

JOSÉ ABDO DE ANDRADE HELLU

**AVALIAÇÃO CLÍNICA DE UMA SOLUÇÃO LÍQUIDA DE ÉTER
GLICERIL GUAIACOL (EGG) PRONTA PARA USO EM ANESTESIA
DE GRANDES ANIMAIS**

Dissertação apresentada à Universidade de Franca, como exigência parcial para a obtenção do título de Mestre em Cirurgia e Anestesiologia Veterinária.

Orientador: Prof. Dr. Juan Carlos Duque Moreno.

**FRANCA
2009**

JOSÉ ABDO DE ANDRADE HELLU

AVALIAÇÃO CLÍNICA DE UMA SOLUÇÃO LÍQUIDA DE ÉTER
GLICERIL GUAIACOL (EGG) PRONTA PARA USO EM ANESTESIA DE
GRANDES ANIMAIS

COMISSÃO JULGADORA DO PROGRAMA DE MESTRADO EM CIRURGIA E
ANESTESIOLOGIA VETERINÁRIA

Presidente: Prof. Dr. Juan Carlos Duque Moreno
Universidade de Franca

Titular 1: Prof^a. Dra. Celina Tie Nishimori Duque
Universidade de Franca

Titular 2: Prof. Dr. Paulo Sérgio Patto dos Santos
UNESP - Araçatuba

Franca, 31/08/2009

DEDICO este trabalho ao Grande Arquiteto do Universo, fonte fecunda de luz, de felicidade e de virtude, criador e supremo árbitro dos mundos, a quem todos os seres devem-lhe a existência. A minha esposa Márcia, pela paciência, amizade, carinho, contribuição e pelo seu amor incondicional. Aos meus filhos Pedro e Mariana, pelo amor, compreensão e apoio diante dos desafios que a vida nos impõe. A todos que, de certa forma, contribuíram para a realização desse trabalho, acreditando nos benefícios que estes estudos podem proporcionar à saúde e ao bem estar animal.

AGRADECIMENTOS

Meu especial agradecimento ao orientador, Prof. Dr. Juan Carlos Duque Moreno, pela sua capacidade, amizade, disponibilidade, paciência em ensinar-me e a quem devo o mérito da conclusão deste trabalho. Agradeço pela sua capacidade técnica em avançar em conhecimentos específicos na área de anestesiologia e, principalmente, por sua habilidade em conduzir um experimento científico;

à Prof^a. Dr^a. Celina Tie Nishimori Duque pela delicadeza, paciência e dedicação na execução do experimento e correção do texto;

ao MSc. Isaías Marques Neto pela dedicação e eficiência na condução do desenvolvimento da formulação e ajuda na formatação desse trabalho;

ao Prof. Dr. Rodrigo Cássio Sola Veneziane pela colaboração no desenvolvimento da formulação e validação da metodologia analítica;

aos meus auxiliares, Emerson e William (*in memoriam*) e aos funcionários do Hospital Veterinário, Mário, Edivaldo e Marcelo, pela colaboração e dedicação;

aos amigos, Luis Mauro e Sérgio, que disponibilizaram os animais para a realização do experimento;

a todos os funcionários da JA que colaboraram na formulação e produção do medicamento testado;

aos professores da pós-graduação do curso de mestrado em cirurgia e anestesiologia veterinária, por transmitirem confiança em seus ensinamentos, contribuindo para o avanço da ciência;

a todos que, de certa forma, contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho;

à Universidade de Franca pelo Programa de Pós-graduação em Cirurgia e Anestesiologia Veterinária.

“Eu quase que nada sei, mas desconfio de muita coisa”.

João Guimarães Rosa

RESUMO

HELLU, José Abdo de Andrade. **Avaliação clínica de uma solução líquida de éter gliceril guaiacol (EGG) pronta para uso em anestesia de grandes animais.** 2009. 45 f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia e Anestesiologia Veterinária) – Universidade de Franca, Franca.

O 3-(2-Metoxifenoxi)-1,2-propanodiol, também conhecido como guaifenesina, éter gliceril guaiacol, ou simplesmente EGG, é um fármaco miorelaxante empregado pelos médicos veterinários para induzir decúbito em eqüinos, através de infusão intravenosa em solução aquosa a 10%. Convencionalmente, esta solução é preparada *in loco* momentos antes da administração devido à sua instabilidade à temperatura ambiente, acarretando riscos relativos ao manuseio do produto e à falta de esterilidade. Os principais objetivos deste trabalho foram, avaliar a eficiência clínica e quaisquer efeitos indesejáveis da injeção intravenosa de uma solução de éter gliceril guaiacol, na concentração de 10% em eqüinos; avaliar a compatibilidade da solução desenvolvida com a xilazina e cetamina e comparar os efeitos cardiorrespiratórios provocados pelo uso da associação da xilazina e da cetamina, com a solução de EGG (PPU). Este trabalho descreve e compara os parâmetros: frequência cardíaca; frequência respiratória; pressão arterial média; saturação da oxihemoglobina e a temperatura retal, obtidos antes, durante e após a aplicação das soluções preparadas no momento da aplicação, das soluções prontas para uso (PPU) e do *Triple Drip* (solução de EGG pronta para uso, em associação a xilazina e a cetamina). Além disso, também foram registrados e comparados o tempo transcorrido entre a administração da medicação pré-anestésica e a indução anestésica; o tempo de administração das soluções; o período de latência para o decúbito; o tempo transcorrido entre o final da administração das soluções e o momento em que os animais adotaram o decúbito esternal; o tempo transcorrido entre o final da administração das soluções 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.

Palavras-chave: guaifenesina, eqüinos, xilazina, cetamina e avaliação clínica.

ABSTRACT

HELLU, José Abdo de Andrade. **Clinical evaluation of a Guayacol Glyceryl Ether liquid solution (GGE) prepared to use in large animals anesthesia.** 2009. 45 p. Dissertation (Mestrado em Cirurgia e Anestesiologia Veterinária) - Universidade de Franca, Franca.

The 3-(2-Metoxifenoxi)-1,2-propanediol, also known as guaifenesin, guayacol glyceryl ether or simply GGE is a myorelaxant drug used by veterinarian to induce recumbency in equines by intravenous infusion in a 10% water solution. Conventionally, this solution is prepared *in loco* few moments before its application due to its instability to the ambient temperature, causing relative risks to the handling of the product and also due to its lack of sterility. The main objectives of this study were to evaluate the clinical efficiency and any undesirable effects of intravenous injection of a solution of guayacol glyceryl ether, at a concentration of 10% in horses, assess the compatibility of the solution developed with xylazine and ketamine and compare the cardiorespiratory effects caused the use of the combination of xylazine and ketamine, with the solution and the solution of SRU-GGE. This study describes and compares the parameters: heart rate, respiratory rate, mean arterial pressure, oxyhemoglobin saturation, and rectal temperature, obtained before, during and after the application of solutions prepared at the moment of application, of solutions ready for use (SRU) and Triple Drip (GGE solution ready for use in association with xylazine and ketamine). Moreover, too were recorded and compared the time elapsed between pre-anesthetic medication and anesthetic induction, time of administration of the solutions, the latency period for the decubitus, the time elapsed between the end of the administration of the solutions and the and the moment in wich the animals adopted the sternal recumbency, the time elapsed between the end of the administration of solutions and the time when the animals recovered the quadrupedal position. Finally it was presented the formulation developed for anesthesia of large animals, as well as its clinical efficiency and pharmacological activity.

Key words: guaifenesin, horses, xylazine, ketamine and clinical evaluation

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Valores médios em minutos, do tempo transcorrido entre a administração da medicação pré-anestésica e a indução anestésica em eqüinos que receberam o EGG tradicional (EGG), a solução pronta para uso (PPU) ou *Triple Drip* (TD), pela via intravenosa. 29
- Figura 2 - Valores médios em minutos, do tempo de administração das soluções na indução anestésica em eqüinos que receberam o EGG tradicional (EGG) e a solução pronta para uso (PPU), pela via intravenosa. 29
- Figura 3 - Valores médios em minutos, do período de latência para o decúbito após a indução anestésica em eqüinos que receberam o EGG tradicional (EGG), a solução pronta para uso (PPU) ou *Triple Drip* (TD), pela via intravenosa. 30
- Figura 4 - Valores médios em minutos, do tempo transcorrido entre o final da administração das soluções até a adoção do decúbito esternal dos eqüinos que receberam o EGG tradicional (EGG), a solução pronta para uso (PPU) ou *Triple Drip* (TD), pela via intravenosa. 30
- Figura 5 - Valores médios em minutos, do tempo transcorrido entre o final da administração das soluções até a recuperação da posição quadrupedal em eqüinos que receberam o EGG tradicional (EGG), a solução pronta para uso (PPU) ou *Triple Drip* (TD), pela via intravenosa. 31
- Figura 6 - Valores médios em movimentos por minuto (mpm), da frequência respiratória (f), do tempo T0 ao T60, em eqüinos que receberam o EGG tradicional (EGG), a solução pronta para uso (PPU) ou *Triple Drip* (TD), pela via intravenosa. 32
- Figura 7 - Valores médios em porcentagem, de saturação de oxihemoglobina (Sp_{O_2}), do tempo T0 ao T60, em eqüinos que receberam o EGG tradicional (EGG), a solução pronta para uso (PPU) ou *Triple Drip* (TD), pela via intravenosa. 33
- Figura 8 - Valores médios em batimentos por minuto (bpm), da frequência cardíaca (FC), do tempo T0 ao T60, em eqüinos que receberam o EGG tradicional (EGG), a solução pronta para uso (PPU) ou *Triple Drip* (TD), pela via intravenosa. 34

