

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA EM MEDICINA  
VETERINÁRIA/ÁREA PROFISSIONAL

SAMUEL BORGES DA COSTA

UTILIZAÇÃO DE FÁRMACOS POUPADORES DE ANESTÉSICO  
GERAL NA ANESTESIA INALATÓRIA DE EQUINOS

BRASÍLIA

2023

SAMUEL BORGES DA COSTA

UTILIZAÇÃO DE FÁRMACOS POUPADORES DE ANESTÉSICO  
GERAL NA ANESTESIA INALATÓRIA DE EQUINOS

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao programa de pós-  
graduação na modalidade de residência  
lato sensu em área Profissional em  
Anestesiologia Veterinária, sob a  
orientação do Prof. Dr. Ricardo Miyasaka  
de Almeida.

Orientador:

Prof. Dr. Ricardo Miyasaka de Almeida

Brasília

2023

## **Lista de figuras**

Figura 1: Fração expirada de isoflurano, nos grupos cetamina, xilazina e controle, em função do tempo.....	9
Figura 2: fração expirada de isoflurano, nos grupos detomidina, cetamina e controle, em 3 tempos diferente.....	10
Figura 3: Valores individuais, média geral e redução percentual da CAM do sevoflurano.....	11

## Sumário

<b>1. Introdução</b> .....	5
<b>2. Revisão de Literatura</b> .....	5
2.1. Adjuvantes Anestésicos .....	5
2.1.1. Cetamina .....	5
2.1.2. Lidocaína.....	7
2.1.3. Alfa 2 agonista.....	7
<b>3. Estudos comparativos de fármacos adjuvantes na anestesia     inalatória de equinos</b> .....	8
<b>4. Conclusão</b> .....	11
<b>5. Referências Bibliográficas</b> .....	12

## **1. Introdução**

Atualmente, sabe-se que a elevada taxa de mortalidade, durante a anestesia, em equinos, tem como causas contribuintes a depressão da função cardiovascular, hipotensão, redução do débito cardíaco, depressão respiratória, hipoventilação e hipercapnia associadas ao uso de agentes anestésicos voláteis, como o isoflurano, dependendo da dose e do tempo de exposição ao fármaco. Além disso, cavalos posicionados em decúbito dorsal sofrem depressão cardiovascular mais severa do que aqueles posicionados em decúbito lateral. Dessa forma, torna-se preferível minimizar a quantidade do agente inalatório utilizado, promovendo-se analgesia, associando-o a outros fármacos (DÓRIA et al., 2009).

A associação de anestésicos inalatórios a fármacos tranquilizantes injetáveis, tem sido considerada a melhor maneira de se reduzir a concentração dos agentes anestésicos inalatórios, tornando, certamente, mais seguro o procedimento anestésico. Os benefícios incluem melhor controle da profundidade anestésica e, conseqüentemente, a recuperação anestésica pode vir a ser mais rápida, controlada e tranquila quando comparada ao uso isolado de anestésicos inalatórios, uma vez que esta é determinada, principalmente, pelo perfil farmacocinético dos agentes empregados (DÓRIA et al., 2011).

A anestesia em cavalos acarreta um risco muito maior de mortalidade do que em humanos e pequenos animais. Cerca de 30,4% dos óbitos ocorreram no período de recuperação, principalmente por fraturas e por miopatias. Um importante fator de risco para miopatia pós-anestésica é a perfusão muscular reduzida durante a anestesia, que está intimamente relacionada à pressão arterial média e ao débito cardíaco. Portanto, para reduzir a morbidade e mortalidade perioperatória em cavalos, é crucial manter a função cardiovascular durante a anestesia geral (POPPEL et al., 2015).

Agentes inalatórios, como o isoflurano, permitem fácil controle da profundidade anestésica e recuperação rápida, mas são acompanhados por depressão cardiovascular relacionada à dose, que afeta o débito cardíaco, pressão sanguínea e perfusão muscular. Idealmente, as concentrações de anestésicos inalatórios devem ser mantidas tão baixas quanto possível, e a redução da concentração alveolar mínima (CAM) pode ser alcançada pela administração adicional de sedativos e/ou analgésicos durante a anestesia inalatória. No entanto, isso não significa necessariamente que o desempenho cardiovascular geral seja melhorado em comparação com o isoflurano sozinho (POPPEL et al., 2015).

