134,7 \pm 2,6	130,7 \pm 10,1
Glicose (mg dL ⁻¹)	101,3 \pm 18,6	85,1 \pm 11,2
Lactato (mg dL ⁻¹)	9,63 \pm 1,27	11,03 \pm 2,75

PRO = grupo propofol; TZ = grupo tiletamina-zolazepam; PaCO_2 = pressão parcial arterial de dióxido de carbono, PaO_2 = pressão parcial arterial de oxigênio; HCO_3^- = bicarbonato; BE = excesso de base; SaO_2 = saturação de oxigênio;

* = diferença entre grupos $P < 0,05$. Os valores são expressos como média \pm desvio padrão.

Tabela 6.4. Avaliação da recuperação anestésica (minutos), após anestesia de 1 hora com propofol ou tiletamina-zolazepam, em bugios (*Alouatta sp.*)

	PRO	TZ
Tempo para movimento voluntário	1.0 ± 1.7	29.0 ± 27.1
Tempo para decúbito lateral	16.5 ± 13.7	57.0 ± 41.1
Tempo para decúbito ventral	52.2 ± 35.9	160.0 ± 86.3§
Tempo para ambulação normal	70.3 ± 35.5	319.2 ± 144.7*

* = Diferença entre grupos $P < 0,05$; PRO = grupo propofol; § = Diferença entre grupos $P < 0,1$. TZ = grupo tiletamina+zolazepam.
Valores expressos em média ± desvio padrão.

Recuperação

A avaliação da recuperação anestésica é mostrada na Tabela 6d. Não houve diferença estatística nos tempos de primeiro movimento voluntário ou reposicionamento postural. Entretanto, os tempos para recuperação postural ($P < 0,1$) e ambulação normal foram significativamente mais rápidos em PRO ($P < 0,05$). A qualidade de recuperação anestésica foi considerada excelente em 4 dos 4 animais de PRO, boa em 2 dos 4 animais e ruim em 2 dos 4 animais de TZ.

6.6 DISCUSSÃO

Os grupos foram formados sem nenhuma pré-condição de sexo, peso ou status de saúde. Os animais não foram considerados saudáveis, pois todos apresentavam alguma desordem como desidratação, diarreia ou apatia, sinais típicos de estresse de cativeiro em primatas, especialmente em bugios. (Boere 2001; Lowenstine 2003; Kindlovits & Kindlovits 2009). Nos testes pré-anestésicos foram encontrados valores similares entre os grupos, exceto pela creatinina, que foi maior em TZ, porém, abaixo dos valores de referência. Enzimas como AST e FA estavam elevadas nos dois grupos, sugerindo anormalidades de ordem hepática.

A pré-medicação com petidina e midazolam na dosagem administrada se mostrou muito satisfatória em bugios, pois promoveu sedação leve, permitindo manipulação para o transporte, pesagem e canulação com mínimo estresse ao animal e à equipe de trabalho.

Embora raramente sejam agressivos, os bugios tem comportamento social indispensável e não se ajustam bem ao confinamento (Dada et al. 2011). Embora seja um procedimento recorrente, a captura dos animais para administração das drogas foi lenta e estressante e existem relatos de que óbito pode ocorrer devido ao estresse agudo prévio à anestesia em bugios (Vie et al. 1998). Alta produção de ácido láctico causada por intensa atividade muscular durante a captura e indicada pelo aumento das concentrações de lactato, levou à acidose metabólica. Os níveis muito baixos de pH e bicarbonato foram observados em todos os macacos, ilustrando essa acidose

metabólica severa, sendo achados comuns na contenção física de primatas (Bush et al. 1977).

Marcadores séricos de acidose metabólica podem ser utilizados para avaliar a severidade do problema e fornecer informações de prognóstico. Os marcadores mais comuns incluem o lactato, excesso de base, bicarbonato e pH (Hobbs et al. 2010). A queda no excesso de base pode representar a presença de ânions não mensurados, principalmente lactato, que é um produto final do metabolismo anaeróbico. A administração de fluidos e outros tratamentos alteram a avaliação preditiva do excesso de base, do bicarbonato e do pH, mas não do lactato. Por esta razão, a confiabilidade do lactato como um indicador válido de acidose e prognóstico no período de tratamento pós-ressuscitação tem alta relevância clínica e tem se sobreposto sobre outros parâmetros (Hobbs et al. 2010).

Em nosso estudo, os valores de lactato encontraram-se aumentados nos dois grupos, especialmente em TZ, mas sem diferença estatística. O propofol é conhecido por inibir a produção celular de lactato e a síntese de ATP, inibindo assim a indução da expressão de RNAm de moléculas que possuem um papel fundamental no metabolismo da glicose (Tanaka et al. 2010). A liberação de catecolaminas causada pela anestesia dissociativa aumenta as concentrações de lactato por estimulação progressiva da bomba de Na^+/K^+ (Gladden 2004).

Uma vez que os outros parâmetros fisiológicos não apresentaram alterações importantes durante a anestesia que poderiam justificar as alterações

hemogasométricas, acreditamos que a acidose metabólica aconteceu devido à captura estressante, como já relatado (Bush et al. 1977). A FC foi similar nos dois grupos, exceto nos primeiros 10 minutos, quando a FC foi maior em PRO do que em TZ, provavelmente tentando aumentar o débito cardíaco para compensar a queda de resistência vascular periférica causada pela combinação de vasodilatação arterial e venosa (Kanaya et al. 2003; Win et al. 2005). Apesar de o propofol estimular a atividade parassimpática, associada com queda da FC e pressão arterial, dificultar mecanismos baroreflexos e causar depressão da contratilidade miocárdica (Kanaya et al. 2003; Win et al. 2005), esses efeitos parecem ser dose-dependentes (Zausig et al. 2009) e não ocorreram nos animais deste estudo, uma vez que foi utilizada taxa de infusão de propofol titulada. A tiletamina-zolazepam é conhecida por causar estimulação cardiovascular (Hall et al. 2001), desde que o sistema adrenérgico esteja intacto (Paddleford 1999), o que pôde ser notado nos altos valores de pressão arterial em TZ presentes na maior parte do tempo.

Alterações respiratórias importantes ocorreram tanto na anestesia com propofol quanto na anestesia com tiletamina-zolazepam. Não foi observada apneia e a FR foi semelhantes nos dois grupos, dentro dos valores de normalidade. O mesmo pode ser considerado para a SpO_2 , que foi maior no grupo TZ apenas na última avaliação. Entretanto, valores altos de $PaCO_2$ foram detectados ao final do procedimento, sendo esta uma alteração esperada na anestesia com ventilação espontânea sem intubação. Valores ainda maiores têm sido relatados na anestesia dissociativa e com propofol (Booker et al. 1982; Hou et al. 1992). Além disso, em ambos os grupos a elevação na

PaCO₂ representa acidose respiratória aguda, não compensada por taquipnéia, o que deveria ser esperado para compensar a acidose metabólica. Todos esses fatores caracterizam acidose metabólica e respiratória severa e a ventilação controlada deveria ser instituída para bugios, em ambos os protocolos, quando for necessário atingir-se plano anestésico cirúrgico.

A administração de doses de indução de propofol em 2 minutos fornece uma taxa de infusão aceitável e melhor titulação ao efeito, evitando ainda concentrações arteriais excessivamente altas (Ludbrook et al. 1998). A taxa de propofol escolhida para indução ($2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$), pareceu ser adequada para minimizar alterações cardiovasculares e o tempo para perda de reflexos palpebrais foi exatamente o esperado ($145 \pm 26,5$ segundos) e facilitou a titulação.

O método proposto para avaliar o plano anestésico, sem indução de dor, foi efetivo para titulação do propofol e para manter uma intensidade constante de inconsciência e estabelecer uma taxa de infusão para essa espécie. Uma infusão de taxa variável, na qual a taxa varia de acordo com o estímulo atual ou antecipado, é mais útil clinicamente do que uma taxa de infusão constante (Shafer et al. 1988). A infusão de $0,4 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ de propofol foi alta desde o início. A taxa de infusão diminuiu progressivamente até a metade da anestesia, atingindo seu menor valor aos 40' ($0,103 \pm 0,138 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$) e então foi mantida ao redor desse valor, terminando em $0,15 \pm 0,129 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$. Isso ocorreu devido ao metabolismo lento desses animais, que são naturalmente mais lentos e calmos que a maioria dos primatas (Dada

et al. 2011) e pelo fato dos animais não se encontrarem em seu perfeito estado de saúde.

Como os reflexos palpebrais são mantidos durante a anestesia dissociativa, a percepção entre os escores 2 e 3 da escala foi ineficaz. O objetivo foi atingir um plano anestésico cirúrgico, mas como existe uma preocupação com doses adicionais excessivas de tiletamina-zolazepam, elas foram administradas apenas quando o escore 1 da tabela era atingido, uma vez que movimentos voluntários persistiram na maiorias dos casos e graus variáveis de hipertonicidade e movimentos reflexos ou propositais de músculos esqueléticos ocorrem frequentemente na anestesia dissociativa, sem relação com a estimulação (White et al. 1982). Três animais necessitaram de doses adicionais após a indução e ainda assim a avaliação subjetiva da qualidade de relaxamento muscular e imobilização foram piores e procedimentos cirúrgicos mais invasivos e que exijam bom relaxamento muscular não poderiam ser realizados com a tiletamina-zolazepam.

A diminuição da temperatura corporal durante a anestesia é um processo comum e ocorre basicamente devido à redistribuição do calor central para as extremidades e tecidos periféricos pela vasodilatação induzida pela anestesia, depressão do centro termorregulatório hipotalâmico e diminuição dos tremores (Olberg 2007; Diaz & Becker 2010). Devido à temperatura controlada do laboratório experimental, não foi observada perda de temperatura pronunciada na anestesia com propofol, esperada pela vasodilatação periférica causada por esse anestésico.

O cortisol, o principal glicocorticoide em primatas, pode ser um importante indicador de processos fisiopatológicos e a resposta do cortisol é geralmente considerada um indicador de estresse útil (Bentson et al. 2003). Níveis basais altos de cortisol caracterizam espécies de primatas do Novo Mundo. Os bugios, assim como outros primatas, têm mostrado níveis aumentados de cortisol em resposta à manipulação (Dettmer et al. 1996). O cortisol é capaz de aumentar em resposta à captura e contenção e a sua taxa de renovação é extremamente alta (Brown et al. 1970). Ele pode ser secretado em resposta direta ao estresse ambiental ou social e pode ainda ser considerado um potencializador para uma resposta física rápida, uma vez que mobiliza a glicose circulante para fornecer energia disponível para a atividade (Sapolsky 1992; Lynch et al. 2002). Uma vez que as concentrações de cortisol são conhecidamente diurnas (Lynch et al. 2002), é equivocado comparar níveis plasmáticos entre animais que foram anestesiados em diferentes períodos do dia. Neste estudo, utilizou-se apenas a variação entre o início e o final da anestesia. Entretanto, nenhum padrão de diminuição ou aumento de cortisol pôde ser observado nos grupos, logo, não pôde ser estabelecida nenhuma correlação entre o anestésico usado e o nível de cortisol para esta espécie.

Comportamento anormal, que pode progredir para delírio, pode ocorrer durante a anestesia dissociativa (Lin 2007). Depressão do colículo inferior e do corpo geniculado medial levando à percepção equivocada de estímulos auditivos e visuais pode ser responsável por essa reação (White et al. 1982). Reações de emergência podem ser caracterizadas por ataxia, atividade motora, hiperreflexia, sensibilidade ao toque e às

vezes, recuperação violenta (Wright 1982). Essas reações geralmente desaparecem dentro de algumas horas sem recorrência (Amend et al. 1972). Por outro lado, a maior vantagem no uso do propofol é a qualidade de recuperação anestésica. Ele promove um retorno suave à consciência e é rapidamente eliminado, com rápido metabolismo por vias hepáticas e extra-hepáticas e sem metabólitos ativos, propriedades que favorecem rápida recuperação anestésica, dependendo da duração da infusão (Aguilar 2010; Jimenez et al. 2012). A recuperação foi notadamente mais rápida e mais agradável com a infusão contínua de propofol. A recuperação foi considerada completa quando o animal estava com ambulação normal, ou seja, quando o animal conseguiu retornar ao grupo sem prejuízo social. São esperados menos eventos adversos na recuperação da anestesia com propofol quando comparada à tiletamina-zolazepam, além de retorno mais rápido dos animais aos seus recintos.

Resumindo, o propofol induziu completa inconsciência em bugios após $145 \pm 26,5$ segundos a uma taxa de infusão de $2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ e a taxa média para manutenção de 60 minutos de anestesia foi de $0,203 \pm 0,102 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$, apesar da necessidade de titulação desta taxa durante o procedimento. Comparando-se com o bem estabelecido protocolo de tiletamina-zolazepam, alterações fisiológicas semelhantes foram observadas entre grupos, mas a recuperação anestésica foi mais rápida e suave na anestesia com propofol, o que evidencia a ótima qualidade dessa técnica.

6.7 REFERÊNCIAS

- Aguiar AJdA (2010) Anestesia Intravenosa Total. In: Anestesia em Cães e Gatos. (2 edn). Fantoni DT & Cortopassi SRG (eds). Roca, São Paulo. pp. 275-297.
- Amend JF, Klavano PA, Stone EC (1972) Premedication with xylazine to eliminate muscular hypertonicity in cats during ketamine anesthesia. *Vet Med Small Anim Clin* 67, 1305-1307.
- Bentson KL, Capitanio JP, Mendoza SP (2003) Cortisol responses to immobilization with Telazol or ketamine in baboons (*Papio cynocephalus/anubis*) and rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *J Med Primatol* 32, 148-160.
- Boere V (2001) Environmental Enrichment for Neotropical Primates in Captivity. *Ciência Rural* 31, 543-551.
- Booker JL, Jr., Erickson HH, Fitzpatrick EL (1982) Cardiodynamics in the rhesus macaque during dissociative anesthesia. *Am J Vet Res* 43, 671-675.
- Brown GM, Grota LJ, Penney DP et al. (1970) Pituitary-adrenal function in the squirrel monkey. *Endocrinology* 86, 519-529.
- Bufalari A, Nilsson LE, Short CE et al. (1995) A comparative study of neurologically-equivalent propofol anaesthetic combinations in the dog. *Journal of Veterinary Anaesthesia* 22, 19-24.
- Bush M, Custer R, Smeller J et al. (1977) Physiologic measures of nonhuman primates during physical restraint and chemical immobilization. *J Am Vet Med Assoc* 171, 866-869.
- Camu F, Lauwers M, Vanlersberghe C (2001) Anestesia Venosa Total. In: *Tratado de Anestesia Venosa*. (1 edn). White PF (ed). Artmed, Porto Alegre. pp. 370-386.
- Dada AN, Souza-Junior JC, Oliveira DAGd et al. (2011) Padrões comportamentais de bugio-ruivo (*Alouatta clamitans* Cabrera, 1940) em cativeiro (Primates: Atelidae). In: *A Primatologia no Brasil*. Miranda JMD & Hirano ZMB (eds). Sociedade Brasileira de Primatologia, Curitiba, PR.
- Dettmer EL, Phillips KA, Racer DR et al. (1996) Behavioral and Cortisol Responses to Repeated Capture and Venipuncture in *Cebus apella*. *American Journal of Primatology* 38, 357- 362.
- Diaz M, Becker DE (2010) Thermoregulation: physiological and clinical considerations during sedation and general anesthesia. *Anesth Prog* 57, 25-32; quiz 33-24.
- Ganem EM, Fukushima FB, Silva DS et al. (2002) [Efficacy of propofol and propofol plus dexamethasone in controlling postoperative nausea and vomiting of gynecologic laparoscopy.]. *Rev Bras Anesthesiol* 52, 394-401.
- Gladden LB (2004) Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *J Physiol* 558, 5-30.

- Hall LW, Clarke KW, Trim CM (2001) *Veterinary Anaesthesia*. (10 edn), W. B. Saunders Company, London.
- Hobbs TR, O'Malley JP, Khouangsathiene S et al. (2010) Comparison of lactate, base excess, bicarbonate, and pH as predictors of mortality after severe trauma in rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *Comp Med* 60, 233-239.
- Horne WA (2001) Primate anesthesia. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract* 4, 239-266, viii-ix.
- Hou WY, Huang FY, Sun WZ et al. (1992) The effect of total intravenous propofol on spontaneous respiration during anesthesia for minor surgery. *Ma Zui Xue Za Zhi* 30, 7-11.
- Ilkiw JE (1999) Balanced anesthetic techniques in dogs and cats. *Clin Tech Small Anim Pract* 14, 27-37.
- Jimenez CP, Mathis A, Mora SS et al. (2012) Evaluation of the quality of the recovery after administration of propofol or alfaxalone for induction of anaesthesia in dogs anaesthetized for magnetic resonance imaging. *Vet Anaesth Analg* 39, 151-159.
- Kanaya N, Hirata N, Kurosawa S et al. (2003) Differential effects of propofol and sevoflurane on heart rate variability. *Anesthesiology* 98, 34-40.
- Kindlovits A, Kindlovits LM (2009) Estresses. In: *Clínica e Terapêutica em Primatas Neotropicais*. Kindlovits A & Kindlovits LM (eds). L. F. Livros, Rio de Janeiro.
- Kotani Y, Shimazawa M, Yoshimura S et al. (2008) The experimental and clinical pharmacology of propofol, an anesthetic agent with neuroprotective properties. *CNS Neurosci Ther* 14, 95-106.
- Lin H-C (2007) Dissociative Anesthetics. In: *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*. Tranquilli WJ, Thurmon JC & Grimm KA (eds). Blackwell Publishing, Ames, Iowa. pp. 301-354.
- Lin HC, Thurmon JC, Benson GJ et al. (1993) Telazol--a review of its pharmacology and use in veterinary medicine. *J Vet Pharmacol Ther* 16, 383-418.
- Lowenstine LJ (2003) A primer of primate pathology: lesions and nonlesions. *Toxicol Pathol* 31 Suppl, 92-102.
- Ludbrook GL, Upton RN, Grant C et al. (1998) The effect of rate of administration on brain concentrations of propofol in sheep. *Anesth Analg* 86, 1301-1306.
- Lynch JW, Ziegler TE, Strier KB (2002) Individual and seasonal variation in fecal testosterone and cortisol levels of wild male tufted capuchin monkeys, *Cebus apella nigritus*. *Horm Behav* 41, 275-287.
- Muir WWI (1994) Balanced anaesthesia: new emphasis on an old idea. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 21, 9-11.
- Olberg R-A (2007) Monkeys and Gibbons. In: *Zoo Animal & Wildlife Immobilization and Anesthesia*. West G, Heard D & Caulkett N (eds). Blackwell Publishing, Ames, Iowa. pp. 375-386.

- Paddleford RR (1999) *Manual of Small Animal Anesthesia*. (2 edn), Saunders, Philadelphia.
- Paula DP, Nunes N, Nishimori CTD et al. (2012) Efeitos da infusão contínua de propofol ou etomidato sobre variáveis intracranianas em cães. *Arq Bras Med Vet Zootec* 62, 302-308.
- Pollock CG, Ramsay EC (2003) Serial immobilization of a Brazilian tapir (*Tapirus terrestris*) with oral detomidine and oral carfentanil. *J Zoo Wildl Med* 34, 408-410.
- Sapolsky RM (1992) Cortisol concentrations and the social significance of rank instability among wild baboons. *Psychoneuroendocrinology* 17, 701-709.
- Schobert E (1987) Telazol use in wild and exotic animals. *Veterinary Medicine* 82, 1080-1088.
- Seiler BM, Dick EJ, Jr., Guardado-Mendoza R et al. (2009) Spontaneous heart disease in the adult chimpanzee (*Pan troglodytes*). *J Med Primatol* 38, 51-58.
- Shafer A, Doze VA, Shafer SL et al. (1988) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia. *Anesthesiology* 69, 348-356.
- Smith I, White PF, Nathanson M et al. (1994) Propofol. An update on its clinical use. *Anesthesiology* 81, 1005-1043.
- Tanaka T, Takabuchi S, Nishi K et al. (2010) The intravenous anesthetic propofol inhibits lipopolysaccharide-induced hypoxia-inducible factor 1 activation and suppresses the glucose metabolism in macrophages. *J Anesth* 24, 54-60.
- Vie JC, De Thoisy B, Fournier P et al. (1998) Anesthesia of wild red howler monkeys (*Alouatta seniculus*) with medetomidine/ketamine and reversal by atipamezole. *Am J Primatol* 45, 399-410.
- Vilani RGDOdC (2009) Anestesia em Primatas Não-humanos. In: *Clínica e Terapêutica em Primatas Neotropicais*. (2 edn). Kindlovits A & Kindlovits LM (eds). L. F. Livros, Rio de Janeiro. pp. 297-310.
- White PF, Way WL, Trevor AJ (1982) Ketamine--its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 56, 119-136.
- Win NN, Fukayama H, Kohase H et al. (2005) The different effects of intravenous propofol and midazolam sedation on hemodynamic and heart rate variability. *Anesth Analg* 101, 97-102, table of contents.
- Wright M (1982) Pharmacologic effects of ketamine and its use in veterinary medicine. *J Am Vet Med Assoc* 180, 1462-1471.
- Zausig YA, Busse H, Lunz D et al. (2009) Cardiac effects of induction agents in the septic rat heart. *Crit Care* 13, R144.