- Figura 9 - Valores médios em milímetros de mercúrio (mmHg), da pressão arterial média (PAM), do tempo T0 ao T60, em eqüinos que receberam o EGG tradicional (EGG), a solução pronta para uso (PPU) ou *Triple Drip* (TD), pela via intravenosa. 35
- Figura 10 - Valores médios em graus Celsius (°C), da temperatura retal (TR), do tempo T0 ao T60, em eqüinos que receberam o EGG tradicional (EGG), a solução pronta para uso (PPU) ou *Triple Drip* (TD), pela via intravenosa. 36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Quantidades dos componentes utilizados no preparo das Fases Teste.	21
Tabela 2 -	Valores médios e desvios padrão, em minutos, do tempo entre a medicação pré-anestésica (MPA) e a indução, tempo de administração, período de latência, tempo até o decúbito esternal e tempo até a posição quadrupedal em eqüinos que receberam o EGG tradicional (EGG), a solução pronta para uso (PPU) ou <i>Triple Drip</i> (TD), pela via intravenosa.	28
Tabela 3 -	Valores médios e desvios padrão da freqüência respiratória (f), do tempo T0 ao T60, em eqüinos que receberam o EGG tradicional (EGG), a solução pronta para uso (PPU) ou <i>Triple Drip</i> (TD), pela via intravenosa.	32
Tabela 4 -	Valores médios e desvios padrão de saturação de oxihemoglobina (Sp_{O_2}) após o decúbito ao T30, em eqüinos que receberam o EGG tradicional (EGG), a solução pronta para uso (PPU) e até T60 no grupo <i>Triple Drip</i> (TD), pela via intravenosa.	33
Tabela 5 -	Valores médios e desvios padrão da freqüência cardíaca (FC), do tempo T0 ao T60, em eqüinos que receberam o EGG tradicional (EGG), a solução pronta para uso (PPU) ou <i>Triple Drip</i> (TD), pela via intravenosa.	34
Tabela 6 -	Valores médios e desvios padrão da pressão arterial média (PAM), do tempo T0 ao T60, em eqüinos que receberam o EGG tradicional (EGG), a solução pronta para uso (PPU) ou <i>Triple Drip</i> (TD), pela via intravenosa.	35
Tabela 7 -	Valores médios e desvios padrão da temperatura retal (TR), do tempo T0 ao T60, em eqüinos que receberam o EGG tradicional (EGG), a solução pronta para uso (PPU) ou <i>Triple Drip</i> (TD), pela via intravenosa.	36

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	13
1 REVISÃO DA LITERATURA	15
2 OBJETIVOS	20
3 MATERIAL E MÉTODOS	21
3.1 DESENVOLVIMENTO DA FORMULAÇÃO	21
3.2 AVALIAÇÃO CLÍNICA	24
3.2.1 Animais	24
3.2.2 Avaliação da eficiência clínica	24
3.2.2.1 Procedimento anestésico	25
3.2.2.2 Parâmetros avaliados	25
3.2.2.3 Momentos de avaliação	26
3.2.3 Avaliação da eficiência clínica em associação à cetamina e à xilazina na anestesia a campo	26
3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA	27
4 RESULTADOS	28
4.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA	28
DISCUSSÃO	37
CONCLUSÕES	41
REFERÊNCIAS	42

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, houve um aumento sensível no número de eqüinos e de praticantes de equitação de esporte e lazer. Talvez, por essa razão, no Brasil haja mais de 200.000 cavalos de raça, registrados em diferentes associações e um número muito maior de animais mestiços sem registro, servindo para os mais diferentes propósitos. Isso 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, os animais precisam ser submetidos a procedimentos cirúrgicos de pequeno e médio porte e não há possibilidades de transportá-los para centros de referência ou para hospitais-escola. Nesses casos, os profissionais seriam beneficiados se contassem com produtos práticos, seguros, de qualidade e adquiridos a preços competitivos. A formulação proposta visou preencher parte dessa importante lacuna existente no mercado brasileiro de produtos veterinários.

O éter gliceril guaiacol (EGG) é um relaxante muscular de ação central amplamente utilizado na anestesia de eqüinos. Esta substância produz miorrelaxamento sem afetar o músculo diafragmático e, por esse motivo, diferentemente dos bloqueadores neuromusculares de ação periférica, não exige o uso de ventilação com pressão positiva intermitente (MUIR; HUBELL, 1991; CULLEN, 1996; HALL et al., 2001).

Quando associado com xilazina e cetamina, o EGG também é empregado na realização de anestesia total intravenosa, em eqüinos e bovinos a campo, na forma de uma solução conhecida mundialmente como *Triple Drip*.

Atualmente, não há, no mercado nacional, um produto pronto para uso, uma vez que o EGG é comercializado na forma de pó, para ser diluído em soluções aquosas estéreis, com ou sem dextrose a 5% e previamente aquecidas.

Apesar de estas soluções serem aparentemente estáveis, podem precipitar, após o preparo e são pouco práticas para seu uso em condições a

campo. Dessa maneira, com este estudo, objetivou-se avaliar clinicamente o uso de uma apresentação comercial de EGG a 10%, que possua atividade farmacológica equivalente à das soluções preparadas para uso imediato, porém sendo mais prática, isenta do risco de contaminação e factível de ser manufaturada e comercializada no Brasil, podendo inclusive ser usada em associação com outros fármacos.

1 REVISÃO DA LITERATURA

Com o avanço nos estudos na área da anestesiologia, houve grande evolução dos procedimentos anestésicos. Nesse sentido, a associação de fármacos pode oferecer ampla margem de segurança para o paciente, para o anestesista e para o cirurgião, permitindo a adaptação da técnica anestésica ao tipo e duração da cirurgia (SCICLUNA, 1995).

Na anestesia a campo, sempre é desejável um protocolo que possa ser administrado por injeção simples, que produza anestesia adequada para a realização de procedimentos curtos e que possa ser prolongado pelo uso de doses suplementares (KERR et al., 1972).

O éter gliceril guaiacol, 3-(2-metoxifenoxi)-1,2-propanodiol, também conhecido como EGG e guaifenesina, é um pó constituído por cristais esbranquiçados, com odor característico e propriedades bacteriostática e bactericida. Não é higroscópico e é solúvel em água, álcool, propilenoglicol e glicerina. O EGG permanece estável quando exposto à luz e ao calor e deve ser mantido em recipiente hermético (SUSAN; DONALD, 2003).

Quando dissolvido em soluções aquosas, o EGG pode apresentar precipitação se exposto a temperaturas abaixo de 22°C. Geralmente, após reaquecer e agitar a solução ocorre ressolubilização. Para uso clínico, este fármaco pode ser solubilizado em água destilada, solução salina a 0,9% e, também, em soluções com glicose a 5%. O EGG se mantém estável quando misturado com cetamina, pentobarbital, tiopental e xilazina (MUIR; HUBELL, 1991; DOHERTY; VALVERDE, 2006).

Quando preparado a 10% em água destilada, a solução obtida possui osmolalidade de 242 mOsm/kg, que está próxima à do plasma eqüino (280 – 310 mOsm/kg). Soluções com concentrações altas (15% ou mais) dificilmente se mantêm estáveis e, se administradas, podem ocasionar hemólise, hemoglobinúria e urticária. As soluções de EGG são para uso exclusivamente intravenoso, sendo que a aplicação extravascular acidental pode provocar inflamação tecidual, tromboflebite,

edema e necrose tecidual (GRANDY; McDONELL, 1980; MUIR; HUBELL, 1991; HALL et al., 2001).

O mecanismo de ação do EGG não é bem compreendido, mas sabe-se que atua como relaxante muscular de ação central. Embora a guaifenesina não seja um anestésico, é capaz de bloquear, de forma seletiva, os reflexos polissinápticos na medula espinhal, formação reticular e áreas cerebrais subcorticais. Este fármaco deprime a transmissão de impulsos nervosos nos neurônios internunciais na medula espinhal sem alterar a função respiratória (MUIR; HUBELL, 1991; CULLEN, 1996; HALL et al., 2001).

De fato, as doses necessárias para induzir decúbito em eqüinos provocam mínimas alterações cardiorrespiratórias. A pressão arterial diminui e a resistência vascular periférica aumenta. A contratilidade cardíaca não é afetada, podendo até aumentar após o decúbito do animal. A pressão parcial arterial de CO₂ permanece inalterada, enquanto a pressão parcial arterial de O₂ pode diminuir de forma transitória (HUBELL et al., 1980).

O EGG produz relaxamento muscular, porém seus efeitos sedativos e analgésicos são mínimos. Por esse motivo, é usado em associação com outros sedativos (agonistas dos receptores alfa-2 adrenérgicos), anestésicos injetáveis (cetamina e tiopental) ou anestésicos inalatórios, para induzir ou manter a anestesia em grandes animais (TAYLOR et al., 1995; HUBELL et al., 1996; TAYLOR et al., 1998).

O EGG atravessa a barreira placentária e, no feto, atinge concentrações próximas a 30% das observadas na mãe, entretanto não há depressão fetal e a resposta do feto à manipulação se mantém intacta. Esta substância não predispõe ao parto prematuro nem ao aborto em éguas (MUIR; HUBELL, 1991).