## **2. Revisão de Literatura**

### **2.1. Adjuvantes Anestésicos**

#### **2.1.1. Cetamina**

Os anestésicos dissociativos, particularmente a cetamina, são extensamente usados na anestesia de equinos. A administração intravenosa de

anestésicos dissociativos produz indução rápida e suave da anestesia, contanto que tenha sido obtida uma sedação adequada antes de sua administração. Se os anestésicos dissociativos forem administrados antes de obter uma sedação adequada, observa-se a ocorrência de excitação. Podem ainda ocorrer alguma rigidez muscular e movimentos involuntários quando se utiliza a cetamina, sendo ela, frequentemente associada a outros agentes, como benzodiazepínico, agonista dos receptores  $\alpha$ 2-adrenérgicos ou guaifenesina (TRANQUILLI et al., 2007).

A cetamina é comercializada na forma racêmica, constituída por dois isômeros: 50% R (-) e 50% S (+). A dose letal (DL 50) dos isômeros é idêntica, entretanto, o índice terapêutico do isômero S (+) é 2,5 vezes maior que o da forma R (-), sendo a dose efetiva (DE50) da primeira significativamente menor. Adicionalmente, mesmo em doses efetivas, o isômero S (+) causa menor estimulação motora. O isômero S (+) da cetamina tem mostrado maior eficiência analgésica trans e pós-operatória, com menor incidência de efeitos alucinógenos. A potência anestésica e analgésica desse isômero é de 2,5 a 4 vezes maior que a do isômero R (-). Por essa razão, preconiza-se a redução de 50% a 70% na dose do isômero S (+) quando utilizado isoladamente (BORGES et al., 2010).

A anestesia com cetamina, pode ser mantida pela administração de doses intravenosas adicionais. Essas doses podem ser administradas na forma de *bolus* intermitentes ou infusão com velocidade constante. Quando usada na forma de infusão de velocidade constante, a cetamina é frequentemente associada com sedativos e agentes analgésicos (agonistas dos receptores  $\alpha$ 2-adrenérgicos, guaifenesina e opioides), em uma associação comumente designada como “gotejamento triplo” (TRANQUILLI et al., 2007).

A cetamina, além de ser um agente anestésico dissociativo, possui propriedades analgésicas, anestésicas e simpaticomiméticas centrais, geralmente resultando em um aumento da frequência cardíaca, pressão arterial média e débito cardíaco, de uma forma relacionada à concentração plasmática. Também é conhecida por reduzir a CAM de agentes inalatórios em cavalos. No entanto, a cetamina e seus metabólitos se acumulam com o tempo, levando a um tempo de eliminação prolongado e a efeitos como tremor e rigidez muscular, excitação e ataxia durante a recuperação (POPPEL et al., 2015).

A cetamina tem sido indicada para indução anestésica em equinos com distúrbios circulatórios, pois aumenta o tônus simpático, elevando, conseqüentemente, a frequência cardíaca, o débito cardíaco, a pressão arterial média, a pressão arterial pulmonar e a pressão venosa central por interação com os receptores adrenérgicos- $\alpha$ 1, induzindo, também, cronotropismo positivo por inibição do impulso vagal eferente. Foi observado que nos pacientes hipotensos pode ser vantajoso utilizar a cetamina como complemento da anestesia geral inalatória, dadas suas propriedades simpatomiméticas, reduzindo o consumo de halogenado, permitindo melhorar a qualidade anestésica. Estudos demonstraram que a cetamina infundida continuamente, em equinos

anestesiados com halotano, reduz em até 30% a concentração alveolar mínima (CAM) desse agente inalatório (BORGES et al., 2010).

### 2.1.2. Lidocaína

A lidocaína possui numerosos usos não anestésicos quando administrada por via intravenosa. Trata-se de um agente antiarrítmico de classe Ib. A lidocaína também diminui as necessidades de anestésicos inalatórios quando administrada por via intravenosa em diferentes espécies, incluindo cães, gatos, caprinos, cavalos e bezerros. Além disso, é um fármaco analgésico para alívio de diferentes tipos de dor quando administrada por via sistêmica, conforme demonstrado em pacientes humanos e em estudos experimentais de animais de laboratório. O mecanismo pelo qual a administração sistêmica de lidocaína produz analgesia é incerto, porém acredita-se que inclua uma ação nos canais de Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> e K<sup>+</sup> e no receptor NMDA (TRANQUILLI et al., 2007).

