

# EFEITOS DA LEVOBUPIVACAÍNA POR VIA EPIDURAL EM CÃO ANESTESIADO COM PROPOFOL: RELATO DE CASO

## EFFECTOS DE LEVOBUPIVACAÍNA POR VIA EPIDURAL EN PERROS ANESTESIADOS CON PROPOFOL: REPORTE DE UN CASO

### EFFECTS OF LEVOBUPIVACAINE VIA EPIDURAL IN DOGS ANESTHETIZED WITH PROPOFOL: CASE REPORT.

BELMONTE, E.A.<sup>1</sup>; NUNES, N.<sup>2</sup>; LOPES, P.C.F.<sup>1\*</sup>; THIESEN, R.<sup>1</sup>; COSTA, P.F.<sup>1</sup>; MORO, J.V.<sup>1</sup>; BARBOSA, V.F.<sup>1</sup>; BORGES, P.A.<sup>1</sup>; SANTOS, P.A.C.<sup>1</sup>

**RESUMO** – A levobupivacaína tem demonstrado ser menos cardiotoxica e neurotóxica que a bupivacaína, podendo ser uma nova opção para anestesiologia veterinária. Desta forma, objetivou-se avaliar os efeitos da levobupivacaína pela via epidural sobre a concentração sérica da isoenzima creatina quinase MB (CK-MB) e o eletrocardiograma computadorizado (ECG) em um cão submetido à anestesia intravenosa total. Para tanto, o propofol foi utilizado na indução anestésica (10 mg/kg) e manutenção (0,6 mg/kg/min) da anestesia geral. Após a intubação orotraqueal, a sonda foi conectada ao circuito anestésico para o fornecimento de fração inspirada de oxigênio (FiO<sub>2</sub>) de 1,0. O animal foi mantido em respiração espontânea. Decorridos 30 minutos após o início da infusão do anestésico, o cão foi posicionado em decúbito esternal e administrou-se pela via epidural a levobupivacaína (2mg/kg). Previamente a anestesia, a frequência cardíaca (FC), intervalo entre ondas Q e T (QT), amplitude da onda T (T) e duração do complexo QRS (QRS) foram avaliadas (Basal). Em seguida, as novamente as variáveis do ECG e a pressão arterial média (PAM) foram mensuradas previamente à aplicação de levobupivacaína (M0). As demais observações foram efetuadas cinco, dez, quinze, trinta, quarenta e cinco e sessenta minutos após a administração do anestésico local (M1, M2, M3, M4, M5 e M6 respectivamente). A CK-MB foi dosada em M0 e oito horas após a administração epidural. Todas as variáveis analisadas não foram alteradas pela levobupivacaína, permitindo concluir que este fármaco foi seguro para administração epidural no cão submetido à infusão contínua de propofol.

**Palavras-chave:** anestesia, cão, levobupivacaína, propofol.

**ABSTRACT** – The levobupivacaine demonstrated to be less cardiotoxic and neurotoxic than bupivacaine, so this drug can be a new option to veterinary anesthesiology. Then, the aim of this work was to study the effects of levobupivacaine via epidural on creatine kinase MB (CK-MB) serum concentration and computerized electrocardiography (ECG) in dogs submitted to total intravenous anesthesia. The propofol was used for induction (10 mg/kg) and maintenance (0.6 mg/kg/min) of general anesthesia. After endotracheal intubation, the dogs received a supply of oxygen with the inspired oxygen fraction (FiO<sub>2</sub>) of 1.0 by an anesthetic circuit. The animal was maintained in spontaneous breathing. After 30 minutes of the beginning of continuous infusion of propofol, the dog was positioned in external recumbency and levobupivacaine (2mg/kg) was administered via epidural. Before anesthesia procedure, the heart rate (HR), the interval between Q and T waves (QT), T-wave amplitude (T) and the duration of

<sup>1</sup> Pós – graduando (a) do Programa de Pós-graduação em Cirurgia Veterinária da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – UNESP – Câmpus de Jaboticabal, SP.