A guaifenesina é metabolizada no fígado e excretada, após glucuronidação, na urina. A meia-vida do EGG em pôneis é de cerca de 60 a 80 minutos, sendo maior para os machos do que para as fêmeas. Porém, em eqüinos este fenômeno não foi confirmado ainda. Apesar de não possuir efeito cumulativo tão acentuado quanto o dos barbitúricos, têm sido relatadas recuperações prolongadas em cavalos anestesiados com infusão contínua de EGG durante duas a três horas (MUIR; HUBELL, 1991; CULLEN, 1996; HALL et al., 2001).

A anestesia eqüina envolve um risco considerável, com 1% de mortalidade dentro dos sete dias seguintes ao procedimento. Esta alta porcentagem reflete as diferenças comportamentais e fisiológicas dos cavalos quando comparados a outros animais de grande porte. Na tentativa de minimizar esse risco, os pacientes eqüinos, usualmente, são anestesiados em recintos que apresentam condições propícias para a indução e recuperação, além de equipamentos sofisticados de monitoração anestésica. Contudo, nem sempre é possível ter esses recursos tecnológicos disponíveis, pois muitas vezes é necessário realizar procedimentos anestésicos a campo ou em locais que carecem de estrutura adequada (STANWAY, et al., 2002).

A anestesia total intravenosa tem se popularizado na prática anestesiológica humana nas últimas duas décadas, principalmente por que os agentes intravenosos provocam menor depressão dos sistemas orgânicos como, por exemplo, o sistema cardiovascular. Esses fármacos atuam em receptores específicos e ocasionam efeitos mais localizados e precisos. Em contraste, os anestésicos inalatórios apresentam mecanismos de ação inespecíficos, que afetam em maior grau a maioria dos sistemas orgânicos nos mamíferos. Provavelmente, por esses motivos, a anestesia total intravenosa é a técnica menos limitante de anestesia em eqüinos, podendo ser realizada praticamente em qualquer local e com o mínimo de equipamentos (TAYLOR et al., 1998).

O EGG é empregado pelos médicos veterinários em diversas formas. As concentrações plasmáticas de EGG necessárias para induzir o decúbito em eqüinos são de $313 \pm 108 \mu\text{g/ml}$ (atingidas com doses de $134 \pm 34 \text{ mg/kg}$), quando esta substância é utilizada isoladamente (HUBELL et al., 1980). Todavia, 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).

Associado com barbitúricos de ação ultra-curta, o EGG pode ser usado para realizar procedimentos rápidos ou para a indução anestésica, minimizando a diminuição da pressão arterial e a depressão respiratória, ocasionadas pela administração dos barbitúricos como agentes únicos (MUIR et al., 1978).

A anestesia intravenosa de longa duração pode ser realizada com a associação do EGG com cetamina e um agonista dos receptores adrenérgicos alfa-2

(xilazina, detomidina ou romifidina). Esta solução, conhecida mundialmente como *Triple Drip*, é preparada em volumes finais de 500 a 1.000 ml, contém 50-100 mg/ml de EGG, diluídos em solução salina ou água destilada com glicose a 5%, associado a 0,5-1 mg/ml de xilazina e 1-4 mg/ml de cetamina. Através 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 (MUIR et al., 1978; GREENE et al., 1986; YOUNG et al., 1993; TAYLOR et al., 1995; DAVIES; SWAN, 1997; TAYLOR et al., 1998; McMURPHY et al., 2002).

Com o uso da associação cetamina/detomidina/EGG, foram observadas concentrações plasmáticas estáveis de EGG depois de 120 minutos de anestesia. Iniciou-se a infusão de EGG na taxa de 160 mg/kg/h, durante 60 minutos; reduziu-se a taxa para 130 mg/kg/h, nos seguintes 30 minutos e para 100 mg/kg/h, nos últimos 30 minutos. Dessa forma, as concentrações permaneceram estáveis em 312 ± 58 µg/ml durante o procedimento. Nesses animais os primeiros movimentos na recuperação foram observados quando as concentrações plasmáticas de EGG caíram para 135 ± 36 µg/ml (TAYLOR et al., 1995).

Em diversos estudos, foi comprovado que eqüinos 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).

O EGG também pode ser usado para manter a anestesia em bovinos, quando associado com cetamina e xilazina (50 mg/ml de EGG, 1-2 mg/ml de cetamina e 0,1 mg/ml de xilazina) (THURMON et al., 1986).

Infelizmente, no mercado nacional, o EGG é encontrado unicamente na forma de pó. Para utilizá-lo, os profissionais devem adquirir o produto e prepará-lo para a administração intravenosa. Na maioria das situações, o médico veterinário que trabalha a campo, não possui as condições técnicas mínimas para o preparo

adequado da solução o que, certamente, diminui a qualidade do produto final, interfere no desempenho do profissional e aumenta os riscos para o paciente.

No mercado internacional, estão disponíveis os seguintes produtos na forma líquida: Guaifenesin Injection (Phoenix Pharmaceutical, Inc. St Joseph, MO, USA), Glycodex Injection (Summer Hill Laboratories, Tinton Falls, NJ, USA) e Guayacolato de glicerilo (Laboratórios Erma S.A., Santafé de Bogotá, D.C., Colômbia).

No Brasil, a apresentação em pó é importada por diferentes laboratórios farmacêuticos (Henrifarma Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda., Cambuci – SP; Ipiranga Química, São Paulo – SP; Valdequímica Produtos Químicos Ltda., São Paulo – SP) e comercializada para os médicos veterinários por alguns poucos distribuidores (E. H. G. Agrofarma Ltda., Mogi Mirim – SP; Henrifarma Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda., Cambuci – SP).

2 OBJETIVOS

Os principais objetivos deste estudo foram:

- 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 eqüinos;
- avaliar a compatibilidade da solução desenvolvida com a xilazina e a cetamina;
- avaliar os efeitos cardiorrespiratórios provocados pelo uso da associação da xilazina e da cetamina com a solução de EGG PPU.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 DESENVOLVIMENTO DA FORMULAÇÃO

No processo de desenvolvimento da solução foram preparadas dez “formulações teste” (FT), utilizando os seguintes componentes: metabissulfito de sódio, glicose, manitol, álcool benzílico, propilenoglicol e água para injetáveis, além do princípio ativo, a guaifenesina (MARQUES NETO, 2009). Estas formulações foram preparadas em um processo que envolveu três etapas:

- Etapa 1: preparo das Fases A1 a A10.
- Etapa 2: preparo das Fases B1 a B10.
- Etapa 3: combinação das Fases B1-10, respectivamente com as fases A1-10 e incorporação do EGG.

A tabela 1 sumariza as quantidades de todos os componentes utilizados em todas as etapas do preparo das FT.

Tabela 1: Quantidades dos componentes utilizados no preparo das Fases Teste.

Fases								FT*
A	Água (mL)	Glicose (g)	Metabissulfito de sódio (g)	Manitol (g)	B	Álcool benzílico (g)	Propilenoglicol (mL)	
1	75				1		5	1
2	70				2		10	2
3	65				3		15	3
4	60				4		20	4
5	55				5		25	5
6	50	5	0,07	0,6	6	1,5	30	6
7	45				7		35	7
8	40				8		40	8
9	35				9		45	9
10	30				10		50	10

As formulações teste foram completadas com água para injetáveis q.s.p. 100 ml na etapa 3.

A primeira etapa (Etapa 1) consistiu no preparo de uma série de dez soluções aquosas contendo os componentes hidrossolúveis. Estas soluções 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 (Etapa 2), uma série de dez soluções (denominadas Fases B1 a B10) foram feitas solubilizando-se o álcool benzílico (conservante e anestésico local) em diferentes volumes de propilenoglicol (veículo).

A etapa seguinte (Etapa 3) consistiu na finalização do preparo das formulações teste. Ela envolveu a combinação das Fases B1 a B10, respectivamente, com as Fases A1 a A10, por meio de agitação com bastão de vidro. Finalmente, ainda durante esta etapa e sob agitação constante, incorporou-se, então, o EGG a cada uma das combinações de A e B, que foram aquecidas a 70°C até 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 (MARQUES NETO, 2009).

As FT foram colocadas em câmara fria à 5°C e analisadas visualmente, de hora em hora, por até 48 horas contra um fundo branco e, posteriormente, outro preto quanto à presença de precipitação (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

Após o teste em câmara fria, observou-se precipitação em todas as preparações cujas concentrações de propilenoglicol eram inferiores a 40% (v/v). Portanto, foram consideradas farmacotecnicamente satisfatórias as formulações teste FT8, FT9 e FT10, com concentrações de co-solvente de 40, 45 e 50% (v/v) respectivamente (MARQUES NETO, 2009).

Entre as três possibilidades viáveis sob o ponto de vista farmacotécnico, a escolha final recaiu sobre FT8, pois esta formulação apresenta menor potencial hemolítico, devido à menor concentração do co-solvente propilenoglicol (MARQUES NETO, 2009).

Desenvolvida a formulação, foi solicitado ao Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), órgão regulamentador de produtos farmacêuticos de uso veterinário, uma autorização para a fabricação de três partidas piloto (correspondentes a 10% da capacidade industrial), para a comprovação da

similaridade entre lotes, permitindo assim, a garantia da uniformização do processo (Instrução Normativa n° 26, 2005).