A lidocaína também apresenta efeitos anti-inflamatórios, que podem ser importantes na produção de analgesia, visto que os mediadores inflamatórios aumentam a excitabilidade neuronal. Além disso, alguns estudos mostram que a lidocaína pode melhorar a motilidade intestinal e prevenir o desenvolvimento de íleo pós-operatório em equinos, particularmente naqueles com lesão por reperfusão (TRANQUILLI et al., 2007).

A lidocaína pode ser usada para tratar a dor pós-operatória após cirurgias ortopédicas, de tecidos moles e em cavalos com laminite, e até para tratar a dor neuropática. Em animais com cólica, o seu uso em infusão contínua é uma prática muito usual, devido aos seus benefícios, como a potencialização dos anestésicos inalatórios, antinocicepção somática, atenuação da lesão isquêmica do jejuno e efeito procinético. Usa-se normalmente bolus intravenoso de 1,3 a 1,5 mg/kg, administrado em 15 minutos, seguida de infusão intravenosa contínua de 50 a 100 ug/kg/min. Deve-se ter atenção em infusões muito prolongadas, pois com o passar do tempo, a lidocaína pode se acumular no organismo do animal, podendo causar sinais de intoxicação (LUNA et al., 2019).

Em pacientes anestesiados, recomenda-se interromper a infusão contínua de lidocaína 30 minutos antes do final da anestesia, para reduzir sua concentração plasmática até níveis que não causem ataxia durante a recuperação anestésica (LUNA et al., 2019).

### 2.1.3. Alfa 2 agonista

Os agonistas dos receptores alfa 2 adrenérgicos, que são frequentemente usados tanto em animais de grande porte quanto em pequenos animais, proporcionam sedação, analgesia e relaxamento muscular. Os fármacos comumente usados incluem a xilazina, a detomidina, a romifidina, a medetomidina e a dexmedetomidina. Seu efeito pode ser revertido de modo confiável com a administração de antagonistas seletivos (TRANQUILLI et al., 2007).

Os receptores alfa 2 podem ser pré ou pós-sinápticos. Os pré-sinápticos regulam a liberação de noradrenalina e ATP através de mecanismo de retroalimentação negativo. Assim, quando ativados por agonistas alfa 2, inibem a liberação de noradrenalina. Já a ativação dos receptores alfa 2 pós-sinápticos, situados na musculatura lisa dos vasos promove vasoconstrição. Os receptores alfa 2 são encontrados no sistema nervoso central e periférico. São encontrados, também, em tecidos não-neuronais, como plaquetas, fígados, pâncreas, rim, olhos, onde exercem funções fisiológicas específicas (ALVES et al., 2000).

Os agonistas dos receptores alfa 2 adrenérgicos apresentam propriedades sedativas e analgésicas intensas e são amplamente utilizados em grandes animais. Porém, em contraste com outros analgésicos, esses fármacos apresentam efeitos adversos significativos no sistema cardiovascular, o que restringe seu uso em algumas situações clínicas (LUNA et al., 2019).

