



U N I V E R S I D A D E

LUSÓFONA

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE LISBOA

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

Determinação da concentração plasmática de propofol para a indução anestésica em cães

Dissertação apresentada a provas públicas para a obtenção do grau de mestre em Medicina Veterinária, orientada por Professor Doutor Lénio Ribeiro e Professor Doutor Joaquim Henriques.

Rodrigo Miguel Cardoso Inácio, n.º 21803438

2025

www.ulusofona.pt



U N I V E R S I D A D E

LUSÓFONA

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE LISBOA

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

Determinação da concentração plasmática de propofol para a indução anestésica em cães

VERSÃO FINAL

Defendida em provas públicas na Universidade Lusófona, Centro Universitário de Lisboa, no dia 27/05/2025, perante o júri, nomeado pelo Despacho de Nomeação n.º: 335/2025, de 15 de maio, com a seguinte composição:

Presidente: Professor Doutor Pedro Faisca

Arguente: Professor Doutor Luis Antunes (UTAD)

Orientador: Professor Doutor Lénio Ribeiro

Este trabalho também foi orientado pelo Professor Doutor Joaquim Henriques

Rodrigo Miguel Cardoso Inácio, n.º 21803438

2025

www.ulusofona.pt

Epígrafe

“There are no safe anesthetic agents,
there are no safe anesthetic procedures.

There are only safe anesthetists.”

Robert Smith

Agradecimentos

Ao professor Lénio pelo apoio constante nesta jornada. Mais do que um orientador académico, um verdadeiro mentor. A sua paciência, dedicação e incentivo foram fundamentais para o meu crescimento e sou imensamente grato por cada conversa, ensinamento e desafio que me ajudou a superar. Muito obrigado por acreditar no meu potencial e por ser uma inspiração tanto no campo académico como no pessoal.

Ao Dr. Joaquim, pelos ensinamentos transmitidos e pela amizade construída. O seu exemplo e dedicação foram uma fonte de inspiração e deixaram uma marca significativa na minha formação.

A toda a equipa do Hospital Veterinário do Atlântico, por todo o apoio e disponibilidade ao longo de todo o meu estágio.

Aos meus pais e ao meu irmão, pelo apoio constante ao longo de toda esta caminhada, sem vocês este percurso não teria sido possível.

À Maria, por todo o amor, apoio e por estar sempre presente com uma palavra de conforto quando foi necessário.

Aos meus avós Olinda e Alexandre, cuja força e exemplo me inspiraram a lutar e a ter ambição, deixo o meu sincero agradecimento.

Ao meu avô Joaquim e à minha avó Júlia a quem dedico este trabalho.

Aos meus companheiros de curso, Bárbara, Gonçalo, Inês e Mafalda pelo companheirismo e por todos os momentos que partilhámos ao longo deste curso, mas no fundo pela vossa amizade.

A todos os meus amigos, Francisco, Manuel, Marta, Maria e Jamilson, que me têm acompanhado em todas as jornadas da minha vida e esta não foi exceção.

Por fim, a mim, por toda a dedicação e capacidade de trabalho que me permitem com esta dissertação, celebrar não apenas a conclusão desta etapa, mas também todos os momentos vividos, os desafios superados e as pessoas incríveis que tive a oportunidade de conhecer ao longo do caminho.

Esta conquista também é vossa.

Resumo

Com a evolução da anestesia veterinária e espelhando os desenvolvimentos da anestesia da medicina humana, cada vez mais técnicas anestésicas como a anestesia total intravenosa (TIVA) e a infusão alvo controlada (TCI) são utilizadas na medicina veterinária.

Com este trabalho, pretendeu-se determinar a concentração plasmática estimada (Cpe) de propofol necessária para a indução anestésica em cães.

Para isso, foi realizada a indução anestésica de 30 cães (n=30) sujeitos previamente a uma pré-medicação com dexmedetomidina e metadona, sendo posteriormente avaliados e classificados consoante o seu grau de sedação.

Os resultados permitiram estimar uma concentração plasmática de propofol no momento da indução, que se mostrou concordante com os valores reportados em estudos anteriores. Além disso, foi observada uma relação entre o grau de sedação após a pré-medicação e a concentração plasmática de propofol necessária para a indução anestésica.

Pacientes classificados com um maior grau de sedação exigiram concentrações plasmáticas estimadas mais baixas de propofol para atingir as condições definidas, enquanto que aqueles que registaram um menor grau de sedação exigiram concentrações mais elevadas.

Estes resultados reforçam a importância de uma adequada avaliação da sedação nos momentos prévios à indução para um ajuste preciso da dosagem de propofol, especialmente no contexto de técnicas como a TIVA e a TCI, onde a precisão no controlo dos níveis plasmáticos do fármaco é fundamental.

Palavras-chave: TCI; TIVA; Propofol; Indução; Concentração plasmática

Abstract

With the evolution of veterinary anesthesia and reflecting the advancements in human medical anesthesia, techniques such as TIVA (Total Intravenous Anesthesia) and TCI (Target-Controlled Infusion) are increasingly used in veterinary medicine.

This study aimed to determine the estimated plasma concentration (C_{pe}) of propofol required for anesthetic induction in dogs.

For this purpose, anesthetic induction was performed on 30 dogs (n=30) that had previously been premedicated with dexmedetomidine and methadone, and their sedation levels were subsequently evaluated and classified.

The results allowed the estimation of the plasma concentration of propofol at the time of induction, which was found to be consistent with values reported in previous studies. Furthermore, a relationship was observed between the degree of sedation after premedication and the plasma concentration of propofol required for anesthetic induction.

Patients classified with a higher degree of sedation required lower plasma concentrations of propofol to achieve the defined conditions, while those with a lower degree of sedation required higher concentrations at the same moments.

These findings highlight the importance of a proper evaluation of sedation levels prior to induction to allow for precise adjustment of the propofol dosage, especially in the context of techniques like TIVA and TCI, where precise control of drug plasma levels is crucial.

Keywords: TCI; TIVA; Propofol; Induction; Plasma Concentration

Abreviaturas, siglas e símbolos

IM - Intramuscular

IV - Endovenoso

TCI - Infusão alvo controlada (do inglês *Target controled infusion*)

Cpe - Concentração plasmática estimada

Cp - Concentração plasmática

LOC - *Lost of consciousness*

HVA - Hospital Veterinário do Atlântico

SNA - Sistema nervoso autónomo

SNC - Sistema Nervoso Central

PK - Farmacocinética

PD - Farmacodinâmica

TIVA - Anestesia total intravenosa (do inglês *Total Intravenous Anesthesia*)

ASA - Sociedade Americana dos Anestesiologistas (do inglês *American Society of Anesthesiologists*).

UCI - Unidade de cuidados intensivos

DNA - Ácido desoxirribonucleico

µg - Microgramas

Kg - Quilogramas

Mg - Miligrama

mL - Mililitro

BIS - Bispectral Index

CRI - Infusão contínua (do inglês *Continuous Infusion Rate*)

V1 - Compartimento central

V2 - Compartimento periférico

CL1 - Eliminação

CL2 - Taxa de transferência entre V1 e V2

CL3 - Taxa de transferência entre V1 e V3

CATIA - Anestesia total intravenosa assistida por computador

TIAC - Titulação de agentes intravenosos por computador

CACI - Infusora controlada por computador

ALB - Albumina

GLOB - Globulinas

ALP - Fosfatase alcalina

ALT - Alanina aminotransferase

BUN - Nitrogénio ureico no sangue

CREA - Creatinina

GLU - Glucose

PT - Proteínas totais

CPB – Bypass cardiopulmonar (do inglês cardiopulmonary bypass)

NK – Natural killer

PONV – Náusea e vômito pós-operatório (do inglês postoperative nausea and vomiting)

IRA – Lesão renal aguda

PIC – Pressão intracraniana

CMR – Taxa de consumo metabólico (do inglês cerebral metabolic rate)

Índice Geral

Epígrafe	3
Agradecimentos	4
Resumo	5
Abstract	6
Abreviaturas, siglas e símbolos.....	7
Índice Geral	9
Índice de Tabelas	11
Índice de Figuras	12
Índice de Gráficos	13
Casuística do estágio.....	14
1. Introdução	18
1.1. A história da anestesia moderna	18
1.2. O que é a anestesia total intravenosa TIVA?	19
1.3. Quais as vantagens da TIVA em relação à anestesia inalatória?	23
1.4. O que é a TCI?	24
1.5. Quais os princípios da TCI e a importância dos modelos farmacocinéticos- farmacodinâmicos?	25
1.6. TCI na veterinária.....	31
1.7. Futuro da TCI	32
2. Objetivos	34
3. Materiais e Métodos	35
3.1. Animais	35
3.2. Critérios de inclusão	35
3.3. Critérios de exclusão	35
3.4. Avaliação clínica dos animais e exame físico	36
3.5. Protocolo anestésico	36
3.6. Utilização do sistema TCI com o programa SIM/TIVA	36
3.7. Avaliação de reflexos	37

3.8.	Protocolo de recolha de dados.....	38
3.9.	Análise estatística	39
4.	Resultados	40
4.1.	Caracterização da amostra	40
4.2.	Análise de correlações das variáveis em estudo	41
4.3.	Análise do tempo de indução até à intubação endotraqueal.....	42
5.	Discussão	43
6.	Conclusão	47
7.	Bibliografia	48
8.	Anexos.....	I

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Distribuição dos turnos hospitalares por área

Tabela 2 – Distribuição das consultas acompanhadas por especialidade

Tabela 3 - Distribuição das cirurgias acompanhadas por especialidade

Tabela 4 – Análise descritiva das variáveis em estudo (Cpe – Concentração plasmática estimada)

Tabela 5 – Correlação de *Pearson* entre a escala de sedação e a Cpe nos momentos de LOC e Entubação

Índice de Figuras

Figura 1 - Potenciais benefícios da utilização do propofol na TIVA

Figura 2 - Representação do processo de eliminação dos fármacos anestésicos

Figura 3 - Representação de modelo de um compartimento

Figura 4 - Representação modelo de dois compartimentos

Figura 5 - Representação modelo de três compartimentos

Figura 6 - Representação de um modelo farmacocinético multicompartmental com o local de efeito ligado ao compartimento central pela constante K_{eo} .

Índice de Gráficos

Gráfico 1 - Distribuição da participação nos diferentes horários durante o estágio no Hospital veterinário do Atlântico (HVA)

Gráfico 2 - Distribuição dos turnos hospitalares por área (frequência relativa)

Gráfico 3 – Box-plot dos valores medianos de LOC e Entubação (Cpe)

Gráfico 4 - Relação entre a Entubação e a escala de sedação

Gráfico 5 - Relação entre o LOC e a escala de sedação

Casuística do estágio

O estágio curricular do autor foi realizado no Anicura Atlântico Hospital Veterinário no período compreendido entre setembro de 2023 e fevereiro de 2024, sob orientação do Doutor Joaquim Henriques.

Durante o período de estágio, o autor realizou 8 horas diárias, com horários variáveis em 5 turnos, podendo corresponder a dias úteis ou fins de semana. Os turnos distribuíram-se da seguinte forma: turno da manhã (8h30-16h30), turno da manhã (9h-17h), turno intermédio (11h-19h), turno da tarde (14h-22h) e turno da noite (20h-9h).

Os turnos descritos acima foram realizados em 6 áreas, Internamento e Urgências, Medicina e Imagiologia, Cirurgia Geral, Cirurgia Ortopédica e Minimamente Invasiva, Cirurgia Oncológica e Oncologia, sendo que cada rotação teve a duração de 2 semanas em cada uma das áreas.

Foi permitido ao autor alterar horários e áreas através da realização de trocas com outros estagiários, desde que não fosse comprometido o normal funcionamento do hospital.

A distribuição de participação nos vários horários ao longo do estágio está representada no gráfico 1.

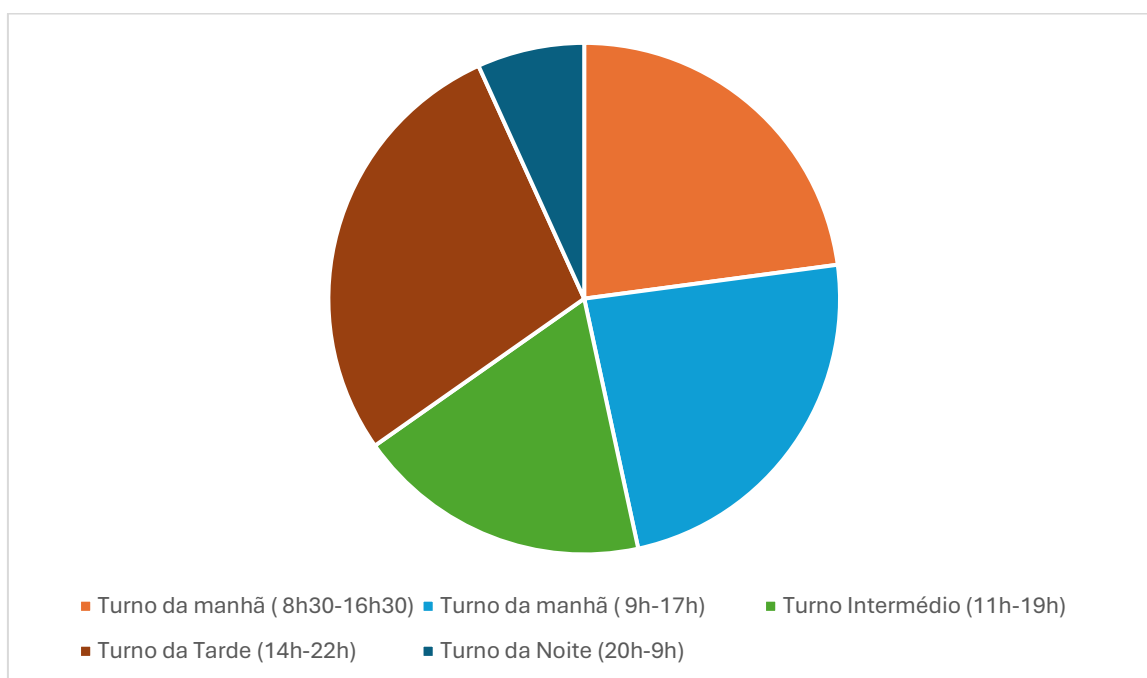


Gráfico 1 - Distribuição da participação nos diferentes horários durante o estágio no HVA

Na tabela 1 no gráfico 2 estão representadas as 6 rotações com a frequência absoluta e relativa, bem como as horas realizadas em cada área.