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 (Instrução Normativa n° 26, 2005).

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% (Instrução Normativa n° 15, 2005).

Neste estudo 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 (Instrução Normativa n° 15, 2005).

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 (Instrução Normativa n° 15, 2005).

Neste estudo 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 (Instrução Normativa n° 15, 2005).

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 (Instrução Normativa n° 15, 2005).

c) avaliação microbiológica de esterilidade e pirogênio; antes, seis e 24 meses após a colocação do material na câmara climática (Instrução Normativa nº 15, 2005).

Conseqüentemente, 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.

3.2 AVALIAÇÃO CLÍNICA

3.2.1 Animais

Foram empregados quatro eqüinos, três fêmeas e um macho, com idade entre três e oito anos, pesando $366,25 \pm 17,97$ kg, considerados sadios após exames físico-clínicos e hemograma completo. Durante a fase experimental os animais foram mantidos nas baias e piquetes do Hospital Veterinário da Universidade de Franca e foram alimentados com feno, ração comercial balanceada e água *ad libitum*.

3.2.2 Avaliação da eficiência clínica

Para o ensaio de eficiência clínica, os eqüinos 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), com intervalo de 21 dias entre os procedimentos.

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 preenchido com uma solução de 5.000 UI de heparina em 500 ml de solução fisiológica a 0,9%, para aferição da pressão arterial média (PAM) pelo método direto, colocando a interface líquido/ar, na altura do átrio direito. Os eletrodos do eletrocardiógrafo 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.

3.2.2.1 Procedimento anestésico

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 de EGG a 10%, preparada com antecedência em água destilada com glicose a 5% (Laboratórios Fresenius Kabi Brasil Ltda, São Paulo, SP, Brasil), no grupo EGG, ou da solução de EGG, também a 10%, pronta para uso, no grupo PPU. Após a indução, os animais foram posicionados em decúbito lateral esquerdo até o final do procedimento. A dose de EGG administrada ao final da infusão foi de 100 mg/kg em ambos os grupos.

3.2.2.2 Parâmetros avaliados

Foram avaliados a frequência cardíaca (FC), por meio de eletrocardiógrafo computadorizado; a frequência respiratória (*f*), pela observação

dos movimentos do gradil costal; a pressão arterial média (PAM), pelo método invasivo; a saturação da oxihemoglobina (Sp_{O_2}), por oximetria de pulso (BCI 3303 Hand-held Pulse Oximeter, Smiths-Medical, Hythe, Kent, Reino Unido); e a temperatura retal (TR), pelo uso de termômetro digital.

Além disso, também foram registrados o tempo transcorrido entre a administração da MPA e a indução anestésica; o tempo de administração das soluções; o período de latência para o decúbito; o tempo transcorrido entre o final da administração das soluções e o momento em que os animais adotaram o decúbito esternal; e o tempo transcorrido entre o final da administração das soluções e o momento em que os animais recuperaram a posição quadrupedal.

3.2.2.3 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).

3.2.3 Avaliação da eficiência clínica em associação à cetamina e à xilazina na anestesia a campo

Transcorridos 21 dias do último procedimento experimental, os eqüinos foram preparados da mesma forma usada no teste clínico. Os animais foram empregados novamente para avaliar os efeitos da administração da solução de EGG pronta para uso em associação a xilazina e a 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.

Durante esse tempo foram registrados todos os parâmetros avaliados na primeira fase.

3.3 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, 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 as médias dos grupos EGG e PPU foi utilizado o teste t de Student.

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 $p \leq 0,05$.

4 RESULTADOS

4.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA

Não foram observadas reações adversas após a administração intravenosa das soluções injetáveis de éter gliceril guaiacol pronta para uso (PPU) ou da solução preparada (EGG), nas concentrações a 10%. Todos os animais se recuperaram completamente nos dois ensaios clínicos, entretanto, um dos animais no grupo EGG, apesar de apresentar ataxia acentuada, não foi a decúbito após o final da administração da solução.

O tempo de administração da solução foi maior no grupo PPU, quando comparado com o grupo EGG ($p < 0,029$) e o tempo até a recuperação da posição quadrupedal foi maior no grupo TD, quando comparado com o grupo EGG ($p < 0,02$) (tabela 2, figuras 1, 2, 3, 4 e 5).

Tabela 2: Valores médios e desvios padrão, em minutos, do tempo entre a medicação pré-anestésica (MPA) e a indução, tempo de administração, período de latência, tempo até o decúbito esternal e tempo até a posição quadrupedal em eqüinos que receberam o EGG tradicional (EGG), a solução pronta para uso (PPU) ou *Triple Drip* (TD), pela via intravenosa.

	Tempo entre MPA e indução	Tempo de administração	Período de latência	Tempo até o decúbito esternal	Tempo até a posição quadrupedal
EGG	10,8 [3,3]	2,0 [0,0]	1,0 [0,0]	23,0 [9,6]	33,0 [2,6]
PPU	10,0 [2,2]	3,5* [1,0]	2,5 [0,6]	35,0 [1,4]	38,3 [2,6]
TD	9,5 [1,0]	- -	1,0 [0,0]	35,0 [6,3]	55,3* [13,8]

* Diferença significativa quando comparado com EGG.

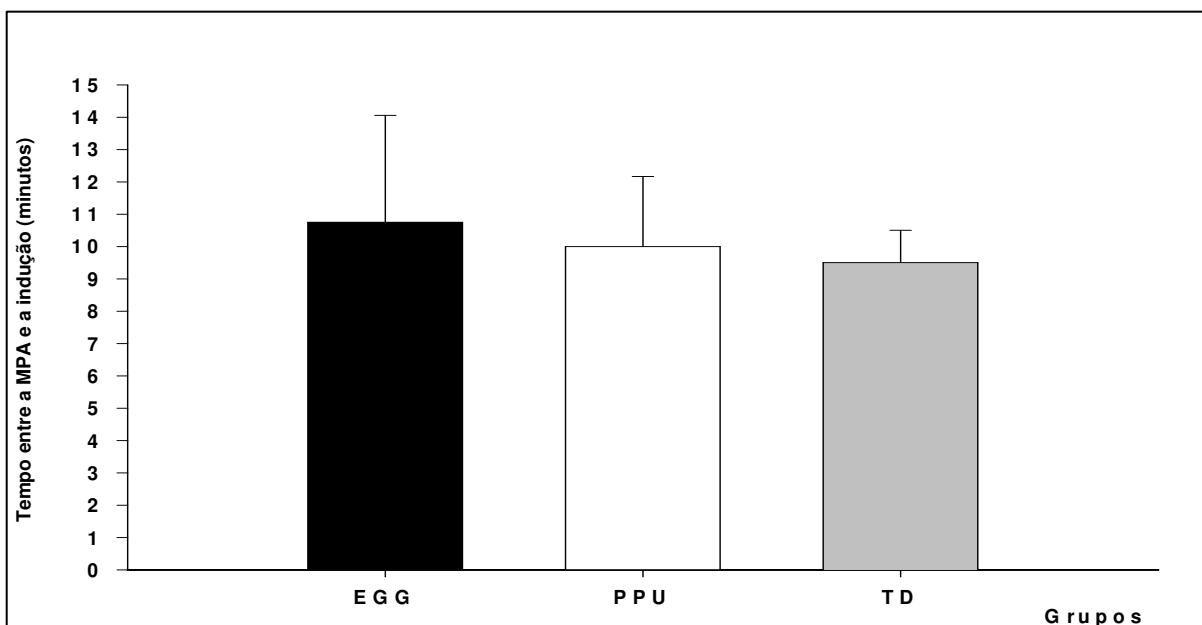


Figura 1: Valores médios em minutos, do tempo transcorrido entre a administração da medicação pré-anestésica e a indução anestésica em eqüinos que receberam o EGG tradicional (EGG), a solução pronta para uso (PPU) ou *Triple Drip* (TD), pela via intravenosa.

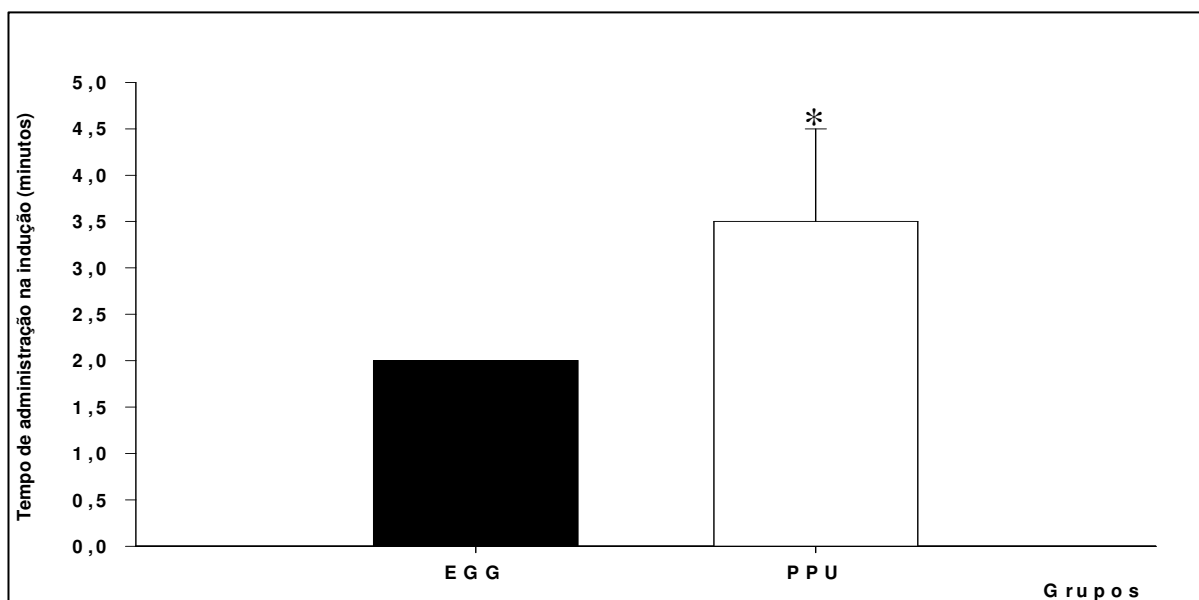


Figura 2: Valores médios em minutos, do tempo de administração das soluções na indução anestésica em eqüinos que receberam o EGG tradicional (EGG) e a solução pronta para uso (PPU), pela via intravenosa.