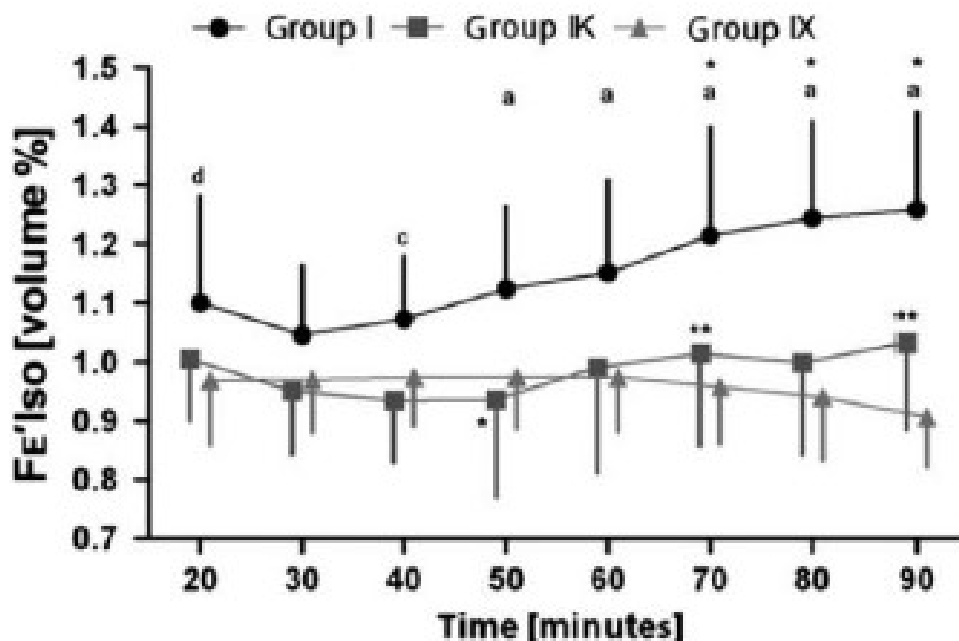
Os efeitos cardiovasculares, além da diminuição na motilidade intestinal, aumento na diurese e hiperglicemia, fazem com que o uso sistêmico dessa classe de fármacos não esteja isento de riscos. Uma forma de minimizar os efeitos colaterais é a utilização de vias de administração que permitam a redução das doses desses fármacos e, conseqüentemente, os efeitos adversos. Nos equinos, e nos grandes animais em geral, os alfa 2 agonistas podem ser administrados pela via epidural. Utilizando essa técnica, é possível diminuir as doses dos fármacos, diminuindo efeitos indesejáveis e mantendo os efeitos analgésicos/anestésicos almejados (LUNA et al., 2019).

### **3. Estudos comparativos de fármacos adjuvantes na anestesia inalatória de equinos**

Em um estudo onde foi avaliado a necessidade de agente anestésico inalatório em equinos, POPPEL et al. (2015), determinaram qual a fração expirada de isoflurano necessária para garantir um adequado plano anestésico, avaliando 3 grupos diferentes. Um grupo recebeu apenas o isoflurano no trans-operatório. Um segundo grupo recebeu, além do isoflurano, infusão contínua de cetamina, na taxa de 1 mg/kg/h. O terceiro grupo, recebeu além do isoflurano, infusão contínua de xilazina, em uma taxa de 1 mg/kg/h. Como já era esperado, os grupos que receberam isoflurano associado à uma infusão contínua, tiveram redução significativa na fração expirada de isoflurano. Enquanto no grupo que recebeu apenas isoflurano, a fração expirada ficou entre 1,1 a 1,25%, no grupo que recebeu cetamina, a fração expirada encontrada foi de aproximadamente 1%. Já no grupo que recebeu a xilazina, a fração expirada registrada ficou entre 0,9 e 1%, como é mostrado na figura 1. Esse trabalho evidencia o quanto se faz importante a utilização de fármacos adjuvantes para diminuir a necessidade do anestésico geral.



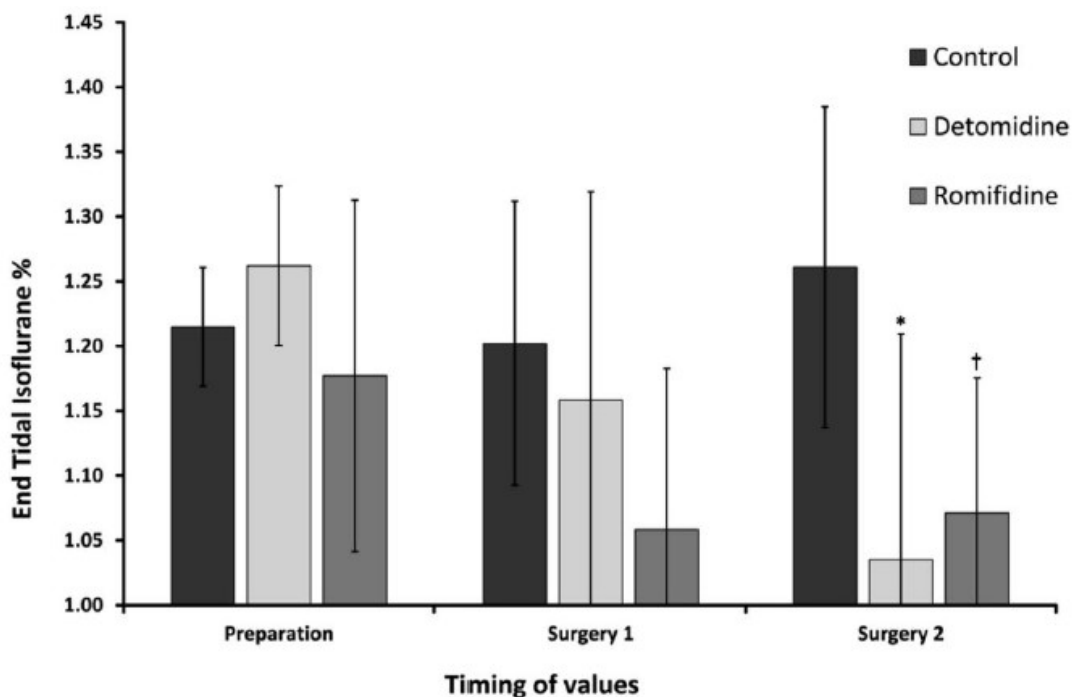
Figura 1: Fração expirada de isoflurano, nos grupos cetamina, xilazina e controle, em função do tempo



