O USO DE ALFAXALONA EM PEQUENOS ANIMAIS

Ana Luísa Custódio Borges Santos¹, Marco Aurélio Camargo Fontanela², Marilda Onghero Taffarel³

1 Discente do curso de Medicina Veterinária da Universidade Estadual de Maringá – UEM.

2 Mestrando do programa de Pós-graduação em Produção sustentável e Saúde Animal – UEM. (marco-fontanela@hotmail.com) Umuarama - Brasil

3 Docente do curso de Medicina Veterinária da Universidade Estadual de Maringá – UEM.

Recebido em: 06/04/2018 – Aprovado em: 10/06/2018 – Publicado em: 20/06/2018
DOI: 10.18677/EnciBio_2018A61

RESUMO

A alfaxalona é um esteroide neuroativo sintético capaz de induzir a anestesia por meio da ativação de receptores de ácido gama-aminobutírico. Tem como efeito adverso mínimo depressão respiratória e cardiovascular. A alfaxalona também não promove crescimento bacteriano. Essa revisão teve por objetivo relatar o uso clínico de alfaxalona em pequenos animais (cães e gatos), através da sua farmacocinética, farmacodinâmica, doses e vias de administração, uso na indução, analgesia promovida, utilização em infusão contínua, como ocorre a recuperação e o uso em cesárias, promovendo o conhecimento sobre esse fármaco e seus benefícios para os veterinários brasileiros. Em conclusão a utilização de alfaxalona na rotina anestésica de pequenos animais possui diversas vantagens, desde que sejam atentados os efeitos adversos para cada individualidade do paciente e ocorra a implantação de um protocolo correto.

PALAVRAS-CHAVE: anestesia, cão, gato.

THE USE OF ALFAXALONE IN SMALL ANIMALS

ABSTRACT

Alfaxalone is a synthetic neuroactive steroid capable of inducing anesthesia through the activation of gamma-aminobutyric acid receptors. It has as adverse effect only a minimal respiratory depression, presenting mainly apnea. However, it promotes minimal cardiovascular depression soon after induction. Alfaxalone also does not promote bacterial growth. This review aimed to report the clinical use of alfaxalone in small animals (dogs and cats), through its pharmacokinetics, pharmacodynamics, doses and routes of administration, use in induction, promoted analgesia, use in continuous infusion, recovery and use in cesareans. Aiming to promote knowledge about this drug and its benefits for Brazilian veterinarians. In conclusion, the use of alfaxalone in the anesthetic routine of small animals has several advantages, as long as the adverse effects for each individuality of the patient are observed and the implementation of a correct protocol occurs.

KEYWORDS: anesthesia, cat, dog.

INTRODUÇÃO

A alfaxalona (3 α -hidroxi-5 α -pregnano-11,20-diona) é um esteroide neuroativo sintético derivado da progesterona, capaz de induzir a anestesia por meio da ativação de receptores de ácido gama-aminobutírico (GABA) (WARNE et al., 2015; WEST, 2017). Em sua primeira formulação era incluído com diluente o óleo de rícino, o que resultou em reações alérgicas devido à liberação de histamina. Após ser retirada do mercado, uma nova formulação foi criada a fim de impedir esse efeito (WEST, 2017), e sua apresentação comercial atual é em solução a 1% em 2-hidroxipropil- β -ciclodestrina (BERRY, 2017).

Segundo West (2017), a alfaxalona tem como efeito adverso apenas uma mínima depressão respiratória, assim como leve depressão cardiovascular logo após a indução (RODRIGUEZ et al., 2012) ou quando utilizada em infusão contínua (MANEY et al., 2013). A apresentação comercial de alfaxalona não serve como meio de cultivo bacteriano (RODRÍGUEZ et al., 2012), devido a presença de um conservante, mesmo assim, após retirada da dose necessária o frasco deve ser descartado com o conteúdo remanescente (BERRY, 2017).

Essa revisão bibliográfica teve por objetivo relatar o uso clínico de alfaxalona em pequenos animais, farmacocinética, farmacodinâmica, doses e vias de administração, promovendo o conhecimento sobre esse fármaco e seus benefícios para os veterinários brasileiros.

Foi realizada busca de artigos científicos nas bases de dados *PubMed*, *Portal Capes* e *Science Direct* através do uso de palavras-chave: *Alfaxalone*, *Cat*, *Dog* e *Pain*. Também foi realizada pesquisa em livros de referência na área de anestesiologia veterinária. Essa busca aconteceu no mês de março de 2018. Foram incluídos trabalhos publicados a partir de 2012 até a data de submissão deste artigo, a preferência ocorreu para artigos publicados a partir de 2014. Foi definido como critério de inclusão estudos que relatassem sobre o uso da alfaxalona em cães e gatos, e critério de exclusão artigos onde o uso de alfaxalona não foi o enfoque. Foram encontrados na literatura um total de 227 artigos que relatassem o uso de alfaxalona. Após a aplicação dos critérios já expostos um total de 36 artigos e um livro foram relevantes para a revisão realizada.

FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA DA ALFAXALONA EM CÃES E GATOS

A alfaxalona pode ser administrada por diversas vias como: intravenosa, intramuscular, subcutânea, intraperitoneal e por imersão. A farmacocinética é alterada em decorrência da via optada (WEST, 2017). Após a administração intravenosa possui rápido início de ação, proporcionando relaxamento muscular satisfatório, sem distribuição acumulativa e com recuperação anestésica rápida (WEST, 2017) e tranquila (MANEY et al., 2013). Contudo estes efeitos são dependentes da dose empregada: doses maiores resultam em efeitos mais pronunciados (CAMPAGNA et al., 2015). No entanto, por apresentar uma farmacocinética não-linear, os efeitos encontrados e o tempo de duração não são previsíveis; também a variabilidade inter-indivíduo pode ocasionar duração maior do que a esperada (WARNE et al., 2015).