6. INFUSÃO CONTÍNUA DE PROPOFOL EM ASSOCIAÇÃO AO FENTANIL, REMIFENTANIL E SUFENTANIL EM MACACO-PREGO (*Cebus apella*)

(*Continuous infusion of propofol in association with fentanyl, sufentanil and remifentanyl in Capuchin monkey (Cebus apella)*)

Rafaela Galante, Vanessa N. Gris, Elizabeth R. Carvalho, Dorli S. Amora Jr, Grazielle Cristina Garcia Soresini, Ricardo G.D'O.C. Vilani

7.1 RESUMO

Objetivo Investigar a redução na taxa de infusão do propofol quando associado à infusão de fentanil, sufentanil ou remifentanil, para manter plano anestésico cirúrgico, avaliando a analgesia, os parâmetros fisiológicos, além da qualidade e tempo para recuperação anestésica em macacos-prego.

Modelo de estudo Estudo clínico prospectivo, cego, randomizado.

Animais 24 macacos-prego (*Cebus apella*) saudáveis, 13 machos e 11 fêmeas, vindos de apreensão, e com peso entre 1,87–2,81 kg.

Métodos Os macacos-prego foram pré-medicados com 1,2 mg de midazolam e 10 mg de petidina. Os animais foram divididos em 4 grupos: controle (CG), fentanil (FG), sufentanil (SG) e remifentanil (RG). Todos os grupo foram induzidos com 2 mg kg(-1) minuto(-1) de propofol (IV), adicionados ao respectivo opioide (FG = 20, SF = 4, RG = 20 µg kg(-1) hora(-1)), até completa perda do reflexo palpebral. A infusão contínua de propofol iniciou em 0.4 mg kg(-1) minuto(-1), juntamente com a infusão do opioide (FG = 10, SF = 2, RG = 5 µg kg(-1) hour(-1)), e a cada 5 minutos o nível de anestesia era

avaliado com a finalidade de aumentar ou reduzir a taxa de infusão do propofol, de acordo com a resposta a dor causada por estímulo nociceptivo com neuroestimulador. A taxa de infusão do opioide era constante durante a anestesia. Os macacos respiravam espontaneamente via máscara laríngea, com suplementação de oxigênio. Foram avaliados os parâmetros cardiopulmonares, hemogasometria e concentração de lactato e cortisol, além da qualidade e tempos para recuperação anestésica.

Resultados O tempo médio (média \pm DP) para a indução da anestesia no CG foi de 190 ± 33.9 segundos, FG 147 ± 31 , SG 145.2 ± 35 e RG 152.7 ± 30.1 . A taxa média de infusão de propofol no CG foi 0.37 ± 0.052 mg kg⁻¹ min⁻¹, FG 0.251 ± 0.077 , SG 0.2 ± 0.113 e RG 0.257 ± 0.082 , variando durante o período de uma hora. As taxas de infusão propostas de fentanil, sufentanil e remifentanil reduziram o requerimento de propofol em 36, 49 e 33%, respectivamente. Não houve diferenças marcantes nos efeitos cardiopulmonares entre os grupos. Os tempos para recuperação anestésica não apresentaram diferenças entre os grupos.

Conclusão e relevância clínica A associação dos opioides, com as taxas propostas, à infusão de propofol reduz expressivamente o requerimento do hipnótico, sendo o sufentanil o mais efetivo.

Palavras chave TIVA, anestesia de primatas, opioides, redução.

7.2 ABSTRACT

Objective To investigate the reduction in propofol infusion rate when associated with fentanyl, sufentanil or remifentanil, to maintain surgical anesthetic level, evaluating analgesia, physiological parameters, besides time and quality of recovery in capuchin monkeys.

Study design A prospective blind randomized clinical study.

Animals 24 healthy capuchin monkeys (*Cebus apella*), 13 males and 11 females, derived from apprehension, and weight 1.87–2.81 kg.

Methods Capuchin monkeys were premedicated with midazolam 1.2 mg and pethidine 10 mg. Animals were divided in 4 groups: control (CG), fentanyl (FG), sufentanil (SG) and remifentanil (RG). All groups were induced with 2 mg kg⁽⁻¹⁾ minute⁽⁻¹⁾ of propofol (IV), added to the opioid (FG = 20, SF = 4, RG = 20 µg kg⁽⁻¹⁾ hour⁽⁻¹⁾), until complete loss of palpebral reflex. Continuous infusion of propofol was started at 0.4 mg kg⁽⁻¹⁾ minute⁽⁻¹⁾ together with the infusion of opioid solution (FG = 10, SF = 2, RG = 5 µg kg⁽⁻¹⁾ hour⁽⁻¹⁾), and every 5 minutes the level of anesthesia was evaluated and corrected with addition or reduction of the propofol infusion rate according to pain response promoted by nociceptive stimulus with a neurostimulator. The opioid infusion rate was constant during the anesthesia. Monkeys were breathing spontaneously via laryngeal mask, with oxygen supplementation. Cardiopulmonary parameters blood gas values, lactate and cortisol, beyond time and quality of anesthetic recovery were evaluated,

Results Average time (mean \pm SD) for induction of anesthesia in CG was 190 ± 33.9 seconds, FG 147 ± 31 , SG 145.2 ± 35 and RG 152.7 ± 30.1 . Mean infusion rate in CG was 0.37 ± 0.052 mg kg⁻¹ min⁻¹, FG 0.251 ± 0.077 , SG 0.2 ± 0.113 and RG 0.257 ± 0.082 , varying during the one hour period. The proposed infusion rates of fentanyl, sufentanil and remifentanil reduced the propofol requirement in 36, 49 and 33%, respectively. Cardiopulmonary effects did not have marked differences between groups. Recovery times did not present difference between groups.

Conclusions and clinical relevance Association of opioids, in the proposed rates, to propofol infusion reduce expressively the requirement of the hypnotic, being sufentanil the most effective.

Keywords TIVA, primate anesthesia, opioids, reduction.

7.3 INTRODUÇÃO

A anestesia intravenosa total (TIVA) envolve a indução e manutenção do plano anestésico somente com o uso de drogas intravenosas (Camu et al. 2001a). Diversas drogas podem ser utilizadas na TIVA (Muir 1994; Ilkiw 1999), e o propofol (2,6-diisopropilfenol) parece se uma das mais vantajosas, por promover rápida indução e recuperação (Bufalari et al. 1995), sem comprometer o plano anestésico (Smith et al. 1994b; Ganem et al. 2002). O rápido retorno ocorre até mesmo em casos de administrações prolongadas, devido a sua rápida metabolização pelo fígado, mas também por outros sítios metabólicos. O propofol é classificado como um agente

intravenoso sedativo-hipnótico derivado alquilfenol, com ação depressora do sistema nervoso central (SNC). Ele ativa diretamente os receptores do ácido γ -aminobutírico (GABA), inibe receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) e modula o fluxo de cálcio através dos canais lentos de cálcio. Ele também promove estabilidade hemodinâmica e reduz a resposta adrenérgica ao estímulo nociceptivo. Os efeitos adversos dose-dependentes mais comuns são a hipotensão e a depressão cardiorrespiratória (Kotani et al. 2008; Paula et al. 2012). O perfil de promover rápida e tranquila recuperação anestésica associado ao propofol oferece vantagens sobre anestésicos tradicionais em situações clínicas onde rápida recuperação é importante.

O benefício da interação de drogas é amplamente utilizado na prática anestésica. Para a maioria dos anestésicos inalatórios e intravenosos, a administração de combinações de doses reduz o requerimento da dose de cada agente individual. Adicionalmente, a magnitude dos efeitos adversos (redução da função hemodinâmica, por exemplo) geralmente é considerada menor quando as drogas são combinadas do que quando administradas isoladamente para obter um efeito terapêutico específico (Vuyk et al. 1996). Enquanto que os perfis farmacodinâmico e farmacocinético do propofol o tornam quase um sedativo ideal, sua falta de propriedades analgésicas frequentemente requer a administração IV concomitante de opioides. Fentanil, sufentanil e remifentanil são agonistas opioides sintéticos comumente utilizados na anestesia intravenosa total, por serem de rápido início, duração relativamente curta, e promoverem potente analgesia, sendo úteis durante a indução anestésica e período de estimulação cirúrgica. Além disso, os opioides promovem esses efeitos com

estabilidade hemodinâmica e mínimos efeitos em contratilidade cardíaca. A meia-vida curta desses opioides é particularmente benéfica para a anestesia em ambulatório, pois os pacientes tendem a se recuperar mais rápido e têm menores efeitos adversos ou complicações, uma vez que eles são rapidamente redistribuídos e metabolizados. Em adição, os opioides reduzem o requerimento de propofol, o que afeta sua concentração associada ao retorno à consciência mais rápido (Vuyk et al. 1997; Camu et al. 2001b; Kramer et al. 2012), e em concentrações plasmáticas adequadas para promover controle dos reflexos autonômicos (Nocite et al. 1995).

Os *Cebus*, encontrados dentro da subfamília Cebinae, são importantes primatas não-humanos subtropicais para a pesquisa biomédica. Os *Cebus apella* (macaco-prego) são os melhores primatas neotropicais adaptados ao cativeiro, com uma possível reprodução anual desses animais (Domingues et al. 2003). Primatas de cativeiro, em zoológicos e centros de pesquisa frequentemente requerem anestesia para procedimentos clínicos e cirúrgicos.

O propósito dessa pesquisa é investigar a redução na taxa de propofol em associação ao fentanil, sufentanil, ou remifentanil para manter um plano anestésico de grau cirúrgico, avaliando alterações nos parâmetros fisiológicos, tempo e qualidade de recuperação e qualidade da anestesia e analgesia em macacos-prego.

7.4 MATERIAL E MÉTODOS

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética para Uso de Animais do Campus de Ciências Agrárias da Universidade Federal do Paraná e pelo Ministério do Meio Ambiente através do Sistema de Autorização e Informação em Biodiversidade (SISBIO). Os animais são oriundos de apreensão e são mantidos em cativeiro no Centro de Triagem de Animais Selvagens (CETAS – PUC), localizado no Município de Tijucas do Sul, Estado do Paraná, Brasil (latitude 25^o57'41''S e longitude 49^o14'36''W).

Vinte e quatro macacos-prego (*Cebus apella*) foram utilizados, 13 machos e 11 fêmeas. Como os animais vieram de resgate, não foi possível determinar suas idades. Os animais eram abrigados em recintos coletivos, como parte de um grupo pré-formado pelo CETAS. Comida, mas não água, foi retirada seis horas antes do experimento. Amostra de sangue foi coletada para assegurar as condições de saúde. O hemograma foi feito por contador automático de células (CC-550, Celm, Brasil). Perfil bioquímico hepático e renal (creatinina, uréia, alanina transaminase - ALT, aspartato transaminase - AST, fosfatase alcalina - FA, gama-glutamil transferase - GGT, proteína total), glicose e lactato pré-anestesia eram determinados pelo analisador bioquímico automático (BS-200 Mindray, China).

Os espécimes eram capturados com puçá e contidos manualmente para a aplicação da medicação pré-anestésica, 10 mg de petidina (Dolosal® (50 mg/ml), Cristália, São Paulo, SP) e 1,2 mg de midazolam (Dormire® (5 mg/ml), Cristália, São Paulo, SP). Então, eles eram transportados para o laboratório experimental para

instrumentação. Após pesados, as duas veias safenas foram canuladas, para administração de propofol e opioide. Os 24 macacos foram divididos em 4 grupos com 6 animais: GC (grupo controle), GF (grupo fentanil), GS (grupo sufentanil) e GR (grupo remifentanil). A indução da anestesia foi feita com $2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$ de propofol (Propovan® (10 mg/ml), Cristália, São Paulo, SP) associado à solução salina (GC), $20 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1} \text{ hora}^{-1}$ de fentanil (Fentanest® (0.05 mg/ml), Cristália, São Paulo, SP) (GF), $4 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1} \text{ hora}^{-1}$ de sufentanil (Fastfen® (50 $\mu\text{g/ml}$), Cristália, São Paulo, SP) (GS) ou $20 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1} \text{ hora}^{-1}$ de remifentanil (Ultiva®(2mg), GlaxoSmithKline, Rio de Janeiro, RJ) (GR), até completa perda de reflexos palpebrais, através de uma bomba de infusão de seringa (PSK-01, Nikkiso Co., Japão). Uma máscara laríngea foi inserida, com um fluxo de oxigênio de 1 L min^{-1} em ventilação espontânea. A solução salina e as diluições de opioides eram preparadas de modo a se obter a mesma taxa de infusão para todos os grupos. Para ser padronizado, todas as seringas de indução possuíam 10 mL, conseqüentemente, todas as seringas continham 8 mL de propofol adicionados de 2 mL de solução salina (GC), 2 mL de fentanil (GF), 0,8 mL de sufentanil e 1,2 mL de solução salina (GS) e 0,2 mL de remifentanil adicionados a 1,8 mL de solução salina (GR). Logo após a indução anestésica, $0,4 \text{ mg kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$ de propofol era infundido constantemente. A solução salina era administrada em uma taxa de $10 \text{ ml kg}^{-1} \text{ hora}^{-1}$ (GC) ou associada com $10 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1} \text{ hora}^{-1}$ de fentanil (GF), $2 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1} \text{ hora}^{-1}$ de sufentanil (GS) ou $5 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1} \text{ hora}^{-1}$ de remifentanil (GR). Também, para haver um padrão, todos os frascos de fluidos continham 100 mL, e era retirado o mesmo volume de fluido que era adicionado da droga.

Por ser um experimento cego randomizado, somente uma pessoa podia determinar a qual grupo cada animal iria pertencer, além de ser responsável por preparar as seringas e frascos de fluidos. Não foi requerido o mesmo sexo, peso ou qualquer outra condição para os grupos. A pessoa encarregada de capturar os animais não sabia a qual grupo o macaco-prego iria pertencer, tampouco os avaliadores.

A seguinte escala foi utilizada para determinar o plano anestésico, com o propósito de permitir ajustes na taxa de infusão de propofol, a fim de proporcionar profundidades de inconsciência semelhantes. Escores de 1 a 4 eram dados baseados nos seguintes parâmetros: 1) pobre relaxamento muscular, intenso reflexo palpebral ou movimentos voluntários de cauda, membros ou cabeça; 2) estável, completo relaxamento, língua pode ser exteriorizada, sem movimentos de cauda, membros ou cabeça, reflexo palpebral leve; 3) estável, completo relaxamento, língua pode ser exteriorizada, completa perda de reflexo palpebral, tônus mandibular reduzido, sem movimentos de cauda, membros ou cabeça; 4) plano anestésico muito profundo, sem reflexos, depressão cardiorrespiratória. Essa avaliação era feita a cada cinco minutos, logo após ser aplicado um estímulo elétrico tetânico no braço esquerdo dos animais. Se o escore fosse 2, a taxa de infusão era aumentada em $0,1 \text{ mg kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$, e quando estabelecido o escore 3, a taxa de infusão de propofol era reduzida em $0,1 \text{ mg kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$. Um escore 1 aumentava $0,2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$ a taxa de propofol infundida, e um escore 4 reduzia em $0,2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$. Apenas se o avaliador estivesse em dúvida entre os escores 2 ou 3, a taxa de infusão era mantida. Exclusivamente a taxa de propofol poderia ser alterada, uma vez que a taxa de infusão do opioide era fixa. A

anestesia teve duração de 60 minutos, e o suporte de oxigênio foi interrompido imediatamente após o término das infusões.

A estimulação tetânica foi feita colocando duas agulhas 22G no subcutâneo, no braço direito do animal, 5 cm distantes uma da outra, nas quais eram acoplados grampos do neuroestimulador periférico (Innervator 252®, Fisher & Paykel Health Care Electronics Ltd, Auckland, Nova Zelândia). Após 10 minutos da indução, era aplicado um estímulo tetânico de 50 mA, a 50 Hz por 10 segundos, a cada 5 minutos. Os animais tiveram esses parâmetros avaliados: frequências cardíaca e respiratória (FC e FR), pressão arterial sistólica invasiva (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD), temperatura retal, saturação de oxigênio (SpO₂) e fração expirada de dióxido de carbono (ETCO₂) utilizando-se um monitor multiparamétrico veterinário portátil (MEC-1200Vet, Mindray Medical International, China), antes de cada estimulação elétrica. Imediatamente após a estimulação e 1 minuto após isso, foram registradas as pressões arteriais, FC e FR.

A concentração plasmática de cortisol foi mensurada por meio de um kit comercial de ELISA (DBC, Diagnostics Biochem, Canadá) no início (0 minutos) e ao final (60 minutos) da anestesia. O cortisol foi avaliado como a percentagem de aumento ou decréscimo da concentração. Amostras de sangue arterial eram coletadas da artéria femoral para avaliação de hemogasometria, utilizando-se um analisador portátil (EPOC Blood Analysis™, EPOCAL Inc., Canadá), 50 minutos após a indução da anestesia (momento trans) e 5 minutos após o final da anestesia e já sem suporte de oxigênio (momento pós) . Os parâmetros avaliados foram: cálcio ionizado, bicarbonato (HCO₃), potássio, sódio, pressão parcial de dióxido de carbono arterial (PaCO₂), pH, pressão

parcial de oxigênio arterial (PaO_2), saturação de oxigênio (SaO_2), excesso de base (EB), glicose e lactato.

Após 60 minutos de anestesia, a infusão foi cortada, a máscara laríngea retirada e o animal posto numa mesa em decúbito dorsal. Com a finalidade de promover um estímulo doloroso contínuo, um bracelete de 5 centímetros de largura feito de Velcro[®], com 4 fechos de metal dispostos em duas filas, com 1cm entre eles, foi fechado em contato com a pele do animal, com os pinos virados para a tíbia, logo após o fim da infusão do opioide. Com o objetivo de aplicar a mesma pressão à canela do animal, o bracelete era ajustado de acordo com o diâmetro do tornozelo, o qual era medido anteriormente com um paquímetro digital (Vonder Digital Eletronic, Curitiba, PR, Brasil). Três vezes o seu valor seria o perímetro do bracelete em torno da perna. Os seguintes parâmetros de recuperação anestésica foram avaliados: tempo para primeiro movimento voluntário, tempo para decúbito lateral, tempo para decúbito ventral e tempo para ambulação normal. Também foi considerado o tempo para percepção do bracelete, quando o animal tocava ou olhava-o fixamente, e o momento para primeira tentativa de retirada do bracelete. Para avaliar a nocicepção, os parâmetros eram mensurados a cada 30 minutos, e eles eram divididos em categorias: atividade, postura, vocalização, estado mental, interação com o bracelete e apetite. Foi considerada atividade normal quando o animal estava alerta. Sonolência ou semi-consciência, depressão e relutância eram motivos para considerar atividade anormal. A postura era considerada normal quando o animal ficava sentado estaticamente com a cabeça levantada, ou se movimentando, e anormal quando o macaco permanecia em

decúbito ventral ou lateral, sentado com a cabeça baixa e óbvia postural anormal, curvado, por exemplo. Se os animais não vocalizavam ou vocalizavam somente quando manipulados, isso foi considerado adequado. Intermitente ou constante vocalização era inadequada. Estado mental anormal foi considerado quando o animal estava submisso e normal quando amigável, desconfiado ou agressivo. A interação com o bracelete era positiva quando os animais reagiam ligeiramente ou intensamente a ele, e negativa se não reagissem, ou se simplesmente percebessem e não reagissem. O apetite foi positivo quando os macacos aceitavam a comida e eram capazes de ingeri-la, e negativa se a recusassem ou a aceitassem, porém sem estarem capazes de comê-la. Se o animal retirasse o bracelete, todas as avaliações eram interrompidas.

Um escore para a qualidade da recuperação anestésica era dado baseado no seguinte: excelente – mudança de decúbito com mínimos movimentos atáxicos, animal se levanta em uma ou duas tentativas e é capaz de ambular com somente ligeira ataxia; bom – mudança de decúbito com moderados movimentos atáxicos, requerendo mais de duas tentativas para se levantar, ambulação com moderada ataxia e incoordenação; regular – faz várias tentativas para mudança de decúbito com severa ataxia, tenta se levantar mas frequentemente cai, e finalmente ambula com notável ataxia e incoordenação; ruim - animal permanece no mesmo decúbito por mais de 30 minutos após o final da anestesia, é irresponsivo a estímulos e não faz nenhum esforço para mudar de decúbito, ou tem retorno anestésico agitado, com severa ataxia e risco de injúria.

Análises estatísticas dos valores paramétricos foram realizadas comparando os grupos de opioides e grupo controle por meio do teste-t. Os parâmetros fisiológicos analisados continuamente durante a anestesia foram testados usando a análise de variância (ANOVA). Quando diferenças estatísticas eram observadas, os valores médios eram comparados pelo teste post-hoc de Tukey-Kramer. O programa *StatView 5.0.1* (SAS Institute Inc., NC, USA) foi utilizado. A qualidade da recuperação e parâmetros nociceptivos pós-anestésicos foram avaliados pelo teste exato de Fisher.

7.5 RESULTADOS

Exames pré-anestésicos

Todos os grupos foram compostos por animais selecionados aleatoriamente, contendo machos e fêmeas. O peso médio do GC foi de $2,31 \pm 0,34$, do GF de $2,41 \pm 0,24$ kg, do GS de $2,36 \pm 0,22$ kg e do GR de $2,42 \pm 0,26$ kg. Um primata do GR apresentou valores anormais de albumina e proteína plasmática total e foi removido do experimento. Para os demais, os valores de bioquímica sérica e hematologia foram similares entre os grupos, exceto ureia no GC. Os resultados estão apresentados na Tabela 7.1.