Tabela 1 - Distribuição dos turnos hospitalares por área

Áreas	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa	Número de horas por área
Internamento e Urgência	17	14 %	136
Medicina e Imagiologia	17	14 %	136
Cirurgia Geral	8	7 %	64
Cirurgia Ortopédica e Minimamente Invasiva	22	19 %	176
Cirurgia Oncológica	28	24 %	224
Oncologia	26	24 %	208
Total	118	100 %	944

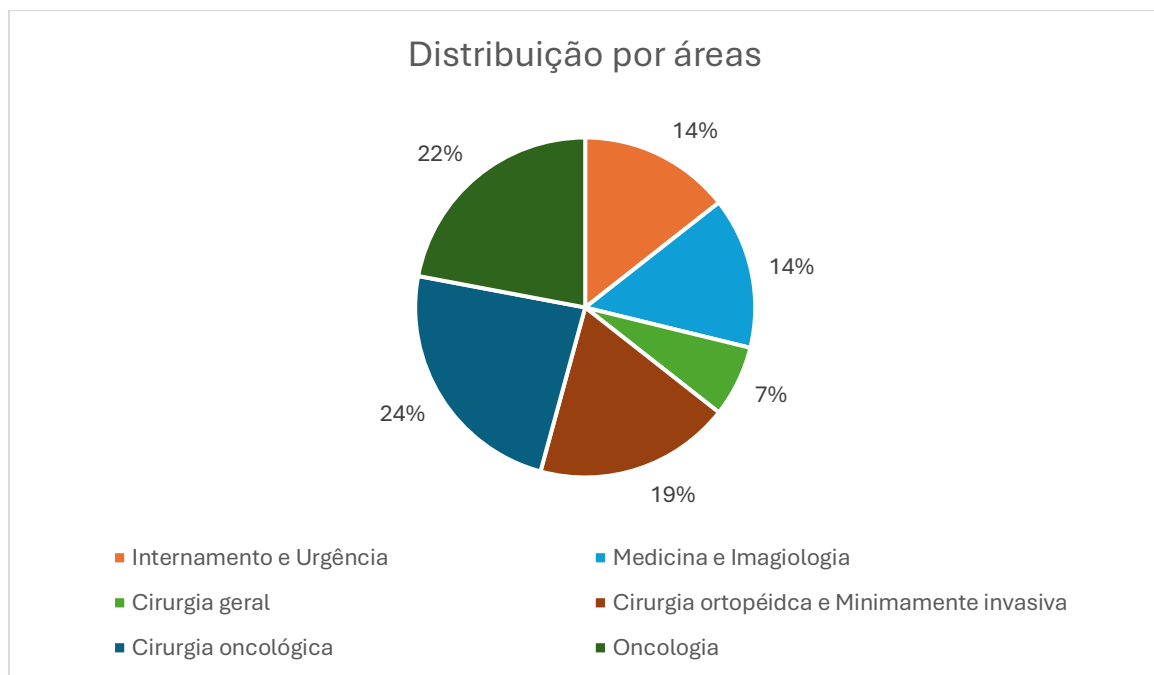


Gráfico 2 - Distribuição dos turnos hospitalares por área (frequência relativa)

Nas áreas de Cirurgia geral, Cirurgia Ortopédica e Minimamente Invasiva e Cirurgia Oncológica, o autor participou em todos os momentos de preparação do animal para o procedimento cirúrgico, onde se incluiu a realização de análises pré-cirúrgicas, colocação de cateteres venosos, intubação orotraqueal e realização da assepsia do campo cirúrgico. Ao longo dos procedimentos cirúrgicos o autor participou em todo o processo de manutenção anestésica, bem como circulante ou ajudante do cirurgião. Na tabela 2, é possível observar a distribuição de cirurgias acompanhadas por especialidade cirúrgica.

Na área de Internamento e Urgências, o autor teve a oportunidade de realizar diversas atividades como: realização de exames físicos dos animais internados, monitorização de pacientes críticos, prestação de cuidados de higiene, administração de fármacos ou recolhas de amostras de sangue. Houve ainda a possibilidade de o autor participar na passagem e revisão de casos clínicos, bem como na discussão e estabelecimento de protocolos terapêuticos.

Nas áreas de Medicina e Imagiologia e Oncologia, o autor teve a possibilidade de participar nos serviços prestados nas várias áreas da medicina de animais de companhia, como na realização de anamnese e/ou de exames complementares e auxílio em qualquer atividade que fosse necessário. Na tabela 3, é possível observar a distribuição de consultas acompanhadas por especialidade.

Tabela 2 - Distribuição das cirurgias acompanhadas por especialidade

Especialidades cirúrgicas	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa
Ortopedia	17	15 %
Tecidos moles	10	9 %
Estomatologia	4	4 %
Oncológica	47	43 %
Cirurgia Minimamente Invasiva	32	29 %
Total	110	100 %

Tabela 3 - Distribuição das consultas acompanhadas por especialidade

Especialidades	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa
Medicina interna	29	16 %
Cardiologia	9	5 %
Reprodução	8	4 %
Imagiologia	16	9 %
Oncologia	44	24 %
Dermatologia	15	8 %
Neurologia	2	1 %
Medicina Preventiva	8	4 %
Urgências	21	12 %
Oftalmologia	6	3 %
Ortopedia	21	12 %
Exóticos	2	1 %
Total	181	100 %

De um modo geral, o autor teve ao longo de todo o estágio a oportunidade de vivenciar uma experiência enriquecedora, que contribuiu significativamente para o seu desenvolvimento pessoal e profissional. O seu tempo dedicado ao estágio foi fundamental para que pudesse aprimorar os seus conhecimentos teóricos e aplicá-los na prática real, impactando assim, positivamente o seu processo de aprendizagem. Toda a estrutura e equipa contribuíram para que existisse sempre um ambiente favorável ao seu crescimento, permitindo assim que o autor enfrentasse todos os desafios, que ampliaram a sua visão e consolidaram as suas habilidades.

Por fim, o autor considera que o estágio foi uma etapa marcante na sua formação e que será levada como um alicerce sólido para os próximos passos da sua trajetória profissional.

É por isso, muito grato pelas oportunidades oferecidas e pela confiança que lhe foi depositada durante todo o período, terminando esta experiência com uma sensação de realização e motivação para continuar a procura pela excelência na sua carreira.

1. Introdução

1.1. A história da anestesia moderna

O termo anestesia é proveniente do grego “*anaisthétos*” e significa “sem sensação”, “ausência de sensações”, “insensibilidade”, tendo sido pela primeira vez utilizado por Platão em 400 a.C. (Macheta & Fraczek-Gębczyk, 2018).

A história da anestesia pode ser dividida em dois períodos distintos: o tempo medieval ou também chamado de pré-anestesia e a denominada de anestesia moderna (Macheta & Fraczek-Gębczyk, 2018).

No ano de 1846, iniciou-se a anestesia moderna com William Thomas Morton a demonstrar que com éter era possível aliviar a dor nos procedimentos cirúrgicos. O interesse do jovem dentista pela procura de melhores agentes para aliviar a dor em procedimentos cirúrgicos, começou com a tentativa falhada de um colega ao demonstrar a eficácia do óxido nitroso na anestesia de procedimentos cirúrgicos. Assim sendo, Dr. Morton iniciou a sua pesquisa investigando os possíveis usos do éter, posteriormente, e influenciado pela utilização de óxido nitroso pela via inalatória começou a ponderar a viabilidade da utilização do éter pela mesma via (Robinson & Toledo, 2012).

No dia 16 de outubro de 1846, foi realizada a primeira cirurgia com anestesia geral realizado pelo Dr. Morton, onde foi possível fazer a exérese de um tumor cirurgicamente, com ausência de sensação dolorosa experienciada pelo paciente. (Robinson & Toledo, 2012).

A anestesia tende a definir-se como a ausência de sensibilidade na totalidade ou numa parte do corpo, sendo esta normalmente provocada por um ou vários fármacos que apresentam a capacidade de deprimir a atividade do sistema nervoso, tanto a nível central como periférico (Muir et al, 2007).

O objetivo da anestesia é estabelecer um método de contenção química seguro e eficiente, de modo a que seja possível a contenção, imobilidade e relaxamento muscular do paciente, sendo assim possível realizar procedimentos médicos e/ou cirúrgicos com menor stress, dor e desconforto para o mesmo (Jones, 2007; Muir et al., 2007).

A anestesia geral tem como elementos essenciais a inconsciência, que impede que haja percepção ou memória de qualquer sensação por parte do paciente; a inibição de reflexos, que promove o relaxamento muscular; e por fim a analgesia, que inibe os reflexos a estímulos nocivos (Dugdale, 2010).

Assim sendo, o conceito de anestesia multimodal pretende que seja possível realizar uma anestesia segura e eficaz, com recurso à utilização de vários fármacos que apresentem diferentes mecanismos de ação, sendo assim possível reduzir a dose a administrar de cada um deles, bem como os efeitos adversos dos mesmos (Dugdale, 2010).

Para que o conceito seja possível, é necessário promover um equilíbrio entre hipnóticos ou sedativos, analgésicos e relaxantes musculares, mantendo ainda a estabilidade dos sistemas cardiovascular e respiratório, bem como do sistema nervoso central (SNC) e sistema nervoso autónomo (SNA) (Egan, 2019).

1.2. O que é a anestesia total intravenosa TIVA?

A indução e manutenção de uma anestesia geral, com recurso à administração de um ou mais fármacos, por via endovenosa, é denominada de anestesia total intravenosa (TIVA) (Raffe, 2020).

A TIVA é realizada através da administração endovenosa de uma combinação de fármacos de forma simultânea, cada um deles com uma ação anestésica específica, sendo os seus efeitos cumulativos superior à sua administração individual. No entanto, a escolha dos fármacos tem de ser criteriosa, de forma a que os seus efeitos se complementem (Raffe, 2020).

Os fármacos que alcançam de forma rápida a concentração plasmática (C_p) terapêutica são de uso preferencial para uma TIVA. Adicionalmente, a previsibilidade do seu comportamento a nível farmacodinâmico e farmacocinético bem como rápida metabolização de forma a que sua acumulação seja a menor possível, são também fatores importantes a ter em conta (Al-Rifai & Mulvey, 2016; Nimmo et al., 2019).

De um modo geral, os fármacos utilizados na TIVA devem apresentar propriedades específicas que garantam segurança e eficácia. Entre essas, destacam-se a hidrossolubilidade e a estabilidade em solução. Além disso, é essencial que estes fármacos não provoquem lesão perivascular em caso de extravasamento e que possam ser administrados em solução concentrada, de forma a evitar a sobrecarga de fluidos. Também é importante que não sejam absorvidos por materiais plásticos ou promovam o crescimento bacteriano (Dewangan & Tiwari, 2013).

Outras características desejáveis incluem um rápido início de ação, previsibilidade dos seus efeitos e uma rápida eliminação, favorecendo assim uma recuperação mais rápida. Idealmente, estes fármacos devem ser isentos de efeitos adversos, possuir alta potência e lipossolubilidade, e serem quimicamente compatíveis com outros fármacos. Por fim, um custo relativamente baixo é uma vantagem adicional (Dewangan & Tiwari, 2013).

Numa anestesia TIVA, o modo de administração consiste na infusão dos fármacos com recurso a bólus de forma intermitente, em infusão contínua ou através de uma infusão alvo-controlada, de modo a alcançar a C_p desejada do fármaco (Beths, 2007).

Os bólus intermitentes consistem na administração intermitente de pequenos volumes de um fármaco, de forma a ser possível a manutenção da anestesia. Esta técnica anestésica tende a provocar grandes oscilações na Cp do fármaco anestésico, resultando, por vezes, em grandes picos de Cp que provocam uma profundidade excessiva da anestesia e por outro lado, momentos de concentrações plasmáticas reduzidas, que levam à superficialização da anestesia (Beths, 2007).

Por outro lado, a infusão contínua (CRI) consiste na infusão de um fármaco de forma contínua a uma velocidade definida. Esta técnica permite a eliminação das oscilações na concentração plasmática do fármaco, resultando assim, numa maior estabilidade da anestesia e na utilização de uma dose total menor do fármaco, comparativamente aos bólus intermitentes (Beths, 2007).

