

UNIVERSIDADE DO ESTADO DE SANTA CATARINA - UDESC
CENTRO DE CIÊNCIAS AGROVETERINÁRIAS - CAV
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL
NÍVEL MESTRADO

MARTIELO IVAN GEHRCKE

FARMACOCINÉTICA DO PROPOFOL EM NANOEMULSÃO EM GATOS

LAGES, SC

2012

MARTIELO IVAN GEHRCKE

FARMACOCINÉTICA DO PROPOFOL EM NANOEMULSÃO EM GATOS

Dissertação apresentada ao programa de pós-graduação em ciência animal da Universidade do Estado de Santa Catarina - UDESC, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

Orientador: Prof. Dr. Nilson Oleskovicz

LAGES – SC

2012

Ficha catalográfica elaborada pela Bibliotecária
Renata Weingärtner Rosa – CRB 228/14ª Região
(Biblioteca Setorial do CAV/UDESC)

Gehrcke, Martielo Ivan
Farmacocinética do propofol em nanoemulsão em gatos / Martielo Ivan
Gehrcke; orientador: Nilson Oleskovicz . – Lages, 2012.
69f.

Inclui referências.
Dissertação (mestrado) – Centro de Ciências Agroveterinárias /
UDESC.

1. Farmacocinética . 2. Metabolização. 3. Anestesia intravenosa . 4. Felinos.
5. Propofol. I. Título.

CDD – 636.089796

MARTIELO IVAN GEHRCKE

FARMACOCINÉTICA DO PROPOFOL EM NANOEMULSÃO EM GATOS

Dissertação apresentada ao programa de pós-graduação em Ciência Animal da Universidade do Estado de Santa Catarina - UDESC, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

Banca Examinadora:

Orientador: _____
Prof. Dr. Nilson Oleskovicz
DMV/ CAV/ UDESC
Lages/ SC

Membro: _____
Prof. Dr. Adriano Bonfim Carregaro
DZ/ FZEA/USP
Pirassununga/ SP

Membro: _____
Prof. Dr. Anicleto Poli
DF/ CCB/ UFSC
Florianópolis/ SC

Membro: _____
Prof. Dra. Suzane Lilian Beier
DMV/ CAV/ UDESC
Lages/ SC

A todos aqueles que acreditaram
em mim e que me apoiaram sem
hesitar, principalmente meus pais
Sérgio e Maria.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, aos meus pais, Sérgio e Maria, pelo apoio, confiança e compreensão por toda minha vida, tanto nos momentos de alegria quanto nas dificuldades. Aqueles que nem sempre me deram o que eu queria mas sim aquilo o que eu realmente precisava para chegar até aqui. Pai, mãe, vocês me ensinaram a sonhar e querer sempre mais, sem nunca tirar os pés do chão ou abandonar minhas origens. A vocês os meus sinceros agradecimentos e meu mais profundo respeito e amor incondicional. Muito Obrigado!

A minha irmã Mailine, que mesmo após as “briguinhas” de irmãos, jamais deixei de amar e respeitar. Irmãos brigam e choram mas a família é o nosso mais precioso tesouro.

Aos amigos de infância e demais familiares que sempre me encorajaram a buscar pelo melhor e mesmo longe mantiveram contato e apoio nas minhas decisões.

Ao meu orientador Nilson Oleskovicz por ter aceitado me orientar durante estes dois anos e estar sempre a disposição quando necessário. Mas mais do que isso, agradeço pela amizade, momentos de descontração e principalmente por me ensinar a jamais depender dos outros quando almejo um objetivo. Se alguém pode mudar o meu futuro, buscar meus sonhos e realizar meus projetos, este alguém sou eu. O “te vira negão” me fez chegar onde estou e vai me levar pro resto da vida pra onde eu quiser ir. Muito Obrigado por tudo!

Aos professores Aury Nunes de Moraes e Suzane Lilian Beier pela amizade, conhecimentos adquiridos, e até mesmo pelas puxadas de orelha que sem dúvida são essenciais para formação profissional. O respeito e admiração por vocês seguirá sempre comigo.

Ao Professor Anicleto Poli que desde o início do projeto auxiliou nos ensinamentos da farmacocinética, sempre disposto e que com certeza foi fundamental na realização deste estudo.

Aos amigos adquiridos durante o mestrado que com certeza tornaram minha estadia em Lages bem mais agradável. Ademir, André (Sivuca), Renato (Bob), Felipe (Miúdo), Douglas, Rafael, Luiza e Marcos, obrigado pelas risadas, trocas de informações e experiências e pela amizade.

Aos professores, funcionários, bolsistas de iniciação e alunos do Hospital veterinário do CAV-UDESC que de alguma forma contribuíram para a minha formação, seja com conhecimentos na área, amizade, zelo com os animais, execução do projeto ou simplesmente mas não menos importante por uma palavra amiga num momento difícil.

Ao amor da minha vida Bruna Bristot Colombo, minha companheira nos bons momentos e também nos difíceis, aquela que aturou meus momentos de estresse, que sempre me apoiou incondicionalmente e que mais do que tudo me amou e me respeitou ao longo destes meses. Ainda passaremos por muita coisa juntos mas como sempre vamos superar e ser felizes para sempre. Saiba que meu amor por ti é infinito e que sempre serei grato por tudo. TE AMO!

Finalmente, agradeço aqueles que infelizmente nunca saberão o quanto sou grato mas que são os responsáveis por tudo isso. A todos os animais que passaram em minha vida, sejam pacientes, de estimação ou que infelizmente foram solicitados para experimentação. O mínimo que posso fazer é agradecer e me conformar que ao menos hoje desfrutam de um lar onde podem viver em tranquilidade.

“Se você quiser alguém em quem
confiar, confie em si mesmo.
Quem acredita sempre alcança!”

Renato Russo

Lages, SC, 13/02/2012

RESUMO

GEHRCKE, Martiello Ivan. **Farmacocinética do propofol em nanoemulsão em gatos**. 2012. 69f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal – Área: Anestesiologia veterinária) - Universidade do Estado de Santa Catarina. Programa de Pós Graduação em Ciência Animal, Lages, 2012.

Os felinos são deficientes na biotransformação do propofol e os dados em relação à farmacocinética nesta espécie são escassos. Além do mais, alterações nas formulações dos fármacos podem acarretar variações farmacocinéticas. O objetivo deste estudo foi determinar o perfil farmacocinético do propofol em gatos e comparar as formulações em emulsão lipídica e em nanoemulsão após-infusão contínua. Utilizaram-se seis gatos hípidos, castrados, com peso médio de $4,21 \pm 0,81$ kg, em um estudo randomizado e autocontrole. Os animais receberam 10 mg/kg de propofol à 1% em emulsão lipídica (EMU) ou em nanoemulsão (NANO) durante 30 segundos e imediatamente após, iniciou-se a infusão de 0,3 mg/kg/min da mesma formulação durante 60 minutos. Após 30 dias receberam o mesmo tratamento com a formulação oposta. Amostras de 3 ml de sangue venoso foram colhidas por meio de um cateter venoso central inserido na veia jugular nos tempos 0 (basal), 2, 5, 10, 15, 30 e 60 minutos de infusão e aos 5, 10, 15, 30, 60 e 90 minutos e 2, 3, 4, 6, 10 e 24 horas após o final da infusão. As concentrações plasmáticas e um estudo de bioequivalência foram analisados em laboratório especializado levando-se em consideração os valores logarítmicos de concentração máxima ($C_{máx}$) e área sob a curva do final da infusão à última amostra (ASC_{1-25}). Os parâmetros farmacocinéticos de Volumes de distribuição (Vd), meias-vidas de distribuição ($t_{1/2\alpha}$) e de eliminação ($t_{1/2\beta}$ e $t_{1/2\gamma}$), *clearances* (Cl central e compartimentais) e microconstantes (k_{10} , k_{12} , k_{21} , k_{13} e k_{31}) foram determinados com auxílio computacional e tabelas de conversão a partir da curva de decaimento da concentração plasmática *versus* tempo ao final da infusão. Não houve diferença entre as formulações em relação a todos os parâmetros, entretanto não foi observada bioequivalência entre as formulações devido à ASC_{1-25} estar fora dos intervalos de confiança, porém, o número de animais foi baixo para os padrões de bioequivalência. Os valores de $t_{1/2\alpha}$, β e γ foram de $10,2 \pm 8,4$ minutos e $1,34 \pm 0,25$ e $21,52 \pm 10,33$ horas para a nanoemulsão e de $11,4 \pm 5,4$ minutos e $1,25 \pm 0,45$ e $17,92 \pm 7,83$ horas para a emulsão lipídica. Os volumes de distribuição foram altos com V_3 e V_{dss} de $18,63 \pm 10,98$ e $23,23 \pm 12,30$ litros/kg para a nanoemulsão e de $13,14 \pm 6,56$ e $18,12 \pm 8,54$ litros/kg para a emulsão lipídica. Os Cl foram baixos com um Cl central de $22,20 \pm 10,83$ ml/kg/min para a nanoemulsão e de $23,42 \pm 13,50$ ml/kg/min para emulsão lipídica. Conclui-se que a farmacocinética do propofol em gatos após-infusão contínua difere das demais espécies caracterizando-se por uma grande distribuição tecidual e uma lenta eliminação. A formulação em nanoemulsão apresenta características farmacocinéticas semelhantes as da emulsão lipídica.

Palavras chave: Farmacocinética. Metabolização. Anestesia intravenosa. Felinos. Propofol.

ABSTRACT

GEHRCKE, Martiello Ivan. **Farmacocinética do propofol em nanoemulsão em gatos.** 2012. 69f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal – Área: Anestesiologia veterinária) - Universidade do Estado de Santa Catarina. Programa de Pós Graduação em Ciência Animal, Lages, 2012.