<sup>2</sup> Professor Adjunto do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – UNESP – Câmpus de Jaboticabal, Via de Acesso Prof. Paulo Donato Castellane s/n ,Jaboticabal - SP,Brasil, cep: 14.884 – 900.

QRS complex (QRS) were evaluated (Baseline). Following, the ECG variables, again, and mean arterial pressure (MAP) were recorded before levobupivacaine injection (M0). Additional recordings were taken five, ten, fifteen, thirty, forty five and sixty minutes after the local anesthetic administration (M1, M2, M3, M4, M5 and M6, respectively). The CK-MB was observed at M0 and eight hours after via epidural drug administration. The levobupivacaine could not change the parameters recorded. So, it was concluded that levobupivacaine was safe drug via epidural injection in the dog submitted to continuous infusion of propofol.

**Key words:** anesthesia, dog, levobupivacaine, propofol.

## INTRODUÇÃO

Atualmente a anestesia intravenosa total (AIVT) tem-se apresentado como uma alternativa importante em substituição à anestesia inalatória. Algumas vantagens, frente a outras técnicas, são: a redução do estresse cirúrgico e ausência contaminação ambiente por gases anestésicos nas salas cirúrgicas (KEEGAN & GREENE, 1993). O propofol tem sido um dos fármacos mais empregados na AIVT, pois é caracterizado por apresentar indução e recuperação rápidas (FANTONI et al., 1999). Além disso, em cães, o emprego de diferentes doses (0,2; 0,4 e 0,8 mg/kg/min) de infusão desse agente não promoveu alterações significantes na frequência cardíaca (FC) e eletrocardiografia (FERRO et al., 2005). Todavia, esse anestésico não apresenta efeito analgésico (McKELVEY & HOLLINGSHEAD, 2000).

Desta forma, por exemplo, em procedimentos cirúrgicos nos membros pélvicos a administração de anestésicos locais por via epidural, pode ser associada à infusão contínua de propofol, pois esta técnica permite o bloqueio da condução nervosa (OTERO, 2005a) e contribui para diminuição da incidência de complicações no período trans-anestésico, devido ao menor requerimento e consumo de fármacos empregados na anestesia geral (INTELIZANO et al., 2002).

Neste sentido, diversos anestésicos locais já foram testados pela via epidural em cães, sendo muitas vezes necessário o emprego de parassimpaticolíticos, com o objetivo de evitar que o predomínio vagal instalado, como consequência do bloqueio do sistema nervoso autônomo na medula espinhal, promova diminuição significativa da FC; e a expansão do volume plasmático para evitar a hipotensão arterial oriunda do bloqueio da cadeia simpática (OTERO, 2005a).

Porém, há poucos relatos sobre a levobupivacaína, um enantiômero levógiro da bupivacaína que parece ser menos cardiotoxico que a sua mescla racêmica (FRANQUELO et al., 1999). Este fármaco, que foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) em 1999, é empregado de forma similar à bupivacaína, não existindo ainda relatos sobre as doses máximas admitidas nas diferentes espécies (OTERO, 2005b).

Portanto, objetivou-se experimento avaliar a possível influência da levobupivacaína sobre os parâmetros eletrocardiográficos (ECG) e pressão arterial média (PAM), bem como avaliar a concentração sérica da isoenzima creatina quinase MB (CK-MB) em um cão submetido à infusão contínua de propofol e mantido em ventilação espontânea.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foi utilizado um cão adulto, macho, sem raça definida, considerado hígido após a realização de exames clínicos e laboratoriais, dentre os quais eletrocardiografia e radiografias torácicas, a fim de confirmar a isenção de patologias pulmonares. Antes do protocolo anestésico, o animal foi mantido em recinto individual recebendo ração comercial adequada para a espécie e água "*ad libitum*".