A infusão alvo controlada (TCI) é o método de administração mais sensível para a realização de TIVA. Esta técnica consiste na infusão do fármaco a uma taxa calculada com recurso a um modelo farmacocinético, que têm em conta fatores como, a eliminação e redistribuição do fármaco no organismo do paciente. Assim, é possível alcançar a concentração plasmática terapêutica do fármaco e mantê-la estável ao longo de toda a anestesia e ajustá-la, se necessário (Beths, 2007).

Os fármacos com características indutoras e hipnóticas mais usados na realização de TIVA são o propofol e a alfaxalona.

O propofol foi descoberto no ano de 1977 e inicialmente, começou por ser usado apenas como indutor anestésico, no entanto, rapidamente se demonstrou como uma excelente opção para a realização de sedação e posteriormente, também para a manutenção da anestesia com o surgimento da TIVA (Irwin et al., 2020).

O propofol é considerado um fármaco com características ideais para a realização de TIVA. Este fármaco, por apresentar uma grande flexibilidade ao nível de doses e um grau de resposta bastante amplo, é capaz de induzir desde uma leve sedação até uma anestesia geral (Raffe, 2020).

Com o aumento da utilização do propofol na anestesia, as suas propriedades têm vindo a ser cada vez mais estudadas, evidenciando potenciais benefícios da sua utilização na prática anestésica, estando alguns desses benefícios ilustrados na Fig. 7.



Figura 1 - Resumo dos possíveis benefícios da TIVA à base de propofol. CPB – Bypass cardiopulmonar, NK – Natural killer, PONV – Náusea e vômito pós-operatório, IRA – Lesão renal aguda, PIC – Pressão intracraniana, CMR – Taxa de consumo metabólico (Adaptado de Irwin et al., 2020)

A nível cardiovascular, a literatura refere que, apesar da evidência que diferentes anestésicos possam ter algum papel distinto na proteção miocárdica, não existe até ao momento, evidência significativa que a escolha do propofol comparativamente com a utilização de agentes inalatórios reduza a mortalidade, morbilidade ou o desfecho pós-operatório em pacientes com patologia cardíaca (Irwin et al., 2020).

Do ponto de vista renal, a evidência científica mostra que a utilização de propofol em anestésias de cirurgias valvulares cardíacas, reduz a incidência de lesão renal aguda (Yoo et al., 2014).

A nível cerebral, a literatura refere que o propofol apresenta a capacidade de reduzir a taxa metabólica cerebral em casos de cirurgia intracraniana. A utilização de propofol não provoca aumento da pressão intracraniana e permite uma maior perfusão cerebral. Adicionalmente, relewa-se a aparente redução de delírio pós anestésico com a utilização de propofol (Chui et al., 2014; Irwin et al., 2020).

Em termos analgésicos, este fármaco parece ter algum efeito através da modulação positiva da função inibitória do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA), bem como o facto de apresentar efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios (Ansley et al., 1998; Trapani et al., 2000).

O ato cirúrgico está intimamente associado ao aumento dos níveis de stress, bem como a lesões em múltiplos sistemas, que resultam em vários efeitos endócrinos, imunológicos e hematológicos. Na literatura existem cada vez mais evidências de que o propofol pode ter algum poder protetor do sistema imunitário, tendo assim um papel positivo nos resultados pós-operatórios dos pacientes (Irwin et al., 2020).

A alfaxalona foi introduzida na medicina humana e veterinária no ano de 1971 e caracteriza-se por produzir uma indução rápida e com baixa incidência de intercorrências, sendo um fármaco bastante usado para anestésias de curta duração em cães e gatos (Ferré et al., 2006; Muir et al., 2008).

Este fármaco não se acumula nos tecidos após administrações repetidas, devido ao seu rápido metabolismo e eliminação, sendo por isso, um fármaco de eleição para a TIVA. (Suarez et al., 2012)

A literatura demonstra evidências que tanto o propofol quanto a alfaxalona mantêm ao longo da anestesia, uma boa estabilidade a nível cardiovascular e respiratório (Whittem et al., 2008).

Vários estudos indicam que, o maior efeito secundário da utilização de propofol e alfaxalona durante a realização de TIVA é a depressão respiratória (Beths et al., 2014).

Segundo um estudo realizado, o uso de alfaxalona como TIVA em cães pré-medicados produz uma anestesia de qualidade, equivalente à proporcionada pelo propofol durante a ovariectomia. Observou-se uma indução de curta duração e sem intercorrências, utilizando ambos os agentes anestésicos. Adicionalmente, os efeitos adversos cardiopulmonares foram semelhantes para o propofol e a alfaxalona (Suarez et al., 2012).

O termo de co-indução consiste na combinação de dois ou mais fármacos, de forma a criar um efeito sinérgico na indução anestésica (Auckburally et al., 2008).

Através da combinação de dois ou mais agentes endovenosos, a dose individual de cada um deles pode ser reduzida, diminuindo, assim, a incidência e a gravidade dos efeitos adversos de cada um deles (Hemmings & Antognini, 2006).

Alguns estudos revelaram que a utilização de opióides potentes na co-indução, como o fentanil e o alfentanil, demonstraram-se benéficos em humanos, permitindo a redução em 20% do hipnótico. (LI et al., 2005; C. Smith et al., 1994; Vuyk et al., 1996; Short et al., 1992).

Em cães, existe evidência de que é possível uma redução na dose necessária de propofol para intubação orotraqueal em casos de co-indução com opióides. (Auckburally et al., 2008).

O remifentanil é considerado um analgésico ideal para ser usado em infusão contínua com propofol, pois apresenta características farmacocinéticas que permitem um rápido equilíbrio plasmático e uma rápida eliminação (Glass et al., 1993; Westmoreland et al., 1993).

Em estudos de medicina humana foi demonstrado que a combinação de propofol e remifentanil, permitiu reduzir as necessidades de administração de propofol para a manutenção de uma anestesia adequada, minimizando assim, os possíveis efeitos hipotensores do propofol (Mertens et al., 2003; Musk, Pang, Flaherty, et al., 2005; O'Hare et al., 2001).

1.3. Quais as vantagens da TIVA em relação à anestesia inalatória?

A utilização de fármacos anestésicos por via inalatória ainda é bastante adotada, no entanto, as preocupações acerca do uso deste método, têm vindo a aumentar e a literatura tem demonstrado diversas vantagens associadas à utilização de TIVA em comparação com a anestesia inalatória (Irwin et al., 2020; Raffe, 2020).

Esta, tem demonstrado melhores resultados na qualidade da recuperação pós-cirúrgica dos pacientes. Para além de reduzir a incidência de náuseas e vômitos, observa-se também, uma menor necessidade de medicação analgésica em pacientes anestesiados com TIVA, em comparação com os que foram submetidos a uma anestesia inalatória (Raffe, 2020).

A utilização de fármacos por via inalatória para a manutenção da anestesia geral leva à exposição dos pacientes a hidrocarbonetos halogenados, que podem causar redução da atividade antioxidante no plasma e nos eritrócitos, inibição da apoptose de neutrófilos, depressão da atividade respiratória central, aumento de mutações no DNA, efeitos na circulação sanguínea cerebral e alteração da função renal (Irwin et al., 2020).

Segundo a literatura, as vantagens deste método incluem a rápida indução e recuperação, o uso de fármacos relativamente fáceis de titular, a capacidade de fornecer um plano anestésico estável e independente da via aérea, além de uma melhor autorregulação do fluxo cerebral em pacientes com patologia cerebral (Dewangan & Tiwari, 2013).

O aspecto da contaminação ambiental é também uma vantagem da TIVA em comparação com a anestesia inalatória. Visto que esta última é realizada com recurso a químicos considerados tóxicos, tal não se verifica nos fármacos utilizados na TIVA, sendo, por isso, considerada mais sustentável a nível ambiental (Raffe, 2020).

Por outro lado, a necessidade de formação específica do clínico, a exigência de uma maior familiaridade com os cálculos matemáticos e a variação na resposta dos pacientes aos agentes endovenosos em comparação aos inalados, podem ser vistas como desvantagens deste método (Raffe, 2020).

1.4. O que é a TCI?

O objetivo de qualquer forma de administração de fármacos é o alcance e a manutenção do efeito terapêutico ao longo do tempo. No contexto da anestesia intravenosa, este desafio é mais premente pela necessidade de muitas das vezes, ajustar as doses com base em características individuais dos pacientes, sendo mais comumente o peso a ter em conta.

Assim, muitas das vezes, outros fatores inerentes ao paciente são desprezados na formulação da dose (Struys et al., 2016).

As duas abordagens mais comuns na administração de medicamentos intravenosos durante uma anestesia são o bólus e a infusão contínua (Struys et al., 2016).

No entanto, cada fármaco tende a acumular-se nos tecidos ao longo da sua administração, o que torna mais difícil a relação entre a taxa de infusão estabelecida pelo anestesista e a C_p do fármaco no paciente (Struys et al., 2016).

O progresso na tecnologia computacional proporcionou o desenvolvimento de dispositivos TCI.

Ao longo das últimas duas décadas, a designação desta tecnologia tem sofrido alterações, começando por ser referida como anestesia total intravenosa assistida por computador (CATIA), posteriormente como titulação de agentes endovenosos por computador (TIAC) e por último, infusora controlada por computador (CACI). O termo TCI foi adotado apenas em 1997, para definir a descrição genérica desta tecnologia (Bidkar et al., 2024).

Na anestesia, a TCI utiliza modelos farmacocinéticos em tempo real para calcular doses em bólus e taxas de infusão, permitindo uma administração de fármacos mais precisa, de forma a alcançar uma concentração plasmática estimada (Bidkar et al., 2024).

Após a administração intravenosa de propofol no compartimento central (o sangue), este é rapidamente distribuído para um segundo compartimento (composto principalmente pelos tecidos musculares) e, de forma mais lenta, para um terceiro compartimento (correspondente principalmente ao tecido adiposo) (Bidkar et al., 2024).

Assim, a TCI para utilização de propofol utiliza modelos matemáticos farmacocinéticos/farmacodinâmicos de três compartimentos, que têm em conta a distribuição do fármaco e estimam a concentração plasmática e cerebral do mesmo, de acordo com uma dose de infusão administrada (Minto & Schnider, 2008).

Com a utilização de modelos farmacocinéticos bem estabelecidos é possível personalizar a administração de fármacos anestésicos. Através de cálculos precisos é possível ajustar as taxas de infusão, de forma a compensar a acumulação tecidual e manter estável a concentração do fármaco no tecido alvo (Struys et al., 2016).

A infusão alvo-controlada surge como uma técnica inovadora, que permite infundir fármacos intravenosos, de forma a atingir uma concentração predefinida num compartimento corporal ou tecido específico, garantindo assim, uma maior precisão e previsibilidade na administração de anestésicos (Struys et al., 2016).

1.5. Quais os princípios da TCI e a importância dos modelos farmacocinéticos-farmacodinâmicos?

Os modelos farmacocinéticos-farmacodinâmicos são úteis pois permitem perceber a evolução no tempo, o efeito clínico dos fármacos administrados em diferentes regimes, permitindo avaliar a influência de diversos fatores, como por exemplo, peso, idade, género, entre outros (Minto & Schnider, 2008).

Os modelos farmacocinéticos-farmacodinâmicos são compostos por duas partes, o modelo farmacocinético (PK), que define a relação entre a administração do fármaco e a evolução temporal da concentração do mesmo no organismo do paciente, e por outro lado, o modelo farmacodinâmico (PD) que descreve a relação entre a concentração do fármaco no local alvo e o seu efeito clínico (Absalom & Mason, 2017).

A farmacocinética dos fármacos anestésicos é na maioria das vezes, descrita através do modelo dos compartimentos, sendo que a combinação de um modelo farmacocinético com um modelo farmacodinâmico permite relacionar a dose do fármaco com a evolução temporal do seu efeito. Assim sendo, torna possível prever a evolução temporal do efeito do fármaco a uma determinada dose ou esquema de dosagem específico (Absalom & Mason, 2017).

O conceito de eliminação representada na Fig. 2 define-se como a capacidade que o organismo apresenta de remover o fármaco do sangue ou plasma, e na grande maioria dos fármacos anestésicos é executada pelo fígado (Absalom & Mason, 2017).

O volume de distribuição caracteriza-se pelo volume de sangue ou plasma onde, conjuntamente com os outros tecidos, o fármaco se vai distribuir inicialmente (Absalom & Mason, 2017).

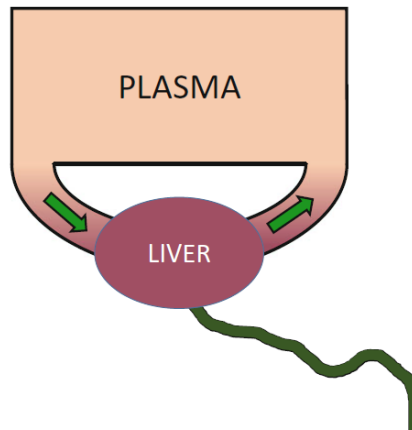


Figura 2 - Representação do processo de eliminação dos fármacos anestésicos (*Absalom & Mason, 2017*)

O modelo mais simplista é o modelo de um compartimento, ilustrado na Fig. 3, que consiste em um único compartimento com um dado volume, onde os fármacos são administrados e do qual são removidos de forma direta, quer por metabolização ou eliminação (James Ritter et al., 2019).