Fonte: POPPEL et al., 2015

Já em outro estudo realizado por NIIMURA DEL BARRIO et al. (2017), foi avaliada a necessidade de halogenado em animais submetidos à anestesia, recebendo ou não infusões adjuvantes. Nesse estudo, a fração expirada do isoflurano foi determinada, com a utilização de detomidina, romifidina e solução de ringer com lactato, em infusão contínua no trans-anestésico. Os animais foram divididos em três grupos, onde o primeiro grupo recebeu infusão contínua de detomidina, na taxa de 10 ug/kg/h, o segundo grupo recebeu a infusão de romifidina, na taxa de 40 ug/kg/h e o grupo controle recebeu infusão contínua de ringer com lactato. No grupo controle, a fração expirada de isoflurano foi de 1,26%. A fração expirada de isoflurano foi de 1,03% no grupo detomidina e 1,07% no grupo romifidina, tendo uma redução de 18 e 15%, respectivamente, em relação ao grupo controle, como é mostrado na figura 2.

Figura 2: fração expirada de isoflurano, nos grupos detomidina, cetamina e controle, em 3 tempos diferente.



Fonte: NIIMURA DEL BARRIO et al., 2017

Já GOZALO-MARCILLA et al. (2013), avaliaram a resposta da concentração alveolar mínima (CAM) de sevoflurano, utilizando infusão contínua de dexmedetomidina em pôneis. Nesse estudo, foram utilizados dois tratamentos, onde um grupo recebeu um bolus (em 5 minutos) de dexmedetomidina, de 3,5 ug/kg, 10 minutos após serem posicionados na mesa cirúrgica, seguido de infusão contínua da mesma, em uma taxa de 1,75 ug/kg/h. O grupo controle, recebeu um bolus de solução de ringer com lactato, seguido de infusão contínua de solução de ringer com lactato. Como resultado, o autor encontrou uma redução muito significativa na CAM do sevoflurano, no grupo que recebeu a dexmedetomidina, em comparação com o grupo controle. A CAM de sevoflurano no grupo controle foi de 2,42%, enquanto que no grupo dexmedetomidina foi de 1,07%, com uma redução da CAM de 53%, como é mostrado na figura 3.

**Figura 3: Valores individuais, média geral e redução percentual da CAM do sevoflurano.**

Pony	Treatment S	Treatment D	Percentage MAC reduction
1	3.52 (3.48–3.53)	0.74 (0.71–0.76)	79
2	2.21 (1.8–2.44)	0.99 (0.96–1.01)	55
3*	2.34 (2.17–2.62)	1.02 (1–1.05)	56
4	2.21 (2.2–2.25)	1.06 (0.96–1.11)	52
5	2.23 (2.22–2.27)	1.28 (1–1.45)	43
6	1.99 (1.96–2.01)	1.32 (1.15–1.4)	34
Mean $\pm$ s.d.	2.42 $\pm$ 0.55	1.07 $\pm$ 0.21	53 $\pm$ 15

**Fonte: GOZALO-MARCILLA et al., 2013**

Outro fármaco muito utilizado como adjuvante na anestesia de equinos, é a lidocaína. Em um estudo conduzido por DZIKITI et al. (2003), visando avaliar a influência da lidocaína na CAM do isoflurano, o mesmo consegue demonstrar o quão a lidocaína é efetiva para promover a diminuição da necessidade do halogenado. No estudo citado, foram utilizados animais ASA I e II, que foram anestesiados para a realização de procedimentos eletivos. O estudo foi composto por 2 tratamentos, onde um grupo recebeu um bolus de lidocaína de 2,5 mg/kg, em 10 minutos, seguido de infusão contínua da mesma, na taxa de 50 ug/kg/min. O grupo controle recebeu bolus e infusão contínua de solução salina. A CAM do isoflurano, no grupo controle, foi de 1,28%, enquanto que no grupo lidocaína foi de 0,96%, representando uma diminuição de 25% da necessidade de isoflurano.

