



**INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DO
AMAZONAS**

**CAMPUS MANAUS - ZONA LESTE
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA**

CAROLINA FREITAS VILHENA

**PROPOFOL E SUA APLICAÇÃO EM DIFERENTES PROTOCOLOS
ANESTÉSICOS: REVISÃO DE LITERATURA**

MANAUS - AM

2021

Carolina Freitas Vilhena

Propofol e sua aplicação em diferentes protocolos anestésicos: Revisão de Literatura

Trabalho de Curso submetido ao Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Amazonas como parte dos requisitos necessários para a obtenção do Grau de Bacharel em Medicina Veterinária. Sob a orientação do Professor Dr. Alexandre Navarro Alves de Souza.

Manaus - AM

2021



Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD

V711p

Vilhena, Carolina Freitas.

Propofol e sua aplicação em diferentes protocolos anestésicos: revisão de literatura. / Carolina Freitas Vilhena. -- Manaus, 2021. 35 f.: 30 cm.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Amazonas – Campus Manaus Zona Leste, Curso de Medicina Veterinária, 2021.

Orientadora: Prof. Alexandre Navarro Alves de Souza

1. Propofol. 2. Mioclonia 3. Indução anestésica. 4. Anestesia geral. 5. Anestesia total intravenosa. 6. Protocolo anestésico. 7. Efeitos adversos. I. Souza, Alexandre Navarro Alves de. II. Título.

CDD – 636.089796

CAROLINA FREITAS VILHENA

**PROPOFOL E SUA APLICAÇÃO EM DIFERENTES PROTOCOLOS
ANESTÉSICOS: REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Curso submetido ao Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Amazonas como parte dos requisitos necessários para a obtenção do Grau de Bacharel em Medicina Veterinária. Sob a orientação do Professor Dr. Alexandre Navarro Alves de Souza

Aprovado em 22 de abril de 2021



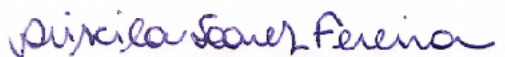
Prof. Dr. ALEXANDRE NAVARRO ALVES DE SOUZA

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Amazonas (IFAM)



Prof. MS. ADILSON DE LIMA LOPES JUNIOR

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Amazonas (IFAM)



M.V. PRISCILA SOARES FERREIRA

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ)

Manaus - AM

2021

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela vida e sabedoria para concluir o curso que tanto sonhei.

Aos meus pais, Janete, Roberto, Martha e Richard por sempre me apoiarem. Sem eles eu não seria capaz de me dedicar aos estudos.

À minha irmã Rebeca, por ser a melhor irmã do mundo e estar comigo nos momentos mais difíceis desses 5 anos.

Aos meus tios, Renato e Márcio, e à minha avó por sempre estarem presentes e verem em mim a força que muitas vezes eu não fui capaz de ver.

Aos meus amigos de classe, Anna, Brenda, Diana, Lucas e Vivian por serem as melhores pessoas que eu poderia conhecer e por dividirem comigo todos os momentos mais importantes desta graduação.

Ao meu orientador, Dr. Alexandre Navarro, pela dedicação ao me guiar nestes últimos momentos para a conclusão do curso.

Aos meus professores, pela paciência e dedicação em transmitir seus conhecimentos da melhor forma possível, sempre nos incentivando a sermos melhores.

Ao Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Amazonas - IFAM, pela oportunidade de cursar e concluir o bacharelado em Medicina Veterinária.

RESUMO:

O propofol (2,6-diisopropilfenol) é um dos fármacos mais conhecidos e também um dos mais utilizados mundialmente em anestésias gerais, tanto como indutor anestésico como na manutenção anestésica total intravenosa (TIVA), sendo amplamente utilizado na Medicina Veterinária. Tal popularidade deve-se ao fato deste fármaco proporcionar um rápido retorno da consciência e mínimos efeitos residuais. Assim como todos os fármacos utilizados na Medicina Veterinária, o propofol também apresenta efeitos adversos ao seu uso. Dentre os principais efeitos indesejados deste fármaco pode-se citar cianose e apneia, redução da pressão arterial, diminuição do débito cardíaco, reações anafiláticas, mioclonia e fenômenos semelhantes à convulsão. Os mecanismos de ação do propofol ainda não são bem elucidados, no entanto, uma possível interação do fármaco com receptores GABA vem sendo apontada como um dos responsáveis no poder de ação deste fármaco. Há ainda a inibição do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) por meio de modulação da regulação do canal, como mecanismo responsável pela ação no sistema nervoso central. O presente trabalho teve por objetivo apresentar uma revisão de literatura sobre diferentes protocolos anestésicos com o uso do propofol, antigos e recentes, na busca de se diminuir ao máximo a ocorrência de efeitos adversos do mesmo. Dentre os principais coindutores anestésicos associados ao propofol, pode-se citar: cetamina, acepromazina, melatonina, dexmedetomidina e o fentanil, que apresentam bons resultados trans e pós operatórios, sendo amplamente utilizados na rotina anestésica veterinária.

Palavras-chave: Propofol. Mioclonia. Indução anestésica. Anestesia geral. Anestesia total intravenosa. Protocolo anestésico. Efeitos adversos.

ABSTRACT:

Propofol (2,6-diisopropylphenol) is one of the most well-known drugs and also one of the most used worldwide in general anesthesia, both as an anesthetic inducer and in total intravenous anesthetic maintenance (TIVA), being widely used in Veterinary Medicine. Such popularity is due to the fact that this drug provides a rapid return of consciousness and minimal residual effects. Like all drugs used in Veterinary Medicine, propofol also has adverse effects on its use. Among the main unwanted effects of this drug can be cited cyanosis and apnea, reduced blood pressure, decreased cardiac output, anaphylactic reactions, myoclonus and phenomena similar to seizures. The mechanisms of action of propofol are still not well understood, however, a possible interaction of the drug with GABA receptors has been pointed out as one of those responsible for the power of action of this drug. There is also the inhibition of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor through modulation of the regulation of the channel, as a mechanism responsible for the action in the central nervous system. The present study aimed to present a literature review on different anesthetic protocols with the use of propofol, old and recent, in an attempt to minimize the occurrence of its adverse effects as much as possible. Among the main anesthetic coinducers associated with propofol, we can mention: ketamine, acepromazine, melatonin, dexmedetomidine and fentanyl, which present good trans and postoperative results, being widely used in the veterinary anesthetic routine.

Keywords: Propofol. Myoclonia. Anesthetic induction. General anesthesia. Total intravenous anesthesia. Anesthetic protocol. Adverse effects.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASA American Society of Anesthesiologists

CEMV-UTP - Clínica Escola de Medicina Veterinária

IV - Intravenoso

Kg - Quilograma

mg - Miligrama

mL - Mililitro

min - Minuto

MIR - Taxa de Infusão Mínima

MPA - Medicação Pré-Anestésica

OSH - Ovariosalpingohisterectomia

PAD - Pressão Arterial Diastólica

PAM - Pressão Arterial Média

PAS - Pressão Arterial Sistólica

PIO - Pressão Intraocular

SLP - Fenômeno Semelhante à Convulsão

TIVA - Anestesia Total Intravenosa

µg - Micrograma

LISTA DE SÍMBOLOS

SpO₂ - Saturação de Oxigênio

μ - mu

% - Percentual

EtCO₂ - Pressão Parcial de Dióxido de Carbono

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	11
2.	MÉTODOS	13
3.	REVISÃO DE LITERATURA	14
3.1	História do Propofol.....	14
3.2	Efeitos adversos do Propofol.....	14
3.3	Protocolos anestésicos e o Propofol.....	17
4.	DISCUSSÃO	22
5.	CONCLUSÃO	24
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26

