

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ADRIANA MARKS

INFUSÃO CONTÍNUA DE PROPOFOL E REMIFENTANIL POR LONGO
PERÍODO EM GATOS

CURITIBA

2017

ADRIANA MARKS

INFUSÃO CONTÍNUA DE PROPOFOL E REMIFENTANIL POR LONGO
PERÍODO EM GATOS

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências Veterinárias, no Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Setor de Ciências Agrárias, da Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Guilherme D'Otaviano de Castro Vilani

CURITIBA

2017

Marks, Maria
M346 Infusão contínua de propofol e remifentanil por longo período em gatos / Maria Marks. - Curitiba, 2017.
42 f.; grafs.

Orientador: Ricardo Guilherme D'Otaviano de Castro Vilani
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Paraná.
Setor de Ciências Agrárias. Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias.

1. Gatos – Anestesia – Efeitos fisiológicos. 2. Anestesia veterinária. 3. Sedativos. I. Vilani, Ricardo Guilherme D'Otaviano de Castro. II. Universidade Federal do Paraná. Setor de Ciências Agrárias. Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias. III. Título.

CDU 599.742.7

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS



PARECER

A Comissão Examinadora da Defesa da Dissertação intitulada "INFUSÃO CONTÍNUA DE PROPOFOL E REMIFENTANIL POR LONGO PERÍODO EM GATOS" apresentada pela Mestranda **ADRIANA MARKS** 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 APTA para receber o 1º de Mestre em Ciências Veterinárias, na Área de Concentração em Ciências Veterinárias.

Curitiba, 27 de março de 2017

Professor Dr. Ricardo Guilherme de Castro Vilani
Presidente/Orientador

Professor Dr. Nilson Oleskovicz
Membro

Professor Dr. Juan Carlos Duque Moreno
Membro

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, pois sem Sua presença nada disso seria possível.

À minha família: meus pais Nélio e Lenir e meus irmãos Augusto, Júnior e Evaldo, pelo amor, preocupação e por não poupar esforços para me apoiar incondicionalmente. Amo e agradeço eternamente a todos vocês.

Ao meu orientador, Prof. Ricardo Vilani, pela grande oportunidade oferecida, orientação, confiança e ensinamentos transmitidos durante nossa convivência.

Aos professores Roberta Carareto, Juan Duque Moreno e Marlos Gonçalves pelo companheirismo e contribuição científica no decorrer do mestrado.

À minha equipe, Carolina Tursk, Gabriel Dusi, Ítallo Freitas, Mariana Cristofolini e Lezirre Henhardt pela amizade, paciência e por me ajudarem a desenvolver o projeto.

Um agradecimento especial para o meu amigo, colega e amor Itallo Freitas, o qual foi muito importante durante esta jornada. Te agradeço infinitamente o apoio, incentivo, companheirismo, carinho e amor dedicados a mim.

Aos meus amigos (as), os quais não citarei os nomes para não ser injusta com ninguém, por estarem sempre presentes na minha vida me dando força, apoio e momentos felizes.

Aos residentes e mestrandos de Anestesiologia por contribuírem de várias formas com o meu projeto, principalmente durante o período de internamento dos animais.

Aos funcionários do Hospital Veterinário e ao Departamento de Ciências Veterinárias pelo apoio e contribuição durante o mestrado.

Por fim, agradeço infinitamente aos proprietários pela confiança depositada em mim para executar meu projeto em seus animais. Sem vocês e seus gatinhos nada disso seria possível. Muito obrigada!

“Nem tão longe que eu não possa ver, nem tão perto que eu possa tocar, nem tão longe que eu não possa crer que um dia chego lá, nem tão perto que eu possa acreditar que o dia já chegou”

(Humberto Gessinger)

RESUMO

O propofol é um agente anestésico com rápido início de ação e curta duração, o que o torna ideal para utilização em protocolos de anestesia intravenosa total. Em gatos, apresenta indução e recuperação anestésicas suaves, porém tem uma maior meia-vida de eliminação quando comparado a outras espécies, o que pode tornar a recuperação mais demorada em longos períodos de anestesia. A associação de propofol com opioides diminui sua concentração plasmática necessária para promoção de inconsciência, mantém a estabilidade hemodinâmica e diminui o tempo de recuperação anestésica. O remifentanil destaca-se entre os opioides por apresentar metabolização por esterases inespecíficas presentes no sangue e nos tecidos, facilitando sua eliminação, inclusive no gato. O objetivo deste estudo é avaliar o consumo de propofol, efeitos cardiovasculares, respiratórios e tempo e qualidade da recuperação anestésica em gatos submetidos à infusão de propofol e remifentanil por 150 minutos. Dezesesseis gatos adultos receberam dois tratamentos: PRO ($n = 8$), com indução intravenosa com propofol infundido a $3 \text{ mg kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$ seguido de infusão contínua de propofol em taxa variável iniciando em $0,25 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$; e PREMI ($n = 8$), onde o remifentanil foi associado na indução e manutenção com propofol na taxa fixa de $0,25 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$. Foram avaliadas funções cardiovasculares e respiratórias, temperatura, hemogasometria arterial, taxa de infusão do propofol, tempo e qualidade da recuperação anestésica. Dados paramétricos entre grupos foram comparados pelo Teste- t não pareado e entre diferentes momentos da anestesia pela ANOVA e Tukey-Kramer. Escores de recuperação anestésica foram analisados pelo teste Mann-Whitney. Diferenças foram consideradas significativas se $p < 0,05$. A taxa média de propofol infundido foi 40,9% menor no PREMI ($0,13 \pm 0,07 \text{ mg kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$) em relação ao PRO ($0,22 \pm 0,05 \text{ mg kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$). A pressão arterial foi mais baixa em PREMI, mas hipotensão não foi observada em nenhum momento. No PREMI ocorreu leve acidose respiratória e hipercapnia. Recuperação anestésica foi significativamente mais curta no PREMI, desde a extubação (9 ± 5 versus 37 ± 26 minutos) até a deambulação normal (88 ± 17 versus 235 ± 50 minutos). Os dois grupos apresentaram excelente qualidade de recuperação. A associação de infusão contínua de remifentanil ao propofol reduz o seu requerimento em mais de 40%, diminuindo o tempo necessário para recuperação anestésica quando utilizado por período prolongado.

Palavras-chave: felinos, TIVA, opioide, recuperação.

ABSTRACT

Propofol is an anesthetic agent with rapid onset of action and short duration, making it ideal for use in total intravenous anesthesia protocols. In cats, it has mild induction and anesthetic recovery, but has a longer elimination half-life when compared to other species, which can make recovery more time consuming in long periods of anesthesia. The association of propofol with opioids decreases its plasma concentration necessary to promote unconsciousness, maintains hemodynamic stability and decreases anesthetic recovery time. Remifentanyl stands out among opioids because it has with metabolism by nonspecific esterases present in blood and other tissues, facilitating its elimination, including in the cat. The objective of this study is to evaluate the consumption of propofol, cardiovascular and respiratory effects and time and quality of anesthetic recovery in cats submitted to infusion of propofol and remifentanyl for 150 minutes. Sixteen adult cats received two treatments: PRO ($n = 8$), with intravenous induction with propofol infused at $3 \text{ mg kg}^{-1}\text{minute}^{-1}$ followed by continuous infusion of variable rate propofol starting at $0.25 \text{ mg kg}^{-1}\text{min}^{-1}$; and PREMI ($n = 8$), where remifentanyl was associated with induction and maintenance with propofol at the fixed rate of $0.25 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$. Cardiovascular and respiratory functions, temperature, arterial hemogasometry, propofol infusion rate, time and quality of anesthetic recovery were evaluated. Parametric data between groups were compared by the unpaired t-test and between different moments of anesthesia by ANOVA and Tukey-Kramer. Anesthetic recovery scores were analyzed using the Mann-Whitney test. Differences were considered significant if $p < 0.05$. The mean rate of infused propofol was 40.9% lower in the PREMI ($0.13 \pm 0.07 \text{ mg kg}^{-1}\text{min}^{-1}$) than in the PRO ($0,22 \pm 0,05 \text{ mg kg}^{-1}\text{min}^{-1}$). Blood pressure was lower in PREMI, but hypotension was not observed at any time. In the PREMI there was mild respiratory acidosis and hypercapnia. Anesthetic recovery was significantly shorter in the PREMI from extubation (9 ± 5 versus 37 ± 26 minutes) until normal ambulation (88 ± 17 versus 235 ± 50 minutes). Both groups presented excellent recovery quality. The association of continuous infusion of remifentanyl to propofol reduces its requirement by more than 40%, reducing the time required for anesthesia recovery when used for an extended period.

Key words: felines, TIVA, opioid, recovery.

