



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CARIRI
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E DA BIODIVERSIDADE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

JASSANAEL PEREIRA SIQUEIRA

**INFUSÃO ALVO CONTROLADA DE PROPOFOL EM CÃES E GATOS: UMA
REVISÃO SOBRE FARMACOCINÉTICA E MODELOS PREDITIVOS**

CRATO

2025

JASSANAEL PEREIRA SIQUEIRA

INFUSÃO ALVO CONTROLADA DE PROPOFOL EM CÃES E GATOS: UMA
REVISÃO SOBRE FARMACOCINÉTICA E MODELOS PREDITIVOS

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao
Curso de Graduação em Medicina Veterinária do
Centro de Ciências Agrárias e da Biodiversidade
da Universidade Federal do Cariri, como requisito
para obtenção do título de Bacharel em Medicina
Veterinária.

Orientador: Prof. Dr. Júlio Rodrigues Pereira Júnior.

CRATO

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Cariri
Sistema de Bibliotecas

S618i Siqueira, Jassanael Pereira .

Infusão alvo controlada de propofol em cães e gatos : uma revisão sobre farmacocinética e modelos preditivos / Jassanael Pereira Siqueira. – 2025.
36 f. (Inclui bibliografia, p.31-36).

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) – Universidade Federal do Cariri, Centro de Ciências Agrárias e da Biodiversidade, Curso de Medicina Veterinária, Crato, 2025.

Orientador: Prof. Dr. Júlio Rodrigues Pereira Júnior.

1. Anestesiologia veterinária. 2. Anestesia intravenosa. 3. Técnica de infusão controlada - TCI. 4. Anestesia geral. I. Pereira Júnior, Júlio Rodrigues - orientador. II. Título.

CDD 636.089

Bibliotecária: Glacínésia Leal Mendonça – CRB 3/925

JASSANAEL PEREIRA SIQUEIRA

INFUSÃO ALVO CONTROLADA DE PROPOFOL EM CÃES E GATOS: UMA
REVISÃO SOBRE FARMACOCINÉTICA E MODELOS PREDITIVOS

Trabalho de conclusão de curso apresentado
ao Curso de Graduação em Medicina
Veterinária do Centro de Ciências Agrárias e da
Biodiversidade da Universidade Federal do
Cariri, como requisito para obtenção do título
de Bacharel em Medicina Veterinária.

Aprovada em 16/12/2025.

BANCA EXAMINADORA



Documento assinado digitalmente
JULIO RODRIGUES PEREIRA JUNIOR
Data: 14/01/2026 09:32:51-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Júlio Rodrigues Pereira Júnior (Orientador)

Universidade Federal do Cariri (UFCA)



Documento assinado digitalmente
ANNE GABRIELE MOURA FERREIRA
Data: 14/01/2026 07:37:06-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Médica Veterinária Esp. Anne Gabriele Moura Ferreira

Unidade de Pronto Atendimento Animal Lessa



Documento assinado digitalmente
TALLYSON MEDEIROS GOMES
Data: 10/01/2026 19:34:49-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Médico Veterinário Esp. Tallyson Medeiros Gomes

Hospital Veterinário Ello

AGRADECIMENTOS

Primeiramente e acima de tudo, agradeço a Deus. Pelo dom da vida e por ter sido o meu refúgio e fortaleza nos momentos de incerteza. Agradeço pelas oportunidades que foram colocadas em meu caminho, muitas vezes surgindo quando eu menos esperava, e pela sabedoria concedida para aproveitá-las. Foi a fé que renovou minhas energias nas noites insones e me deu a certeza de que eu nunca estava desamparado. A Ele, toda a minha gratidão por permitir que eu concluísse esta etapa tão importante.

À minha base, minha família, que sempre foi o meu porto seguro. Um agradecimento que jamais caberá em palavras aos meus pais. Ao meu pai e à minha mãe, pelo amor incondicional, pelos sacrifícios silenciosos e pelo incentivo constante aos meus estudos. Vocês acreditaram no meu potencial mesmo quando eu duvidava, e o apoio de vocês foi o combustível que me manteve firme nesta jornada. Tudo o que sou e tudo o que conquistei tem a essência da educação e dos valores que vocês me transmitiram. Esta vitória também é de vocês.

Aos meus amigos, a família que a vida me permitiu escolher. Obrigado pelas horas de alegria que tornaram o fardo mais leve e pelo companheirismo em todas as situações. Agradeço pela compreensão nas minhas ausências, pelas conversas que acalmavam e pelos momentos de descontração que recarregavam minhas forças. A presença de vocês transformou a caminhada acadêmica muito mais fácil e tornou essa jornada em uma memória afetiva que levarei para sempre.

Estendo minha profunda gratidão aos professores, médicos veterinários e mentores que cruzaram o meu caminho ao longo desta trajetória. Agradeço imensamente pela generosidade em compartilhar não apenas o conhecimento técnico, mas a vivência prática e a paixão pela profissão. Vocês foram essenciais para moldar o profissional que me torno hoje, ensinando-me que a Medicina Veterinária vai muito além da clínica, ela reside na empatia, na ética e no cuidado. A experiência de vocês agregou valor imensurável à minha formação e inspirou-me a buscar sempre a excelência.

Por fim, agradeço a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste sonho.

RESUMO

A técnica de infusão controlada por alvo representa um avanço na anestesiologia veterinária, permitindo a administração precisa de fármacos intravenosos baseada em modelos farmacocinéticos. O propofol, devido suas características lipofílicas, rápida distribuição e curta duração de ação, mostra-se como o composto de eleição para essa modalidade de infusão. O presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão narrativa da literatura sobre o uso da infusão controlada por alvo com propofol em cães e gatos, abordando seus princípios, modelos farmacocinéticos disponíveis e aplicações clínicas. Essa modalidade de infusão permite a manutenção de concentrações estáveis do fármaco no plasma. Os modelos farmacocinéticos de Cattai mostram desempenho preditivo clinicamente aceitáveis para cães e gatos. Esse modelo de infusão apresenta como vantagens uma indução suave, recuperação rápida e menor incidência de efeitos adversos. As limitações dessa técnica estão associadas a generalização do perfil farmacocinético dos modelos aplicado à população. A infusão controlada por alvo com propofol mostra-se como uma técnica segura e eficaz, proporcionando maior previsibilidade e qualidade anestésica em pequenos animais.

Palavras-chave: anestesia intravenosa; TCI; anestesia geral.

ABSTRACT

Target-controlled infusion (TCI) represents an advancement in veterinary anesthesiology, allowing for the precise administration of intravenous drugs based on pharmacokinetic models. Propofol, due to its lipophilic characteristics, rapid distribution, and short duration of action, is the compound of choice for this infusion modality. This study aimed to conduct a narrative literature review on the use of TCI with propofol in dogs and cats, addressing its principles, available pharmacokinetic models, and clinical applications. This infusion modality allows for the maintenance of stable drug concentrations in plasma. Cattai's pharmacokinetic models show clinically acceptable predictive performance for dogs and cats. This infusion model offers advantages such as smooth induction, rapid recovery, and a lower incidence of adverse effects. The limitations of this technique are associated with the generalization of the pharmacokinetic profile of the models applied to the population. TCI with propofol proves to be a safe and effective technique, providing greater predictability and anesthetic quality in small animals.

Keywords: intravenous anesthesia; predictive models; general anesthesia.

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Esquema representativo do modelo tricompartimental	16
Figura 2. MDPE e MDAPE para cada infusão alvo controlada. A mediana e a média são mostradas por linha contínua e “x”, respectivamente	23
Figura 3. Oscilação e Divergência para cada infusão alvo controlada. A mediana e a média são mostradas por linha contínua e “+”, respectivamente	24
Figura 4. Concentração de propofol plasmático previsto versus mensurado, em um intervalo de confiança de 95%.	24
Figura 5. MDPE e MDAPE para cada infusão alvo controlada. A mediana é mostrada pela linha contínua.	25
Figura 6. Oscilação e Divergência para cada infusão alvo controlada. A mediana é mostrada pela linha contínua	26
Figura 7. Concentração de propofol plasmático previsto versus mensurado, em um intervalo de confiança de 95%.	26

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

TCI – Infusão alvo controlada

GABAérgico - Ácido γ -aminobutírico-érgico

NMDA - N-metil-D-aspartato

V1 – Compartimento central

V2 – Compartimento periférico rápido

V3 – compartimento periférico lento

K_{e0} - Constante de velocidade de equilíbrio

$T_{1/2K_{e0}}$ - meia-vida de equilíbrio entre a concentração plasmática e biofase

FSC - Fluxo sanguíneo cerebral

VSC - Volume sanguíneo cerebral

CMRO₂ - Taxa metabólica de consumo de oxigênio

PIC - Pressão intra-craniana

TIVA - Anestesia intravenosa total

C_p – Concentração plasmática de propofol

PK - Perfil farmacocinético

PE% - Erro de desempenho percentual

MDAPE - Média de Performance Absoluta de Erro

MDPE - Média de Performance de Erro

HPLC - Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

EEG - Eletroencefalograma

ECG – Eletrocardiograma

SUMÁRIO

	Página
1 INTRODUÇÃO	11
2 MATERIAL E MÉTODOS	12
3 DESENVOLVIMENTO	12
3.1 História da anestesiologia: uso de anestésicos gerais injetáveis.....	12
3.2 Propofol	13
3.2.1 Mecanismo de ação	14
3.2.2 Farmacocinética.....	14
3.2.3 Modelo tricompartimental	15
3.2.4 Farmacodinâmica	17
3.3 sistema de infusão alvo-controlado – target controlled infusion (TCI)	19
3.4 Modelos farmacocinéticos	20
3.4.1 Modelo de Beths para infusão alvo-controlada em cães.....	21
3.4.2 Modelo de Cattai para infusão alvo-controlada em cães	22
3.4.3 Modelo de Cattai para infusão alvo-controlada em gatos.....	25
3.4.4 Fármacos que alteram a necessidade de propofol	27
3.5 Monitoração anestésica	28
3.6 Bomba de seringa para infusão alvo-controlada x bomba de seringa manual.	28
3.7 Vantagens e desvantagens	29
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	30
5 REFERÊNCIAS	31

1. INTRODUÇÃO

A técnica de infusão controlada por alvo – TCI (*Target-Controlled Infusion*) representa um dos métodos mais avançados para a administração de fármacos por via intravenosa, sendo o propofol o hipnótico preferencialmente empregado nesse contexto (Weber *et al.*, 2016; Mahmoud; Mason, 2018). Isso se dá pelas características do propofol de ser um composto lipofílico intravenoso com rápida distribuição pelos diferentes compartimentos e com rápida ação, utilizado para indução e manutenção da anestesia geral (Weber *et al.*, 2016; Cattai *et al.*, 2017).

