

AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA E EFICÁCIA CLÍNICA DE UMA SOLUÇÃO LÍQUIDA DE ÉTER GLICERIL GUAIACOL PRONTA PARA USO (EGG-PPU) EM CAVALOS

CLINICAL AND SAFETY EVALUATION OF A READY-TO-USE GUAYACOL GLYCERYL ETHER (RTU-GGE) LIQUID SOLUTION IN HORSES

J. A. A. HELLU^{1*}, I. MARQUES NETO², J. C. M. DUQUE³

RESUMO

O principal objetivo deste estudo foi avaliar a eficiência clínica e a segurança da administração intravenosa de uma solução de EGG pronta para uso (EGG-PPU), na concentração de 10% em equinos. Também foram avaliados a compatibilidade do EGG-PPU com a xilazina e cetamina e os efeitos cardiorrespiratórios desta associação na anestesia de equinos. Quatro equinos foram submetidos ao protocolo experimental, uma vez empregando o EGG preparado de forma tradicional (grupo EGG), outra usando o EGG pronto para uso (grupo PPU) e outra usando a solução EGG-PPU em associação com cetamina e xilazina (grupo TD), com intervalos de 21 dias. Foram avaliadas as frequências cardíaca e respiratória, a saturação da oxihemoglobina, a pressão arterial média e a temperatura retal. Também foram registrados e comparados o tempo de administração das soluções; o período de latência para o decúbito; o tempo entre o final da administração das soluções e o momento em que os animais adotaram o decúbito esternal; e o tempo entre o final da administração e o momento em que os animais recuperaram a posição quadrupedal. Finalmente, foi apresentada a formulação desenvolvida para anestesia de grandes animais, bem como sua avaliação clínica e farmacológica. Concluiu-se que a solução injetável EGG-PPU é eficaz e segura para contenção química de equinos e apresenta compatibilidade com a cetamina e a xilazina para a manutenção da anestesia total intravenosa nesta espécie.

PALAVRAS-CHAVE: Anestesia intravenosa. Eficácia. Equinos. Guaifenesina. Segurança.

SUMMARY

The main objective of this study was to evaluate the clinical efficiency and safety of a 10% GGE solution ready to use (EGG-PPU) after intravenous injection in horses. The compatibility of the EGG-PPU solution with xylazine and ketamine and its cardiorespiratory effects were also evaluated. Four equines received the conventional GGE solution prepared just before the use (EGG group), after 21 days the animals received the EGG-PPU solution (PPU group), and after a new period of 21 days the equines received the EGG-PPU solution associated with ketamine and xyazine (TD group). Heart and respiratory rates, pulse oxymetry, meand arterial pressures and rectal temperature were evaluated. The time of administration of the solutions; the latency for recumbency; the time between the end of the administration of the solutions and the sternal recumbency; and the time between the end of the administration of solutions and the quadrupedal position were registered. Finally it was presented the EGG-PPU formulation developed for anesthesia of large animals, as well as its clinical efficiency and pharmacological evaluation. We concluded that the EGG-PPU solution is efficient and safe for chemical restraint of horses and is compatible with ketamine and xylazine for intravenous anesthesia in this species.

KEY-WORDS: Efficacy. Horses. Guaiphenesin. Intravenous anesthesia. Safety.

¹ Médico Veterinário, Universidade de Franca – UNIFRAN / Laboratórios J. A. Saúde Animal. Autor para correspondência: ja@jasaudeanimal.com.br, Travessa José Coelho de Freitas, 1679. Centro – Patrocínio Paulista-SP. CEP: 14.415-000.

² Farmacêutico, Universidade de Franca – UNIFRAN / Laboratório J. A. Saúde Animal, Patrocínio Paulista-SP.

³ Médico Veterinário, Escola de Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de Goiás, Goiânia-GO.

INTRODUÇÃO

O aumento do número de equinos no Brasil, representados por animais de raça pura e mestiços, destinados para os mais diferentes propósitos, explica por que o mercado exige que o manejo, treinamento, instalações, alimentação e principalmente os serviços técnicos veterinários sejam cada vez mais especializados. Em algumas situações, equinos precisam ser submetidos a procedimentos cirúrgicos de pequeno e médio porte e não há possibilidades de transportá-los para centros de referência ou hospitais-escola. Nesses casos, os profissionais seriam beneficiados se contassem com produtos práticos, seguros, de qualidade e adquiridos a preços competitivos.

O éter gliceril guaiacol (EGG) é um relaxante muscular de ação central muito utilizado na anestesia de equinos. Esta substância produz miorelaxamento sem afetar o músculo diafragmático e, diferentemente dos bloqueadores neuromusculares de ação periférica, não exige o uso de ventilação com pressão positiva intermitente (HALL et al., 2001). Contudo, a utilização do EGG como agente único não é adequada para a realização de procedimentos cirúrgicos, pois as doses requeridas para induzir imobilidade são elevadas e, o mais importante, este agente possui mínimas propriedades sedativas e analgésicas (HUBELL, 1996).

A anestesia intravenosa em equinos pode ser realizada pela associação do EGG com cetamina e um agonista dos receptores adrenérgicos alfa-2 (xilazina ou detomidina). Esta solução, conhecida mundialmente como *Triple Drip*, contém 50-100 mg/mL de EGG, 0,5-1 mg/mL de xilazina e 1-4 mg/mL de cetamina, tudo diluído em solução salina a 0,9% ou água destilada com glicose a 5%. Por meio desta associação é possível manter anestesia cirúrgica para procedimentos a campo, com duração de uma a duas horas, usando taxas de infusão intravenosa contínua que variam de 0,5 a 2,2 mL/kg/h (YOUNG et al., 1993; TAYLOR et al., 1998).