LISTA DE ABREVIATURAS

AIT: anestesia intravenosa total

bpm: batimentos por minuto

cmH₂O: centímetro de água

CO₂: gás carbônico

DC : débito cardíaco

FA: fosfatase alcalina

fr: frequência respiratória

FC: frequência cardíaca

GABA: ácido γ -aminobutírico

GGT: gamaglutamiltransferase

HCO₃⁻: bicarbonato

IC: infusão contínua

IM: intramuscular

mmHg: milímetros de mercúrio

mpm: movimentos por minuto

PA: pressão arterial

PAD: pressão arterial diastólica

PAM: pressão arterial média

PAS: pressão arterial sistólica

PaO₂: pressão parcial de oxigênio no sangue arterial

PaCO₂: pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial

PEtCO₂: pressão expirada de gás carbônico

pH: potencial hidrogeniônico

SaO₂: saturação de oxigênio arterial

SC: subcutâneo

SpO₂: saturação periférica da hemoglobina com oxigênio

Temp: temperatura esofágica

LISTA DE FIGURAS

	Página
FIGURA 1 - Variação na taxa de infusão de propofol em gatos submetidos à anestesia por 150 minutos com infusão contínua de propofol associado ao remifentanil (PREMI) ou não (PRO). Nota: * diferença significativa entre grupos ($p < 0,05$).....	29

LISTA DE TABELAS

	Página
TABELA 1 - Parâmetros cardiovasculares, respiratórios e temperatura avaliados em gatos anestesiados com infusão contínua de propofol (PRO, $n = 8$) ou infusão contínua de propofol e remifentanil (PREMI, $n = 8$) por um período de 150 minutos. Média \pm DP	30
TABELA 2 - Hemogasometria arterial de gatos anestesiados com infusão contínua de propofol (PRO, $n = 8$) ou infusão contínua de propofol e remifentanil (PREMI, $n = 8$) durante um período de 150 minutos. Média \pm DP	31
TABELA 3 - Tempos (minutos) e qualidade de recuperação anestésica em gatos anestesiados com infusão contínua de propofol (PRO, $n = 8$) ou infusão contínua de propofol associado ao remifentanil (PREMI, $n = 8$) durante um período de 150 minutos. Média \pm DP	32

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
1.1. OBJETIVOS	18
1.1.1 <i>Objetivo Geral</i>	18
1.1.2 <i>Objetivos Específicos</i>	18
1.2 HIPÓTESES	18
2. REMIFENTANIL REDUZ A TAXA DE INFUSÃO DO PROPOFOL E O PERÍODO DE RECUPERAÇÃO APÓS 150 MINUTOS DE ANESTESIA	19
2.1 INTRODUÇÃO	21
2.2 MATERIAL E MÉTODOS	23
2.2.1 <i>Animais</i>	23
2.2.2 <i>Protocolo Anestésico</i>	23
2.2.3 <i>Parâmetros Avaliados</i>	25
2.2.4 <i>Recuperação Anestésica</i>	26
2.2.5 <i>Análise Estatística</i>	27
2.3 RESULTADOS	27
2.4 DISCUSSÃO	32
2.5 CONCLUSÃO	36
2.6 REFERÊNCIAS	37
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS	39
4. REFERÊNCIAS	40

1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos a Anestesia Intravenosa Total (AIT) tem sido uma alternativa na prática anestésica devido as suas vantagens em relação aos agentes inalatórios, destacadamente por ter um menor custo, não poluir o ambiente cirúrgico, reduzir o laringoespasmó e broncoespasmó, promover broncodilatação, melhorar a função ciliar respiratória, preservar a vasoconstrição pulmonar hipóxica, ser neuroprotetor, diminuir a incidência de náusea e vômito no pós-operatório e melhorar a qualidade da recuperação anestésica (Lauder, 2015). Vários fármacos podem ser usados na AIT, mas os de ultracurta duração são os mais recomendados e podem ser administrados tanto na forma de *bolus* quanto por infusão contínua (Souza *et al.*, 2012). Na Medicina Veterinária o propofol (2,6-diisopropilfenol) é o fármaco mais utilizado tanto para a indução quanto para a manutenção anestésica na AIT (Mata *et al.*, 2010; Padilha *et al.*, 2011; Gehrcke *et al.*, 2013).

O propofol é um anestésico intravenoso alquilfenólico com efeitos hipnóticos, recomendado para a indução e manutenção anestésica (Glen, 1980). Em gatos promove indução de maneira suave, permitindo fácil intubação, sem ocorrência de edema ou espasmó da laringe (Brearley *et al.*, 1988). Após administração intravenosa, seu início de ação é rápido devido à sua alta lipossolubilidade e redistribuição no sistema nervoso central e outros tecidos altamente perfundidos para os menos perfundidos (Duke, 1995). A meia-vida de eliminação rápida ($t_{1/2\beta}$) e terminal ($t_{1/2\gamma}$) do propofol, ou seja, o tempo de recuperação total do paciente e o efeito residual do fármaco no organismo, são bem maiores em gatos do que outras espécies. O $t_{1/2\gamma}$, em torno de 15 horas,

demonstra o efeito cumulativo do propofol em gatos devido sua dificuldade em metabolizar este fármaco (Gehrcke *et al.*, 2013).

O metabolismo do propofol ocorre principalmente no fígado, no entanto, a capacidade das enzimas hepáticas é prontamente saturada sugerindo que há metabolização em tecidos extra-hepáticos, como pulmões, parede intestinal e rins (Cassidy; Houston, 1984; Court, 2013). Sua eliminação pode ocorrer por glicuronidação direta ou oxidação, seguida de conjugação por glicuronidação ou sulfatação, mas há variação no perfil metabólico e na excreção urinária e biliar nas diferentes espécies (Simons *et al.*, 1991; Duke, 1995; Court, 2013). A glicuronidação de compostos fenólicos simples, como o propofol, normalmente ocorre por meio da enzima glicuroniltransferase, UDP-glicuroniltransferase (UGT). Em geral, as isoformas do gene UGT1A responsáveis por este processo no fígado são a UGT1A9 e UGT1A6, contudo, o fígado felino não expressa nenhuma isoforma relacionada com UGT1A9 ou UGT1A6 (Court, 2013). Por meio de sequenciamento genético, constatou-se que o gene UGT1A sofreu várias mutações e que, devido a isso, a isoforma UGT1A6 foi permanentemente desativada nesta espécie para formar o que é chamado de pseudogene afuncional. O sequenciamento do genoma revelou que os humanos expressam nove diferentes isoformas de UGT1As, os cães expressam dez diferentes UGT1As, enquanto que os felinos apenas duas isoformas (UGT1A1 e UGT1A2) e o pseudogene UGT1A6 (Court; Greenblatt, 2000).

Em humanos, cerca de 60% do propofol é eliminado por glicuronidação direta (isoforma UGT1A9) e 40% por oxidação, seguida de glicuronidação ou sulfatação dos metabólitos. No cão, quase todo propofol é eliminado por oxidação (Court, 2013). Porém, em gatos, o metabolismo do propofol não é

totalmente esclarecido, mas sabe-se da sua incapacidade significativa para conjugar compostos fenólicos em comparação com as outras espécies (Court; Greenblatt, 2000; Court, 2013). Dessa forma, presume-se que a extração hepática do fármaco seja baixa na espécie e a eliminação seja por vias alternativas como a oxidação e sulfatação (Court, 2013). A deficiência na metabolização do propofol não causa alterações importantes na bioquímica hepática, não interferindo nas atividades metabólicas e excretoras dos hepatócitos (Ferreira *et al.*, 2014), mas contribui com o prolongamento do tempo de recuperação nas infusões contínuas deste fármaco (Pascoe *et al.*, 2006; Tamanho *et al.*, 2010).

Os efeitos anestésicos e deletérios do propofol são dose-dependentes, portanto, recomenda-se associar outros fármacos a fim de diminuir sua dose e minimizar seus efeitos adversos (Intelisano *et al.*, 2008). Vários opioides podem ser utilizados para infusão contínua, no entanto os mais utilizados são os de ultracurta duração como o fentanil, alfentanil, sulfentanil e o remifentanil. Entre eles destaca-se o remifentanil que é metabolizado por esterases inespecíficas, não dependendo apenas da função hepática (Ryu *et al.*, 2008).

O remifentanil é um derivado da piperidina com forte afinidade para o receptor opioide μ (μ) e menor para os receptores delta (δ) e kappa (κ), tendo efeito analgésico dose-dependente (Glass *et al.*, 1999). Possui características farmacodinâmicas semelhantes às dos outros opioides, contudo sua farmacocinética é singular por apresentar metabolismo por esterases presentes no sangue e outros tecidos. Este processo ocorre devido ao remifentanil possuir uma cadeia lateral metiléster na sua estrutura química que sofre hidrólise formando um metabólito de ácido carboxílico (GI90291), o qual tem atividade

insignificante quando comparado ao remifentanil (Battershill; Keating, 2006; Cascone *et al.*, 2013). O início de ação e a duração dos efeitos do remifentanil são muito curtos, independente do tempo de infusão, tornando-o ideal para sua utilização na AIT (Videira; Cruz, 2004). Isso é importante em gatos, já que apresentam deficiência na metabolização hepática de inúmeras drogas (Court, 2013). Em gatos conscientes, o remifentanil é caracterizado por um moderado volume de distribuição e por um alto *clearance*, tendo início de ação rápido (aproximadamente 1,5 minutos) e uma meia vida de eliminação curta (média de 17 minutos) (Pypendop *et al.*, 2008). Contudo, comparado aos cães (5,6 minutos) e seres humanos (média de 6,6 minutos), o volume de distribuição do remifentanil é maior do que em gatos (Hoke *et al.*, 1997; Minto *et al.*, 1997).

Os efeitos hemodinâmicos do remifentanil são muito semelhantes aos dos demais opioides μ -agonistas, porém é menos depressor do sistema cardiovascular, o que torna seu uso mais atrativo na anestesia (Cascone *et al.*, 2013). Seus efeitos na FC, PAM e DC são dose-dependentes (James *et al.*, 1992; Correa *et al.*, 2007). Em humanos, a infusão contínua de remifentanil proporcionou maior estabilidade hemodinâmica transanestésica, quando comparado ao alfentanil. Além disso, as respostas à intubação, incisão de pele e estímulo cirúrgico foram maiores nos pacientes que receberam alfentanil (Demirbilek *et al.*, 2004).