O sistema de TCI consiste em um driver de seringa conectado a um computador, que possibilita administração de medicações por via intravenosa em uma taxa variável de acordo com os dados farmacocinéticos introduzidos no software, possibilitando ao anestesista determinar uma concentração sanguínea alvo de propofol (Auckburally *et al.*, 2008; Cattai *et al.*, 2019; Cuniberti *et al.*, 2023).

A manutenção de concentrações estáveis de propofol no plasma e, consequentemente, no sistema nervoso central proporciona condições anestésicas ideais, com menor efeito colateral e menor acúmulo do fármaco no organismo (Cattai *et al.*, 2017; Cuniberti *et al.*, 2023).

Esses softwares utilizam dados farmacocinéticos obtidos em estudos experimentais que se alteram conforme algumas variáveis e covariáveis, que podem incluir espécie, peso, sexo, porte e uso ou não da dexmedetomidina (Beths *et al.*, 2001; Cattai *et al.*, 2017; Cattai *et al.*, 2019).

Este trabalho objetiva revisar a literatura científica disponível de forma narrativa sobre o uso da técnica de infusão alvo-controlada (TCI) com propofol em cães e gatos, abordando os princípios que fundamentam essa tecnologia e sua aplicação, bem como, analisar as vantagens e desvantagens relatadas em estudos, favorecendo uma visão atualizada sobre o emprego do TCI com propofol na anestesiologia veterinária.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se um estudo de revisão bibliográfica online de artigos nas bases dados Public Medline (PUBMED), Scientific Electronic Library (SCIELO), Biblioteca Virtual em Medicina Veterinária e Zootecnia (BVS-Vet), Scopus, Periódicos CAPES, no período de 1985 a 2024.

Foram utilizados na busca de dados os descritores “Target Controlled Infusion”, “TCI”, “Infusão Alvo Controlada” e “Propofol”. No cruzamento das palavras, adotou-se a expressão booleana AND (inserção de duas palavras). Adotou-se os seguintes critérios de inclusão: (a) artigos publicados nos idiomas inglês e português; (b) artigos completos e disponíveis na íntegra; (c) abordagem do tema central da pesquisa. Como critérios de exclusão foram excluídos relatórios, artigos de comunicação curta e aqueles que não abordavam o objeto de estudo da pesquisa.

A análise foi utilizada usando os filtros para título, resumo e assunto. Foram selecionadas as referências bibliográficas e após concluídas, cada artigo do banco de dados foi lido na íntegra e suas informações foram dispostas em uma planilha, incluindo ano de publicação, autores, bases de dados e revista ou jornal no qual foi publicado. Os dados foram reunidos no programa computacional Microsoft Office Word e as informações analisadas correlacionando os parâmetros estudados. O processo de síntese dos dados foi realizado por meio de uma análise descritiva e quantitativa dos estudos selecionados, sendo o produto da análise apresentado de forma dissertativa.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1. HISTÓRIA DA ANESTESIOLOGIA: USO DE ANESTÉSICOS GERAIS INJETÁVEIS

As tentativas iniciais para eliminar a dor por meio da anestesia tiveram início na medicina humana (Fantoni; Cortopassi, 2009). Registros datados do século XV a.C. em papiros babilônicos já descreviam o uso de *Atropa mandragora* e papoula fervida em água como uma preparação analgésica aplicada por meio de compressas.

Hipócrates, no século IV a.C. relatou o uso de cânhamo como analgésico (Jones, 2002).

Considerado o primeiro agente anestésico não inalatório utilizado na medicina veterinária, o hidrato de cloral foi empregado por Spencer Wells em 1869, por via subcutânea em coelhos, posteriormente por Humbert, em 1878, em cavalos de porte médio, administrado por via oral, retal e intraperitoneal, e pelo professor belga A. Degive, em 1908, em cavalos por via intravenosa (Jones, 2002; Fantoni; Cortopassi, 2009).

O avanço da anestesia veterinária ganhou impulso com a introdução dos barbitúricos na década de 1930, sendo que, em 1933, Wright relatou o uso de pentobarbital por via intraperitoneal em cães, seguido posteriormente por descrições de sua aplicação intravenosa e o uso do tiopental (Jones, 2002; Fantoni; Cortopassi, 2009). A maior vantagem dessa classe era a indução suave da anestesia (Fantoni; Cortopassi, 2009; Honarmand; Safavi, 2009).

No início da década de 1980, o propofol, agente anestésico intravenoso não barbitúrico, utilizado na anestesia humana, passou a ser empregado na anesthesiologia veterinária, destacando-se por promover indução e recuperação anestésica rápidas (Jones, 2002).

3.2 PROPOFOL

O propofol é um derivado de alquifenol, 2,6-diisopropilfenol, composto por um anel benzênico ligado a um grupo hidroxila e a dois grupos laterais isopropílicos em posição orto, com fórmula molecular $C_{12}H_{18}O$ (Baker; Naguib, 2005). É um composto lipofílico que atua como um hipnótico intravenoso de curta duração usado na medicina humana e veterinária para indução e manutenção da anestesia geral e sedação (Simoni *et al.*, 2013; Cattai *et al.*, 2017; Tan *et al.*, 2021). O composto foi desenvolvido na década de 70 e sua utilização comercial foi iniciado na Europa e nos Estados Unidos da América na década de 80. (Thompson; Goodale, 2000; Sahinovic *et al.*, 2018).

Em virtude da indução suave e veloz, eficiente redistribuição com tempo sensível ao contexto relativamente curto, tempo de meia-vida terminal breve e rápida

recuperação, torna-se um agente hipnótico versátil (Grimm *et al.*, 2017; Sahinovic *et al.*, 2018).

É encontrado em algumas formulações comerciais incluindo emulsão injetável com óleo de soja (10%), glicerol (2,25%), lecitina de ovo (1,2%) e propofol (1%) e a forma de microemulsão (Grimm *et al.*, 2017; Sahinovic *et al.*, 2018).

Dentro da anestesiologia veterinária, nos últimos anos vem sendo empregado para realização de anestesia intravenosa total (TIVA), administrada por determinação de uma infusão de taxa contínua (CRI), ou para realização de infusão controlada por alvo (TCI) (Cuniberti *et al.*, 2023).

3.2.1 MECANISMO DE AÇÃO

Esforços consideráveis vem sendo realizado para esclarecer os circuitos neurais e os alvos moleculares responsáveis pelos efeitos dos anestésicos gerais, incluindo o propofol (Huang *et al.*, 2024).

O propofol é um ligante anestésico que possui diversos alvos moleculares que estão integrados de maneira ainda pouco esclarecida (Tang; Eckenhoff, 2018).

Por atuação em receptor GABA_A causa inibição das regiões neocorticais, como o córtex frontal e córtex entorrinal (Kobayashi; Oi, 2017; Luo *et al.*, 2019). Esses efeitos inibitórios estão relacionados a ação predominantemente ácido γ -aminobutírico-érgico (GABAérgico) em receptor GABA_A (Sahinovic *et al.*, 2018; Tan *et al.*, 2021). Além disso, pesquisas tem indicado atuação do propofol em outros alvos moleculares, que podem estar relacionado ao seu efeito, incluindo atuação em canais HCN-1 e modulação de receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) (Grimm *et al.*, 2017; Tang; Eckenhoff, 2018).

3.2.2 FARMACOCINÉTICA

O propofol apresenta extensiva afinidade e ligação às proteínas plasmáticas, especialmente à albumina, de modo que de 97 a 99% do composto se apresenta ligado e a fração livre é de apenas 1,2 a 1,7% (Sahinovic *et al.*, 2018; Folino *et al.*, 2023).

Após a administração intravenosa, rapidamente alcança o sistema nervoso central, atravessando facilmente a barreira hematoencefálica, causando indução rápida da anestesia (Grimm *et al.*, 2017; Sahinovic *et al.*, 2018). Posteriormente a um bólus único ou infusão curta, sofre rápida distribuição do sistema nervoso central para outros tecidos, resultando em um curto tempo de compensação dos efeitos clínicos (Simons *et al.*, 1988; Grimm *et al.*, 2017). Ainda em infusão prolongada, apresenta rápida compensação dos efeitos clínicos com rápida recuperação anestésica (Sahinovic *et al.*, 2018).

Esse composto sofre metabolização principalmente em tecido hepático, de forma rápida e extensa na maioria das espécies, produzindo metabólitos hidrossolúveis inativos de sulfeto e de glicuronídeo (Simons *et al.*, 1988; Grimm *et al.*, 2017; Sahinovic *et al.*, 2018). O fígado é extremamente eficaz na metabolização do propofol, estando isso relacionado diretamente com a manutenção da perfusão hepática, entretanto, foi observado que a depuração do propofol plasmático excede a taxa do fluxo sanguíneo hepático, sugerindo a ocorrência de metabolização extra-hepática, como observado em tecido pulmonar (Simons *et al.*, 1988; Grimm *et al.*, 2017).