Para a maioria dos fármacos, o volume deste compartimento é considerado um volume aparente e não o volume de um compartimento anatômico, assim sendo, este relaciona a quantidade total do fármaco no organismo à sua concentração no plasma (James Ritter et al., 2019).

Na prática anestésica, o intervalo de tempo entre a administração e a ação do fármaco é normalmente tão reduzido que o modelo de um compartimento é insuficiente para descrever adequadamente a farmacocinética. Uma vez que a difusão dos fármacos no espaço vascular e a sua distribuição para os tecidos desempenham um papel importante, modelos mais complexos devem ser utilizados (Absalom & Mason, 2017).

Drug Administration

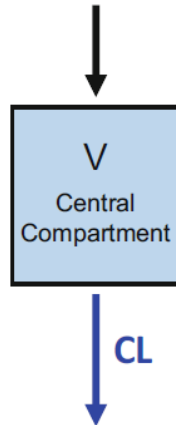


Figura 3 - Representação de modelo de um compartimento. V – Compartimento central, CL – Eliminação. (Absalom & Mason, 2017)

O modelo dos dois compartimentos, representado na Fig. 4, consiste na adição de um compartimento periférico, representativo dos tecidos.

A maioria dos fármacos anestésicos apresenta uma grande solubilidade no tecido adiposo, assim sendo, não é realista agrupar todos os tecidos periféricos em um único compartimento, sendo necessário um modelo mais complexo para uma descrição mais precisa (Absalom & Mason, 2017).

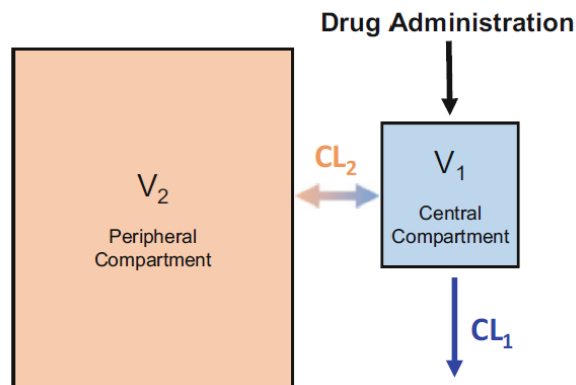


Figura 4 - Representação modelo de dois compartimentos. V_1 – Compartimento central, V_2 – Compartimento periférico, CL_1 – Eliminação, CL_2 – Taxa de transferência entre V_1 e V_2 (Absalom & Mason, 2017)

Assim, para uma melhor compreensão do comportamento dos fármacos anestésicos e das suas concentrações após administrações intravenosas, o modelo dos três compartimentos é o que melhor se adequa e encontra-se representado na Fig. 5 (Absalom & Mason, 2017).

O compartimento central é onde é administrado o bólus do fármaco, no entanto, este encontra-se conectado a dois compartimentos periféricos de diferentes tamanhos, sendo o menor representativo do tecido muscular, para onde o fármaco se difunde mais rapidamente, e o maior representativo do tecido adiposo, que possui uma difusão mais lenta (Absalom & Mason, 2017).

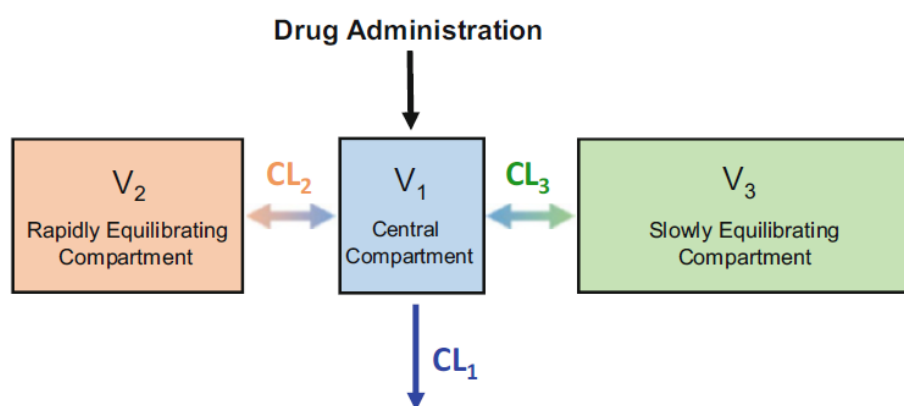


Figura 5 - Representação modelo de três compartimentos. V1 – Compartimento central, V2 – Compartimento periférico, CL1 – Eliminação, CL2 – Taxa de transferência entre V1 e V2, CL3 – Taxa de transferência entre V1 e V3 (Absalom & Mason, 2017)

Numa fase inicial, o fármaco distribui-se rapidamente pelo compartimento central e distribui-se para os compartimentos periféricos ou sai do sistema por via da eliminação, resultando em uma queda rápida da concentração no compartimento central (Absalom & Mason, 2017).

Posteriormente, a concentração do fármaco no compartimento central torna-se menor que a dos compartimentos periféricos. Nesse momento, o fluxo do fármaco inverte, retornando ao compartimento central a partir dos compartimentos periféricos, o que desacelera a diminuição da concentração (Absalom & Mason, 2017).

Esta reversão do fluxo é fundamental para regular a presença do fármaco no sistema, evitando que a concentração diminua muito rapidamente (Absalom et al., 2009).

Quando o fármaco é eliminado, este é rapidamente repostado pelo que é transferido dos compartimentos periféricos, proporcionando um equilíbrio dinâmico.

Este comportamento permite que, apesar de o sistema ser composto por múltiplos compartimentos, a fração de fármaco em cada compartimento permaneça constante, permitindo assim que o sistema se comporte como um único compartimento em termos de farmacocinética (Absalom & Mason, 2017).

Os fármacos anestésicos atuam nos tecidos, por isso, é fundamental compreender o seu comportamento, de forma a entender o processo através do qual a concentração do fármaco no sangue ou plasma se equilibra com a concentração no local de efeito, tal pode ser observado através de modelos de equilíbrio desenvolvidos especificamente para cada fármaco (Absalom et al., 2009).

Juntamente com o modelo dos 3 compartimentos, que nos permite perceber o comportamento do fármaco dentro do organismo do paciente, ao adicionar um compartimento representativo do local de efeito é possível mensurar a concentração do fármaco administrado no local do efeito, como é possível observar na figura 6 (Absalom et al., 2009).

Presume-se que o local de efeito tenha um volume quase nulo, o fármaco é removido do local de efeito por um processo de eliminação, definido por uma constante de taxa única, K_{e0} . Como o local de efeito é arbitrariamente pequeno, a taxa de equilíbrio plasma-local de efeito é totalmente determinada pelo valor de K_{e0} (Absalom et al., 2009).

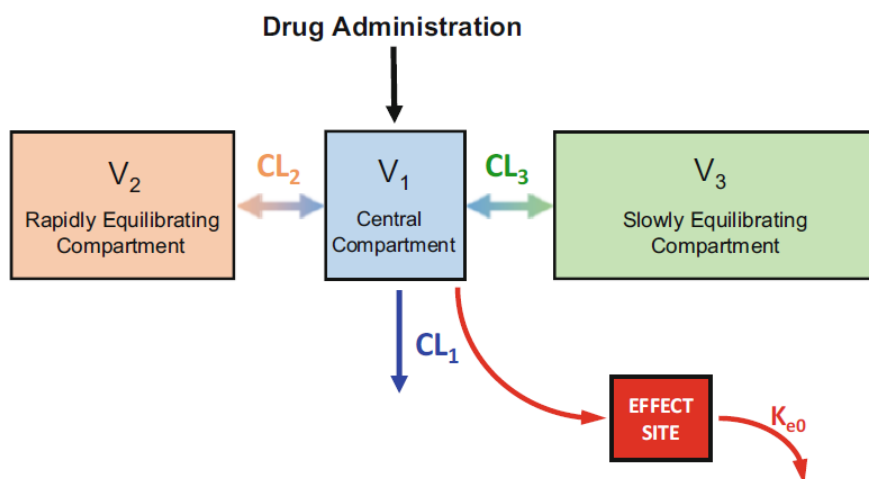


Figura 6 - Representação de um modelo farmacocinético multicompartmental com o local de efeito ligado ao compartimento central pela constante K_{e0} . (Absalom & Mason, 2017)

Inicialmente, os sistemas de TCI foram desenhados para alcançar uma concentração alvo previamente definida, no entanto, mostrou-se que muitas vezes essa abordagem não era muito precisa pela ocorrência de um fenómeno denominado de histerese. Este fenómeno

define-se como o atraso temporal entre a estabilização da concentração plasmática do fármaco e a concentração do mesmo nos locais de ação (Absalom et al., 2009).

Os modelos farmacocinéticos usados na anestesia veterinária apresentam algumas limitações, pois apenas estimam as concentrações plasmáticas do propofol, não fornecendo informações acerca das concentrações do propofol no local de efeito, o cérebro (Brás et al., 2009).

A concentração plasmática de um fármaco não consegue, por si só, prever o intervalo de tempo ou a magnitude do efeito do mesmo (Brás et al., 2009).

O intervalo de tempo necessário para que o fármaco se difunda do plasma para o local de efeito, depende do gradiente de concentração. Este, por sua vez, depende da quantidade de propofol administrada, sendo que, um gradiente de concentração aumentado resulta num menor tempo necessário para que o fármaco exerça o seu efeito (Brás et al., 2009).

A taxa de equilíbrio do fármaco entre o plasma e o local de efeito depende de vários fatores, como a velocidade com que o fármaco atinge o local de efeito, o débito cardíaco (DC), ou o fluxo sanguíneo cerebral, assim como propriedades farmacocinéticas que condicionam a passagem do fármaco pela barreira hematoencefálica (Absalom et al., 2009).

Nos modelos farmacocinéticos de TCI, o parâmetro K_{eo} desempenha um papel fundamental ao descrever a taxa de equilíbrio entre a concentração de um fármaco no plasma e no local de efeito pretendido, geralmente no sistema nervoso central (Absalom et al., 2009).

Desta forma, o k_{eo} é utilizado para gradiente de concentração existente entre o plasma e o local de efeito. Esse gradiente reflete a velocidade com que o fármaco atinge o local de efeito a partir do plasma e, portanto, a velocidade do início do efeito clínico (Absalom et al., 2009).

Esta abordagem de simplificação do k_{eo} como parâmetro único, considerando o volume do compartimento de efeito como pequeno ou desprezível, otimiza o modelo farmacocinético e facilita o controlo das concentrações do fármaco em sistemas de TCI, assegurando eficácia clínica com maior precisão (Absalom et al., 2009).

1.6. TCI na veterinária

Em medicina humana, a TCI é considerada uma tecnologia segura e amplamente utilizada, sendo que à data existem múltiplos sistemas aprovados para administrar propofol e opióides em vários países (Absalom et al., 2016; Schnider et al., 2016).

No entanto, apenas recentemente começou a ser utilizada na medicina veterinária (Musk et al., 2005).

Na medicina veterinária, a utilização de TCI tem vindo a ser desenvolvida e utilizada para a indução e manutenção da anestesia em cães. Esta técnica facilita a administração dos fármacos anestésicos, de modo a obter os efeitos clínicos desejados, minimizando simultaneamente os seus efeitos adversos e permitindo um melhor controlo da profundidade da anestesia dos pacientes (Brás et al., 2009).

Na medicina veterinária, alguns modelos farmacocinéticos para a TCI com propofol, em cães e gatos, têm sido avaliados e propostos ao longo dos últimos anos (Beths et al., 2001; Cattai et al., 2019; Lee et al., 2012).

Existem atualmente alguns estudos que indicam que, para o propofol, concentrações plasmáticas alvo de 3 µg/mL são capazes de produzir condições ideais para a intubação endotraqueal em três minutos (Musk et al., 2005).

No que diz respeito à manutenção anestésica, os estudos indicam que esta pode ser realizada com a técnica de TCI com relativa estabilidade do plano anestésico, sendo que a literatura indica que uma concentração plasmática entre os 2 e 7 µg/mL (Beths et al., 2001; Ubiali et al., 2022).

Um modelo ajustado por covariáveis como o sexo, peso, pré-medicação, idade e porte, foi também desenvolvido para a realização de TCI com propofol em cães. Este tipo de modelos permite uma titulação mais precisa do fármaco em uma população heterogénea, pois parte da variabilidade entre indivíduos pode ser explicada através das variáveis farmacocinéticas (Cattai et al., 2019).

A utilização de mais que um fármaco também já é uma realidade na medicina veterinária, um estudo revela que a indução de pacientes com propofol e alfentanil permite que a concentração plasmática do propofol seja mais baixa para a entubação orotraqueal dos pacientes (Auckburally et al., 2008).

Os sistemas TCI baseiam-se em modelos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, que são confiáveis quando usados em pacientes com características semelhantes às da população estudada, assim sendo, devem ser tidos em conta as características dos pacientes estudados nos modelos utilizados (Eleveld et al., 2018).

Uma das principais razões para a adoção de técnicas que envolvam a infusão de agentes intravenosos para a indução e manutenção da anestesia geral é o facto de estas técnicas provocarem uma menor depressão cardiovascular e respiratória, em comparação com os agentes inalatórios (Dewangan & Tiwari, 2013).