A meia vida de eliminação plasmática nos gatos para uma dose de 5 mg/kg é de 45 minutos, já nos cães para uma dose de 2,0 mg/kg é de 25 minutos (BERRY, 2017). A rápida depuração da alfaxalona sugere uma rápida depuração da fração parenteral (WARNE et al., 2015).

A mesma sofre metabolismo hepático dependente do citocromo P450 (fase I) e dependente de conjugação (fase II). A indução da enzima P450 leva a um aumento da taxa de degradação da alfaxalona, o que pode diminuir a duração da anestesia. Cães e gatos produzem os mesmos metabólitos na fase I, no entanto na fase II os gatos produzem o sulfato de alfaxalona, além de glicuronídeo de alfaxalona, que também é produzido pelos cães (BERRY, 2017). Possivelmente existem outros sítios de metabolização do fármaco, tais como rim, pulmão e encéfalo (WARNE et al., 2015). Já a excreção da alfaxalona ocorre por pelas vias hepática/fecal e renal, sendo a última com papel de importância muito maior (WARNE et al., 2015; BERRY, 2017).

Com relação a sua farmacodinâmica, ao se ligar a receptores GABA, a alfaxalona aumenta a condutância de cloreto na célula, resultando em hiperpolarização da membrana pós-sináptica (BERRY, 2017) e inibição do potencial de ação de propagação neuronal (WARNE, et al., 2015), assim inibindo as vias responsáveis pela vigília e pela consciência (BERRY, 2017). Em concentrações baixas, modula a conexão GABA/receptor. No entanto em altas concentrações atua como agonista diretamente no receptor, à semelhança dos barbitúricos (WARNE et al., 2015). No sistema nervoso central a alfaxalona promove redução da atividade eletroencefalográfica, da pressão intracraniana, e das demandas de oxigênio metabólico (BERRY, 2017).

No sistema respiratório, tanto em cães quanto gatos, houve redução na frequência respiratória (podendo haver apneia), no volume/minuto e na pressão parcial de oxigênio, à dependência de dose aplicada (RODRIGUEZ et al., 2012). Nas doses clínicas apresentadas por Berry (2017), parece não haver incidência de apneia ou elevação da pressão parcial de gás carbônico. No estudo de Campagna et al. (2015), a alfaxalona precedida por medicação pré-anestésica de medetomidina e meloxicam, para indução e manutenção anestésica em 20 gatos mostrou-se superior em homeostase respiratória, quando comparada ao propofol. De acordo com os autores, nenhum animal que recebeu alfaxalona apresentou valores de medida do gás carbônico ao final da expiração (ETCO₂) acima de 55 mmHg, saturação de oxiemoglobina (SpO₂) < 90% e apenas dois necessitaram de suporte ventilatório. Já nos animais que receberam propofol, quatro animais apresentaram ETCO₂ > 55 mmHg, SpO₂ < 90% e oito necessitaram de suporte ventilatório. Maney et al. (2013) também constataram que a alfaxalona como agente indutor e de manutenção em cães causou menos efeitos respiratórios adversos em comparação ao propofol em animais pré-medicados com dexmedetomidina.

No sistema cardiovascular também ocorre depressão dependente da dose. Os parâmetros desse sistema parecem se manter muito estáveis quando respeitadas as doses clínicas, pois realizam pequenas alterações (BERRY, 2017). A estabilidade cardíaca da alfaxalona associada a administração de fentanil foi avaliada por Okushima et al. (2015). Os autores observaram que doses elevadas de fentanil (7 µg/kg) associadas a alfaxalona promoveu menor alteração na frequência cardíaca, quando comparada com a associação com propofol.

A pressão arterial média (PAM) durante o trans-anestésico manteve-se maior em animais anestesiados com propofol do que com alfaxalona, o que é sugestivo de que a vasodilatação e inotropismo negativo é menor com o uso do propofol. No entanto, apesar da queda da pressão arterial, esse parâmetro se manteve dentro dos valores corretos em ambos (CAMPAGNA et al., 2015). A alfaxalona promove maior redução da resistência vascular sistêmica quando comparada ao etomidato,

contudo nenhum dos animais estudados (qual número) apresentou hipotensão (RODRIGUEZ et al., 2012).

Com relação ao sistema renal a alfaxalona mantém o fluxo sanguíneo inalterado. Já para o sistema hepático deve ser atentado para o uso desse fármaco em cães Galgos, pois parece diminuir o fluxo sanguíneo e o suprimento de oxigênio para o fígado (BERRY, 2017).

Outro efeito apresentado pela administração de alfaxalona é o aumento da pressão intraocular em cães. O que segundo os autores, ocorre de maneira semelhante com o uso de propofol (HASIUK et al., 2013).

DOSES E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

As doses de alfaxalona comumente usadas em cães podem ser observadas na Tabela 1 e as doses comumente usadas em gatos na Tabela 2. Berry (2017) recomenda que, como todos os agentes de indução injetáveis, a dose deve ser corrigida de acordo com a administração concomitante de outros anestésicos e o estado do animal.

TABELA 1 - Doses utilizadas de alfaxalona em cães para sedação, indução e manutenção da anestesia, de acordo com a literatura consultada.