Em felinos, foi demonstrado menor capacidade de glicuronidação de xenobióticos fenólicos, em relação a outras espécies, como os cães (Court; Greenblatt, 2000). Foi observado nessa espécie metabolismo extra-hepático com uma extração substancial do propofol em tecido pulmonar (Matot *et al.*, 1993; Grimm *et al.*, 2017).

Após a metabolização do propofol em compostos sem atividade hipnótica, a excreção ocorre predominantemente pelos rins, sendo que apenas uma pequena fração do fármaco administrado é eliminada de forma inalterada, sem relevância clínica (Grimm *et al.*, 2017; Folino *et al.*, 2023).

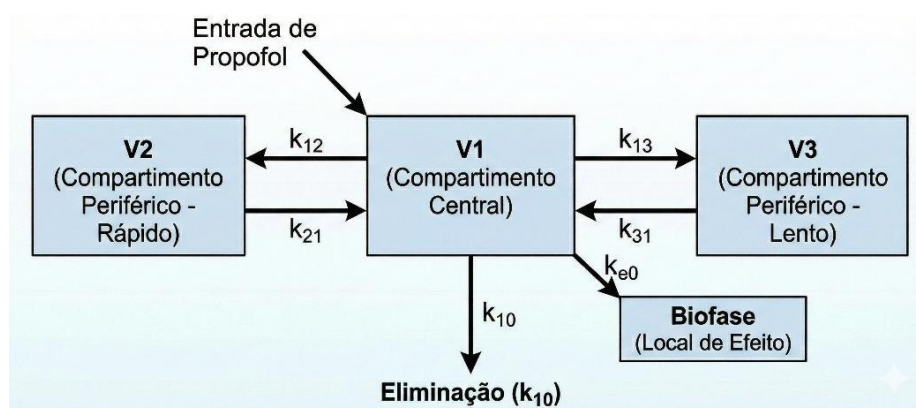
3.2.3 MODELO TRICOMPARTIMENTAL

No modelo tricompartimental, observa-se o compartimento central (V1), representando o sangue e tecidos ricamente vascularizados, o compartimento periférico rápido (V2), representando tecido muscular e vísceras, e o compartimento

periférico lento (V3), representando o tecido adiposo e pele (Weber *et al.*, 2016; Cattai *et al.*, 2019).

A transferência entre o compartimento central e os compartimentos periféricos é representada pela constante K seguida pelo número dos compartimentos, estando indicadas no sentido em que ocorre a transferência, sendo observadas as constantes K_{12} , K_{21} , K_{13} e K_{31} (Beths *et al.*, 2001; Weber *et al.*, 2016; Cattai *et al.*, 2019). A taxa de metabolização e excreção é representada pelo constante K_{10} , enquanto que a transferência do fármaco de V1 para a biofase é representada por K_{e0} (constante de velocidade de equilíbrio) (Figura 1) (Weber *et al.*, 2016).

Figura 1: Esquema representativo do modelo tricompartmental.



Fonte: Elaborado pelo autor.

A biofase é entendida como o sítio efetor da ação do fármaco, sendo, no caso do propofol, sua ação no sistema nervoso central responsável por seu efeito hipnótico (Weber *et al.*, 2016).

Após o início da infusão do propofol é necessário um período de tempo para que os efeitos clínicos possam aparecer, estando isso relacionado com as taxas de transferência intercompartimental e com a velocidade de passagem do fármaco para a biofase (K_{e0}) (Weber *et al.*, 2016). Em cães, o valor de K_{e0} foi determinado em 0,723/minuto (Brás *et al.*, 2009).

O $T_{1/2K_{e0}}$ indica o tempo de meia-vida de equilíbrio entre a concentração plasmática e na biofase. O tempo necessário para que a concentração de propofol na biofase se iguale a concentração plasmática é denominado histerese e corresponde

ao valor de 4,32 meias-vidas do fármaco. Desse modo, um fármaco com elevado K_{e0} terá, por consequência, um menor valor de $T_{1/2}K_{e0}$ e de histerese (Weber *et al.*, 2016).

Ao ser infundido por via intravenosa, o propofol sofre uma rápida distribuição pelos compartimentos corporais, devido a sua característica lipofílica, sendo esse comportamento farmacocinético descrito de forma mais adequada pelo modelo tricompartmental (Struys *et al.*, 1998; Weber *et al.*, 2016).

3.2.4 FARMACODINÂMICA

3.2.4.1 SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Após a administração intravenosa, rapidamente alcança o sistema nervoso central resultando em rápida indução anestésica (Hutchens *et al.*, 2006). O propofol reduz o fluxo sanguíneo cerebral (FSC), o volume sanguíneo cerebral (VSC), a taxa metabólica de consumo de oxigênio (CMRO₂) e a pressão intra-craniana (PIC), fornecendo potencial neuroproteção (Grimm *et al.*, 2017; Nguyen *et al.*, 2023; Liu *et al.*, 2024).

Foi demonstrado que o propofol apresenta atividade anticonvulsivante e neuroprotetora eficaz em modelos vivos com hemorragia intracerebral, isquemia cerebral, isquemia de reperfusão, ressuscitação cerebral, além de isquemia de medula espinhal (Harman *et al.*, 2012; Grimm *et al.*, 2017; Fan *et al.*, 2015; Nguyen *et al.*, 2023).

3.2.4.2 SISTEMA CARDIOVASCULAR

Os efeitos hemodinâmicos mais proeminentes induzidos pelo propofol incluem uma redução da pressão arterial e da resistência vascular sistêmica (Hug *et al.*, 1993; Bilotta *et al.*, 2001). A depressão do miocárdio está relacionada a liberação de óxido nítrico a nível celular induzida pelo propofol, bloqueando os canais de cálcio e ativando a proteína quinase C, reduzindo clinicamente o débito cardíaco (Cook; Housmans, 1994; Bilotta *et al.*, 2001; Grimm *et al.*, 2017). Ainda pode ser observado a inibição da taquicardia compensatória à hipotensão e ao baixo débito cardíaco (Bilotta *et al.*, 2001).

3.2.4.3 HEMATOLOGIA

Em felinos, foi descrito a ocorrência da oxidação da hemoglobina com desenvolvimento de corpúsculos de Heinz em infusões em dias sucessivos, com aumento considerável da contagem de hemácias com hemoglobina oxidada após o terceiro dia de administração do propofol (Andress *et al.*, 1995).

A administração sucessiva e prolongada de propofol em gatos foi identificada como causa de anemia com manifestação clínica de rápida resolução após a interrupção do fornecimento do fármaco (Baetge *et al.*, 2020)

3.2.4.4 SISTEMA RESPIRATÓRIO

O propofol provoca depressão respiratória dose-dependente e pode causar apneia após indução anestésica, associada a administração de doses elevadas e a infusão rápida (Muir *et al.*, 1998; Grimm *et al.*, 2017; Folino *et al.*, 2023).

O composto provoca redução da resposta ao estímulo ventilatório à hipoxemia e à hipercapnia (Grimm *et al.*, 2017; Folino *et al.*, 2023). A hiperpolarização de neurônios pré-inspiratórios mediados por receptor GABA_A estão associados a depressão respiratória induzida pelo propofol (Kashiwagi *et al.*, 2004; Jiang *et al.*, 2021). O envolvimento do complexo pré-Bötzinger (preBötC) no tronco cerebral vem sendo estudado como uma das causas da depressão respiratória observada (Chen *et al.*, 2024).

3.2.4.5 TECIDO MUSCULAR

O propofol promove redução do tônus muscular, estando esse efeito associado, não exclusivamente, a depressão do sistema nervoso central (Haeseles *et al.*, 2001; Grimm *et al.*, 2017).

A ação relaxante muscular observada também está associada ao bloqueio de canais de sódio dependentes de voltagem que participam da propagação do potencial de ação no sarcolema (Haeseles *et al.*, 2001).

É descrito, ocasionalmente, movimentos involuntários de mioclonias que ainda não tiveram sua causa determinada (Cattai *et al.*, 2015; Grimm *et al.*, 2017; Folino *et al.*, 2023).

3.3 SISTEMA DE INFUSÃO ALVO-CONTROLADO – TARGET CONTROLLED INFUSION (TCI)

A infusão alvo-controlada (TCI) é uma técnica de administração de fármacos controlada por um software compreendido em um sistema computadorizado portátil e uma bomba de seringa que permite ao anestesta determinar a concentração plasmática alvo desejada ou no sítio efetor (Auckburally *et al.*, 2008; Tan *et al.*, 2021). A taxa de infusão é constantemente alterada pelo modelo farmacocinético multicompartmental para manutenção da concentração alvo em cada espécie (Struys *et al.*, 2016; Cuniberti *et al.*, 2023).

A concentração alvo estimada pela bomba de infusão baseada no modelo farmacocinético populacional é mantida próxima dos valores reais, de modo que uma variabilidade individual deve ser sempre esperada, podendo ser um pouco maior ou menor do que a meta estabelecida, não sendo de grande importância desde que não seja demasiadamente distinto da janela terapêutica (Musk *et al.*, 2005; Weber *et al.*, 2016; Cattai *et al.*, 2017).

Esse método envolve a administração de uma infusão de carga para alcançar a concentração alvo desejada de forma mais rápida, possibilitando a intubação orotraqueal, seguido de uma infusão contínua em taxa decrescente para compensar o processo de distribuição pelos compartimentos e manter estável a concentração do fármaco no plasma e na biofase, com menor acúmulo possível nos compartimentos V2 e V3 (Musk *et al.*, 2005; Weber *et al.*, 2016).

A determinação de uma alta concentração plasmática de propofol (Cp) resulta em uma indução anestésica rápida, embora possa estar associada a um nível elevado de depressão cardiorrespiratória, enquanto uma baixa Cp leva a uma indução mais lenta, porém com menor comprometimento cardiorrespiratório (Musk *et al.*, 2005).