Cats are deficient in the metabolism of propofol and the data on the pharmacokinetics in this species are scarce. Besides, but changes in the formulations of drugs may cause pharmacokinetic variations. The aim this study was to determine the pharmacokinetic profile of propofol in cats and compare the lipid emulsion formulations and nanoemulsion after continuous infusion. We used six healthy cats, weight 4.21 ± 0.81 kg in a randomized and self control. The animals received 10mg/kg of propofol 1% in the lipid emulsion or nanoemulsion for 30 seconds and immediately after infusion was started 0.3 mg / kg / min of the same formulation for 60 minutes. After 30 days received the same treatment with the formulation opposite. Samples of 3 ml of venous blood were collected via a central venous catheter inserted in the jugular vein at 0 (baseline), 2, 5, 10, 15, 30 and 60 minutes of infusion and at 5, 10, 15, 30, 60 and 90 minutes and 2, 3, 4, 6, 10 and 24 hours after the end of the infusion. Plasma concentrations and a bioequivalence study in specialized laboratory were analyzed taking into account the logarithmic values of maximum concentration (C_{max}) and area under the curve of the end of infusion to the last sample (AUC_{1-25}). The pharmacokinetic parameters of volume of distribution (V_d), distribution half-lives ($t_{1/2\alpha}$) and elimination ($t_{1/2\beta}$ and $t_{1/2\gamma}$), clearances (Cl central and compartmental) and microconstantes (k_{10} , k_{12} , k_{21} , k_{13} and k_{31}) were determined using computational and conversion tables from the decay curve of plasma concentration versus time at the end of the infusion. There was no difference between the formulations with respect to all parameters, however there was no bioequivalence between formulations AUC_{1-25} due to being outside the confidence intervals, however, the number of animals was low by the standards of bioequivalence. The values of $t_{1/2\alpha}$, β and γ were $10,2 \pm 8,4$ minutes and 1.34 ± 0.25 and 21.52 ± 10.33 hours for the nanoemulsion and $11,4 \pm 5,4$ minutes and 1.25 ± 0.45 and 17.92 ± 7.83 hours for the lipid emulsion. The volumes of distribution were high with V_3 and V_{dss} of $18,63 \pm 10,98$ and $23,23 \pm 12,30$ liters/kg for the nanoemulsion and $13,14 \pm 6,56$ and $18,12 \pm 8,54$ liters/kg for lipid emulsion. The Cl were low with a Cl central to $22,20 \pm 10,83$ ml/kg/min for the nanoemulsion and $23,42 \pm 13,50$ ml/kg/min for lipid emulsion. Concluded that the pharmacokinetics of propofol in cats after continuous infusion differs from other species characterized by a wide tissue distribution and slow elimination. The nanoemulsion formulation has similar pharmacokinetic characteristics of the lipid emulsion.

Keywords: Pharmacokinetics. Metabolization. Intravenous anesthesia. Felines. Propofol.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Sumário do método bioanalítico utilizado para determinação das concentrações plasmáticas do propofol por cromatografia líquida (LC) com detecção por Espectrometria de Massas.	27
Tabela 2	Condições cromatográficas e de extração das amostras utilizadas para determinação das concentrações plasmáticas de propofol por cromatografia líquida (LC) com detecção por Espectrometria de Massas	27
Tabela 3	Valores médios e desvios padrão (DP) da concentração plasmática de propofol em gatos após administração de 10 mg/kg em bolus seguido de 60 minutos de infusão contínua na taxa de 0,3 mg/kg/min de propofol à 1% em emulsão lipídica e em nanoemulsão até 25 horas de amostra.	32
Tabela 4	Valores médios e desvios padrão (DP) dos parâmetros farmacocinéticos de gatos após 10 mg/kg de propofol à 1% em nanoemulsão ou em emulsão lipídica em bolus seguido de 60 minutos de infusão contínua na taxa de 0,3 mg/kg/min. Os parâmetros foram calculados a partir da curva de decaimento ao final da infusão.	38

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** Concentrações plasmáticas de propofol *versus* tempo de gatos após administração de 10 mg/kg em bolus seguido de 60 minutos de infusão contínua na taxa de 0,3 mg/kg/min de propofol à 1% em nanoemulsão e em emulsão lipídica. **33**
- Figura 2** Curvas de decaimento da concentração plasmática de propofol *versus* tempo em gatos ao final de 60 minutos de infusão contínua (tempo 0) até 24 horas pós-infusão de propofol à 1% em nanoemulsão e em emulsão lipídica na taxa de 0,3 mg/kg/min. **34**
- Figura 3** Curva de decaimento da concentração plasmática média do propofol em escala logarítmica *versus* tempo em gatos ao final de 60 minutos de infusão contínua (tempo 0) até 24 horas pós-infusão de propofol à 1% em emulsão lipídica e em nanoemulsão na taxa de 0,3 mg/kg/min, evidenciando as 3 fases de decaimento de um modelo tricompartmental. **35**
- Figura 4** Modelo tricompartmental representado pelos volumes central (V_1) e periféricos (V_2 e V_3) e pelas microconstantes de eliminação (k_{10}) e de transferência intercompartmental (k_{12} , k_{21} , k_{13} e k_{31}) do propofol em nanoemulsão em gatos. **36**
- Figura 5** Modelo tricompartmental representado pelos volumes central (V_1) e periféricos (V_2 e V_3) e pelas microconstantes de eliminação (k_{10}) e de transferência intercompartmental (k_{12} , k_{21} , k_{13} e k_{31}) do propofol em emulsão lipídica em gatos. **36**

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Análise de variância (ANOVA) da medida farmacocinética concentração máxima alcançada logtransformada ($\ln(C_{max})$).	39
Quadro 2	Análise de variância (ANOVA) da medida farmacocinética área sob a curva logtransformada ($\ln(ASC_{0-t})$).	39
Quadro 3	Intervalo de Confiança de 90% para a razão das médias.	40

LISTA DE ABREVIACOES

A, B e C	Interceptos no eixo y das concentrações plasmáticas x tempo
α, β e γ	Macroconstantes de eliminação
ANOVA-RM	Análise de variância de repetições múltiplas
ASC	rea sob a curva
ASC_{0-∞}	rea sob a curva do tempo zero extrapolada ao infinito
ASC₀₋₂₅	rea sob a curva do tempo ao último tempo de coleta
ASC₁₋₂₅	rea sob a curva do final da infusão ao último tempo de coleta
ATI	Anestesia total intravenosa
Cl	Clearance
Cl 1, Cl2 e Cl3	Clearances dos compartimentos central (1) e periféricos (2 e 3)
Cmx	Concentração máxima atingida
GANO	Grupo nanoemulsão
GEMU	Grupo emulsão lipídica
k10, k12, k21, k13 e k31	Microconstantes de transferência compartimental
MRT	Tempo médio de permanência no organismo
t_{1/2}	Meia-vida
t_{1/2}α, t_{1/2}β e t_{1/2} γ	Meia-vida de distribuição e de eliminação rápida e terminal
Tmx	Tempo para atingir a concentração máxima
Vd	Volume de distribuição
Vd_{ss}	Volume de ditribuição no “ <i>steady steat</i> ” (estado estacionário)
V1, V2 e V3	Volumes dos compartimentos central (1) e periféricos (2 e 3)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1 ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA (ATI).....	16
2.2 FARMACOCINÉTICA.....	17
2.3 PROPOFOL.....	19
2.4 FORMULAÇÃO DO PROPOFOL.....	21
3 OBJETIVOS	25
4 MATERIAL E MÉTODOS	25
4.1 UNIDADES EXPERIMENTAIS.....	25
4.2 INSTRUMENTAÇÃO DOS ANIMAIS.....	25
4.3 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL.....	26
4.4 AMOSTRAS SANGUÍNEAS.....	26
4.5 ANÁLISE DAS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS.....	26
4.6 CÁLCULO DE CONCENTRAÇÃO DA AMOSTRA.....	28
4.7 ANÁLISE FARMACOCINÉTICA E ESTATÍSTICA.....	28
4.8 ANÁLISE DE BIOEQUIVALÊNCIA.....	29
4.8.1 Análise estatística.....	29
4.8.2 Critérios de decisão de bioequivalência.....	30
5 RESULTADOS	31
5.1 ANÁLISE DAS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS.....	31
5.2 PERÍODO DURANTE A INFUSÃO CONTÍNUA.....	33
5.3 PERÍODO PÓS-INFUSÃO E CURVA DE DECAIMENTO.....	34
5.4 ANÁLISE COMPARTIMENTAL.....	35
5.5 PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS.....	37
5.6 ANÁLISE DE BIOEQUIVALÊNCIA.....	39
6 DISCUSSÃO	41
7 CONCLUSÕES	51
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52
7 ANEXOS	62

1 INTRODUÇÃO

A anestesiologia veterinária vem se desenvolvendo ao longo dos anos principalmente no campo das pesquisas em relação às técnicas da medicina humana e desenvolvimento de novos fármacos. É impossível falar em anestesiologia sem abordar conhecimentos da farmacologia, pois a partir destes, pode se compreender melhor o mecanismo de ação e efeitos dos anestésicos utilizados.

A farmacocinética demonstra o movimento do fármaco pelo organismo compreendendo desde a sua entrada através da administração, seja ela enteral ou parenteral, até a excreção total do mesmo. Daí a importância de se realizar estudos que envolvam esta área, pois a partir dos parâmetros farmacocinéticos se chegam às doses, intervalos e taxas de administração, bem como os efeitos cumulativos e residuais através do monitoramento das concentrações plasmáticas e/ou teciduais do fármaco.

O propofol já é bem descrito na literatura, como um anestésico intravenoso com grande aceitação entre os anestesiólogos humanos e veterinários devido às características únicas em relação a segurança e rápidos início e fim de efeitos. Os felinos, sempre foram um desafio aos veterinários, pois sua deficiência na biotransformação de certos compostos acaba por impedir ou limitar o uso destes, como é o caso do propofol. A farmacocinética desse agente é bem definida em humanos e até mesmo em cães, entretanto, em gatos a literatura é escassa e na maioria dos casos acaba-se por extrapolar os resultados obtidos de cães ou adequar as doses e infusões apenas baseados em efeitos clínicos. Sabe-se que a farmacocinética pode variar com diversos fatores, principalmente com a espécie, logo, é inadmissível que ainda se extrapolem dados da espécie canina para utilização em felinos.

Ainda, a alteração nas propriedades físico-químicas de um fármaco bem como de sua formulação, podem resultar em alterações na farmacocinética, uma vez que estão intimamente relacionadas com tais características. O propofol, desde sua descoberta e introdução para uso clínico, passou por diversas alterações em sua formulação afim de se encontrar uma formulação prática e segura para administrá-lo. Com os avanços tecnológicos no campo da farmácia e da nanotecnologia, as nanoemulsões surgem com a proposta de atingir estes objetivos e manter as características benéficas do fármaco. Logo, além de se determinar o perfil farmacocinético do propofol em felinos, é necessário investigar o quanto as diferentes formulações podem interferir nos parâmetros clínicos em cada espécie.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA (ATI)

As técnicas de administração de fármacos pela via intravenosa se iniciaram em meados do século XVII, após a descrição do sistema circulatório por Harvey. Os responsáveis pelas primeiras descobertas neste campo são Percival Christopher Wren e Daniel Johann Major, os quais injetaram ópio por via intravenosa em um cão causando entorpecimento sem causar morte, antes mesmo da invenção da seringa e agulha. Após o surgimento destes materiais, a via intravenosa começou a ser explorada cada vez mais. Entretanto um dos primeiros relatos de anestesia intravenosa se refere a utilização do hidrato de cloral por Pierre-Cyprien Oré (HEMELRIJAK; KISSIN, 2001).