Em diversos estudos foi comprovado que equinos submetidos à anestesia geral usando as associações cetamina/detomidina/EGG, cetamina/romifidina/EGG ou cetamina/xilazina/EGG apresentaram menor comprometimento da função cardiorrespiratória do que aqueles anestesiados com halotano. Além disso, há relatos de que estas técnicas de anestesia total intravenosa podem suprimir a resposta adrenocortical, permitir melhor perfusão tecidual (por manterem adequadamente a pressão arterial e a função ventricular esquerda) e fornecer maior analgesia e supressão dos reflexos, quando comparada à anestesia geral inalatória com halotano (YOUNG et al., 1993; TAYLOR et al., 1998; McMURPHY et al., 2002).

Atualmente, o EGG é comercializado na forma de pó, para ser diluído em soluções aquosas estéreis previamente aquecidas, não existindo no mercado nacional um produto pronto para uso. Apesar dessas soluções serem aparentemente estáveis podem apresentar precipitação e o médico veterinário que

trabalha a campo não possui as condições adequadas para seu preparo, aumentando os riscos para o paciente.

Dessa maneira, o principal objetivo deste estudo foi avaliar a eficiência clínica e quaisquer efeitos indesejáveis da injeção intravenosa de uma solução de éter gliceril guaiacol pronta para uso (EGG-PPU), na concentração de 10%, em equinos. Também foram avaliados a compatibilidade do EGG-PPU com xilazina e cetamina e os efeitos cardiorrespiratórios provocados pelo uso dessa associação anestésica em equinos.

MATERIAL E MÉTODOS

Desenvolvimento da solução de EGG-PPU

No processo de desenvolvimento da solução foram preparadas dez formulações teste, utilizando os seguintes componentes: metabissulfito de sódio, glicose, manitol, álcool benzílico, propilenoglicol e água para injetáveis, além do princípio ativo, a guaifenesina. Estas formulações foram preparadas em um processo que envolveu três etapas.

A primeira etapa consistiu no preparo de uma série de dez soluções aquosas, contendo os componentes hidrossolúveis, que foram obtidas pela dissolução da glicose, do metabissulfito de sódio e do manitol em diferentes quantidades de água, à temperatura ambiente. Os frascos contendo estas soluções foram então rotulados Fase A1 a Fase A10.

Na segunda etapa uma série de dez soluções, denominadas Fases B1 a B10, foram preparadas solubilizando-se o álcool benzílico (conservante e anestésico local) em diferentes volumes de propilenoglicol (veículo).

A terceira etapa consistiu na finalização do preparo das formulações teste. Nesta fase foram combinadas as Fases A1 a A10, respectivamente, com as Fases B1 a B10, por meio de agitação com bastão de vidro. Em seguida, e ainda sob agitação constante, incorporou-se o EGG a cada uma das combinações e estas foram aquecidas a 70°C até sua completa solubilização.

Após o resfriamento, as soluções assim obtidas foram completadas com água para injetáveis em quantidade suficiente para 100 mL de volume final. Cada uma destas formulações teste foi denominada de FT1 a FT10.

Todas as FT foram colocadas em câmara fria a 5°C e analisadas visualmente quanto à presença de precipitação, primeiro contra um fundo branco e, posteriormente, contra outro preto, de hora em hora, por até 48 horas.

No teste em câmara fria observou-se precipitação em todas as preparações cujas concentrações de propilenoglicol foram inferiores a 40%. Portanto, foram consideradas farmacotecnicamente satisfatórias as formulações teste FT8, FT9 e FT10, com concentrações de co-solvente de 40, 45 e 50%, respectivamente. Dentre essas três possibilidades a escolhida foi a FT8, por apresentar menor potencial hemolítico, devido à menor concentração do co-solvente propilenoglicol.

Desenvolvida a formulação, foi solicitado ao Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), órgão regulamentador de produtos farmacêuticos de uso veterinário, autorização para a fabricação de três partidas piloto correspondentes a 10% da capacidade industrial (processo 21052.025240/2009-28), para a comprovação da similaridade entre lotes, permitindo assim, a garantia da uniformização do processo.

Após a conclusão do estudo de similaridade, foi escolhida, de maneira aleatória, uma das três partidas piloto para a determinação do prazo de validade do produto, por meio dos estudos de estabilidade acelerado e de longa duração.

No estudo de estabilidade acelerado, cinquenta amostras foram retiradas da partida piloto selecionada, e colocadas em uma câmara climatizada sob condições forçadas de armazenamento. O produto foi mantido à temperatura de $40 \pm 2^\circ\text{C}$, com $75 \pm 5\%$ de umidade relativa, por um período de seis meses. Portanto, foi concedido um prazo de validade provisório de 24 meses para as substâncias que apresentaram degradação igual ou inferior a 5%. No estudo de estabilidade acelerado também foram realizadas:

a) Determinação de densidade e pH: tempo inicial, 1, 2, 3, e 6 meses após a colocação do material na câmara climática;

b) Determinação do princípio ativo por meio de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE): tempo inicial, 1, 2, 3 e 6 meses, após a colocação do material na câmara climática;

c) Avaliação microbiológica de esterilidade e pirogênio; antes e seis meses após a colocação do material na câmara climática.