Após jejum alimentar de 12 horas e hídrico de duas, cateterizou-se a veia cefálica direita do cão e, ato contínuo, induziu-se o animal o cão foi induzido à anestesia geral pela administração intravenosa de propofol na dose de 10mg/kg e posicionado em decúbito lateral esquerdo sobre colchão térmico ativo. Ato contínuo, iniciou-se a infusão contínua de propofol, por meio de bomba de infusão na dose de 0,6 mg/kg/min.

A intubação foi realizada com sonda de Magill de diâmetro adequado ao porte do animal, a qual foi conectada ao circuito anestésico com reinalação parcial de gases, para o fornecimento de fração inspirada de oxigênio (FiO<sub>2</sub>) de 1,0, sendo mantida a ventilação espontânea. A FiO<sub>2</sub> foi aferida pelo emprego de analisador de gases, cujo sensor foi adaptado na extremidade da sonda orotraqueal.

Ato contínuo, procedeu-se a cateterização da artéria metatársica direita, por punção transcutânea, para mensuração da pressão arterial média (PAM). Também foram posicionados os eletrodos do ECG nos membros do animal.

Decorridos 30 minutos após o início da infusão contínua de propofol, o cão foi posicionado em decúbito esternal e tracionou-se cranialmente os membros pélvicos (posição de esfinge) de forma a ampliar o espaço intervertebral lombosacro, compreendido entre a sétima vértebra lombar e primeira sacral. Ato contínuo introduziu-se a agulha Weiss<sup>3</sup>, que depois de localizada corretamente no espaço epidural, retirou-se o mandril e realizou-se uma injeção de prova (solução fisiológica 0,9%) na qual se constatou a falta de resistência, conforme descrito por Otero (2005a). Em seguida através da agulha iniciou-se a colocação do cateter epidural<sup>4</sup> introduzindo alguns poucos centímetros (3 cm). Uma vez posicionado o cateter, retirou-se a agulha e colocou-se, na extremidade livre do mesmo, um adaptador que permitiu acoplar uma seringa. Finalizada a cateterização, aspirou-se com a seringa para comprovar a ausência de sangue ou líquido cefalorraquidiano, considerando-se que tanto o comprimento como o pequeno diâmetro interno do cateter aumentam significativamente a resistência à injeção (OTERO, 2005a). Em seguida, administrou-se por meio do cateter epidural a levobupivacaína<sup>5</sup> na dose de 2mg/kg.

As variáveis avaliadas foram: frequência cardíaca (FC), intervalo entre ondas Q e T (QT), duração do complexo QRS (QRS), amplitude da onda T (T), PAM e CK-MB. Anteriormente ao protocolo anestésico proposto a FC, QT, QRS e T foram obtidas determinando os valores basais para essas variáveis. As demais mensurações das variáveis ECG e da PAM foram realizadas previamente à administração da levobupivacaína (M0) e as seguintes a cinco, dez, quinze, trinta, quarenta e cinco e sessenta minutos após a injeção desse fármaco (M1, M2, M3, M4, M5 e M6 respectivamente).

Para dosagem da CK-MB, foram colhidas amostras sanguíneas por meio do cateter introduzido na veia cefálica direita, sendo acondicionadas em tubo de vidro. As amostras foram obtidas no momento M0 e 8 horas após a administração da levobupivacaína. A mensuração de concentração plasmática da enzima CK-MB, foi obtida por meio de *kit*<sup>6</sup> para determinação quantitativa.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Apesar de ser recomendado expandir o volume plasmático mediante a infusão de soluções parenterais previamente à administração espinhal ou epidural de um anestésico local, objetivando evitar que um bloqueio da cadeia simpática

<sup>3</sup> BD Agulha Weiss® 17 G – Becton Dickinson Indústria Cirúrgica Ltda – Juiz de Fora, MG.

<sup>4</sup> Cateter Epidural Portex® 16 G – Portex Limited, UK.

<sup>5</sup> Novabupi® Cloridrato de levobupivacaína em excesso enantiomérico de 50% sem vasoconstritor, 0,75% – Cristália – Itapira, SP.