Tabela 7.1. Exames pré-anestésicos – parâmetros hematológicos e bioquímicos de macacos-prego (*Cebus apella*)

	CONT			FENT			SUFENT			REMIFENT		
Ht (%)	31.0	±	3.7	32.6	±	3.5	30.6	±	5.1	31.2	±	4.2
Creatinina (mg/dL)	0.6	±	0.2	0.7	±	0.2	0.4	±	0.2	0.6	±	0.2
Uréia (mg/dL)	34.8	±	4.7	30.5	±	4.5	26.7	±	3.4*	23.7	±	0.1*
Proteína Total (g/dL)	5.8	±	0.8	6.5	±	0.6	6.2	±	0.7	4.9	±	0.6
Globulinas	2.3	±	0.8	2.9	±	0.6	2.5	±	0.6	1.9	±	0.0
Albumina	3.5	±	0.2	3.6	±	0.2	3.7	±	0.4	3.0	±	0.6
ALT (U/L)	16.3	±	7.0	18.1	±	13.8	13.9	±	11.8	26.2	±	17.9
AST (U/L)	36.0	±	11.6	38.5	±	12.1	32.3	±	17.5	26.2	±	17.9
GGT (U/L)	19.4	±	4.2	31.1	±	25.0	22.2	±	10.4	16.1	±	9.5
FA (U/L)	149.2	±	57.2	154.4	±	99.8	152.5	±	156.6	153.1	±	92.9
Lactato	3.6	±	1.4	3.3	±	1.7	3.3	±	1.2	3.9	±	3.3

Ht = hematócrito; Hgb = hemoglobina; PPT = proteínas plasmáticas totais; ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato transaminase; GGT = gama glutamil transferase; FA = fosfatase alcalina

Taxa de infusão de propofol

O tempo médio de indução da anestesia no GC foi de $190 \pm 33,9$ segundos, no GF de 147 ± 31 segundos, GS de $145,2 \pm 35$ segundos e no GR de $152,7 \pm 30,1$ segundos, sendo as doses de indução de $6,33 \pm 1,13 \text{ mg kg}^{-1}$ no GC, $4,9 \pm 1,03 \text{ mg kg}^{-1}$ no GF, $4,84 \pm 1,17 \text{ mg kg}^{-1}$ no GS e $5,09 \pm 1,00 \text{ mg kg}^{-1}$ no GR. GF e GS apresentaram menores doses e tempos de indução em comparação ao GC ($P < 0,05$). A taxa média de infusão durante a manutenção da anestesia foi de $0,37 \pm 0,052 \text{ mg kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$ no GC, $0,251 \pm 0,077 \text{ mg kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$ no GF, $0,2 \pm 0,113 \text{ mg kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$ no GS e $0,257 \pm 0,082 \text{ mg kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$ no GR, apresentando diferença estatística em todos os grupos em relação ao GC ($P < 0,05$). Ocorreu variação desta taxa, durante o período de uma hora, de acordo com a Figura 7.1. A taxa média de infusão de propofol foi

significativamente menor no GS em comparação ao GR ($P < 0,05$), mas não quando comparado ao GF ($P = 0,07$).

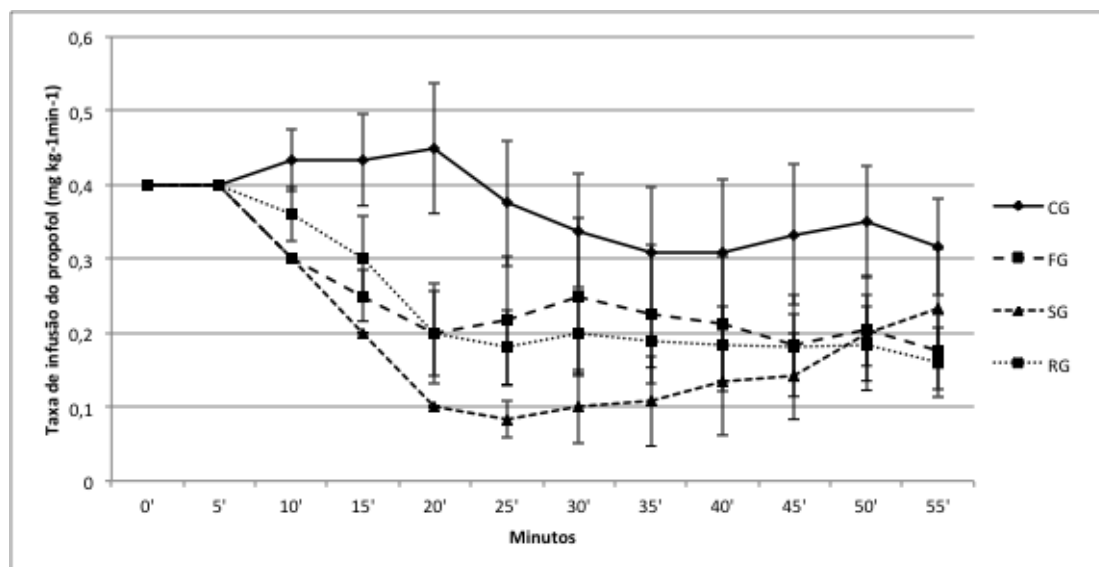


Figura 7.1. Taxa de infusão de propofol (média ± erro padrão) puro, ou associado ao fentanil, sufentanil e remifentanil, durante 1 hora de anestesia em macacos-prego (*Cebus apella*).

Parâmetros fisiológicos

Parâmetros fisiológicos avaliados continuamente estão demonstrados na Tabela 7.2. Nenhuma diferença foi observada na FC e pressão arterial entre os grupos ou até mesmo dentro dos grupos durante o período de uma hora. O GS apresentou a menor FR de todos os grupos, especialmente nos primeiros 20 minutos e o $ETCO_2$ foi estatisticamente mais alto no GS durante a maior parte das avaliações. A temperatura diminuiu em todos os grupos em relação ao início da anestesia, apresentando queda significativa no GC após a avaliação aos 35', 40' no GR, 50' no GS e 45' no GF

($P < 0,05$). Não foi encontrada diferença significativa entre os grupos. Não houve diferença na avaliação nociceptiva antes ou depois do estímulo tetânico em nenhum dos parâmetros ou grupos.

Tabela 7.2. Variação (média \pm desvio padrão) dos parâmetros fisiológicos nos grupos controle (GC), fentanil (GF), sufentanil (GS) e remifentanil (GR), durante uma hora de anestesia em macaco-prego (*Cebus a pella*)

	FC (bpm)										FR (mpm)									
	GC		GF		GS		GR		GC		GF		GS		GR					
5'	185	\pm 44	220	\pm 42	210	\pm 13	220	\pm 15	5'	36	\pm 7	31	\pm 12	15	\pm 1	14	\pm 11			
10'	236	\pm 18	221	\pm 33	200	\pm 45	223	\pm 8	10'	36	\pm 6	23	\pm 19	5	\pm 11*	17	\pm 12			
15'	222	\pm 14	217	\pm 19	209	\pm 32	219	\pm 6	15'	36	\pm 15	25	\pm 22	5	\pm 9*	29	\pm 11			
20'	220	\pm 17	220	\pm 20	193	\pm 22	226	\pm 8	20'	35	\pm 13	26	\pm 19	9	\pm 20*	29	\pm 15			
25'	216	\pm 26	205	\pm 14	194	\pm 33	227	\pm 12	25'	32	\pm 10	29	\pm 19	11	\pm 24	30	\pm 15			
30'	214	\pm 22	203	\pm 19	205	\pm 36	226	\pm 15	30'	34	\pm 8	36	\pm 13	21	\pm 24	30	\pm 15			
35'	210	\pm 22	204	\pm 13	198	\pm 38	224	\pm 16	35'	34	\pm 5	34	\pm 11	23	\pm 24	30	\pm 15			
40'	199	\pm 27	206	\pm 28	193	\pm 37	220	\pm 14	40'	32	\pm 7	36	\pm 14	25	\pm 23	30	\pm 15			
45'	196	\pm 32	177	\pm 44	188	\pm 37	216	\pm 13	45'	32	\pm 6	36	\pm 10	22	\pm 16	33	\pm 16			
50'	197	\pm 31	196	\pm 18	186	\pm 33	216	\pm 9	50'	27	\pm 9	33	\pm 9	23	\pm 18	32	\pm 14			
55'	198	\pm 20	198	\pm 28	189	\pm 30	206	\pm 16	55'	30	\pm 5	36	\pm 10	25	\pm 20	29	\pm 13			
60'	201	\pm 20	186	\pm 23	195	\pm 23	201	\pm 18	60'	30	\pm 9	33	\pm 9	27	\pm 18	31	\pm 11			
	PAS (mmHg)								EtCO ₂ (mmHg)											
	GC		GF		GS		GR		GC		GF		GS		GR					
5'	140	\pm 19	148	\pm 26	165	\pm 12	156	\pm 44	5'	26,75	\pm 4,50	24,00	\pm 13,95	43,50	\pm 12,82	27,5	\pm 4,95			
10'	144	\pm 16	156	\pm 22	165	\pm 20	157	\pm 38	10'	30,80	\pm 6,26	29,00	\pm 14,44	51,67	\pm 7,81*	22,33	\pm 10,26			
15'	139	\pm 23	149	\pm 23	154	\pm 21	148	\pm 34	15'	28,17	\pm 3,82	36,33	\pm 18,84	55,17	\pm 12,83*	27,5	\pm 7,84			
20'	143	\pm 19	147	\pm 24	152	\pm 26	139	\pm 31	20'	27,17	\pm 2,99	48,67	\pm 6,65*	67,67	\pm 8,82*	31,67	\pm 11,76			
25'	135	\pm 14	144	\pm 22	151	\pm 22	142	\pm 29	25'	27,33	\pm 2,73	40,67	\pm 20,97	61,50	\pm 18,19*	30	\pm 9,86			
30'	135	\pm 10	145	\pm 19	154	\pm 19	142	\pm 27	30'	27,00	\pm 3,52	44,17	\pm 14,25	46,83	\pm 27,46	37,5	\pm 17,58			
35'	135	\pm 6	142	\pm 21	149	\pm 29	138	\pm 27	35'	24,83	\pm 3,13	43,67	\pm 14,07	53,33	\pm 17,57*	34,67	\pm 19,76			
40'	137	\pm 8	143	\pm 18	155	\pm 15	136	\pm 29	40'	23,83	\pm 3,06	43,50	\pm 15,85	52,17	\pm 18,69*	34,5	\pm 19,87			
45'	132	\pm 8	141	\pm 17	152	\pm 17	139	\pm 22	45'	23,33	\pm 3,20	41,17	\pm 11,32	54,50	\pm 23,62*	36	\pm 17,7			
50'	127	\pm 6	138	\pm 16	148	\pm 15	133	\pm 25	50'	22,00	\pm 3,35	38,33	\pm 10,6	47,83	\pm 26,58*	32,5	\pm 11,18			
55'	131	\pm 7	138	\pm 17	149	\pm 14	131	\pm 27	55'	23,67	\pm 2,58	40,50	\pm 13,84	53,50	\pm 30,78*	30,67	\pm 9,54			
60'	132	\pm 2	137	\pm 18	146	\pm 14	129	\pm 25	60'	24,33	\pm 3,20	39,60	\pm 14,35	50,00	\pm 32,58	27,83	\pm 8,73			
	PAM (mmHg)								SpO ₂ (%)											
	GC		GF		GS		GR		GC		GF		GS		GR					
5'	96	\pm 12	109	\pm 9	114	\pm 15	100	\pm 24	5'	99,0	\pm 0	97,7	\pm 1,4	97,5	\pm 0,7	91	\pm 9,6			
10'	93	\pm 13	105	\pm 9	110	\pm 13	95	\pm 20	10'	99,2	\pm 0,8	98	\pm 1,4	89,4	\pm 9,2*	93,5	\pm 3,8			

15'	92 ± 14	104 ± 8	97 ± 17	89 ± 16	15'	97,8 ± 0,8	94 ± 9,3	94 ± 8,5	95,7 ± 2,6
20'	95 ± 15	104 ± 11	95 ± 19	88 ± 15	20'	96,2 ± 2,2#	95,8 ± 3,9	94 ± 7,4	96,6 ± 2,8
25'	89 ± 10	101 ± 8	97 ± 17	92 ± 18	25'	97,5 ± 1,4	97,7 ± 1	98,3 ± 1,4	96,8 ± 1,8
30'	90 ± 6	100 ± 8	99 ± 13	90 ± 15	30'	97,5 ± 2,1	97,5 ± 1,2	98 ± 1,9	96 ± 2,9
35'	91 ± 4	97 ± 7	97 ± 23	91 ± 17	35'	97,8 ± 2	97,8 ± 1,2	98,2 ± 1,2	96,7 ± 2,1
40'	95 ± 3	96 ± 7	102 ± 16	92 ± 15	40'	97,5 ± 1,8	97,8 ± 1	97,8 ± 1,5	96,7 ± 1,6
45'	90 ± 4	97 ± 2	99 ± 16	95 ± 11	45'	98,5 ± 0,8	97,8 ± 1,3	97,3 ± 1,2	96,2 ± 1,8*
50'	89 ± 6	99 ± 5	95 ± 13	90 ± 12	50'	97,8 ± 1	97,8 ± 1	97,7 ± 1,5	96,5 ± 1,8
55'	89 ± 8	98 ± 4	96 ± 11	89 ± 13	55'	98,8 ± 0,8	96,8 ± 1,3*	97,2 ± 1,3	97,3 ± 1,4
60'	90 ± 7	97 ± 5	95 ± 10	87 ± 13	60'	98,5 ± 0,8	98 ± 1	97,2 ± 1,9	96,5 ± 1,9
PAD (mmHg)				Temperatura (°C)					
	GC	GF	GS	GR		GC	GF	GS	GR
5'	73 ± 10	82 ± 3	85 ± 15	66 ± 15	5'	38,4 ± 0,7	38 ± 0,4	38,8 ± 0,7	38,7 ± 0,6
10'	70 ± 15	82 ± 15	82 ± 14	62 ± 13	10'	38,3 ± 0,7	38,2 ± 0,4	38,7 ± 0,7	37,8 ± 0,8
15'	68 ± 12	74 ± 6	72 ± 19	59 ± 12	15'	37,9 ± 0,6	37,9 ± 0,5	38,3 ± 0,8	37,8 ± 0,8
20'	70 ± 13	70 ± 4	67 ± 15	63 ± 15	20'	37,8 ± 0,7	37,6 ± 0,5	38,2 ± 0,8	37,5 ± 0,7
25'	65 ± 11	71 ± 7	70 ± 18	63 ± 15	25'	37,6 ± 0,7	37,5 ± 0,7	38 ± 0,8	37,3 ± 0,7
30'	66 ± 7	71 ± 8	69 ± 13	62 ± 12	30'	37,3 ± 0,6	37,2 ± 0,8	37,8 ± 0,8	37 ± 0,7
35'	67 ± 5	67 ± 5	67 ± 18	64 ± 15	35'	37,1 ± 0,7#	37,1 ± 0,8	37,5 ± 0,7	36,9 ± 0,6
40'	70 ± 4	67 ± 7	72 ± 15	65 ± 14	40'	36,9 ± 0,6#	36,9 ± 0,8	37,4 ± 0,8	36,7 ± 0,6#
45'	66 ± 6	67 ± 5	70 ± 15	68 ± 4	45'	36,7 ± 0,6#	36,6 ± 0,9#	37,2 ± 0,8	36,6 ± 0,6#
50'	66 ± 7	69 ± 8	66 ± 13	63 ± 10	50'	36,4 ± 0,6#	36,6 ± 0,9#	37 ± 0,9#	36,4 ± 0,6#
55'	65 ± 10	70 ± 9	67 ± 11	62 ± 11	55'	36,3 ± 0,6#	36,5 ± 0,8#	36,9 ± 0,8#	36,3 ± 0,6#
60'	65 ± 10	70 ± 9	67 ± 11	62 ± 11	60'	36,1 ± 0,6#	36,1 ± 0,9#	36,7 ± 0,9#	36,2 ± 0,7#

* = Diferença entre grupos $P < 0,05$; # = Diferença dentro do grupo em relação ao valor basal (5') $P < 0,05$;

FC = Frequência cardíaca; FR = Frequência respiratória; SpO₂ = Saturação de oxigênio; Temp = Temperatura; PAS = Pressão Arterial Sistólica;

PAM = Pressão Arterial Média; PAD = Pressão Arterial Diastólica; ETCO₂ = Dióxido de carbono expirado

Hemogasometria e Cortisol

Todos os grupos apresentaram acidose e hiperlactatemia, mas não houve aumento no pH entre os momentos trans e pós-anestésicos ($P < 0,05$). Adicionalmente, o PaCO₂ estava aumentado em todos os grupos, apresentando os menores valores no GC. Comparando-se os momentos trans e pós-anestésicos, PaCO₂ diminuiu, especialmente

no GR ($P<0,05$). PaO_2 e SO_2 não apresentaram diferença entre os grupos, entretanto uma queda nestes parâmetros foi observada após o fim das infusões e da suplementação de oxigênio ($P<0,05$). O déficit de base foi observado em todos os animais, sem diferença entre os grupos em qualquer momento. Todos os valores são apresentados na Tabela 7.3.

O cortisol diminuiu em todos os grupos, embora sem diferenças relevantes. Valores de cortisol pré e pós-anestésicos variaram de -37,41 a -6,2% (mediana = -28%) no GC; -57,21 a -6,68% (mediana = -46,53%) no GF; -34,66 a +40,56% (mediana = -11,02%) no GS e -7,75 a -6,2% (mediana = -6,97%) no GR.

Tabela 7.3. Valores de hemogasometria arterial no momento trans (50') e pós (65') anestesia com propofol e associação de opioides.

Parâmetro	Momento	GC	GF	GS	GR
pH	Trans	7,24 ± 0,06	7,08 ± 0,16	7,02 ± 0,14	7,16 ± 0,03
	Pós	7,29 ± 0,07	7,24 ± 0,11	7,23 ± 0,04#	7,31 ± 0,02#
PaCO_2 (mmHg)	Trans	49,40 ± 13,36	82,22 ± 25,99	98,15 ± 45,32*	63,40 ± 4,01
	Pós	41,25 ± 11,70	50,92 ± 13,78	48,77 ± 6,06	41,77 ± 4,64#
PaO_2 (mmHg)	Trans	411,80 ± 53,10	414,22 ± 77,57	406,32 ± 36,07	457,65 ± 29,03
	Pós	93,17 ± 13,28#	83,80 ± 10,10#	83,60 ± 9,08#	89,47 ± 3,86#
TCO_2 (mmHg)	Trans	22,50 ± 3,71	26,02 ± 0,93	26,90 ± 4,33	24,87 ± 3,01
	Pós	20,92 ± 4,00	23,27 ± 2,22	21,97 ± 1,90	22,52 ± 2,25
HCO_3 (mmol L ⁻¹)					

EB (mmol L ⁻¹)	Trans	20,92 ± 3,34	23,40 ± 0,83	23,85 ± 2,91	22,90 ± 2,87
	Pós	19,65 ± 3,67	21,62 ± 2,11	20,45 ± 1,67	21,17 ± 2,06
SaO ₂ (%)	Trans	-6,65 ± 2,80	-6,80 ± 2,89	-7,00 ± 0,93	-5,95 ± 3,21
	Pós	-7,02 ± 3,43	-6,07 ± 2,74	-7,20 ± 1,61	-5,35 ± 1,85
Cálcio iônico (mmol/L ⁻¹)	Trans	99,95 ± 0,06	99,90 ± 0,08	99,85 ± 0,06	99,95 ± 0,06
	Pós	96,17 ± 1,93#	93,95 ± 4,18#	93,70 ± 2,68#	96,45 ± 0,46#
Potássio (mmol/L ⁻¹)	Trans	0,82 ± 0,254	0,86 ± 0,34	1,00 ± 0,31	0,85 ± 0,20
	Pós	1,06 ± 0,16	0,74 ± 0,14	0,86 ± 0,23	1,03 ± 0,34
Sódio (mmol/L ⁻¹)	Trans	3,52 ± 0,40	4,50 ± 1,56	4,10 ± 0,83	3,48 ± 0,33
	Pós	3,55 ± 0,53	4,02 ± 0,29	4,47 ± 0,95	3,80 ± 0,55
Glicose (mg/dL ⁻¹)	Trans	144,50 ± 5,00	146,75 ± 2,22	147,25 ± 1,50	147,40 ± 1,67
	Pós	148,50 ± 3,11	144,25 ± 4,19	147,00 ± 3,16	145,00 ± 1,41
Lactato (mg/dL ⁻¹)	Trans	82,88 ± 18,20	99,70 ± 15,32	104,50 ± 44,31	97,75 ± 15,59
	Pós	82,88 ± 16,05	93,69 ± 19,79	100,45 ± 42,27	95,04 ± 14,96
	Trans	7,50 ± 0,93	6,26 ± 4,01	7,05 ± 6,53	5,92 ± 1,12
	Pós	5,79 ± 1,83	4,39 ± 1,62	6,55 ± 6,20	5,16 ± 0,82

GC = grupo controle; GF = grupo fentanil; GS = grupo sufentanil; GR = grupo remifentanil. PaCO₂ = pressão parcial de dióxido de carbono; PaO₂ = pressão parcial de oxigênio; TCO₂ = dióxido de carbono total; HCO₃ = bicarbonato; EB = excesso de base; SaO₂ = saturação de oxigênio. * = diferença entre grupos p<0,05; # = diferença entre momentos P<0,05.