O estudo de estabilidade de longa duração foi realizado em uma segunda câmara climática, ao mesmo tempo em que foi conduzido o estudo de estabilidade acelerado. As amostras (20% do lote piloto) foram armazenadas em câmara climática com temperatura de $30 \pm 2^\circ\text{C}$ e umidade relativa de $65 \pm 5\%$, durante toda a concessão de prazo de validade de dois anos. No estudo de estabilidade de longa duração também foram realizadas:

a) Determinação de densidade e pH: tempo inicial, 1, 2, 3, 6, 9, 12, 18 e 24 meses após a colocação do material na câmara climática.

b) Determinação do princípio ativo por CLAE: tempo inicial, 1, 2, 3, 6, 9, 12, 18 e 24 meses, após a colocação do material na câmara climática.

c) Avaliação microbiológica de esterilidade e pirogênio; antes, seis e 24 meses após a colocação do material na câmara climática.

Após a aprovação dos parâmetros farmacêuticos referentes ao produto, iniciaram-se os estudos clínicos com o intuito de garantir o uso do medicamento com eficácia e segurança.

Maiores detalhes sobre o processo de fabricação da solução podem ser encontrados no estudo de MARQUES NETO (2009). Todos os testes realizados na etapa de desenvolvimento do produto seguiram as respectivas instruções normativas do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento e as recomendações da Farmacopeia Americana.

Avaliação clínica

Animais

Para a avaliação da eficácia e segurança clínica da solução EGG-PPU escolhida foram utilizados quatro equinos, três fêmeas e um macho, com idade entre três e oito anos, com peso médio de $366,25 \pm 17,97$ kg, considerados sadios após exame físico e hemograma completo. Durante a fase experimental os animais foram mantidos em baias e piquetes do Hospital Veterinário da Universidade de Franca (UNIFRAN) onde foram alimentados com feno, ração comercial balanceada e água *ad libitum*.

Delineamento experimental

Para o ensaio de eficiência clínica os equinos foram submetidos ao protocolo experimental uma vez empregando o EGG preparado da forma tradicional (grupo EGG) e outra vez usando o EGG pronto para uso (grupo PPU). Em uma terceira ocasião a solução PPU foi administrada aos animais na forma de *Triple drip*, junto com cetamina e xilazina, para avaliar sua compatibilidade e sua segurança quando associada com estes fármacos. Os procedimentos experimentais foram realizados com intervalo de, no mínimo, 21 dias. O princípio ativo empregado nos três grupos foi o mesmo e teve teor de 99,74% (Éter Gliceril Guaiacol, Henrifarma Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda., lote no. 50.381, São Paulo, SP, Brasil).

Instrumentação dos animais

No dia do experimento, após jejum alimentar de oito horas e hídrico de quatro horas, os animais foram conduzidos à sala de indução anestésica. Foi colocado um cateter intravenoso 14G (Cateter intravenoso ETFE Radiopaco, Nipro Medical Ltda., Sorocaba, SP, Brasil) na veia jugular esquerda, para administração das substâncias. Após anestesia local com 1 mL de lidocaína a 2% sem vasoconstritor (Cloridrato de Lidocaína a 2%, Hipolabor, Sabará, MG, Brasil), introduziu-se um cateter 22G (Cateter intravenoso ETFE Radiopaco, Nipro Medical Ltda., Sorocaba, SP, Brasil) na artéria facial transversa por punção percutânea. O cateter foi conectado a um esfigmomanômetro (Esfigmomanômetro Becton Dickinson Ind. Cirúrgicas Ltda., São Paulo, SP, Brasil) por meio de um circuito de plástico preenchido com uma solução contendo 5.000 unidades internacionais (UI) de heparina em 500 mL de solução fisiológica a 0,9%, para aferição da pressão arterial média (PAM) pelo método direto, posicionando-se a interface líquido/ar na altura do átrio direito. Os eletrodos do eletrocardiograma computadorizado (TEB ECG-PC Eletrocardiograma para computador, Tecnologia Eletrônica Brasileira Ltda, São Paulo, SP, Brasil) foram conectados nos membros para registro do traçado eletrocardiográfico na derivação II.

Protocolo experimental

Após registrar os valores basais procedeu-se à administração de xilazina (Sedomin® 10%, Laboratórios König do Brasil Ltda, São Paulo, SP, Brasil) na dose de 1 mg/kg, pela via intravenosa (IV),

como medicação pré-anestésica (MPA). Cinco minutos depois, por pressurização dos frascos, iniciou-se a infusão IV rápida da solução a 10% preparada com antecedência em solução glicosada a 5% (Laboratórios Fresenius Kabi Brasil Ltda, São Paulo, SP, Brasil) no grupo EGG, e da solução pronta para uso, também a 10%, no grupo PPU. A dose de EGG administrada ao final da infusão foi de 100 mg/kg em ambos os grupos. Após virem a decúbito, os animais foram posicionados sobre o lado esquerdo e permaneceram assim até serem capazes de recuperar a posição quadrupedal.