O remifentanil causa depressão respiratória devido à redução da frequência respiratória e do volume corrente (Egan *et al.*, 1993), sendo necessária ventilação controlada nas taxas de $0,2 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$ e $0,3 \mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$ (Correa *et al.*, 2007) ou assistência ventilatória manual na taxa de $0,2 \mu\text{g kg}^{-1}$

$^1\text{min}^{-1}$ (Padilha *et al.*, 2011) para manter a fração expirada de gás carbônico dentro dos limites fisiológicos da espécie felina.

Infusões de remifentanil são indicadas em diversas situações e podem ser associadas a diferentes fármacos. Quando é associado ao propofol, ocorre potencialização da ação sedativa deste, menor resposta motora à estimulação cirúrgica e inibe seu requerimento em resposta a um estímulo nocivo (Videira; Cruz, 2004). Em gatas, infusões de propofol com remifentanil promoveram anestesia adequada para realização de ovariectomia com os parâmetros cardiovasculares e de hemogasometria arterial mantendo-se em valores considerados normais para a espécie (Correa *et al.*, 2007; Padilha *et al.*, 2011). Além disso, esta associação diminui o tempo de recuperação anestésica (Correa *et al.*, 2007; Mata *et al.*, 2010), quando comparada a infusões nas quais o propofol é utilizado isoladamente (Pascoe *et al.*, 2006).

Essa redução no tempo de recuperação provavelmente seja ainda mais significativa quando o propofol é utilizado para manutenção anestésica em procedimentos demorados. Contudo, ainda existem poucos estudos relatando a utilização do remifentanil associado ao propofol em gatos, e em nenhum destes houve avaliação por períodos superiores a 90 minutos de anestesia.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Avaliar as alterações cardiorrespiratórias e a recuperação anestésica em gatos submetidos à infusão contínua de propofol associado ou não ao remifentanil por 150 minutos.

1.1.2 Objetivos Específicos

a) Comparar as alterações cardiovasculares, respiratórias e hemogasométricas induzidas pela anestesia com propofol ou propofol associado ao remifentanil;

b) Avaliar a taxa de infusão do propofol e o seu consumo durante a anestesia por meio do estímulo elétrico supra-máximo;

c) Avaliar os tempos de extubação, movimentos voluntários, para levantar a cabeça, decúbito esternal, deambulação com ataxia e deambulação normal;

d) Avaliar a qualidade da recuperação por meio de um escore de cinco pontos após o término da anestesia.

1.2 HIPÓTESES

Acredita-se que no grupo em que será administrada somente infusão de propofol haverá recuperação prolongada quando comparado àquele em que o propofol está associado à infusão contínua de remifentanil. Além disso, o consumo total de propofol deverá ser menor neste último grupo.

Também espera-se que haja maior depressão cardiorrespiratória no grupo em que o propofol é utilizado isoladamente.

2. REMIFENTANIL REDUZ A TAXA DE INFUSÃO DO PROPOFOL E O PERÍODO DE RECUPERAÇÃO EM GATOS APÓS 150 MINUTOS DE ANESTESIA

(Remifentanil reduces the infusion rate of the purpose and the cat recovery period after 150 minutes of anesthesia)

(O artigo será enviado para a revista Veterinary Anaesthesia and Analgesia)

RESUMO

Objetivo Avaliar o consumo de propofol, efeitos cardiorrespiratórios e o tempo e qualidade da recuperação anestésica em gatos submetidos à infusão de propofol e remifentanil por 150 minutos.

Animais Dezesseis gatos adultos com idade de 1 a 4 anos, pesando $3,7 \pm 0,5$ kg.

Métodos Os gatos receberam dois tratamentos: PRO ($n = 8$), com indução intravenosa com propofol infundido a $3 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ seguido de infusão contínua de propofol em taxa variável iniciando em $0,25 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$; e PREMI ($n = 8$), em que o propofol foi utilizado da mesma maneira que o outro grupo, mas associado ao remifentanil na indução e manutenção na taxa fixa de $0,25 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$. Foram avaliadas funções cardiovasculares e respiratórias, temperatura, hemogasometria arterial, taxa de infusão do propofol, tempo e qualidade da recuperação anestésica. Dados paramétricos entre grupos foram comparados pelo Teste-*t* não pareado e entre diferentes momentos da anestesia pela ANOVA e Tukey-Kramer. Escores de recuperação anestésica foram analisados pelo teste Mann-Whitney. Diferenças foram consideradas significativas se $p < 0,05$.

Resultados A taxa média de propofol infundido foi 40,9% menor no PREMI ($0,13 \pm 0,07 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$) em relação ao PRO ($0,22 \pm 0,05 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$). A pressão arterial foi mais baixa em PREMI, mas hipotensão não foi observada em nenhum momento. No PREMI ocorreu leve acidose respiratória e hipercapnia. Recuperação anestésica foi

significativamente mais curta no PREMI, desde a extubação (9 ± 5 versus 37 ± 26 minutos) até a deambulação normal (88 ± 17 versus 235 ± 50 minutos). Os dois grupos apresentaram excelente qualidade de recuperação.

Conclusão e relevância clínica A associação de infusão contínua de remifentanil ao propofol reduz o seu requerimento em mais de 40%, diminuindo o tempo necessário para recuperação anestésica quando utilizado por 150 minutos.

Palavras-chave Felinos, TIVA, opioide, recuperação.

ABSTRACT

Objective To evaluate propofol consumption, cardiorespiratory effects and time and quality of recovery of cats anesthetized with continuous infusion of propofol and remifentanil for 150 minutes.

Animals Sixteen adult cats aged 1 to 4 years old, weighing 3.7 ± 0.5 kg.

Methods Cats received two treatments: PRO ($n = 8$), with intravenous induction with propofol infused at $3 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ followed by continuous infusion of variable rate propofol starting at $0,25 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$; and PREMI ($n = 8$), in which propofol was used in the same way as the other group, but associated with remifentanil in induction and maintenance at the fixed rate of $0,25 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$. Cardiovascular and respiratory functions, temperature, arterial hemogasometry, propofol infusion rate, time and quality of anesthetic recovery were evaluated. Parametric data between groups were compared by the unpaired t-test and between different moments of anesthesia by ANOVA and Tukey-Kramer. Anesthetic recovery scores were analyzed using the Mann-Whitney test. Differences were considered significant if $p < 0.05$.

Results The mean rate of infused propofol was 40,9% lower in the PREMI ($0,13 \pm 0,07$ mg kg⁻¹ min⁻¹) than in the PRO ($0,22 \pm 0,05$ mg kg⁻¹ min⁻¹). Blood pressure was lower in PREMI, but hypotension was not observed at any time. In the PREMI there was mild respiratory acidosis and hypercapnia. Anesthetic recovery was significantly shorter in the PREMI from extubation (9 ± 5 versus 37 ± 26 minutes) until normal ambulation (88 ± 17 versus 235 ± 50 minutes). Both groups presented excellent recovery quality.

Conclusion and clinical relevance The combination of continuous infusion of remifentanil to propofol reduces its requirement by more than 40%, reducing the time required for anesthesia recovery when used for 150 minutes.

Keywords Feline, TIVA, opioid, recovery.

2.1 INTRODUÇÃO

O propofol (2,6- diisopropilfenol) é um anestésico fenólico muito utilizado na medicina veterinária para a indução e manutenção da anestesia. Caracteriza-se por ser altamente lipofílico, possuir rápido início de ação, curta duração, mínimo efeito cumulativo e poucos efeitos adversos (Glen 1980). Em gatos, promove indução de maneira suave, permitindo fácil intubação (Brearley et al. 1988). O metabolismo do propofol ocorre no fígado e em sítios extra-hepáticos, como tecido pulmonar, entérico e renal (Cassidy & Houston 1984; Court 2013), por meio da glicuronidação direta ou oxidação inicial e posterior glicuronidação ou sulfatação (Simons et al. 1991). Seu perfil metabólico pode variar conforme a espécie (Simons et al. 1991; Hay Kraus et al. 2000), mas a meia-vida de eliminação muito maior no gato, em relação ao ser humano e os cães, é explicada pela deficiência genética para expressão da principal enzima da glicuronidação, a glicuroniltransferase, pelo pseudogene UGT1A6 (Court 2013; Court &

Greenblatt 2000). Então, acredita-se que o propofol seja metabolizado por vias alternativas, como a oxidação e a sulfatação, para posterior eliminação renal e biliar (Court 2013). Esta deficiência contribui com o prolongamento do tempo de recuperação em infusões contínuas de propofol que excedem 30 minutos (Andress et al. 1995; Pascoe et al. 2006).