Recuperação

A avaliação da recuperação anestésica está apresentada na Tabela 7.4. O GR apresentou o menor tempo até o primeiro movimento voluntário e até decúbito ventral voluntário, e maiores valores para ambulação normal e primeira tentativa de retirada do bracelete ($P<0,05$). No GS, o tempo para percepção do bracelete foi maior ($P<0,05$).

Tabela 7.4. Tempos de recuperação após a anestesia com propofol associada a opioides.

	GC	GF	GR	GS
Início de movimentos voluntários	4,2 ± 0,8	4,2 ± 1,3	1,6 ± 0,5*	4,2 ± 2,1
Tempo para reposicionamento postural	17,4 ± 1,8	15,6 ± 5,5	17,0 ± 6,5	23,0 ± 4,3
Tempo para recuperação postural	73,8 ± 25,3	40,8 ± 11,7*	44,0 ± 11,0*	49,5 ± 6,4*
Tempo para ambulação normal	123,2 ± 18,3	145,8 ± 30,0	155,4 ± 33,4*	111,7 ± 5,9
Percepção do bracelet	40,2 ± 20,7	74,2 ± 53,3	67,8 ± 39,1	95,6 ± 22,2*
Tentativa de retirada do bracelete	92,7 ± 22,6	108,8 ± 39,0	156,25 ± 24,2*	93,3 ± 25,5

GC = grupo controle; GF = grupo fentanil; GR = grupo remifentanil; GS = grupo sufentanil. * = diferença entre grupos $P < 0,05$.

No GC, a qualidade da recuperação anestésica foi considerada excelente em 3 dos 6 animais e boa nos 3 animais restantes. No GF: excelente em 5 dos 6 e boa em 1 dos 6 primatas. No GS, um animal foi a óbito 20 minutos após a interrupção da anestesia, apesar do retorno dos movimentos voluntários. Os demais apresentaram recuperação excelente. No GR, a recuperação foi considerada excelente em 3 dos 5 animais e boa nos outros 2. As categorias de avaliação nociceptiva pós-anestésica estão registradas na Figura 7.2.

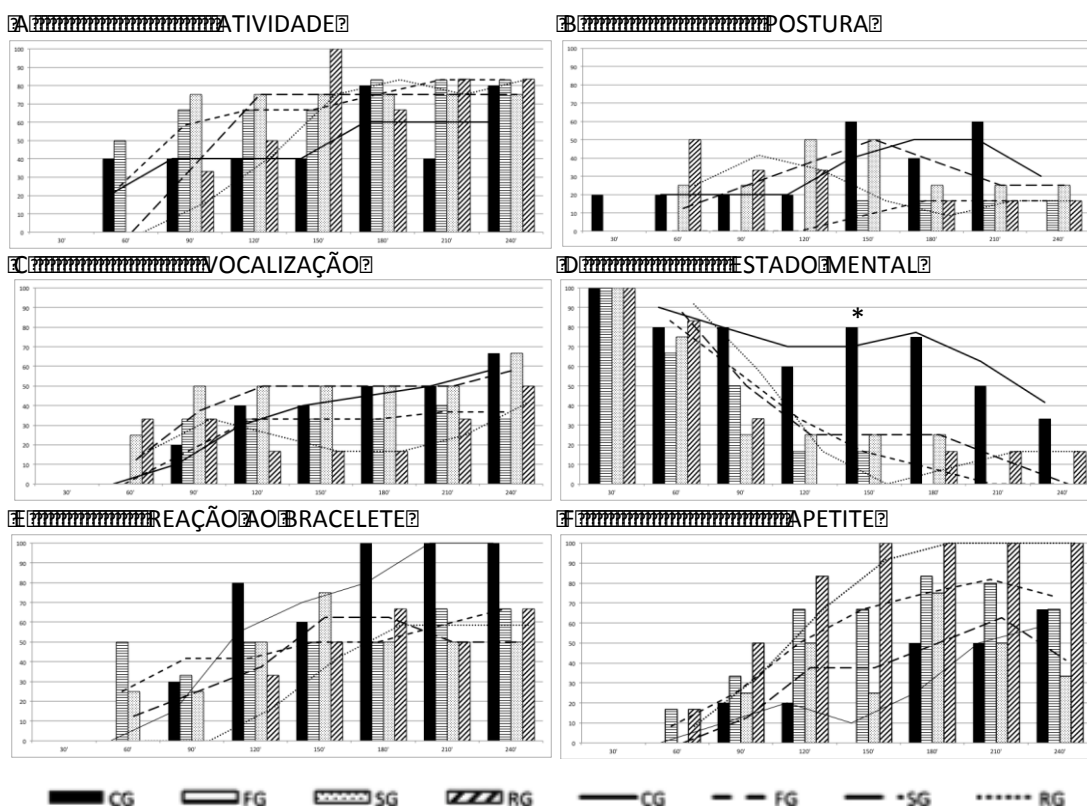


Figura 7.2. – Porcentagem e linha de tendência média entre dois períodos no pós-anestésico de animais: a) com atividade caracterizada como alerta, b) postura anormal ou estático e com a cabeça pendente, c) vocalização quando manipulado, d) estado mental de submissão, e) mexendo no bracelete e f) comendo. * diferença significativa na submissão entre CG e RG neste momento ($P < 0,05$).

7.6 DISCUSSÃO

Todos os grupos experimentais apresentaram condições semelhantes de sexo, peso e saúde. Os exames pré-anestésicos foram realizados apenas para confirmar o estado de saúde e embora tenham sido encontradas diferenças estatísticas entre os grupos quanto à ureia, não houve relevância clínica, pois todos os resultados encontravam-se dentro dos valores de referência para a espécie (Brito-Júnior et al.

1997; Larsson et al. 1997; Naves et al. 2006; Wirz et al. 2008), exceto pelo animal do grupo GR, que foi excluído do experimento, ficando o grupo então com cinco indivíduos.

No GF e GS a indução foi mais rápida, mostrando que estes opioides diminuem a quantidade de propofol necessária para induzir a anestesia. O GR provavelmente não apresentou esta diferença estatística, pois a taxa de infusão não foi alta o suficiente. Apesar de o remifentanil ter rápido início de ação, este deve ser utilizado em taxas de infusão mais altas na indução, uma vez que tem curta duração de ação, e titulado ao efeito clinicamente enquanto se administra uma droga hipnótica (Lang et al. 1996; Kovac & Summers 2009). A administração de um opioide durante a indução anestésica reduz o tempo necessário para perda de consciência, de acordo com as já conhecidas interações farmacodinâmicas entre propofol e opioides (Smith et al. 1994a; Vuyk et al. 1996; Vuyk et al. 1997; Servin 1998). Todas as drogas administradas por via intravenosa, para que atinjam e mantenham uma concentração plasmática estável, necessitam de *bolus* inicial, seguida da infusão contínua. Neste ponto, ocorre o efeito clínico máximo e a transferência da droga entre o plasma e o local de efeito ocorre de acordo com o gradiente da droga nestes locais. A infusão substitui a droga removida do plasma, por distribuição e eliminação, e então a taxa diminui exponencialmente (Gray et al. 1999; Campbell et al. 2001; Absalom et al. 2009). Entretanto, a taxa de infusão do sufentanil utilizada na indução foi claramente superior que a de remifentanil e fentanil.

Uma infusão de taxa variável de acordo com o estímulo atual ou antecipado é mais útil clinicamente do que uma taxa de infusão constante (Shafer et al. 1988). Não foi observada variação de parâmetros fisiológicos após estímulo tetânico, incluindo o

GC, pois a titulação da taxa de propofol conseguiu manter um plano anestésico adequado, abolindo a resposta de liberação de catecolaminas. Entretanto, a taxa de infusão de propofol aumentou no GC para $0,45 \pm 0,22$ mg/kg/min aos 20' minutos de anestesia, enquanto nos grupos opioides, a infusão diminuiu consideravelmente comparada ao GC ($P < 0,05$), atingindo $0,2 \pm 0,17$ mg/kg/min no GF; $0,1 \pm 0$ mg/kg/min no GS e $0,18 \pm 0,13$ mg/kg/min no GR. Na prática clínica o propofol é regularmente combinado com um dos opioides sintéticos atualmente disponíveis para promover anestesia intravenosa total. Farmacodinamicamente, a interação entre propofol e opioides é geralmente sinérgica. Os opioides diminuem drasticamente a concentração sérica necessária durante a infusão, o que se encontra de acordo com as já conhecidas interações farmacodinâmicas entre propofol e opioides (Smith et al. 1994a; Vuyk et al. 1996; Vuyk et al. 1997; Servin 1998). O sufentanil foi o opioide que mais reduziu o requerimento de propofol neste experimento e existem outros relatos que descrevem essa propriedade (Servin 1998). Entretanto, está claro que a taxa de infusão escolhida de sufentanil não foi equipotente ao fentanil e ao remifentanil, resultando inclusive em maior depressão respiratória. Aparentemente, como houve diferença apenas até os 25 minutos de anestesia, a taxa de infusão de sufentanil escolhida para a indução da anestesia, mas não para manutenção, promoveu essa potência mais pronunciada entre os opioides. O sufentanil parece ser cerca de 12 vezes mais potente que o fentanil e o remifentanil, nas mesmas doses (Glass et al. 1997), e em nosso experimento a taxa de indução dos GF e GR foi apenas 5 vezes superior ao grupo GS.

O retorno à consciência depende basicamente da meia-vida contexto-sensível do opioide em relação ao propofol: quanto maior a meia vida, mais longo é o tempo de recuperação promovido pelo opioide. Para infusões de duração entre 15 e 600 minutos, as meias-vidas contexto-sensíveis dos opioides diminuem, na ordem, do fentanil para o sufentanil e para o remifentanil. Embora isso seja um conceito importante, sabe-se que as concentrações não precisam necessariamente ser diminuídas tanto quanto 50% para que atinjam o retorno à consciência ou ventilação espontânea. Temos como exemplo a concentração de fentanil e sufentanil que necessita sofrer uma diminuição de apenas 15-25%, enquanto a concentração de remifentanil diminui cerca de 60% (Vuyk et al. 1997). O remifentanil tem perfil farmacocinético e metabolismo diferente dos outros opioides. Ele é metabolizado em sítios extra-hepáticos por esterases não específicas do sangue e de outros tecidos. Por isso, o tempo para redução de qualquer concentração plasmática não depende da duração da infusão e geralmente o remifentanil parece propiciar uma recuperação mais rápida e com melhor qualidade quando comparado com outros opioides (Mastronardi et al. 2000; Coskun et al. 2010). Neste experimento, os tempos para primeiro movimento voluntário e para decúbito ventral foram menores no GR que no GC. Entretanto, o tempo para ambulação normal foi significativamente maior no GR. Em outros resultado controverso,, não houve diferença na percepção do bracelete entre GR e GC, mostrando uma interrupção nos efeitos analgésicos, porém, a primeira tentativa de remoção do bracelete foi retardada em GR, ocorrendo coincidente com o tempo para ambulação normal. Os autores acreditam que esse tempo para ambulação normal e para tentativa de remoção do

bracelete está mais relacionado à capacidade cognitiva do animal do que aos efeitos sedativos ou analgésicos. Em seres humanos, tem sido relatado que a anestesia com remifentanil, apesar de apresentar recuperação mais rápida, não mostra maior satisfação dos pacientes, melhor recuperação tardia ou alta antecipada da sala de recuperação (Loop & Priebe 2000; O'Hare et al. 2001).

O sufentanil mostrou menor tempo para decúbito ventral e maior tempo para percepção do bracelete. Este parece ser o melhor parâmetro para avaliação da estimulação nociceptiva promovida pelo bracelete, uma vez que a tentativa de remoção pode possuir uma variável mental. O momento exato para remoção do bracelete, que poderia ser um valor objetivo, está mais relacionado à habilidade individual do que à dor, e portanto não foi apresentado como resultado. Porém, este método de avaliação pós-anestésica parece ser interessante por ser facilmente realizado e repetido, permitindo que o animal remova a fonte de dor quando esta for insuportável.

Não existe uma escala de dor validada para macacos-prego e a mensuração das variáveis selecionadas por um método não-paramétrico não foi competente para mostrar diferenças estatísticas entre os grupos por si só. Porém, esses parâmetros deveriam ser utilizados para validar uma escala de dor para esta espécie no futuro, uma vez que os resultados têm mostrado diferenças repetidas e consistentes entre os grupos.

Embora os opioides tenham sido associados à diminuição da frequência cardíaca e da pressão arterial, esses efeitos são raramente observados quando as drogas são

utilizadas em infusão contínua (Vuyk et al. 1996), como pode ser observado neste estudo, onde a frequência cardíaca e pressão arterial não variaram entre os grupos.

O uso de opioides é associado com efeitos adversos em sistema respiratório que são geralmente atribuídos à depressão do sistema nervoso central (Yamanaka & Sadikot 2013). O uso do sufentanil reduziu a frequência respiratória, chegando a promover respiração diafragmática ou até apneia durante um curto período de tempo. Por outro lado, a $ETCO_2$ aumentou consideravelmente em GS, demonstrando maior depressão respiratória com essa taxa escolhida para o sufentanil que os outros opioides. Foram encontrados valores normais em GC e GR durante todo o período e em GF, exceto por um momento.

Mesmo com a depressão respiratória, a SpO_2 foi normal em todos os grupos, exceto em alguns momentos no GS, uma vez que os animais estavam respirando oxigênio a 100%. São esperados valores elevados de PaO_2 em pacientes respirando 100% de oxigênio. Por isso, os valores diminuíram significativamente entre os momentos de trans e pós-operatório, quando os animais foram privados de O_2 a 100%. O mesmo aconteceu com os valores de SaO_2 , que durante a anestesia apresentou valores satisfatórios em todos os grupos, mesmo em períodos de baixa FR como no GS, e depois da interrupção da suplementação de oxigênio, apresentou valores menores.

Todos os grupos apresentaram valores baixos de pH quando comparados aos valores normais. Como os valores de $PaCO_2$ encontraram-se elevados em todos os animais, foi confirmado o envolvimento respiratório na acidose. Porém, o GS

apresentou valores extremamente altos de PaCO_2 , justificando a severa acidose. Curiosamente, após a interrupção da infusão de propofol e opioides e do fornecimento de oxigênio, a PaCO_2 diminuiu significativamente, sendo mais proeminente nos grupos opioides. Conseqüentemente, podemos afirmar que todos os opioides estudados promovem acidose respiratória mesmo quando administrados em infusão contínua, porém, isso é rapidamente revertido após interrupção da administração. Uma vez que todos os animais estavam em ventilação espontânea, essa é uma alteração esperada em anestésias de longo termo e a ventilação mecânica deve ser utilizada para evitar acidose respiratória (Hou et al. 1992).

A contenção física de primatas geralmente resulta em alterações do equilíbrio ácido-base, levando à acidose metabólica severa. Isso se deve, provavelmente, ao aumento da concentração sanguínea de ácido láctico, graças à intensa atividade muscular e conseqüente oxidação anaeróbica. Todo esse processo ocorre em apenas alguns minutos (Bush et al. 1977). Foram encontrados valores altos de lactato e acidose metabólica severa em todos os animais devido à captura estressante. A infusão de opioides não permitiu a compensação respiratória, mas imediatamente após a interrupção de sua infusão, o pH apresentou aumento significativo.

Marcadores séricos de acidose metabólica podem ser utilizados para avaliar a severidade do problema e fornecer informações de prognóstico. Os marcadores mais comuns incluem o lactato, excesso de base, bicarbonato e pH (Hobbs et al. 2010). A queda no excesso de base pode representar a presença de ânions não mensurados, principalmente lactato, que é um produto final do metabolismo anaeróbico. A

administração de fluidos e outros tratamentos alteram a avaliação preditiva do excesso de base, do bicarbonato e do pH, mas não do lactato. Por esta razão, a confiabilidade do lactato como um indicador válido de acidose e prognóstico no período de tratamento pós-ressuscitação tem alta relevância clínica e tem peso sobre outros parâmetros (Hobbs et al. 2010).

O cortisol, principal glicocorticoide em primatas, pode ser um importante indicador de processos fisiopatológicos e a resposta do cortisol é geralmente considerada um indicador de estresse útil (Bentson et al. 2003). Níveis basais altos de cortisol caracterizam espécies de primatas do Novo Mundo. Os macacos-prego, assim como outros primatas, têm mostrado níveis aumentados de cortisol em resposta à manipulação (Dettmer et al. 1996). O cortisol é capaz de aumentar em resposta à captura e contenção e a sua taxa de renovação é extremamente alta (Brown et al. 1970). Ele pode ser secretado em resposta direta ao estresse ambiental ou social e pode ainda ser considerado um potencializador para uma resposta física rápida, uma vez que mobiliza a glicose circulante para fornecer energia disponível para a atividade (Sapolsky 1992; Lynch et al. 2002). Uma vez que as concentrações de cortisol são conhecidamente diurnas (Lynch et al. 2002), é equivocado comparar níveis plasmáticos entre animais que foram anestesiados em diferentes períodos do dia. Neste estudo, utilizou-se apenas a variação entre o início e o final da anestesia. Sabe-se que o propofol pode inibir a secreção de cortisol das glândulas adrenais (Aitkenhead et al. 1989; O'Flaherty et al. 1992; Van Hemelrijck et al. 1995; Misiolek et al. 2000), esta pode ser a razão da diminuição do cortisol médio em todos os grupos.

A diminuição da temperatura corporal durante a anestesia é um processo comum e ocorre basicamente devido à redistribuição do calor central para as extremidades e tecidos periféricos pela vasodilatação induzida pela anestesia, depressão do centro termorregulatório hipotalâmicos e diminuição dos tremores (Olberg 2007; Diaz & Becker 2010). Os opioides não agravaram a hipotermia causada pelo propofol.

Resumindo, a associação entre propofol e opioides é eficiente na redução do requerimento de propofol tanto na indução como na manutenção da anestesia. Em comparação com a infusão pura de propofol, o fentanil (10 µg/Kg/h), o sufentanil (2 µg/Kg/h) e o remifentanil (10 µg/Kg/h) reduziram a taxa média de infusão de propofol em 36%, 49% e 33% em macacos-prego. Não foi observada depressão cardiovascular com a infusão de opioides, porém, foi observada acidose respiratória severa, principalmente na infusão de propofol associada ao sufentanil.

7.7 REFERÊNCIAS

- Absalom AR, Mani V, De Smet T et al. (2009) Pharmacokinetic models for propofol--defining and illuminating the devil in the detail. *Br J Anaesth* 103, 26-37.
- Aitkenhead AR, Pepperman ML, Willatts SM et al. (1989) Comparison of propofol and midazolam for sedation in critically ill patients. *Lancet* 2, 704-709.
- Bentson KL, Capitanio JP, Mendoza SP (2003) Cortisol responses to immobilization with Telazol or ketamine in baboons (*Papio cynocephalus/anubis*) and rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *J Med Primatol* 32, 148-160.
- Brito-Júnior LC, Muniz JCPC, Martins NY et al. (1997) Valores hematológicos do macaco prego, *Cebus apella* (L., 1758), reproduzido e mantido em cativeiro. *Revista Brasileira Medicina Veterinária* 19 188-192.
- Brown GM, Grotta LJ, Penney DP et al. (1970) Pituitary-adrenal function in the squirrel monkey. *Endocrinology* 86, 519-529.
- Bufalari A, Nilsson LE, Short CE et al. (1995) A comparative study of neurologically-equivalent propofol anaesthetic combinations in the dog. *Journal of Veterinary Anaesthesia* 22, 19-24.

- Bush M, Custer R, Smeller J et al. (1977) Physiologic measures of nonhuman primates during physical restraint and chemical immobilization. *J Am Vet Med Assoc* 171, 866-869.
- Campbell L, Engbers FH, Kenny GNC (2001) Total intravenous anaesthesia. *CPD Anaesthesia* 3, 109-119.
- Camu F, Lauwers M, Vanlersberghe C (2001) Anestesia Venosa Total. In: *Tratado de Anestesia Venosa*. (1 edn). White PF (ed). Artmed, Porto Alegre. pp. 370-386.
- Coskun D, Celebi H, Karaca G et al. (2010) Remifentanil versus fentanyl compared in a target-controlled infusion of propofol anesthesia: quality of anesthesia and recovery profile. *J Anesth* 24, 373-379.
- Dettmer EL, Phillips KA, Racer DR et al. (1996) Behavioral and Cortisol Responses to Repeated Capture and Venipuncture in *Cebus apella*. *American Journal of Primatology* 38, 357-362.
- Diaz M, Becker DE (2010) Thermoregulation: physiological and clinical considerations during sedation and general anesthesia. *Anesth Prog* 57, 25-32; quiz 33-24.
- Domingues SFS, Ferreira HS, Muniz JAPC et al. (2003) Mechanical isolation of capuchin monkey (*Cebus apella*) preantral ovarian follicles
- Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia 55.
- Ganem EM, Fukushima FB, Silva DS et al. (2002) [Efficacy of propofol and propofol plus dexamethasone in controlling postoperative nausea and vomiting of gynecologic laparoscopy.]. *Rev Bras Anesthesiol* 52, 394-401.
- Glass PS, Gan TJ, Howell S et al. (1997) Drug interactions: volatile anesthetics and opioids. *J Clin Anesth* 9, 18S-22S.
- Gray C, Swinhoe CF, Myint Y et al. (1999) Target controlled infusion of ketamine as analgesia for TIVA with propofol. *Can J Anaesth* 46, 957-961.
- Hobbs TR, O'Malley JP, Khouangsathiene S et al. (2010) Comparison of lactate, base excess, bicarbonate, and pH as predictors of mortality after severe trauma in rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *Comp Med* 60, 233-239.
- Hou WY, Huang FY, Sun WZ et al. (1992) The effect of total intravenous propofol on spontaneous respiration during anesthesia for minor surgery. *Ma Zui Xue Za Zhi* 30, 7-11.
- Ilkiw JE (1999) Balanced anesthetic techniques in dogs and cats. *Clin Tech Small Anim Pract* 14, 27-37.
- Kotani Y, Shimazawa M, Yoshimura S et al. (2008) The experimental and clinical pharmacology of propofol, an anesthetic agent with neuroprotective properties. *CNS Neurosci Ther* 14, 95-106.
- Kovac AL, Summers KL (2009) Comparison of remifentanil versus fentanyl general anesthesia for short outpatient urologic procedures. *Signa Vitae* 4, 23-29.
- Kramer KJ, Ganzberg S, Prior S et al. (2012) Comparison of propofol-remifentanil versus propofol-ketamine deep sedation for third molar surgery. *Anesth Prog* 59, 107-117.
- Lang E, Kapila A, Shlugman D et al. (1996) Reduction of isoflurane minimal alveolar concentration by remifentanil. *Anesthesiology* 85, 721-728.
- Larsson MHMA, Lucas SRR, Miranda RMS et al. (1997) Valores de referência das provas de funções hepática, renal e de alguns eletrólitos em *cebus apella*, anestesiados com cetamina. *Ciência Rural* 27.
- Loop T, Priebe HJ (2000) Recovery after anesthesia with remifentanil combined with propofol, desflurane, or sevoflurane for otorhinolaryngeal surgery. *Anesth Analg* 91, 123-129.