A escolha da meta de indução é influenciada por fatores relacionados com a medicação pré-anestésica, grau de sedação, idade, peso, porte do animal, condição

de saúde e a velocidade com a qual se deseja induzir a anestesia (Musk *et al.*, 2005; Cattai *et al.*, 2019).

Esse método de infusão possibilita que o anestesista altere a profundidade anestésica de forma rápida, possibilitando avaliar e determinar a concentração alvo, ao invés da taxa de infusão ou volume de bólus (Beths *et al.*, 2001; Egan, 2003). É essencial que seja feita a titulação da C_p alvo para atingir o efeito desejado, garantindo concentrações adequadas do propofol, melhores condições intraoperatórias e rápido despertar da anestesia (Struys *et al.*, 1997). Essa técnica ainda possibilita um aumento gradual da concentração plasmática, mediante necessidade e titulação, quando comparado com técnicas de infusão controladas manualmente (Struys *et al.*, 1997; Weber *et al.*, 2016).

Com a determinação do alvo plasmático, as infusões são tituladas para manutenção da concentração plasmática desejada constante, com posterior equilíbrio entre concentração plasmática e na biofase, de acordo com a histerese (Absalom *et al.*, 2009).

Em cães, alvo de infusão para indução entre 3,0 e 6,0 $\mu\text{g/mL}$ produziu condições adequadas para intubação orotraqueal em até 5,0 minutos, com manutenção da anestesia com mesmo intervalo de doses, promovendo manutenção da respiração espontânea e recuperação da anestesia suave (Beths *et al.*, 2001; Cattai *et al.*, 2019).

Em gatos, a indução anestésica pode ser alcançada com alvo de infusão de 4,0 a 6,0 $\mu\text{g/mL}$ e a manutenção da anestesia com alvos de 2,0 a 5,0 $\mu\text{g/mL}$ (Cattai *et al.*, 2017; Vettorato *et al.*, 2025).

3.4 MODELOS FARMACOCINÉTICOS

O perfil farmacocinético (PK) do fármaco, previamente definido em estudos experimentais, é incorporado ao software e a taxa de infusão passa a ser determinada mediante a taxa de distribuição, redistribuição e eliminação da medicação no organismo, com intuito de manter constante o valor da C_p alvo (Musk *et al.*, 2005; Cattai *et al.*, 2019). A farmacocinética do propofol, incluindo as fases de distribuição rápida, distribuição lenta e eliminação, associado com o mínimo efeito cumulativo,

fazem desse composto o anestésico intravenoso adequado para indução e manutenção da anestesia (Reid; Nolan, 1999; Grimm *et al.*, 2017).

Modelos farmacocinéticos são representações matemáticas que descrevem como um fármaco se distribui e é eliminado do organismo. Eles são usados principalmente para estimar a concentração plasmática do medicamento após sua administração e para calcular as taxas de infusão ideais, permitindo alcançar e manter níveis terapêuticos em compartimentos específicos, como o plasma ou o local de ação (Struys *et al.*, 2011). Após a administração de um fármaco por via endovenosa com dose e massa conhecida, ocorrerá diluição do composto no volume do compartimento de administração, possibilitando determinar matematicamente a concentração, permitindo estimar o volume de distribuição teórico do fármaco em cada compartimento (Weber *et al.*, 2016). Como produto dos cálculos realizados pelo software, pode-se observar a concentração do fármaco no plasma e na biofase (Weber *et al.*, 2016).

Para avaliação do desempenho preditivo dos modelos inseridos nas bombas de infusão alvo-controlado por computador são descritos o erro de desempenho percentual (PE%) e os índices Média de Performance Absoluta de Erro (MDAPE) e a Média de Performance de Erro (MDPE) (Varvel *et al.*, 1992). O PE% avalia o desempenho preditivo pela comparação dos valores estimados com as mensurações sanguíneas do fármaco, o MDAPE informa imprecisão entre as comparações das concentrações previstas e aferidas no plasma, devendo estar entre 20 e 40%, com variação máxima até 60%, enquanto o MDPE mostra se o modelo inserido no sistema de infusão está superestimando ou subestimando a concentração do fármaco no organismo, devendo estar entre 10 e 20% (Egan, 2003; Grimm *et al.*, 2017). A divergência e oscilação também podem ser analisados e estão associados com as variações relacionadas com o tempo e alterações intrasujeito (Grimm *et al.*, 2017).

3.4.1 MODELO DE BETHS PARA INFUSÃO ALVO-CONTROLADA EM CÃES

Para dar início à simulação computacional do perfil farmacocinético do propofol, utilizaram parâmetros já descritos em trabalhos utilizando Beagles e Greyhounds, incluindo valores para V1, K10, K12, K21, K13, K31, V2 e V3, os quais foram inseridos

no software PK-SIM (*Specialised Data Systems*). Durante o processo, foram realizados ajustes empíricos em V1 e K10.

Para elaboração do modelo farmacocinético foram utilizados cães sem raça definida (SRD) e galgos. A variável peso era adicionada ao modelo e o alvo era determinado antes do início da infusão.

O modelo final foi incorporado ao protótipo do sistema de TCI para avaliação do seu desempenho, onde foram inseridos os valores para os parâmetros V1 (780ml/kg), K10 (0,07/min), K12 (0,0365/min), K21 (0,0312/min), K13 (0,0049/min) e K31 (0,0011/min).

O modelo apresentou valores de média de MDPE e MDAPE que foram de 1,56% e 24,79% em cães SRD e de -12,47% e 28,47% para os galgos, com variação de -3,05% e 27,15% para a combinação dos grupos. Esses valores indicam uma tendência desse modelo em superestimar a Cp.

Apesar do uso de medida preditiva no sistema ser algo importante com valores aceitáveis de MDAPE e MDPE, há possibilidade de ocorrer variação farmacocinética individual para esse modelo.

3.4.2 MODELO DE CATTAI PARA INFUSÃO ALVO-CONTROLADA EM CÃES

Inicialmente, a anestesia foi induzida com propofol a 1%, utilizando um sistema de TCI executando CCIP (Bomba de infusão controlada por computador) V2.0Ee, com os parâmetros farmacocinéticos encontrados no estudo de Beths *et al.* (2001).

Para determinação do real valor da concentração de propofol plasmático, foi realizado coleta de sangue em tempos determinados com as amostras sendo avaliadas pelo método de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC).

Para o modelo, as variáveis estimadas foram o volume do compartimento central (V1), constante da taxa de eliminação (K10) e as constantes das taxas de transferência intercompartimental (K12, K21, K13 e K31).

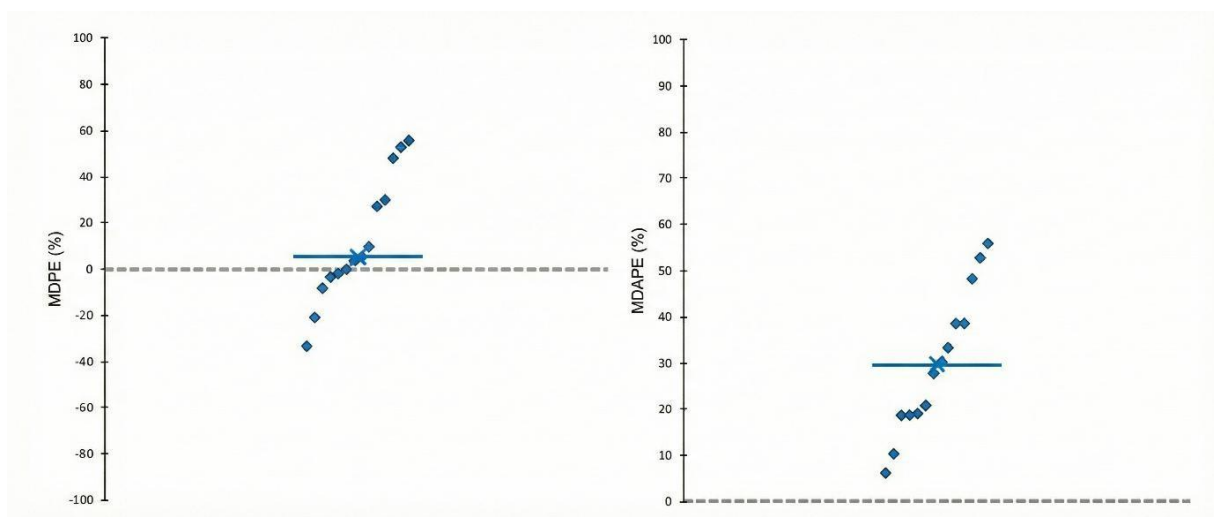
Além disso, foi identificado estatisticamente o efeito das covariáveis peso, tipo de pré-medicação anestésica (dexmedetomidina e butorfanol/acepromazina e

metadona), sexo e idade relacionada ao tamanho (1 e 2) sobre o perfil farmacocinético.

Na determinação de V1, o peso influenciou significativamente. A K10 foi influenciada estatisticamente pelo peso, idade relacionado ao tamanho 2 e o tipo de pré-medicação anestésica. A K13 foi afetada pelo sexo e idade relacionada ao tamanho 1.