Referência	Indução intravenosa (mg/kg)	Infusão contínua (mg/kg/min)	Sedação (mg/kg) via	Particularidades
Berry (2017)	0,5 a 2,2	0,07 a 0,12	3,0 SC	-
West (2017)	1,6	-	-	-
Bigby et al. (2017b)	0,6-1,2	-	-	Administração lenta*
	1,7-2,7	-	-	Administração rápida**
Navarrete et al. (2016)	-	0,07	-	
Hunt et al. (2016)	1-2	0,075 - 0,1	-	Pré-medicados com acepromazina
Ruiz et al. (2016)	3,0	0,2	-	Dose em cesárias
Metcalfe et al. (2014)	1,48 – 2,26	-	-	Dose em cesárias
Maney et al. (2013)	2,2 - 3,0	-	-	Não pré-medicados
Doebeli et al. (2013)	1 – 2	-	-	Dose em cesárias
Herbert et al. (2013)	1,23 - 2,17	0,06 – 0,2***	-	Pré-medicados com acepromazina
	0,77 – 2,3	0,06 – 0,12***	-	Pré-medicados com dexmedetomidina
O'Hagan et al. (2012a)	1,7	-	-	Pediátricos
Keates e Whittem (2012)	2,0	-	-	-

*0,5 mg/kg/min / **2 mg/kg/min / ***Necessário novos boli

TABELA 2 - Doses utilizadas de alfaxalona em gatos para sedação, indução e manutenção da anestesia, de acordo com a literatura consultada.

Referência	Indução intravenosa (mg/kg)	Infusão contínua (mg/kg/min)	Sedação (mg/kg)	Particularidades
Armstrong et al. (2018)	2 – 2,5*	-	-	-
Maney (2017)	-	-	1,0 ou 2,0 IM	-
Khenissi et al. (2017)	3,0 IM	-	-	Associado butorfanol e dexmedetomidina
Berry (2017)	0,5 a 5,0	0,18	-	-
Deutsch et al. (2017)	-	-	2,0 ou 5,0 IM	Associado butorfanol
West (2017)	5,0	-	-	-
Buisman et al. (2016)	2,0	-	-	-
Mocholí et al. (2016)	-	-	5,0 IM	
	5,0 IM	-	-	Associado dexmedetomidina
Grubb et al. (2015)	5,0 IM	-	-	-
Beths et al. (2014)	0,5 a 2,5	-	-	-
Guerrero et al. (2014)	5,0 (2,0 bólus manutenção)	-	-	Não pré-medicados
Warne et al. (2015)	1 a 3	0,024 a 0,25	-	Pré-medicados
	4 a 5 ou 10 IM		2,0 a 3,0 SC/IM	Não pré-medicados
Ramoo et al. (2013)	-	-	3,0 SC *	Associado butorfanol; Hipertireoidismo
O'Hagan et al. (2012b)	4,2 – 5,2			Pediátricos

*Dose alta. Segundo os autores, doses superiores a essa podem causar hiperestesia.

Muitas vezes a alfaxalona é comparada com o propofol ou etomidato para indução da anestesia, no entanto, ao contrário do observado com o propofol e o

ENCICLOPÉDIA BIOSFERA, Centro Científico Conhecer - Goiânia, v.15 n.27; p. 159 2018

etomidato, a dor após a injeção e a irritação local não são relatados após o uso intravenoso de alfaxalona (RODRIGUEZ et al., 2012; AMENGUAL et al., 2012, WEST, 2017).

Gatos parecem possuir sensibilidade álgica à administração intramuscular desse fármaco (GRUBB et al., 2015; BUISMAN et al., 2016), no entanto a cetamina, por exemplo, é utilizada pela mesma via em gatos muitas vezes, a qual possui pH 3,5-5,5 (BERRY, 2017), que também leva a irritação local. Condizendo com o estudo de Khenissi et al. (2017), onde alfaxalona e cetamina apresentaram dor pela aplicação intramuscular em gatos. Berry (2017) indica o uso intramuscular desse fármaco apenas em animais de pequeno porte, devido ao volume de injeção. Já Grubb et al. (2015) não indicam o uso intramuscular em gatos pelo grande volume e consequente hiper-reatividade e desconforto a injeção. No entanto, outros autores indicam a necessidade de mais estudos para avaliar o motivo da dor, se pelo volume, ou a lesão pela agulha, ou irritação local do fármaco (KHENISSI et al., 2017). Estudo em gatos demonstrou que a alfaxalona pela via intramuscular, na dose de 5,0 mg/kg, resulta em níveis de índice biespectral comparáveis aos de uma anestesia inalatória leve, e os mesmos se mantêm reativos aos sons durante a anestesia (GRUBB et al., 2013).

A INDUÇÃO COM ALFAXALONA

A alfaxalona pode ser empregada como agente indutor e de manutenção da anestesia tanto em cães quanto em gatos, inclusive pediátricos (O'HAGAN et al., 2012), principalmente quando se busca menores alterações respiratórias e quando a ventilação mecânica não está disponível (MANEY et al., 2013; CAMPAGNA et al., 2015).

Com relação à depressão respiratória, há contradições na literatura. A apneia é relatada como efeito colateral mais comum da alfaxalona (BERRY, 2017). Contudo, quando comparada ao propofol, ambos em doses altas, 20% dos gatos apresentaram apneia logo após a indução (CAMPAGNA et al., 2015). De outra forma, outros estudos referem ausência de apneia após a indução e durante o trans-anestésico em gatos (SCHWARZ et al., 2014; BETHS et al., 2014). Na espécie canina, em dois estudos com oito animais cada, nenhum cão apresentou apneia quando foram empregadas doses baixas de alfaxalona para indução sem medicação pré-anestésica (RODRIGUEZ et al., 2012; MANEY et al., 2013). Por outro lado, em pesquisa com cães pré-medicados com metadona associada a acepromazina ou a dexmedetomidina foi observada apneia em 68,7% dos animais induzidos com alfaxalona também em doses baixas (BIGBY et al., 2017a). Em cães e gatos com menos de 12 semanas de idade, a incidência de apneia pós-indução é dada em 3% (O'HAGAN et al., 2012).