Muitos anos se passaram e a busca por fármacos para administração venosa se intensificou com o objetivo de se obter maior segurança quanto ao seu uso. Desde a introdução dos barbitúricos em 1921, entre estes o tiopental em 1934, como agentes anestésicos intravenosos, diversos outros fármacos foram sintetizados como os bloqueadores neuromusculares, o etomidato, os benzodiazepínicos e o propofol (NORA, 2008).

A síntese de anestésicos intravenosos cada vez mais seguros e com perfis farmacológicos que permitissem técnicas de infusão contínua, aliados ao desenvolvimento de novas técnicas de anestesia total intravenosa fazem com que essa modalidade continue sendo muito utilizada e com futuro bastante promissor (LORDON; STANLEY, 2001).

Existem basicamente três técnicas para utilização de anestesia total intravenosa (ATI): Bolus intermitente, infusão contínua e infusão alvo-controlada (TCI “target control infusion”). Tanto no bolus intermitente quanto na infusão contínua as concentrações plasmáticas do fármaco não são conhecidas e a infusão é mantida a uma taxa fixa, o que pode ocasionar efeito cumulativo do fármaco no organismo, resultando em aumento dos efeitos deletérios e retardo na recuperação após longos períodos (SHAFER; YOUNGS, 2001; NORA, 2008). Ainda, existe uma modalidade de infusão a taxas variadas onde se altera a taxa de infusão de acordo com o tempo (ROBERTS et al., 1988; BRUHN, 2002).

Na infusão alvo-controlada, através de parâmetros farmacocinéticos aliados a programas matemáticos computacionais consegue-se estimar a concentração plasmática do fármaco e variar a taxa de infusão em razão do acúmulo e depuração do mesmo. Assim, os níveis plasmáticos permanecem constantes e sem efeito residual proporcionando uma melhor e mais rápida recuperação da anestesia (LORDON; STANLEY, 2001; NORA, 2008).

Entretanto, para utilização destas técnicas mais modernas de infusão é necessário que se conheça o perfil farmacocinético dos diferentes fármacos e se utilize equipamentos com sofisticados programas computacionais.

2.2 FARMACOCINÉTICA

A farmacocinética descreve o movimento dos fármacos no organismo e é fundamental quando se almeja utilizar um sistema racional de intervalo de doses e infusão contínua. Os parâmetros farmacocinéticos demonstram os processos de absorção, distribuição e excreção dos fármacos (WILKINSON, 2005). No caso dos agentes anestésicos intravenosos se pode desconsiderar a fase de absorção já que se deposita o fármaco diretamente no sistema circulatório (DUARTE, 1994). Quanto ao modelo que melhor define estes agentes, a literatura cita o tricompartmental, ou seja, o fármaco é administrado no compartimento central, se distribui aos tecidos periféricos menos vascularizados e ainda, lentamente, se acumula em tecidos de reserva como o adiposo (FERNANDES, 1991; SCHNIDER et al., 1998; SHAFER; YOUNGS, 2001).

O volume de distribuição (V_d) se constitui do volume líquido necessário para diluir a quantidade total do fármaco no organismo na mesma concentração encontrada no plasma (WILKINSON, 2005). Assim, quando este volume é igual a quantidade de líquido fisiológico do organismo diz-se que o fármaco tem baixa distribuição tecidual, permanecendo quase que totalmente no plasma ligado às proteínas plasmáticas. Por outro lado, se este for demasiadamente grande, ultrapassando o volume fisiológico, pode-se concluir que o fármaco possui grande distribuição para os tecidos periféricos, como órgãos menos perfundidos e gordura (DUARTE, 1994; SHAFER; YOUNGS, 2001). O volume de distribuição ainda pode ser dividido em volume do compartimento central (V_1) e dos compartimentos periféricos rápido (V_2) e lento (V_3), correspondentes ao sistema circulatório e nervoso central (V_1), tecidos menos vascularizados (V_2) e tecido adiposo (V_3), que indicam a melhor distribuição do fármaco nos diferentes compartimentos (CAMU et al., 2001). Ainda, a soma de todos os volumes revela o V_d em estado de equilíbrio ou “steady state” ($V_{d,ss}$), que corresponde ao volume quando as concentrações em todos os tecidos estão iguais, sem transferência entre os compartimentos (FERNANDES, 1991; DUARTE, 1994; WILKINSON, 2005).

O *clearance* (Cl), ou depuração, indica a depuração do fármaco pelo organismo, representando a capacidade do organismo em remover uma quantidade de fármaco presente em um determinado volume de sangue (WILKINSON, 2005). Para melhor exemplificar pode-

se dizer que se o clearance de um fármaco é de 100 ml/min, indica que o organismo pode eliminar a quantidade de fármaco existente em 100 ml de plasma a cada minuto. O clearance no estado de equilíbrio (Cl_{ss}) é um parâmetro essencial quando se planeja realizar infusões contínuas, pois nos oferece a noção de quanto de fármaco está sendo eliminado a cada minuto e quanto deve ser administrado para manter a concentração plasmática em equilíbrio (FERNANDES, 1991; LEBLANC et al., 2000; CAMU et al., 2001; WILKINSON, 2005)

A meia-vida ($t_{1/2}$) é definida como o tempo necessário para que a concentração do fármaco se reduza em 50%. Logo, após um tempo de 4 à 5 meias-vidas, o fármaco deve ser removido quase que totalmente (LEBLANC et al., 2000). No entanto quando se trabalha com modelos multicompartmentais podem-se definir três diferentes meias-vidas: *alpha* ($t_{1/2\alpha}$), chamada de meia-vida de distribuição, onde o fármaco se distribui para os diversos compartimentos, refletindo o período de efeito máximo do mesmo; *beta* ($t_{1/2\beta}$), chamada de meia-vida de eliminação rápida, responsável pela recuperação total do paciente ao fármaco pois envolve os processos de eliminação deste; e finalmente, *gamma* ($t_{1/2\gamma}$), conhecida como meia-vida terminal de eliminação, a qual nos demonstra o efeito residual do fármaco no organismo, pois mesmo após a recuperação é possível se detectar concentrações deste no plasma, devido ao acúmulo principalmente em tecido adiposo (SHAFER; YOUNGS, 2001; CAMU et al., 2001). O tempo médio de permanência ou “*minimal residencial time*” (MRT) pode ser utilizado como medida de eliminação de um fármaco juntamente com as meias-vidas de eliminação pois demonstra o tempo em que o fármaco permanece no organismo após uma determinada dose (LEBLANC et al., 2000).

As microconstantes de transferência intercompartimental representam o movimento do fármaco entre os diferentes compartimentos do organismo: k_{10} , revela a velocidade de remoção do fármaco do compartimento central (1) para fora do organismo (0), também citada como constante de eliminação; k_{12} e k_{13} , demonstram a velocidade de transferência do compartimento central (1) para os periféricos rápido (2) e lento (3); k_{21} e k_{31} , expressam o movimento dos fármacos que retornam dos tecidos periféricos para a circulação central (SHAFER; YOUNGS, 2001).

Outros parâmetros farmacocinéticos como Área Sob a Curva (ASC), que demonstra o quanto o organismo ficou exposto ao fármaco; concentração máxima alcançada ($C_{máx}$) e tempo para concentração máxima ($T_{máx}$) são importantes para estudos de bioequivalência de diferentes formulações, pois refletem a biodisponibilidade e exposição de ambas no organismo (LEBLANC et al, 2000).

2.3 PROPOFOL

O propofol (2-6-diisopropilfenol) é um agente anestésico de curta duração rotineiramente utilizado na prática hospitalar em humanos, cães e gatos (DUKE, 1995). Caracteriza-se pelo rápido início de ação, depressão cardiorrespiratória dose dependente e rápida recuperação anestésica (DUKE, 1995; SEBEL; LOWDON, 1997).

Sua estrutura química o classifica como um derivado alquilfenólico denominado 2,6-diisopropilfenol. Esta estrutura lhe confere uma alta lipossolubilidade, o que faz com que se distribua entre os tecidos e atinja rapidamente seu sítio de ação. Seu pKa é próximo de 11 e é classificado como um ácido orgânico o que faz com que tenha uma alta ligação as proteínas plasmáticas, em torno de 98%. Além disso, em sua forma natural apresenta-se sob a forma de óleo de cor amarelada, com ponto de congelamento à apenas 19 °C. Estas características impossibilitam sua utilização como um sal diluído necessitando de uma formulação especial que atualmente é composta de uma emulsão lipídica a base de 10% de lecitina de soja com 1,25% de fosfatídeo de ovo e glicerol a 2,25% (GLEN; HUNTER, 1984; BAKER; NAGUIB, 2005).

Seu mecanismo de ação, assim como o da maioria dos anestésicos injetáveis, consiste na interação com o complexo ionóforo do receptor γ -amino-butírico-A (GABA) o que culmina em aumento do influxo celular de cloro, diminuindo o impulso elétrico (HARA et al, 1993). Embora Hales e Lampert (1991) tenham relatado que o propofol também poderia aumentar a resposta em receptores da glicina, Hara et al. 1994 afirmam que esta não seria alterada. Ainda, segundo Orser et al. (1995) o propofol teria efeito sobre os receptores N-metil-D-aspartato (NMDA).

Devido a sua alta lipossolubilidade, possui rápido início de ação e é amplamente absorvido pelos tecidos periféricos. Isso vai ao encontro dos estudos que demonstram o seu grande volume de distribuição que excede o volume corporal (ADAM et al., 1980; COCKSHOTT et al., 1992; HUGHS et al., 1992). Assim, após a administração, o propofol se difunde para os tecidos menos vascularizados caracterizando um modelo tricompartmental, em que compartimento central é representado pelo sistema circulatório e os outros dois compartimentos seriam os tecidos menos perfundidos e o tecido adiposo (WHITE, 2001).

Sua biotransformação ocorre no fígado e em alguns tecidos extra-hepáticos tais como: pulmões (MATOT et al. 1993), parede intestinal e rins (CASSIDY; HOUSTON, 1984; McGURK et al., 1998). Veroli et al. (1992), concluíram que o *clearance* metabólico (*Cl*) do

propofol ultrapassa o fluxo sanguíneo hepático corroborando que sua biotransformação ocorre também em sítios extra-hepáticos.