Transcorridos 21 dias do último procedimento experimental os equinos foram preparados da mesma forma que no primeiro teste clínico, para avaliar os efeitos da administração da solução PPU em associação à xilazina e à cetamina, na anestesia total intravenosa conhecida como *Triple Drip* (grupo TD). À solução de EGG pronta para uso foram adicionados 0,5 mg/mL de xilazina a 10% e 2 mg/mL de cetamina a 10% (Ketamina®, Agener União Saúde Animal, Embu-Guaçu, SP, Brasil). Os animais foram pré-medicados com xilazina 1 mg/kg e, decorridos cinco minutos, foi realizada a indução anestésica pela administração IV de 0,1 mg/kg de midazolam (Dormium® 15 mg, União Química Farmacêutica Nacional, Embu-Guaçu, SP, Brasil) e 2 mg/kg cetamina, na forma de bolus, associados na mesma seringa. Imediatamente após o decúbito, iniciou-se a administração da solução preparada na taxa de 2 mL/kg/hora. A infusão foi mantida durante uma hora.

Variáveis avaliadas

Para avaliação da qualidade da indução e da recuperação anestésica foram utilizados os critérios conforme o Quadro 1.

Foram avaliadas frequência cardíaca (FC), por

eletrocardiografia computadorizada; frequência respiratória (*f*), pela observação dos movimentos do gradil costal; a pressão arterial média (PAM), pelo método invasivo; a temperatura retal (TR), pelo uso de termômetro digital; e a saturação da oxihemoglobina (SpO₂), por oximetria de pulso (BCI 3303 Hand-held Pulse Oximeter, Smiths-Medical, Hythe, Kent, Reino Unido) com o sensor infravermelho posicionado na língua.

Também foram registrados o tempo transcorrido entre a administração da MPA e a administração das soluções de EGG; o tempo de administração das soluções; o período de latência para o decúbito; o tempo até o decúbito esternal; e o tempo transcorrido até que os animais recuperaram a posição quadrupedal.

Momentos de avaliação

As variáveis foram registradas antes da administração dos fármacos (T0), cinco minutos após a administração da xilazina (T5), imediatamente após o decúbito (Tdec) e 10, 20 e 30 minutos após o final da administração das soluções de EGG (T10, T20 e T30, respectivamente). No grupo TD as variáveis cardiorrespiratórias foram registradas a cada 10 minutos durante a infusão da solução (T10, T20, T30, 40, T50 e T60, respectivamente).

Análise estatística

Os dados obtidos na fase experimental foram submetidos à análise estatística pelo programa de computador Jandel SigmaStat for Windows. O teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov foi usado para verificar a distribuição normal dos dados, que foram apresentados como médias $\pm$ desvios padrão. Para detectar diferenças das médias entre os grupos EGG,

Quadro 1 – Critérios utilizados para classificar a qualidade da indução e da recuperação anestésica em equinos que receberam o EGG tradicional (EGG), a solução pronta para uso (PPU) ou Triple Drip (TD), pela via intravenosa.

Escore	Critério
Indução anestésica	
(1) Bom	Decúbito suave, sem movimentos da cabeça ou membros
(2) Regular	Um ou dois passos antes do decúbito, sem movimentos dos membros
(3) Ruim	Ataxia antes do decúbito, movimentos dos membros, risco para o animal ou para o pessoal
Recuperação anestésica	
(1) Bom	Se levanta após 1-3 tentativas sem ataxia
(2) Regular	Múltiplas tentativas, ataxia leve e de curta duração
(3) Ruim	Múltiplas tentativas, ataxia grave

PPU e TD, foi utilizada a análise de variância Anova de uma via, seguida pelo teste de Tukey, para os dados paramétricos e o teste de Kruskal-Wallis, seguido pelo teste de Tukey, para os dados não paramétricos. Para detectar diferenças entre os momentos, dentro de cada grupo, ao longo do tempo, foi utilizada a análise de variância de uma via para medições repetidas, seguida pelo teste de Tukey, para os dados paramétricos e a análise de variância de uma via para medições repetidas para escores (procedimento de Friedman), seguida do teste de Tukey, para os dados não paramétricos. As diferenças foram consideradas significativas quando $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Não foram observadas reações adversas após a administração intravenosa das soluções injetáveis de éter gliceril guaiacol pronta para uso (PPU), da solução preparada (EGG) ou da associação da solução PPU com cetamina e xilazina (TD). Um dos animais no grupo EGG, apesar de apresentar ataxia acentuada, não foi a decúbito após o final da administração da solução. Todos os animais se recuperaram completamente nos três ensaios clínicos.

O tempo de administração da solução foi maior no grupo PPU, quando comparado com o grupo EGG ($p < 0,029$). O tempo até a recuperação da posição quadrupedal foi maior no grupo TD, contudo unicamente houve diferença estatística na comparação com EGG ($p < 0,02$). Em todos os casos, os animais dos grupos EGG e PPU retornaram à posição quadrupedal após uma única tentativa, sem apresentarem sinais de fraqueza muscular, ataxia ou excitação. Já no grupo TD um animal fez duas tentativas, dois animais três tentativas e um animal quatro tentativas. Além disso, os equinos deste último grupo apresentaram ataxia durante poucos minutos após recuperarem a posição

quadrupedal. A Tabela 1 mostra os resultados obtidos desde a medicação pré-anestésica (MPA) até a recuperação da posição quadrupedal.