A velocidade de administração da alfaxalona exerce influência sobre a incidência de apneia e sobre a dose total necessária para indução e intubação. Quando feita infusão rápida, 100% dos cães entraram em apneia. Enquanto isso, em dose baixa, a apneia foi observada em 25% dos animais. A dose total foi de $0,9 \pm 0,3$ mg/kg e $2,2 \pm 0,5$ mg/kg, quando feita de maneira lenta (0,5 mg/kg/min) e rápida (2mg/kg/min), respectivamente (BIGBY et al., 2017b). Em cães em cuja administração foi empregado bolus rápido de 1,5mg/kg, 51,7% dos animais apresentou apneia (AMENGUAL et al., 2012).

A qualidade da indução com a alfaxalona parece muito boa, atingindo escore que marca características como suave e sem complicações. Em comparação, o

etomidato levou a escores também sem complicações, mas com ataxia leve (RODRIGUEZ et al., 2012). Também a porcentagem de excitação causada pela indução com alfaxalona é metade da apresentada pelo propofol (10:20) (MICHOU et al., 2012). Em cães e gatos de 12 semanas de idade, a qualidade da indução foi excelente ou intermediária (O'HAGAN et al., 2012a; O'HAGAN et al., 2012b). Ao se avaliar a qualidade da intubação, a indução com alfaxalona foi superior a apresentada pelo propofol no que se diz respeito a quadros de tosse (BUISMAN et al., 2016).

O uso de alfaxalona para indução leva o paciente a um quadro de leve acidose respiratória que deve-se à diminuição do volume/minuto, levando aumento da pressão arterial de CO₂ (PaCO₂) (MANEY et al., 2013). Assim tem sido constatada diminuição no valor de pH sanguíneo quando administrada alfaxalona para indução, no entanto o bicarbonato não aumentou significativamente. Já com o uso de propofol houve uma maior diminuição no pH e aumento significativo de bicarbonato (CAMPAGNA et al., 2015; MANEY et al., 2013), o que pode indicar a ativação de mecanismos para se manter o equilíbrio ácido-básico e, assim sendo, uma acidose respiratória mais pronunciada.

ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA COM ALFAXALONA

Um anestésico ideal para anestesia total intravenosa (TIVA) deve possuir propriedades como depuração rápida e consequente pouca ou ausente acumulação corporal, além de resultar em anestesia com depressões cardiovascular e respiratória mínimas, e proporcionar recuperação calma e rápida (DEHUISSE et al., 2017). Características essas apresentadas pela alfaxalona e que permitem que seja usada em infusão contínua por períodos maiores. Dessa maneira, esse fármaco tem ganhado público para manutenção anestésica, por ser avaliada como efetiva para tal (HERBERT et al., 2013; SCHWARZ et al., 2014).

O uso da TIVA em gatos pode ser desafiador devido a suas particularidades na metabolização de fármacos. Dessa forma, alguns autores sugerem que a alfaxalona seja preferida em relação ao propofol para infusão contínua nessa espécie (VETTORATO, 2013), sabendo-se também que o propofol pode levar a recuperações mais demoradas (SCHWARZ et al., 2014).

Em infusão contínua, a alfaxalona causa depressão respiratória dose-dependente. Recomenda-se, também, o uso de mais analgésicos/anestésicos a fim de diminuir a dose da alfaxalona e, dessa maneira, diminuir esse efeito indesejável. A mesma também não apresenta correto controle analgésico se utilizada de maneira isolada (HERBERT et al., 2013).

A frequência de pulso e pressão arterial se mantiveram dentro dos limites fisiológicos para cães com infusão contínua de alfaxalona precedida por medicação pré-anestésica. A SpO₂ manteve-se acima de 95% durante todo o procedimento, no entanto, hipoventilação e apneia foram comuns, especialmente logo após a indução e relacionadas à administração rápida ou não (HERBERT et al., 2013). Em felinos parâmetros hemodinâmicos e respiratórios mantiveram-se estáveis durante TIVA com alfaxalona por 150 minutos (VETTORATO, 2013).

A RECUPERAÇÃO COM ALFAXALONA

Em humanos tem-se aplicado um conceito para definir a qualidade da recuperação pós-operatória, o ERAS (*enhanced recovery after surgery*), ou “melhor recuperação após a cirurgia”. O qual indica que uma boa recuperação tem como

princípios o retorno rápido e suave as funções normais do organismo com gerenciamento correto da dor (ARMSTRONG et al., 2018).

Quanto ao tempo de recuperação, em pesquisa com gatos pré-medicados com medetomidina, o tempo desde o fim da infusão contínua de alfaxalona até o primeiro movimento variou de 7 a 130 minutos, de acordo com a duração da anestesia e o total de anestésico empregado (BETHS et al., 2014). Também foi relatada tempo de recuperação de 78 minutos em gatos induzidos e anestesiados com propofol ou alfaxalona, sem diferença estatisticamente significativa entre eles (CAMPAGNA et al., 2015).