- Lynch JW, Ziegler TE, Strier KB (2002) Individual and seasonal variation in fecal testosterone and cortisol levels of wild male tufted capuchin monkeys, *Cebus apella nigrinus*. *Horm Behav* 41, 275-287.
- Mastronardi P, Cafiero T, De Cillis P (2000) [Remifentanil in anesthesia and intensive care]. *Minerva Anesthesiol* 66, 417-423.
- Misiolek H, Wojcieszek E, Dyaczynska-Herman A (2000) Comparison of influence of thiopentone, propofol and midazolam on blood serum concentration of noradrenaline and cortisol in patients undergoing non-toxic struma operation. *Med Sci Monit* 6, 319-324.
- Muir WWI (1994) Balanced anaesthesia: new emphasis on an old idea. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 21, 9-11.
- Naves EdA, Ferreira FA, Mundim AV et al. (2006) Valores hematológicos de macaco-prego (*Cebus apella* - Linnaeus, 1758) em cativeiro. *Bioscience Journal* 22, 125-131.
- Nocite JR, Serzedo PSM, Nunes AMM et al. (1995) Sufentanil em Infusão Venosa Contínua para Cirurgias Abdominais. *Revista Brasileira Anestesiologia* 45, 235-243.
- O'Hare RA, Mirakhur RK, Reid JE et al. (2001) Recovery from propofol anaesthesia supplemented with remifentanil. *Br J Anaesth* 86, 361-365.
- O'Flaherty D, Catania A, Krishnan S (1992) Total intravenous anesthesia with propofol profoundly inhibits cortisol response to stress *Anesth Analg* 74.
- Olberg R-A (2007) Monkeys and Gibbons. In: *Zoo Animal & Wildlife Immobilization and Anesthesia*. West G, Heard D & Caulkett N (eds). Blackwell Publishing, Ames, Iowa. pp. 375-386.
- Paula DP, Nunes N, Nishimori CTD et al. (2012) Efeitos da infusão contínua de propofol ou etomidato sobre variáveis intracranianas em cães. *Arq Bras Med Vet Zootec* 62, 302-308.
- Sapolsky RM (1992) Cortisol concentrations and the social significance of rank instability among wild baboons. *Psychoneuroendocrinology* 17, 701-709.
- Servin FS (1998) TCI compared with manually controlled infusion of propofol: a multicentre study. *Anaesthesia* 53 Suppl 1, 82-86.
- Shafer A, Doze VA, Shafer SL et al. (1988) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia. *Anesthesiology* 69, 348-356.
- Smith C, McEwan AI, Jhaveri R et al. (1994a) The interaction of fentanyl on the Cp50 of propofol for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology* 81, 820-828; discussion 826A.
- Smith I, White PF, Nathanson M et al. (1994b) Propofol. An update on its clinical use. *Anesthesiology* 81, 1005-1043.
- Van Hemelrijck J, Weekers F, Van Aken H et al. (1995) Propofol anesthesia does not inhibit stimulation of cortisol synthesis. *Anesth Analg* 80, 573-576.
- Vuyk J, Engbers FH, Burm AG et al. (1996) Pharmacodynamic interaction between propofol and alfentanil when given for induction of anesthesia. *Anesthesiology* 84, 288-299.
- Vuyk J, Mertens MJ, Olofsen E et al. (1997) Propofol anesthesia and rational opioid selection: determination of optimal EC50-EC95 propofol-opioid concentrations that assure adequate anesthesia and a rapid return of consciousness. *Anesthesiology* 87, 1549-1562.
- Wirz A, Truppa V, Riviello MC (2008) Hematological and plasma biochemical values for captive tufted capuchin monkeys (*Cebus apella*). *Am J Primatol* 70, 463-472.
- Yamanaka T, Sadikot RT (2013) Opioid effect on lungs. *Respirology* 18, 255-262.

7. INFUSÃO CONTÍNUA DE PROPOFOL EM ASSOCIAÇÃO À CETAMINA EM MACACO-PREGO (*Cebus apella*)

(*Continuous infusion of propofol in association with ketamine in Capuchin monkey (Cebus apella)*)

Rafaela Galante, Vanessa N. Gris, Elizabeth R. Carvalho, Dorli S. Amora Jr, Grazielle Cristina Garcia Soresini, Ricardo G.D'O.C. Vilani

8.1 RESUMO

Objetivo Investigar a redução na taxa de infusão de propofol quando associado à cetamina para manter plano anestésico cirúrgico, avaliando analgesia, parâmetros fisiológicos, além de tempo e qualidade da recuperação em macacos-prego.

Modelo de estudo Um estudo clínico prospectivo, randomizado, cego.

Animais 12 macacos-prego saudáveis (*Cebus apella*), 6 machos e 6 fêmeas, oriundos de apreensão, e com pesos entre 1,63–2,85 kg.

Métodos Os macacos-prego foram pré-medicados com 1,2 mg de midazolam e 10 mg de petidina. Animais foram divididos em 2 grupos: controle (GC) e cetamina (GK). Ambos os grupos foram induzidos com 2 mg kg⁻¹ minuto⁻¹ de propofol (IV), associado a 2 mg kg⁻¹ hora⁻¹ de cetamina (GK) até completa perda de reflexo palpebral. Infusão contínua de propofol foi iniciada a 0,4 mg kg⁻¹ minuto⁻¹ juntamente com a infusão de cetamina (0,6 mg kg⁻¹ hora⁻¹), e a cada 5 minutos o plano anestésico foi avaliado e corrigido com a adição ou redução da taxa de infusão de propofol de acordo com a resposta à dor causada por estímulo nociceptivo com

neuroestimulador. A taxa de infusão do opioide era constante durante a anestesia. Os macacos respiravam espontaneamente via máscara laríngea, com suplementação de oxigênio. Foram avaliados os parâmetros cardiopulmonares, hemogasometria e concentração de lactato e cortisol, além da qualidade e tempos para recuperação anestésica.

Resultados Tempo médio (média \pm DP) para indução da anestesia no GC foi de $190 \pm 33,9$ segundos e no GK $180,3 \pm 54,8$. Taxa de infusão média no GC foi $0,37 \pm 0,052$ mg $\text{kg}^{-1} \text{min}^{-1}$, e no GK $0,261 \pm 0,092$, variando durante o período de uma hora. A taxa de infusão de cetamina proposta reduziu o requerimento de propofol em 33%. Efeitos cardiopulmonares não tiveram diferenças marcantes entre grupos. Tempos de recuperação não apresentaram diferenças entre grupos, exceto pelos parâmetros nociceptivos.

Conclusões e relevância clínica Associação de cetamina, com a taxa proposta, à infusão de propofol reduz expressivamente o requerimento do hipnótico, produzindo excelente recuperação e analgesia pós-anestésica.

Palavras-chave TIVA, anestesia de primatas, cetamina, redução.

8.2 ABSTRACT

Objective To investigate the reduction in propofol infusion rate when associated with ketamine to maintain surgical anesthetic level, evaluating analgesia, physiological parameters, besides time and quality of recovery in capuchin monkeys.

Study design A prospective non-blinded randomized clinical study.

Animals 12 healthy capuchin monkeys (*Cebus apella*), 6 males and 6 females, derived from apprehension, and weight 1.63–2.85 kg.

Methods Capuchin monkeys were premedicated with midazolam 1.2 mg and pethidine 10 mg. Animals were divided in 2 groups: control (CG) and ketamine (KG). Both groups were induced with 2 mg kg⁽⁻¹⁾ minute⁽⁻¹⁾ of propofol (IV), added to ketamine 2 mg kg⁽⁻¹⁾ hour⁽⁻¹⁾, until complete loss of palpebral reflex. Continuous infusion of propofol was started at 0.4 mg kg⁽⁻¹⁾ minute⁽⁻¹⁾ together with the infusion of ketamine (0.6 mg kg⁽⁻¹⁾ hour⁽⁻¹⁾), and every 5 minutes the level of anesthesia was evaluated and corrected with addition or reduction of the propofol infusion rate according to pain response promoted by nociceptive stimulus with a neurostimulator. The opioid infusion rate was constant during the anesthesia. Monkeys were breathing spontaneously via laryngeal mask, with oxygen supplementation. Cardiopulmonary parameters blood gas values, lactate and cortisol, beyond time and quality of anesthetic recovery were evaluated, **Results** Average time (mean ± SD) for induction of anesthesia in CG was 190 ± 33.9 seconds and in KG 180.3 ± 54.8. Mean infusion rate in CG was 0.37 ± 0.052 mg kg⁻¹ min⁻¹, and KG 0.261 ± 0.092, varying during the one hour period. The proposed infusion rate of

ketamine reduced the propofol requirement in 33%. Cardiopulmonary effects did not have marked differences between groups. Recovery times did not present difference between groups, except for nociceptive parameters.

Conclusions and clinical relevance Association of ketamine, in the proposed rate, to propofol infusion reduce expressively the requirement of the hypnotic, producing excellent recovery and post-anesthetic analgesia.

Keywords TIVA, primate anesthesia, ketamine, reduction.

8.3 INTRODUÇÃO

A anestesia intravenosa total (TIVA) envolve a indução e manutenção do plano anestésico somente com o uso de drogas intravenosas (Camu et al. 2001a). Diversas drogas podem ser utilizadas na TIVA (Muir 1994; Ilkiw 1999). Propofol (2,6-diisopropilfenol) parece se uma das mais vantajosas, por promover rápida indução e recuperação (Bufalari et al. 1995), sem comprometer o plano anestésico (Smith et al. 1994b; Ganem et al. 2002). O rápido retorno ocorre até mesmo em casos de administrações prolongadas, devido a sua rápida metabolização pelo fígado, mas também por outros sítios metabólicos.

O propofol é classificado como um agente intravenoso sedativo-hipnótico derivado alquilfenol, com ação depressora do sistema nervoso central (SNC). Ele ativa diretamente os receptores do ácido γ -aminobutírico (GABA), inibe receptores N-metil-D-

aspartato (NMDA) e modula o fluxo de cálcio através dos canais lentos de cálcio. Ele também promove estabilidade hemodinâmica e reduz a resposta adrenérgica ao estímulo nociceptivo. Os efeitos adversos dose-dependentes mais comuns são a hipotensão e a depressão cardiorrespiratória (Kotani et al. 2008; Paula et al. 2012). O perfil de promover rápida e tranquila recuperação anestésica associado ao propofol oferece vantagens sobre anestésicos tradicionais em situações clínicas onde rápida recuperação é importante.

O benefício da interação de drogas é amplamente utilizado na prática anestésica. Para a maioria dos anestésicos inalatórios e intravenosos, a administração de combinações de doses reduz o requerimento da dose de cada agente individual. Adicionalmente, a magnitude dos efeitos adversos (redução da função hemodinâmica, por exemplo) geralmente é considerada menor quando as drogas são combinadas do que quando administradas isoladamente para obter um efeito terapêutico específico (Vuyk et al. 1996). Enquanto que os perfis farmacodinâmico e farmacocinético do propofol o tornam quase um sedativo ideal, sua falta de propriedades analgésicas frequentemente requer a administração IV concomitante de analgésicos (Camu et al. 2001b; Kramer et al. 2012).

Cetamina, um derivado da fenciclidina, é um antagonista dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), que produz o estado de anestesia dissociativa. Este mecanismo dissociativo atua de forma não específica no mesencéfalo e vias talâmicas e é responsável por produzir analgesia, amnésia, e o estado dissociativo, uma forma de inconsciência (Kramer et al. 2012). Cetamina, em doses anestésicas, é conhecida por

causar recuperação agitada e prolongada comparado com a recuperação do propofol. Propofol puro tem a limitação de causar hipotensão e depressão respiratória. A associação das duas drogas sugere uma interação sinérgica interessante. A combinação de propofol e baixas doses de cetamina é potencialmente uma alternativa anestésica viável capaz de promover analgesia efetiva, sedação de alta qualidade, boas condições operatórias, e um rápido e excelente perfil de recuperação. Além disso, a cetamina pode reduzir o requerimento de propofol, produzindo mínimas alterações hemodinâmicas e limitando a depressão respiratória causada pelo propofol. Adicionalmente, antagonistas de receptores NMDA como a cetamina podem minimizar a dor pós-operatória bloqueando o “wind-up” da dor (sensitização central) no corno dorsal da medula espinhal e núcleo caudal do Trigêmio (Gray et al. 1999; Andolfatto et al. 2012; Kramer et al. 2012).

Os *Cebus*, encontrados dentro da subfamília *Cebinae*, são importantes primatas não-humanos subtropicais para a pesquisa biomédica. Os *Cebus apella* (macaco-prego) são os melhores primatas neotropicais adaptados ao cativeiro, com uma possível reprodução anual desses animais (Domingues et al. 2003), além de serem modelos para a medicina humana e de primatas não-humanos. Estas espécies estão presentes em grande número de zoológicos e centros de pesquisa, além de serem *pets* em alguns países da América do sul.

O propósito dessa pesquisa é investigar a redução na taxa de propofol em associação à cetamina para manter um plano anestésico de grau cirúrgico, avaliando

alterações nos parâmetros fisiológicos, tempo e qualidade de recuperação e qualidade da anestesia e analgesia em macacos-prego.

8.4 MATERIAL E MÉTODOS

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética para Uso de Animais do Campus de Ciências Agrárias da Universidade Federal do Paraná e pelo Ministério do Meio Ambiente através do Sistema de Autorização e Informação em Biodiversidade (SISBIO). Os animais são oriundos de apreensão e são mantidos em cativeiro no Centro de Triagem de Animais Selvagens (CETAS – PUC), localizado no Município de Tijucas do Sul, Estado do Paraná, Brasil (latitude 25^o57'41''S e longitude 49^o14'36''W).

Doze macacos-prego (*Cebus apella*) foram utilizados, 6 machos e 6 fêmeas. Como os animais vieram de resgate, não foi possível determinar suas idades. Os animais eram abrigados em recintos coletivos, como parte de um grupo pré-formado pelo CETAS. Comida, mas não água, foi retirada seis horas antes do experimento. Amostra de sangue foi coletada para assegurar as condições de saúde. O hemograma foi feito por contador automático de células (CC-550, Celm, Brasil). Perfil bioquímico hepático e renal (creatinina, uréia, alanina transaminase - ALT, aspartato transaminase - AST, fosfatase alcalina - FA, gama-glutamil transferase - GGT, proteína total), glicose e lactato pré-anestesia eram determinados pelo analisador bioquímico automático (BS-200 Mindray, China).

Os espécimes eram capturados com puçá e contidos manualmente para a aplicação da medicação pré-anestésica, 10 mg de petidina (Dolosal® (50 mg/ml), Cristália, São Paulo, SP) e 1,2 mg de midazolam (Dormire® (5 mg/ml), Cristália, São Paulo, SP). Então, eles eram transportados para o laboratório experimental para instrumentação. Após eles serem pesados, as duas veias safenas foram canuladas, para administração de propofol e opioide. Os 12 macacos foram divididos em 2 grupos com 6 animais: GC (grupo controle) e GK (grupo cetamina). A indução da anestesia foi feita com $2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$ de propofol (Propovan® (10 mg/ml), Cristália, São Paulo, SP) associado com solução salina (CG) ou $2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$ de cetamina (Ketamin S(+)[®] (50 mg/ml), Cristália, Itapira, SP) (KG) até completa perda de reflexos palpebrais, através de uma bomba de infusão de seringa (PSK-01, Nikkiso Co., Japão). Uma máscara laríngea foi inserida, com um fluxo de oxigênio de 1 L min^{-1} em ventilação espontânea. A solução salina e as diluição de cetamina eram preparadas de modo a se obter a mesma taxa de infusão para todos os grupos. Para ser padronizado, todas as seringas de indução possuíam 10 mL, conseqüentemente, todas as seringas continham 8 mL de propofol adicionados de 2 mL de solução salina (GC) e 0,2 ml de cetamina mais 1,8 ml de solução salina (KG). Somente após a indução anestésica, $0,4 \text{ mg kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$ de propofol era infundido constantemente. A solução salina era administrada em uma taxa de $10 \text{ ml kg}^{-1} \text{ hora}^{-1}$ (GC) ou associado a $6 \text{ mg kg}^{-1} \text{ hora}^{-1}$ de cetamina (KG). Também, para haver um padrão, todos os frascos de fluidos continham 100 mL, e era retirado o mesmo volume de fluido que era adicionado da droga.

Por ser um experimento cego randomizado, somente uma pessoa podia determinar a qual grupo cada animal iria pertencer, além de ser responsável por preparar as seringas e frascos de fluidos. Não foi requerido o mesmo sexo, peso ou qualquer outra condição para os grupos. A pessoa encarregada de capturar os animais não sabia a qual grupo o macaco-prego iria pertencer, tampouco os avaliadores.

A seguinte escala foi utilizada para determinar o plano anestésico, com o propósito de permitir ajustes na taxa de infusão de propofol, a fim de proporcionar profundidades de inconsciência semelhantes. Escores de 1 a 4 eram dados baseados nos seguintes parâmetros: 1) pobre relaxamento muscular, intenso reflexo palpebral ou movimentos voluntários de cauda, membros ou cabeça; 2) estável, completo relaxamento, língua pode ser exteriorizada, sem movimentos de cauda, membros ou cabeça, reflexo palpebral leve; 3) estável, completo relaxamento, língua pode ser exteriorizada, completa perda de reflexo palpebral, tônus mandibular reduzido, sem movimentos de cauda, membros ou cabeça; 4) plano anestésico muito profundo, sem reflexos, depressão cardiorrespiratória. Essa avaliação era feita a cada cinco minutos, logo após ser aplicado um estímulo elétrico tetânico no braço esquerdo dos animais. Se o escore fosse 2, a taxa de infusão era aumentada em $0,1 \text{ mg kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$, e quando estabelecido o escore 3, a taxa de infusão de propofol era reduzida em $0,1 \text{ mg kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$. Um escore 1 aumentava $0,2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$ a taxa de propofol infundida, e um escore 4 reduzia em $0,2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$. Apenas se o avaliador estivesse em dúvida entre os escores 2 ou 3, a taxa de infusão era mantida. Exclusivamente a taxa de propofol poderia ser alterada, uma vez que a taxa de infusão do opioide era fixa. A

anestesia teve duração de 60 minutos, e o suporte de oxigênio foi interrompido imediatamente após o término das infusões.

A estimulação tetânica foi feita colocando duas agulhas 22G no subcutâneo, no braço direito do animal, 5 cm distantes uma da outra, nas quais eram acoplados grampos do neuroestimulador periférico (Innervator 252®, Fisher & Paykel Health Care Electronics Ltd, Auckland, Nova Zelândia). Após 10 minutos da indução, era aplicado um estímulo tetânico de 50 mA, a 50 Hz por 10 segundos, a cada 5 minutos. Os animais tiveram esses parâmetros avaliados: frequências cardíaca e respiratória (FC e FR), pressão arterial sistólica invasiva (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD), temperatura retal, saturação de oxigênio (SpO₂) e fração expirada de dióxido de carbono (ETCO₂) utilizando-se um monitor multiparamétrico veterinário portátil (MEC-1200Vet, Mindray Medical International, China), antes de cada estimulação elétrica. Imediatamente após a estimulação e 1 minuto após isso, foram registradas as pressões arteriais, FC e FR.

A concentração plasmática de cortisol foi mensurada por meio de um kit comercial de ELISA (DBC, Diagnostics Biochem, Canadá) no início (0 minutos) e ao final (60 minutos) da anestesia. O cortisol foi avaliado como a percentagem de aumento ou decréscimo da concentração. Amostras de sangue arterial eram coletadas da artéria femoral para avaliação de hemogasometria, utilizando-se um analisador portátil (EPOC Blood Analysis™, EPOCAL Inc., Canadá), 50 minutos após a indução da anestesia (momento trans) e 5 minutos após o final da anestesia e já sem suporte de oxigênio (momento pós) . Os parâmetros avaliados foram: cálcio ionizado, bicarbonato (HCO₃), potássio, sódio, pressão parcial de dióxido de carbono arterial (PaCO₂), pH, pressão

parcial de oxigênio arterial (PaO_2), saturação de oxigênio (SaO_2), excesso de base (EB), glicose e lactato.