* Diferença significativa quando comparado com EGG.

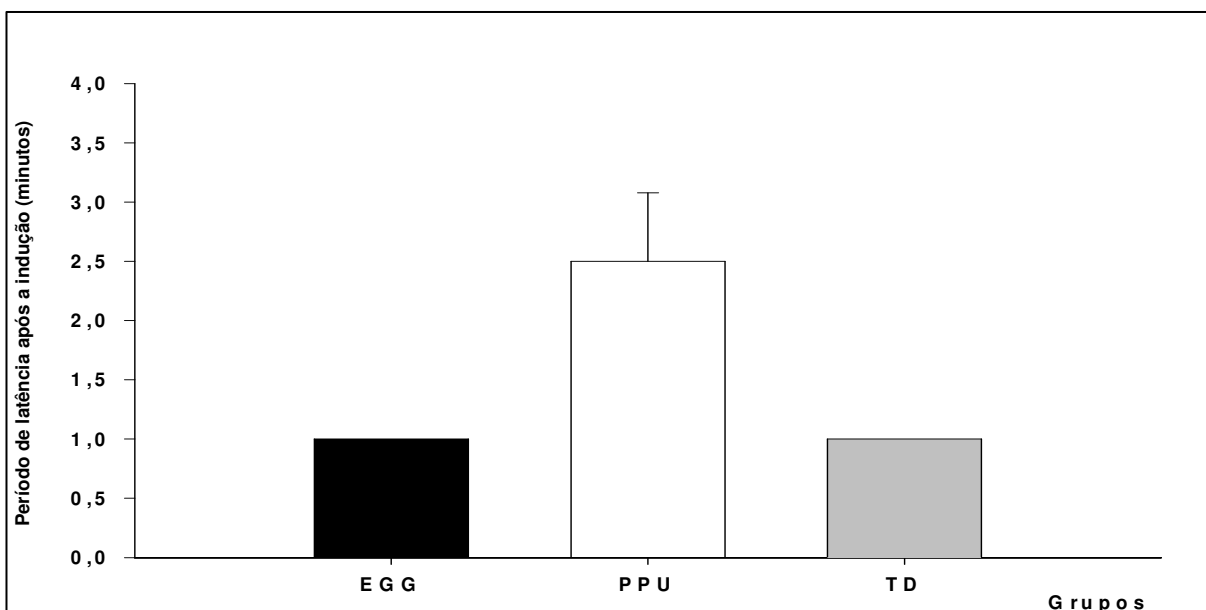


Figura 3: Valores médios em minutos, do período de latência para o decúbito após a indução anestésica em eqüinos que receberam o EGG tradicional (EGG), a solução pronta para uso (PPU) ou *Triple Drip* (TD), pela via intravenosa.

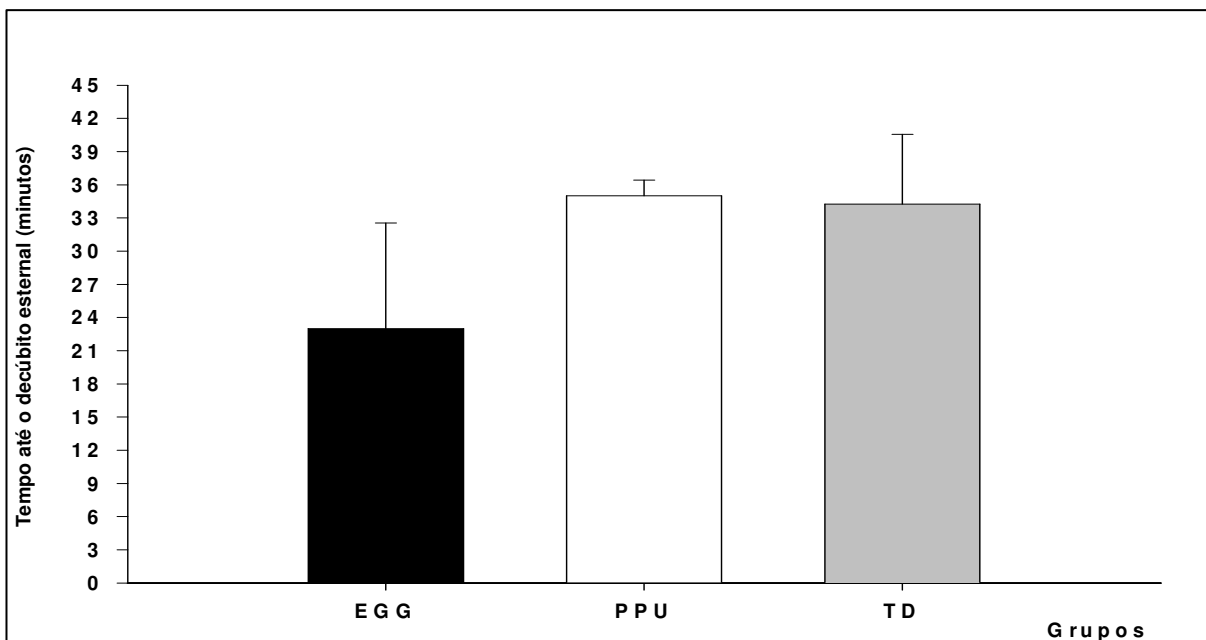


Figura 4: Valores médios em minutos, do tempo transcorrido entre o final da administração das soluções até a adoção do decúbito esternal dos eqüinos que receberam o EGG tradicional (EGG), a solução pronta para uso (PPU) ou *Triple Drip* (TD), pela via intravenosa.

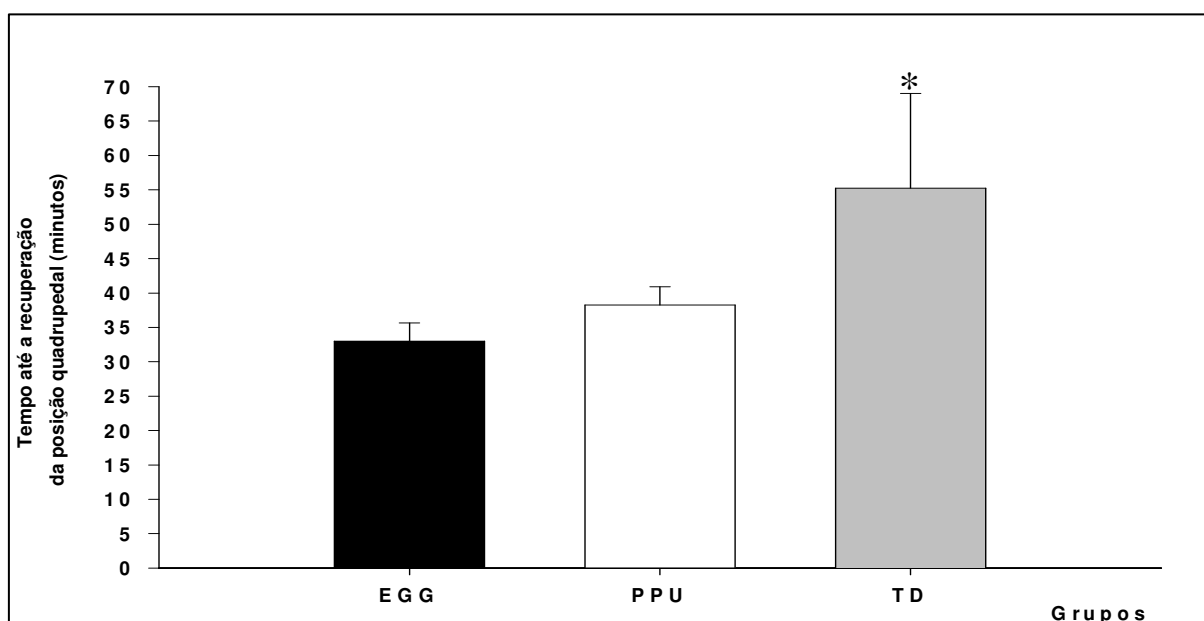


Figura 5: Valores médios em minutos, do tempo transcorrido entre o final da administração das soluções até a recuperação da posição quadrupedal em eqüinos que receberam o EGG tradicional (EGG), a solução pronta para uso (PPU) ou *Triple Drip* (TD), pela via intravenosa.

* Diferença significativa quando comparado com EGG.