A f foi menor em T5 e T60, quando comparados com T0, no grupo TD. A Sp_{O_2} foi menor no T30, quando comparada com Tdec, no grupo PPU. No grupo TD houve redução da FC de T5 a T60 em relação a T0, enquanto que o grupo EGG apresentou valores maiores quando comparados com os grupos PPU e TD em Tdec e T10. Já nos tempos T20, T30 e T40 a FC foi maior em EGG, unicamente quando comparada com TD. No grupo PPU a PAM aumentou no T5, quando comparada com a observada em T0 ($p < 0,001$). A PAM diminuiu no grupo PPU após o decúbito nos momentos T10 e T20 ($p < 0,001$). A TR diminuiu nos grupos PPU, em T30, e TD em T40, T50 e T60, ao ser comparados com os respectivos T0 ($p < 0,009$ e $0,001$, respectivamente) (Tabela 2).

DISCUSSÃO

A administração intravenosa da solução de EGG-PPU, na concentração de 10%, em equinos, induziu decúbito de forma rápida e segura, sem ocasionar efeitos indesejáveis, conforme relatado por outros autores que usaram soluções PPU fabricadas e comercializadas fora do Brasil (GRANDY & McDONELL, 1980; MUIR 2009; HALL et al., 2001).

Embora tenha sido relatado o risco de tromboflebite e hemólise com o uso de soluções de EGG a 10% ou mais (GRANDY & MCDONELL, 1980), no presente estudo não foi observada hemólise nos testes *in vitro*, nem sinais clínicos de hemólise ou de lesões vasculares em nenhum dos animais. Contudo, não se recomenda o uso desta solução em pacientes que apresentem tromboflebite já estabelecida ou condições que predisponham ao desenvolvimento de alterações vasculares (HERSCHL et al., 1992).

Tabela 1 - Valores médios e desvios padrão, do peso dos animais (em kg) e do tempo entre a medicação pré-anestésica (MPA) e a indução (minutos), tempo de administração (minutos), período de latência (segundos), tempo até o decúbito esternal (minutos) e tempo até a posição quadrupedal (minutos) em equinos que receberam o EGG tradicional (EGG), a solução pronta para uso (PPU) ou *Triple Drip* (TD), pela via intravenosa.

Grupos	Peso dos Animais	Tempo entre MPA e indução	Tempo de administração	Período de Latência	Tempo até o decúbito esternal	Tempo até a posição quadrupedal
EGG	368,5	10,8	2,0	53	23,0	33,0
	[19,12]	[3,3]	[0,0]	[2]	[9,6]	[2,6]
PPU	383,5	10,0	3,5*	150	35,0	38,3
	[31,5]	[2,2]	[1,0]	[36]	[1,4]	[2,6]
TD	362,0	9,5	-	58	35,0	55,3*
	[21,7]	[1,0]	-	[1]	[6,3]	[13,8]

*Diferença significativa em comparação com EGG.

Tabela 2 - Valores médios e desvios padrão da frequência respiratória (*f*), saturação de oxihemoglobina (SpO₂), frequência cardíaca (FC), pressão arterial média (PAM), temperatura retal (TR), do tempo T0 ao T60, em equinos que receberam o EGG tradicional (EGG), a solução pronta para uso (PPU) ou *Triple Drip* (TD), pela via intravenosa.

Parâmetros	Grupos	T0	T5	Tdec	T10	T20	T30	T40	T50	T60
<i>f</i>	EGG	20,0	17,0	16,0	14,0	14,0	13,0	-	-	-
		[10,0]	[8,0]	[2,0]	[2,0]	[2,0]	[1,0]	-	-	-
	PPU	20,0	12,0	18,0	17,0	15,0	16,0	-	-	-
		[6,0]	[3,0]	[12,0]	[5,0]	[4,0]	[4,0]	-	-	-
	TD	20,0	10,0 [#]	15,0	14,0	13,0	13,0	14,0	12,0	10,0 [#]
		[13,0]	[2,0]	[9,0]	[7,0]	[6,0]	[6,0]	[10,0]	[6,0]	[5,0]
SpO ₂	EGG	-	-	96,5	95,3	95,5	96,3	-	-	-
		-	-	[1,9]	[2,5]	[1,9]	[2,8]	-	-	-
	PPU	-	-	96,5	92,3	93,3	91,3 [#]	-	-	-
		-	-	[1,7]	[3,3]	[2,5]	[3,1]	-	-	-
	TD	-	-	98,0	96,7	97,0	96,7	95,0	95,0	95,0
		-	-	[1,0]	[0,6]	[1,0]	[0,6]	[3,4]	[2,2]	[2,2]
FC	EGG	39,0	36,0	45,0	46,0	42,0	41,0	-	-	-
		[4,0]	[6,0]	[3,0]	[3,0]	[4,0]	[3,0]	-	-	-
	PPU	40,0	36,0	39,0*	38,0*	36,0	36,0	-	-	-
		[8,0]	[6,0]	[1,0]	[3,0]	[3,0]	[2,0]	-	-	-
	TD	41,0	35,0 [#]	33,0 ^{#*}	32,0 ^{#*}	32,0 ^{#*}	30,0 ^{#*}	32,0 [#]	32,0 [#]	32,0 [#]
		[3,0]	[2,0]	[3,0]	[2,0]	[3,0]	[4,0]	* [2,0]	[2,0]	[2,0]
PAM	EGG	122,8	135,0	105,0	102,0	109,0	107,5	-	-	-
		[12,0]	[26,5]	[38,9]	[24,4]	[20,7]	[17,9]	-	-	-
	PPU	116,5	132,0 [#]	102,5	98,8 [#]	100,0 [#]	102,0	-	-	-
		[11,4]	[9,9]	[7,9]	[5,0]	[8,6]	[9,9]	-	-	-
	TD	117,0	126,0	96,8	105,0	99,5	101,5	100,0	98,5	97,0
		[11,6]	[16,1]	[4,7]	[5,8]	[3,4]	[3,0]	[2,8]	[5,3]	[7,0]
TR	EGG	37,1	37,6	37,5	37,4	37,5	37,5	-	-	-
		[1,5]	[1,1]	[1,1]	[1,3]	[1,0]	[0,8]	-	-	-
	PPU	37,6	37,5	37,5	37,4	37,3	37,1 [#]	-	-	-
		[0,5]	[0,6]	[0,7]	[0,5]	[0,7]	[0,5]	-	-	-
	TD	37,5	37,4	37,5	37,4	37,3	37,1	37,0 [#]	36,9 [#]	36,8 [#]
		[0,7]	[0,6]	[0,6]	[0,7]	[0,6]	[0,5]	[0,6]	[0,6]	[0,4]