O protocolo anestésico é sempre determinado pelo tipo de procedimento e pelo estado clínico do paciente, no entanto, este tipo de técnicas apresenta uma grande aplicabilidade para vários tipos de procedimentos, desde procedimentos cirúrgicos dolorosos ou até exames de diagnóstico por imagem (Dewangan & Tiwari, 2013).

No que diz respeito às limitações técnicas na utilização da técnica de TCI na medicina veterinária, a vertente económica é um fator significativo a considerar. A necessidade de equipamentos especializados, como bombas de infusão controladas por alvo, e a necessidade de formação técnica adequada para os profissionais, elevam os custos iniciais da implementação.

Estudos comparativos evidenciam que a TCI apresenta um custo mais elevado, em relação ao uso de anestésicos inalatórios, apesar dos seus benefícios clínicos significativos (Fombeur et al., 2002; Suttner et al., 1998).

1.7. Futuro da TCI

A anestesia intravenosa continua em constante desenvolvimento, no entanto, um dos principais obstáculos à adoção mais ampla do propofol na prática clínica é a falta de um *feedback* confiável, que indique se o paciente está a receber a quantidade adequada do fármaco. Assim, sistemas a ser desenvolvidos no futuro, que utilizem a monitorização da profundidade da anestesia ou a concentração de propofol exalado pelo doente, podem permitir uma titulação mais precisa dos agentes intravenosos (Anderson & Bagshaw, 2019).

A utilização de TCI nas unidades de cuidados intensivos (UCI) consiste numa aplicação recente da mesma. Neste tipo de unidades, a analgesia e a sedação são imperativos para o conforto dos pacientes, assim a TCI é utilizada como uma ferramenta na titulação de opióides com tempos de semi-vida curtos (Bidkar et al., 2024).

Outros fármacos não-opioides com características analgésicas, como a lidocaína e a ketamina, começam a ser administrados com recurso à TCI, assim poderá ser possível reduzir a utilização de propofol e opióides nos procedimentos, bem como os efeitos adversos a que estes estão associados (Hughes et al., 2023).

Os sistemas de TCI, podem ser diferenciados entre *open loop* e *close loop*. No primeiro a infusão dos fármacos é regulada pelo anestesista, sendo este o responsável por manter as concentrações do fármaco adequadas com base nos parâmetros de monitorização utilizados. Por outro lado, o sistema *close loop* apresenta a capacidade de manter de forma adequada as concentrações dos fármacos, ajustando de forma adequada as velocidades de infusão dos mesmos com base nos parâmetros de monitorização, como por exemplo o bispectral Index (BIS) (Desebbe et al., 2022; Liu et al., 2015).

A utilização de um sistema TCI *close-loop* permite a redução da carga de trabalho do anestesista, bem como uma utilização mais precisa do fármaco utilizado e obtenção de diferentes níveis anestésicos, mantendo a estabilidade em todos os níveis. (Liu et al., 2015)

Estes sistemas guiados por BIS, permitem a diminuição das doses de propofol usadas, estando associados a menor frequência de episódios de hipotensão e hipertensão, diminuindo ainda os episódios de disfunção cognitiva pós-operatória (Bidkar et al., 2024; Wang et al., 2021).

A utilização de TCI para a administração de antimicrobianos em UCI, poderá vir a ser uma realidade, existindo já evidência científica que a utilização deste tipo de tecnologia pode permitir uma administração mais precisa, bem como uma redução na quantidade diária necessária deste tipo de fármacos (Bidkar et al., 2024).

Na atualidade, a maioria dos modelos TCI não têm em consideração o facto de haver alterações na farmacocinética em pacientes graves. Assim sendo, o desenvolvimento de *softwares* e modelos que tenham em consideração diferentes fármacos e diversas populações como pediátrica, idosa, obesa e entre outras, constitui o futuro nesta área (Bidkar et al., 2024).

2. Objetivos

Os objetivos do presente estudo são:

1. Avaliação da concentração plasmática estimada de propofol necessária para a determinação da perda de consciência no cão.
2. Avaliação da concentração plasmática estimada de propofol necessária para a realização de intubação orotraqueal.
3. Correlação entre a concentração plasmática estimada de propofol necessária para a perda de consciência e intubação orotraqueal do paciente, com o seu grau de sedação.

3. Materiais e Métodos

O presente estudo foi realizado no Anicura Atlântico Hospital Veterinário, no período compreendido de novembro a fevereiro de 2024.

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética e Bem-Estar Animal da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias (ULHT), atribuindo o número de processo, 39-2024.

3.1. Animais

Foram selecionados para este estudo 30 cães, que por razões clínicas apresentavam indicação para intervenção cirúrgica. Não foram considerados como critérios de seleção fatores como, raça, sexo, idade ou peso.

De modo a limitar o viés do presente estudo, a avaliação e monitorização dos reflexos desde o início da indução até ao fim da mesma foi realizado pelo mesmo operador. De forma a limitar ao máximo as variações na observação, o operador não teve acesso aos dados que vão sendo obtidos ao longo de todo o processo.

3.2. Critérios de inclusão

No presente estudo foram incluídos cães considerados saudáveis, segundo os seguintes parâmetros:

- a) Exame físico completo no dia do procedimento cirúrgico;
- b) Hemograma e leucograma (Element HT5+, Antech/Heska, Australia)
- c) Análises bioquímicas sérica (Element CM XT, Antech, Australia) com valores dentro do intervalo de referência – albumina (ALB), rácio albumina/globulinas (ALB/GLOB), fosfatase alcalina (ALP), alanina aminotransferase (ALT), nitrogénio ureico no sangue (BUN), rácio nitrogénio ureico no sangue/creatinina (BUN/CREA), creatinina (CREA), globulinas (GLOB), glucose (GLU) e proteínas totais (PT);
- d) Classificação de risco anestésico ASA I ou II na Classificação da *American Society of Anesthesiologists* (ASA).

3.3. Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram quaisquer pacientes com outras doenças, ou comorbidades, bem como qualquer alteração nos parâmetros analíticos base.

3.4. Avaliação clínica dos animais e exame físico

No período que antecede a preparação do paciente para o procedimento, este é sujeito à sua identificação, bem como a caracterização de fatores como a idade, sexo, raça, peso e doenças pré-existentes.

Posteriormente, é realizado individualmente o exame físico que inclui os seguintes parâmetros: frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), avaliação das mucosas, tempo de reperfusão capilar (TRC), pulso femoral, temperatura e condição corporal (CC).

Todas estas informações são registadas juntamente com a identificação do procedimento a que o paciente vai ser sujeito.

3.5. Protocolo anestésico

Todos os cães no estudo foram pré-medicados com a associação de dexmedetomidina (Sedadex®, Dechra, Reino Unido) intramuscular (IM) numa dose que variou entre 2,5 e 5 µg/kg e metadona (Semfortan®, Dechra, Reino Unido) IM numa dose de 0,3 mg/Kg.

Efetuuou-se um período de espera entre a administração da pré-medicação e o início da indução entre os 10 e os 30 minutos.

A indução foi efetuada com a perfusão de propofol (Propofol® Lipuro 1%, B. Braun, Portugal) IV a uma taxa de 0,4 mg/Kg/h.

O tempo entre a pré-medicação e a indução foi registado.

Após a intubação, a manutenção anestésica do paciente foi realizada com isoflurano entre 1-2%.

3.6. Utilização do sistema TCI com o programa SIM/TIVA

Antes do início da preparação do paciente para o procedimento, o sistema para a realização da perfusão de propofol (Propofol® Lipuro 1%, B. Braun, Portugal) é preparado com recurso a uma seringa de 20 mL acoplada a um extensor, que de seguida é inserida numa seringa perfusora (BeneFusion eSP Vet, Mindray, China).

No período compreendido entre a indução e a entubação do paciente, os seguintes parâmetros: volume administrado do fármaco, o tempo de indução do paciente e C_{pe} são registados.

Estes parâmetros são recolhidos com recurso à utilização do *Veterinary Simulator for TIVA* (<https://simtiva.vet/>), baseado no modelo farmacocinético *Beths*, que se encontra validado para a TCI utilizando propofol.

Desde o início da indução realizada através da perfusão de propofol, são constantemente monitorizados os seguintes parâmetros: reflexo palpebral, rotação do globo ocular, tônus cervical e tônus mandibular, a cada 10 segundos.

3.7. Avaliação de reflexos

Reflexo Palpebral

O reflexo palpebral, pode ser classificado como presente, diminuído ou ausente, dependendo da resposta do paciente ao estímulo. O reflexo palpebral é considerado presente quando o paciente reage de uma forma fisiológica ao estímulo; é classificado como diminuído quando a resposta do paciente é considerada diferente do esperado, num estado fisiológico; e é considerado ausente quando não há qualquer resposta ao estímulo por parte do paciente.

Posição do globo ocular

A posição do globo ocular, pode ser classificada como central ou rotacionada, mediante a posição do mesmo.

Tônus cervical

O tônus cervical, pode ser classificado como presente, diminuído ou ausente, dependendo da capacidade do paciente manter o controlo da cabeça. O tônus cervical é considerado presente quando o paciente apresenta o total controlo sobre a posição da cabeça; é classificado como diminuído quando o paciente apresenta algum tipo de dificuldade em apresentar o controlo sobre a cabeça; e é considerado ausente quando o paciente apresenta uma incapacidade de apresentar o controlo da cabeça.

Tônus mandibular

O tônus mandibular, pode ser classificado como presente, diminuído ou ausente.

Este, é considerado presente quando o paciente apresenta a total capacidade de preensão mandibular e impossibilita a abertura da cavidade oral; é classificado como diminuído quando o paciente apresenta uma redução evidente da capacidade de preensão mandibular, mas ainda não permite a abertura da cavidade oral; e é considerado ausente quando o paciente apresenta uma total perda de capacidade de preensão mandibular e permite a abertura da cavidade oral na totalidade.

3.8. Protocolo de recolha de dados

Passados 10 a 30 minutos da administração da medicação pré-anestésica, o paciente é avaliado nos seguintes parâmetros: o reflexo palpebral, rotação do globo ocular, tônus cervical, de acordo com as classificações acima descritas, sendo as mesmas alvo de registo.

De seguida, e no momento imediatamente antes do início da perfusão de propofol, é realizada uma escala de sedação (Anexo 1) para aferir o nível de sedação do paciente, sendo a classificação de sedação obtida registada. Os pacientes são classificados numa escala de 0 a 21, sendo o 0 representativo de ausência de sedação e o 21 representativo de sedação profunda. Esta escala é sensível a alterações na sedação dos pacientes e capaz de discriminar diferentes níveis de sedação. Segundo a literatura, o nível fiabilidade da escala não parece variar consoante o observador, podendo assim a avaliação ser efetuada sem a necessidade de treino por parte do observador e comparada entre estudos (Wagner et al., 2017).

Posteriormente, é iniciada a perfusão de propofol a uma taxa de 0,4 mg/Kg/h sendo, a partir deste momento, constantemente monitorizados os seguintes parâmetros: reflexo palpebral, rotação do globo ocular, tônus cervical e tônus mandibular.

Uma vez que o paciente apresente um reflexo de tônus cervical ausente ou diminuído, acompanhado da ausência de movimento ocular-cefálico é determinado o seu *Lost of consciousness* (LOC) e registada a concentração plasmática estimada (Cpe) do fármaco correspondente, indicada no simulador acima mencionado. Simultaneamente, é também alvo de registo parâmetros como, o reflexo palpebral e rotação do globo ocular.

Uma vez que o paciente apresente um estado que permita a realização da entubação orotraqueal, onde se inclui a ausência de tônus mandibular, ausência do reflexo de deglutição, reflexo palpebral diminuído ou ausente e rotação do globo ocular, é iniciada a técnica de entubação orotraqueal e assim que esta seja efetuada, é registada a concentração plasmática do fármaco indicada no simulador acima mencionado.

3.9. Análise estatística

A análise estatística deste estudo foi realizada com recurso a dois programas de software: Microsoft Office Excel 2013 (Microsoft, EUA) e Statistical Package for the Social Sciences® (SPSS), versão 27 (IBM Corp., Armonk, NY, EUA).

O tratamento estatístico teve como principal objetivo a caracterização descritiva das variáveis em estudo, através do cálculo de medidas de tendência central, nomeadamente a média, e de medidas de dispersão, incluindo o desvio padrão.

Para a análise de correlação, foram aplicados dois coeficientes estatísticos, consoante as características da distribuição das variáveis. A correlação de Pearson foi utilizada para avaliar a relação entre o grau de sedação e a concentração plasmática efetiva (C_{Pe}). Este coeficiente quantifica a força e a direção da associação linear entre duas variáveis contínuas, assumindo valores entre -1 e 1. Para garantir a validade desta análise, foi verificada a normalidade da distribuição dos dados através do teste de Shapiro-Wilk, sendo considerada normalidade para um valor de $p > 0,05$.

Por outro lado, a correlação de Spearman foi aplicada para avaliar a relação entre o grau de sedação e o tempo até à indução. Este coeficiente, também variando entre -1 e 1, é mais apropriado para dados que não seguem uma distribuição normal. Assim, a normalidade foi igualmente testada pelo teste de Shapiro-Wilk, sendo assumida a não normalidade da amostra para um valor de $p < 0,05$.