Em todos os casos, os animais dos grupos EGG e PPU retornaram a posição quadrupedal após uma única tentativa, sem apresentarem sinais de fraqueza muscular, ataxia ou excitação. Já no grupo *Triple Drip* (TD) um animal fez duas tentativas, dois animais três tentativas e um animal quatro tentativas. Além disso, os eqüinos apresentaram ataxia durante poucos minutos após recuperarem a posição quadrupedal.

A (*f*) foi menor em T5 e T60, quando comparados com T0, no grupo TD. A Sp_{O2} foi menor no T30, quando comparada com Tdec, no grupo PPU (tabelas 3 e 4, figuras 6 e 7).

Tabela 3: Valores médios e desvios padrão da frequência respiratória (f), 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.

	T0	T5	Tdec	T10	T20	T30	T40	T50	T60
EGG	20,0 [10,0]	17,0 [8,0]	16,0 [2,0]	14,0 [2,0]	14,0 [2,0]	13,0 [1,0]	19,0 [6,0]	- -	- -
PPU	20,0 [6,0]	12,0 [3,0]	18,0 [12,0]	17,0 [5,0]	15,0 [4,0]	16,0 [4,0]	- -	- -	- -
TD	20,0 [13,0]	10,0 [#] [2,0]	15,0 [9,0]	14,0 [7,0]	13,0 [6,0]	13,0 [6,0]	14,0 [10,0]	12,0 [6,0]	10,0 [#] [5,0]

[#] Diferença significativa quando comparado com T0.

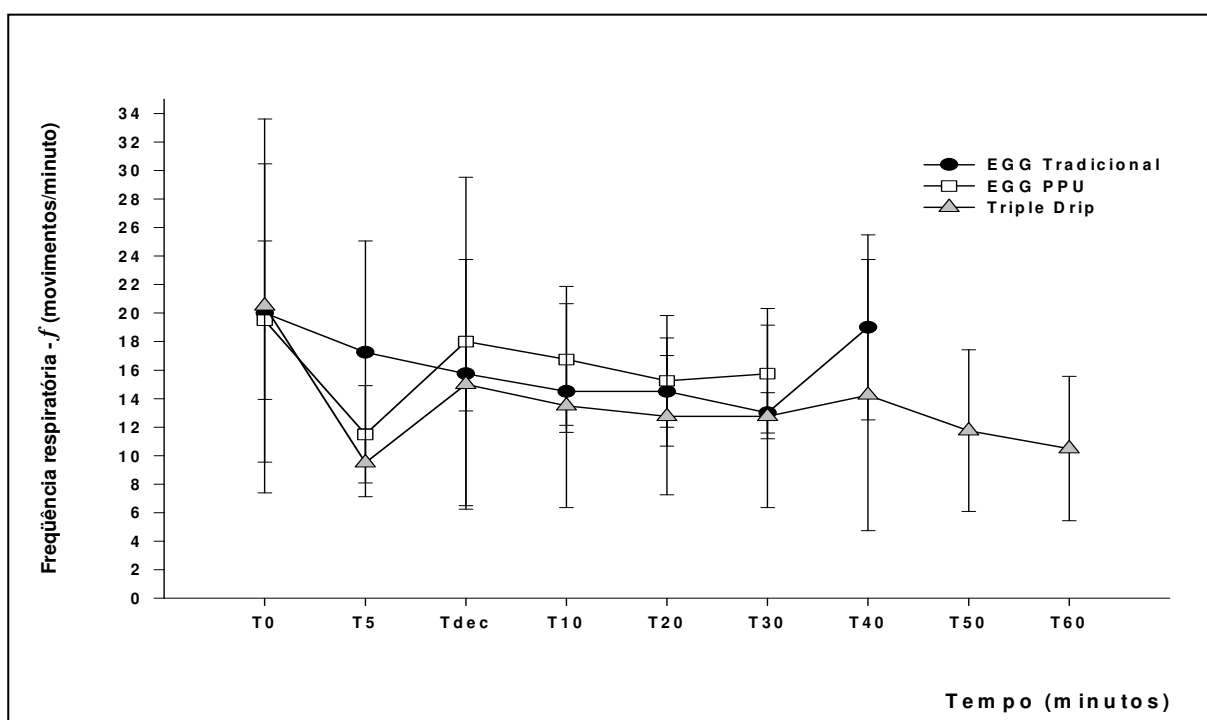


Figura 6: Valores médios em movimentos por minuto (mpm), da frequência respiratória (f), do tempo T0 ao T60, em equinos que receberam o EGG tradicional (EGG), a solução pronta para uso (PPU) ou *Triple Drip* (TD), pela via intravenosa

Tabela 4: Valores médios e desvios padrão de saturação de oxihemoglobina (Sp_{O_2}) após o decúbito ao T30, em eqüinos que receberam o EGG tradicional (EGG), a solução pronta para uso (PPU) e até T60, no grupo *Triple Drip* (TD), pela via intravenosa.

	T0	T5	Tdec	T10	T20	T30	T40	T50	T60
EGG	-	-	96,5 [1,9]	95,3 [2,5]	95,5 [1,9]	96,3 [2,8]	-	-	-
PPU	-	-	96,5 [1,7]	92,3 [3,3]	93,3 [2,5]	91,3 [#] [3,1]	-	-	-
TD	-	-	98,0 [1,0]	96,7 [0,6]	97,0 [1,0]	96,7 [0,6]	95,0 [3,4]	95,0 [2,2]	95,0 [2,2]

[#] Diferença significativa quando comparado com Tdec.

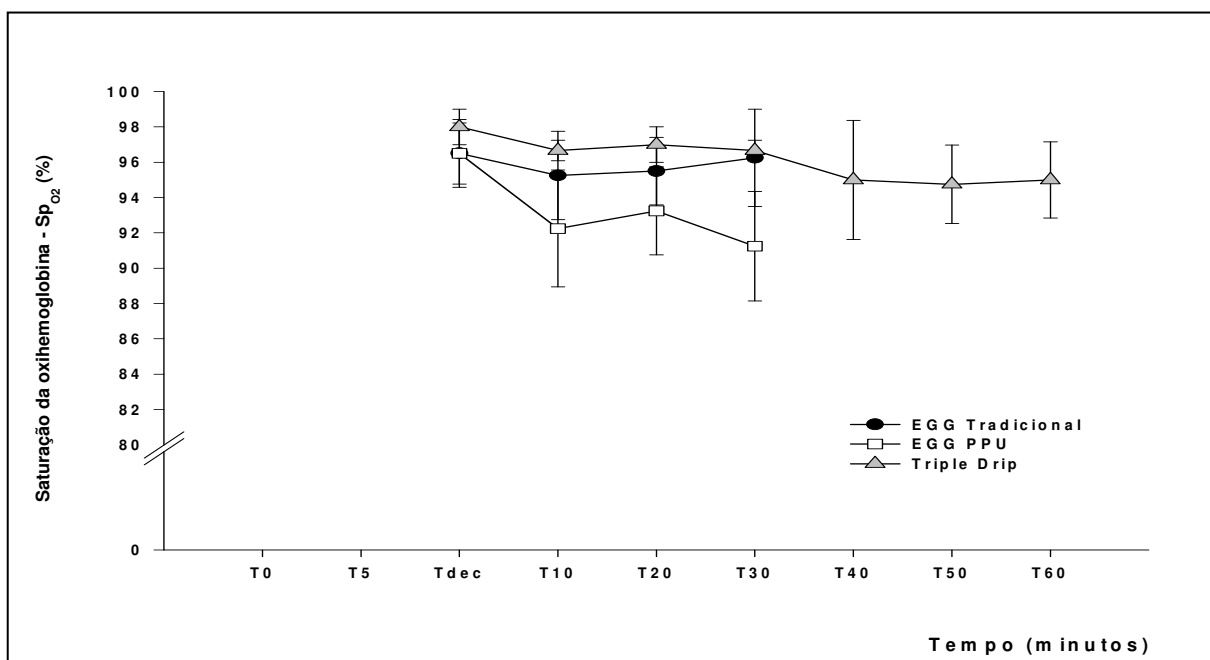


Figura 7: Valores médios em porcentagem, de saturação de oxihemoglobina (Sp_{O_2}), do tempo T0 ao T60, em eqüinos que receberam o EGG tradicional (EGG), a solução pronta para uso (PPU) ou *Triple Drip* (TD), pela via intravenosa.

A FC foi menor no grupo TD do T5 até T60, em relação a T0, enquanto que o grupo EGG apresentou valores maiores quando comparados com os grupos PPU e TD, conforme tabela 5 e figura 8.

Tabela 5 - Valores médios e desvios padrão da frequência cardíaca (FC), do tempo T0 ao T60, em eqüinos que receberam o EGG tradicional (EGG), a solução pronta para uso (PPU) ou *Triple Drip* (TD), pela via intravenosa.

	T0	T5	Tdec	T10	T20	T30	T40	T50	T60
EGG	39,0 [4,0]	36,0 [6,0]	45,0 [3,0]	46,0 [3,0]	42,0 [4,0]	41,0 [3,0]	42,0 [2,0]	- -	- -
PPU	40,0 [8,0]	36,0 [6,0]	39,0 [1,0]	38,0 [3,0]	36,0 [3,0]	36,0 [2,0]	- -	- -	- -
TD	41,0 [3,0]	35,0 [#] [2,0]	33,0 [#] [3,0]	32,0 [#] [2,0]	32,0 [#] [3,0]	30,0 [#] [4,0]	32,0 [#] [2,0]	32,0 [#] [2,0]	32,0 [#] [2,0]

[#] Diferença significativa quando comparado com T0.