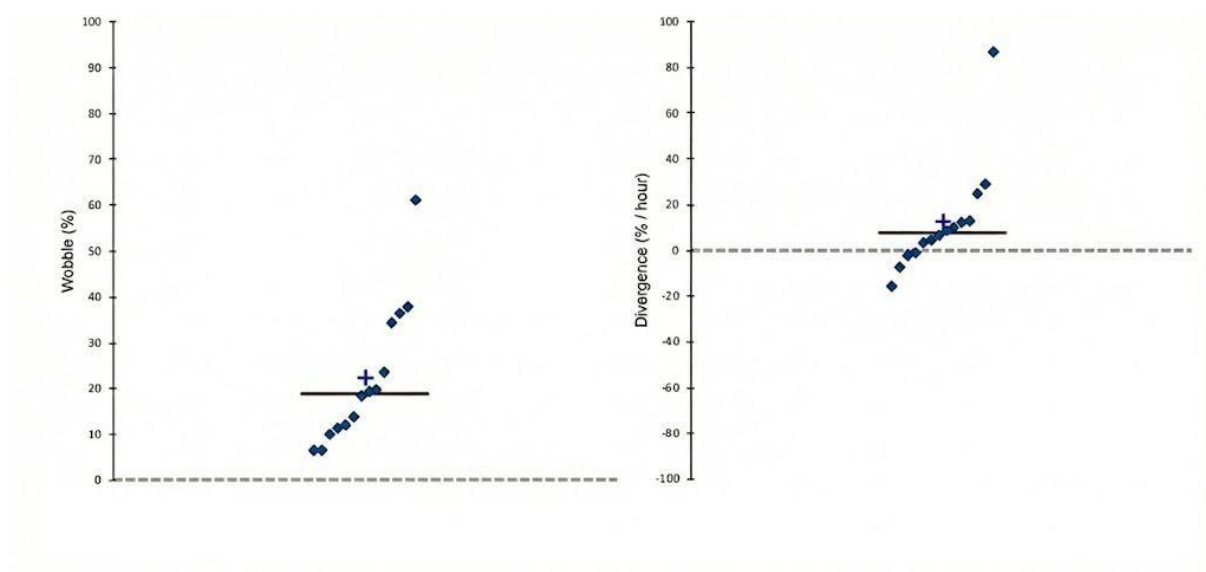
O desempenho do modelo ajustado as covariáveis foi avaliado por critérios incluindo MDPE e MDAPE, onde os valores de MDPE médio e mediano se encontraram entre +/- 10 a 20% e os valores da MDAPE média e mediana estavam entre 20 e 40%, não ultrapassando valor máximo de 60%, demonstrando que o modelo farmacocinético utilizado provou ser adequado para a infusão de propofol (Figura 2). Os pequenos valores de oscilação e divergência observados indicam que a precisão do modelo não piora e possui variação intrasujeito limitada em relação ao tempo (Figura 3).

Figura 2: MDPE e MDAPE para cada infusão alvo controlada. A mediana e a média são mostradas por linha contínua e "x", respectivamente.



Fonte: Adaptado de Cattai (2019).

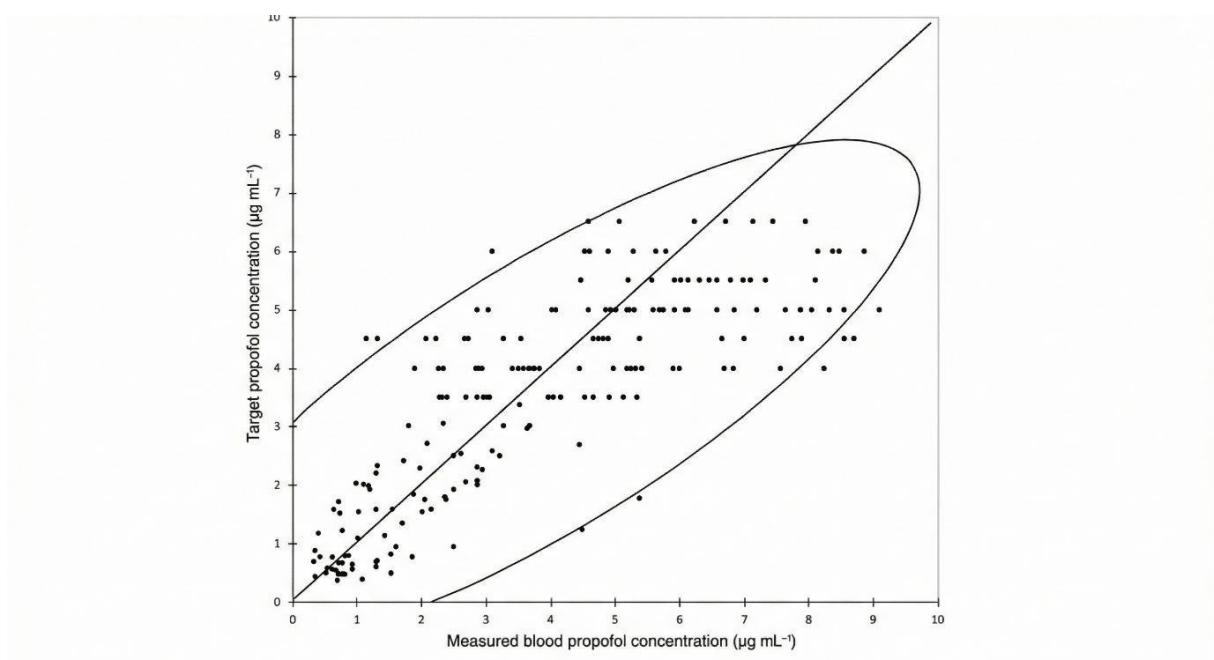
Figura 3: Oscilação e Divergência para cada infusão alvo controlada. A mediana e a média são mostradas por linha contínua e "+", respectivamente.



Fonte: Adaptado de Cattai (2019).

Foi observado que o modelo apresentou uma tendência a imprecisão em valores de C_p mais elevado, ao se comparar o C_p sanguíneo estimado e o valor real mensurado por HPLC, em um intervalo de confiança de 95% (Figura 4).

Figura 4: Concentração de propofol plasmático previsto versus mensurado, em um intervalo de confiança de 95%.



Fonte: Adaptado de Cattai (2019).

O tempo de infusão não influenciou o erro de desempenho percentual, garantindo um controle satisfatório do C_p durante a anestesia. O desempenho preditivo foi pior na fase de recuperação tardia, de 30 a 60 min após o término da infusão.

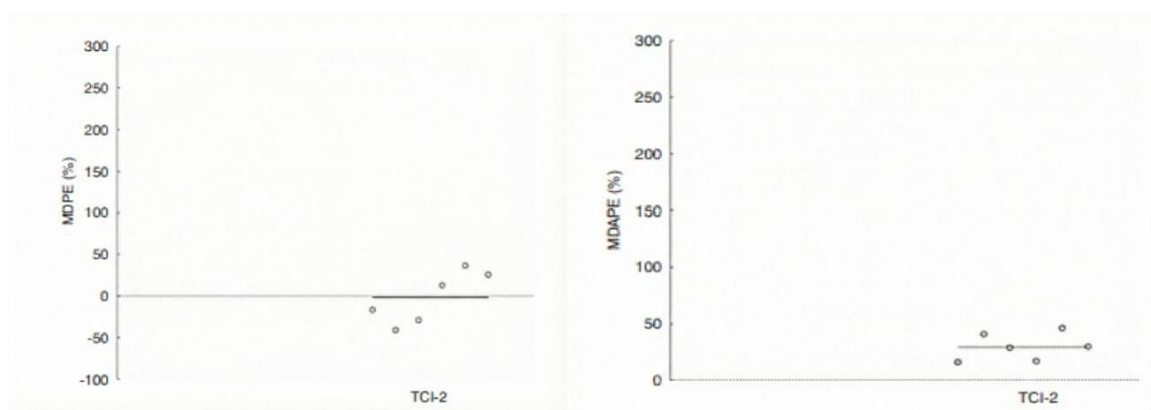
3.4.3 MODELO DE CATTAI PARA INFUSÃO ALVO-CONTROLADA EM GATOS

Inicialmente, para a elaboração deste modelo, o estudo foi conduzido com o objetivo de obter os parâmetros farmacocinéticos do propofol em gatos.

O modelo final, com base em otimização do perfil e parâmetros farmacocinéticos foi inserido ao software *Phoenix Win Nonlin V.6.1*, com valores de V_1 (0,35 L/kg), K_{10} (0,06/minuto), K_{12} (0,1/minuto), K_{21} (0,4/minuto), K_{13} (0,04/minuto), K_{31} (0,01/minuto). A variável peso é adicionada ao modelo e a C_p é determinada antes do início da infusão.

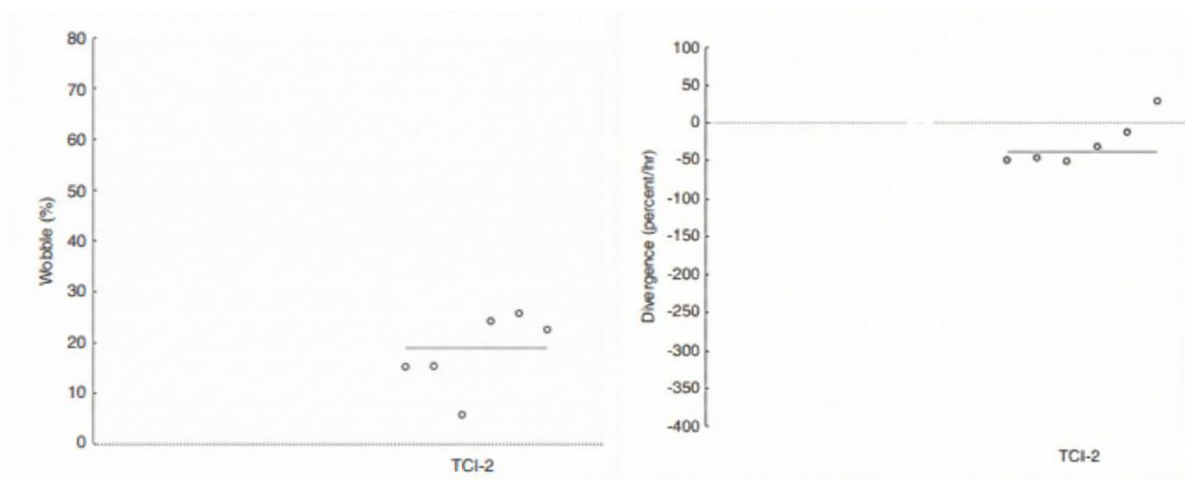
As amostras foram submetidas aos índices de desempenho MDPE, MDAPE, de modo que o modelo do perfil farmacocinético ajustado foi considerado apropriado para uso em gatos adultos saudáveis, com MDPE médio de -1,85% e MDAPE médio de 29,67% (Figura 5). A divergência mediana apresentou valor negativo, sugerindo que o desempenho do modelo melhora ao longo do tempo, enquanto a oscilação mediana apresentou valores mínimos, sugerindo uma variabilidade intrasujeito restrita (Figura 6).