*Diferença significativa em comparação com EGG. [#]Diferença significativa em comparação com o respectivo T0.

Após a administração rápida da solução preparada antes do uso, um dos animais do grupo EGG apresentou ataxia acentuada, mas não veio a decúbito. Embora o EGG seja empregado a campo para produzir decúbito com sucesso depois de ter usado um tranquilizante ou sedativo, ocasionalmente isso pode

não acontecer. Tal fato pode ser explicado por as concentrações plasmáticas necessárias para induzir decúbito em equinos serem de $313 \pm 108 \mu\text{g/ml}$, sendo atingidas com a administração de doses de $134 \pm 34 \text{ mg/kg}$ (HUBELL et al., 1980), que estão um pouco acima das utilizadas neste estudo (100 mg/kg).

O maior tempo de administração da solução no grupo PPU, quando comparado com o grupo EGG, foi decorrente do material utilizado na confecção do frasco e poderia explicar o maior período de latência em PPU. O frasco inicialmente era de material rígido (polietilenoglicol) dificultando a pressurização manual durante a infusão. A troca do frasco por uma bolsa plástica atóxica permitirá maior praticidade e menor tempo de infusão, o que é desejável, pois a administração do EGG deve ser feita de forma rápida quando se deseja induzir decúbito ou quando empregado como coadjuvante na indução anestésica com cetamina, propofol ou tiopental sódico (STAFFIERI & DRIESSEN, 2007). Entretanto, vale a pena ressaltar que apesar de ter se observado maior tempo de administração no grupo PPU isso não acarretou em falha na indução do decúbito, em menores tempos de decúbito ou de recuperação total.

A recuperação anestésica nos animais dos grupos EGG e PPU foi classificada como excelente, pois todos os equinos se levantaram na primeira tentativa, não havendo sinais de ataxia ou fraqueza muscular. Estes achados condizem com os relatos de MATTHEWS et al. (1997) que encontraram recuperações tranquilas e sem intercorrências em equinos, após 36 ± 12 minutos, e em asininos, após 32 ± 12 minutos.

Já no grupo TD as múltiplas tentativas, o maior tempo até a posição quadrupedal e a leve ataxia observada, provavelmente foram decorrentes da associação com xilazina, midazolam e cetamina. Além do efeito sedativo, a xilazina também provoca efeito miorrelaxante, que junto com o EGG pode levar a ataxia e recuperações mais prolongadas (TAYLOR et al., 1992; LUNA et al., 1996). A administração de cetamina na indução anestésica talvez seja a técnica mais popular em equinos, induz o decúbito em 1 a 3 minutos e, quando associada com um benzodiazepínico, facilita a intubação orotraqueal devido ao incremento do miorrelaxamento. Entretanto, deve ser considerado o fato de a cetamina nem o EGG terem um perfil farmacocinético ideal para a manutenção da anestesia por tempo prolongado (acima de 90 minutos), podendo resultar em maior tempo de recuperação devido à fraqueza muscular ocasionada pelas concentrações residuais de EGG após infusão contínua (STAFFIERI & DRIESSEN, 2007).

Embora todos os anestésicos possam afetar de forma negativa a função cardiorrespiratória, os anestésicos inalados causam maiores alterações do que os anestésicos intravenosos (LUNA et al., 1996). Por esse motivo, a anestesia total intravenosa vem ganhando terreno há vários anos. A associação de agonistas dos receptores adrenérgicos alfa-2 com cetamina e EGG, usualmente ocasiona mínima depressão respiratória durante a primeira hora, mas em procedimentos com duração acima de 45 minutos os animais deveriam ser intubados e receber suplementação com oxigênio (HALL et al., 2001). Isso limita o uso dessa técnica em procedimentos longos, uma vez que o decúbito prolongado associado à depressão respiratória e cardiovascular potencializa o risco de hipoxemia (STAFFIERI & DRIESSEN, 2007),

o que pode explicar a diminuição gradativa da f e da SpO_2 em TD. Por outro lado, a associação com benzodiazepínicos pode melhorar o relaxamento muscular e facilitar a intubação, mas também pode aumentar a profundidade anestésica e potencializar a depressão respiratória da associação (STAFFIERI & DRIESSEN, 2007).