1. INTRODUÇÃO

O propofol (2,6-diisopropilfenol) é um fármaco não barbitúrico injetável de ultra-curta duração, é um anestésico intravenoso alquifenólico e possui propriedades hipnóticas e sedativas, sendo insolúvel em água, porém, altamente lipossolúvel (MASSONE, 2017). Sua formulação contém 1% de propofol, 10% de óleo de soja, 2,25% de glicerol e 1,2% de fosfatídeo de ovo purificado (GRIMM, 2015). O propofol é um dos fármacos mais amplamente utilizados na Medicina Veterinária por todo o mundo (OLIVEIRA *et al.*, 2007), sendo associado a diversos outros fármacos tanto para a indução quanto na manutenção anestésica. Sua utilização em conjunto com os demais sedativos e componentes anestésicos visa não somente a diminuição dos volumes de todos os fármacos como também a diminuição de seus efeitos adversos. Ainda, o propofol não apresenta propriedades analgésicas satisfatórias para sua utilização isolada durante procedimentos cirúrgicos, sendo indicada sua associação com fármacos que possuam bons efeitos analgésicos (SMITH *et al.* 1994), como por exemplo opioides.

Objetivou-se com este trabalho entender mais intimamente a importância do propofol para a anestesiologia veterinária, suas diversas aplicações em protocolos distintos, sua interação com os demais fármacos utilizados na rotina anestesiológica e as mudanças que ocorreram na forma de utilizá-lo ao longo dos anos. A busca pelo protocolo anestésico perfeito levou à criação de diversas associações farmacológicas, muitas destas com o uso do propofol como indutor anestésico e/ou na manutenção anestésica, seja ela TIVA (anestesia total intravenosa) ou em conjunto com anestésicos inalatórios. Esta revisão de literatura tem-se como necessária para o conhecimento mais completo sobre o propofol, um dos fármacos mais utilizados mundialmente na medicina veterinária, e para se adquirir um maior domínio e entendimento prático ao associá-lo a outros fármacos, procurando evitar, assim, possíveis efeitos adversos, bem como estar preparado caso estes ocorram.

Este trabalho abordará principais efeitos adversos, comparações de protocolos anestésicos e interações farmacológicas desejadas na utilização do propofol para indução e manutenção anestésicas, em busca da redução de dose

necessária para se atingir o efeito anestésico desejado com o menor nível de efeitos adversos possível.

2. MÉTODOS

A pesquisa foi realizada de forma qualitativa para a identificação de diversos tipos de protocolos anestésicos envolvendo o uso do propofol para indução e/ou manutenção anestésicas para melhor entender as mudanças que ocorreram na forma de aplicação deste fármaco e suas associações farmacológicas na busca de se obter uma anestesia satisfatória com a ausência dos principais efeitos adversos conhecidos do propofol. As referências citadas neste trabalho são provenientes de artigos, publicações de revistas e jornais e foram obtidas através de plataformas digitais como PubMed, Mendeley, NCBI, SciELO citações de livros referentes às áreas de Anestesia Veterinária e Farmacologia. Os critérios de inclusão de materiais neste trabalho basearam-se no ano de publicação dos estudos, buscando primeiramente artigos internacionais, em seguida publicações nacionais, em sua maioria de universidades federais, e por último livros referentes ao assunto. Estudos anteriores ao ano de 1990 não foram selecionados. As buscas foram realizadas pela utilização de palavras-chave, como propofol, anestesia, protocolos e estudos comparativos.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 História do Propofol

A procura para o alívio da dor acompanha o ser humano desde as mais antigas civilizações, seja por técnicas como acupuntura ou o uso de plantas com características sedativas (MAIA *et. al.*, 2002). O primeiro relato do uso de produtos químicos na tentativa de sedação do homem antecede o ano de 1540, com a utilização do componente que mais tarde, em 1730, seria chamado de éter (MANICA; EVANGELISTA, 2017). No que se diz respeito a anestésicos injetáveis, a morfina foi a primeira substância utilizada desta forma, em 1804 por Friedrich Wilhelm Sertürner, após a mesma ser isolada com sucesso do ópio (MANICA; EVANGELISTA, 2017). Mas somente em 1875 a primeira monografia sobre anestesia intravenosa, utilizando hidrato de cloral, foi publicada por Ore (GRIMM, 2015). O propofol foi formulado no ano de 1973 na Inglaterra (MAGELLA, 1990), mas foi apenas em 1977 que se teve o primeiro relato de utilização do propofol, esta em seres humanos (GRIMM, 2015), sendo inicialmente utilizado como agente de indução anestésica (GLOWASKI; WETMORE, 1999). Na medicina veterinária, é possível encontrar estudos com o propofol em cães que datam a partir do ano de 1987, de Watkins, S. B. *et. al.*, com a avaliação do uso do propofol como indutor anestésico (WATKINS, S. B. *et. al.*, 1987).

3.2 Efeitos adversos do Propofol

O propofol (2,6-diisopropilfenol) é um fármaco não barbitúrico injetável de ultra-curta duração amplamente utilizado na medicina humana e na Medicina Veterinária, seja como indutor/co-indutor anestésico ou como fármaco de manutenção na anestesia geral intravenosa. Dentre as vantagens de seu uso pode-se citar a ausência de efeitos cumulativos após repetição de doses e recuperação anestésica relativamente rápida (WALDER *et. al.*, 2002), com início da perda da consciência entre 20 a 40 segundos após sua administração (DUKE, 1995). O propofol se mostra um fármaco seguro para repetição de anestesia total intravenosa, caso seja necessário, como mostra Mohamadnia *et. al.* (2008) ao realizar manutenção anestésica com propofol (0,3 mg/kg/min) e solução salina por até três vezes em 6 cães, cuja única diferença digna de nota foi um maior tempo de

recuperação anestésica após a terceira anestesia geral. Este fármaco também se mostra seguro para utilização em cadelas prenhes submetidas à cesárea, como mostra o estudo realizado em 4 raças diferentes de cães, com manutenção de sinais vitais em níveis fisiológicos, tanto das cadelas quanto dos filhotes (VILAR *et al.*, 2018). Efeitos do propofol podem variar de apnéia e cianose (KEEGAN & GREENE, 1993; SMITH *et al.*, 1993), queda da pressão arterial com aumento compensatório da frequência cardíaca (SHORT & BUFALARI, 1999) e diminuição do débito cardíaco. Aumento discreto da pressão intraocular é relatado imediatamente após administração isolada do propofol (SMITH *et al.*, 2019). O propofol possui biotransformação por vias hepática e extra-hepática, tendo seu efeito mais prolongado em felinos, pois o fígado destes animais não biotransforma fenóis de forma rápida, pois sua capacidade de glicuronização para fármacos exógenos é inferior à de outras espécies (SARTURI *et al.*, 2015). Uma pesquisa comparativa com 10 cães e 10 gatos submetidos a bolus repetidos de propofol durante 3 dias seguidos apontou a ocorrência de apneia pós indução apenas em felinos, ainda que tal efeito seja relatado em cães com frequência na literatura. Houve também aumento de corpos de Heinz em 6 felinos, e diminuição de SpO₂ quando comparado com os cães, possivelmente devido às maiores doses necessárias nos gatos para a indução anestésica (MATTHEWS *et al.*, 2004).