Figura 5: MDPE e MDAPE para cada infusão alvo controlada. A mediana é mostrada pela linha contínua.



Fonte: Adaptado de Cattai (2017).

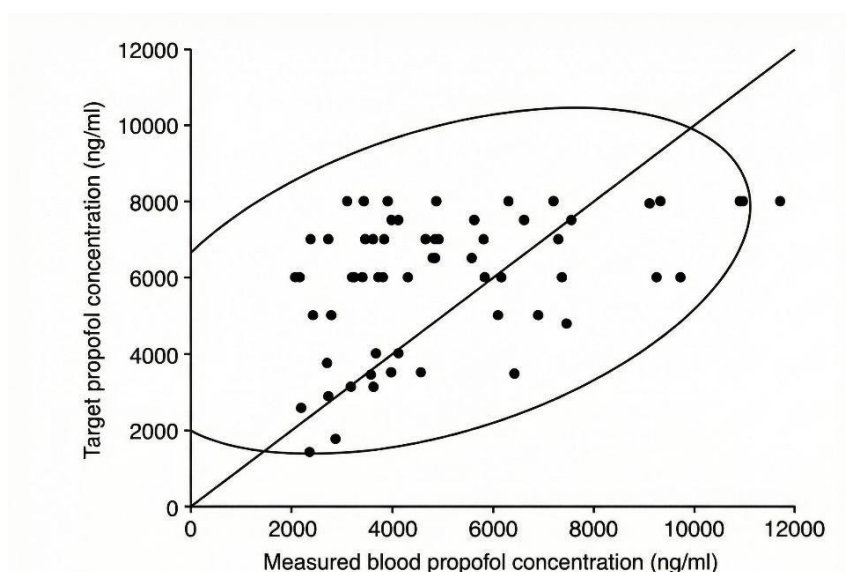
Figura 6: Oscilação e Divergência para cada infusão alvo controlada. A mediana é mostrada pela linha contínua.



Fonte: Adaptado de Cattai (2017).

A comparação entre a C_p predita e a C_p mensurada por HPLC demonstrou uma tendência do modelo em superestimar os valores da C_p , em um intervalo de confiança de 95%, sendo observado principalmente em valores de C_p mais elevados (Figura 7).

Figura 7: Concentração de propofol plasmático previsto versus mensurado, em um intervalo de confiança de 95%.



Fonte: Adaptado de Cattai (2017).

3.4.4 FÁRMACOS QUE ALTERAM A NECESSIDADE DE PROPOFOL PARA INDUÇÃO E MANUTENÇÃO DA ANESTESIA

3.4.4.1 AGONISTAS ALFA-2 ADRENÉRGICOS

A ação poupadora de anestésico geral dos alfa-2 adrenérgico está associada à sua afinidade pelo receptor alfa-2 adrenérgico, de modo que quanto maior a afinidade, maior será o efeito poupador (Sinclair, 2003). A medetomidina e seu isômero dextrorrotatório, a dexmedetomidina, são descritos como agentes que promovem redução da necessidade da dose de propofol para promover a indução e manutenção da anestesia em cães e gatos (Mendes *et al.*, 2003; Grimm *et al.*, 2017; Cattai *et al.*, 2017).

A medetomidina e a dexmedetomidina podem promover uma redução no volume aparente de distribuição do propofol, induzido pela vasoconstrição e redução do débito cardíaco, causando redução na taxa de distribuição periférica e aumento no tempo de permanência do propofol no compartimento central, reduzindo a dose necessária para induzir e manter a anestesia (Sinclair, 2003; Cattai *et al.*, 2017).

3.4.4.2 OPIOIDES

Os opioides interagem sinergicamente com o propofol, promovendo uma redução da dose necessária para indução e manutenção da anestesia (Billard *et al.*, 1994; Koh *et al.*, 2017).

O remifentanil é um composto de ultracurta duração com ação analgésica usado para controle da dor intraoperatória (Koh *et al.*, 2017; Hugues *et al.*, 2024). Apresenta rápida metabolização por esterases plasmáticas e seu uso proporciona maior estabilidade hemodinâmica (Goo *et al.*, 2017; Hugues *et al.*, 2024). Dado seu perfil farmacocinético e pela sinergia com o propofol, é amplamente usado em combinação (Hugues *et al.*, 2024).

O fentanil proporciona redução significativa da dose de propofol necessária para induzir a anestesia (Kazama *et al.*, 1997). Iizuka *et al.* (2017) observaram que a manutenção de uma Cp de 1ng/ml de fentanil reduziu a Cp do propofol necessária para a anestesia em 50% em Beagles. A meia vida de eliminação mais longa, que

aumenta após infusões com duração superior a 1 hora, pode ser útil em situações onde se prevê dor pós-operatória (Hugues *et al.*, 2024).

3.4.4.3 Benzodiazepínicos

O midazolam se destaca por ser um composto hidrofílico, com baixa latência e que apresenta ação sinérgica com o propofol, reduzindo a dose necessária para indução da anestesia (Garba; Mohammed, 2017). O mecanismo envolvido no sinergismo está relacionado a atuação em receptor GABA_A (Grimm *et al.*, 2017). Robinson e Borer-Weir (2013) observaram que o uso do midazolam promoveu redução significativa da dose necessária de propofol para induzir a anestesia.

3.5 MONITORAÇÃO ANESTÉSICA

O monitoramento do paciente anestesiado visa avaliar a profundidade anestésica e suas consequências nos parâmetros cardiorrespiratórios e de temperatura (Grimm *et al.*, 2017). O acompanhamento dos parâmetros fisiológicos compõe o plano anestésico e visa reduzir complicações com intervenção precoce (Brodgelt, 2009).

Com a evolução da tecnologia dentro da medicina veterinária, a monitoração anestésica passou a consistir na avaliação de um conjunto de parâmetros, tais como a temperatura, a pressão arterial por método invasivo e não invasivo, a frequência cardíaca, a frequência respiratória, a oximetria, a capnografia, o eletroencefalograma (EEG) e o eletrocardiograma (ECG), além da avaliação da posição de globo ocular e verificação do reflexo palpebral (Beths *et al.*, 2001; Grimm *et al.*, 2017; Cattai *et al.*, 2019; Haskins, 2021).

3.6 BOMBA DE SERINGA PARA INFUSÃO ALVO-CONTROLADA x BOMBA DE SERINGA MANUAL

3.6.1 BOMBA DE SERINGA PARA INFUSÃO ALVO-CONTROLADA

As bombas de seringa utilizadas para infusão alvo-controlada são controladas por um software com o perfil farmacocinético do fármaco inserido no sistema, o qual

modifica a taxa de infusão do fármaco no animal de acordo com o alvo determinado e os níveis plasmáticos previstos (Minghella *et al.*, 2016; Cattai *et al.*, 2017). A bomba de seringa para TCI fornece informações farmacocinéticas da concentração plasmática e no sítio efetor (Absalom *et al.*, 2016).

3.6.2 BOMBA DE SERINGA MANUAL

A bomba de seringa manual é um dispositivo utilizado para controlar a infusão de um fármaco em uma taxa constante, precisa e segura (Grimm *et al.*, 2017; Vieira *et al.*, 2022). O volume de injeção do fármaco é controlado por um processador que regula a pressão que é aplicado ao êmbolo da seringa, contudo, a taxa de infusão é determinada pelo operador (Batliner *et al.*, 2019; Vieira *et al.*, 2022).

3.7 VANTAGENS E DESVANTAGENS

Um dos principais benefícios do sistema TCI em comparação a um sistema de infusão controlada manualmente está na potencial capacidade de manter com precisão a concentração de propofol plasmático determinado, fazendo alterações proporcionais da taxa de infusão para manter a C_p alvo (Beths *et al.*, 2001; Guarracino *et al.*, 2005). Esse método possibilita maior facilidade para realização da titulação do propofol, evitando acúmulo do fármaco no corpo e contribuindo para manutenção da anestesia (Cattai *et al.*, 2017; Mu *et al.*, 2018; Cattai *et al.*, 2019).

O TCI possibilita uma indução anestésica com aumento gradual na concentração plasmática de propofol, resultando em menor depressão cardiovascular (Stokes; Hutton, 1991; Struys *et al.*, 1997). Esse controle automatizado possibilita rápida alteração no C_p e profundidade anestésica de forma similar a um vaporizador, além de apresentar melhor estabilidade hemodinâmica e respiratória do que infusões manuais (Beths *et al.*, 2001; Tan *et al.*, 2021).

Destaca-se ainda, como vantagem, a individualização dos protocolos baseados no perfil farmacocinético do propofol e em características como espécie, peso, idade e condições fisiológicas (Cattai *et al.*, 2017; Mu *et al.*, 2018; Cattai *et al.*, 2019).