Com o intuito de reduzir a taxa de infusão necessária de propofol para causar inconsciência e melhorar a qualidade da anestesia e recuperação anestésica, mantendo a estabilidade hemodinâmica, opioides são comumente associados ao propofol durante a AIT (Mendes & Selmi 2003; Mannarino et al. 2014). Dentre os opioides μ -agonistas, o remifentanil apresenta a vantagem de ser metabolizado por esterases inespecíficas presentes no sangue e outros tecidos, não tendo sua metabolização dependente da função hepática. Isto contribui para uma meia-vida de eliminação muito curta, independente do tempo de infusão, tornando-o ideal para sua utilização por infusão contínua (Videira & Cruz 2004; Ryu et al. 2008). Em gatos, o remifentanil é caracterizado por um início de ação em torno de 1,5 minutos e alto clearance, não sendo necessária a administração de um bolus antes da infusão, uma vez que as concentrações plasmáticas rapidamente atingem o estado de equilíbrio (Pypendop et al. 2008). Poucas, porém, são as informações sobre os efeitos hemodinâmicos e pós-anestésicos de infusões de propofol e remifentanil em gatos, principalmente por períodos superiores a 90 minutos (Correa et al. 2007; Mata et al. 2010). Mas a redução da taxa de infusão de propofol e, conseqüentemente, do tempo de recuperação anestésica, devido a associação com remifentanil, possibilitará seu uso na rotina anestésica felina para procedimentos prolongados.

O presente estudo objetivou avaliar o consumo de propofol, as alterações cardiovasculares, respiratórias, e o tempo e qualidade da recuperação anestésica em gatos submetidos à infusão contínua de propofol e remifentanil durante 150 minutos.

2.2 MATERIAL E MÉTODOS

2.2.1 Animais

Foram utilizados dezesseis gatos saudáveis, machos ou fêmeas, sem raça definida, com idade entre 1 e 4 anos e peso variando entre 2 e 5 kg. Os critérios de inclusão compreendiam fácil manipulação, clinicamente sadios e classificados como ASA I, segundo a American Society of Anesthesiology. Foi realizado exame clínico completo, hemograma e mensuração das enzimas séricas AST, GGT, ureia e creatinina. Foram excluídos os animais indóceis, com alguma doença prévia, com alterações no exame clínico ou laboratorial, bem como fêmeas no cio ou em gestação. Os animais foram mantidos em jejum alimentar de oito horas, com livre acesso a água. Ao término do projeto os animais foram submetidos à cirurgia de orquiectomia ou ovariectomia. Os procedimentos foram realizados de acordo com o consentimento do proprietário e aprovação da Comissão de Ética no Uso de Animais do Setor de Ciências Agrárias da UFPR (protocolo número 016/2015).

2.2.2 Protocolo Anestésico

Todos os animais foram pré-medicados com dexmedetomidina (0,5 mg mL⁻¹; Dexdomitor; Zoetis; Brasil) na dose de 20 µg kg⁻¹ por via intramuscular (IM). Após dez minutos, realizou-se tricotomia do membro torácico e pélvico esquerdos, cateterização da veia cefálica com cateter 22G, e administração de atipamezole (5 mg mL⁻¹; Antisedan; Zoetis; Brasil) na dose de 100 µg kg⁻¹ IM, para reversão da sedação. Após 30 minutos, os animais foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos, conforme o protocolo anestésico utilizado: PRO ($n = 8$), na qual a indução anestésica foi realizada com propofol (10 mg mL⁻¹; Propovan; Cristália; Brasil) na taxa de 3 mg kg⁻¹ min⁻¹ e solução salina 0,9% na taxa de 3 mL kg⁻¹ h⁻¹ até a perda dos reflexos palpebrais lateral e medial, seguido de infusão contínua em taxa variável, iniciando em 0,25 mg kg⁻¹ min⁻¹ e solução salina 0,9%

na taxa de $3 \text{ mL kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$; e PREMI ($n = 8$), com indução anestésica feita com propofol na taxa de $3 \text{ mg kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$ e remifentanil (2 mg; Ultiva; GlaxoSmithKline; Brasil) na taxa de $0,25 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ até a perda dos reflexos palpebrais lateral e medial, seguido de infusão contínua de propofol em taxa variável iniciando em $0,25 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ e remifentanil em taxa fixa, na mesma taxa da indução, diluído em solução salina 0,9% para permitir uma taxa de infusão de $3 \text{ mL kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$. Ambos os fármacos foram administrados pela via intravenosa por meio de duas bombas de seringa (DigiPump SR8x, Digicare Biomedical Technology, FL, EUA). O avaliador era cego ao protocolo utilizado e as infusões foram mantidas por 150 minutos em ambos os grupos.

Após a indução, a laringe foi dessensibilizada com 0,1mL de lidocaína (20 mg mL^{-1} ; Cloridrato de lidocaína; Hipolabor; Brasil) para posterior intubação oro-traqueal com sonda de Murphy de tamanho adequado. A intubação foi realizada quando o paciente perdia os reflexos palpebrais lateral e medial, relaxava a mandíbula e perdia o reflexo de deglutição. O paciente foi posicionado em decúbito lateral e a sonda foi conectada a um sistema sem reinalação de gases Mapleson tipo D (sistema de Baraka) com fluxo de oxigênio a 100%, de $200 \text{ mL kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$. Durante o período transanestésico a temperatura ambiental foi mantida a 22°C com uso de ar condicionado e os gatos foram aquecidos ativamente por meio de bolsas de sementes aquecidas e cobertores.

O plano anestésico foi avaliado a cada 15 minutos pela resposta a uma estimulação supra-máxima fornecida por uma corrente elétrica constante de um estimulador elétrico (Peripheral Nerve Stimulator, Fischer & Paykel Healthcare, New Zealand) ligado a duas agulhas 22G localizadas a 3 cm de distância entre si, transfixando à pele no aspecto lateral do antebraço direito. Um estímulo de 50 mA e 1 Hz foi aplicado durante 40 segundos seguido de estímulo com 50 mA e 150 Hz por 10 segundos. O plano anestésico foi avaliado e, conseqüentemente, a taxa de infusão do propofol variada de acordo à resposta

ao estímulo elétrico na seguinte escala: 1 - plano insuficiente, com movimentação brusca e persistente após o término do estímulo. Nesta situação era administrado *bolus* de propofol igual a 25% do volume necessário para indução e aumento da taxa de infusão em $0,05 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$; 2 - plano leve, com movimentação discreta durante o eletro-estímulo ou aumento do reflexo palpebral medial e aumento de 20% da FC, f_R e PA em relação ao basal (ao menos três desses parâmetros). Neste caso a taxa de infusão de propofol era aumentada em $0,05 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$; 3 - plano adequado, com ausência de movimentação durante eletro-estímulo, mas com centralização do globo ocular após o estímulo e/ou presença de reflexo palpebral medial ou aumento de 20% da FC e f_R , sem alteração na PA. Nesse caso, não ocorria alteração na taxa de infusão; 4 - plano profundo, com ausência de movimentação durante eletro-estímulo, globo ocular centralizado antes da estimulação, e ausência de reflexos palpebrais durante e depois do estímulo. Nesse caso a taxa de infusão do propofol era reduzida $0,05 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ (Fonte: próprio autor). As aferições dos parâmetros cardiovasculares e respiratórios foram realizadas antes e depois da estimulação elétrica. Para a avaliação do plano anestésico foi desconsiderado o movimento do braço onde foi feito o estímulo.

2.2.3 Parâmetros Avaliados

A artéria femoral foi dissecada e canulada assepticamente no terço médio da face medial do membro pélvico esquerdo com cateter 22G, após bloqueio infiltrativo local com 2 mg kg^{-1} de lidocaína 2%, sem vasoconstritor, seguida de sutura do subcutâneo e da pele com o fio poliglecaprone 4-0 em pontos isolados simples. O cateter foi conectado a um sistema para determinar a pressão arterial por meio de monitor multiparamétrico (LifeWindow LW9XVet, Digicare Biomedical Technology, FL, EUA) e para colheita de sangue para análise hemogasométrica. Ao final da infusão, o cateter arterial foi removido seguido de compressão local por cinco minutos e bandagem por mais 10 minutos. Logo

após a anestesia, os gatos receberam meloxicam (2 mg mL^{-1} ; Maxicam; Ourofino; Brasil) na dose de $0,1 \text{ mg kg}^{-1}$ pela via subcutânea.

Foram avaliados continuamente durante a anestesia a frequência cardíaca (FC), saturação periférica da hemoglobinas por oxigênio (SpO_2), as pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM), frequência respiratória (f_R), pressão expirada de gás carbônico (PEtCO_2) e a temperatura esofágica. Todas as variáveis foram registradas aos 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 135 e 150 minutos após a indução da anestesia, por meio de monitor multiparamétrico (LifeWindow LW9XVet, Digicare Biomedical Technology, FL, EUA). As amostras de sangue para hemogasometria foram colhidas ($0,6 \text{ mL}$) a cada 30 minutos a partir da indução anestésica em seringas contendo heparina lítica e analisadas logo em seguida.

Em caso de hipotensão, definida como PAM menor que 60 mmHg , era administrado *bolus* de 15 mL kg^{-1} de solução de Ringer com Lactato, durante 15 minutos. Os gatos permaneceram em ventilação espontânea, mas se necessário, era realizada ventilação manual assistida pelo sistema de Baraka com balão reservatório de $0,5\text{L}$ para manter a eucapnia.

2.2.4 Recuperação Anestésica

O tempo e a qualidade da recuperação anestésica foram registrados. Após o fim da infusão avaliou-se o tempo para a extubação, que correspondia ao momento em que eram observados movimentos de deglutição; o tempo para movimentos voluntários, onde espontaneamente os gatos mexiam a cabeça ou um dos membros; o tempo para levantar a cabeça, quando eram capazes de permanecer por mais de 10 segundos com a cabeça suspensa; o tempo em que voluntariamente o gato se colocava em decúbito esternal; o início da deambulação, quando era capaz de andar, mas com marcada ataxia; e a deambulação normal, quando andava sem ataxia. Os animais permaneceram dentro do

centro cirúrgico até conseguir ficar em decúbito esternal e, após, foram transferidos para a unidade de terapia intensiva onde ficaram dentro de gaiolas de metal.