4. Resultados

4.1. Caracterização da amostra

A amostra utilizada no presente estudo foi constituída por 30 indivíduos (n=30), com uma média de idades de idades de 9 anos (mínimo de 7 meses e um máximo de 15 anos), um peso vivo médio de 23 ± 12 Kg (mínimo de 2,20 Kg e um máximo de 42 Kg) e com dezanove raças diferentes.

Os fármacos utilizados na pré-medicação dos indivíduos em estudo foi a mesma, tendo sido realizada de forma simultânea a administração pela via IM de dexmedetomidina nas doses $2,5 \mu\text{g/Kg}$ ou $5 \mu\text{g/Kg}$ e metadona na dose de $0,3 \text{ mg/Kg}$, mediante análise individual de cada indivíduo.

O tempo que decorreu entre a pré-medicação e o início da indução anestésica com propofol foi de 23 ± 5 minutos e apenas foi observada a ocorrência de apneia num indivíduo.

A tabela 4 corresponde à análise descritiva das variáveis em estudo.

Tabela 4 - Análise descritiva relativa à escala de sedação, Concentração plasmática estimada no LOC e Concentração plasmática estimada na entubação orotraqueal.

	Média	Mediana	Máx	Min	95%intervalo confiança inf.	95%intervalo confiança sup.
Escala de sedação	$8,5 \pm 4$	9	15	1	7,02	10,04
LOC (Cpe)	$1,6 \pm 0,6$	1,6	2,66	0,58	1,31	1,87
Entubação orotraqueal (Cpe)	$2,0 \pm 0,7$	2	3,89	0,8	1,8	2,3

LOC - Lost of consciousness, Cpe - Concentração plasmática estimada

Através do Gráfico 3, está representada a distribuição dos dados referentes ao momento do LOC e entubação orotraqueal.

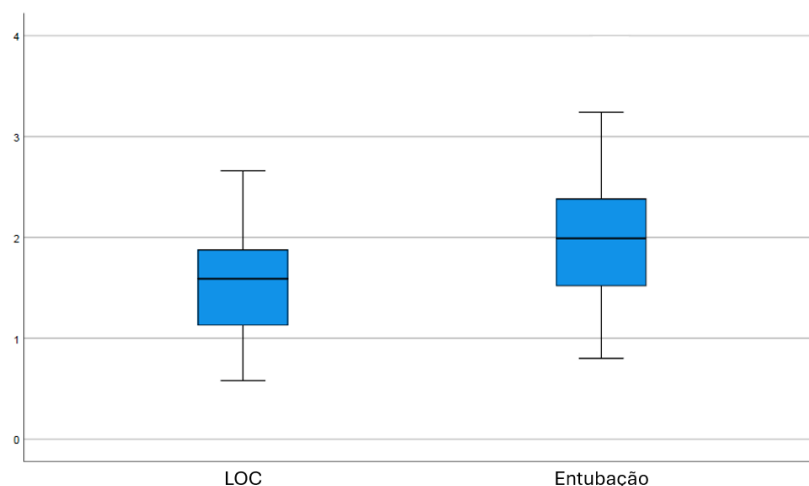


Gráfico 3 – Box-plot dos valores medianos de LOC e Entubação (Cpe)

4.2. Análise de correlações das variáveis em estudo

A tabela 5 corresponde a uma análise de correlação de *Pearson*, entre as variáveis estudadas e a escala de sedação.

Verificou-se uma correlação negativa entre o valor da escala de sedação e as variáveis Entubação e LOC. Assim, um aumento do valor de escala de sedação está associado a uma diminuição nos valores de Cpe obtidos nos momentos do LOC e Entubação orotraqueal.

Tabela 5 – Correlação de Pearson entre a escala de sedação e a Cpe nos momentos de LOC e Entubação

Escala de Sedação		
	Correlação Pearson	Significância
LOC	- 0,772	0,00
Entubação orotraqueal	- 0,692	0,00

LOC - Lost of consciousness

Com base nos dados obtidos foi possível obter dois gráficos de dispersão, Gráficos 5 e 6, onde é possível observar a relação entre a concentração plasmática do fármaco no paciente nos diferentes momentos, na Entubação e no LOC.

Ao analisar ambos os gráficos, é possível observar uma relação inversamente proporcional entre a escala de sedação e a concentração plasmática, nos momentos da Entubação orotraqueal e LOC.

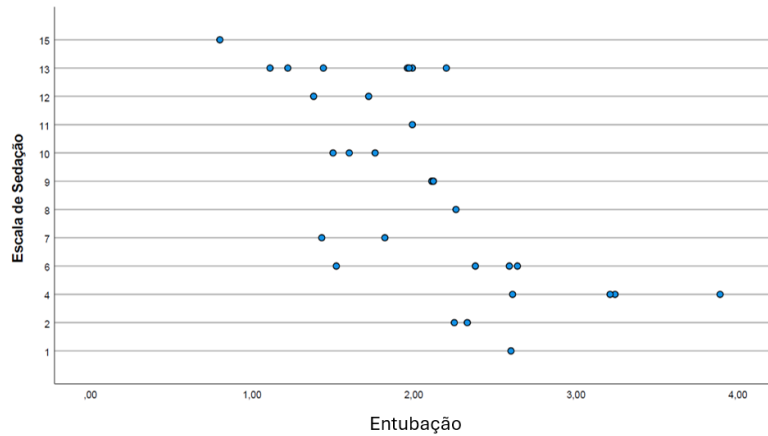


Gráfico 4 - Relação entre a Entubação orotraqueal e a escala de sedação

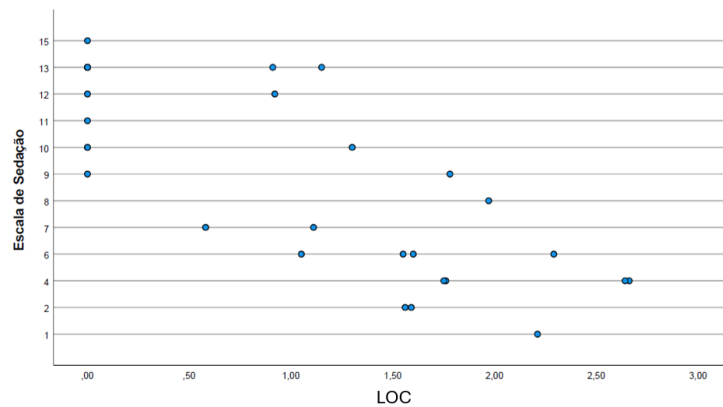


Gráfico 5 - Relação entre o LOC e a escala de sedação

4.3. Análise do tempo de indução até à intubação endotraqueal

O tempo médio de indução foi de 350 ± 170 segundos, quando correlacionamos com o grau sedação verificamos que quanto menor for o grau de sedação maior será o tempo até indução ($r= 6,88$ com significância ao nível 0,01).

5. Discussão

A TCI é um novo método de administração de fármacos endovenosos, envolvendo a infusão de um fármaco controlada por um computador, com base num modelo farmacocinético para um determinado fármaco (Bidkar et al., 2024).

No presente estudo, pretendeu-se avaliar a concentração plasmática estimada de propofol necessária para a indução anestésica em cães, tendo a mesma sido analisada em dois momentos distintos, na intubação orotraqueal e no LOC. A avaliação da perda de consciência em cães durante a indução anestésica representa um desafio clínico significativo, devido ao facto de não se encontrarem referências bibliográficas.

A pré-medicação, composta por sedativos, opioides e/ou tranquilizantes, altera a resposta dos pacientes aos estímulos e pode mascarar os sinais tradicionais utilizados para determinar a transição entre sedação profunda e inconsciência.

No caso da síncope em que ocorre perda de consciência, é caracterizada por uma perda da capacidade de manter o tónus postural e ausência de resposta a estímulos externos, no entanto com a pré-medicação esta avaliação é mais complicada (Luis Fuentes et al., 2010).

Com base neste princípio, e pelo facto de os animais muitas vezes após a pré-medicação com dexmedetomidina já se encontrarem em decúbito lateral, consideramos a perda de tónus cervical e ausência de movimento oculo-cefálico como o momento da perda de consciência.

Este desafio também se coloca em medicina humana em que é complicado definir o LOC com base no BIS e os seus valores considerado ótimos para a realização da entubação orotraqueal. Valores de BIS entre 40-60 são recomendados para manter a hipnose durante a anestesia com propofol (Singh, 1999). No entanto, valores de BIS entre 50-60 são inadequados para prevenir reações de consciência durante a entubação orotraqueal sob anestesia com propofol/alfentanil (Schneider et al., 2002).

Para indução com sevoflurano sem bloqueio neuromuscular, um BIS alvo de 25 proporciona melhores condições de entubação do que um alvo de 40, sendo necessárias concentrações de sevoflurano mais elevadas para atingir o valor de BIS mais baixo.

Estes achados destacam a complexidade do uso do BIS para prever de forma confiável o LOC e as condições ideais de entubação em diferentes regimes anestésicos (van Twert, 2006).

Neste trabalho tentamos definir o LOC pela necessidade de termos a Cpe de propofol na perda de consciência como referência adicional para a manutenção anestésica.

Existem estudos que demonstraram que a administração de sedativos, como as benzodiazepinas, acepromazina e α 2-agonistas diminuem a dose de propofol na indução anestésica. (Aguilera et al., 2020; Minghella et al., 2016). O mesmo pode ser observado no

aumento das doses de medetomidina, em que ocorre uma diminuição exponencial da quantidade de propofol para indução e manutenção (England et al., 1996).

Em veterinária existe um estudo em que a exposição dos cães à música clássica resultou em níveis de sedação superiores, com uma redução de aproximadamente 20% na dose de propofol necessária para a intubação orotraqueal. Em medicina humana verificou-se que níveis de ansiedade pré-operatória e o aumento das concentrações de hormonas de stress correlacionam-se com maiores necessidades de propofol para sedação consciente (Hong et al., 2005).

Na medicina veterinária, os agonistas dos recetores α -2 são geralmente combinados com opioides, como a metadona, de forma a potenciar os seus efeitos analgésicos e sedativos através de um efeito sinérgico, não condicionando alterações importantes nas variáveis cardiorrespiratórias (Federica Di Cesare et al., 2019).

A dexmedetomidina, um derivado farmacologicamente ativo da medetomidina, é um agonista do recetor adrenérgico α -2 mais potente e seletivo, sendo na prática clínica usado em pacientes caninos por via IV e IM, como sedativo e analgésico. (Granholm et al., 2007)

Estes fármacos induzem sedação profunda, relaxamento muscular e analgesia, permitindo uma redução na dose de agentes de indução necessários para a anestesia geral (Murrell & Hellebrekers, 2005).

A farmacocinética do propofol, devido à sua rápida distribuição e eliminação, aliado ao facto da sua baixa acumulação nos tecidos em administrações repetidas, torna-o um fármaco com as características adequadas para a indução anestésica. Estas mesmas propriedades, para além de serem favoráveis para a indução, fazem com que este fármaco seja também apto para a manutenção da anestesia através de infusão contínua. (Duke-Novakovski et al., 2020; Musk & Flaherty, 2007).

A infusão controlada por alvo (TCI) de propofol tem vindo a surgir como uma técnica promissora para TIVA em cães. (Beths, et al., 2001) desenvolveu um modelo farmacocinético para utilização de TCI para propofol em cães, identificando um alvo de indução ótimo de 3 $\mu\text{g/mL}$.

Segundo a literatura a entubação orotraqueal não deve ser realizada em casos de concentrações plasmática menores de 5,4 $\mu\text{g/mL}$. (Nolan & Reid, 1993). Outros estudos indicam que concentrações plasmáticas entre 3 e 5 $\mu\text{g/mL}$ são suficientes para garantir as condições para a intubação endotraqueal dos pacientes. (Beths, et al., 2001; Musk, et al., 2005)

O estudo (Cattai et al., 2019) demonstra que a TCI de propofol, utilizando um modelo farmacocinético otimizado por covariáveis, é uma técnica clinicamente aceitável para administração de propofol a cães em procedimentos anestésicos. O modelo permite uma

titulação mais precisa da dose de propofol, considerando as características individuais de cada paciente (peso, idade, sexo e tipo de pré-medicação). As concentrações alvo de propofol entre 3,0 e 6,5 µg /ml demonstraram ser eficazes para induzir e manter a anestesia em cães, resultando em indução e recuperação suaves e tempos de extubação curtos.

No estudo de (Cuniberti et al., 2023) comparou-se o TCI de propofol com a infusão contínua (CRI) em cães, constatando que o TCI provoca menos flutuações na concentração plasmática e um menor risco de hipotensão. Contudo, ambas as técnicas resultaram numa elevada incidência de efeitos secundários, incluindo hipotensão e apneia. Estes estudos evidenciaram o potencial do TCI para melhorar a gestão da anestesia em cães, ao mesmo tempo que enfatizaram a necessidade de uma monitorização cuidadosa e de mais investigação para otimizar as combinações de fármacos e as estratégias de dosagem.

As taxa de infusão de propofol têm um efeito significativo na duração da apneia e no tempo até à intubação. Foram estudadas por (Walters et al., 2022) taxas de infusão de propofol mais baixas (0,5 a 1,0 mg/kg/min) que apresentaram taxas de apneia mais baixas, quando comparadas com taxas de infusão mais elevadas (2, 3 e 4 mg/kg/min).