Após 60 minutos de anestesia, a infusão foi cortada, a máscara laríngea retirada e o animal posto numa mesa em decúbito dorsal. Com a finalidade de promover um estímulo doloroso contínuo, um bracelete de 5 centímetros de largura feito de Velcro[®], com 4 fechos de metal dispostos em duas filas, com 1cm entre eles, foi fechado em contato com a pele do animal, com os pinos virados para a tíbia, logo após o fim da infusão do opioide. Com o objetivo de aplicar a mesma pressão à canela do animal, o bracelete era ajustado de acordo com o diâmetro do tornozelo, o qual era medido anteriormente com um paquímetro digital (Vonder Digital Eletronic, Curitiba, PR, Brasil). Três vezes o seu valor seria o perímetro do bracelete em torno da perna. Os seguintes parâmetros de recuperação anestésica foram avaliados: tempo para primeiro movimento voluntário, tempo para decúbito lateral, tempo para decúbito ventral e tempo para ambulação normal. Também foi considerado o tempo para percepção do bracelete, quando o animal tocava ou olhava-o fixamente, e o momento para primeira tentativa de retirada do bracelete. Para avaliar a nocicepção, os parâmetros eram mensurados a cada 30 minutos, e eles eram divididos em categorias: atividade, postura, vocalização, estado mental, interação com o bracelete e apetite. Foi considerada atividade normal quando o animal estava alerta. Sonolência ou semi-consciência, depressão e relutância eram motivos para considerar atividade anormal. A postura era considerada normal quando o animal ficava sentado estaticamente com a cabeça levantada, ou se movimentando, e anormal quando o macaco permanecia em

decúbito ventral ou lateral, sentado com a cabeça baixa e óbvia postural anormal, curvado, por exemplo. Se os animais não vocalizavam ou vocalizavam somente quando manipulados, isso foi considerado adequado. Intermitente ou constante vocalização era inadequada. Estado mental anormal foi considerado quando o animal estava submisso e normal quando amigável, desconfiado ou agressivo. A interação com o bracelete era positiva quando os animais reagiam ligeiramente ou intensamente a ele, e negativa se não reagissem, ou se simplesmente percebessem e não reagissem. O apetite foi positivo quando os macacos aceitavam a comida e eram capazes de ingeri-la, e negativa se a recusassem ou a aceitassem, porém sem estarem capazes de comê-la. Se o animal retirasse o bracelete, todas as avaliações eram interrompidas.

Um escore para a qualidade da recuperação anestésica era dado baseado no seguinte: excelente – mudança de decúbito com mínimos movimentos atáxicos, animal se levanta em uma ou duas tentativas e é capaz de ambular com somente ligeira ataxia; bom – mudança de decúbito com moderados movimentos atáxicos, requerendo mais de duas tentativas para se levantar, ambulação com moderada ataxia e incoordenação; regular – faz várias tentativas para mudança de decúbito com severa ataxia, tenta se levantar mas frequentemente cai, e finalmente ambula com notável ataxia e incoordenação; ruim - animal permanece no mesmo decúbito por mais de 30 minutos após o final da anestesia, é irresponsivo a estímulos e não faz nenhum esforço para mudar de decúbito, ou tem retorno anestésico agitado, com severa ataxia e risco de injúria.

Análises estatísticas dos valores paramétricos foram realizadas comparando os grupos de opioides e grupo controle por meio do teste-t. Os parâmetros fisiológicos analisados continuamente durante a anestesia foram testados usando a análise de variância (ANOVA). Quando diferenças estatísticas eram observadas, os valores médios eram comparados pelo teste post-hoc de Tukey-Kramer. O programa *StatView 5.0.1* (SAS Institute Inc., NC, USA) foi utilizado. A qualidade da recuperação e parâmetros nociceptivos pós-anestésicos foram avaliados pelo teste exato de Fisher.

8.5 RESULTADOS

Exames pré-anestésicos

Todos os grupos eram compostos por animais escolhidos aleatoriamente, três machos e três fêmeas. O peso médio em GC foi $2,31 \pm 0,34$ kg e em GK foi de $2,43 \pm 0,48$ kg. Os valores de bioquímica sérica e hematologia foram similares entre os grupos, exceto pela fosfatase alcalina, que se apresentou mais elevada em GK, mas ainda assim dentro dos valores de referência (Brito-Júnior et al. 1997; Larsson et al. 1997; Naves et al. 2006; Wirz et al. 2008). Os resultados são mostrados na Tabela 8.1.

Tabela 8.1 . Exames pré-anestésicos (média± DP) de macacos-prego (*Cebus apella*)

	GC	GK
Ht (%)	31 ± 3,7	32,4 ± 2,3
Hgb (g/dL ⁻¹)	10,7 ± 0,5	10,9 ± 0,7
Creatinina (mg/dL ⁻¹)	0,64 ± 0,18	0,57 ± 0,3
Uréia (mg/dL ⁻¹)	34,8 ± 4,7	36,7 ± 13,0
PPT (g/dL ⁻¹)	5,8 ± 0,8	6,2 ± 0,4
Globulinas	2,3 ± 0,8	2,7 ± 0,5
Albumina	3,5 ± 0,2	3,5 ± 0,4
ALT (U/L ⁻¹)	16,3 ± 7,0	18,6 ± 19,6
AST (U/L ⁻¹)	36,0 ± 11,6	30,9 ± 22,3
GGT (U/L ⁻¹)	19,4 ± 4,2	18,6 ± 6,8
FA	149,2 ± 57,2	258,9 ± 60,7*
Lactato (mg/dL ⁻¹)	3,6 ± 1,4	3,3 ± 0,8

GC = grupo controle; GK = grupo cetamina. Ht = hematócrito; Hgb = hemoglobina; PPT = proteínas plasmáticas totais; ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato transaminase; GGT = gama glutamil transferase; FA = fosfatase alcalina

Taxas de infusão de propofol

O tempo médio para indução da anestesia em GC foi de 190 ± 33,9 segundos e em GK 180,3 ± 54,8 segundos, resultando em doses de indução de 6,33 ± 1,13 mg/kg em GC e 6,06 ± 1,74 mg/kg em GK. A taxa média de infusão durante a manutenção da anestesia foi de 0,37 ± 0,052 mg/kg/min em GC e de 0,261 ± 0,092 mg/kg/min em GK, apresentando diferença estatística em relação ao GC ($P < 0,05$), variando durante o período de 1 hora, de acordo com a Figura 8.1.

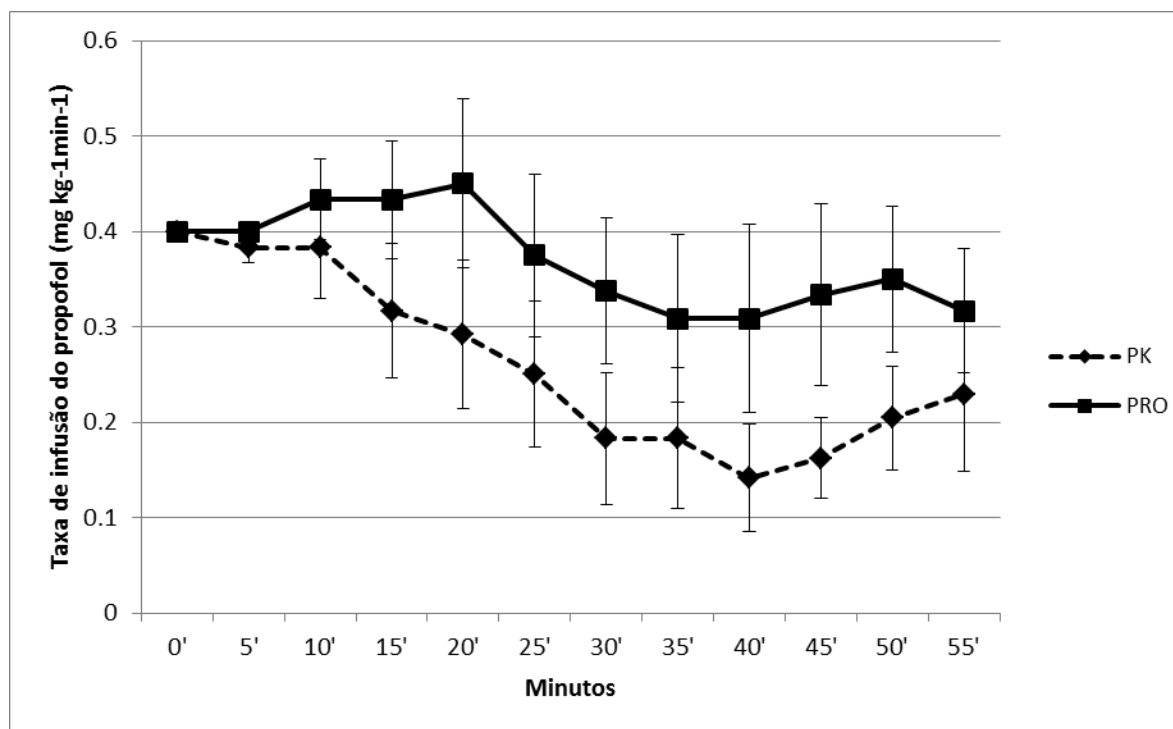


Figura 8.1. Taxa de infusão de propofol (média \pm erro padrão) puro, ou associado à cetamina, durante 1 hora de anestesia em macacos-prego (*Cebus apella*).

Parâmetros fisiológicos

Os parâmetros fisiológicos continuamente avaliados são mostrados na Tabela 8.2 e 8.3. Não foram observadas diferenças em FC, FR e pressão arterial entre os grupos durante o período de uma hora. Não foram encontradas diferenças significativas nos valores de ETCO_2 , que ficou dentro dos valores de referência. Os valores de SpO_2 foram baixos, mas dentro dos valores de referência, em GK nos primeiros 10 minutos ($P < 0,05$). A temperatura caiu em ambos os grupos em relação ao início da anestesia, apresentado maiores quedas em GC a partir da avaliação de 35' até o final do procedimento e em GK a partir do momento 40' ($P < 0,05$), mas não houve diferença significativa entre os

grupos. Não foram observadas diferenças significativas em FC, FR e pressão arterial logo após o estímulo tetânico em ambos os grupos.

Tabela 8.2. Variação (média \pm desvio padrão) em parâmetros fisiológicos no GC (n=6) e GK (n=6), durante uma hora de anestesia, em macacos-prego (*Cebus apella*).

T	FC (bpm)		FR (mpm)		PAS (mmHg)		PAM (mmHg)		PAD (mmHg)	
	GC	GK	GC	GK	GC	GK	GC	GK	GC	GK
5'	184 \pm 44	210 \pm 22	36 \pm 7	39 \pm 18	140 \pm 19	117 \pm 21	96 \pm 12	84 \pm 13	73 \pm 10	63 \pm 12
10'	236 \pm 17#	218 \pm 44	36 \pm 5	33 \pm 20	143 \pm 15	116 \pm 24	92 \pm 13	78 \pm 15	69 \pm 15	58 \pm 13
15'	222 \pm 13	228 \pm 27	36 \pm 14	40 \pm 10	139 \pm 23	121 \pm 26	92 \pm 13	79 \pm 16	68 \pm 12	57 \pm 15
20'	220 \pm 17	202 \pm 50	35 \pm 12	34 \pm 17	143 \pm 19	120 \pm 22	95 \pm 15	79 \pm 13	70 \pm 13	57 \pm 12
25'	216 \pm 25	215 \pm 19	32 \pm 9	34 \pm 15	134 \pm 13	120 \pm 19	89 \pm 10	79 \pm 12	65 \pm 10	58 \pm 11
30'	214 \pm 22	203 \pm 20	34 \pm 7	35 \pm 15	135 \pm 9	120 \pm 16	90 \pm 6	80 \pm 12	66 \pm 7	59 \pm 12
35'	210 \pm 21	193 \pm 23	34 \pm 4	34 \pm 15	134 \pm 6	121 \pm 13	91 \pm 3	82 \pm 11	67 \pm 5	61 \pm 11
40'	199 \pm 27	201 \pm 10	32 \pm 7	34 \pm 16	136 \pm 7	121 \pm 12	94 \pm 2	83 \pm 11	70 \pm 3	61 \pm 12
45'	196 \pm 32	207 \pm 21	32 \pm 5	37 \pm 23	132 \pm 8	125 \pm 14	90 \pm 4	85 \pm 13	66 \pm 5	64 \pm 13
50'	197 \pm 30	204 \pm 29	27 \pm 8	32 \pm 17	127 \pm 5	124 \pm 10	89 \pm 5	87 \pm 12	66 \pm 6	65 \pm 12
55'	197 \pm 19	200 \pm 16	30 \pm 5	33 \pm 17	131 \pm 6	128 \pm 13	89 \pm 8	89 \pm 13	65 \pm 10	66 \pm 13
60'	201 \pm 20	215 \pm 28	30 \pm 9	34 \pm 15	132 \pm 2	130 \pm 15	90 \pm 7	93 \pm 14	67 \pm 9	70 \pm 14

FC = frequência cardíaca; FR = frequência respiratória; PAS = pressão arterial sistólica; PAM = pressão arterial média; PAD = pressão arterial diastólica. GC = grupo controle; GK = grupo cetamina. # = diferença dentro do grupo P<0,05

Tabela 8.3. Variação (média \pm desvio padrão) de saturação de oxigênio (SpO₂), dióxido de carbono expirado (ETCO₂), e temperatura em GC (n=6) e GK (n=6), durante uma hora de anestesia, em macacos-prego (*Cebus apella*)

T	SpO ₂		ETCO ₂		Temperatura	
	GC	GK	GC	GK	GC	GK
5'	99,0 \pm 0,0	97,0 \pm 1,4*	26,7 \pm 4,5	26,8 \pm 7,5	38,4 \pm 0,6	38,7 \pm 1,1
10'	99,2 \pm 0,8	96,2 \pm 0,5*	30,8 \pm 6,2	27,5 \pm 5,0	38,3 \pm 0,6	37,9 \pm 1,3
15'	97,8 \pm 0,8	95,5 \pm 2,6	28,1 \pm 3,8	34,4 \pm 13,0	37,9 \pm 0,6	37,7 \pm 1,3
20'	96,1 \pm 2,1#	97,2 \pm 2,2	27,1 \pm 2,9	35,4 \pm 19,7	37,7 \pm 0,6	37,4 \pm 1,2
25'	97,5 \pm 1,3	97,8 \pm 1,9	27,3 \pm 2,7	36,1 \pm 19,0	37,5 \pm 0,6	37,1 \pm 1,2
30'	97,5 \pm 2,0	97,6 \pm 1,8	27,0 \pm 3,5	35,3 \pm 18,9	37,2 \pm 0,6	36,8 \pm 1,3
35'	97,8 \pm 2,0	97,8 \pm 1,9	24,8 \pm 3,1	34,8 \pm 18,5	37,0 \pm 0,6#	36,6 \pm 1,2
40'	97,5 \pm 1,7	95,8 \pm 3,9	23,8 \pm 3,0	33,5 \pm 20,5	36,9 \pm 0,6#	36,3 \pm 1,2#
45'	98,5 \pm 0,8	98,4 \pm 1,6	23,3 \pm 3,2	31,3 \pm 20,2	36,7 \pm 0,6#	36,2 \pm 1,2#

50'	97,8 ± 0,9	98,0 ± 2,6	22,0 ± 3,3	32,1 ± 20,4	36,4 ± 0,5#	36,0 ± 1,2#
55'	98,8 ± 0,7	98,0 ± 2,1	23,6 ± 2,5	36,0 ± 21,0	36,2 ± 0,6#	35,8 ± 1,2#
60'	98,5 ± 0,8	98,2 ± 1,4	24,3 ± 3,2	33,8 ± 21,2	36,1 ± 0,5#	35,6 ± 1,3#

* = diferença entre grupos $P < 0,05$; # = diferença dentro do grupo $P < 0,05$

Hemogasometria e cortisol

Todos os grupos apresentaram acidose e não houve diferença entre os grupos, porém, em GK o pH aumentou significativamente do momento trans até o momento pós ($P < 0,05$), com redução pronunciada da PaCO_2 . Além disso, a PaCO_2 encontrou-se levemente elevada em GC durante a anestesia e voltou aos valores normais após a interrupção da infusão ($P < 0,05$). Em GK a PaCO_2 também diminuiu, mas dentro dos valores de referência nos dois momentos. Porém não houve diferença entre os grupos. Também não houve diferença estatística de PaO_2 e SO_2 entre os grupos, entretanto, foi observada diminuição dos valores após a interrupção das infusões e da suplementação de oxigênio ($P < 0,05$). Os valores de HCO_3^- e excesso de base estavam baixos em ambos os grupos e não houve diferença estatística entre os grupos e nem entre os momentos. Os valores são mostrados na Tabela 8d.

O lactato encontrou-se aumentado em ambos os grupos. No momento trans não houve diferença estatística, mas no momento pós, o lactato encontrou-se significativamente menor em GK ($P < 0,05$). O cortisol diminuiu $27,7 \pm 7,59\%$ (mediana = 28% de redução, variando de -37,41% a -16,17%) em GC e aumentou $8,35 \pm 35,82\%$ (mediana = 1,24% de redução, variando de -29,49% a + 70,96%) em GK, mas não foi observada diferença estatística.

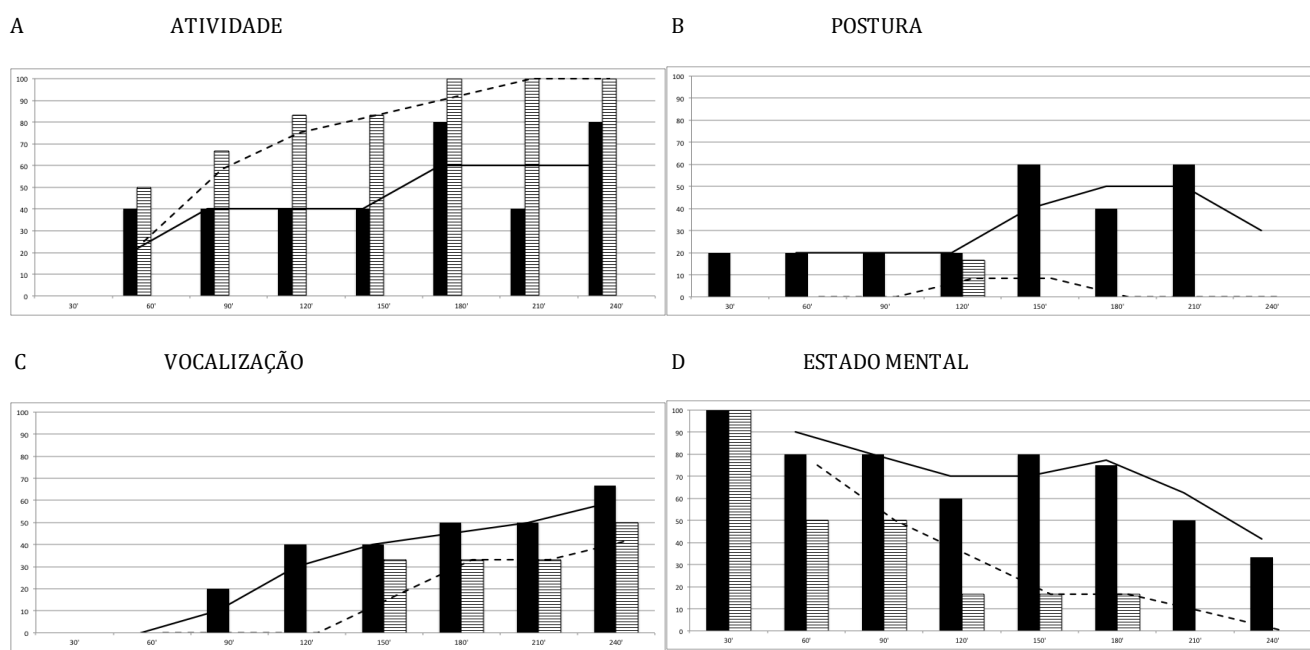
Tabela 8.4. Valores de hemogasometria arterial no momento trans (50') e pós (65') anestesia com propofol e associação com cetamina.

Parâmetro	Momento	GC	GK
pH	Trans	7,24 ± 0,06	7,26 ± 0,02
	Pós	7,29 ± 0,07	7,30 ± 0,01#
PaCO ₂ (mmHg)	Trans	49,40 ± 13,35	45,27 ± 3,1
	Pós	41,25 ± 11,70	34,52 ± 3,87#
PaO ₂ (mmHg)	Trans	411,80 ± 0,67	475,90 ± 42,54
	Pós	93,17 ± 13,28#	88,17 ± 3,67#
TCO ₂ (mmHg)	Trans	22,50 ± 3,71	22,20 ± 0,98
	Pós	20,92 ± 4,00	20,05 ± 2,50
HCO ₃ (mmol/L ⁻¹)	Trans	20,92 ± 3,34	20,77 ± 0,85
	Pós	19,65 ± 3,67	18,95 ± 2,32
EB (mmol/L ⁻¹)	Trans	- 6,65 ± 2,80	- 6,42 ± 0,66
	Pós	-7,02 ± 3,43	- 7,12 ± 2,21
SaO ₂ (%)	Trans	99,95 ± 0,06	99,98 ± 0,04
	Pós	96,17 ± 1,93#	97,16 ± 0,99#
Cálcio Iônico (mmol/L ⁻¹)	Trans	0,82 ± 0,25	1,03 ± 0,10
	Pós	1,06 ± 0,16	0,99 ± 0,21
Potássio (mmol/L ⁻¹)	Trans	3,52 ± 0,40	3,42 ± 0,30
	Pós	3,55 ± 0,53	3,32 ± 0,37
Sódio (mmol/L ⁻¹)	Trans	144,5 ± 5,0	147,4 ± 1,3
	Pós	148,5 ± 3,1	147,2 ± 1,1
Glicose (mg/dL ⁻¹)	Trans	82,89 ± 18,20	64,50 ± 16,19
	Pós	83,34 ± 16,34	68,83 ± 15,10
Lactato (mg/dL ⁻¹)	Trans'	7,50 ± 0,93	5,61 ± 3,20
	Pós	6,16 ± 2,10	3,58 ± 1,01*

GC = grupo controle; GK = grupo cetamina. PaCO₂ = pressão parcial de dióxido de carbono; PaO₂ = pressão parcial de oxigênio; TCO₂ = dióxido de carbono total; HCO₃ = bicarbonato; EB = excesso de base; SaO₂ = saturação de oxigênio. * = diferença entre grupos p<0,05; # = diferença entre momentos P<0,05.