Já em cães, a alfaxalona acarretou em maior tempo de recuperação – até o decúbito esternal (6 min) e até o animal se levantar (12 min) – comparada ao propofol (MANEY et al., 2013). Beths et al. (2014) relataram variação de 3 a 48 minutos até a extubação após indução e manutenção com alfaxalona em gatos. Maney et al. (2013) relatam o mesmo tempo para cães anestesiados com propofol ou alfaxalona: 10 minutos. No entanto Hebert et al. (2013) relatam que após a manutenção da anestesia com propofol resultou em maior tempo de recuperação anestésica se comparada com o uso de alfaxalona da mesma maneira.

A recuperação com a alfaxalona em cães foi em média, calma, suave e sem complicações (excelente), no entanto, houve escores que indicaram recuperação boa, regular e até mesmo pobre (MANEY et al., 2013). Também há relatos de ocorrência de ataxia, agitação, tremores e pedalagem e hipersensibilidade aos sons em cães (O'HAGAN et al., 2012; MANEY et al., 2013;). Este último também é encontrado em gatos (O'HAGAN et al., 2012; BETHS et al., 2014).

Na recuperação, tanto com propofol quanto com alfaxalona, são descritos opistótono ou mioclonia em alguns gatos. Contudo, os mesmos não necessitaram de intervenção farmacológica (CAMPAGNA et al., 2015). O que condiz com o apresentado por Guerrero et al. (2014) para o uso de alfaxalona. No entanto os autores afirmam que esse efeito provavelmente se deu pela opção do uso isolado do fármaco e indica que associações de classes devem ser realizadas a fim de evitar esse efeito adverso.

Segundo Armstrong et al. (2018) pode ocorrer hiperestesia na recuperação de anestésias com alfaxalona em gatos, porém os autores afirmam que esse efeito ocorre quando são usadas doses altas do fármaco (2-2,5 mg/kg), ou quando o mesmo é utilizado de maneira isolada. Também em gatos Grubb et al. (2013) afirmam uma recuperação extremamente pobre (com excitação e ataxia) quando optado pela via intramuscular em uma dose de 5,0 mg/kg de gatos pré-medicados com dexmedetomidina e hidromorfina. Fato que não condiz com o apresentado por Tamura et al. (2016), onde pela mesma via, mas utilizando metade da dose acima citada (isoladamente ou não), houve apenas recuperações tranquilas.

Após a manutenção anestésica utilizando alfaxalona em TIVA foi relatada recuperação pobre, caracterizada por excitação, pedalagem, contração muscular e movimento da cabeça, em cães com a alfaxalona associada ou não ao fentanil (DEHUISSE et al., 2017). Em contrapartida, após infusões contínuas prolongadas (111 a 151 minutos) foi observada uma recuperação suave e rápida, com aproximadamente 10 minutos em cadelas (HEBERT et al., 2013). Mesmo após procedimento de duração excepcionalmente longa (sete horas) a recuperação com alfaxalona se mostrou com qualidade aceitável (WARNE et al., 2014). Em relato de um gato anestesiado durante 150 minutos com infusão contínua de alfaxalona e remifentanil, a recuperação também foi rápida e calma (VETTORATO, 2013).

A alfaxalona proporciona, em cães, recuperação significativamente melhor em qualidade em relação ao etomidato, comparando-se parâmetros como salivação, mioclonia e arritmia sinusal marcada, que não ocorreu com a alfaxalona (RODRIGUEZ et al., 2012).

Quando comparado com a cetamina, o retorno do apetite foi mais rápido em gatos anestesiados com alfaxalona (ARMSTRONG et al., 2018). Sendo que Khenissi et al. (2017) afirmam que em protocolos multimodais a recuperação com alfaxalona foi mais longa e de melhor qualidade se comparada com a cetamina nas mesmas condições. Berry (2017) recomenda que durante o período de recuperação pós-anestesia em animais que receberam alfaxalona, os mesmos sejam mantidos em área calma escura, onde não ocorra perturbação, nem excesso de manipulação.

USO EM CESARIANAS

Comparada com o propofol a alfaxalona é similar em ação e tendência de efeitos colaterais, no entanto o fato da última sofrer metabolização no fígado preferencialmente faz com que possa ser mais segura que o propofol em cesarianas, que possui sítios importantes extra-hepáticos, pois sofre metabolização maior no organismo materno (ALEF, 2017).

A alfaxalona nessas circunstâncias, quando comparada ao propofol, manteve os valores de vigor dos filhotes mais elevados. No entanto, a sobrevida dos mesmos após 24 horas do procedimento foi semelhante entre os grupos (97% para a alfaxalona e 98% para o propofol) (BERRY, 2017).

A taxa de apneia apresentada após a indução com a alfaxalona para cesárias em cadelas foi de 15%, em comparação a utilização do propofol levou uma incidência de 25% (METCALFE et al., 2014). Ainda nesse estudo a sobrevivência de filhotes para alfaxalona foi de 96,2% *versus* 94,7% com o propofol.

O escore APGAR para vitalidade neonatal se mostrou melhor quando optada pela alfaxalona para indução da anestesia até 60 minutos após o nascimento, quando comparada ao propofol (DOEBELI et al., 2013). Os autores ainda citam que a alfaxalona, assim como o propofol, atravessa a barreira placentária e que a taxa de sobrevida aos três meses de idade não diferiu entre os grupos.

A anestesia total intravenosa com alfaxalona foi testada em cadelas para procedimento de cesariana, no qual os autores observaram um escore APGAR e recuperação da mãe ligeiramente menor nesses casos se comparado ao isoflurano (RUIZ et al., 2016). No entanto a taxa de sobrevivência não alterou entre os grupos.