Inversamente, as taxas de infusão mais baixas tiveram tempos de indução mais elevados (Walter et al., 2022).

No presente estudo, a indução não foi realizada com base nas concentrações alvo, procedemos à realização de uma infusão de propofol a uma dose de 0,4 mg/Kg/min e apenas tivemos a ocorrência de apneia em um dos pacientes estudados. Com o auxílio do software registámos a Cpe no momento de LOC e entubação orotraqueal, em que os dados no intervalo de confiança de 95% são aparentemente mais baixos, com valores entre 1.31 e 1.87 e 1,8 e 2,3 µg/mL, respetivamente.

A concentração alvo de propofol para a indução da anestesia em cães depende de múltiplos fatores, incluindo a pré-medicação, o estado de saúde e a condição física, a idade, o peso, o sexo, a velocidade de indução desejada, as interações com outros fármacos, as variações individuais e a profundidade da anestesia pretendida (Auckburally et al., 2008; Cattai et al., 2019; Musk et al., 2005).

Em (Bigby et al., 2017) compararam-se diferentes velocidades de infusões contínuas de propofol a 1mg/Kg/min e a 4 mg/Kg/min. Uma vez que a velocidade de administração dos agentes anestésicos tem um impacto significativo na dose necessária para induzir anestesia e na ocorrência de apneia, verificaram que a administração mais lenta de propofol reduz a dose total necessária e diminui a incidência e duração da apneia. Os resultados deste estudo sugerem que existe um limite para a rapidez com que o propofol pode ser absorvido pelo SNC. Se for administrado mais rapidamente do que esse limite, pode ocorrer uma sobredosagem relativa.

Por outro lado, administrar anestésicos endovenosos de forma mais lenta permite manter um gradiente constante entre o plasma e o SNC, reduzindo assim o risco de administrar uma dose excessiva do agente de indução. (Bigby et al., 2017)

Estudos em ovelhas demonstraram que a quantidade necessária no cérebro para induzir anestesia é sempre a mesma, independentemente da velocidade de administração do fármaco. Também revela que uma administração mais rápida aumenta a concentração de propofol no sangue arterial, mas não acelera a sua passagem para o SNC. (Ludbrook & Upton, 1997) . Os estudos referidos acima podem explicar o facto termos encontrado C_{pe} mais baixas com uma infusão mais lenta.

O presente estudo apresenta várias limitações. Uma das principais limitações deste estudo é a subjetividade envolvida na determinação do LOC. A utilização de critérios como a perda de tônus cervical pode ter introduzido inconsistência nas determinações de LOC, a diferenciação entre o estado de sedação profunda e o estado de inconsciência nem sempre é de fácil distinção, o que representa uma limitação e um fator importante na precisão dos dados obtidos.

Outra limitação do estudo foi a ausência de consideração de fatores como a idade, raça, sexo, que podem influenciar significativamente a farmacodinâmica e a farmacocinética do propofol, afetando assim a concentração plasmática estimada. A ausência de uma análise estratificada considerando características individuais dos pacientes pode ter contribuído para uma maior variabilidade dos resultados, podendo dificultar assim a extrapolação dos resultados para populações mais amplas.

O facto de a concentração plasmática estudada ser apenas estimada e nunca ter sido efetuada a medição real da mesma para posterior comparação, pode também constituir uma limitação importante do estudo, já que este fator pode incrementar a margem de erro nos resultados, diminuindo assim a precisão do real valor de concentração plasmática necessária para o LOC e para a intubação orotraqueal. A medição direta da concentração plasmática permitiria validar a concentração plasmática estimada através do *software* e garantindo assim um maior rigor dos resultados apresentados.

6. Conclusão

Perante os resultados obtidos no presente estudo é possível constatar que os mesmos, contribuem para um avanço do conhecimento acerca da indução anestésica em cães utilizando propofol, especialmente no contexto de técnicas modernas de anestesia veterinária, como a TIVA e a TCI.

Foi possível determinar uma concentração plasmática de propofol necessária para a indução anestésica, a qual se revelou inferior aos valores reportados na literatura científica.

De forma adicional, observou-se uma correlação negativa entre o grau de sedação alcançado após a pré-medicação e a concentração de propofol necessária para a indução, bem como entre o grau de sedação e o tempo de duração da indução. O que implicará que a dose de propofol estará condicionada ao grau de sedação.

Embora os resultados sejam promissores, é importante destacar a necessidade de estudos complementares, que permitam aprofundar estes dados, melhorar a compreensão desta relação e validar os mesmos em diferentes populações caninas, raças e condições clínicas.

Investigações futuras poderão contribuir para o desenvolvimento de protocolos anestésicos mais precisos e personalizados, possibilitando maior segurança e eficácia na prática clínica veterinária.

7. Bibliografia

- Absalom, A. R., Glen, J. B., Zwart, G. J. C., Schnider, T. W., & Struys, M. M. R. F. (2016). Target-Controlled Infusion: A Mature Technology. *Anesthesia and Analgesia*, 122(1), 70–78. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001009>
- Absalom, A. R., Mani, V., De Smet, T., & Struys, M. M. R. F. (2009). Pharmacokinetic models for propofol- Defining and illuminating the devil in the detail. In *British Journal of Anaesthesia* (Vol. 103, Issue 1, pp. 26–37). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/bja/aep143>
- Absalom, A. R., & Mason, K. P. (2017). *Total Intravenous Anesthesia and Target Controlled Infusions A Comprehensive Global Anthology*.
- Aguilera, R., Sinclair, M., Valverde, A., Bateman, S., & Hanna, B. (2020). Dose and cardiopulmonary effects of propofol alone or with midazolam for induction of anesthesia in critically ill dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 47(4), 472–480. <https://doi.org/10.1016/J.VAA.2020.03.006>
- Al-Rifai, Z., & Mulvey, D. (2016). Principles of total intravenous anaesthesia: basic pharmacokinetics and model descriptions. *BJA Education*, 16(3), 92–97. <https://doi.org/10.1093/BJACEACCP/MKV021>
- Anderson, B. J., & Bagshaw, O. (2019). Practicalities of Total Intravenous Anesthesia and Target-controlled Infusion in Children. In *Anesthesiology* (Vol. 131, Issue 1, pp. 164–185). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002657>
- Ansley, D. M., Lee, J. U., Godin, D. V., Garnett, M. E., & Qayumi, A. K. (1998). Propofol enhances red cell antioxidant capacity in swine and humans. *Canadian Journal of Anaesthesia = Journal Canadien d'anesthesie*, 45(3), 233–239. <https://doi.org/10.1007/BF03012908>
- Auckburally, A., Pawson, P., & Flaherty, D. (2008). A comparison of induction of anaesthesia using a target-controlled infusion device in dogs with propofol or a propofol and alfentanil admixture. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 35(4), 319–325. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2008.00395.x>
- Beths, T. (2007). Total intravenous techniques for anaesthesia. *In Practice*, 29(7), 410–413. <https://doi.org/10.1136/INPRACT.29.7.410>
- Beths, T., Glen, J. B., Reid, J., Monteiro, A. M., & Nolan, A. M. (2001). *Evaluation and optimisation of a target-controlled infusion system for administering propofol to dogs as part of a total intravenous anaesthetic technique during dental surgery* (Vol. 148).
- Beths, T., Reid, J., Monteiro, A. M., Nolan, A. M., & Glen, J. B. (2001). Evaluation and optimisation of a target-controlled infusion system for administering propofol to dogs as

- part of a total intravenous anaesthetic technique during dental surgery. *The Veterinary Record*, 148(7), 198–203. <https://doi.org/10.1136/VR.148.7.198>
- Beths, T., Touzot-Jourde, G., Musk, G., & Pasloske, K. (2014). Clinical evaluation of alfaxalone to induce and maintain anaesthesia in cats undergoing neutering procedures. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 16(8), 609–615. <https://doi.org/10.1177/1098612X13514420>
- Bidkar, P. U., Dey, A., Chatterjee, P., Ramadurai, R., & Joy, J. J. (2024). Target-controlled infusion - Past, present, and future. In *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology* (Vol. 40, Issue 3, pp. 371–380). Wolters Kluwer Medknow Publications. https://doi.org/10.4103/joacp.joacp_64_23
- Bigby, S. E., Beths, T., Bauquier, S., & Carter, J. E. (2017). Effect of rate of administration of propofol or alfaxalone on induction dose requirements and occurrence of apnea in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 44(6), 1267–1275. <https://doi.org/10.1016/J.VAA.2017.03.005>
- Brás, S., Bressan, N., Ribeiro, L., Ferreira, D. A., Antunes, L., & Nunes, C. S. (2009). A step towards effect-site target-controlled infusion with propofol in dogs: A ke0 for propofol. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 32(2), 182–188. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2008.01019.x>
- Cattai, A., Bizzotto, R., Cagnardi, P., Di Cesare, F., & Franci, P. (2019). A pharmacokinetic model optimized by covariates for propofol target-controlled infusion in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 46(5), 568–578. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2019.04.009>
- Chui, J., Mariappan, R., Mehta, J., Manninen, P., & Venkatraghavan, L. (2014). Comparison of propofol and volatile agents for maintenance of anesthesia during elective craniotomy procedures: systematic review and meta-analysis. *Canadian Journal of Anaesthesia = Journal Canadien d'anesthésie*, 61(4), 347–356. <https://doi.org/10.1007/S12630-014-0118-9>
- Cuniberti, B., Huuskonen, V., & Hughes, J. L. (2023). Comparison between continuous rate infusion and target-controlled infusion of propofol in dogs: a randomized clinical trial. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 50(1), 21–30. <https://doi.org/10.1016/J.VAA.2021.08.048>
- Desebbe, O., Rinehart, J., Van der Linden, P., Cannesson, M., Delannoy, B., Vigneron, M., Curtil, A., Hautin, E., Vincent, J. L., Duranteau, J., & Joosten, A. (2022). Control of Postoperative Hypotension Using a Closed-Loop System for Norepinephrine Infusion in Patients After Cardiac Surgery: A Randomized Trial. *Anesthesia and Analgesia*, 134(5), 964–973. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005888>

- Dewangan, R., & Tiwari, S. K. (2013). Total Intravenous Anaesthesia (TIVA) in Veterinary Practice. In *International Journal of Science and Research (IJSR)* ISSN. www.ijsr.net
- Duke-Novakovski, Tanya., Vries, M. de., & Seymour, Chris. (2020). *BSAVA manual of canine and feline anaesthesia and analgesia*. British Small Animal Veterinary Association.
- Eleveld, D. J., Colin, P., Absalom, A. R., & Struys, M. M. R. F. (2018). Pharmacokinetic-pharmacodynamic model for propofol for broad application in anaesthesia and sedation. *British Journal of Anaesthesia*, 120(5), 942–959.
<https://doi.org/10.1016/J.BJA.2018.01.018>
- England, G. C. W., Flack, T. E., Hollingworth, E., & Hammond, R. (1996). Sedative effects of romifidine in the dog. *The Journal of Small Animal Practice*, 37(1), 19–25.
<https://doi.org/10.1111/J.1748-5827.1996.TB01928.X>
- Federica Di Cesare, Daniela Gioeni, Giuliano Ravasio, Alberto Pellegrini, Lorena Lucatello, Vittoria Bisutti, Roberto Villa, & Petra Cagnardi. (2019). *Clinical pharmacokinetics of a dexmedetomidine–methadone combination in dogs undergoing routine anaesthesia after buccal or intramuscular administration*.
- Ferré, P. J., Pasloske, K., Whitem, T., Ranasinghe, M. G., Li, Q., & Lefebvre, H. P. (2006). Plasma pharmacokinetics of alfaxalone in dogs after an intravenous bolus of Alfaxan-CD RTU. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 33(4), 229–236.
<https://doi.org/10.1111/J.1467-2995.2005.00264.X>
- Fombour, P. O., Tilleul, P. R., Beaussier, M. J., Lorente, C., Yazid, L., & Lienhart, A. H. (2002). Cost-effectiveness of propofol anesthesia using target-controlled infusion compared with a standard regimen using desflurane. In *Am J Health-Syst Pharm*.
<https://doi.org/10.1093/ajhp/59.14.1344>
- Glass, P. S. A., Hardman, D., Kamiyama, Y., Quill, T. J., Marton, G., Donn, K. H., Grosse, C. M., & Hermann, D. (1993). Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanyl (Gl87084B). *Anesthesia and Analgesia*, 77(5), 1031–1040. <https://doi.org/10.1213/00000539-199311000-00028>
- Granholm, M., McKusick, B. C., Westerholm, F. C., & Aspegrén, J. C. (2007). Evaluation of the clinical efficacy and safety of intramuscular and intravenous doses of dexmedetomidine and medetomidine in dogs and their reversal with atipamezole. *Veterinary Record*, 160(26), 891–897. <https://doi.org/10.1136/VR.160.26.891>
- Grint, N. J., Burford, J., & Dugdale, A. H. A. (2009). Does pethidine affect the cardiovascular and sedative effects of dexmedetomidine in dogs? *Journal of Small Animal Practice*, 50(2), 62–66. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2008.00670.x>
- Hemmings, H. C., & Antognini, J. F. (2006). Do general anesthetics add up? *Anesthesiology*, 104(6), 1120–1122. <https://doi.org/10.1097/00000542-200606000-00003>