Recuperação

A avaliação da recuperação anestésica é mostrada na Tabela 4. Não houve diferença estatística nos tempos de primeiro movimento voluntário, mudança de decúbito e ambulação normal. Entretanto, foram encontradas variações relativas à percepção do bracelete e tentativa de removê-lo, sendo observado em GK o tempo mais rápido ($P<0,05$). Em GC a qualidade de recuperação anestésica foi considerada excelente em 3 dos 6 animais, boa nos outros 3; em GK foi excelente em 6 dos 6 animais. A avaliação nociceptiva pós-anestésica é mostrada na Figura 8.5.



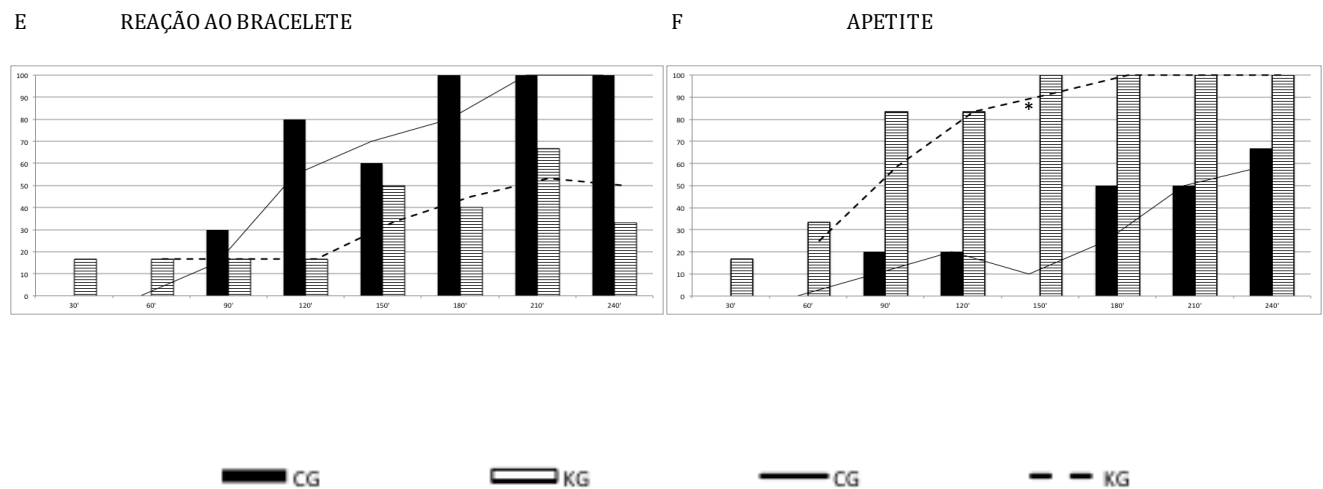


Figura 8.2. – Porcentagem e linha de tendência média entre dois períodos no pós-anestésico de animais: a) com atividade caracterizada como alerta, b) postura anormal ou estático e com a cabeça pendente, c) vocalização quando manipulado, d) estado mental de submissão, e) mexendo no bracelete e f) comendo. * diferença significativa na submissão entre CG e KG neste momento ($P < 0,05$).

Tabela 8.5. Recuperação após anestesia de uma hora com propofol (GC) ou propofol+cetamina (GK) em macacos-prego (*Cebus apella*)

	GC (minutos)	GK (minutos)
Movimento Voluntário	4,1 ± 3,7	11,1 ± 23,9
Decúbito Lateral	24,5 ± 18,5	30,1 ± 27,2
Decúbito Esternal	73,8 ± 46,1	59,2 ± 34,6
Ambulação Normal	123,2 ± 40,8	107,5 ± 40,1
Percepção do Bracelete	40,1 ± 41,2	154,3 ± 126,6*
Tentativa de Remoção	92,6 ± 37,2	212,5 ± 148,3*

* = diferença entre grupos $P < 0,05$.

8.6 DISCUSSÃO

Ambos os grupos experimentais apresentaram condições similares de peso, sexo e saúde. Exames pré-anestésicos foram realizados apenas para assegurar o estado de saúde e embora a enzima FA difira entre grupos, isto não apresenta relevância clínica, pois todos os resultados estão dentro dos valores de referência para a espécie (Wirz et al. 2008).

O tempo para indução foi um pouco mais longo do que o esperado nos dois grupos, sugerindo que a taxa de infusão para a indução poderia ser mais alta. A cetamina não diminuiu o tempo para indução, diferente do que foi estimado, já que é relatado que a cetamina quando associada ao propofol resulta em início de sedação mais rápida (Arora 2008). Provavelmente a dose proposta de cetamina não foi capaz de acelerar a indução anestésica e doses mais altas seriam efetivas para este propósito. Todas as drogas administradas intravenosas, para alcançar e manter concentração plasmática estável é necessário administrar um *bolus* inicial, seguido da infusão contínua. Neste ponto, efeitos clínicos máximos vão ocorrer, e então a transferência da droga entre o plasma e o sítio de ação irá ocorrer de acordo com o seu gradiente no plasma e no sítio efetor. Esta infusão substitui a droga removida pelo plasma pela distribuição e eliminação e assim a taxa de infusão declina exponencialmente (Gray et al. 1999; Campbell et al. 2001; Absalom et al. 2009), o que justifica a necessidade de um *bolus* inicial de cetamina.

O método proposto para avaliar o plano anestésico foi efetivo para titulação do propofol e para manter uma intensidade constante de inconsciência e estabelecer uma taxa de infusão para essa espécie. Uma infusão de taxa variável, na qual a taxa varia

de acordo com o estímulo atual ou antecipado, é mais útil clinicamente do que uma taxa de infusão constante (Shafer et al. 1988). Estimulação tetânica é geralmente feita a uma frequência de 50 Hz, por 5 segundos. Pelo fato desta taxa de estimulação ser muito rápida para o músculo contrair e relaxar entre os pulsos, o músculo permanece contraído durante todo o tempo em que o estímulo tetânico é aplicado. O estímulo tetânico é doloroso e um animal inadequadamente anestesiado irá responder a esta estimulação (Hildebrand 1997). Apesar de o estímulo tetânico não ter promovido nenhuma variação em parâmetros fisiológicos mesmo no GC, a infusão de $0,4 \text{ mg kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$ de propofol aumentou no GC, com o objetivo de manter plano anestésico, capaz de prevenir a liberação de catecolaminas, até os 20 minutos de anestesia, chegando a $0,45 \pm 0,217 \text{ mg kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$ e então sofreu variações ao redor desta taxa, terminando em $0,317 \pm 0,16 \text{ mg kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$. Por outro lado, no GK a infusão diminuiu consideravelmente, alcançando $0,142 \pm 0,139 \text{ mg kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$ na avaliação dos 40 minutos; a partir deste momento a taxa aumentou levemente, terminando em $0,229 \pm 0,199 \text{ mg kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$.

Propofol e cetamina são duas drogas importantes usadas para sedação e anestesia. O uso da cetamina é limitado por sua recuperação agitada, e pelo longo período comparado ao propofol. Porém, quando administrada por infusão contínua, os efeitos sedativos e a recuperação indesejada são prevenidos, e somente os efeitos analgésicos são observados (Gray et al. 1999; Andolfatto et al. 2012; Kramer et al. 2012). Por sua vez, o propofol é limitado por causar hipotensão e depressão respiratória dose-dependentes, especialmente quando combinado com opioides. Os

efeitos fisiológicos opostos sugerem um potencial para o sinergismo, e isto levou ao interesse no seus usos combinados. As potenciais vantagens desta combinação sobre o propofol isolado incluem a provisão de sedação profunda com baixas doses de propofol, dessa forma limitando potencialmente os efeitos respiratórios adversos associados ao propofol; o fornecimento da analgesia da cetamina sem o aumento de efeitos respiratórios adversos associados ao uso concomitante de opioides; e atenuação da hipotensão induzida pelo propofol. Além disso, vantagens incluem tempo curto de recuperação e menor incidência de recuperação agitada (Andolfatto et al. 2012).

Neste experimento, não houve diferenças significativas em tempos de recuperação, porém, em relação à percepção do bracelete e tentativa de remoção, GC teve os tempos mais curtos, mostrando que não houve analgesia remanescente comparado ao GK, que mostrou um bom efeito analgésico remanescente.

Pelo fato de ser conhecido que a cetamina fornece analgesia durante a sedação com propofol com menos efeitos ventilatórios adversos comparado ao fentanil ou alfentanil, a cetamina parece ser uma escolha lógica como medicação analgésica durante sedações e anestésias (Andolfatto et al. 2012). Cetamina é um potente antagonista de receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), os quais têm sido identificados como cruciais na indução e manutenção da sensitização central. Bloqueio dos receptores NMDA com cetamina antes do início do potencial insulto doloroso, com isso reduzindo o *wind-up* da dor e a sensitização central, torna possível reduzir a dor pós-operatória (Kramer et al. 2012).

Apesar de todos os animais do GK terem apresentado excelente qualidade de recuperação, o pequeno número de animais estudados não permitiu diferença estatística. Não há escala de dor pós-anestésica validada para macacos-prego, e as mensurações das variáveis selecionadas em um método não-paramétrico não foi competente para indicar diferenças estatísticas entre os grupos. Porém, estes parâmetros devem ser usados para validar a escala de dor para esta espécie no futuro, já que as linhas de tendência têm mostrado consistentes e repetidas diferenças entre grupos, principalmente em estado mental, percepção do bracelete e apetite.

Sabe-se que a cetamina preserva a função respiratória, produzindo significativa broncodilatação secundária à estimulação simpática, dessa forma, tem sido teorizado que o uso da cetamina e propofol em combinação pode contrabalançar a depressão respiratória associada com a sedação com propofol. Este provável efeito protetor é hipotetizado ser baseado na habilidade de atingir o nível de sedação desejado com uma dose menor de propofol quando usada a combinação do que seria necessário se o propofol fosse usado sozinho porque é conhecido que a incidência de efeitos respiratórios adversos é associada tanto com a dose total quanto com a taxa de administração de propofol (Andolfatto et al. 2012; Kramer et al. 2012).

Neste experimento, FR, SpO₂ e ETCO₂ não variaram consideravelmente entre grupos e mesmo SpO₂ apresentando valores mais altos no GC nos primeiros 10 minutos, não houve relevância clínica, estando dentro dos valores de normalidade em ambos os grupos. Porém, no momento trans-anestésico, mesmo sem diferenças na média dos valores entre grupos, todos os animais do GC tiveram PaCO₂ elevada,

contra somente metade dos animais no GK. Esta elevação demonstra leve acidose respiratória em ambos os grupos, uma vez que uma redução de PaCO_2 seria esperada para compensar a acidose metabólica observada. Imediatamente após parada a infusão dos anestésicos, PaCO_2 diminuiu para valores normais no GC, apesar de não observarmos diferença estatística entre os momentos. No GK, a média de PaCO_2 estava abaixo dos valores de referência e foram estatisticamente diferentes do momento trans-anestésico, em compensação à acidose metabólica. O propofol tem a limitação de causar depressão respiratória, incluindo diminuição da resposta ventilatória à hipóxia e dos volumes corrente e minuto. Além disso, é reportado que o propofol aumenta a tensão de dióxido de carbono no sangue e diminui a concentração de íons hidrogênio. Como todos estes efeitos são dose-dependentes (Blouin et al. 1993; Lee et al. 2011) PaCO_2 foi mais alta no GC devido ao requerimento mais alto de propofol. Já que todos os animais estavam em ventilação espontânea, esta é uma alteração esperada em uma anestesia de longa duração (Hou et al. 1992).

Contenção física de primatas frequentemente resulta em severas alterações no equilíbrio ácido-base, o que leva a severa acidose metabólica. Isto está relacionado provavelmente as altas concentrações sanguíneas de ácido láctico, o que ocorre devido à intensa atividade muscular, quando o organismo requer mecanismos oxidativos anaeróbicos. Este processo todo leva apenas minutos para acontecer (Bush et al. 1977). Já que não foi observada nenhuma diferença nos parâmetros fisiológicos avaliados, supomos que a acidose observada foi promovida por produção de ácido láctico. Acidose e altos níveis de lactato foram vistos em todos os animais do

experimento durante a anestesia, causados pela captura estressante. No entanto, macacos do GK mostraram níveis de lactato mais baixos após parada a infusão de anestésicos comparado ao GC, alcançando valores dentro da normalidade mostrados na avaliação pré-anestésica provavelmente por causa de um melhor equilíbrio entre a oferta e o consumo de oxigênio (Van der Linden et al. 1990).

Marcadores plasmáticos de acidose metabólica podem ser mensurados para avaliar a severidade da injúria e fornecer informações sobre prognóstico. Os marcadores mais comuns incluem o lactato, excesso de bases, bicarbonato e pH (Hobbs et al. 2010). Um excesso de bases diminuído (déficit de bases) representa a existência de ânions não mensurados, primariamente lactato, que é produto do metabolismo anaeróbico. Administração de fluido e outras mudanças no tratamento podem alterar os valores preditivos para excesso de base, bicarbonato e pH, mas não para lactato. Por essa razão, a confiabilidade do lactato como um indicador de acidose e prognóstico para o paciente após o tratamento de ressuscitação, tem grande relevância clínica, e tem sido dado maior peso a ele em relação aos outros parâmetros (Hobbs et al. 2010). Déficit de base moderado foi observado em todos os grupos, possivelmente devido ao aumento na produção de H^+ pelo metabolismo celular, principalmente pela produção de ácido láctico. Durante hipóxia tecidual, a musculatura esquelética e o intestino tornam-se os maiores produtores de lactato. O fígado e rins são os principais consumidores de lactato, usando-o para gluconeogênese ou oxidando-o até CO_2 e água (DiBartola 2012). Apesar da redução dos valores no GK

observada cinco minutos após a parada a infusão de anestésicos, este tempo não foi suficiente para observas mudanças em valores de bicarbonato e excesso de bases.

Cortisol, o principal glicocorticóide em primatas, pode ser um importante indicador de processos patofisiológicos, e a resposta do cortisol a um evento é frequentemente considerada um útil indicador de estresse (Bentson et al. 2003). Altos níveis basais de cortisol caracterizam as espécies de primatas do Novo Mundo. Além disso, macacos-prego, como outros primatas, tem mostrado aumentados níveis de cortisol em resposta à manipulação (Dettmer et al. 1996).

O aumento de cortisol pode ocorrer em resposta à captura e contenção a sua taxa de renovação é extremamente elevada (Brown et al. 1970). Ele pode ser secretado como uma resposta direta ao estresse ambiental ou social e pode ainda ser considerado um potenciador para uma resposta física rápida, uma vez que mobiliza a glicose circulante para fornecer energia disponível para a atividade (Sapolsky 1992; Lynch et al. 2002). Uma vez que as concentrações de cortisol são conhecidamente diurnas (Lynch et al. 2002), é equivocado comparar níveis plasmáticos entre animais que foram anestesiados em diferentes períodos do dia. Neste estudo, utilizou-se apenas a variação entre o início e o final da anestesia. É conhecido que o propofol pode suprimir a secreção de cortisol pelas glândulas adrenais (Aitkenhead et al. 1989; O'Flaherty et al. 1992; Van Hemelrijck et al. 1995; Misiolek et al. 2000), e esta deve ser a controverso. Baixas doses de cetamina são ditas possuem efeitos analgésicos preemptivos e algumas propriedades opioides. O uso da cetamina em associação com anestésicos locais é sugerido que diminua os valores de hormônios de estresse

perioperatórios e prolongue a duração da analgesia pós-operatória. Estudos mostram que a administração de baixas doses de cetamina reduz o estresse cirúrgico e diminuem o cortisol intraoperatório (Du et al. 2011). Por outro lado, pesquisas realizadas em homens saudáveis não-anestesiados ilustram que baixas doses de cetamina tem o potencial de aumentar os níveis de cortisol após uma hora de infusão e injeções intramusculares de doses anestésicas de cetamina em babuínos também podem causar incremento no cortisol (Hergovich et al. 2001; Bentson et al. 2003). No nosso estudo, tanto aumento quanto diminuição de cortisol no GK foram observados, porém a variação média apresenta um aumento deste hormônio, sendo estatisticamente significativa em relação ao GC.

Em conclusão, a associação entre propofol e cetamina é eficiente em reduzir o requerimento de propofol na manutenção da anestesia. Em comparação a infusão de propofol pura, a cetamina ($0,6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$) reduziu a taxa de infusão média de propofol em 33%, e conseqüentemente a depressão e acidose respiratórias promovidas pelas altas taxas de infusão de propofol.

8.7 REFERÊNCIAS

- Absalom AR, Mani V, De Smet T et al. (2009) Pharmacokinetic models for propofol--defining and illuminating the devil in the detail. *Br J Anaesth* 103, 26-37.
- Aguiar AJdA (2010) Anestesia Intravenosa Total. In: *Anestesia em Cães e Gatos*. (2 edn). Fantoni DT & Cortopassi SRG (eds). Roca, São Paulo. pp. 275-297.
- Aitkenhead AR, Pepperman ML, Willatts SM et al. (1989) Comparison of propofol and midazolam for sedation in critically ill patients. *Lancet* 2, 704-709.

- Almeida EMP, Nunes N, Fantinatti AP et al. (2000) Efeitos cardiorrespiratórios da associação de tiletamina/zolazepam em cães (*Canis familiaris*) pré-tratados ou não pela acepromazina. *Braz J Vet Res Anim Sci*.
- Amend JF, Klavano PA, Stone EC (1972) Premedication with xylazine to eliminate muscular hypertonicity in cats during ketamine anesthesia. *Vet Med Small Anim Clin* 67, 1305-1307.
- Andolfatto G, Abu-Laban RB, Zed PJ et al. (2012) Ketamine-propofol combination (ketofol) versus propofol alone for emergency department procedural sedation and analgesia: a randomized double-blind trial. *Ann Emerg Med* 59, 504-512 e501-502.
- Andrade MC, Ribeiro CT, Silva VF et al. (2004) Biologic data of *Macaca mulatta*, *Macaca fascicularis*, and *Saimiri sciureus* used for research at the Fiocruz primate center. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 99, 581-589.
- Arora S (2008) Combining ketamine and propofol ("ketofol") for emergency department procedural sedation and analgesia: a review. *West J Emerg Med* 9, 20-23.
- Baer JF (1994) Husbandry and Management of the Owl Monkey. In: *Aotus: The Owl Monkey*. Baer JF, Weller RE & Kakoma I (eds). Academic Press, San Diego, CA.
- Bentson KL, Capitano JP, Mendoza SP (2003) Cortisol responses to immobilization with Telazol or ketamine in baboons (*Papio cynocephalus/anubis*) and rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *J Med Primatol* 32, 148-160.
- Blouin RT, Seifert HA, Babenco HD et al. (1993) Propofol depresses the hypoxic ventilatory response during conscious sedation and isohypercapnia. *Anesthesiology* 79, 1177-1182.
- Boere V (2001) Environmental Enrichment for Neotropical Primates in Captivity. *Ciência Rural* 31, 543-551.
- Booker JL, Jr., Erickson HH, Fitzpatrick EL (1982) Cardiodynamics in the rhesus macaque during dissociative anesthesia. *Am J Vet Res* 43, 671-675.
- Brady AG (2000) Research techniques for the squirrel monkey (*Saimiri* sp.). *ILAR J* 41, 10-18.
- Brito-Júnior LC, Muniz JCPC, Martins NY et al. (1997) Valores hematológicos do macaco prego, *Cebus apella* (L., 1758), reproduzido e mantido em cativeiro. *Revista Brasileira Medicina Veterinária* 19 188-192.
- Brown GM, Grota LJ, Penney DP et al. (1970) Pituitary-adrenal function in the squirrel monkey. *Endocrinology* 86, 519-529.
- Bufalari A, Nilsson LE, Short CE et al. (1995) A comparative study of neurologically-equivalent propofol anaesthetic combinations in the dog. *Journal of Veterinary Anaesthesia* 22, 19-24.
- Bush M, Custer R, Smeller J et al. (1977) Physiologic measures of nonhuman primates during physical restraint and chemical immobilization. *J Am Vet Med Assoc* 171, 866-869.
- Campbell L, Engbers FH, Kenny GNC (2001) Total intravenous anaesthesia. *CPD Anaesthesia* 3, 109-119.
- Camu F, Lauwers M, Vanlersberghe C (2001a) Anestesia Venosa Total. In: *Tratado de Anestesia Venosa*. (1 edn). White PF (ed). Artmed, Porto Alegre. pp. 370-386.
- Camu F, Lauwers M, Vanlersberghe C (2001b) Anestesia Venosa Total. In: *Tratado de Anestesia Venosa*. White PF (ed). Artmed Editora, São Paulo.
- Chrousos GP, Renquist D, Brandon D et al. (1982) Glucocorticoid hormone resistance during primate evolution: receptor-mediated mechanisms. *Proc Natl Acad Sci U S A* 79, 2036-2040.
- Coskun D, Celebi H, Karaca G et al. (2010) Remifentanil versus fentanyl compared in a target-controlled infusion of propofol anesthesia: quality of anesthesia and recovery profile. *J Anesth* 24, 373-379.
- Court MH, Duan SX, Hesse LM et al. (2001) Cytochrome P-450 2B6 is responsible for interindividual variability of propofol hydroxylation by human liver microsomes. *Anesthesiology* 94, 110-119.