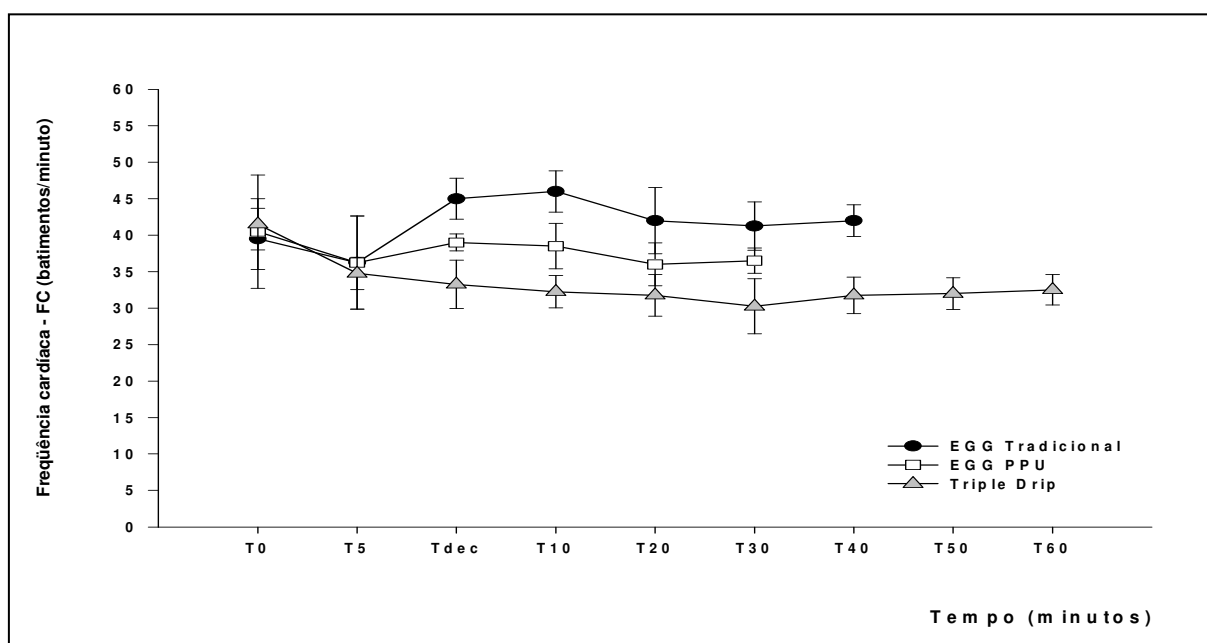


Figura 8: Valores médios em batimentos por minuto (bpm), da frequência cardíaca (FC), do tempo T0 ao T60, em eqüinos que receberam o EGG tradicional (EGG), a solução pronta para uso (PPU) ou *Triple Drip* (TD), pela via intravenosa.

A PAM aumentou no T5 em todos os grupos, contudo o aumento foi significativo, quando comparado com T0, somente em PPU. A PAM diminuiu em todos os grupos após a indução, mas com significância estatística unicamente em T10 e T20, no grupo PPU ($p < 0,001$) (tabela 6 e figura 9).

Tabela 6: Valores médios e desvios padrão da pressão arterial média (PAM), do tempo T0 ao T60, em eqüinos que receberam o EGG tradicional (EGG), a solução pronta para uso (PPU) ou *Triple Drip* (TD), pela via intravenosa.

	T0	T5	Tdec	T10	T20	T30	T40	T50	T60
EGG	122,8 [12,0]	135,0 [26,5]	105,0 [38,9]	102,0 [24,4]	109,0 [20,7]	107,5 [17,9]	- -	- -	- -
PPU	116,5 [11,4]	132,0 [#] [9,9]	102,5 [7,9]	98,8 [#] [5,0]	100,0 [#] [8,6]	102,0 [9,9]	- -	- -	- -
TD	117,0 [11,6]	126,0 [16,1]	96,8 [4,7]	105,0 [5,8]	99,5 [3,4]	101,5 [3,0]	100,0 [2,8]	98,5 [5,3]	97,0 [7,0]

[#] Diferença significativa quando comparado com T0.

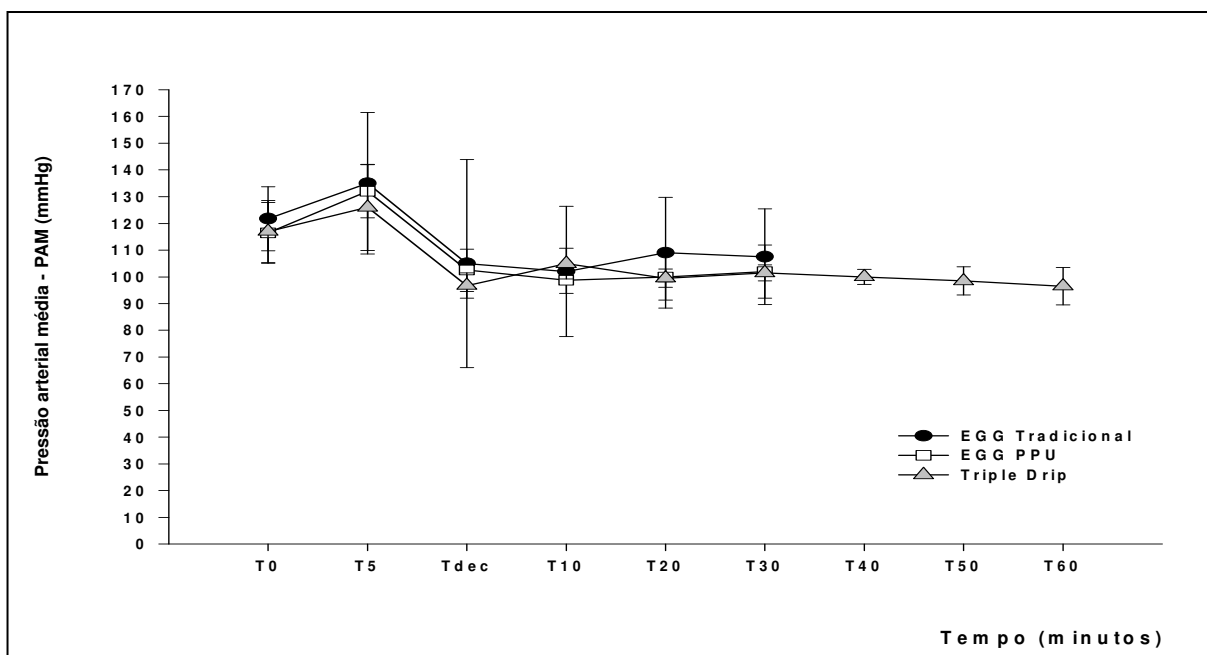


Figura 9: Valores médios em milímetros de mercúrio (mmHg), da pressão arterial média (PAM), do tempo T0 ao T60, em eqüinos que receberam o EGG tradicional (EGG), a solução pronta para uso (PPU) ou *Triple Drip* (TD), pela via intravenosa.

A TR diminuiu nos grupos PPU, em T30 e TD, em T40, T50 e T60, quando comparados com os respectivos T0 ($p < 0,009$ e $0,001$, respectivamente) (tabela 7 e figura 10).

Tabela 7 - Valores médios e desvios padrão da temperatura retal (TR), do tempo T0 ao T60, em eqüinos que receberam o EGG tradicional (EGG), a solução pronta para uso (PPU) ou *Triple Drip* (TD), pela via intravenosa.

	T0	T5	Tdec	T10	T20	T30	T40	T50	T60
EGG	37,1 [1,5]	37,6 [1,1]	37,5 [1,1]	37,4 [1,3]	37,5 [1,0]	37,5 [0,8]	37,4 [0,8]	- -	- -
PPU	37,6 [0,5]	37,5 [0,6]	37,5 [0,7]	37,4 [0,5]	37,3 [0,7]	37,1 [#] [0,5]	- -	- -	- -
TD	37,5 [0,7]	37,4 [0,6]	37,5 [0,6]	37,4 [0,7]	37,3 [0,6]	37,1 [0,5]	37,0 [#] [0,6]	36,9 [#] [0,6]	36,8 [#] [0,4]

[#] Diferença significativa quando comparado com T0.