Em um estudo realizado com 30 cães sem raça definida, Cortopassi (2000) demonstra que a utilização de fármacos pré anestésicos contribui para uma maior duração no efeito do propofol e, no estudo, não houveram alterações cardiovasculares ou respiratórias durante a indução com propofol, tendo a acepromazina e/ou alfentanil como fármacos pré anestésicos. Fragata (2004), em pesquisa realizada com 53 cães hípidos, classificados em ASA I - II, submetidos a indução e manutenção anestésica com propofol, descreveu alterações cardiológicas pouco relevantes, e apenas 8 animais apresentaram apneia no momento da intubação orotraqueal. Todos os protocolos utilizaram medicação pré anestésica com acepromazina (0,05mg/kg) e meperidina (3mg/kg) por via intramuscular. ALMEIDA (2008) relata a elevação de frequência cardíaca sem alterações eletrocardiográficas e diminuição de frequência respiratória e PAS, PAM e PAD em 12 cadelas submetidas a protocolos utilizando associações de propofol (0,4 mg/kg/min) e cetamina, em duas diferentes doses desta última (0,2 mg/kg/min e 0,1

mg/kg/min), para manutenção anestésica por infusão contínua. No entanto, ambos protocolos foram considerados seguros e satisfatórios para a manutenção anestésica (ALMEIDA *et. al.*, 2008).

Além disso, o propofol possui em sua composição lecitina de gema de ovo e óleo de soja, substâncias potencialmente alergênicas e capazes de promover reações anafiláticas nos animais, em especial aqueles que já possuem histórico de alergias por tais componentes, podendo causar rubor, severa hipotensão, depressão respiratória e evolução para choque anafilático (ONUMA, 2017).

Efeitos neurológicos adversos também têm sido observados após a administração do propofol, durante indução, manutenção e recuperação anestésicas, como relata SANDERSON (1988). O Fenômeno Semelhante à Convulsão (SLP) foi relatado em ambos pacientes humanos e cães (A. Cattai, R. Rabozzi, V. Natale *et. al.*, 2015). Reações neurológicas excitatórias após a administração de propofol vêm sendo documentadas desde o início da utilização deste fármaco na medicina veterinária e humana. Dentre as mais comuns pode-se citar a distonia pós propofol e o fenômeno semelhante à convulsão ou SLP. Existe uma grande dificuldade em se diferenciar tais reações, visto que a distonia e o SLP apresentam quadros semelhantes à convulsões causadas por epilepsia. O fenômeno semelhante à convulsão é mais provável de ocorrer quando há uma mudança muito rápida nos níveis de propofol no cérebro (WALDER B. *et. al.*, 2002), como por exemplo realização muito rápida de bolus de propofol durante anestesia total intravenosa. A distonia é mais comumente vista em momentos de indução anestésica. Ainda assim, é impossível excluir a possibilidade de ocorrência de distonia durante a manutenção anestésica, como também a possibilidade de fenômeno semelhante à convulsão ocorrer durante a indução anestésica.

De acordo com de Lahunta (2006) as contrações musculares involuntárias se originam de um distúrbio primário muscular ou nervoso. Se as contrações forem resultado de um distúrbio muscular primário estas serão chamadas de miotonia. A miotonia é uma contração de células musculares repetitivas e persistentes sem relaxamento após um estímulo fisiológico. Quando as contrações musculares são causadas por anormalidades do sistema nervoso são denominadas tétano, tetania

ou mioclonia, sendo resposta a uma descarga espontânea não controlada de neurônios motores.

Davies (1991) mostra que em estudos realizados com 159 cães submetidos a indução e/ou manutenção com propofol, 12 apresentaram fenômenos excitatórios. Destes, sete apresentaram movimentos de pedalagem envolvendo todos os membros, de grau leve a severo, onde todos apresentaram também opistótono, três apresentaram atividade muscular espontânea não envolvendo pedalagem, um animal apresentou contrações musculares em membros torácicos e pescoço e dois apresentaram contrações musculares involuntárias em apenas um membro, sendo este não relacionado com o membro canulado onde ocorreu a infusão de propofol.

3.3 Protocolos anestésicos e o Propofol

Diversas associações farmacológicas têm sido testadas e implementadas tendo o propofol como agente indutor da anestesia, em busca não apenas de se reduzir efeitos adversos dos fármacos utilizados, como também reduzir as doses necessárias para uma boa sedação. A acepromazina é um dos fármacos mais utilizados para medicação pré anestésica e sedação na medicina veterinária, por se tratar de um fenotiazínico que exerce funções anti dopaminérgicas no sistema nervoso central levando à sedação (BIGBY *et. al.* 2017). Este fármaco é conhecido por seus efeitos antihistamínicos, antiarrítmicos, anticonvulsivantes, hipotérmico e hipotensivos (PLUMB, 1999). É possível que ocorra queda na frequência cardíaca quando utiliza-se acepromazina na MPA de protocolos anestésicos tendo o propofol como principal agente anestésico (MURPHY *et. al.* 2017). A acepromazina também é capaz de causar acentuada hipotensão quando utilizada previamente à indução com propofol (GRASSO *et. al.* 2015; MARTIN-FLORES *et. al.* 2017). Contudo, em estudo realizado com acepromazina, butorfanol e acepromazina/butorfanol na MPA de 18 cães induzidos com propofol, os resultados apresentam bradicardia e apneia transitória apenas de animais que receberam doses de butorfanol, com ou sem acepromazina e, em protocolo utilizando apenas acepromazina, níveis de frequência cardíaca e PAM se mantiveram constantes (BUFALARI *et. al.* 1997). Associações entre acepromazina e tramadol para protocolos utilizando propofol também são consideradas relativamente seguras, com frequência cardíaca, PAM e frequência

respiratória dentro de níveis fisiológicos (BOLAJI-ALABI *et. al.* 2018). A acepromazina também se apresenta como bom pré anestésico juntamente ao butorfanol e o propofol para exames laríngeos, resultando em melhor anestesia quando comparado a protocolos feitos unicamente com propofol ou alfaxalona (RADKEY *et. al.* 2018).

Niggemann *et. al.* (2019) apresenta a utilização de melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) (5mg/kg) 2 horas antes à indução anestésica como mecanismo para a redução da dose de propofol para a indução. Neste estudo 50 cães hípidos foram separados em grupos Melatonina e Placebo, sendo subdivididos em cães "tranquilos" e cães "agitados". Como resultado, o grupo de cães tranquilos que recebeu melatonina por via oral necessitou de uma dose menor de propofol (5.98 ± 0.96 mg/kg) do que cães tranquilos que receberam placebo (7.04 ± 1.82 mg/kg). Maiores doses de propofol foram necessárias para a indução dos cães agitados do grupo Placebo (7.69 ± 2.71 mg/kg). No entanto, a utilização de Melatonina não se mostra como realidade na rotina da maioria dos locais que performam cirurgias veterinárias (NIGGEMANN *et. al.*, 2019).