- Dada AN, Souza-Junior JC, Oliveira DAGd et al. (2011) Padrões comportamentais de bugio-ruivo (*Alouatta clamitans* Cabrera, 1940) em cativeiro (Primates: Atelidae). In: A Primatologia no Brasil. Miranda JMD & Hirano ZMB (eds). Sociedade Brasileira de Primatologia, Curitiba, PR.
- Dettmer EL, Phillips KA, Racer DR et al. (1996) Behavioral and Cortisol Responses to Repeated Capture and Venipuncture in *Cebus apella*. *American Journal of Primatology* 38, 357- 362.
- Diaz M, Becker DE (2010) Thermoregulation: physiological and clinical considerations during sedation and general anesthesia. *Anesth Prog* 57, 25-32; quiz 33-24.
- DiBartola SP (2012) Metabolic Acid-Base Disorders. In: Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice. (4th edn). DiBartola SP (ed). Elsevier Saunders, St. Louis, Missouri.
- Domingues SFS, Ferreira HS, Muniz JAPC et al. (2003) Mechanical isolation of capuchin monkey (*Cebus apella*) preantral ovarian follicles
Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia 55.
- Du J, Huang YG, Yu XR et al. (2011) Effects of preoperative ketamine on the endocrine-metabolic and inflammatory response to laparoscopic surgery. *Chin Med J (Engl)* 124, 3721-3725.
- Ganem EM, Fukushima FB, Silva DS et al. (2002) [Efficacy of propofol and propofol plus dexamethasone in controlling postoperative nausea and vomiting of gynecologic laparoscopy.]. *Rev Bras Anesthesiol* 52, 394-401.
- Gladden LB (2004) Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *J Physiol* 558, 5-30.
- Glass PS, Gan TJ, Howell S et al. (1997) Drug interactions: volatile anesthetics and opioids. *J Clin Anesth* 9, 18S-22S.
- Gray C, Swinhoe CF, Myint Y et al. (1999) Target controlled infusion of ketamine as analgesia for TIVA with propofol. *Can J Anaesth* 46, 957-961.
- Hall LW, Clarke KW, Trim CM (2001) *Veterinary Anaesthesia*. (10edn), W. B. Saunders Company, London.
- Hergovich N, Singer E, Agneter E et al. (2001) Comparison of the effects of ketamine and memantine on prolactin and cortisol release in men. a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 24, 590-593.
- Hildebrand SV (1997) Paralytic Agents. In: *Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals*. Kohn DF, Wixson SK, White WJ, et al. (eds). American College of Laboratory Animal Medicine Series, San Diego, California.
- Hobbs TR, O'Malley JP, Khuangsathiene S et al. (2010) Comparison of lactate, base excess, bicarbonate, and pH as predictors of mortality after severe trauma in rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *Comp Med* 60, 233-239.
- Horn T, Klein J (2010) Lactate levels in the brain are elevated upon exposure to volatile anesthetics: a microdialysis study. *Neurochem Int* 57, 940-947.
- Horne WA (2001) Primate anesthesia. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract* 4, 239-266, viii-ix.
- Hou WY, Huang FY, Sun WZ et al. (1992) The effect of total intravenous propofol on spontaneous respiration during anesthesia for minor surgery. *Ma Zui Xue Za Zhi* 30, 7-11.
- Ilkiw JE (1999) Balanced anesthetic techniques in dogs and cats. *Clin Tech Small Anim Pract* 14, 27-37.
- Jimenez CP, Mathis A, Mora SS et al. (2012) Evaluation of the quality of the recovery after administration of propofol or alfaxalone for induction of anaesthesia in dogs anaesthetized for magnetic resonance imaging. *Vet Anaesth Analg* 39, 151-159.
- Johnson RA, Morais HAd (2012) Respiratory Acid-Base Disorders. In: Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice. DiBartola SP (ed). Elsevier, St. Louis, Missouri.
- Kanaya N, Hirata N, Kurosawa S et al. (2003) Differential effects of propofol and sevoflurane on heart rate variability. *Anesthesiology* 98, 34-40.

- Kindlovits A, Kindlovits LM (2009) Estresses. In: Clínica e Terapêutica em Primatas Neotropicais. Kindlovits A & Kindlovits LM (eds). L. F. Livros, Rio de Janeiro.
- Kitamura T, Ogawa M, Kawamura G et al. (2009) The effects of sevoflurane and propofol on glucose metabolism under aerobic conditions in fed rats. *Anesth Analg* 109, 1479-1485.
- Kitamura T, Sato K, Kawamura G et al. (2012) The involvement of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels in the different effects of sevoflurane and propofol on glucose metabolism in fed rats. *Anesth Analg* 114, 110-116.
- Klosterman LL, Murai JT, Siiteri PK (1986) Cortisol levels, binding, and properties of corticosteroid-binding globulin in the serum of primates. *Endocrinology* 118, 424-434.
- Kotani Y, Shimazawa M, Yoshimura S et al. (2008) The experimental and clinical pharmacology of propofol, an anesthetic agent with neuroprotective properties. *CNS Neurosci Ther* 14, 95-106.
- Kovac AL, Summers KL (2009) Comparison of remifentanyl versus fentanyl general anesthesia for short outpatient urologic procedures. *Signa Vitae* 4, 23-29.
- Kramer KJ, Ganzberg S, Prior S et al. (2012) Comparison of propofol-remifentanyl versus propofol-ketamine deep sedation for third molar surgery. *Anesth Prog* 59, 107-117.
- Lang E, Kapila A, Shlugman D et al. (1996) Reduction of isoflurane minimal alveolar concentration by remifentanyl. *Anesthesiology* 85, 721-728.
- Larsson MHMA, Lucas SRR, Miranda RMS et al. (1997) Valores de referência das provas de funções hepática, renal e de alguns eletrólitos em *cebus apella*, anestesiados com cetamina. *Ciência Rural* 27.
- Lee MH, Yang KH, Lee CS et al. (2011) The effect-site concentration of propofol producing respiratory depression during spinal anesthesia. *Korean J Anesthesiol* 61, 122-126.
- Leslie K, Bjorksten AR, Ugoni A et al. (2002) Mild core hypothermia and anesthetic requirement for loss of responsiveness during propofol anesthesia for craniotomy. *Anesth Analg* 94, 1298-1303, table of contents.
- Lin H-C (2007) Dissociative Anesthetics. In: Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia. Tranquilli WJ, Thurmon JC & Grimm KA (eds). Blackwell Publishing, Ames, Iowa. pp. 301-354.
- Lin HC, Thurmon JC, Benson GJ et al. (1993) Telazol--a review of its pharmacology and use in veterinary medicine. *J Vet Pharmacol Ther* 16, 383-418.
- Loop T, Priebe HJ (2000) Recovery after anesthesia with remifentanyl combined with propofol, desflurane, or sevoflurane for otorhinolaryngeal surgery. *Anesth Analg* 91, 123-129.
- Lowenstine LJ (2003) A primer of primate pathology: lesions and nonlesions. *Toxicol Pathol* 31 Suppl, 92-102.
- Ludbrook GL, Upton RN, Grant C et al. (1998) The effect of rate of administration on brain concentrations of propofol in sheep. *Anesth Analg* 86, 1301-1306.
- Lynch JW, Ziegler TE, Strier KB (2002) Individual and seasonal variation in fecal testosterone and cortisol levels of wild male tufted capuchin monkeys, *Cebus apella nigrinus*. *Horm Behav* 41, 275-287.
- Massone F (2008) Anestesiologia veterinária: farmacologia e técnicas. (5 edn), Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.
- Mastronardi P, Cafiero T, De Cillis P (2000) [Remifentanyl in anesthesia and intensive care]. *Minerva Anesthesiol* 66, 417-423.
- Matsukawa T, Kurz A, Sessler DI et al. (1995) Propofol linearly reduces the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology* 82, 1169-1180.
- Menezes AN, Bonvicino CR, Seunanz HN (2010) Identification, classification and evolution of owl monkeys (*Aotus*, Illiger 1811). *BMC Evol Biol* 10, 248.

- Misiolek H, Wojcieszek E, Dyaczynska-Herman A (2000) Comparison of influence of thiopentone, propofol and midazolam on blood serum concentration of noradrenaline and cortisol in patients undergoing non-toxic struma operation. *Med Sci Monit* 6, 319-324.
- Muir WWI (1994) Balanced anaesthesia: new emphasis on an old idea. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 21, 9-11.
- Napier P (1972) *Monkeys and apes*. Grosset & Dunlap, New York.
- Naves EdA, Ferreira FA, Mundim AV et al. (2006) Valores hematológicos de macaco-prego (*Cebus apella*-Linnaeus, 1758) em cativo. *Bioscience Journal* 22, 125-131.
- Niekrasz MA, Wardrio CL (2012) Surgery in Nonhuman Primates. In: *Nonhuman Primates in Biomedical Research: Biology and Management*. Abee CR, Mansfield K, Tardif S, et al. (eds). Elsevier, San Diego, CA.
- Nocite JR, Serzedo PSM, Nunes AMM et al. (1995) Sufentanil em Infusão Venosa Contínua para Cirurgias Abdominais. *Revista Brasileira Anestesiologia* 45, 235-243.
- O'Hare RA, Mirakhur RK, Reid JE et al. (2001) Recovery from propofol anaesthesia supplemented with remifentanil. *Br J Anaesth* 86, 361-365.
- O'Flaherty D, Catania A, Krishnan S (1992) Total intravenous anesthesia with propofol profoundly inhibits cortisol response to stress *Anesth Analg* 74.
- Olberg R-A (2007) Monkeys and Gibbons. In: *Zoo Animal & Wildlife Immobilization and Anesthesia*. West G, Heard D & Caulkett N (eds). Blackwell Publishing, Ames, Iowa. pp. 375-386.
- Oliva VNLS, Fantoni DT (2010) Anestesia Inalatória. In: *Anestesia em Cães e Gatos*. Fantoni DT & Cortopassi SRG (eds). Editora Roca, São Paulo.
- Oliveira FA, Oleskovicz N, Moraes AN (2007) Anestesia total intravenosa em cães e gatos com propofol e suas associações. *Revista de Ciências Agroveterinárias, Lages* 6, 170-178.
- Paddleford RR (1999) *Manual of Small Animal Anesthesia*. (2 edn), Saunders, Philadelphia.
- Paddleford RR, Greene SA (2007) Pulmonary Disease. In: *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*. Tranquilli WJ, Thurmon JC & Grimm KA (eds). Blackell Publishing, Ames, Iowa. pp. 899-902.
- Paula DP, Nunes N, Nishimori CTD et al. (2012) Efeitos da infusão contínua de propofol ou etomidato sobre variáveis intracranianas em cães. *Arq Bras Med Vet Zootec* 62, 302-308.
- Pollock CG, Ramsay EC (2003) Serial immobilization of a Brazilian tapir (*Tapirus terrestris*) with oral detomidine and oral carfentanil. *J Zoo Wildl Med* 34, 408-410.
- Saha DC, Saha AC, Malik G et al. (2007) Comparison of cardiovascular effects of tiletamine-zolazepam, pentobarbital, and ketamine-xylazine in male rats. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 46, 74-80.
- Santos FGA, Salas ER, Bicca-Marques JC et al. (1999) Cloridrato de tiletamina associado com cloridrato de zolazepam na tranquilização e anestesia de calitriquídeos (Mammalia, Primates). *Arq Bras Med Vet Zootec* 51.
- Sapolsky RM (1992) Cortisol concentrations and the social significance of rank instability among wild baboons. *Psychoneuroendocrinology* 17, 701-709.
- Sato A, Fairbanks LA, Lawson T et al. (2005) Effects of age and sex on hematologic and serum biochemical values of vervet monkeys (*Chlorocebus aethiops sabaeus*). *Contemp Top Lab Anim Sci* 44, 29-34.
- Savvas I, Plevraki K, Raptopoulos D et al. (2005) Blood gas and acid-base status during tiletamine/zolazepam anaesthesia in dogs. *Vet Anaesth Analg* 32, 94-100.
- Scammell JG, Westberry JM, Sadosky PW et al. (2006) Cortisol metabolism in the Bolivian squirrel monkey (*Saimiri boliviensis boliviensis*). *Comp Med* 56, 128-135.
- Schobert E (1987) Telazol use in wild and exotic animals. *Veterinary Medicine* 82, 1080-1088.

- Seiler BM, Dick EJ, Jr., Guardado-Mendoza R et al. (2009) Spontaneous heart disease in the adult chimpanzee (*Pan troglodytes*). *J Med Primatol* 38, 51-58.
- Servin FS (1998) TCI compared with manually controlled infusion of propofol: a multicentre study. *Anaesthesia* 53 Suppl 1, 82-86.
- Shafer A, Doze VA, Shafer SL et al. (1988) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia. *Anesthesiology* 69, 348-356.
- Singh Bajwa SJ, Bajwa SK, Kaur J (2010) Comparison of two drug combinations in total intravenous anesthesia: Propofol-ketamine and propofol-fentanyl. *Saudi J Anaesth* 4, 72-79.
- Smith C, McEwan AI, Jhaveri R et al. (1994a) The interaction of fentanyl on the Cp50 of propofol for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology* 81, 820-828; discussion 826A.
- Smith I, White PF, Nathanson M et al. (1994b) Propofol. An update on its clinical use. *Anesthesiology* 81, 1005-1043.
- Smith OA, Astley CA (2007) Naturally occurring hypertension in New World nonhuman primates: Potential role of the perifornical hypothalamus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292, R937-945.
- Steffey EP, Mama KRS (2007) Inhalation Anesthetic. In: Lumb and Jones' *Veterinary Anesthesia and Analgesia* (4 edn). Tranquilli WJ, Thurmon JC & Grimm KA (eds). Blackwell Publishing, São Paulo.
- Tanaka T, Takabuchi S, Nishi K et al. (2010) The intravenous anesthetic propofol inhibits lipopolysaccharide-induced hypoxia-inducible factor 1 activation and suppresses the glucose metabolism in macrophages. *J Anesth* 24, 54-60.
- Tardif S, Bales K, Williams L et al. (2006) Preparing New World monkeys for laboratory research. *ILAR J* 47, 307-315.
- Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ (1996) Preanesthetics and anesthetic adjuncts. In: Lumb & Jones' *veterinary anesthesia*. (3 edn). Lea & Feabiger, Philadelphia. pp. 183-209.
- Van der Linden P, Gilbert E, Engelman E et al. (1990) Comparison of halothane, isoflurane, alfentanil, and ketamine in experimental septic shock. *Anesth Analg* 70, 608-617.
- Van Hemelrijck J, Weekers F, Van Aken H et al. (1995) Propofol anesthesia does not inhibit stimulation of cortisol synthesis. *Anesth Analg* 80, 573-576.
- Vie JC, De Thoisy B, Fournier P et al. (1998) Anesthesia of wild red howler monkeys (*Alouatta seniculus*) with medetomidine/ketamine and reversal by atipamezole. *Am J Primatol* 45, 399-410.
- Vilani RGDOc (2009) Anestesia em Primatas Não-humanos. In: *Clínica e Terapêutica em Primatas Neotropicais*. (2 edn). Kindlovits A & Kindlovits LM (eds). L. F. Livros, Rio de Janeiro. pp. 297-310.
- Vuyk J, Engbers FH, Burm AG et al. (1996) Pharmacodynamic interaction between propofol and alfentanil when given for induction of anesthesia. *Anesthesiology* 84, 288-299.
- Vuyk J, Mertens MJ, Olofsen E et al. (1997) Propofol anesthesia and rational opioid selection: determination of optimal EC50-EC95 propofol-opioid concentrations that assure adequate anesthesia and a rapid return of consciousness. *Anesthesiology* 87, 1549-1562.
- Wagner JD, Cann JA, Zhang L et al. (2012) Diabetes and obesity research using nonhuman primates. In: *Nonhuman primates in biomedical research volume 2: Diseases*. Abee C, Mansfield K, Tardif S, et al. (eds). Oxford: Academic Press.
- White PF, Way WL, Trevor AJ (1982) Ketamine--its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 56, 119-136.
- Win NN, Fukayama H, Kohase H et al. (2005) The different effects of intravenous propofol and midazolam sedation on hemodynamic and heart rate variability. *Anesth Analg* 101, 97-102, table of contents.

- Wirz A, Truppa V, Riviello MC (2008) Hematological and plasma biochemical values for captive tufted capuchin monkeys (*Cebus apella*). *Am J Primatol* 70, 463-472.
- Wolfheim JH (1983) *Saimiri sciureus*: squirrel monkey. In: *Primates of the world*. University of Washington Press, Seattle. pp. 327-337.
- Wright M (1982) Pharmacologic effects of ketamine and its use in veterinary medicine. *J Am Vet Med Assoc* 180, 1462-1471.
- Yamanaka T, Sadikot RT (2013) Opioid effect on lungs. *Respirology* 18, 255-262.
- Zacheu J (2004) Avaliação da associação de propofol e de cloridrato de alfentanil na manutenção anestésica por infusão contínua em cães prémedicados com acepromazina. In: *Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Botucatu*. Universidade Estadual Paulista, Botucatu. pp. 146.
- Zausig YA, Busse H, Lunz D et al. (2009) Cardiac effects of induction agents in the septic rat heart. *Crit Care* 13, R144.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Anestesia de qualidade deve ser uma preocupação crescente na rotina da Medicina de Animais Selvagens, em centros de pesquisa, triagem e zoológicos. O principal inconveniente observado na anestesia usual de primatas, usando protocolos dissociativos, é a longa e conturbada recuperação, podendo ocasionar injúrias ao animal.

Comparando-se a anestesia com tiletamina-zolazepam com a infusão contínua de propofol foi constatado que:

- A taxa média para manutenção de 60 minutos de anestesia em **macacos-de-cheiro (*Saimiri sciureus*)** foi de $0,432 \pm 0,052 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$. Comparando-se com o bem estabelecido protocolo de tiletamina+zolazepam, o tempo e a qualidade da recuperação anestésica foi superior com a infusão de propofol;

- A taxa média para manter a anestesia em **macacos-prego (*Cebus apella*)** foi de $0,415 \pm 0,061 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$. Comparado ao habitual protocolo tiletamina-zolazepam, alterações fisiológicas similares foram observadas, porém uma recuperação mais rápida e suave foi observada com o propofol, evidenciando a qualidade anestésica superior dessa técnica;

- A taxa média de propofol para manter uma anestesia de 60 minutos em **macacos-verdes-africanos (*Chlorocebus aethiops*)** foi de $0,283 \pm 0,06 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$. Comparado ao bem difundido protocolo de tiletamina-zolazepam, pequenas alterações fisiológicas foram observadas, apesar da severa acidose respiratória em ambos os protocolos, mas uma recuperação mais rápida e suave, associada com menores níveis de lactato na anestesia com propofol evidenciam a superioridade deste protocolo;

- A média de infusão de propofol para manter a anestesia em **macacos-da-noite (*Aotus infulatus*)** durante 60 minutos foi de $0,529 \pm 0,097 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$. Comparado ao protocolo bem-conhecido com tiletamina-zolazepam, alterações fisiológicas mais leves foram observadas, principalmente em relação à acidose láctica e depressão respiratória, além de recuperação anestésica mais rápida e agradável com a anestesia com propofol;

- A taxa média de propofol para manutenção de 60 minutos de anestesia em **bugios (*Alouatta sp*)** foi de $0,203 \pm 0,102 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$. Comparando-se com o bem estabelecido protocolo de tiletamina-zolazepam, alterações fisiológicas semelhantes

foram observadas entre grupos, mas a recuperação anestésica foi mais rápida e suave na anestesia com propofol;

- A associação entre **propofol e opioides** é eficiente na redução do requerimento de propofol tanto na indução como na manutenção da anestesia. Em comparação com a infusão pura de propofol, o fentanil (10 µg/Kg/h), o sufentanil (2 µg/Kg/h) e o remifentanil (10 µg/Kg/h) reduziram a taxa média de infusão de propofol em 36%, 49% e 33% em macacos-prego. Não foi observada depressão cardiovascular com a infusão de opioides, porém, foi observada acidose respiratória severa, principalmente na infusão de propofol associada ao sufentanil, requerendo ventilação controlada.

- a associação entre **propofol e cetamina** é eficiente em reduzir o requerimento de propofol na manutenção da anestesia. Em comparação a infusão de propofol pura, a cetamina (0,6 mg.kg⁻¹.h⁻¹) reduziu a taxa de infusão média de propofol em 33%, e consequentemente a depressão e acidose respiratórias promovidas pelas altas taxas de infusão de propofol.