A enzima glucuroniltransferase normalmente responsável pela glicuronidação de compostos fenólicos simples, como o propofol, é a UDP-glucuronosyltransferase. O gene responsável pela produção desta enzima em gatos tem sido classificado como um pseudogene, fazendo com que esse sistema enzimático se torne relativamente ineficiente para a biotransformação do fármaco, aumentando assim o tempo de recuperação nessa espécie (COURT & GREENBLATT 2000). Em humanos, a biotransformação do propofol ocorre, principalmente, (aproximadamente 60%) através de glicuronidação hepática (FAVETTA et al. 2002), através do citocromo P4502B6 (COURT et al. 2001; ODA et al. 2001) e P4502B11 em cães (HAYKRAUS et al. 2000), porém, a especificidade do respectivo citocromo ainda não foi definida em gatos. Segundo Boothe (1990), uma via alternativa para a metabolização do propofol é a sulfatação, via que apesar de bem desenvolvida na espécie, não é muito eficiente, pois apresenta saturação rápida.

A recuperação da anestesia após a utilização do propofol é dependente da redistribuição e biotransformação do fármaco (ADAM et al. 1980). Devido a esta deficiência de metabolismo, o propofol apresenta meia-vida de eliminação elevada no gato, quando utilizado em doses altas ou por tempo prolongado (HALL; CLARKE, 1991; ANDRESS et al., 1995) e quando comparados a outras espécies (ADAM et al., 1980). Pascoe et al. (2006) demonstraram um aumento no tempo de recuperação em gatos em relação ao tempo de infusão de propofol.

Adam et al. (1980) foram pioneiros no estudo da farmacocinética do propofol em animais, utilizando ratos, coelhos, suínos e gatos. Os autores verificaram diferenças na farmacocinética de gatos, principalmente nos tempos de meia-vida, que correspondiam a 5,8 minutos para $t_{1/2\alpha}$ e 55 para $t_{1/2\beta}$. Bester (2009) encontraram meias-vidas α , β e γ de $25,69 \pm 23,73$, $43,15 \pm 21,69$ e $1747,6 \pm 2445,5$ minutos respectivamente, em gatos, após bolus de 4mg/kg. Entretanto estes autores obtiveram valores de desvio padrão extremamente altos, o que pode ter interferido nos resultados. Diferentemente, Cleale et al. (2009) que encontraram uma meia-vida terminal de $8,795 \pm 1.643$ horas em gatos após bolus de 7mg/kg. Estes estudos demonstraram que há diferença nos resultados obtidos em cães, nos quais Nolan e Reid (1993) observaram uma meia-vida terminal de 322 minutos após um bolus de 4mg/kg seguido de uma hora de infusão na taxa de 0,4 mg/kg/min. Com relação a farmacocinética do propofol em infusão contínua em felinos não se encontram dados na literatura, apenas estudos clínicos que demonstram um efeito cumulativo do fármaco que resultaria em aumento no tempo de

recuperação (ANDRESS et al., 1995; PASCOE et al., 2006; TAMANHO 2010). Isto reforça a idéia de que são necessários maiores estudos a respeito da farmacocinética deste agente na espécie em questão.

Não bastasse as grandes variações citadas anteriormente, ainda ressalta-se o fato de que a formulação utilizada pode resultar em alterações significativas na farmacocinética de uma substância por alterar suas propriedades de distribuição e eliminação (CALVO et al., 2004; FECHNER et al., 2004; LEE et al., 2009).

2.4 FORMULAÇÕES DO PROPOFOL

O propofol foi sintetizado em 1973 e suas propriedades físico-químicas o fizeram um anestésico diferente dos demais, pois sua baixa miscibilidade em água, seu $pK_a=11$ e sua estrutura química impediam a formação de sais em solução para sua administração (BAKER; NAGUIB, 2005). Assim começaram as buscas por uma formulação ideal para este agente, e que fosse livre de propriedades anestésicas e reações anafiláticas.

Inicialmente sua formulação era a base de 2% de propofol, 16% de cremofor EL como surfactante para estabilizar a emulsão, e 8% de etanol que eliminava a turbidez da amostra (BAKER; NAGUIB, 2005). O cremofor EL quando em solução aquosa forma misturas nanométricas nas quais o propofol se insere na parte hidrofóbica, dando um aspecto transparente à emulsão (KESSEL, 1992). Entretanto, devido ao desconforto à aplicação ocasionado pelo etanol e maiores estudos relativos às doses, posteriormente se desenvolveu a formulação a 1%, que não necessitava mais do etanol, pois não apresentava turbidez. (KAY; ROLLY, 1977; JAMES; GLEN, 1984; THOMPSON; GOODALE, 2000). Entretanto, Baker e Naguib (2005), em sua revisão sobre as diversas formulações de propofol, citam que são inúmeros os relatos a respeito das reações anafiláticas e de hipersensibilidade em humanos devido a formulação em cremofor EL.

Quando foi sintetizado, diversas formulações foram propostas, incluindo as emulsões lipídicas, entretanto, já na época, diversos inconvenientes impossibilitaram a utilização destas. Porém, a partir de 1980, a melhora na tecnologia das emulsões possibilitou o desenvolvimento da formulação atualmente conhecida, que emprega óleo de soja, lecitina de ovo e glicerol, cada componente com uma função específica para estabilizar a emulsão e garantir a isotonicidade (BAKER; NAGUIB, 2005). Nesta formulação, o propofol permanece englobado pelas moléculas de lipídios e após sua administração precisava ser liberado da partícula de gordura para exercer sua atividade. Isso pode retardar o início de ação do fármaco, bem como potencializar sua ação devido a diminuição da captação deste por outros

tecidos afins (DUTTA; EBLING, 1997; DUTTA; EBLING, 1998; BAKER; NAGUIB, 2005). Mesmo assim, Dutta e Ebling et al. (1997) não encontraram diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas importantes entre a emulsão lipídica e a formulação em cremofor EL, apesar da primeira ter se mostrado mais potente.

Apesar das emulsões lipídicas serem farmacologicamente benéficas, diversos inconvenientes relacionados aos veículos utilizados devem ser considerados. Primeiramente, cita-se o fato de que as emulsões lipídicas, também chamadas macroemulsões, são termodinamicamente instáveis e se deterioram com facilidade (DRISCOLL et al., 2001; HAN et al., 2001; BAKER; NAGUIB, 2005). Além disso, os veículos utilizados sustentavam a contaminação bacteriana, o que faz com que os fabricantes adicionem à formulação substâncias preservativas como o EDTA, sulfito e álcool benzílico para controle de crescimento microbiano. Porém, este acréscimo de aditivos à formulação pode acarretar efeitos adversos adicionais (THOMPSON; GOODALE, 2000; BAKER; NAGUIB, 2005; WANG et al., 2007). Mesmo assim, esta formulação em contato com o ambiente predispõe contaminação podendo causar infecções devido a outros componentes (STRACHAN et al., 2008). Ainda, o tamanho das partículas e a composição lipídica possibilitariam a ocorrência de embolia, lipemia, aumento de triglicérides e dor à aplicação. (KANKE et al., 1980; EDDLESTON; SHELLY, 1991; MATEU; BARRACHINA, 1996; BAKER; NAGUIB, 2005; BARBOSA, 2007; HONARMAND; SAFAVI, 2008).

Diante destes inconvenientes, a pesquisa por novas formulações vem se intensificando (BAQUER; NAGUIB, 2005; WANG et al., 2007). E quando se planeja desenvolver uma nova formulação se visa estabilidade, eficiência na liberação do princípio ativo, baixo custo, ausência de toxicidade e de reações anafiláticas e equivalência farmacocinética e farmacodinâmica, quando comparada às atuais formulações (JENSEN et al., 2008).

Diversos estudos tentaram desenvolver novas formulações de propofol a partir da redução da concentração de lipídios ou alteração da composição destes. Entretanto, a dor à aplicação parece estar relacionada com a concentração de propofol livre na amostra, logo, estas formulações foram rejeitadas por aumentar a incidência de desconforto à aplicação (BAKER; NAGUIB, 2005; WANG et al., 2007). JENSEN et al. (2008) propuseram uma formulação lipossômica de propofol, frente às emulsões lipídicas comerciais, com o propósito de diminuir o tamanho das partículas e alterar o veículo das emulsões e conseguiram obter boa estabilidade e segurança da formulação e bioequivalência com as emulsões comerciais. Entretanto, esta formulação ainda continha veículos lipídicos. Ainda, alguns estudos foram realizados a partir de um pró-fármaco hidrossolúvel que após a biotransformação por

acetilcolinesterases é convertido em propofol. Isso eliminaria a necessidade do veículo lipídico, mas, a necessidade de biotransformação traz inconvenientes como demora no início de efeito e a necessidade de atividade enzimática (HENDLER et al, 2001; SCHYWALSKY et al., 2003; STELLA, 2004; BAKER; NAGUIB, 2005; WANG et al., 2007).

Com os avanços da nanotecnologia começaram as pesquisas em relação às microemulsões. Estas também são chamadas de nanoemulsões, pois o tamanho das partículas é inferior a 1000 nanômetros, sendo que para o propofol não passam de 100 nanômetros. Estas são caracterizadas por um núcleo lipídico onde se dissolve o fármaco delimitado por uma camada monomolecular de fosfolipídios dando a amostra um aspecto translúcido (BAKER; NAGUIB, 2005; WANG et al, 2007; DATE; NAGARSENKE, 2008^a; MÜLLER; KECK, 2010).

As microemulsões são tecnologias desenvolvidas para eliminar a necessidade de veículos, pois utilizam o fármaco como centro solúvel da partícula associado a surfactantes e tensoativos para estabilizar a nanopartícula, sem a necessidade de preservativos contra a contaminação microbiótica (MOREY et al., 2006^a; WANG et al., 2007; DATE; NAGARSENKE, 2008^b).

Entretanto, existem diferentes nanoemulsões que podem ser realizadas devido aos diferentes surfactantes existentes, cada qual com suas características particulares que podem alterar a liberação do princípio ativo e conseqüentemente o tempo de exposição ao fármaco e suas propriedades farmacológicas (DATE; NAGARSENKE, 2008^a; DATE; NAGARSENKE, 2008^b). Em 2006 Morey et al. demonstraram em ratos (MOREY et al, 2006^a) e cães (MOREY et al. 2006^b) desenvolvendo uma formulação de propofol em microemulsão óleo em água em nanopartículas e verificaram sua estabilidade e segurança nestas espécies com a eliminação dos veículos lipídicos. Porém, os autores não fizeram um estudo farmacocinético, e em ratos a microemulsão demonstrou um período de latência pouco maior que a emulsão devido a lenta liberação do princípio ativo das nanopartículas. Em suínos, recentemente, se constatou que a microemulsão desenvolvida por Morey et al. (2006)^a possui propriedades farmacocinéticas semelhantes à emulsão comercial (MOREY et al, 2010).