Foi atribuído um escore de cinco pontos para avaliação da qualidade da recuperação anestésica (Pascoe et al. 2006): 1 (ruim): muitas tentativas para levantar, quedas repetidas, marcada ataxia; 2 (regular): múltiplas tentativas de se levantar e cai ocasionalmente, ataxia significativa; 3 (bom): encontra-se em silêncio, várias tentativas de levantar, moderada ataxia; 4 (muito bom): fica quieto, poucas tentativas para levantar e leve ataxia; 5 (excelente): mudança de decúbito com mínimos movimentos atáxicos, levanta-se sem cair e mínima ataxia.

2.2.5 *Análise Estatística*

A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. A análise estatística dos valores paramétricos foi efetuada comparando grupos usando o Teste-*t* não pareado. As médias dos diferentes momentos durante a anestesia foram comparadas pela Análise de variância (ANOVA) e teste *post-hoc* de Tukey-Kramer. Os escores de recuperação anestésica foram analisados pelo teste Mann-Whitney. Diferenças foram consideradas significativas em nível de 5% de significância ($p < 0,05$). Foram utilizados os pacotes estatísticos STATVIEW 5.0.1 (SAS Institute Inc., NC, USA) e GRAPHPAD PRISM 6.0.1 (GraphPad Software Inc., USA).

2.3 RESULTADOS

A dexmedetomidina proporcionou sedação satisfatória em todos os pacientes, permitindo fácil manipulação para realização da tricotomia e acesso venoso.

O PRO foi constituído por 3 gatos machos e 5 fêmeas com idade de $1,8 \pm 1,1$ anos e pesando $3,5 \pm 1$ kg. O PREMI tinha 4 machos e 4 fêmeas de $1,4 \pm 0,4$ anos de idade e $3,4 \pm 1,2$ kg.

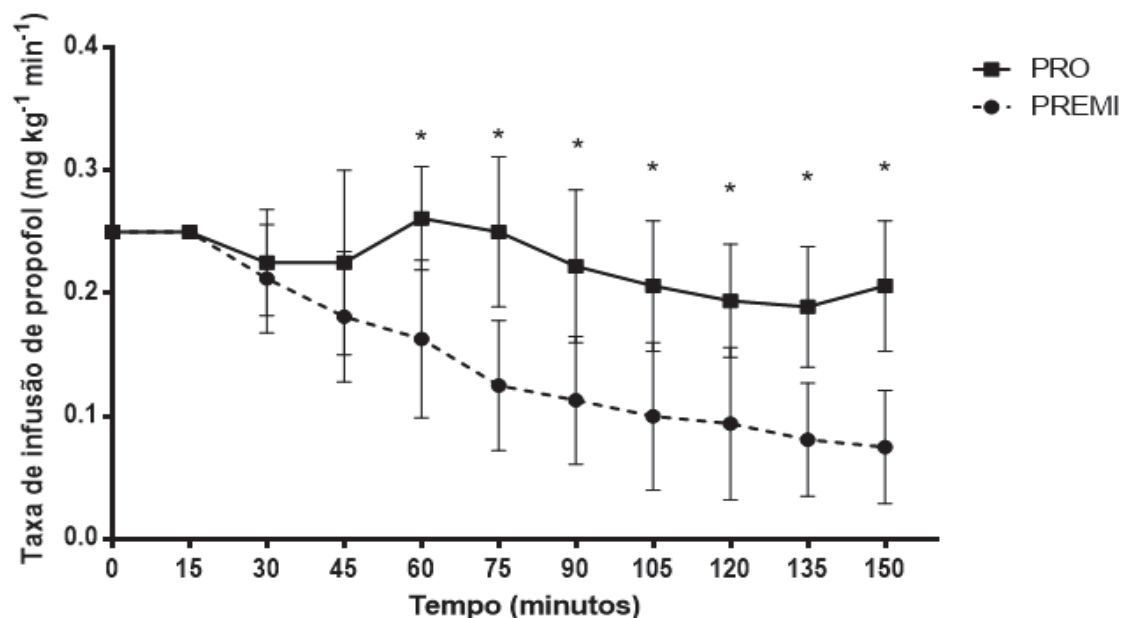
A dose média de propofol necessária para a indução anestésica foi discretamente mais baixa quando o propofol foi associado com remifentanil (PRO = $7,5 \pm 3,4$ e PREMI = $5,6 \pm 1,1$ mg kg⁻¹, $p=0,1684$) e todos os animais apresentaram indução suave, sem tosse, mioclonia, movimentos de pedalagem ou apneia.

A taxa média de propofol infundido durante os 150 minutos de anestesia foi 40,9% menor no PREMI ($0,13 \pm 0,07$ mg kg⁻¹ min⁻¹) em relação ao PRO ($0,22 \pm 0,05$ mg kg⁻¹ min⁻¹, $p=0,001$). Avaliando a cada momento, a partir dos 45 minutos de anestesia houve diferença significativa na taxa de propofol entre os grupos. As variações na taxa de infusão de propofol associado ou não ao remifentanil podem ser observadas na figura 1.

Os parâmetros avaliados no período transanestésico podem ser observados na tabela 1. A FC no PRO se manteve elevada em relação ao PREMI, contudo a diferença só foi significativa aos 45 minutos ($p=0,047$). Houve bradicardia (definida como FC < 100 bpm) em um gato do PRO e três do PREMI. Não foi detectada hipotensão em nenhum animal. A pressão arterial (PAS, PAD e PAM) no PRO se manteve mais elevada em todos os momentos quando comparada ao REMI, mas só houve diferença significativa aos 15 e 120 minutos (Tabela 1).

A f_R foi significativamente maior e a $PEtCO_2$ menor no PRO em quase todos os momentos. Foi necessário apoio ventilatório em cinco gatos por meio de compressão do balão reservatório de oxigênio a cada cinco minutos até o final do procedimento. A SpO_2 e a temperatura esofágica não diferiram significativamente entre os grupos ao longo do tempo.

Figura 1 - Variação na taxa de infusão de propofol em gatos submetidos à anestesia por 150 minutos com infusão contínua de propofol associado ao remifentanil (PREMI) ou não (PRO). Nota: * diferença significativa entre grupos ($p < 0,05$).



Na avaliação hemogasométrica arterial, todos os animais apresentaram leve acidose respiratória durante o procedimento anestésico, com diferença significativa entre os grupos no pH aos 60 e 90 minutos. Houve hipercapnia em ambos os grupos, mas no PREMI a PaCO_2 foi maior, com diferença significativa apenas aos 60 minutos (Tabela 3). Contudo, a PaO_2 se manteve em níveis elevados nos dois grupos durante toda a anestesia. Os valores da PaO_2 , HCO_3^- , SaO_2 , sódio, potássio e cloro não diferiram significativamente entre os grupos. Também não houve diferenças importantes entre os momentos de nenhum dos grupos nos gases sanguíneos e eletrólitos.

Tabela 1 - Parâmetros cardiovasculares, respiratórios e temperatura avaliados em gatos anestesiados com infusão contínua de propofol (PRO, $n = 8$) ou infusão contínua de propofol e remifentanil (PREMI, $n = 8$) por um período de 150 minutos. Média \pm DP.