Em contra partida, há a uma ampla aplicação da dexmedetomidina, um α_2 -adrenérgico receptor agonista, como medicação pré anestésica, pois esta permite a diminuição na dose de propofol necessária tanto para a indução anestésica quanto para a prevenção total de movimentos durante estímulo, como mostra Smith *et. al.* (2017) em um estudo com cães da raça beagle submetidos a três protocolos diferentes. No primeiro utilizou-se como MPA solução salina 0,9% e na manutenção anestésica apenas propofol (0.5 mg/kg/minuto) com solução salina. No segundo, a MPA foi feita com dexmedetomidina na dose de $1\mu\text{g}/\text{kg}$ e na manutenção propofol (0.35 mg/kg/minuto) e dexmedetomidina ($1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hora}$). O terceiro protocolo foi realizado com dexmedetomidina na dose de $2\mu\text{g}/\text{kg}$ na MPA, e a manutenção realizada com propofol ((0.3 mg/kg/minuto) e dexmedetomidina ($2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hora}$). Resultados apontaram relativa diminuição da dose de propofol para a indução anestésica em cães tratados com $2\mu\text{g}/\text{kg}$ de dexmedetomidina (4.78 ± 0.39) em comparação com as doses utilizadas no protocolo de solução salina (8.68 ± 0.57) e no protocolo com $1\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$ de dexmedetomidina (6.13 ± 0.67). Houve também diminuição de 59% na dose de propofol necessária para prevenir movimentos do animais durante estímulos físicos (SMITH *et. al.*, 2017). Diao (2016) em um estudo

realizado com 36 cães sem raça definida submetidos a associações de propofol e dexmedetomidina aponta uma diminuição da frequência respiratória e do pulso após indução quando comparados com cães que foram submetidos apenas ao propofol. No entanto, tais alterações não foram consideradas fisiologicamente preocupantes (DIAO *et. al.*, 2016). Outro estudo realizado por Kuusela *et. al.* (2003) em um comparativo anestésico entre propofol e propofol/isoflurano, tendo a dexmedetomidina como medicação pré anestésica realizada 50 minutos antes da indução para ambos protocolos. Neste, seis cães da raça beagle receberam os dois tipos de protocolo citados com um intervalo de 2 semanas entre os tratamentos, e os resultados apresentaram bradicardia em todos os animais do estudo, bem como uma maior concentração de PaCO₂ e maior tempo de recuperação anestésica quando utilizado apenas o propofol na manutenção (KUUSELA *et. al.*, 2003). Gomez-Villamandos (2006) afirma que não há diferenças significativas em parâmetros vitais ao se impor protocolos com diferentes doses de dexmedetomidina (1 µg/kg ou 2 µg/kg IV) na medicação pré anestésica em associação com propofol para indução anestésica e desflurano na manutenção. A segurança de protocolos com propofol e dexmedetomidina também tem sido apresentada em cesarianas eletivas em cães, como mostra Groppetti (2019) em um estudo recente com nove cadelas selecionadas para cirurgias eletivas de cesárea, nas quais foi administrado metoclopramida (0,2 mg/kg IM) e atropina (0,03 mg/kg IM) como medicação pré anestésica, e a indução foi realizada com associação de propofol 1% (2,5 mg/kg IV) e dexmedetomidina (2 µg/kg IV), com repetição de doses caso necessário, e manutenção anestésica com isoflurano. Como resultado, nenhuma das fêmeas apresentou dores no pós cirúrgico e 77,8% dos filhotes foram avaliados no nível mais alto na tabela APGAR. Tanto o propofol quanto a dexmedetomidina não foram encontrados no líquido amniótico, fazendo destes bons fármacos para utilização em cesáreas por não realizarem depressão fetal (GROPETTI *et. al.*, 2019).

Outro fármaco amplamente utilizado em associações anestésicas com o propofol é a cetamina, um potente anestésico dissociativo, antagonista de receptores N-metil-D-aspartato, utilizado em induções e manutenções anestésicas por possuir propriedades analgésicas em baixas doses (BIANCHI, 2010). Essa associação tem apresentado bons resultados, como maior estabilidade da circulação sanguínea, apesar de ocasionar depressão respiratória (SELISKAR *et. al.*, 2007).

Estudos afirmam que a associação da cetamina em protocolos anestésicos com propofol contribui na diminuição da taxa de infusão mínima necessária para um bom plano anestésico, sem atenuar níveis de depressão cardiovascular, além de potencializar o efeito anestésico (MANNARINO *et. al.*, 2012). Em um comparativo de protocolos anestésicos, Martinez-Taboada (2014) realizou a administração de propofol ou propofol/cetamina em setenta cães hígidos, realizando a avaliação de parâmetros vitais após administração dos fármacos. Revelou-se que, em animais que receberam a associação propofol/cetamina, o volume de anestésicos para a indução foi menor ($0,2 \pm 0,1$ ml/kg) do que a indução unicamente com propofol ($0,4 \pm 0,1$ ml/kg). Propofol/cetamina também causou pressão arterial média mais alta, taxa de pulso maior que a encontrada quando administrado apenas propofol, e diminuição da frequência respiratória (MARTINEZ-TABOADA, 2014). Frontim (2019) afirma que há uma diferença significativa entre a qualidade da anestesia realizada com propofol e cetamina e anestésias feitas somente com propofol ou com cetamina e diazepam. Neste estudo é possível observar que animais que receberam a associação propofol e cetamina apresentaram frequência respiratória com diferença estatística de $p < 0,05$ em relação ao grupo controle, enquanto que animais que receberam tais fármacos separadamente apresentaram diferença estatística de $p < 0,001$ em relação ao grupo controle (FRONTIM *et. al.*, 2019). No mesmo estudo, é possível também observar que a taxa de saturação de O₂ no grupo propofol e cetamina foi de 90,5%, sendo maior que o grupo propofol. Os resultados deste estudo identificam que a associação propofol e cetamina reduz pela metade a dose de ambos medicamentos, além de causar bom relaxamento muscular e bom retorno pós cirúrgico, tornando-o uma opção mais interessante de ser utilizada se comparado com estes fármacos utilizados separadamente (FRONTIM *et. al.*, 2019). A cetamina tem sido utilizada em associação com o propofol pois a mesma aumenta a resistência vascular periférica devido ao seu efeito vasopressor (HONSHO *et. al.*, 2004). Deste modo, finda por balancear o efeito hipotensor causado pela administração do propofol, como pode ser observado em estudo realizado na Clínica Escola de Medicina Veterinária (CEMV-UTP), onde 8 animais foram submetidos a indução anestésica com propofol e cetamina, e todos apresentaram bom plano anestésico sem efeitos adversos do propofol (FREITAS *et. al.*, 2017). Em contrapartida, tal inibição do efeito hipotensor do propofol pode não ocorrer, como fica evidente na pesquisa de VIEIRA *et. al.* (2013), onde todos os animais

submetidos a anestesia geral com propofol e cetamina apresentaram hipotensão, bem como discreta redução da frequência respiratória. Gasparini *et. al.* (2009) relata maior redução da pressão arterial média em cães que passaram por infusão contínua de propofol, tendo este grupo apresentado valores basais maiores do que de cães submetidos à infusão contínua de propofol e cetamina, que também apresentaram redução da PAM no trans anestésico. O artigo relata também redução de frequência respiratória em animais de ambos protocolos realizados (GASPARINI *et. al.*, 2009). A associação propofol e cetamina não é um protocolo indicado para cães que não toleram bem aumento acentuado da pressão intraocular, pois ambos os fármacos causam aumento da PIO imediatamente após administração no caso do propofol, ou no momento pós indução anestésica, este referente à cetamina (SMITH *et. al.*, 2019). Para o uso da acepromazina como MPA em protocolos anestésicos com propofol, recomenda-se maior analgesia pós operatória (WAMAITHA *et. al.*, 2019).