Em 2007, Kim et al. realizaram um estudo, em humanos, com uma nanoemulsão (Aquafol[®]) composta de 1% de propofol, 8% de polietilenoglicol 660 hidroxistearato (Solutol HS 15), como surfactante não iônico, e 5% de álcool polietileno tetrahidrofurfurilmacrilato como co surfactante, e encontraram pequenas diferenças na farmacocinética das formulações, entretanto, concluíram que ambas eram equivalentes e clinicamente iguais. Lee et al. (2009) apresentaram uma reformulação substituindo os

cosurfactantes pois os utilizados anteriormente eram muitas vezes citados como irritantes e com baixo índice terapêutico, e verificaram que esta nova formulação não era bioequivalente com a emulsão lipídica, verificando variações farmacocinéticas em cães. Cleale et al. (2009) e Boscan et al. (2010), também realizaram estudos com diferentes nanoemulsões em felinos e equinos, respectivamente, não encontrando diferenças significativas em relação a farmacocinética da emulsão lipídica tradicional.

Recentemente, Sudo et al. (2010) descreveram uma nanoemulsão à base de macrogol hidroxistearato e glicerol em ratos e após análise farmacocinética e farmacodinâmica, concluíram que a nanoemulsão era clinicamente segura e eficaz, e ainda apresentava recuperação anestésica mais rápida que a emulsão comercial. Tamano (2010) com uma nanoemulsão com os mesmos componentes da utilizada por Sudo et al. (2010) verificou diferenças clínicas quanto ao sistema hemodinâmico sugerindo uma maior estabilidade com a nanoemulsão em gatas.

Pode-se constatar que desde sua introdução na anestesiologia o propofol é apreciado por suas características peculiares. Entretanto, o inconveniente de sua formulação desperta a busca por novas formulações que o tornem mais estável e livre de complicações. A tecnologia das nanoemulsões parece bastante promissora e se destaca pela sua importante contribuição na indústria farmacêutica. Ainda, os estudos de farmacocinética e farmacodinâmica são essenciais para caracterização destas novas formulações.

3 OBJETIVOS

Com base no exposto, o objetivo deste estudo foi determinar o perfil farmacocinético do propofol, tanto em emulsão lipídica quanto em nanoemulsão, em gatos. Ainda, objetivou-se testar a bioequivalência entre as formulações nesta espécie.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Bem Estar Animal (CETEA) da Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), sob o protocolo 1.36/10.

4.1 UNIDADES EXPERIMENTAIS

Foram utilizados seis gatos, provenientes do Centro de Zoonoses do Município de Lages, com idade entre 2 e 4 anos, sem raça definida (SRD), castrados, com peso médio de $4,21 \pm 0,81$ kg, comprovadamente hígidos após exame clínico e laboratorial (hemograma e funções renal e hepática), vacinados e everminados. Os mesmos foram utilizados duas vezes, sendo autocontroles nos tratamentos. Esses animais foram mantidos em gatil de 18m² durante seis meses para controle e acompanhamento. Um mês antes do estudo, os mesmos foram alocados em gaiolas individuais de 1 m³ para ambientação e condicionamento. Uma semana antes do experimento, passaram por uma nova avaliação clínica e laboratorial a fim de comprovar sua higidez para um estudo farmacocinético.

4.2 INSTRUMENTAÇÃO DOS ANIMAIS

Antecedendo o período de experimentação, os animais foram submetidos a jejum alimentar de 10 horas e sem restrição hídrica. No dia do experimento, foram induzidos a anestesia geral inalatória com isoflurano a 5 V%, administrado via máscara facial conectada a um sistema sem reinalação de gases (Baraka) utilizando-se como gás diluente oxigênio a 100%. Após, foram mantidos em anestesia com isoflurano a 1,5V% via máscara facial durante 10 a 15 minutos para a instrumentação, em que realizou-se a tricotomia das veias cefálica e jugular, seguidas da antissepsia das regiões e cateterização das veias cefálica com cateter 22G para administração dos tratamentos e veia jugular com cateter venoso central 22G para a coleta das amostras sanguíneas para análise das concentrações plasmáticas. Após o término do período de instrumentação, cessou-se a anestesia inalatória e aguardou-se 60 minutos para a recuperação total do paciente.

4.3 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Os animais foram submetidos a um estudo aleatório e autocontrole, sendo permitido um mês de intervalo entre os tratamentos. Os mesmos foram alocados em dois grupos: nanoemulsão (NANO, n=6), os quais receberam como agente indutor propofol em nanoemulsão (10 mg/mL) e emulsão lipídica (EMU, n=6) que receberam propofol em emulsão lipídica (10 mg/mL), ambos na dose de 10 mg/kg por via intravenosa, padronizando-se o bolus administrado durante 30 segundos através de bomba de infusão. Ato contínuo, iniciou-se a infusão contínua de propofol na respectiva formulação na taxa de 0,3 mg/kg/min durante 60 minutos. Durante a infusão os animais foram mantidos sobre colchão térmico com temperatura corporal entre 37 e 38 C° e com temperatura da sala padronizada entre 22 e 24 C°.

4.4 AMOSTRAS SANGUÍNEAS

Para análise das concentrações plasmáticas foram colhidas em tubos com EDTA amostras de 3 ml de sangue venoso por meio de um cateter venoso central inserido na veia jugular permanecendo durante todos os tempos de coleta. Previamente, colhia-se 0,5ml de sangue para evitar diluição pela solução presente no cateter, sendo esta quantidade repostada ao animal ao final da coleta. Ainda, para cada 3 ml de sangue retirado eram infundidos 3ml de solução fisiológica (NaCl 0,9%) com o objetivo de manter o volume circulante e o cateter preenchido com 0,3ml de solução heparinizada para que se mantivesse viável o acesso venoso. As amostras foram então centrifugadas por 10 minutos à 3500 rpm, sendo o plasma então alocado em triplicatas e congelado à -20 C° por 24 horas, com posterior conservação à -70 C° por 30 dias, até que fosse analisado.

Os tempos de coleta foram: antes da indução (0) e aos 2, 5, 10, 15, 30 e 60 minutos após a indução e início da infusão contínua. Aos 60 minutos, encerrou-se a infusão e foram colhidas amostras aos 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 360, 600 e 1440 minutos após o fim da infusão.

4.5 ANÁLISE DAS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS

As concentrações plasmáticas de Propofol foram determinadas por cromatografia líquida (LC) com detecção por Espectrometria de Massas (MS/MS), utilizando como fonte de ionização eletronebulização de modo positivo segundo técnica desenvolvida e validada em laboratório (BIOTEC Biotecnologia, Campinas-SP) conforme tabelas 1 e 2.

Tabela 1 - Sumário do método bioanalítico utilizado para determinação das concentrações plasmáticas de propofol em gatos por cromatografia líquida (LC) com detecção por Espectrometria de Massas realizado em Campinas-SP no laboratório BIOTEC de Biotecnologia.

Técnica analítica	LC-MS/MS
Analito	Propofol
Padrão interno	Timol
Matriz biológica	Plasma felino
Linearidade	20,04 – 19.780,2 ng/mL
Equação da curva	$Y = a + bx (1/x^2)$
Limite inferior de quantificação	20,04 ng/mL
Controle de qualidade baixo	60,11 ng/mL
Controle de qualidade médio	7.623,0 ng/mL
Controle de qualidade alto	15.246,0 ng/mL
Parâmetro de quantificação	Resposta (área analito/ área PI)
Parâmetro de detecção	Sinal-ruído maior do que 5
Tipo de ionização	Eletronspray (positivo)
Tempo de estabilidade de pós-processamento	23 horas
Ciclos de congelamento/descongelamento	3 ciclos
Tempo de estabilidade de curta duração	14 horas
Tempo de estabilidade de longa duração	Parcial (95 dias)

Tabela 2 – Condições cromatográficas e de extração das amostras utilizadas para determinação das concentrações plasmáticas de propofol em gatos por cromatografia líquida (LC) com detecção por Espectrometria de Massas realizado em Campinas-SP no laboratório BIOTEC de Biotecnologia.

Fase móvel	Fase A: água + 0,5% de Ác. Fórmico Fase B: Acetonitrila + 0,5% de Ác. Fórmico
Coluna analítica	Phenomenex Luna C-18 15 cm
Pré coluna	Phenomenex C-18 4x3.0 mm
Pressão	42 bar
Temperatura da coluna	Ambiente
Volume de injeção	20 µL
Tempo total de corrida	7 min
Fluxo	1 ml/min
Split	01:01
Temperatura de auto injetor	14 ⁰ C
Gradiente de fase móvel	Não

Todas as amostras antes da injeção no aparelho foram preparadas segundo o protocolo abaixo:

1 – 50 μL da amostra de plasma pipetado em um tubo eppendorf adicionando 250 μL de acetona contendo o padrão interno timol (250 ng/ml) e agitou-se por 1 minuto em “vortex”.

Para a amostra controle adicionou-se 250 μL de acetona em 50 μL de plasma.

2 – As amostras foram centrifugadas a 14000 rpm por 15 minutos a temperatura ambiente.

3 – uma alíquota de 250 μL do sobrenadante foi transferida para um “vial” de vidro e adicionou-se 100 μL de cloreto de dansila e 20 μL de hidróxido de sódio.

4 – As amostras foram agitadas em “vortex” por 20 segundos e mantidas a 70°C durante 10 minutos em banho seco.

5 – uma alíquota de 200 μL de cada amostra foi transferida para um “insert” dos quais 20 μL foram injetados no sistema LC/MS-MS.

4.6 CÁLCULO DE CONCENTRAÇÃO DA AMOSTRA

Os cálculos referentes as concentrações plasmáticas das amostras foram realizadas por meio do programa “Analyst versão 1.4.1”. As funções de calibração foram calculadas através da razão entre as áreas dos picos de propofol e do padrão interno timol. As concentrações de propofol foram calculadas por regressão linear ponderada (1/X²) para todas as matrizes a partir da curva de calibração (concentração plasmática em função das razões das áreas).

4.7 ANÁLISE FARMACOCINÉTICA E ESTATÍSTICA

As curvas de concentração plasmática de propofol, em função do tempo, foram obtidas para cada grupo/animal, em cada fase do estudo, lançando-se no eixo dos *y* as concentrações de Propofol encontradas e no eixo dos *x* os tempos em que as amostras foram coletadas. A concentração plasmática máxima observada (*C_{máx}*), tempo necessário para atingi-la (*T_{máx}*) e os valores de área sob a curva ao último tempo de coleta e ao infinito (*ASC 0-25* e *ASC 0-∞*) foram obtidos a partir de cada curva.