<sup>6</sup> CK MB Liquiform – Labtest Diagnóstica S.A.

promova hipotensão arterial (OTERO, 2005a); nesse relato não foi administrado qualquer solução. Tal medida foi adotada, pois se objetivava avaliar a ação da levobupivacaína sobre a PAM.

Previamente à anestesia foram registrados os parâmetros eletrocardiográficos juntamente com FC, determinando o momento Basal (Tabela 1). Como observado em M0, a frequência cardíaca e as variáveis do ECG não foram alteradas após 30 minutos de infusão contínua de propofol. Portanto, tais achados corroboram Ferro et al (2005), que em estudo com diferentes doses de infusão contínua de propofol (0,2; 0,4 e 0,8 mg/kg/min), concluíram que as taxas empregadas não promoveram alterações significativas na FC e eletrocardiografia.

Tabela 1. Parâmetros cardiovasculares em cão anestesiado com propofol e submetido à administração epidural de levobupivacaína.

Parâmetro	Momento							
	Basal	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6
<b>FC (bat/min)</b>	130	130	126	122	125	122	120	120
<b>QRS (mseg)</b>	67	67	60	67	60	63	63	63
<b>QT (mseg)</b>	213	213	213	220	213	213	233	220
<b>T (mV)</b>	0,26	0,26	0,29	0,38	0,38	0,34	0,31	0,22
<b>PAM (mmHg)</b>	--	74	106	116	121	118	124	114

Diversos trabalhos demonstram que a cardiotoxicidade dos anestésicos locais, em especial a bupivacaína e seus análogos, relaciona-se principalmente à concentração e dose utilizada, bem como, a via de administração empregada (FRANQUELO et al., 1999). No entanto, nesse relato, a partir de M1, as variáveis cardiovasculares não sofreram influência da levobupivacaína pela via epidural (tabela 1), mantendo-se dentro dos valores fisiológicos para a espécie (WOLF et al., 2000).

Apesar de Otero (2005a) citar a possibilidade de diminuição significativa da FC, devido ao bloqueio do sistema nervoso autônomo na medula espinhal, quando administrado anestésico local por via epidural, tal evidência não foi registrada nesse relato conforme constatado pelos valores de FC (Tabela 1).

Também, não foram observadas, arritmias ventriculares, bloqueios átrio-ventriculares, hipotensão, prolongamento do intervalo QT e fibrilação ventricular permitindo propor, que a levobupivacaína, na dose e via utilizadas, não comprometeu a atividade elétrica do miocárdio. Dessa forma, os resultados obtidos nesse relato corroboram os dados registrados por FRANQUELO et al (1999), que avaliaram a levobupivacaína (enantiômero S(-) puro) em cães, tanto pela via epidural como pela intravenosa.

Nesse relato, durante todo protocolo experimental, o animal foi mantido sobre colchão térmico ativo, não sendo registrada temperatura corpórea (TC) abaixo de 36°C. Portanto, descartando influências da TC sobre o ECG, pois, segundo Haskins (2007), a TC entre 25 e 26 °C está associada a manifestações eletrocardiográficas, como prolongamento dos intervalos PR e complexo QRS, aumento da automaticidade do miocárdio, entre outras alterações fisiológicas.

A administração epidural de anestésicos locais pode diminuir a pressão arterial, sobretudo nos momentos iniciais à aplicação (INTELIZANO et al., 2002). Neste relato, apesar da PAM manter-se dentro do limite de normalidade estabelecido por Paddleford (2001), após a administração do anestésico local, registrou-se o aumento progressivo da variável a partir de M1. Dessa forma, o evento descrito por Intelizano et al. (2002) e Otero (2005a) não ocorreu com a administração de levobupivacaína.