Opioides são comumente utilizados na anestesia veterinária com objetivo de reduzir doses de fármacos anestésicos, reduzindo depressões cardiorrespiratórias, e causar analgesia trans e pós operatória (FANTONI *et. al.* 1999), sendo mais empregados em conjunto com outros fármacos devido à maior importância dada à dor dos animais na atualidade (VALADAO *et. al.* 2002). O Fentanil, agonista primário de receptores μ , promove analgesia, sedação, depressão respiratória e bradicardia (FANTONI *et. al.* 1999). Este fármaco apresenta menos efeitos colaterais quando comparado à morfina, além de causar analgesia de curta duração após a primeira injeção (SALIBA *et. al.* 2011). A bradicardia causada pelo mesmo é resultado do aumento do tônus vagal, tendo mínimo efeito depressivo no miocárdio (ANDREONI; HUGHES, 2009). O primeiro estudo realizado com associação de propofol e fentanil foi publicado no ano de 1999, apenas com monitoração de parâmetros vitais durante o trans anestésico, não havendo estímulo cirúrgico. Neste estudo, os planos anestésicos de 8 cães da raça Greyhound foram monitorados e considerados aceitáveis, tendo bons níveis gerais de frequência cardíaca, PAM, recuperações anestésicas rápidas e níveis de concentração plasmática tanto do fentanil quanto do propofol, apesar de ocorrer bradicardia, sendo necessário a administração de atropina, e movimentos involuntários indesejáveis no pós anestésico (HUGHES; NOLAN, 1999). O fentanil é capaz de reduzir significativamente a dose necessária

de propofol para a indução anestésica (COVEY-CRUMP *et. al.* 2008). Em um estudo qualitativo com 6 cães da raça Beagle, comprova-se que, para que haja a prevenção de movimentos, não há grande diferença na redução da dose mínima de infusão do propofol entre protocolos usando $5\mu\text{g}/\text{kg}$ ou $10\mu\text{g}/\text{kg}$ de fentanil na manutenção anestésica, pois a MIR_{NM} se mantém em 0.29 ± 0.02 e 0.22 ± 0.02 $\text{mg}/\text{kg}/\text{minuto}$, respectivamente (DAVIS *et. al.* 2017). Além de plano anestésico satisfatório, a associação propofol e fentanil também é capaz de manter grande estabilidade cardiovascular, como apresentado em estudo realizado com 27 cães de diferentes raças, onde a PAM manteve-se acima de 70mmHg e os maiores valores ficaram entre 95 e 148mmHg, enquanto que a FC atingiu níveis fisiológicos após 55min de procedimento (ANDREONI *et. al.* 2009). De acordo com um estudo clínico realizado por Okushima (2014) em 50 cães, a administração de propofol e fentanil resulta em efeitos cronotrópicos mais negativos, resultando em maior queda da frequência cardíaca, quando comparado com a associação alfaxalona e fentanil (OKUSHIMA *et. al.*, 2014). Apesar de ser mais comumente utilizado na indução ou manutenção anestésica, o fentanil também pode ser utilizado na MPA juntamente com acepromazina, sendo o propofol o principal agente anestésico, tendo bons resultados quanto a planos anestésicos desejados e manutenção de parâmetros vitais em níveis fisiológicos (PIRES *et. al.*, 2000).

4. DISCUSSÃO

O propofol é o principal fármaco utilizado na TIVA e como indutor anestésico por possuir ação ultra rápida, porém o mesmo não é capaz de produzir analgesia suficiente para a realização de procedimentos cirúrgicos, sendo este um dos maiores fatores para a utilização de adjuvantes capazes de produzir a analgesia necessária (GASPARINI *et. al.*, 2009). Outro fator para a realização de associações envolvendo o propofol é a possibilidade de redução da dose do mesmo para a indução/manutenção anestésica, conseqüentemente reduzindo seus efeitos adversos (SMITH *et. al.*, 1994). No que diz respeito à segurança de associações farmacológicas envolvendo o propofol, várias são as opções disponíveis, ainda que hajam ressalvas dignas de citação. Com relação ao uso da acepromazina juntamente ao propofol, estudos têm apresentado bons resultados no trans e no pós

operatório de cães, com manutenção de parâmetros vitais a níveis fisiologicamente aceitáveis (BUFALARI *et. al.*, 1997; BOLAJI-ALABI *et. al.*, 2018), e ainda a possibilidade de redução da dose de propofol necessária para indução anestésica (WATKINS *et al.*, 1987; PIRES *et. al.*, 2000). No entanto, efeitos indesejados são citados durante o uso da acepromazina como medicação pré anestésica, como queda na frequência cardíaca e hipotensão (MURPHY *et. al.*, 2017; GRASSO *et. al.*, 2015; MARTIN-FLORES *et. al.*, 2017). Tais efeitos não aparentam causar risco iminente à saúde dos pacientes, podendo ser contornados com ajuste de doses dos demais medicamentos utilizados em trans anestésicos, fazendo com que a acepromazina seja altamente usada para MPA's. O uso da melatonina como medicação prévia ao propofol também apresenta bons resultados com o objetivo de diminuir doses do anestésico, causando uma diminuição da excitação de animais agitados, não havendo efeitos adversos documentados (NIGGEMANN *et. al.*, 2019). Contudo, o uso da melatonina não parece ser ainda bem difundido na medicina veterinária no Brasil.

A dexmedetomidina, apesar de ser mais utilizada como medicação pré anestésica, também é uma boa opção de fármaco para manutenção anestésica juntamente com o propofol, reduzindo a dose necessária deste último em até 59% (SMITH *et. al.*, 2017). Esta associação, entretanto, apresenta efeitos como bradicardias, diminuição de frequência respiratória e do pulso, maior concentração de PaCO₂ e maior tempo de recuperação pós anestésica (DIAO *et. al.*, 2016; KUUSELA *et. al.*, 2003). Ainda que tais alterações não sejam consideradas fisiologicamente preocupantes, deve-se sempre manter a atenção para os parâmetros dos pacientes. A dexmedetomidina em conjunto com o propofol também se apresenta como boa escolha para fêmeas prenhes, seja para procedimento de cesárea ou não, pois tais fármacos não causam depressão fetal (GROPETTI *et. al.*, 2019).

O anestésico dissociativo mais utilizado em associações com propofol é a cetamina, e tal conduta pode ser explicada devido às diversas vantagens que este fármaco proporciona. Dentre as principais vantagens pode-se citar uma maior estabilidade da circulação sanguínea, apesar de ocasionar depressão respiratória (SELISKAR *et. al.*, 2007), diminuição da taxa de infusão mínima necessária sem atenuar níveis de depressão cardiovascular, além de potencializar o efeito anestésico (MANNARINO *et. al.*, 2012), pressão arterial média mais alta, taxa de

pulso maior que a encontrada quando administrado apenas propofol, e diminuição da frequência respiratória (MARTINEZ-TABOADA, 2014), além de uma taxa de saturação de O₂ maior (FRONTIM *et. al.*, 2019) e também é capaz de aumentar a resistência vascular periférica devido ao seu efeito vasopressor (HONSHO *et. al.*, 2004). Em contrapartida, os efeitos da cetamina podem não ser suficientes durante a associação, gerando redução da frequência respiratória, hipotensão (VIEIRA *et. al.*, 2013) e redução da PAM (GASPARINI *et. al.*, 2009). A associação propofol/cetamina também é contraindicada em pacientes que não toleram bem um aumento acentuado da pressão intraocular, pois ambos os fármacos causam aumento da PIO (SMITH *et. al.*, 2019).

O protocolo anestésico mais conhecido atualmente envolve o opioide fentanil em conjunto com o propofol. Esta associação apresenta bons níveis gerais de frequência cardíaca, PAM, recuperações anestésicas rápidas e níveis de concentração plasmática (HUGHES; NOLAN, 1999). O fentanil também é capaz de reduzir significativamente a dose necessária de propofol para a indução anestésica (COVEY-CRUMP *et. al.*, 2008). O maior efeito adverso desta associação está numa redução da frequência cardíaca devido a efeitos cronotrópicos negativos causados por ambos os fármacos (OKUSHIMA *et. al.*, 2014). Apesar disso, a associação propofol/fentanil ainda se garante como boa escolha anestésica em conjunto com avaliação constante de parâmetros vitais.