Grupo	15 min	30 min	45 min	60 min	75 min	90 min	105 min	120 min	135 min	150 min
FC (bpm)										
PRO	133 \pm 22	133 \pm 27	143 \pm 35*	133 \pm 28	131 \pm 29	133 \pm 29	133 \pm 29	130 \pm 32	136 \pm 32	143 \pm 39
PREMI	113 \pm 20	113 \pm 29	113 \pm 26	113 \pm 24	108 \pm 27	108 \pm 30	108 \pm 30	107 \pm 19	109 \pm 25	111 \pm 28
SpO ₂ (%)										
PRO	99 \pm 0	98 \pm 1	98 \pm 1	97 \pm 1	98 \pm 2	98 \pm 2	98 \pm 2	98 \pm 2	98 \pm 1	98 \pm 2
PREMI	99 \pm 2	98 \pm 1	98 \pm 1	97 \pm 1	98 \pm 1	98 \pm 1	98 \pm 1	98 \pm 1	98 \pm 1	97 \pm 1
f_R (mpm)										
PRO	24 \pm 6*	24 \pm 5*	23 \pm 4*	23 \pm 4*	22 \pm 4*	23 \pm 4*	21 \pm 4*	21 \pm 5	21 \pm 5	20 \pm 5
PREMI	12 \pm 4	13 \pm 4	13 \pm 4	10 \pm 4	11 \pm 4	17 \pm 7	12 \pm 4	17 \pm 8	17 \pm 8	16 \pm 6
PEtCO ₂ (mmHg)										
PRO	32 \pm 9	31 \pm 9	28 \pm 6*	27 \pm 8*	29 \pm 8*	28 \pm 8*	28 \pm 8*	30 \pm 10	30 \pm 9	29 \pm 9*
PREMI	35 \pm 10	35 \pm 10	41 \pm 11	40 \pm 15	44 \pm 13	41 \pm 10	45 \pm 16	40 \pm 15	35 \pm 8	42 \pm 13
PAS (mmHg)										
PRO	120 \pm 12*	118 \pm 19	120 \pm 16	122 \pm 20	117 \pm 19	131 \pm 23	127 \pm 23	133 \pm 20*	130 \pm 17	124 \pm 14
PREMI	98 \pm 18	101 \pm 24	113 \pm 26	106 \pm 22	114 \pm 26	115 \pm 20	107 \pm 19	107 \pm 20	109 \pm 27	109 \pm 27
PAD (mmHg)										
PRO	91 \pm 27*	88 \pm 30	89 \pm 29	94 \pm 32	92 \pm 31	96 \pm 30	89 \pm 40	101 \pm 29*	99 \pm 27*	89 \pm 22
PREMI	66 \pm 10	75 \pm 17	83 \pm 26	75 \pm 20	78 \pm 16	85 \pm 22	76 \pm 16	74 \pm 11	75 \pm 14	75 \pm 15
PAM (mmHg)										
PRO	101 \pm 21*	98 \pm 25	100 \pm 22	104 \pm 25	96 \pm 20	107 \pm 28	105 \pm 32	110 \pm 27*	108 \pm 24	99 \pm 18
PREMI	78 \pm 13	80 \pm 14	89 \pm 19	88 \pm 17	91 \pm 15	96 \pm 19	90 \pm 14	88 \pm 12	91 \pm 16	92 \pm 19
Temp (°C)										
PRO	37,9 \pm 0,5	37,6 \pm 0,7	37,5 \pm 0,6	37,4 \pm 0,6	37,4 \pm 0,7	37,4 \pm 0,8	37,4 \pm 0,7	37,3 \pm 0,7	37,3 \pm 0,8	37,3 \pm 0,8
PREMI	38,2 \pm 0,7	37,7 \pm 0,9#	37,4 \pm 1,1#	37,1 \pm 1#	37,0 \pm 1#	37,0 \pm 0,9#	36,9 \pm 0,8#	37,0 \pm 0,8#	36,9 \pm 0,8#	36,9 \pm 0,8#

*Diferença estatística ($p < 0,05$) entre grupos no mesmo momento. # Diferença estatística ($p < 0,05$) no mesmo grupo comparada a primeira avaliação (15 minutos).

Tabela 2 – Hemogasometria arterial de gatos anestesiados com infusão contínua de propofol (PRO, $n = 8$) ou infusão contínua de propofol e remifentanil (PREMI, $n = 8$) durante um período de 150 minutos. Média \pm DP.

	Grupo	30 minutos	60 minutos	90 minutos	120 minutos	150 minutos
pH	PRO	7,31 \pm 0,02	7,31 \pm 0,03*	7,31 \pm 0,01*	7,29 \pm 0,02	7,30 \pm 0,01
	PREMI	7,27 \pm 0,01	7,23 \pm 0,01	7,25 \pm 0,01	7,29 \pm 0,02	7,28 \pm 0,01
PaCO ₂ (mmHg)	PRO	39,9 \pm 6,3	41,4 \pm 9,9*	41,5 \pm 11,3	47,1 \pm 11,3	45,8 \pm 13,9
	PREMI	48,5 \pm 9,1	58,5 \pm 10,2	52,0 \pm 8,8	49,8 \pm 6,4	48,0 \pm 10
PaO ₂ (mmHg)	PRO	279 \pm 46	320 \pm 55	365 \pm 53	302 \pm 77	319 \pm 71
	PREMI	322 \pm 97	297 \pm 78	306 \pm 134	354 \pm 106	342 \pm 104
HCO ₃ (mmol L ⁻¹)	PRO	21,5 \pm 3,8	21,6 \pm 4,5	22,2 \pm 5	23,2 \pm 5,2	23,9 \pm 6,3
	PREMI	21,7 \pm 0,6	21,7 \pm 0,7	21,8 \pm 1,3	22,5 \pm 1,1	22,1 \pm 2,1
SaO ₂ (%)	PRO	99,8 \pm 0,0	99,9 \pm 0,0	99,9 \pm 0,0	99,9 \pm 0,0	99,9 \pm 0,0
	PREMI	99,8 \pm 0,1	99,7 \pm 0,4	98,7 \pm 2,4	99,9 \pm 0,1	99,8 \pm 0,1
Sódio (mmol L ⁻¹)	PRO	154 \pm 2	154 \pm 3	152 \pm 0	152 \pm 1	152 \pm 0
	PREMI	153 \pm 1	153 \pm 3	152 \pm 2	152 \pm 3	153 \pm 2
Potássio (mmol L ⁻¹)	PRO	3,4 \pm 0,2	3,6 \pm 0,2	3,7 \pm 0,2	3,7 \pm 0,1	3,9 \pm 0,2
	PREMI	3,4 \pm 0,1	3,7 \pm 0,5	4,4 \pm 1	4,7 \pm 1,0	4,6 \pm 1,1
Cloro (mmol L ⁻¹)	PRO	123 \pm 14	123 \pm 16	128 \pm 24	118 \pm 5	115 \pm 15
	PREMI	143 \pm 16	137 \pm 19	141 \pm 16	139 \pm 17	133 \pm 15

*Diferença estatística ($p < 0,05$) entre grupos no mesmo momento.

Os tempos de recuperação anestésica foram menores no PREMI, havendo diferença estatística em todos os momentos avaliados, desde a extubação até a completa recuperação do paciente. Os valores referentes à recuperação podem ser observados na tabela 4. A qualidade da recuperação foi igual entre os grupos, tendo apenas qualidades muito boa (escore 4) ou excelente (escore 5). A mediana em ambos os grupos foi de 5 (4-5), $p = 0,9999$.

Tabela 3 - Tempos (minutos) e qualidade de recuperação anestésica em gatos anestesiados com infusão contínua de propofol (PRO, $n = 8$) ou infusão contínua de propofol associado ao remifentanil (PREMI, $n = 8$) durante um período de 150 minutos. Média \pm DP.

Tempos (minutos)	PRO	PREMI	Valor p
Extubação	37 \pm 26	9 \pm 5	0,0124
Movimentos voluntários	84 \pm 14	26 \pm 12	0,0001
Levantar a cabeça	92 \pm 28	31 \pm 12	0,0001
Decúbito esternal	138 \pm 38	43 \pm 13	0,0001
Deambulação com ataxia	191 \pm 46	65 \pm 18	0,0001
Deambulação normal	235 \pm 50	88 \pm 17	0,0001

2.4 DISCUSSÃO

A instrumentação dos gatos foi realizada sob sedação com dexmedetomidina com o objetivo de evitar a liberação de adrenalina em decorrência do estresse da manipulação, o que poderia proporcionar aumento do consumo anestésico. Os efeitos sedativos e analgésicos da dexmedetomidina começam a serem revertidos cinco minutos após a aplicação do atipamezole, tendo reversão completa aos 15 minutos (Granholm et al. 2006). Contudo, apesar da sedação ter sido revertida, não se pode descartar alguma influência do atipamezole nos parâmetros cardiorrespiratórios deste trabalho. Um estudo em gatos demonstrou que o atipamezole reverteu à depressão cardiovascular, porém os valores da f_R e da temperatura não retornaram aos seus níveis basais (Granholm et al. 2006). Então, pode ter ocorrido estas mesmas alterações no presente estudo, mas se ocorreram, provavelmente foram mais discretas que aquelas provocadas pelo estresse.

A dose de propofol utilizada para a indução anestésica, com uma média de 7,5 mg kg^{-1} , foi semelhante à de outros estudos em gatos quando não foi utilizada medicação pré-anestésica (Pascoe et al. 2006; Matsukawa et al. 2009). Apesar de não apresentar diferença significativa, houve redução de cerca de 25% na dose de propofol (média de 5,6 mg kg^{-1}) quando associado ao remifentanil na indução anestésica. O grande volume de distribuição do remifentanil no compartimento central, com tempo de equilíbrio entre

a concentração plasmática e a concentração cerebral em torno de um minuto e meio, promove rápido início de ação e potencialização do efeito hipnótico do propofol (Videira & Cruz 2004; Pypendop et al. 2008).

A indução anestésica com propofol na espécie é considerada adequada por não apresentar tosse, excitação e mioclonia (Brearley et al. 1988; Mata et al. 2010; Mathis et al. 2012). Taxas altas de infusão de remifentanil, como a utilizada nos gatos deste estudo, estão associadas a melhores condições de intubação em cães, o que não é observado com taxas mais baixas de 0,1 e 0,2 mg kg⁻¹ min⁻¹ (Pei et al. 2014).

O propofol pode causar depressão cardiorrespiratória dose-dependente (Aguilar et al. 2001). Entretanto, quando os gatos de nosso estudo foram anestesiados somente com propofol, os valores de PA e FC sempre foram normais, bem superiores ao valor limite para hipotensão, explicado pelo seu uso em infusão contínua, em baixa taxa de infusão (Muir & Gadawski 2002), desde a indução anestésica. Redução na pressão arterial é esperada em gatos quando o remifentanil é administrado (Correa et al. 2010), contudo não foi observada hipotensão em nenhum gato no presente estudo e os valores de pressão arterial se mantiveram constante durante todo procedimento. A redução da pressão arterial por opioides μ -agonistas está relacionada à redução do tônus simpático e ao aumento do tônus vagal (James et al. 1992). Bolus de remifentanil podem causar hipotensão em seres humanos (Ryu et al. 2008) e porcos (Silva et al. 2014), mas na infusão contínua a pressão arterial tende a se manter estável. Apesar de três gatos terem apresentado bradicardia, esta não foi associada à hipotensão em nenhum dos casos.