#### **4. Conclusão**

Os fármacos cetamina, lidocaína e agonistas dos receptores alfa 2 adrenérgicos, podem ser empregados como adjuvantes na anestesia inalatória de equinos, favorecendo a manutenção de plano anestésico adequado para a intervenção cirúrgica, fornecendo analgesia satisfatória com redução significativa do halogenado, o que confere uma anestesia mais segura em relação à estabilidade cardiovascular.

## 5. Referências Bibliográficas

ALVES, Túlio César Azevedo; BRAZ, José Reinaldo Cerqueira; VIANNA, Pedro Thadeu Galvão.  $\alpha$ 2-Agonistas em Anestesiologia: Aspectos Clínicos e Farmacológicos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 50, 2000.

BORGES, José Henrique Saraiva; SOUZA, Adriana Helena de; DÓRIA, Renata Gebara Sampaio; *et al.* EFEITOS DA INFUSÃO CONTÍNUA DE CETAMINA S(+) EM EQUÍNOS ANESTESIADOS PELO HALOTANO. **Ciência Animal Brasileira / Brazilian Animal Science**, v. 11, n. 1, p. 141–148, 2010.

DÓRIA, Renata Gebara Sampaio; VALADÃO, Carlos Augusto Araújo; CANOLA, Paulo Alécio; *et al.* Anestesia por isoflurano em eqüinos submetidos à infusão contínua de medetomidina ou xilazina. **Ciência Rural**, v. 39, p. 447–452, 2009.

DORIA, R. G. S.; VALADÃO, C. A. A.; CANOLA, P. A.; GUIRRO, Érica C. B. do P.; MENDES, M. C.; ESCOBAR, A.; RIBEIRO, G.; NATALINI, C. C.; FREITAS, S. H. de. AVALIAÇÃO COMPORTAMENTAL DA ANESTESIA POR ISOFLUORANO E INFUSÃO CONTÍNUA DE XILAZINA E MEDETOMIDINA EM EQUINOS. **Ciência Animal Brasileira / Brazilian Animal Science**, Goiânia, v. 12, n. 3, p. 506–513, 2011. Disponível em: <https://revistas.ufg.br/vet/article/view/2430>. Acesso em: 2 mar. 2023.

DZIKITI, T. B.; HELLEBREKERS, L. J.; VAN DIJK, P. Effects of intravenous lidocaine on isoflurane concentration, physiological parameters, metabolic parameters and stress-related hormones in horses undergoing surgery. **Journal of Veterinary Medicine. A, Physiology, Pathology, Clinical Medicine**, v. 50, n. 4, p. 190–195, 2003.

GOZALO-MARCILLA, M.; HOPSTER, K.; GASTHUYS, F.; *et al.* Effects of a constant-rate infusion of dexmedetomidine on the minimal alveolar concentration of sevoflurane in ponies. **Equine Veterinary Journal**, v. 45, n. 2, p. 204–208, 2013.

LUNA, Stélio Pacca Loureiro e CARREGARO, Adriano Bonfim. **Anestesia e analgesia em eqüdeos, ruminantes e suínos**. São Paulo: MedVet 2019.

NIIMURA DEL BARRIO, M. C.; BENNETT, Rachel C.; HUGHES, J. M. Lynne. Effect of detomidine or romifidine constant rate infusion on plasma lactate concentration and inhalant requirements during isoflurane anaesthesia in horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 44, n. 3, p. 473–482, 2017.

PÖPPEL, Nina; HOPSTER, Klaus; GEBUREK, Florian; *et al.* Influence of ketamine or xylazine supplementation on isoflurane anaesthetized horses--a controlled clinical trial. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 42, n. 1, p. 30–38, 2015.

TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. **Lumb & Jones Veterinary Anesthesia and Analgesia**, 4th ed., Iowa: Blackwell Publishing, 2007.