5. CONCLUSÃO

O propofol faz jus à fama de um dos fármacos mais utilizados no mundo dentro da anestesiologia veterinária devido à sua alta versatilidade no que se diz respeito a procedimentos cirúrgicos, como também para associações farmacológicas. Devido a sua rápida ação no sistema neurológico, o propofol se apresenta como uma excelente escolha fármaco para induções anestésicas, sendo também utilizado na manutenção ou em bolus. As associações citadas neste trabalho possuem principal função de diminuir a dose requerida de propofol para se atingir o plano anestésico desejado, fazendo com que os efeitos adversos previamente citados ocorram com menor frequência na atualidade, além de resultar

em melhores recuperações anestésicas, como é o caso da associação propofol e fentanil, bem como propofol e cetamina. Coindutores anestésicos do propofol podem ser utilizados desde a MPA até a manutenção da TIVA, de acordo com a necessidade cirúrgica ou preferência do anestesista. Conclui-se que associações anestésicas envolvendo o propofol são altamente utilizadas devido a sua segurança para os pacientes, facilidade de administração e redução de gastos de um único fármaco ao se reduzir a dose utilizada.

Referências

ALMEIDA, R. M.; SILVA, C. E .V.; ZIMMERMANN, M.; MAGUILNIK, S. Propofol-cetamina racêmica e propofol-cetamina levógira em cadelas: parâmetros eletrocardiográficos e outras variáveis fisiológicas. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia, v.60, n.6, p.1432-1438, 2008. Disponível em < https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-09352008000600019&lng=pt&tlng=pt >. Acesso em 4 de janeiro de 2021.

ANDREONI, V.; LYNNE HUGHES, J. M. Propofol and fentanyl infusions in dogs of various breeds undergoing surgery. Veterinary anaesthesia and analgesia, 36(6), 523–531, 2009. Disponível em < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19845923/> >. Acesso em 9 de março de 2021.

BIANCHI, Simone Passos. Uso da cetamina como analgésico em cães e gatos. Porto Alegre: UFRGS. 2010/1. Disponível em < <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/38791> >. Acesso em 24 de fevereiro de 2021.

BIGBY, S. E.; BETHS, T.; BAUQUIER, S.; CARTER, J. E. Postinduction apnoea in dogs premedicated with acepromazine or dexmedetomidine and anaesthetized with alfaxalone or propofol. Veterinary anaesthesia and analgesia, 44(5), 1007–1015, 2017. Disponível em < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28927811/>>. Acesso em 19 de fevereiro de 2021.

BOLAJI-ALABI, F. B.; SOLANKE, O. I.; ADETUNJI, A. Effect of oxygen supplementation on propofol anesthesia in acepromazine/tramadol premedicated dogs. International journal of veterinary science and medicine, 6(2), 239–242, 2018. Disponível em < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30564602/> >. Acesso em 09 de março de 2021.

BUFALARI, A.; MILLER, S. M.; SHORT, C. E.; Giannoni, G. The use of propofol for induction of anaesthesia in dogs premedicated with acepromazine, butorphanol and acepromazine-butorphanol. New Zealand veterinary journal, 45(4), 129–134, 1997.

Disponível em < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16031972/> >. Acesso em 09 de março de 2021.

CORTOPASSI, Silvia Renata Gaido; HOLZCHUH, Marlene Pezzutti; FANTONI, Denise Tabacchi. ANESTESIA GERAL COM PROPOFOL EM CÃES PRÉ-TRATADOS COM ACEPROMAZINA E ALFENTANIL. *Ciência Rural*, Santa Maria, v. 30, n.4, p.635-644. 2000.

COVEY-CRUMP, G. L.; MURISON, P. J. Fentanyl or midazolam for co-induction of anaesthesia with propofol in dogs. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 35(6), 463–472, 2008. Disponível em < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18565204/> >. Acesso em 9 de março de 2021.

DAVIES, C. Excitatory phenomena following the use of propofol in dogs. *Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 1991.

DAVIS, C. A.; SEDDIGHI, R.; COX, S. K.; SUN, X.; EGGER, C. M.; DOERTHY, T. J. Effect of fentanyl on the induction dose and minimum infusion rate of propofol preventing movement in dogs. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 44(4), 727–737, 2017. Disponível em < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28624496/> >. Acesso em 9 de março de 2021.

DIAO, Hong-Xiu; JIANG, Sheng; GAO, Pei-Yuan; LIU, Hai-Yu; LI, Jian-Nan; FAN, Hong-Gang. Comparison of the effects of propofol and emulsified isoflurane alone or combined with dexmedetomidine on induction of anesthesia in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 2016, v. 43, p.145–152. Disponível em < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26136171/> >. Acesso em: 22 de dezembro de 2020.

FANTONI, Denise Tabacchi; AMBROSIO, Aline Magalhães; FUTEMA, Fábio; MIGLIATI, Elton Rodrigues; TAMURA, Eunice Yuriko. UTILIZAÇÃO DE ALFENTANIL, SUFENTANIL E FENTANIL EM CÃES ANESTESIADOS COM HALOTANO. *Ciência Rural*, Santa Maria, v. 29, n. 4, p. 681-688, 1999. Disponível em < <https://www.scielo.br/pdf/cr/v29n4/a19v29n4.pdf> >. Acesso em 26 de fevereiro de 2021.

FERRO, Patrícia Cristina; NUNES, Newton; PAULA, Danielli Parrilha de; NISHIMORI, Celina Tie; CONCEIÇÃO, Elaine Dione Venêga da; GUERRERO, Piedad Natalia Henao; ARRUDA, Livia Moraes. Variáveis fisiológicas em cães submetidos à infusão contínua de diferentes doses de propofol. *Ciência Rural*, Santa Maria, v35, n.5, p.1103-1108. 2005.

FRAGATA, Fernanda da Silva. Avaliação eletrocardiográfica e da pressão arterial na indução anestésica com propofol e na manutenção com isoflurano ou infusão contínua de propofol em cães. Dissertação de Mestrado. Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. São Paulo, 2004. Disponível em < <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/10/10137/tde-29062005-102615/publico/FernandaFragata.pdf> >. Acesso em 22 de fevereiro de 2021.

FREITAS, Livia Nogueira de; SILVA, Letícia Mafra da; OLIVEIRA, Barbara Emanoele de; INABA, Charlene Hitomi; FERREIRA, Diogo da Mota. O USO DA CETAMINA COMO ADJUVANTE NA INDUÇÃO ANESTÉSICA COM PROPOFOL EM CÃES – ESTUDO EXPERIMENTAL. *Revista Eletrônica Biociências, Biotecnologia e Saúde*, Curitiba, n. 18, maio-ago. 2017. Disponível em < <file:///C:/Users/user/Downloads/1511-Texto%20do%20artigo-3082-1-10-20181004.pdf> >. Acesso em 24 de fevereiro de 2021.

GASPARINI, Simone Salata et al . Anestesia intravenosa total utilizando propofol ou propofol/cetamina em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia. *Cienc. Rural*, Santa Maria , v. 39, n. 5, p. 1438-1444, Aug. 2009. Disponível em <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010384782009000500021>. Acesso em 24 de fevereiro de 2021. Epub May 22, 2009. <https://doi.org/10.1590/S0103-847820090005000102>.

GÓMEZ-VILLAMANDOS, R. J.; PALACIOS, C.; BENÍTEZ, A.; GRANADOS, M. M.; DOMÍNGUEZ, J. M.; LÓPEZ, I.; RUIZ, I.; AGUILERA, E.; SANTISTEBAN, J. M. Dexmedetomidine or medetomidine premedication before propofol–desflurane anaesthesia in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 29(3), 157–163. 2006. Disponível em < [doi:10.1111/j.1365-2885.2006.00732.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2006.00732.x) >. Acesso em 17 de fevereiro de 2021.