- Hong, J. Y., Jee, Y. S., & Luthardt, F. W. (2005). Comparison of conscious sedation for oocyte retrieval between low-anxiety and high-anxiety patients. *Journal of Clinical Anesthesia*, 17(7), 549–553. <https://doi.org/10.1016/J.JCLINANE.2005.01.008>
- Hughes, L. M., Irwin, M. G., & Nestor, C. C. (2023). Alternatives to remifentanyl for the analgesic component of total intravenous anaesthesia: a narrative review. *Anaesthesia*, 78(5), 620–625. <https://doi.org/10.1111/ANAE.15952>
- Irwin, M. G., Chung, C. K. E., Ip, K. Y., & Wiles, M. D. (2020). Influence of propofol-based total intravenous anaesthesia on peri-operative outcome measures: a narrative review. In *Anaesthesia* (Vol. 75, Issue S1, pp. e90–e100). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/anae.14905>
- James Ritter, Rod Flower, Graeme Henderson, Yoon Kong Loke, David MacEwan, & Humphrey Rang. (2019). *Rang & Dale's Pharmacology*. Elsevier.
- Lee, S. H., Park, H. W., Kim, M. J., Noh, M. H., Yoon, H. S., Choi, B. M., Lee, E. K., & Noh, G. J. (2012). External validation of pharmacokinetic and pharmacodynamic models of microemulsion and long-chain triglyceride emulsion propofol in beagle dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 35(4), 329–341. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2885.2011.01321.X>
- LI, Y., XU, J., YANG, J., TIAN, J., & XU, J. (2005). Predictive performance of “Diprifusor” TCI system in patients during upper abdominal surgery under propofol/fentanyl anesthesia. *J. Zhejiang Univ., Sci. B (Internet)*, 43–48. <http://dx.doi.org/>
- Liu, Y., Li, M., Yang, D., Zhang, X., Wu, A., Yao, S., Xue, Z., & Yue, Y. (2015). Closed-loop control better than open-loop control of propofol TCI guided by BIS a randomized, controlled, multicenter clinical trial to evaluate the CONCERT-CL closed-loop system. *PLoS ONE*, 10(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123862>
- Ludbrook, G. L., & Upton, R. N. (1997). A physiological model of induction of anaesthesia with propofol in sheep. 2. Model analysis and implications for dose requirements. *British Journal of Anaesthesia*, 79(4), 505–513. <https://doi.org/10.1093/BJA/79.4.505>
- Luis Fuentes, Virginia., Johnson, L. R. ., & Dennis, Simon. (2010). *BSAVA manual of canine and feline cardiorespiratory medicine*. British Small Animal Veterinary Association.
- Macheta, A., & Fraczek-Gębczyk, A. (2018). The genesis of anaesthesia in prehistory. In *Anesthesiology Intensive Therapy* (Vol. 50, Issue 5, pp. 330–332). Via Medica. <https://doi.org/10.5603/AIT.2018.0044>
- Mertens, M. J., Olofsen, E., Engbers, F. H. M., Burm, A. G. L., Bovill, J. G., & Vuyk, J. (2003). Propofol reduces perioperative remifentanyl requirements in a synergistic manner: response surface modeling of perioperative remifentanyl-propofol interactions. *Anesthesiology*, 99(2), 347–359. <https://doi.org/10.1097/00000542-200308000-00016>

- Minghella, E., Auckburally, A., Pawson, P., Scott, M. E., & Flaherty, D. (2016). Clinical effects of midazolam or lidocaine co-induction with a propofol target-controlled infusion (TCI) in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 43(5), 472–481.
<https://doi.org/10.1111/VAA.12336>
- Minto, C. F., & Schnider, T. W. (2008). Contributions of PK/PD modeling to intravenous anesthesia. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 84(1), 27–38.
<https://doi.org/10.1038/CLPT.2008.100>
- Muir, W., Lerche, P., Wiese, A., Nelson, L., Pasloske, K., & Whitem, T. (2008). Cardiorespiratory and anesthetic effects of clinical and supraclinical doses of alfaxalone in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 35(6), 451–462.
<https://doi.org/10.1111/J.1467-2995.2008.00406.X>
- Murrell, J. C., & Hellebrekers, L. J. (2005). Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 32(3), 117–127. <https://doi.org/10.1111/J.1467-2995.2005.00233.X>
- Musk, G. C., & Flaherty, D. A. (2007). Target-controlled infusion of propofol combined with variable rate infusion of remifentanyl for anaesthesia of a dog with patent ductus arteriosus. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 34(5), 359–364.
<https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2006.00332.x>
- Musk, G. C., Pang, D. S. J., Beths, T., & Flaherty, D. A. (2005). Target-controlled infusion of propofol in dogs—evaluation of four targets for induction of anaesthesia. *The Veterinary Record*, 157(24), 766–770. <https://doi.org/10.1136/VR.157.24.766>
- Musk, G. C., Pang, D. S. J., Flaherty, D. A., & Beths, T. (2005). *Target-controlled infusion of propofol in dogs-evaluation of four targets for induction of anaesthesia*.
<http://veterinaryrecord.bmj.com/>
- Nimmo, A. F., Absalom, A. R., Bagshaw, O., Biswas, A., Cook, T. M., Costello, A., Grimes, S., Mulvey, D., Shinde, S., Whitehouse, T., & Wiles, M. D. (2019). Guidelines for the safe practice of total intravenous anaesthesia (TIVA). *Anaesthesia*, 74(2), 211–224.
<https://doi.org/10.1111/ANAE.14428>
- Nolan, A., & Reid, J. (1993). Pharmacokinetics of propofol administered by infusion in dogs undergoing surgery. *British Journal of Anaesthesia*, 70(5), 546–551.
<https://doi.org/10.1093/BJA/70.5.546>
- O'Hare, R. A., Mirakhur, R. K., Reid, J. E., Breslin, D. S., & Hayes, A. (2001). Recovery from propofol anaesthesia supplemented with remifentanyl. *British Journal of Anaesthesia*, 86(3), 361–365. <https://doi.org/10.1093/BJA/86.3.361>

- Raffe, M. R. (2020). Total Intravenous Anesthesia for the Small Animal Critical Patient. In *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice* (Vol. 50, Issue 6, pp. 1433–1444). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2020.07.007>
- Robinson, D. H., & Toledo, A. H. (2012). Historical development of modern anesthesia. In *Journal of Investigative Surgery* (Vol. 25, Issue 3, pp. 141–149). <https://doi.org/10.3109/08941939.2012.690328>
- Schneider, G., Wagner, K., Reeker, W., Hänel, F., Wemer, C., & Kochs, E. (2002). Bispectral Index (BIS) may not predict awareness reaction to intubation in surgical patients. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, 14(1), 7–11. <https://doi.org/10.1097/00008506-200201000-00002>
- Schnider, T. W., Minto, C. F., Struys, M. M. R. F., & Absalom, A. R. (2016). The Safety of Target-Controlled Infusions. *Anesthesia and Analgesia*, 122(1), 79–85. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001005>
- Short, T. G., Plummer, J. L., & Chui, P. T. (1992). Hypnotic and anaesthetic interactions between midazolam, propofol and alfentanil. *British Journal of Anaesthesia*, 69(2), 162–167. <https://doi.org/10.1093/BJA/69.2.162>
- Smith, C., McEwan, A. I., Jhaveri, R., Wilkinson, M., Goodman, D., Smith, L. R., Canada, A. T., & Glass, P. S. A. (1994). The Interaction of Fentanyl on the Cp50 of Propofol for Loss of Consciousness and Skin Incision. *Anesthesiology*, 81(4), 820–828. <https://doi.org/10.1097/00000542-199410000-00008>
- Struys, M. M. R. F., De Smet, T., Glen, J. B., Vereecke, H. E. M., Absalom, A. R., & Schnider, T. W. (2016). The History of Target-Controlled Infusion. In *Anesthesia and Analgesia* (Vol. 122, Issue 1, pp. 56–69). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001008>
- Suarez, M. A., Dziki, B. T., Stegmann, F. G., & Hartman, M. (2012). Comparison of alfaxalone and propofol administered as total intravenous anaesthesia for ovariohysterectomy in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 39(3), 236–244. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2011.00700.x>
- Suttner, S., Boldt, J., Schmidt, C., Piper, S., & Kumle, B. (1998). *Cost Analysis of Target-Controlled Infusion-Based Anesthesia Compared with Standard Anesthesia Regimens*. <https://doi.org/10.1097/00000539-199901000-00015>
- Trapani, G., Altomare, C., Sanna, E., Biggio, G., & Liso, G. (2000). Propofol in anesthesia. Mechanism of action, structure-activity relationships, and drug delivery. *Current Medicinal Chemistry*, 7(2), 249–271. <https://doi.org/10.2174/0929867003375335>
- Ubiali, M. L. C., Meirelles, G. P., Vilani, J. M., da Luz, H. E., Marangoni, S., Rodrigues, R. B., & D'Ocaviano de Castro Vilani, R. G. (2022). Evaluation of the anesthetic depth and

- bispectral index during propofol sequential target-controlled infusion in dogs. *Veterinary World*, 15(3), 537–542. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2022.537-542>
- van Twest, R. M. (2006). Bispectral index guided timing of intubation without neuromuscular blockade during sevoflurane induction of anaesthesia in adults. *Anaesthesia and Intensive Care*, 34(5), 606–612. <https://doi.org/10.1177/0310057X0603400517>
- Vuyk, J., Engbers, F. H. M., Burm, A. G. L., Vletter, A. A., Griever, G. E. R., Olofsen, E., & Bovill, J. G. (1996). Pharmacodynamic interaction between propofol and alfentanil when given for induction of anesthesia. *Anesthesiology*, 84(2), 288–299. <https://doi.org/10.1097/00000542-199602000-00006>
- Wagner, M. C., Hecker, K. G., & Pang, D. S. J. (2017). Sedation levels in dogs: A validation study. *BMC Veterinary Research*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s12917-017-1027-2>
- Walter, K., Lehnus, K., Nai-Chieh, L., & Bigby, S. E. (2022). *Determining an optimum propofol infusion rate for induction of anaesthesia in healthy dogs: a randomized clinical trial*.
- Walters, K., Lehnus, K., Liu, N. C., & Bigby, S. E. (2022). Determining an optimum propofol infusion rate for induction of anaesthesia in healthy dogs: a randomized clinical trial. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 49(3), 243–250. <https://doi.org/10.1016/J.VAA.2021.07.006>
- Wang, D., Song, Z., Zhang, C., & Chen, P. (2021). Bispectral index monitoring of the clinical effects of propofol closed-loop target-controlled infusion: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*, 100(4), e23930. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023930>
- Westmoreland, C. L., Hoke, J. F., Sebel, P. S., Hug, C. C., & Muir, K. T. (1993). Pharmacokinetics of remifentanyl (GI87084B) and its major metabolite (GI90291) in patients undergoing elective inpatient surgery. *Anesthesiology*, 79(5), 893–903. <https://doi.org/10.1097/00000542-199311000-00005>
- Whittem, T., Pasloske, K. S., Heit, M. C., & Ranasinghe, M. G. (2008). The pharmacokinetics and pharmacodynamics of alfaxalone in cats after single and multiple intravenous administration of Alfaxan at clinical and supraclinical doses. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 31(6), 571–579. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2885.2008.00998.X>
- Yoo, Y. C., Shim, J. K., Song, Y., Yang, S. Y., & Kwak, Y. L. (2014). Anesthetics influence the incidence of acute kidney injury following valvular heart surgery. *Kidney International*, 86(2), 414–422. <https://doi.org/10.1038/KI.2013.532>

8. Anexos

Anexo 1: Escala de sedação (Grint et al., 2009)

SEDATION SCALE FROM *GRINT ET AL.*

Data: ____ / ____ / ____ Hora: ____:____ Avaliador: _____

Doente: _____ Nº: _____

Protocolo anestésico: _____

Spontaneous posture	Standing (0)	
	Tired but standing (1)	
	Lying but able to rise (2)	
	Lying but difficulty rising (3)	
	Unable to rise (4)	
Palpebral reflex	Brisk (0)	
	Slow but with full corneal sweep (1)	
	Slow but with only parcial corneal sweep (2)	
	Absent (3)	
Eye position	Central (0)	
	Rotated forwards/downwards but not obscured by third eyelid (1)	
	Rotated forwards/downwards but obscured by third eyelid (2)	
Jaw & tongue relaxation	Normal jaw tone, strong gag reflex (0)	
	Reduced tone, but still moderate gag reflex (1)	
	Much reduced tone, slight gag reflex (2)	
	Loss of jaw tone and no gag reflex (3)	
Response to noise (handclap)	Normal startle reaction (head turn towards noise/cringe) (0)	
	Reduced startle reaction (reduced head turn/minimal cringe) (1)	
	Minimal startle reaction (2)	
	Absent reaction (3)	
Resistance when laid into lateral recumbency	Much struggling, perhaps not allowing this position (0)	
	Some struggling, but allowing this position (1)	
	Minimal struggling/permissive (2)	
	No struggling (3)	
General appearance/attitude	Excitable (0)	
	Awake and normal (1)	
	Tranquil (2)	
	Stuporous (3)	
SCORE TOTAL		