A área sob cada curva individual de concentração do fármaco *versus* tempo de 0 a 25 h (*ASC 0-25*) foi calculada usando-se o método trapezoidal. A extrapolação desta ao infinito (*ASC 0-∞*) foi obtida pela adição do valor C_{25} / k_e a *ASC 0-25* calculada (onde *C₂₅* corresponde a concentração plasmática 25 horas após o bolus seguido de infusão contínua do fármaco e *K_e* a constante de eliminação terminal correspondente a γ).

Após o término da infusão, com auxílio do programa Pharmakit versão 2.10, foram determinados os interceptos das concentrações no eixo y (A, B e C) e macroconstantes de distribuição (α) e de eliminação (β e γ), com base em um modelo farmacocinético tricompartmental. Ainda, o software forneceu os valores de meia-vida de distribuição ($t_{1/2\alpha}$) e meias-vidas de eliminação ($t_{1/2\beta}$ e $t_{1/2\gamma}$).

A partir destes dados, utilizou-se uma tabela de conversão baseada em fórmulas matemáticas fornecidas pelo professor Dr. Shafer da Universidade de Stanford através do site http://anesthesia.stanford.edu/pkpd/_layouts/viewlsts.aspx, para cálculo dos valores de: clearance central (Cl1) e intercompartmentais (Cl2 e Cl3), volume de distribuição central (V1) e periféricos (V2 e V3), volume de distribuição no estado de equilíbrio “stead state” (Vdss) e as microconstantes de eliminação (k10) e de transferência intercompartmental (k12, k21, k13 e k31).

A análise estatística foi realizada com auxílio do programa Graph Prisma 5.0 através de análise de variância para amostras repetidas (ANOVA-RM) seguida do teste “t” pareado para detecção de diferenças entre as formulações. Diferenças foram consideradas significativas quando $P \leq 0,05$.

4.8 ANÁLISE DE BIOEQUIVALÊNCIA

Para análise de bioequivalência, o mesmo laboratório que realizou as análises das concentrações plasmáticas elaborou o teste com base nas áreas sob a curva do final da infusão as 25 horas de coleta (ASC 1-25) de ambas as formulações e da concentração máxima obtida (C_{max}) após a administração em bolus seguido da infusão. Os programas utilizados para a análise estatística foram WinNonLin Professional 5.3 e Graphpad Prism 5, R2.6.

4.8.1 Análise Estatística

A seguinte análise estatística foi conduzida baseada em médias de mínimos quadrados de cada componente do produto teste (T) e referência (R). O modelo estatístico utilizado para a análise foi:

Sequência + Voluntário(Sequência) + Período + Tratamento

Realizou-se uma análise de variância (ANOVA), com efeitos fixos para sequência, período e tratamento e efeito aleatório para voluntário dentro da sequência, usando transformação logarítmica de ASC_{1-25} e C_{max} . O efeito de sequência foi testado usando o termo voluntário dentro da sequência com $\alpha = 10\%$. E outros efeitos foram testados usando o erro

residual do modelo com $\alpha = 5\%$. Foram calculados os intervalos de confiança de 90% para a razão das médias geométricas das medidas farmacocinéticas ASC_{1-25} e C_{max} .

4.8.2 Critérios de decisão de bioequivalência

Como critério de decisão de bioequivalência das formulações R e T, é necessário avaliar se os intervalos de confiança para a razão das médias geométricas de ASC_{1-25} e C_{max} estão dentro dos limites de bioequivalência de 80 a 125%.

5 RESULTADOS

5.1 ANÁLISE DAS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS

As concentrações plasmáticas individuais nos tempos de coleta estão descritas nos anexos 1 e 2 para as formulações em nanoemulsão e em emulsão lipídica respectivamente, bem como as figuras da concentração plasmática *versus* tempo individuais dos animais. Os valores médios e desvio padrão comparados para as respectivas formulações estão representados na tabela 3.

Pode-se observar diferentes valores de concentração plasmática entre os animais porém sem diferença estatística entre as formulações. Em média, as concentrações de ambas permaneceram elevadas durante a infusão, porém sem apresentar variações bruscas ou aumento destas durante o período de infusão. No entanto em alguns animais tanto no NANO quanto no EMU apresentaram picos de concentração plasmática em alguns tempos de coleta.

Em apenas dois animais ocorreram erros durante a execução do estudo. No gato 6 da nanoemulsão o bolus administrado foi de 8mg/kg e no gato 1 da emulsão lipídica ocorreu oclusão do cateter com término da infusão entre 30 e 40 minutos. No entanto, estes acidentes não influenciaram a farmacocinética, desta forma os mesmos não foram excluídos do estudo.

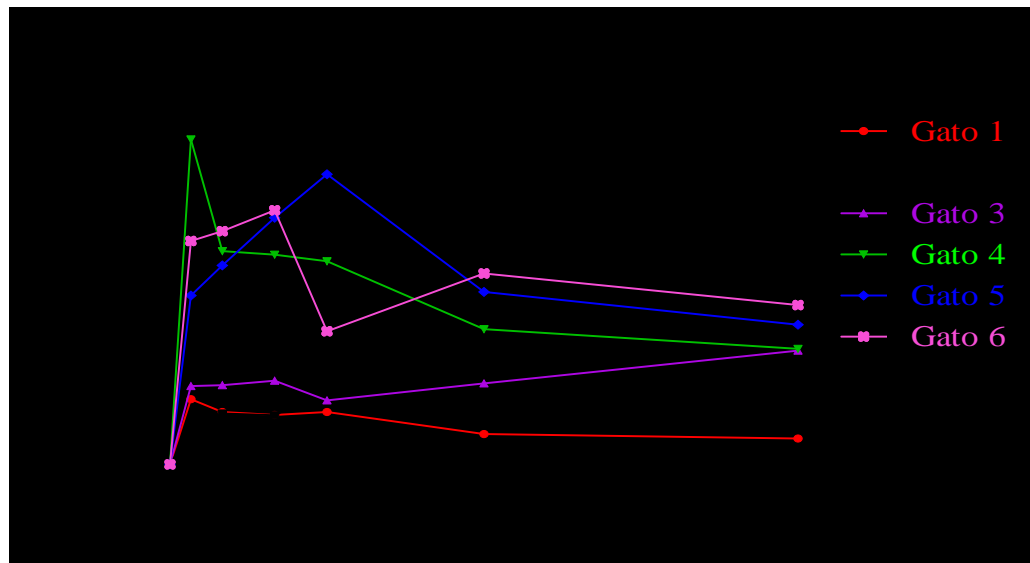
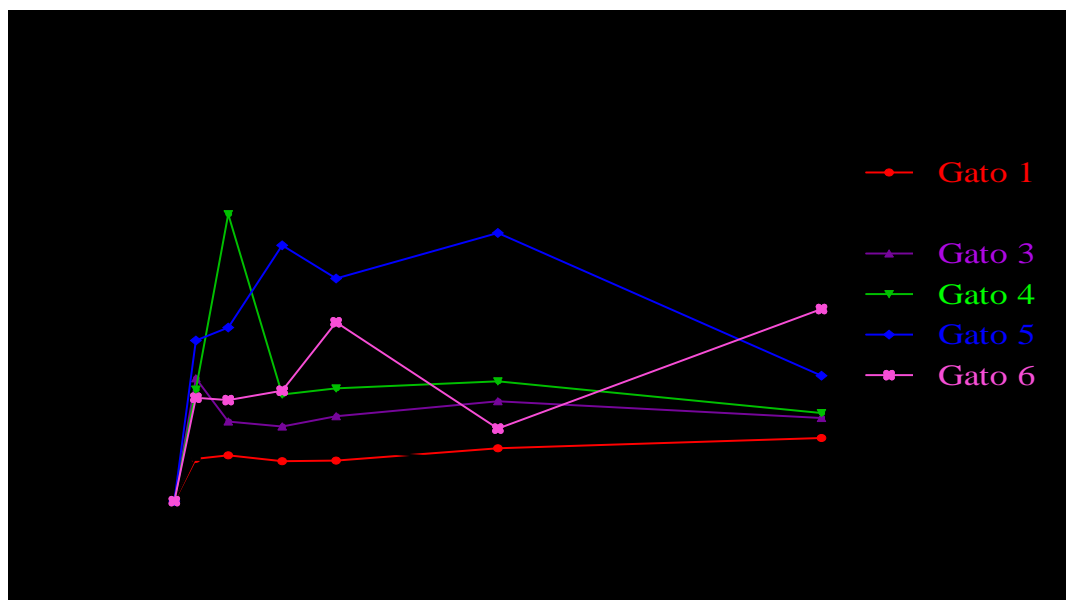
Tabela 3 – Valores médios e desvios padrão (DP) da concentração plasmática de propofol em gatos após administração de 10mg/kg em bolus seguido de 60 minutos de infusão contínua na taxa de 0,3mg/kg/min de propofol à 1% em nanoemulsão e em emulsão lipídica até 25 horas de amostra.

Tempo (horas)	Concentração Plasmática (µg/ml)			
	Nanoemulsão		Emulsão Lipídica	
	Média	DP	Média	DP
0	0	0	0	0
2	15,25	7,23	22,99	17,12
5	19,34	14,36	21,26	13,20
10	16,72	12,18	22,92	15,14
15	17,97	11,30	21,01	14,46
30	17,03	12,99	17,08	10,03
60	15,57	8,21	15,83	7,66
65	7,99	1,43	9,23	4,27
70	6,37	1,62	7,95	4,01
75	6,00	1,94	7,04	3,28
90	5,26	2,06	4,86	2,13
120	3,44	1,06	3,12	1,69
150	2,56	0,99	2,19	0,86
180	2,06	0,94	1,66	0,89
240	1,56	0,75	1,23	0,66
300	1,08	0,52	1,04	0,59
420	0,66	0,39	0,58	0,36
660	0,32	0,13	0,28	0,10
1500	0,18	0,06	0,26	0,21

5.2 PERÍODO DE INFUSÃO CONTÍNUA

A figura 1 demonstra as concentrações plasmáticas de propofol *versus* o tempo de coleta durante o período de infusão contínua do fármaco durante 60 minutos. Pode-se observar estabilidade na concentração plasmática de ambas as formulações, salvo em alguns animais em que é possível visualizar alguns picos plasmáticos nos momentos até 30 minutos.