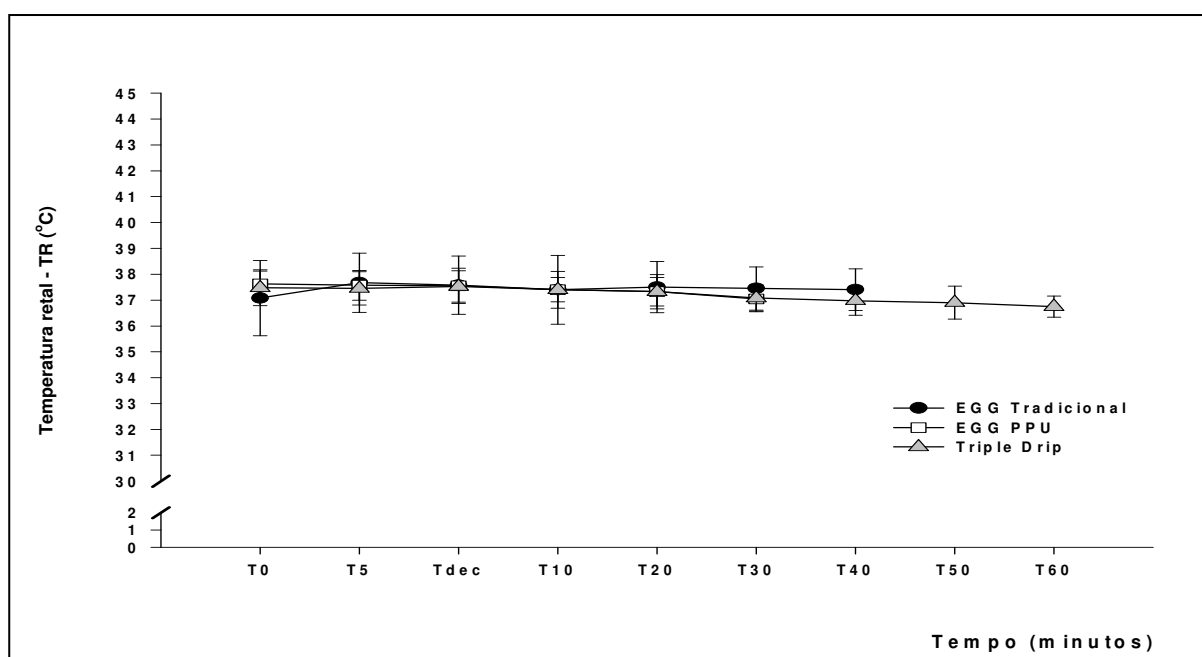


Figura 10: Valores médios em graus Celsius, da temperatura retal (TR), do tempo T0 ao T60, em eqüinos que receberam o EGG tradicional (EGG), a solução pronta para uso (PPU) ou *Triple Drip* (TD), pela via intravenosa.

DISCUSSÃO

Além de ser usado como relaxante muscular, o EGG é econômico, tem ampla margem de segurança e possui propriedades sedativas, que potencializam o efeito de outros depressores do sistema nervoso central (SCHATZMANN, 1974). Por esses motivos, é amplamente usado na anestesia de grandes animais, principalmente em eqüinos, como parte dos protocolos de anestesia balanceada e de anestesia total intravenosa.

Como já foi mencionado, no Brasil, o EGG é encontrado na forma de pó e, para ser usado em anestesia, deve ser preparado previamente pelo médico veterinário, em condições nem sempre adequadas. Isso traz riscos desnecessários para o paciente e aumenta a dificuldade nos atendimentos a campo. Com este trabalho foi verificada a utilidade clínica do EGG PPU, produto que certamente tem o potencial de melhorar a segurança e a qualidade da anestesia a campo no país.

A administração intravenosa da solução de EGG PPU, na concentração de 10%, em eqüinos, 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; HUBELL, 1991; 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; HERSCHL et al., 1992), 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.

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

acontecer. Tal fato pode ser explicado por as concentrações plasmáticas necessárias para induzir decúbito em eqüinos 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 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. O frasco inicialmente era de material rígido (polietilenoglicol) dificultando a pressurização manual durante a infusão. A troca do frasco por uma bolsa plástica atóxica permitiu 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 (STAFFIERI; DRIESSEN, 2007).

A recuperação anestésica nos animais dos grupos EGG e PPU foi classificada como excelente, pois todos os eqüinos 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 tranqüilas e sem intercorrências em eqüinos, 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 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; TAYLOR et al., 1995; LUNA et al., 1996).

A anestesia balanceada, conceito introduzido por Lundy em 1926, se baseia na associação de diversos fármacos, administrados em doses reduzidas, para obter os efeitos anestésicos desejados, minimizando os riscos potenciais quando estes são usados isoladamente. Os objetivos da anestesia balanceada são acalmar o paciente, minimizar a dor e reduzir os efeitos indesejáveis dos anestésicos (BETTSCHART-WOLFENSBERGER; LARENZA, 2007).

Embora todos os anestésicos possam afetar de forma negativa a função cardiorrespiratória, os anestésicos inalados causam maiores alterações do que os anestésicos intravenosos. Por esse motivo, a anestesia total intravenosa vem ganhando terreno há vários anos.

A associação de agonistas dos receptores alfa-2 com cetamina e EGG, usualmente, ocasiona mínima depressão respiratória durante à 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. Isso pode explicar a diminuição gradativa da f e da Sp_{O_2} em TD.

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 Sp_{O_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 severa, encefalopatia, depressão respiratória e morte em pacientes de unidades neonatais. No entanto, alguns estudos avaliaram os efeitos de infusões rápidas ou lentas deste composto em animais adultos de várias espécies sem encontrar evidências de toxicidade. 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 essa substância também foi empregada 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.

CONCLUSÕES

Neste trabalho foi possível comprovar a eficiência clínica da solução injetável de éter gliceril guaiacol pronta para uso, na concentração de 10%.

A solução injetável de EGG PPU a 10% apresentou compatibilidade com a cetamina e a xilazina.

A associação de cetamina, xilazina e EGG PPU a 10%, mostrou ser segura e adequada para a realização de procedimentos anestésicos de curta a média duração, apresentando mínimas alterações cardiorrespiratórias.

REFERÊNCIAS

AL-KHAFAJI, 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. 1583-1585, 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. 545-546, 2000.

BETTSCHART-WOLFENSBERGER, R.; LARENZA, M. P. Balanced Anesthesia in the Equine. **Clinical Techniques in Equine Practice**. v 6, p. 104-110, 2007.

BRASIL. Instrução normativa n° 15, de 9 de maio de 2005. Regulamento técnico para testes de estabilidade de produto farmacêutico de uso veterinário. **Diário Oficial da União**, Brasília, n° 90, quinta-feira, 12 de maio de 2005, p. 6.

BRASIL. Instrução normativa n° 26, de 16 de setembro de 2005. Regulamento técnico para elaboração de partida-piloto de produto de uso veterinário de natureza farmacêutica. **Diário Oficial da União**, Brasília, n° 188, quinta-feira, 29 de setembro de 2005, p. 8.

COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN COMMITTEE ON DRUGS BENZYL ALCOHOL: Toxic Agent in Neonatal Units. **Pediatrics**. v. 72, n°3, September 1983.

CULLEN, L. K. Muscle relaxants and neuromuscular block. In: THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G. J. (Org.) **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia**. 3 ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996, Cap. 13. p. 337-364.

DAVIES, T.; SWAN, J. Romifidine, ketamine and guaiphenesin continual infusion anesthesia: some experiences of its use under field conditions. **Equine Veterinary Education**, 1997, v. 9, p 12-16.

DOHERTY, T.; VALVERDE, A. **Manual of equine anesthesia & analgesia**. Oxford: Blackwell Publishing, 2006. p. 362.

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.

GREENE, S. A.; et al. Cardiopulmonary effects of continuous intravenous infusion of guaifenesin, ketamine, and xylazine in ponies. **American Journal of Veterinary Research**, v. 47, p. 2364-2367, 1986.

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: THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G. J. (Org) **Lumb & Jones' Veterinary anesthesia**. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 1996, p. 599-609.

KERR, D. D.; et al. Sedative and other effects of xylazine given intravenously to horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 33, n. 3, p. 525-532, 1972.

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. 89 f. 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.

McMURPHY, R. M. et al. Comparison of the cardiopulmonary effects of anesthesia maintained by continuous infusion of romifidine, guaifenesin, and ketamine with anesthesia maintained by inhalation of halothane in horses. **American Journal Veterinary Research**, v. 63, p. 55-1661, 2002.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, **Farmacopéia Portuguesa**. v. 1, 7. ed. 2002.

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.; HUBBELL, J. A. Equine anesthesia: **Monitoring and emergency therapy**. St Louis: Mosby Year Book, 1991, p. 515.

SCHATZMANN, U. The induction of general anaesthesia in the horse with glyceryl guaiacolate. **Equine Veterinary Journal**, v. 6, p. 164-169, 1974.

SCICLUNA, C. Anesthésiologie du cheval. **Recueil de Médecine Veterinaire**. v. 171, 10/11, p. 621-792, 1995.

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

STANWAY, G. W.; TAYLOR, P. M.; BRODBELT, D. C. A preliminary investigation comparing pre-operative morphine and buprenorphine for postoperative analgesia and sedation in cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 29, n. 1, p. 29-35, 2002.

SUSAN, K. M., DONALD, C. P. Elephant care international. 2003. Disponível em: <<http://www.elephantcare.org/Drugs/guaifen.htm>>. Acesso em: 20 de jun. 2009.

TAYLOR, P. M. et al. 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, P. L., BREARLEY, J. C., et al. Physiological effects of total intravenous surgical anaesthesia using detomidine-guaiphenesin-ketamine in horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v 19, p. 24-31, 1992.

TAYLOR, P. M., LUNA, S. P. L. Total intravenous anesthesia in ponies using detomidine, ketamine and guaiphenesin: pharmacokinetics, cardiopulmonary and endocrine effects. **Research Veterinary Science**, v. 59, p. 17-23, 1995.

THURMON, J. C. et al. Cardiovascular effects of intravenous infusion of guaifenesin, ketamine, and xylazine in Holstein calves. **Veterinary Surgery**, v. 15, p. 463, 1986.

YOUNG, L. E. et al. 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.