GLOWASKI, M. M.; WETMORE, L. A. Propofol: application in veterinary sedation and anesthesia. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, Philadelphia, v.14, n.1, p.1-9, 1999.

GRASSO, S. C.; KO, J. C.; WEIL, A. B.; PARANJAPE, V.; CONSTABLE, P. D. Hemodynamic influence of acepromazine or dexmedetomidine premedication in isoflurane-anesthetized dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 246(7), 754–764, 2015. Disponível em < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25794125/> >. Acesso em 09 de março de 2021.

GRIMM, Kurt A.; LAMONT, Leigh A.; TRANQUILLI, William J.; GREENE, Atephen A.; ROBERTSON, Sheilah A. *Lumb e Jones Anestesiologia e Analgesia em Veterinária*. p 833. 5ª edição. Editora ROCA. 2015.

GROPETTI, D.; Di CESARE, F.; PECILE, A.; CAGNARDI, P.; MERLANTI, R.; D'URSO, E. S.; GIOENI, D.; BORACCHI, P.; RAVASIO, G. Maternal and neonatal wellbeing during elective C-section induced with a combination of propofol and dexmedetomidine: How effective is the placental barrier in dogs?. *Theriogenology*. 129, 90-98. 2019. Disponível em < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30826722/> >. Acesso em 22 de fevereiro de 2021.

HONSHO, C.S. et al . Efeitos da infusão contínua de cetamina sobre a pressão intra-ocular em cães hipovolêmicos anestesiados com desflurano. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, Belo Horizonte , v. 56, n. 5, p. 610-617, Oct. 2004 . Disponível em <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-09352004000500007#:~:text=A%20cetamina%2C%20um%20anest%C3%A9sico%20dissociativo,n%C3%A3o%20altera%20a%20press%C3%A3o%20venosa.>. Acesso em 26 de fevereiro de 2021. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-09352004000500007>.

HUGHES, J. M. L.; NOLAN, A. M. Total Intravenous Anesthesia in Greyhounds: Pharmacokinetics of Propofol and Fentanyl-MA Preliminary Study. *Veterinary Surgery*, 28(6), 513–524. 1999. Disponível em < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10582751/> >. Acesso em 8 de fevereiro de 2021.

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

KUUSELA, E.; VAINIO, O.; SHORT, C. E.; LEPPALUOTO, J.; HUTTUNEN, P.; STRÖM, S.; HUJU, V.; VALTONEN, A.; RAEKALLIO, M. A comparison of propofol infusion and propofol/isoflurane anaesthesia in dexmedetomidine premedicated dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 26(3), 199–204. 2003. Disponível em < [doi:10.1046/j.1365-2885.2003.00465.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2885.2003.00465.x) >. Acesso em 17 de fevereiro de 2021.

LAHUNTA, A.; GLASS, E.N.; KENT, M. Classifying involuntary muscle contractions. *Neurology*, v.28, p.516-530, 2006.

MAGELLA, H. A.; CHEIBUB, Z. B. Propofol: Revisão Bibliográfica. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 40:4:289-294. 1990. Disponível em < <https://www.bjansba.org/article/5e498b8a0aec5119028b46ae/pdf/rba-40-4-289.pdf> >. Acesso em 17 de fevereiro de 2021.

MANNARINO, R.; LUNA, S. P.; MONTEIRO, E. R.; BEIER, S. L.; CASTRO, V. B. Minimum infusion rate and hemodynamic effects of propofol, propofol-lidocaine and propofol-lidocaine-ketamine in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 39(2), 160–173. 2012. Disponível em < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22248386/> >. Acesso em 24 de fevereiro de 2021.

MANEY, Jill K.; SHEPARD, Molly K.; BRAUN, Christina; CREMER, Jeannette; HOFMEISTER, Erik H. A comparison of cardiopulmonary and anesthetic effects of an induction dose of alfaxalone or propofol in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, p. 237–244. 2013. Disponível em < [doi: 10.1111/vaa.12006](https://doi.org/10.1111/vaa.12006) >. Acesso em 24 de fevereiro de 2021.

MANICA, James; EVANGELISTA, Paulo Ernani. *Anestesiologia*. 4º edição. Parte 1, 2 - 11. Editora Artmed. 2017. Disponível em < <https://statics-submarino.b2w.io/sherlock/books/firstChapter/132760028.pdf> >. Acesso em 27 de fevereiro de 2021.

MARTINEZ-TABOADA, Fernando; LEECE, Elizabeth A. Comparison of propofol with ketofol, a propofol-ketamine admixture, for induction of anaesthesia in healthy dogs. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 41(6), 575–582, 2014. Disponível em < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24890224/> >. Acesso em 24 de fevereiro de 2021.

MARTIN-FLORES, M.; MOSTOWY, M. M.; PITTMAN, E.; SAKAI, D. M.; MOHAMMED, H. O.; GLEED, R. D.; CAMPOY, L. Investigation of associations between preoperative acepromazine or dexmedetomidine administration and development of arterial hypotension or bradycardia in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 255(2), 193–199, 2019. Disponível em < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31260409/> >. Acesso em 09 de março de 2021.

MASSONE, F. *Anestesiologia Veterinária: farmacologia e técnicas: texto e atlas colorido*/ Flávio Massone. – 6ª ed. – [Reimpr.] - Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. 467 p.

MATTHEWS, Nora S.; BROWN, Raquel M.; BARLING, Kerry S.; LOVERING, Sandra L.; HERRIG, Brent W. (2004). Repetitive Propofol Administration in Dogs and Cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 40(4), 255–260. Disponível em < <https://meridian.allenpress.com/jaaha/article-abstract/40/4/255/175866/Repetitive-Propofol-Administration-in-Dogs-and?redirectedFrom=fulltext> >. Acesso em 19 de fevereiro de 2021.

MOHAMADNIA, A. R.; SHAHBAZKIA, H.; AKHLAGHI, M.; SHAHROKHI, M.; SABERIN, L. Clinical evaluation of repeated propofol total intravenous anesthesia in dog. *Pakistan Journal of Biological Sciences: PJBS*. 2008, v.11(14):1820-4. Disponível em < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18817223/> >. Acesso em 19 de fevereiro de 2021.

MORAES FRONTIM, T.; SOARES NUNES TOVAR ELIAS, A.; BERNABEI DUBOC CARDOSO, F.; FERREIRA FERNANDES, R.; AFFONSO DOS SANTOS PAIVA, B. Efeitos da associação de propofol - Cetamina versus propofol isolado em cães submetidos à orquiectomias. *Veterinária e Zootecnia*, v. 26, p. 1-10, 25 fev. 2019. Disponível em < <https://rvz.emnuvens.com.br/rvz/article/view/137> >. Acesso em 24 de fevereiro de 2021.

MURPHY, L. A.; BARLETTA, M.; GRAHAM, L. F.; REICHL, L. J.; DUXBURY, M. M.; QUANDT, J. E. Effects of acepromazine and trazodone on anesthetic induction dose of propofol and cardiovascular variables in dogs undergoing general anesthesia for orthopedic surgery. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 250(4), 408–416, 2017. Disponível em < [doi:10.2460/javma.250.4.408](https://doi.org/10.2460/javma.250.4.408) >. Acesso em 09 de março de 2021.