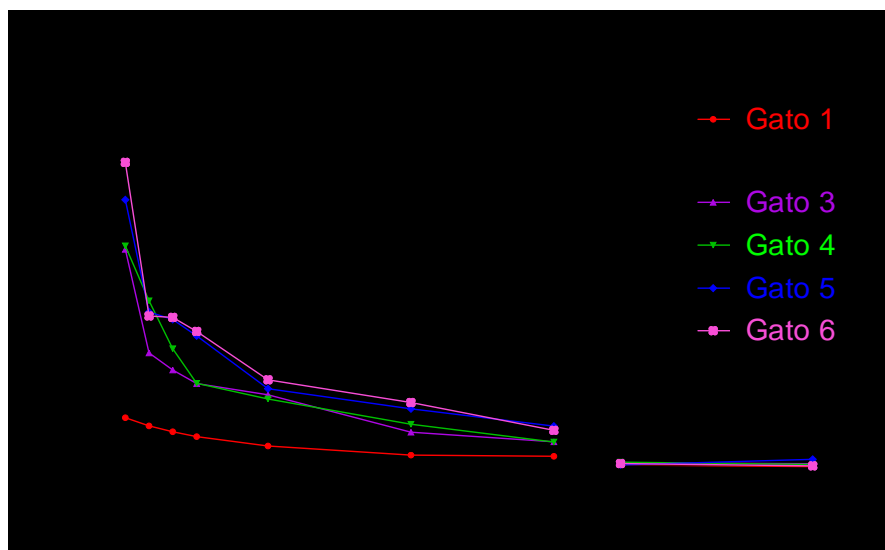
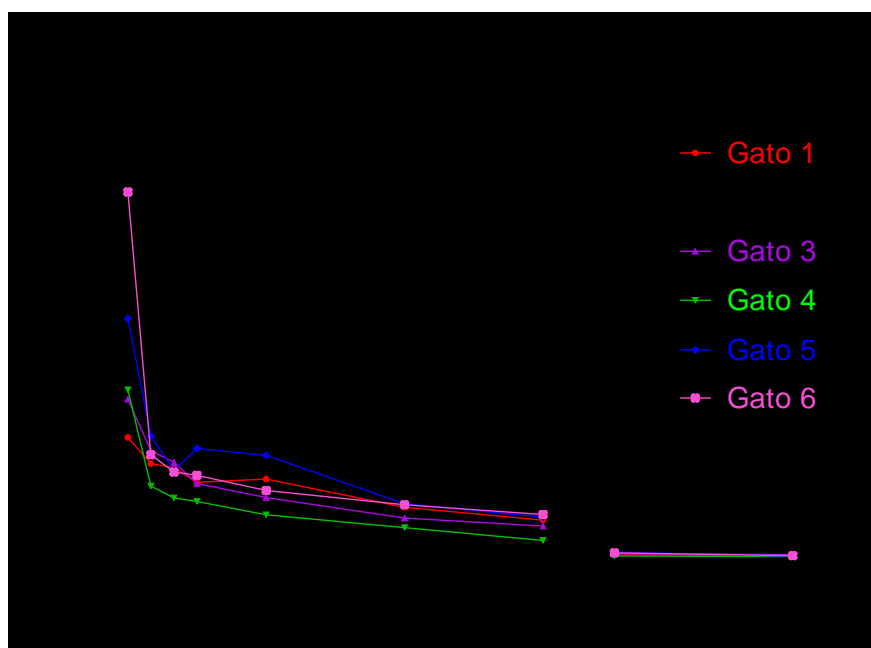
Figura 1 – Concentrações plasmáticas de propofol *versus* tempo em gatos após administração de 10mg/kg em bolus seguido de 60 minutos de infusão contínua na taxa de 0,3mg/kg/min de propofol à 1% em nanoemulsão e em emulsão lipídica.



5.3 PERÍODO PÓS-INFUSÃO E CURVA DE DECAIMENTO

Para determinação dos principais parâmetros farmacocinéticos utilizou-se a curva de decaimento da concentração plasmática após o final da infusão, representadas na figura 2. Pode-se observar que mesmo com a variabilidade entre os animais os perfis das curvas foram semelhantes.

Figura 2 – Curva de decaimento da concentração plasmática do propofol x tempo em gatos ao final de 60 minutos de infusão contínua (tempo 0) até 24 horas pós-infusão de propofol à 1% em nanoemulsão e em emulsão lipídica na taxa de 0,3 mg/kg/min.



5.4 ANÁLISE COMPARTIMENTAL

A análise da curva de decaimento da concentração plasmática em escala logarítmica versus tempo revelou três fases distintas em ambas as formulações (figura 3), caracterizando um modelo tricompartmental. Apenas dois animais, um do grupo NANO e outro do EMU apresentaram características que poderiam ser enquadradas como 2 e 4 fases de decaimento, respectivamente. Entretanto, para fins de uniformidade nos cálculos, utilizou-se o modelo tricompartmental para todos os animais.

Ainda, nas figuras 4 e 5 estão representados os modelos compartimentais representados pelos volumes em cada compartimento e pelas microconstantes de transferência intercompartimental.

Figura 3 – Curva de decaimento da concentração plasmática média em escala logarítmica versus tempo em gatos ao final de 60 minutos (tempo 0) até 24 horas pós-infusão de propofol à 1% em emulsão lipídica e em nanoemulsão na taxa de 0,3mg/kg/min, evidenciando as três fases de decaimento em um modelo tricompartmental.

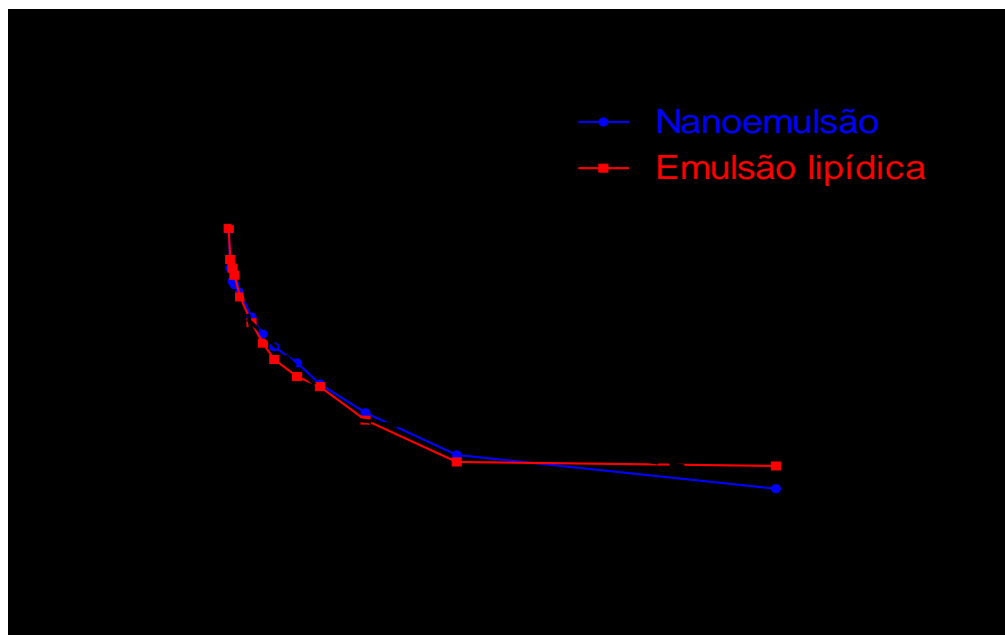


Figura 4 – Modelo tricompartmental representado pelos volumes central (V1) e periféricos (V2 e V3) e pelas microconstantes de eliminação (k_{10}) e de transferência intercompartmental (k_{12} , k_{21} , k_{13} e k_{31}) do propofol em nanoemulsão em gatos.

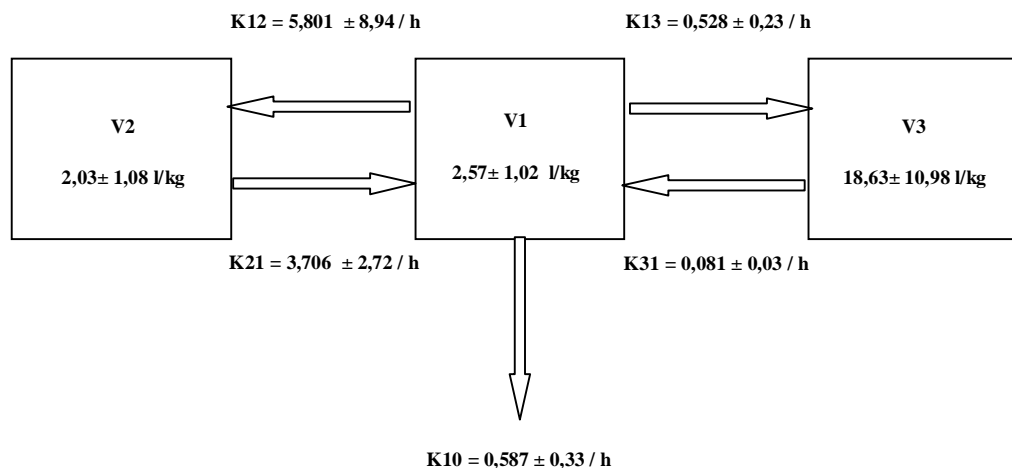
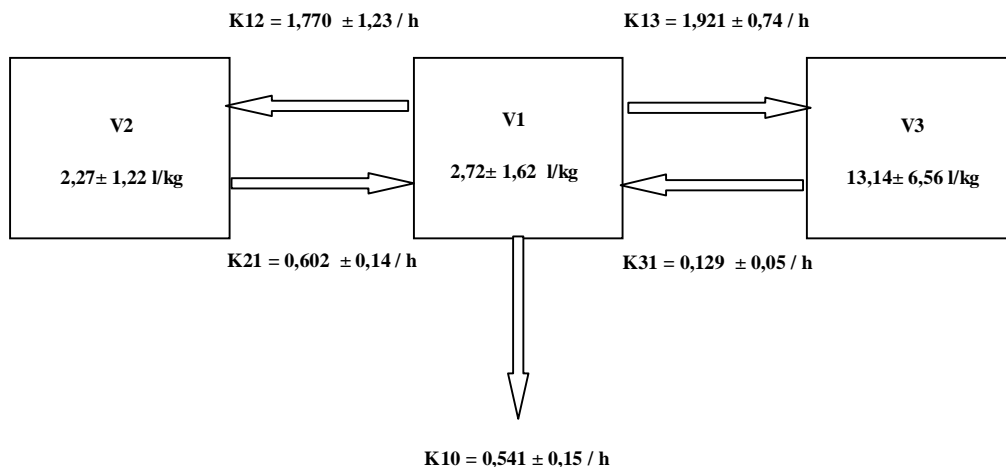


Figura 5 – Modelo tricompartmental representado pelos volumes central (V1) e periféricos (V2 e V3) e pelas microconstantes de eliminação (k_{10}) e de transferência intercompartmental (k_{12} , k_{21} , k_{13} e k_{31}) do propofol em emulsão lipídica em gatos.