O uso de propofol e opioides de ultracurta duração está associado à depressão respiratória e hipercapnia (Pascoe et al. 2006, Padilha et al. 2011). Nos gatos anestesiados com propofol e remifentanil a f_R reduziu em cerca de 50% logo após a indução anestésica, e se manteve sempre mais baixa que a dos gatos onde só foi utilizado o propofol. Os

valores da f_R e da $PEtCO_2$ são similares aos encontrados na literatura para infusões de propofol com remifentanil em gatos sob ventilação assistida (Padilha et al. 2011), promovendo leve acidose respiratória, especialmente no início do procedimento anestésico e controlada após 90 minutos. Alguns trabalhos usam ventilação controlada em infusões contínuas de propofol e remifentanil (Correa et al. 2007; Murrell et al. 2014), contudo é possível manter o paciente em ventilação espontânea (Mata et al. 2010) ou em ventilação assistida (Padilha et al. 2011) já que a depressão respiratória é aceitável. Em seres humanos observou-se depressão respiratória em 33% dos pacientes e alguns casos apneia curta com remifentanil, contudo esta depressão é reduzida no pós-operatório devido a curta meia-vida deste fármaco, independentemente da duração da infusão (Ryu et al. 2008).

Os valores médios do pH foram inferiores ao limite fisiológico para a espécie no PREMI, caracterizando uma acidemia em todos os momentos. Em ambos os grupos, as médias da PCO_2 ficaram acima do limite fisiológico, compreendido entre 26,5 – 41,0 mmHg (Middleton et al. 1981). Apesar de haver hipercapnia em ambos os grupos, ela foi maior no PREMI, o que pode ser justificado pelos menores valores de f_R ao longo do tempo levando à redução da $PEtCO_2$ e ao seu acúmulo no organismo. No estudo de Pascoe et al (2006) foi observada acidose respiratória em todos os momentos em gatos anestesiados somente com propofol durante 30 e 150 minutos, contudo os gatos anestesiados exclusivamente com propofol não apresentaram alterações respiratórias importantes em nosso estudo. Acredita-se que se os gatos do presente estudo tivessem sido submetidos a um estímulo constante, como o cirúrgico, os valores cardiorrespiratórios e hemogasométricos permaneceriam dentro dos valores normais como no estudo de Mata et al (2010). Quando o propofol é utilizado em gatos espera-se redução no seu requerimento ao longo do tempo de infusão, bem como um maior tempo

de recuperação anestésica devido sua deficiência na metabolização hepática (Mata et al. 2010, Mannarino et al. 2013). Entretanto, apesar de ser observada uma tendência a redução no requerimento do propofol nos gatos deste estudo a partir dos 90 minutos de anestesia, a taxa de infusão média não foi inferior a outros artigos utilizando infusões por curtos períodos (Ilkiw et al. 2003; Pascoe et al. 2006), e ligeiramente superior a taxa de propofol infundido por um período longo com o plano avaliado pela redução da resposta ao reflexo podal (Pascoe et al. 2006). Isto provavelmente ocorreu devido ao método de avaliação do plano anestésico, em nosso estudo, que foi por meio de resposta a estímulo elétrico supra-máximo. Desta maneira, quando taxas de infusão mais baixas são utilizadas, como no estudo de Pascoe et al. (2006), onde uma menor profundidade anestésica foi objetivada, resultaram em recuperação mais rápida que o uso isolado de propofol no nosso trabalho.

Quando associado ao remifentanil, a redução da taxa de infusão do propofol necessária para manter o plano anestésico foi superior a 40%. Um estudo em gatos demonstrou redução de 33% na taxa de infusão do propofol quando associado a doses de 0,1 e 0,2 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ de remifentanil (Mata et al. 2010). Redução também é esperada nos anestésicos inalatórios, com diminuição da CAM do isoflurano de 15,6% (Steagall et al. 2010) a 29,8% (Ferreira et al. 2009). O menor requerimento de propofol no PREMI proporcionou um menor tempo de recuperação devido ao remifentanil apresentar meia vida de eliminação curta, o que contribui com menor tempo de recuperação independentemente do tempo de infusão (Glass et al. 1999; Pypendop et al. 2008). Os tempo de recuperação anestésica com a associação de propofol e remifentanil observados nos gatos do nosso estudo foram semelhantes àqueles anestesiados por períodos mais curtos de 60 (Mata et al. 2010) e 90 minutos (Correa et al. 2007), indicando que o tempo não é ampliado em infusões longas. Isto mostra que há pouca relevância clínica quando

se refere ao efeito cumulativo e a meia-vida de eliminação maior do propofol nesta espécie. Mesmo assim, esses tempos são superiores aqueles observados em cão (Murrell et al. 2014).

Em ambos os grupos, a qualidade da recuperação anestésica foi semelhante àquela relatada na literatura (Mata et al. 2010, Ryu et al. 2008). Assim como no estudo de Pascoe et al (2006), o escore de recuperação ficou entre 4 e 5. Complicações como movimentos extensores dos membros torácicos, espirros e opistótono observadas em gatos anestesiados com altas taxas ($0,6 \text{ mg kg}^{-1}\text{min}^{-1}$) de propofol (Souza et al. 2012), não ocorreram em nenhum gato desse trabalho.

Uma recuperação tranquila e sem complicações é desejada em pacientes com alto nível de estresse, como os gatos. O estresse causa alterações fisiológicas e comportamentais que podem interferir no metabolismo do paciente e na recuperação de um distúrbio ou doença. Em gatos submetidos a ambientes estressantes, a incidência de vômitos e alterações de apetite são comuns (Stella et al. 2013). Então, apesar da infusão contínua de propofol, associada ou não ao remifentanil, causar uma recuperação anestésica mais prolongada em relação aos agentes inalatórios, a qualidade da recuperação é melhor, o que pode contribuir para a diminuição do estresse nesta espécie e seus possíveis efeitos deletérios.

2.5 CONCLUSÃO

A associação de infusão contínua de remifentanil ao propofol reduz o seu requerimento em mais de 40%, diminuindo o tempo necessário para recuperação anestésica quando utilizado por longo período.

2.6 REFERÊNCIAS

- Aguiar AJA et al. (2001) Continuous infusion of propofol in dogs premedicated with methotrimeprazine. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 28, 4, 220-224.
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1467-2987.2001.00048.x>
- Allweiler, S et al. (2007) The isoflurane-sparing and clinical effects of a constant rate infusion of remifentanil in dogs. *Vet Anaesth Analg* 34, 6, 388-93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17850226>
- Andress, JL, Day TK, Day DG. et al. (1995) The effects of consecutive day propofol anesthesia on feline red blood cells. *Veterinary Surgery* 24, 277-282.
- Brearley JC, Kellagher REB, Hall LW. (1988) Propofol anaesthesia in cats. *Journal of Small Animal Practice* 29, 315-322.
- Cassidy MK, Houston JB. (1984) In vivo capacity of hepatic and extrahepatic enzymes to conjugate phenol. *Drug Metabolism and Disposition* 12, 5, 619-624.
- Correa MA. et al. (2007) Effects of remifentanil infusion regimens on cardiovascular function and responses to noxious stimulation in propofol anesthetized cats. *American Journal of Veterinary Research* 68, 9, 932-940.
- Court MH. (2013) Feline drug metabolism and disposition: pharmacokinetic evidence for species differences and molecular mechanisms. *Veterinary Clinical Small Animal* 43, 1039–1054.
- Court MH, Greenblatt D.J. (2000) Molecular genetic basis for deficient acetaminophen glucuronidation by cats: UGT1A6 is a pseudogene, and evidence for reduced diversity of expressed hepatic UGT1A isoforms. *Pharmacogenetics* 10, 4.
- Ferreira TH, Aguilar AJ, Valverde A et al. (2009) Effect of remifentanil hydrochloride administered via constant rate infusion on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. *American Journal of Veterinary Research* 70, 581–588.
- Glass PSA, Gan TJ, Howell SA (1999) Review of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remifentanil. *Anesthesia and Analgesia* 89, 4, 1-8.
- Glen JB. (1980) Animal studies of the anaesthetic activity of ICI 35 868. *British Journal of Anaesthesia* 52, 731-742.
- Granhölm M, McKusick BC, Westerholm FC et al. (2006). Evaluation of the clinical efficacy and safety of dexmedetomidine or medetomidine in cats and their reversal with atipamezole. *Anaesthesia and Analgesia* 33, 214–223.
- Hay kraus BL et al. (2000) Evidence for propofol hydroxylation by cytochrome P4502B11 in canine liver microsomes: breed and gender differences. *Xenobiótica* 30, 6, 575-582.
- Ilkiw JE, Pascoe PJ, Tripp LD (2003) Effect of variable-dose propofol alone and in combination with two fixed doses of ketamine for total intravenous anesthesia in cats. *American Journal of Veterinary Research* 64, 907–912.
- James MK et al. (1992) Hemodynamic effects of GI 87084B, an ultra-short acting mu-opioid analgesic, in anesthetized dogs. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 263, 1, 84-91.
- Mannarino R et al. (2013) Efeitos hemodinâmicos da anestesia em plano profundo com infusão intravenosa contínua de propofol ou propofol associado à lidocaína. *Ciência Rural* 44, 2, 321-326.
- Mata LBSC et al. Anestesia por infusão contínua de propofol associado ao remifentanil em gatos pré-tratados com acepromazina. *Revista Ceres* 57, 2, 198-204.
- Mathis A, Pinelas R, Brodbelt DC et al. (2012) Comparison of quality of recovery from anaesthesia in cats induced with propofol or alfaxalone. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 39, 282–290.