NIGGEMANN, Johanna R.; TICHY, Alexander; EBERSPÄCHER-SCHWEDA, Matthias C.; EBERSPÄCHER-SCHWEDA, Eva. Preoperative calming effect of melatonin and its influence on propofol dose for anesthesia induction in healthy dogs. *Association of Veterinary Anaesthetists and American College of Veterinary Anesthesia and Analgesia*. Published by Elsevier Ltd. 2019. Disponível em < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31351807/> >. Acessado em: 12 de fevereiro de 2021.

NISHIMORI, Celina Tie; NUNES, Newton; LEITE, Alessandra Valeiro; PAULA, Danielli Parrilha de; REZENDE, Márlis Langenegger de; SOUZA, Almir Pereira de; SANTOS, Paulo Sérgio Patto dos. Propofol ou Sevoflurano sobre variáveis hemodinâmicas em cães submetidos à administração subaracnóide de iohexol. *Ciência Rural*. vol 35 nº6. Santa Maria. 2005. Disponível em < https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010384782005000600018&lng=en&nrm=iso&tlng=pt >. Acesso em: 16 de fevereiro de 2021.

OKUSHIMA, S.; VETTORATO, E.; CORLETTI, F. Chronotropic effect of propofol or alfaxalone following fentanyl administration in healthy dogs. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 42(1), 88–92. 2015. Disponível em < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24735086/> >. Acesso em 04 de março de 2021.

PIRES, Jefferson da Silva et. al. Anestesia por infusão contínua de propofol em cães pré-medicados com acepromazina e fentanil. *Cienc. Rural*, Santa Maria, v.30, n.5, p.829-834, Oct. 2000. Disponível em < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010384782000000500015&lng=en&nrm=iso >. Acesso em 13 de março de 2021. <https://doi.org/10.1590/S0103-84782000000500015>.

PLUMB, D.C. Veterinary drugs handbook, veterinary teaching hospital 3rd ed. College of Veterinary Medicine, Iowa State University Press Ames. 1999. Disponível em < https://books.google.com.br/googlebooks/images/kennedy/insert_link.png >. Acesso em 09 de março de 2021.

Radkey, D. I., Hardie, R. J., & Smith, L. J. (2018). Comparison of the effects of alfaxalone and propofol with acepromazine, butorphanol and/or doxapram on laryngeal motion and quality of examination in dogs. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 45(3), 241–249. 2018. Disponível em < <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2017.08.014> >. Acesso em 17 de março de 2021.

SALIBA, R.; HUBER, R.; PENTER, J.D. Controle da dor em pequenos animais. *Ciências Agrárias*, v. 32, suplemento 1, p. 1981-1988, 2011. Disponível em < <http://www.repositoriodigital.ufrb.edu.br/bitstream/123456789/1809/1/TCC%20-%20ORIGINAL%20-%20Vers%c3%a3o%20Final.pdf> >. Acesso em 18 de março de 2021.

SARTURI, Vanessa; LINHARES, Marcella; OLIVEIRA, Marília; HARTMANN, Hellen; FERANTI, João Pedro; CORRÊA, Luis Felipe; PIRES, Bruna; BRUN, Mauricio. APLICAÇÃO ANESTÉSICA DO PROPOFOL EM CÃES E GATOS. Disponível em < <https://home.unicruz.edu.br/seminario/anais/anais-2015/XX%20SEMIN%C3%81RIO%20INTERINSTITUCIONAL%202015%20-%20ANAIS/Pos-Graduacao/Pos-Graduacao%20-%20Resumo%20-%20Exatas,%20Agrarias%20e%20Ambientais/APLICACAO%20ANESTESICA%20DO%20PROPOFOL%20EM%20CAES%20E%20GATOS.pdf> >. Acesso em: 27 de janeiro de 2021.

SELISKAR, A.; NEMEC, A.; ROSKAR, T.; BUTINAR, J. Total intravenous anaesthesia with propofol or propofol/ketamine in spontaneously breathing dogs premedicated with medetomidine. *Veterinary Records*. 160(3):85-91, 2007 Jan 20. Disponível e < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17237458/> >. Acesso em 24 de fevereiro de 2021.

SMITH, J. A.; GAYNOR, J. S.; BEDNARSKI, R. M.; MUIR. W W. ADVERSE EFFECTS OF ADMINISTRATION OF PROPOFOL WITH VARIOUS

PREANESTHETIC REGIMENS IN DOGS. Journal of the American Veterinary Medical Association. p 1111 - 1115. 1993.

SMITH, Christopher K.; SEDDIGHI, Reza; COX, Sherry K.; SUN, Xiaocun; KNYCH, Heather K.; DOHERTY, Thomas J. Effect of dexmedetomidine on the minimum infusion rate of propofol preventing movement in dogs. Veterinary Anaesthesia and Analgesia. 2017, v. 44, 1287-1295. Disponível em < <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaa.2017.07.004> >. Acesso em: 16 de fevereiro de 2021.

SMITH, M. D.; BARLETTA, M.; DIELH, K. A.; HOFMEISTER, E. H.; FRANFKLIN S. P. Effect of propofol and ketamine-diazepam on intraocular pressure in healthy premedicated dogs. Vet Anaesth Analg. 2019 Jan;46(1):36-42. doi: 10.1016/j.vaa.2018.09.043. Epub 2018 Oct 11. PMID: 30528669. Disponível em < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30528669/> >. Acesso em 24 de fevereiro de 2021.

VALADAO, Carlos Augusto Araújo; DUQUE, Juan Carlos; FARIAS, Anderson. ADMINISTRAÇÃO EPIDURAL DE OPIÓIDES EM CÃES. Cienc. Rural, Santa Maria, v. 32, n.2, p.347-355, Apr. 2002. Disponível em < https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84782002000200028#:~:text=Os%20opi%C3%B3ides%20t%C3%AAm%20sido%20utilizados,paciente%20traumatizado%20ou%20rec%C3%A9m%20operado.> >. Acesso em 26 de fevereiro de 2021. <https://doi.org/10.1590/S0103-84782002000200028>.

VIEIRA F. A. F.; LUNA, S. P. L.; CASSU, R. N. [Propofol or propofol/ketamine for continuous intravenous anaesthesia in dogs]. Propofol ou propofol/cetamina na anestesia por infusão contínua intravenosa em cães. Revista Brasileira de Medicina Veterinária, 35(2):197-204, 2013. Disponível em < <http://rbmv.org/index.php/BJVM/article/download/603/467/> >. Acesso em 24 de fevereiro de 2021.

VILAR, J. M.; BATISTA, M.; PÉREZ, R.; ZAGORSKAIA, A.; JOUANISSON, E.; DÍAZ-BERTRANA, L.; ROSALES, S. (2018). Comparison of 3 anesthetic protocols for the elective cesarean-section in the dog: Effects on the bitch and the newborn puppies. Animal reproduction science, 190, 53–62. Disponível em < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29395686/> >. Acesso em 24 de fevereiro de 2021.

WAMAITHA, M. N.; MOGOA, E. M.; MANDE, J. D. Evaluation of anesthesia produced by ketofol in acepromazine- or medetomidine-sedated dogs. *Journal of advanced veterinary and animal research*, 6(2), 215–221. 2019. Disponível em < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31453194/> >. Acesso em 13 de março de 2021.

WALDER, Bernhard; TRAMÈR, Martin R.; SEECK, Margitta. SEIZURE-LIKE PHENOMENA AND PROPOFOL: A SYSTEMATIC REVIEW. p 1327 - 1332. 2002. Disponível em < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12017156/> >. Acesso em: 25 de Janeiro de 2021.

WATKINS, S.B.; HALL, L. W.; CLARKE, K. W. Propofol as an intravenous anaesthetic agent in dogs. *The Veterinary record*. 120(14):326-9, 1987. Disponível em < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3495923/> >. Acesso em 24 de fevereiro de 2021.