Embora as alterações da f observadas neste estudo sejam similares às reportadas por outros autores (MUIR et al., 1978; THURMON et al., 1986; YOUNG et al., 1993), a diminuição da SpO_2 foi mais acentuada no grupo PPU, chegando a valores compatíveis com hipoxemia moderada. É difícil formular uma explicação plausível para esse fenômeno, pelo número reduzido de animais, mas poderia se pensar na possível interferência dos componentes do veículo, propilenoglicol e álcool benzílico.

O propilenoglicol é usado como veículo em fármacos como lorazepam, diazepam, etomidato, fenitoína, nitroglicerina, hidralazina, esmolol, fenobarbital, trimetoprim-sulfametoxazole e clordiazepóxido (AL-KHAFAJI et al., 2002). Existem relatos de intoxicação após a infusão de lorazepam, etomidato, nitroglicerina e diazepam e as manifestações de toxicidade por propilenoglicol incluem depressão do SNC, convulsões, arritmias cardíacas, insuficiência respiratória, hemólise e falência renal (ARBOUR; ESPARIS, 2000). Em outro estudo, AL-KHUDHAIRI et al. (1982) não observaram depressão dos centros respiratórios superiores, nem alterações no sincronismo do ciclo respiratório, em cães que receberam propilenoglicol, IV, em quantidades correspondentes ao veículo presente na dose de 20 mg/kg de diazepam.

Já o álcool benzílico é um álcool aromático, usado como preservativo antimicrobiano em diversas soluções comerciais. Na década de 80 alguns pesquisadores associaram medicações contendo álcool benzílico com acidose metabólica grave, encefalopatia, depressão respiratória e morte em pacientes de unidades neonatais (SILVA et al., 2008). No entanto, foram avaliados os efeitos de infusões rápidas ou lentas deste composto em animais adultos de várias espécies sem encontrar evidências de toxicidade (KIMURA et al., 1971). O álcool benzílico é oxidado para ácido benzóico, conjugado com glicina no fígado e excretado como ácido hipúrico. Esta via metabólica pode não ser funcional em neonatos, levando ao acúmulo de ácido benzóico e do próprio álcool benzílico, culminando em efeitos tóxicos como falência respiratória, vasodilatação, hipotensão, convulsões e paralisia (COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN COMMITTEE ON DRUGS, 1983).

Com base nessas evidências, aparentemente não há motivos para atribuir a hipoxemia aos outros componentes da formulação. Ainda, deve-se considerar que o mesmo princípio ativo também foi empregado em associação com xilazina e cetamina no grupo TD, sem observar a mesma tendência. Devem ser realizados estudos complementares, com um número mais amplo de animais e análises hemodinâmicas e hemogasométricas, para confirmar ou descartar a incidência de hipoxemia mais acentuada quando do uso

da formulação PPU.

O aumento da PAM no T5 era de se esperar, uma vez que os agonistas dos receptores adrenérgicos do tipo alfa-2 provocam vasoconstrição e aumentam a resistência vascular periférica (SINGH et al., 1997). Da mesma forma, a diminuição discreta da PAM era esperada após a administração das soluções, pois, embora a pressão arterial possa diminuir, a contratilidade cardíaca não é afetada, por isso o éter gliceril guaiacol não induz hipotensão importante, quando administrado nas doses recomendadas (HUBELL et al., 1980). De fato, em nenhum momento a PAM atingiu valores abaixo de 55-65 mmHg, considerado como hipotensão em equinos (BIDWELL et al., 2007), ou abaixo de 70 mmHg, relatado como sendo o limite em equinos sob anestesia inalatória com halotano, sob o risco de maior incidência de complicações como miopatia pós-anestésica (DUKE et al., 2006).

CONCLUSÃO

Neste trabalho foi possível comprovar a eficácia clínica e a segurança da solução injetável de EGG-PPU, na concentração de 10%, para a indução de decúbito e contenção química em equinos. Adicionalmente, também foram observadas a compatibilidade do EGG-PPU com xilazina e cetamina e a segurança desta solução para a realização de procedimentos anestésicos, apresentando mínimas alterações cardiorrespiratórias que não diferem das relatadas para as soluções convencionais de EGG preparadas antes do uso e associadas a estes dois fármacos.

REFERÊNCIAS

AL-KHAFI, A. H.; WILLIAM, E.; DEWHIRST, M. D.; HAROLD L. Manning. Propylene Glycol Toxicity Associated with Lorazepam Infusion in a Patient Receiving Continuous Veno-Venous Hemofiltration with Dialysis. **Anesthesia and Analgesia**, v. 94, p. 1583, 2002.

AL-KHUDHAIRI, D.; WHITWAM, J. G.; ASKITOPOULOU, H. Acute central respiratory effects of diazepam, its solvent and propylene glycol. **British Journal of Anaesthesia**, v.54, n.9, p.959-964, 1982.

ARBOUR, R.; ESPARIS, B. Osmolar gap metabolic acidosis in a 60-year old man treated for hypoxemic respiratory failure. **American College of Chest Physicians**, v.118, p.545, 2000.

BIDWELL L. A.; BRAMLAGE, L. R.; ROOD, W. A. Equine perioperative fatalities associated with general anaesthesia at a private practice – a retrospective case series. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.34, p.23-30, 2007.

COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN COMMITTEE ON DRUGS BENZYL ALCOHOL: Toxic Agent in Neonatal Units. **Pediatrics**, v.72, p.356-358, 1983.

DUKE, T.; FILZEK, U.; READ, M. R.; READ, E. K.; FERGUSON, J. G. Clinical observations surrounding an increased incidence of postanesthetic myopathy in halothane-anesthetized horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.33, p.122-127, 2006.

GRANDY, J. L.; McDONELL, W. N. Evaluation of concentrated solutions of guaifenesin for equine anesthesia. **American Journal of Veterinary Medicine Association**, v.176, p.619-622, 1980.

HALL, L. W.; CLARKE, K. W.; TRIM, C. M. **Veterinary anaesthesia**. London, W.B. Saunders, 10.ed. 2001, p.561.

HERSCHL, M. A.; TRIM, C. M.; MAHAFFEY, E. A. Effects of 5% and 10% guaifenesin infusion on equine vascular endothelium. **Veterinary Surgery**, v.21, p.494-497, 1992.

HUBBELL, J. A. E.; MUIR, W. W.; SAMS, R. A. Guaifenesin: cardiopulmonary effects and plasma concentrations in horses. **American Journal of Veterinary Research**, v.41, p.1751-1755, 1980.

HUBBELL, J. A. E. Horses. In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. (Org) **Lumb & Jones' Veterinary anesthesia and analgesia**. Ames, Blackwell Publishing, 2007, p.717-729.

INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 13, Regulamento de boas práticas de fabricação de produtos de uso veterinário e o glossário constantes dos anexos I e II, de 3 de outubro de 2003. Brasília: Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, 2003.

INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 15, Regulamento técnico para testes de estabilidade de produto farmacêutico de uso veterinário, de 9 de maio de 2005. Brasília: Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, 2005.

INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 26, Regulamento técnico para elaboração de partida piloto de produto de uso veterinário de natureza farmacêutica, de 16 de setembro de 2005. Brasília: Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, 2005.

KIMURA, E. T.; DARDY, T. D.; KRAUSE, R. A.; BRONDYK, H. D. Parenteral toxicity studies with benzylalcohol. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v.18, p.60-68, 1971.

LUNA, S. P. L.; TAYLOR, P. M.; WHEELER, M. J. Cardiorespiratory, endocrine and metabolic changes in ponies undergoing intravenous or inhalation anaesthesia. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.19, p.251-258, 1996.

MARQUES NETO, I. **Solução injetável de éter gliceril guaiacol 10% para uso veterinário: Desenvolvimento de formulação e validação de metodologia analítica.** 2009. 89f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Universidade de Franca, Franca.

MATTHEWS, N. S.; PECK, K. E.; MEALEY, K. L.; TAYLOR, T. S.; RAY, A. C. Pharmacokinetics and Cardiopulmonary effects of guaifenesin in donkeys, **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.20, p.442-446, 1997.

MUIR, W. W.; SKARDA, R. T.; SHEEHAN, W. Evaluation of xylazine, guaifenesin, and ketamine hydrochloride for restraint in horses. **American Journal Veterinary Research**, v.39, p.1274-1278, 1978.

MUIR, W. W. Intravenous anesthetic drugs. In: MUIR, W. W.; HUBBELL, J. A. E. **Equine anesthesia - Monitoring and emergency therapy.** St Louis, Saunders Elsevier, 2009, p.243-259.

SILVA, A. V. A.; FONSECA, S. G. C.; ARRAIS, P. S. D.; FRANCELINO, E. V. Presença de excipientes com potencial para indução de reações adversas em medicamentos comercializados no Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.44, p.397-405, 2008.

SINGH, S.; YOUNG, S. S.; McDONELL, W. N.; O'GRADY, M. Modification of Cardiopulmonary and Intestinal Motility Effects of Xylazine with Glycopyrrolate in Horses. **Canadian Journal of Veterinary Research**. v.61, p.99-107, 1997.

STAFFIERI, F; DRIESSEN, B. Field Anesthesia in the Equine. **Clinical Techniques in Equine Practice**, v.6, p.111-119, 2007.

TAYLOR, P. M.; KIRBY, J. J.; SHRIMPTON, D. J.; JOHNSON, C. B. Cardiovascular effects of surgical castration during anesthesia maintained with halothane or infusion of detomidine, ketamine and guaifenesin in ponies. **Equine Veterinary Journal**, v.30, p.304-309, 1998.

TAYLOR, P. M.; LUNA, S. P. L.; BREARLEY, J. C.; YOUNG, S. S.; JOHNSON, C. B. Physiological effects of total intravenous surgical anaesthesia using detomidine-guaifenesin-ketamine in horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.19, p.24-31, 1992.

THE UNITED STATES PHARMACOPEIA CONVENTION, INC, 25/NF20, Twinbrook Parkway, Rockville, 2002.

THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G. H. Cardiopulmonary responses of swine to intravenous infusion of guaifenesin, ketamine, and xylazine. **American Journal of Veterinary Research**,

v.47, p.2138-2140, 1986.

YOUNG, L. E.; BARTRAM D.H.; DIAMOND, M. J.; GREGG, A. S.; JONES, R. S. Clinical evaluation of an infusion of xylazine, guaifenesin and ketamine for maintenance of anesthesia in horses. **Equine Veterinary Journal**, v.25, p.115-119, 1993.