ANALGESIA COM ALFAXALONA

West (2017) e Guerrero et al. (2014) enfatizam que os clínicos e pesquisadores devem compreender que a alfaxalona apresenta a limitação de não fornecer analgesia adequada ao paciente, indicando que medicamentos coadjuvantes são necessários para procedimentos dolorosos. Essa estratégia de associar medicamentos é descrita nos *Guidelines* para gerenciamento da dor em pequenos animais de 2015. No qual é afirmado que uma estratégia correta para controle da dor ocorre de maneira multimodal, com a associação de diversas classes farmacológicas (EPSTEIN et al., 2015). A analgesia multimodal baseia-se na abordagem de segmentos múltiplos das vias da dor, permitindo a utilização de doses menores de cada medicamento, minimizando os efeitos adversos de cada (EPSTEIN et al., 2015). Quanto a isso, a alfaxalona provavelmente tem efeito na percepção da dor.

Armstrong et al. (2018) demonstraram em seu estudo que a alfaxalona é efetiva como parte de um protocolo multimodal de analgesia para gatas submetidas à ovariectomia. Também em protocolo multimodal para tratamento da dor a alfaxalona comparada com a cetamina atingiu escores menores de dor em escala validada para gatas submetidas a ovariectomia (BUISMAN et al., 2016). No entanto, quando utilizadas sem um protocolo multimodal, a alfaxalona não foi efetiva para o controle da dor no mesmo procedimento em gatas, ao contrário do apresentado pela cetamina associada a medetomidina (GUERRERO et al., 2014). Mesmo que utilizado meloxicam no pós-operatório de gatas submetidas a ovariectomia com protocolo de alfaxalona isoladamente, o controle da dor não ocorre de maneira adequada, não impedindo o desenvolvimento de hiperalgesia (GUERRERO et al., 2014).

Em cadelas submetidas a ovariectomia, também foi frisada a importância do emprego de outros fármacos que proporcionariam analgesia além da alfaxalona em infusão contínua. Essa afirmação baseou-se na necessidade adicional de bolus de alfaxalona para manutenção da anestesia (HERBERT et al., 2013).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A utilização de alfaxalona na rotina anestésica de pequenos animais possui diversas vantagens, desde que sejam atentados os efeitos adversos para cada individualidade do paciente e ocorra a implantação de um protocolo multimodal.

REFERÊNCIAS

ALEF, M. Anästhesie für die Sectio caesarea beim Hund – ein evidenzbasierter Ansatz. **Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere**, v. 45, n. 1, p. 27-38. 2017. Disponível em: <<https://tpk.schattauer.de/inhalt/archiv/issue/2453/issue/special/manuscript/27066/show.html>>. doi: <https://doi.org/10.15654/TPK-160890>

AMENGUAL, M.; FLAHERTY, D.; AUCKBURALLY, A.; BELL, A. M.; SCOTT, E. M.; PAWSON, P. An evaluation of anaesthetic induction in healthy dogs using rapid intravenous injection of propofol or alfaxalone. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 40, n. 2, p. 115-123, 2012. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1467298716303543?via%3Dihub>>. doi: 10.1111/j.1467-2995.2012.00747.x

ARMSTRONG, T.; WAGNER, M. C.; CHEEMA, J.; PANG, D. S. J. Assessing analgesia equivalence and appetite following alfaxalone- or ketamine-based injectable anesthesia for feline castration as an example of enhanced recovery after surgery. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 20, n. 2, p. 73-82, 2018. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1098612X17693517?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed>. doi: 10.1177/1098612X17693517

BERRY, S. H. Anestésicos injetáveis. In: GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J.; GREENE, S. A.; ROBERTSON, S. A. **Lumb & Jones Anestesiologia e Analgesia em Veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 5 ed. 2017. p. 271-290.

BETHS, T.; TOUZOT-JOURDE, G.; MUSK, G.; KIRBY, P. Clinical evaluation of alfaxalone to induce and maintain anaesthesia in cats undergoing neutering procedures. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 16, n. 8, p. 609-615, 2014. Disponível em: < http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1098612X13514420?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed> doi: 10.1177/1098612X13514420

BIGBY, S. E.; BETHS, T.; BAUQUIER, S.; CARTER, J. E. Effect of rate of administration of propofol or alfaxalone on induction dose requirements and occurrence of apnea in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 44, n. 6, p. 1267-1275, 2017b. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1467298717301605?via%3Dihub>. doi: 10.1016/j.vaa.2017.03.005

BIGBY, S. E.; BETHS, T.; BAUQUIER, S.; CARTER, J. E. Post-induction apnoea in dogs premedicated with acepromazine or dexmedetomidine and anaesthetised with alfaxalone or propofol. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 44, n. 5, p. 1007-1015, 2017a. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1467298717300752?via%3Dihub>> doi: 10.1016/j.vaa.2016.10.004

BUISMAN, M.; WAGNER, M. C.; HASIUK, M. M.; PREBBLE, M.; PANG, D. S. Effects of ketamine and alfaxalone on application of a feline pain assessment scale. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 18, n. 8, p. 643-651, 2016. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1098612X15591590?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed>. doi: 10.1177/1098612X15591590

CAMPAGNA, I.; SCHWARZ, A.; KELLER, S.; BETTSCHART-WOLFENSBERGER, R.; MOSING, A. Comparison of the effects of propofol or alfaxalone for anaesthesia induction and maintenance on respiration in cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 42, p. 484-492, 2015. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1467298716302148?via%3Dihub>>. doi: 10.1111/vaa.12231