Em contrapartida, observa-se que esses modelos ainda são genéricos e não individualizados para contexto clínico de cada paciente, como por exemplo deficiência hepática (Gonzaga *et al.*, 2024). Ressalta-se ainda a necessidade de equipamento específico, treinamento técnico prévio, a menor disponibilidade do equipamento no mercado veterinário e o seu custo (Musk *et al.*, 2005; Cattai *et al.*, 2017; Ubiali *et al.*, 2022).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O sistema de infusão de propofol controlado por alvo representa um avanço na anestesiologia veterinária, oferecendo maior segurança e precisão na administração de propofol e manutenção de plano anestésico, contribuindo para estabilidade hemodinâmica, com rápida indução e recuperação anestésica em cães e gatos. A literatura revisada ainda destaca que o TCI possibilita um rápido e fácil controle da profundidade anestésica, através do simples ajuste na C_p alvo. Os modelos farmacocinéticos de Cattai *et al.* (2017) e Cattai *et al.* (2019) para infusão de propofol em gatos e cães, respectivamente, estão disponíveis comercialmente no Brasil e mostram-se clinicamente aceitáveis e seguros para realização de TCI com propofol, com adequado poder preditivo.

Entretanto, apesar dos benefícios observados, o sistema de TCI com propofol ainda apresenta algumas limitações, como a necessidade de equipamento específico, conhecimento técnico sobre os modelos farmacocinéticos e a ausência de estudos com emprego clínicos em larga escala na rotina veterinária.

Desse modo, com dados promissores, especialmente no que tange a segurança e eficácia do TCI com propofol em pequenos animais, torna-se necessário a realização de pesquisas que validem protocolos otimizados e adaptados a diversidades fisiológicas e de condições patológicas. A consolidação dessa tecnologia na prática da anestesiologia veterinária depende não apenas do avanço tecnológico, mas também da capacitação dos profissionais para seu uso na rotina anestésica.

5. REFERÊNCIAS

- ABSALOM, A. R.; MANI, V.; DE SMET, T.; STRUYS, M. M. Pharmacokinetic models for propofol: defining and illuminating the devil in the detail. **British Journal of Anaesthesia**, v. 103, n. 1, 2009.
- ABSALOM, A. R.; GLEN, J. B.; ZWART, G. J. C.; SCHNIDER, T. W.; STRUYS, M. M. R. F. Target-controlled infusion: a mature technology. **Anesthesia and Analgesia**, Philadelphia, v. 122, n. 1, p. 70-78, jan. 2016.
- ANDRESS, J. L.; DAY, T. K.; DAY, D. G. The effects of consecutive day propofol anesthesia on feline red blood cells. **Veterinary Surgery**, Philadelphia, v. 24, n. 4, p. 277-282, 1995.
- AUCKBURALLY, A.; PAWSON, P.; FLAHERTY, D. 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**, v. 35, n. 4, p. 319-325, jul. 2008.
- BAETGE, C. L.; SMITH, L. C.; AZEVEDO, C. P. Clinical Heinz body anemia in a cat after repeat propofol administration. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 7, 2020.
- BAKER, M. T.; NAGUIB, M. Propofol: the challenges of formulation. **Anesthesiology**, 2005.
- BATLINER, M.; WEISS, M.; DUAL, S. A.; GRASS, B.; MEBOLDT, M.; SCHMID DANERS, M. Evaluation of a novel flow-controlled syringe infusion pump for precise and continuous drug delivery at low flow rates: a laboratory study. **Anaesthesia**, 2020.
- BETHS, T.; REID, J.; BAIRD, J.; GLEN, J. B.; MONTEIRO, A. M. Evaluation and optimization of a target-controlled infusion system for administering propofol to dogs as part of a total intravenous technique during dental surgery. **Veterinary Record**, 2001.
- BILLARD, V.; MOULLA, F.; BOURGAIN, J. L.; GAMBUS, P. L.; STANSKI, D. R. Hemodynamic response to induction and intubation: propofol/fentanyl interaction. **Anesthesiology**, v. 81, n. 6, 1994.
- BILOTTA, F.; FIORANI, L.; LA ROSA, I.; SPINELLI, F.; ROSA, G. Cardiovascular effects of intravenous propofol administered at two infusion rates: a transthoracic echocardiographic study. **Anaesthesia**, v. 56, n. 3, 2001.
- BRAS, S.; MENDES, V. G.; REAL, A.; SAMPAIO, L. I. G.; ANTUNES, L. M. A. A step towards effect-site target-controlled infusion with propofol in dogs: a k(e0) for propofol. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 32, n. 2, 2009.
- BRODBELT, D. Perioperative mortality in small animal anaesthesia. **The Veterinary Journal**, v. 182, n. 2, 2009.

CATTAL, A.; BIZZOTTO, R.; CAGNARDI, P.; DI CESARE, F.; FRANCI, P. A pharmacokinetic model optimized by covariates for propofol target-controlled infusion in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 46, 2019.

CATTAL, A.; PILLA, T.; CAGNARDI, P.; ZONCA, A.; FRANCI, P. Evaluation and optimisation of propofol pharmacokinetic parameters in cats for target-controlled infusion. **Veterinary Record**, 2017.

CHEN, Y.; YU, T.; JIANG, J. Effects of propofol on the electrophysiological properties of glutamatergic neurons in the ventrolateral medulla of mice. **BMC Anesthesiology**, v. 24, 2024.

COOK, D. J.; HOUSMANS, P. R. Mechanism of the negative inotropic effect of propofol in isolated ferret ventricular myocardium. **Anesthesiology**, v. 80, n. 4, 1994.

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

CUNIBERTI, B.; HUUSKONEN, V.; HUGHES, J. M. L. Comparison between continuous rate infusion and target-controlled infusion of propofol in dogs: a randomized clinical trial. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Oxford, v. 50, n. 1, p. 21-30, jan. 2023.

EGAN, T. D. Target-controlled drug delivery: progress toward an intravenous "vaporizer" and automated anesthetic administration. **Anesthesiology**, v. 99, n. 5, 2003.

FAN, W.; ZHU, X.; WU, L.; WU, Z.; LI, D.; HUANG, F.; HE, H. Propofol: an anesthetic possessing neuroprotective effects. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 19, n. 8, 2015.

FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2009.

FOLINO, T. B.; MUCO, E.; SAFADI, A. O.; PARKS, L. J. Propofol. In: **StatPearls**, 2023.

GARBA, S. U.; MOHAMMED, A. D. The effects of midazolam pretreatment on the induction dose of propofol in Nigerian adults. **Nigerian Journal of Basic and Clinical Sciences**, v. 14, n. 1, 2017.

GONZAGA, L. W. F.; EGITO, B. M.; COELHO, J. B. C.; SOUZA, G. P.; MARTINS, F. S.; FERRANTE, M. Advances in canine anesthesia: physiologically based pharmacokinetic modeling for predicting propofol plasma profiles in canines with hepatic impairment. **Pharmaceuticals**, v. 17, n. 7, 2024.

GOO, E. K.; LEE, J. S.; KOH, J. C. The optimal exhaled concentration of sevoflurane for intubation without neuromuscular blockade using clinical bolus doses of remifentanyl: a randomized controlled trial. **Medicine**, v. 96, n. 10, 2017.

GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J.; GREENE, S. A.; ROBERTSON, S. A. **Anestesiologia e analgesia em veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2017.

GUARRACINO, F.; LAPOLLA, F.; CARIELLO, C.; DANELLA, A.; DORONI, L.; BALDASSARRI, R.; BOLDRINI, A.; VOLPE, M. L. Target controlled infusion: TCI. **Minerva Anestesiologica**, v. 71, n. 6, 2005.

HAESLER, G.; STÖRMER, M.; BUFLER, J.; DENGLER, R.; HECKER, H.; PIEPENBROCK, S.; LEUWER, M. Propofol blocks human skeletal muscle sodium channels in a voltage-dependent manner. **Anesthesia and Analgesia**, v. 92, n. 5, 2001.

HARMAN, F.; HASTURK, A. E.; YAMAN, M.; ARCA, T.; KILINC, K.; SARGON, M. F.; KAPTANOGLU, E. Neuroprotective effects of propofol, thiopental, etomidate, and midazolam in fetal rat brain in ischemia-reperfusion model. **Child's Nervous System**, v. 28, n. 72012.

HASKINS, S. C. Anestésicos injetáveis. In: GRIMM, K. A. *et al.* (Ed.). **Anestesiologia e analgesia em veterinária**. Rio de Janeiro: Roca, 2021. p. 271-290.

HONARMAND, A.; SAFAVI, M. Cardiovascular response during induction of anesthesia and tracheal intubation with thiopental added to fentanyl, ketamine, and fentanyl-ketamine. **Ghana Medical Journal**, 2009.

HUANG, Y.; XIAO, Y.; LI, L.; FENG, X.; DING, W.; CAI, F. Propofol-induced anesthesia involves the direct inhibition of glutamatergic neurons in the lateral hypothalamus. **Frontiers in Neuroscience**, 2024.

HUG, C. C.; MCLESKEY, C. H.; NAHRWOLD, M. L.; ROIZEN, M. F.; STANLEY, T. H.; THISTED, R. A.; WALAWANDER, C. A.; WHITE, P. F.; APFELBAUM, J. L.; GRASELA, T. H. Hemodynamic effects of propofol: data from over 25,000 patients. **Anesthesia and Analgesia**, v. 77, n. 4, 1993.

HUGHES, L. M.; IRWIN, M. G.; NESTOR, C. C. Adjuvant medications for use with propofol-based total intravenous anaesthesia. **Anesthesiology Clinics**, Philadelphia, v. 42, n. 3, p. 359-373, set. 2024.

HUTCHENS, M. P.; MEMTSOUDIS, S.; SADOVNIKOFF, N. Propofol for sedation in neuro-intensive care. **Neurocritical Care**, v. 4, n. 1, 2006.

IIZUKA, T.; MASUI, K.; MIYABE-NISHIWAKI, T.; KANAZAWA, H.; NISHIMURA, R. Propofol-fentanyl interaction in Beagles: apnea, response to mechanical ventilation,

endotracheal tube, and tetanic stimulation. **Research in Veterinary Science**, v. 114, 2017.