- Matsukawa K et al. (2009) The enhancing effect of propofol anesthesia on skeletal muscle mechanoreflex in conscious cats. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 151, 111–116.
- Mendes GM, Selmi AL. (2003) Use of a combination of propofol and fentanyl, alfentanil, or sufentanil for total intravenous anesthesia in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 223, 11, 1608-1613.
- Middleton DJ, Ilkiw JE, Watson AD. (1981) Arterial and venous blood gas tensions in clinically healthy cats. *American Journal of Veterinary Research* 42, 9, 1609-11.
- Muir III WW, Gadawski JE. (2002) Cardiovascular effects of a higher dose of romifidine in propofol-anesthetized cats. *American Journal of Veterinary Research* 63, 1241-1246.
- Murrell JC, Wesselink van notten R, Hellebrekers LJ. (2005) Clinical investigation of remifentanil and propofol for the total intravenous anaesthesia of dogs. *Veterinary Record* 156, 804-808.
- Padilha ST et al. (2011) A clinical comparison of remifentanil or alfentanil in propofol-anesthetized cats undergoing ovariohysterectomy. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 13, 738-743.
- Pascoe PJ, Ilkiw JE, Frischmeyer KJ. (2006) The effect of the duration of propofol administration on recovery from anesthesia in cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 33, 1, 2–7.
- Pei Z et al. (2014) Continuous infusion of remifentanil combined with target-controlled infusion of propofol for tracheal intubation in dogs. *Veterinary Record* 29.
- Pypendop B H et al. (2008) Pharmacokinetics of remifentanil in conscious cats and cats anesthetized with isoflurane. *American Journal of Veterinary Research* 69, 4, 531-536
- Ryu JH et al. (2008) Remifentanil-propofol versus fentanyl-propofol for monitored anesthesia care during hysteroscopy. *Journal of Clinical Anesthesia* 20, 5, 328-332.
- Selmi AL et al. (2005) Infusão contínua de propofol em gatos pré-medicados com cetamina-midazolam. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia* 57, 3, 295-299.
- Silva A et al. (2014) The effect of high doses of remifentanil in brain nearinfrared spectroscopy and in electroencephalographic parameters in pigs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 41, 153–162.
- Simons PJ et al. (1991) Species differences in blood profiles, metabolism and excretion of ¹⁴C-propofol after intravenous dosing to rat, dog and rabbit. *Xenobiotica* 21, 10, 1243–125.
- Souza AP et al. (2012) Anestesia por infusão contínua e doses fracionadas de propofol em gatos pré-tratados com acepromazina. *ARS Veterinária* 19, 2, 119-125.
- Steagall PVM et al. (2015) Clinical effects of a constant rate infusion of remifentanil, alone or in combination with ketamine, in cats anesthetized with isoflurane. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 246, 9, 976-981.
- Stella J, Croneya C, Buffington T. (2013) Sickness behaviors in response to unusual external events in healthy cats and cats with feline interstitial cystitis. *Applied Animal Behaviour Science* 143, 157– 163.
- Videira RLDR, Cruz JRS. (2004) Remifentanil na prática clínica. *Revista Brasileira de Anestesiologia* 54, p. 114-128.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A anestesia com infusão contínua de propofol associada ao remifentanil foi considerada satisfatória na espécie felina e demonstrou vantagens àquela em que o propofol foi utilizado isoladamente. Apesar de o remifentanil causar depressão cardiorrespiratória, os parâmetros permaneceram em patamares aceitáveis.

Embora os gatos tenham dificuldade em metabolizar compostos fenólicos como o propofol, o remifentanil proporcionou redução de mais de 40% no consumo deste fármaco, o que contribuiu com a diminuição significativa do tempo necessário para recuperação anestésica.

4. REFERÊNCIAS

BATTERSHILL, A. J.; KEATING, G. M. Spotlight on remifentanil: its analgesic and sedative use in the intensive care unit. **Drugs**, v. 66, n. 3, p. 365-385, 2006.

BREARLEY, J. C.; KELLAGHER, R. E. B.; HALL, L. W. Propofol anaesthesia in cats. **Journal of Small Animal Practice**, v. 29, p. 315-322, 1988.

CASCONE, S. et al. Pharmacokinetics of Remifentanil: a three-compartmental modeling approach. **Translational Medicine**, v. 7, n. 4, 2013. ISSN 2239-9747.

CASSIDY, M. K.; HOUSTON, J. B. In vivo capacity of hepatic and extrahepatic enzymes to conjugate phenol. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 12, n. 5, p. 619-624, 1984.

CORREA, M. A. et al. Effects of remifentanil infusion regimens on cardiovascular function and responses to noxious stimulation in propofol anesthetized cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 68, n. 9, 2007.

COURT, M. H. Feline drug metabolism and disposition: pharmacokinetic evidence for species differences and molecular mechanisms. **Veterinary Clinical Small Animal**, v. 43, p. 1039–1054, 2013.

COURT, M. H.; GREENBLATT, D. J. Molecular genetic basis for deficient acetaminophen glucuronidation by cats: UGT1A6 is a pseudogene, and evidence for reduced diversity of expressed hepatic UGT1A isoforms. **Pharmacogenetics**, v. 10, n. 4, 2000.

DEMIRBILEK, S. et al. The effects of remifentanil and alfentanil-based total intravenous anesthesia (tiva) on the endocrine response to abdominal hysterectomy. **Journal of Clinical Anesthesia**, v. 16, 2004.

DUKE, T. A new intravenous anesthetic agent: propofol. **Canadian Veterinary Journal**, v. 36, p. 181-183, 1995.

EGAN, T. D. et al. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (GI87084B) in healthy adult male volunteers. **Anesthesiology**, v. 79, n. 5, p. 881-92, 1993.

FERREIRA, J. C. A.; BOTELHO, G. G.; ACCETTA, J. L. Perfil hepático de gatos domésticos anestesiados com propofol em infusão contínua. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v. 36, n. 2, p. 116-120, 2014.

GLASS, P. S. A.; GAN, T. J.; HOWELL, S. A Review of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remifentanil. **Anesthesia and Analgesia**, v. 89, n. 4s, p. 7, 1999.

GEHRCKE, M. I. et al. Farmacocinética do propofol em nanoemulsão em gatos. **Ciência Rural**, v. 43, n. 4, p. 729-735, 2013.

GLEN J. B. Animal studies of the anaesthetic activity of ICI 35 868. **British Journal of Anaesthesia**, v.52, p.731-742, 1980.

HOKE, J. F. et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil, its principle metabolite (GR90291) and alfentanil in dogs. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 281, p. 226–232, 1997.

INTELISANO, T. R. et al. Total intravenous anaesthesia with propofol-racemic ketamine and propofol-S-ketamine: A comparative study and haemodynamic evaluation in dogs undergoing ovariohysterectomy. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 28, n. 4, p. 216-222, 2008.

JAMES, M. K. et al. Hemodynamic effects of GI 87084B, an ultra-short acting mu-opioid analgesic, in anesthetized dogs. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 263, n. 1, p. 84-91, 1992.

LAUDER, G. R. Total intravenous anesthesia will supercede inhalational anesthesia in pediatric anesthetic practice. **Pediatric Anesthesia**, v. 25, p. 52–64, 2015.

MATA, L. B. S. C. et al. Anestesia por infusão contínua de propofol associado ao remifentanil em gatos pré-tratados com acepromazina. **Revista Ceres**, v. 57, n. 2, 2010.

MINTO, C. F. et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I. Model development. **Anesthesiology**, v. 86, p. 10–23, 1997.

PADILHA, S. T. et al. A clinical comparison of remifentanil or alfentanil in propofol-anesthetized cats undergoing ovariohysterectomy. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 13, p. 738-743, 2011.

PASCOE, P. J.; ILKIW, J. E.; FRISCHMEYER, K. J. The effect of the duration of propofol administration on recovery from anesthesia in cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 33, n. 1, p. 2–7, 2006.

PYPENDOP, B. H. et al. Pharmacokinetics of remifentanil in conscious cats and cats anesthetized with isoflurane. **American Journal of Veterinary Research**, v. 69, n. 4, 2008.

ROBSON, K. Benefits of total intravenous anaesthesia in dogs and cats. **Veterinary Times**, n. 46, p. 16-18, 2014.

RYU, J. H. et al. Remifentanil-propofol versus fentanyl-propofol for monitored anesthesia care during hysteroscopy. **Journal of Clinical Anesthesia**, v. 20, n. 5, p. 328-32, 2008.

SIMONS, P. J., et al. Species differences in blood profiles, metabolism and excretion of ¹⁴C-propofol after intravenous dosing to rat, dog and rabbit. **Xenobiotica**, v. 21, n. 10, p. 1243–125, 1991.

SOUZA, A.P. et al. Anestesia por infusão contínua e doses fracionadas de propofol em gatos pré-tratados com acepromazina. **ARS Veterinária**, v. 19, n. 2, 119-125, 2012. ISSN 0102-6380.

VIDEIRA, R. L. D. R.; CRUZ, J. R. S. Remifentanil na prática clínica. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 54, p. 114-128, 2004. ISSN 0034-7094.