DEHUISSE, V.; BOSMANS, T.; KITSHOFF, A.; DUCHATEAU, L.; ROOSTER, H.; POLIS, I. Cardiovascular effects, induction and recovery characteristics and alfaxalone dose assessment in alfaxalone versus alfaxalone-fentanyl total intravenous anaesthesia in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 44, n. 6, p. 1276-1286, 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1467298717302015?via%3Dihub>>. doi: 10.1016/j.vaa.2017.04.006

DEUTSCH, J.; JOLLIFFE, C.; ARCHER, E.; LEECE, E. A. Intramuscular injection of alfaxalone in combination with butorfanol for sedation in cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 44, n. 4, p. 794-802, 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1467298717300806?via%3Dihub>>. doi: 10.1016/j.vaa.2016.05.014

DEUTSCH, J.; JOLLIFFE, C.; ARCHER, E.; LEECE, E. A. Intramuscular injection of alfaxalone in combination with butorfanol for sedation in cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 44, n. 4, p. 794-802, 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1467298717300806?via%3Dihub>>. doi: 10.1016/j.vaa.2016.05.014

DOEBELI, A.; MICHEL, E.; BETTSCHART, R.; HARTNACK, S.; REICHLER, I. M. Apgar score after induction of anesthesia for canine cesarean section with alfaxalone versus propofol. **Theriogenology**, v. 80, n. 8, p. 850-854, 2013. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0093691X13002689?via%3Dihub>>. doi: <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2013.07.006>

EPSTEIN, M.; RODAN, I.; GRIFFENHAGEN, G.; KADRICK, J.; PETTY, M.; ROBERTSON, S.; SIMPSON, W. 2015 AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats*. **Veterinary Practice Guidelines**, 2015. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1098612X15572062>>. doi: 10.1177/1098612X15572062

GRUBB, T. L.; GREENE, S. A.; PEREZ, T. E. Cardiovascular and respiratory effects, and quality of anesthesia produced by alfaxalone administered intramuscularly to cats sedated with dexmedetomidine and hydromorphone. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 15, n. 10, p. 858-865, 2013. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1098612X13478265?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed> doi: 10.1177/1098612X13478265

GUERRERO, K. S. K.; REICHLER, I. M.; SCHWARZ, A.; JUD, R. S.; HÄSSIG, M.; BETTSCHART-WOLFENBERGER, R. Alfaxalone or ketamine-medetomidine in cats undergoing ovariohysterectomy: a comparison of intra-operative parameters and post-operative pain. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 41, p. 644-653, 2014. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1467298716303178?via%3Dihub>>. doi: 10.1111/vaa.12157

HASIUK, M. M.; FORDE, N.; COOKE, A.; RAMEY, K.; PANG, D. S. J. A comparison of alfaxalone and propofol on intraocular pressure in healthy dogs. **Veterinary Ophthalmology**, v. 17, n. 6, p. 411-416, 2013. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/vop.12119/abstract>>. doi: 10.1111/vop.12119

HERBERT, G. L.; BOWLT, K. L.; FORD-FENNAH, V.; COVEY-CRUMP, G. L.; MURRELL, J. C. Alfaxalone for total intravenous anaesthesia in dogs undergoing ovariohysterectomy: a comparison of premedication with acepromazine or dexmedetomidine. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 40, n. 2, p. 124-133, 2013. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1467298716303555?via%3Dihub>> doi: 10.1111/j.1467-2995.2012.00752.x

HUNT, J.; MURRELL, J.; KNAZOVICKY, D.; HARRIS, J.; KELLY, S.; KNOWLES, T. G.; LASCELLES, B. D. X. Alfaxalone anaesthesia facilitates electrophysiological recordings of nociceptive withdrawal reflexes in dogs (*Canis familiaris*). **PLoS One**, v. 11, n. 7, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4951135/>>. doi:10.1371/journal.pone.0158990

KHENISSI, L. NIKOLAYENKOVA-TOPIE, O.; BROUSSAUD, S.; TOUZOT-JOURDE, G. Comparison of intramuscular alfaxalone and ketamine combined with dexmedetomidine and butorphanol for castration in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 19, n. 8, p. 791-797, 2017. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1098612X16657951>>. doi:10.1177/1098612X16657951

MANEY, J. K.; SHEPARD, M. K.; BRAUN, C.; CREMER, J.; HOFMEISTER, E. H. A comparison of cardiopulmonary and anesthetic effects of an induction dose of alfaxalone or propofol in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 40, p. 237-244, 2013. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1467298716302288?via%3Dihub>>. doi: 10.1111/vaa.12006

METCALFE, S.; HULANDS-NAVE, A.; BELL, M.; KIDD, C.; PASLOSKE, K.; O'HAGAN, B.; PERKINS, N.; WHITTEM, T. Multicentre, randomised clinical trial evaluating the efficacy and safety of alfaxalone administered to bitches for induction of anaesthesia prior to caesarean section. **Australian Veterinary Journal**, v. 92, n. 9, p. 333-338, 2014. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/avj.12223>>. doi: <https://doi.org/10.1111/avj.12223>

MICHOU, J. N.; LEECE, E. A.; BREARLAY, J. C. Comparison of pain on injection during induction of anaesthesia with alfaxalone and two formulations of propofol in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 39, n. 3, p. 275-281, 2012. Disponível em: <[http://www.vaajournal.org/article/S1467-2987\(16\)30486-X/fulltext](http://www.vaajournal.org/article/S1467-2987(16)30486-X/fulltext)>. doi: 10.1111/j.1467-2995.2012.00709

NAVARRETE, R.; QUIRÓS-CARMONA, S.; GRANADOS, M. del M.; GÓMEZ-VILLAMANDOS, R. J.; DOMÍNGUEZ, J. M.; FERNÁNDEZ-SARMIENTO, J. A.; MUÑOZ-RASCÓN, P.; FUNES, F. J.; MORGAZ, J. Effect of dexmedetomidine constant rate infusion on the bispectral index during alfaxalone anaesthesia in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 43, n. 4, p. 397-404, 2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1467298716301076?via%3Dihub>>. doi: 10.1111/j.1467-2995.2012.00747.x

O'HAGAN, B.; PASLOSKE, K.; MCKINNON, C.; PERKINS, N.; WHITTEM, T. Clinical evaluation of alfaxalone as an anaesthetic induction agent in dogs less than 12 weeks of age. **Australian Veterinary Journal**, v. 90, n. 9, p. 346-350, 2012a.

Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1751-0813.2012.00974.x/abstract>>. doi: 10.1111/j.1751-0813.2012.00974.x

O'HAGAN, B.; PASLOSKE, K.; MCKINNON, C.; PERKINS, N.; WHITTEM, T. Clinical evaluation of alfaxalone as an anaesthetic induction agent in cats less than 12 weeks of age. **Australian Veterinary Journal**, v. 90, n. 10, p. 395-401, 2012b. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1751-0813.2012.00983.x>>. doi: 10.1111/j.1751-0813.2012.00983.x

OKUSHIMA, S.; VETTORATO, E.; CORLETTO, F. Chronotropic effect of propofol or alfaxalone following fentanyl administration in healthy dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 45, n. 1, p. 88-92, 2015. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1467298716301283?via%3Dihub>>. doi: 10.1111/vaa.12166

RAMOO, S.; BRADBURY, L. A.; ANDERSON, G. A.; ABRAHAM, L. A. Sedation of hyperthyroid cats with subcutaneous administration of a combination of alfaxalone and butorphanol. **Australian Veterinary Journal**, v. 91, n. 4, p. 131-136, 2013. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/avj.12034/abstract>>. doi: 10.1111/avj.12034

RODRIGO-MOCHOLÍ, D.; BELDA, E.; BOSMANS, T.; LAREDO, F. G. Clinical efficacy and cardiorespiratory effects of intramuscular administration of alfaxalone alone or in combination with dexmedetomidine in cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 43, n. 3, p. 291-300, 2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1467298716300733?via%3Dihub>>. doi: 10.1111/vaa.12304

RODRIGUEZ, J. M.; MUÑOZ-RASCÓN, P.; NAVARRETE-CALVO, R.; GÓMEZ-VILLAMANDOS, R. J.; PÉREZ, J. M. D.; SARMIENTO, J. A. F.; CARMONA, S. Q.; MACHUCA, M. M. G. Comparison of the cardiopulmonary parameters after induction of anaesthesia with alfaxalone or etomidate in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 39, p. 357-365, 2012. Disponível em: <[http://www.vaajournal.org/article/S1467-2987\(16\)30398-1/fulltext](http://www.vaajournal.org/article/S1467-2987(16)30398-1/fulltext)> doi: 10.1111/j.1467-2995.2011.00695.x

RUIZ, C. C.; DEL CARRO, A. P.; ROSSET, E.; GUYOT, E.; MAROILLER, L.; BUFF, S.; PORTIER, K. Alfaxalone for total intravenous anaesthesia in bitches undergoing elective caesarean section and its effects on puppies: a randomized clinical trial. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 43, p. 281-290, 2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1467298716300721?via%3Dihub>>. doi: <https://doi.org/10.1111/vaa.12298>

SCHWARZ, A.; KALCHOFNER, K.; PALM, J.; PICEK, S.; HARTNACK, S.; BETTSCHART-WOLFENBERGER, R. Minimum infusion rate of alfaxalone for total intravenous anaesthesia after sedation with acepromazine or medetomidine in cats undergoing ovariohysterectomy. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 41, n. 5, p. 480-490, 2014. Disponível em: <

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1467298716302677?via%3Dihub>>. doi: 10.1111/vaa.12144

TAMURA, J.; HATAKEYAMA, N.; ISHIZUKA, T.; ITAMI, T.; FUKUI, S.; MIYOSHI, K.; SANO, T.; PASLOSKE, K.; YAMASHITA, K. The pharmacological effects of intramuscular administration of alfaxalone combined with medetomidine and butorphanol in dogs. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 78, n. 6, p. 929-936, 2016. Disponível em: < https://www.jstage.jst.go.jp/article/jvms/78/6/78_15-0159/_article>. doi: 10.1292/jvms.15-0159

VETTORATO, E. Prolonged intravenous infusion of alfaxalone in a cat. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 40, n. 5, p. 551-552, 2013. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1467298716304469?via%3Dihub>>. doi: 10.1111/vaa.12044

WARNE, L. N.; BETHS, T.; FOGAL, S.; BAUQUIER, S. H. The use of alfaxalone and remifentanyl total intravenous anesthesia in a dog undergoing a craniectomy for tumor resection. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 55, n. 11, p. 1083-1088, 2014. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4204841/>>.

WARNE, L. N.; BETHS, T.; WHITEM, T.; CARTER, J. E.; BAUQUIER, S. H. A review of the pharmacology and clinical application of alfaxalone in cats. **The Veterinary Journal**, v. 203, p. 141-148, 2015. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090023314005073?via%3Dihub>>. doi: 10.1016/j.tvjl.2014.12.011

WEST, J. A. Alfaxalone. **Journal of Exotic Pet Medicine**, v. 26, n. 2, p. 156-161, 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1557506317300022?via%3Dihub#bib3>>. doi: <https://doi.org/10.1053/j.jepm.2017.01.001>