JIANG, J.; JIAO, Y.; GAO, P.; LI, J.; WANG, F.; WU, X. Propofol differentially induces unconsciousness and respiratory depression through distinct interactions between GABAA receptor and GABAergic neuron in corresponding nuclei. **Acta Biochimica et Biophysica Sinica**, v. 53, n. 8, 2021.

JONES, R. S. A history of veterinary anaesthesia. **Anales de Veterinaria**, Murcia, v. 18, p. 7-15, 2002.

KASHIWAGI, M.; OKADA, Y.; KUWANA, S.-I.; SAKURABA, S.; OCHIAI, R.; TAKEDA, J. A neuronal mechanism of propofol-induced central respiratory depression in newborn rats. **Anesthesia and Analgesia**, v. 99, n. 1, 2004.

KAZAMA, T.; IKEDA, K.; MORITA, K. Reduction by fentanyl of the Cp50 values of propofol and hemodynamic responses to various noxious stimuli. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 87, n. 2, p. 213-227, ago. 1997.

KOBAYASHI, M.; OI, Y. Actions of propofol on neurons in the cerebral cortex. **Journal of Nippon Medical School**, v. 84, n. 4, 2017.

KOH, J. C.; PARK, J.; KIM, N. Y.; YOU, A. H.; KO, S. H.; HAN, D. W. Effects of remifentanyl with or without midazolam pretreatment on the 95% effective dose of propofol for loss of consciousness during induction: a randomized, clinical trial. **Medicine**, 2017.

LIU, C.C.; CHEN, I.W.; LIU, P.H.; WU, J.Y.; LIU, T.H.; HUANG, P.Y.; YU, C.H.; FU, P.H.; HUNG, K.C. Efficacy of propofol-based anesthesia against risk of brain swelling during craniotomy: a meta-analysis of randomized controlled studies. **Journal of Clinical Anesthesia**, v. 92, 2024.

LUO, L.; ZHANG, X.; XIANG, T.; YUAN, J.; TANG, J.; YU, Q. Propofol inhibited the excitability of pyramidal neurons in the orbitofrontal cortex by influencing the delayed rectifier K⁺ channels and gamma-aminobutyric acid type A receptors. **NeuroReport**, v. 30, n. 2, 2019.

MAHMOUD, M.; MASON, K. P. Recent advances in intravenous anesthesia and anesthetics. **F1000Research**, London, v. 7, art. 470, 2018.

MATOT, I.; NEELY, C. F.; KATZ, R. Y.; NEUFELD, G. R. Pulmonary uptake of propofol in cats: effect of fentanyl and halothane. **Anesthesiology**, v. 78, n. 6, jun. 1993.

MENDES, G. M.; SELMI, A. L.; BARBUDO-SELM, G. R.; LINS, B. T.; FIGUEIREDO, J. P. Clinical use of dexmedetomidine as premedicant in cats undergoing propofol-sevoflurane anaesthesia. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 5, n. 5, 2003.

MINGHELLA, E.; AUCKBURALLY, A.; PAWSON, P.; SCOTT, M. E.; FLAHERTY, D. Clinical effects of midazolam or lidocaine co-induction with a propofol target-controlled infusion (TCI) in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 43, n. 5, 2016.

MU, J.; JIANG, T.; XU, X. B.; YUEN, V. M.; IRWIN, M. G. Comparison of target-controlled infusion and manual infusion for propofol anaesthesia in children. **British Journal of Anaesthesia**, v. 120, n. 5, 2018.

MUIR, W. W.; GADAWSKI, J. E. Respiratory depression and apnea induced by propofol in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 59, n. 2, 1998.

MUSK, G. C.; PANG, D. S. J.; BETHS, T.; FLAHERTY, D. A. Target-controlled infusion of propofol in dogs: evaluation of four targets for induction of anaesthesia. **Veterinary Record**, 2005.

NGUYEN, A.; MANDAVALLI, A.; DIAZ, M. J.; ROOT, K. T.; PATEL, A.; CASAUAUAY, J.; PERISETLA, P.; LUCKE-WOLD, B. Neurosurgical anesthesia: optimizing outcomes with agent selection. **Biomedicines**, v. 11, n. 2, 2023.

REID, J.; NOLAN, A. M. Intravenous anesthetics. *In*: SEYMOUR, C.; GLEED, R. (Ed.). **BSAVA Manual of Small Animal Anaesthesia and Analgesia**. Quedgeley: British Small Animal Veterinary Association, 1999.

ROBINSON, R.; BORER-WEIR, K. A dose titration study into the effects of diazepam or midazolam on the propofol dose requirements for induction of general anaesthesia in client owned dogs, premedicated with methadone and acepromazine. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 40, n. 5, 2013.

SAHINOVIC, M. M.; STRUYS, M. M. R. F.; ABSALOM, A. R. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol. **Clinical Pharmacokinetics**, Auckland, v. 57, n. 12, 2018.

SIMONI, R. F.; MIZIARA, L. E. P. G.; ESTEVES, L. O.; D'CASTRO, J. G. R.; MORALES JUNIOR, C. A.; SANDRIN, C. E. E.; CONTENTE, T. C.; OLIVEIRA-SILVA, D. Avaliação farmacodinâmica e análise físico-química de duas formulações de propofol usadas em infusão alvo-controlada. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 63, n. 1, 2013.

SIMONS, P. J.; COCKSHOTT, I. D.; DOUGLAS, E. J.; GORDON, E. A.; HOPKINS, K.; ROWLAND, M. Disposition in male volunteers of a subanaesthetic intravenous dose of an oil in water emulsion of ¹⁴C-propofol. **Xenobiotica**, v. 18, n. 4, 1988.

SINCLAIR, M. D. A review of the physiological effects of α_2 -agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 44, n. 11, 2003.

STOKES, D. N.; HUTTON, P. Rate-dependent induction phenomena with propofol: implications for the relative potency of intravenous anesthetics. **Anesthesia and Analgesia**, v. 72, n. 5, 1991.

STRUYS, M.; VERSICHELEN, L.; THAS, O.; HERREGODS, L.; ROLLY, G. Comparison of computer-controlled administration of propofol with two manually controlled infusion techniques. **Anaesthesia**, v. 52, n. 1, 1997.

STRUYS, M.; VERSICHELEN, L.; BYTTEBIER, G.; MORTIER, E.; MOERMAN, A.; ROLLY, G. Clinical usefulness of the bispectral index for titrating propofol target effect-site concentration. **Anaesthesia**, London, v. 53, n. 1, 1998.

STRUYS, M. M. R. F.; SAHINOVIC, M. M.; LICHTENBELT, B. J.; VEREECKE, H. E. M.; ABSALOM, A. R. Optimizing intravenous drug administration by applying pharmacokinetic/pharmacodynamic concepts. **British Journal of Anaesthesia**, v. 107, n. 1, 2011.

STRUYS, M. M. R. F.; DE SMET, T.; GLEN, J. B.; VEREECKE, E. P.; ABSALOM, A. R.; SHAFER, S. L. The history of target-controlled infusion. **Anesthesia and Analgesia**, v. 122, n. 1, 2016.

TAN, F.; CAO, Y.; DENG, Y.; CHI, X. Application of different infusion methods of propofol in intravenous anesthesia: a narrative review. **Digestive Medicine Research**, 2021

TANG, P.; ECKENHOFF, R. Recent progress on the molecular pharmacology of propofol. **F1000Research**, 2018.

THOMPSON, K. A.; GOODALE, D. B. The recent development of propofol (DIPRIVAN). **Intensive Care Medicine**, 2000.

UBIALI, M. L. C.; MEIRELLES, G. P.; VILANI, J. M.; LUZ, H. E.; MARANGONI, S.; RODRIGUES, R. B.; VILANI, R. G. D. O. C. Evaluation of the anesthetic depth and bispectral index during propofol sequential target-controlled infusion in dogs. **Veterinary World**, v. 15, n. 2, 2022.

VARVEL, J. R.; DONOHO, D. L.; SHAFER, S. L. Measuring the predictive performance of computer-controlled infusion pumps. **Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics**, v. 20, n. 1, 1992.

VETTORATO, E.; JAMES, A. L.; CHIAVACCINI, L.; PORTELA, D. A. Prolonged pharmacokinetic simulator-assisted propofol total intravenous infusion in a cat undergoing thoracic duct ligation. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 52, n. 5, 2025.

VIEIRA, N. M.; PIRES, M. P. O.; CRESPO, G. B.; NASCIMENTO, L. P. P.; PETERLINI, M. A. S.; PEDREIRA, M. L. G. Atraso na inicialização em bombas de infusão por seringa com diferentes velocidades de infusão e técnicas de preenchimento do sistema de infusão. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 43, 2022.

WEBER, C.; CÉSAR, T. Z.; SOARES, A.; COMBAT, A. M. R. Modelos farmacocinéticos para infusão alvo-controlada de propofol: comparativo entre Marsh e Schnider. **Revista Médica de Minas Gerais**, Belo Horizonte, v. 26, supl. 7, 2016.

ANEXO
DECLARAÇÃO

Declaro para os devidos fins que este Trabalho de Conclusão de Curso (Monografia/Tese/Dissertação), escrito sob minha orientação, está em versão final, de acordo com as solicitações realizadas pela banca examinadora.

Informo também que procedi à revisão final do texto, constatando que atende às especificações das normas da ABNT para apresentação de trabalhos acadêmicos da UFCA, no que diz respeito ao conteúdo e à formatação.

Data e local da assinatura eletrônica

20/01/2026, Crato – CE.



Documento assinado digitalmente
JULIO RODRIGUES PEREIRA JUNIOR
Data: 20/01/2026 13:34:39-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>