A CK-MB foi determinada quantitativamente no soro ou plasma, com intuito de diagnosticar lesões do tecido cardíaco como contusão cardíaca, procedimentos cirúrgicos cardíacos, pericardite, miocardite, taquicardia supraventricular prolongada, cardiomiopatia, insuficiência cardíaca congestiva e infarto agudo do miocárdio. Em animais, esta isoenzima é predominantemente encontrada no músculo cardíaco. Durante a isquemia miocárdica aguda, a CK-MB eleva-se em aproximadamente quatro horas, atingindo o pico sérico em 12 horas e retorna aos níveis normais em 24-72 horas (SHORT & CLEMENTS, 1993). Desta forma, com o objetivo de avaliar se durante o protocolo ocorreu alguma lesão ao miocárdio do cão, aferiu-se a concentração sérica da isoenzima CK-MB.

Lopes et al. (2005) avaliaram as enzimas creatina quinase (CK) e CK-MB em cães clinicamente saudáveis, encontrando valor médio de  $23,9 \pm 6,83$  U/L. No presente estudo, a CK-MB não se alterou, sendo de 21 U/L em M0 e 22 U/L oito horas após a injeção epidural de levobupivacaína, concordando com os referidos autores.

Portanto, seguindo o intervalo de tempo proposto por Short & Clements (1993), como não houve alteração significativa da CK-MB, aventa-se afirmar que não ocorreu isquemia miocárdica aguda no cão submetido a esse protocolo.

## CONCLUSÕES

Assim, pode-se concluir que a levobupivacaína foi um anestésico local seguro para aplicação pela via epidural no cão submetido à infusão contínua de propofol e mantido em ventilação espontânea. Além disso, o propofol não promoveu alterações nos parâmetros eletrocardiográficos e na frequência cardíaca. No entanto, são necessários maiores e mais profundos estudos, com o protocolo proposto, para esclarecer as dúvidas que surgiram.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Empresa Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda, pela doação da Novabupi<sup>®</sup>, anestésico local avaliado.

## REFERÊNCIAS

FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G.; BERNARDI, M. M. Anestésicos intravenosos e outros parenterais. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 2ª edição Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. cap.11, p.114-124.

FERRO, P. C. F. et al. Variáveis fisiológicas em cães submetidos à infusão contínua de diferentes doses de propofol. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.35, n.5, p.1103-1108, 2005.

FRANQUELO, C. et al. Pharmacokinetics and pharmacologic effects of the S(-) isomer of bupivacaína after intravenous and epidural administration in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v.60, n.07, p.832-35, 1999.

HASKINS, S. C. Monitoring the anesthetized patient. In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. **Lumb & Jones' veterinary anesthesia**, 4ª edição. Oxford: Blackweell Publising, 2007. cap.19, p.533-558.

INTELIZANO, T. R. et al. Técnicas de anestesia local. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, cap.19, p.199-208, 2002.

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

LOPES, S. T. A. et al. Determinação da creatina quinase em cães. **Revista da Faculdade de Zootecnia, Veterinária e Agronomia Uruguaiana**, Uruguaiana, v.12, n.1, p.31-7, 2005.

MCKELVEY, D.; HOLLINGSHEAD, K. W. **Small animal anesthesia & analgesia**. 2.ed. Missouri: Mosby Inc.; 2000. 334p.

OTERO, P. Administração epidural e espinhal de analgésicos. In: OTERO, P. E. **Dor: Avaliação e tratamento em pequenos animais**. 1ª edição. São Paulo: Interbook. 2005a. cap.14, p.192-211.

OTERO, P. Papel dos anestésicos locais na terapêutica da dor. In: OTERO, P. E. **Dor: Avaliação e tratamento em pequenos animais**. 1ª edição. São Paulo: Interbook. 2005b. cap.13, p. 168-191.

PADDLEFORD, R. R. Analgesia e controle da dor. In: PADDLEFORD, R. R. **Manual de Anestesia de Pequenos Animais**. 2ª edição. São Paulo: Roca, 2001. cap.10 p. 263-285.

WOLF, R. CAMACHO, A. A.; SOUZA, R. C. A. Eletrocardiografia computadorizada em cães. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. Belo Horizonte, v.52, n.6, p.610-15, 2000.