5.5 PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS

Os parâmetros farmacocinéticos individuais estão representados nos anexos 3 e 4 e os valores médios na tabela 4. Não foram observadas diferenças significativas entre as formulações. Os resultados demonstraram grandes volumes de distribuição principalmente no terceiro compartimento. Os tempos de meia-vida revelaram uma rápida meia-vida de distribuição ($t_{1/2\alpha}$) com uma alta meia-vida de eliminação terminal ($t_{1/2\gamma}$). Além disso o tempo médio de residência no organismo (MRT) foi em média de $17,96 \pm 9,25$ e $15,99 \pm 9,77$ horas para a nanoemulsão e para emulsão lipídica respectivamente, demonstrando um efeito cumulativo do fármaco no organismo.

Os valores de *clearance* central (*Cl*) foram baixos sendo semelhantes à *Cl*₃, com *Cl*₂ demonstrando valores maiores que ambos. Estes valores revelam uma lenta remoção do fármaco do organismo e do tecido de reserva.

Tabela 4 - Valores médios e desvios padrão (DP) dos parâmetros farmacocinéticos de gatos após 10mg/kg de propofol à 1% em nanoemulsão ou em emulsão lipídica em bolus seguido de 60 minutos de infusão contínua na taxa de 0,3mg/kg/min. Os parâmetros foram calculados a partir da curva de decaimento ao final da infusão.

Parâmetro	Nanoemulsão		Emulsão Lipídica	
	Média	DP	Média	DP
Peso (kg)	4,27	0,93	4,21	0,76
A (µg/ml)	8,05	7,61	8,36	4,41
B (µg/ml)	4,90	1,72	3,83	2,02
C (µg/ml)	0,52	0,32	0,72	0,43
α (h)	10,13	12,01	4,31	1,87
β (h)	0,53	0,09	0,59	0,18
γ (h)	0,04	0,02	0,05	0,02
T$\frac{1}{2}\alpha$ (min)	10,20	8,80	11,30	5,62
T$\frac{1}{2}\beta$ (h)	1,34	0,26	1,24	0,46
T$\frac{1}{2}\gamma$ (h)	21,52	10,34	15,69	9,21
ASC0-25	18,68	6,79	17,92	7,84
ASC0-∞	24,59	8,76	24,24	11,91
MRT (h)	17,96	9,25	15,98	9,78
V1 (l/kg)	2,57	1,02	2,72	1,62
V2 (l/kg)	2,03	1,08	2,27	1,22
V3 (l/kg)	18,63	10,98	13,14	6,56
Vdss (l/kg)	23,23	12,30	18,12	8,54
Cl1 (ml/kg/min)	22,20	10,83	23,42	13,50
Cl2 (ml/kg/min)	141,56	125,43	74,74	51,58
Cl3 (ml/kg/min)	21,03	11,17	27,49	18,88
k10 (h)	0,58	0,33	0,54	0,15
k12 (h)	5,80	8,94	1,77	1,23
k13 (h)	0,53	0,23	0,60	0,14
k21 (h)	3,70	2,72	1,92	0,74
k31 (h)	0,08	0,04	0,13	0,06

5.6 ANÁLISE DE BIOEQUIVALÊNCIA

O Quadro 1 apresenta a análise de variância (ANOVA) dos dados de C_{max} .

Quadro 1: Análise de variância (ANOVA) da medida farmacocinética concentração máxima alcançada logtransformada ($\ln(C_{max})$).

	Fonte	gl	SQ	QM	F	p-valor	
$\ln(C_{max})$	Inter-Individual						
		Sequência	1	0.1753	0.1753	0.14	0.7228
		Sequência*Sujeito	4	4.8378	1.2095		
	Intra-Individual						
		Formulação	1	0.0359	0.0359	9.01	0.0399
		Período	1	0.0373	0.0373	9.37	0.0376
		Residual	4	0.0159	0.004		
	Total	11	5.1022				

Como o p-valor do teste do efeito de sequência é igual a 0,7228, não existe efeito significativo de sequência (p-valor > $\alpha=10\%$). Existe diferença significativa no efeito de período (p-valor=0,0376) e existe diferença no efeito de formulação (p-valor=0,0399). Adotou-se uma lista de aleatorização fictícia para realizar as Anovas.

O Quadro 2 apresenta a análise de variância (ANOVA) dos dados de ASC_{0-t} .

Quadro 2- Análise de variância (ANOVA) da medida farmacocinética área sob a curva logtransformada ($\ln(ASC_{0-t})$).

	Fonte	gl	SQ	QM	F	p-valor	
$\ln(ASC_{0-t})$	Inter-Individual						
		Sequência	1	0.169	0.169	0.51	0.5153
		Sequência*Sujeito	4	1.3298	0.3324		
	Intra-Individual						
		Formulação	1	0.0141	0.0141	0.1	0.7675
		Período	1	0.2608	0.2608	1.85	0.2452
		Residual	4	0.5634	0.1409		
	Total	11	2.3371				

Como o p-valor do teste do efeito de sequência é igual a 0,5153, não existe efeito significativo de sequência (p-valor > $\alpha=10\%$). Não existe diferença significativa no efeito de período (p-valor=0,2452) e não existe diferença no efeito de formulação (p-valor=0,7675).

O IC de 90% é definido como um intervalo sobre o valor estimado que garante, com 90% de certeza, que este intervalo contém o verdadeiro valor.

Os parâmetros C_{max} e ASC_{0-t} foram analisados na escala logarítmica para testar a bioequivalência do produto Teste e Referência. A bioequivalência é confirmada quando IC 90% está dentro do intervalo de 80-125%. O IC 90% para C_{max} e ASC_{0-t} estão apresentados no quadro 3.

Quadro 3: Intervalo de Confiança de 90% para a razão das médias.

Parâmetro	Razão	IC de 90%	CV%
C_{max}	89,639	(82,939; 96,880)	6,32
ASC_{0-t}	107,096	(67,471; 169,993)	38,89

Baseados nos resultados da tabela acima, pode se observar que o intervalo de confiança de 90% para a razão das médias de C_{\max} está dentro dos limites de bioequivalência de (80%, 125%). Entretanto, o IC de 90% para ASC_{0-t} não está dentro do intervalo de bioequivalência.

6 DISCUSSÃO

A farmacocinética de uma mesma substância pode variar consideravelmente tanto em relação a espécies quanto dentro da mesma espécie e raça (WILKINSON, 2005). Desta forma torna-se imprescindível realizar estudos espécie específicos, e neste sentido, se sabe que os felinos são deficientes em biotransformar compostos fenólicos como o propofol, devido a deficiência da enzima glucuronil-transferase, logo, apresentam diferenças significativas na farmacocinética destes em relação a outras espécies. As grandes variações encontradas entre os resultados farmacocinéticos entre os vários estudos devem-se as diferenças de raça, peso, idade e sexo dos animais utilizados da mesma forma que ocorre em cães e humanos (NOLAN; REID, 1993; ZORAN et al., 1993; SHAFER; YOUNGS, 2001; WHITE, 2001).

Na literatura disponível a cerca dos felinos, Cleale et al. (2009), utilizaram animais de raças, pesos e idades uniformes, conseguindo mínimas variações nos parâmetros. Em contrapartida, Bester (2009) ao utilizar animais nas mesmas condições deste estudo se deparou com grandes diferenças individuais.

As doses utilizadas tanto na indução quanto na manutenção anestésica por infusão contínua foram àquelas utilizadas em um estudo prévio por Tamanho (2010), que investigou os efeitos cardiorespiratórios e metabólicos das mesmas formulações utilizadas neste estudo. A opção de realizar bolus seguido de infusão contínua por 60 minutos teve a finalidade de monitorar as variações na concentração plasmática durante a infusão para investigar se a taxa utilizada na literatura (0,3mg/kg/min) mantém níveis adequados e estáveis do fármaco no plasma (PASCOE et al., 2006; DORIGON et al., 2009; TAMANHO et al., 2010). Ainda, se sabe que os dados obtidos após uma infusão contínua intravenosa curta são mais fidedignos que após um bolus único (SHAFER; YOUNGS, 2001).

Adam et al. (1980) foram pioneiros no estudo farmacocinético do propofol em animais de laboratório, incluindo gatos, determinando que uma concentração em torno de 4,3 µg/ml seria suficiente para manter os animais em estado de sono sem estímulo externo. No presente estudo, os animais de ambos os grupos durante o tempo de infusão permaneceram com concentrações acima deste valor e em vários momentos com valores muito elevados. Embora os tempos de recuperação não tenham sido um dos parâmetros avaliados neste estudo pôde-se observar que os animais despertavam sem estímulo externo nos tempos de coleta de 1 à 1,5

horas após o final da infusão, em que as concentrações plasmáticas oscilam entre 4 e 6 ug/ml. Tamanho (2010) encontrou tempos para decúbito esternal dos animais que variavam de 1,5 à 2 horas após 90 minutos de infusão utilizando propofol em nanoemulsão e em emulsão lipídica. No entanto, se sabe que em gatos um aumento no tempo de infusão resulta em aumento nos tempos de recuperação (PASCOE et al., 2006).

Em alguns animais a concentração plasmática apresentou-se muito elevada, porém devido às grandes diferenças individuais não se detectou diferença entre os tratamentos. Também pode ser evidenciado alguns picos, principalmente no início da infusão, que podem ser justificados pela liberação do fármaco de compartimentos de reserva, principalmente pulmões (KUIPERS et al., 1999). É citado um sequestro pulmonar de propofol em felinos, muito bem definido no estudo de Bester (2009), no qual 4 dos 6 gatos apresentaram aumento das concentrações plasmáticas aos 5 e 10 minutos após aplicação em bolus. Entretanto, no presente estudo isto não foi constatado com clareza, o que, segundo Levitt e Schinder (2005), pode ocorrer já que a utilização de bolus seguido de infusão contínua limita este tipo de observação (LEVITT; SCHNIDER, 2005).

Os parâmetros farmacocinéticos, derivados da curva concentração plasmática *versus* tempo, explicam o movimento do fármaco no organismo desde a sua entrada até sua excreção. Para os anestésicos intravenosos a fase de absorção é desconsiderada, pois tem-se 100% do fármaco administrado na circulação central, restando então, os processos de distribuição, biotransformação e excreção (SHAFER; YOUNGS, 2001).

Quando se utiliza modelos experimentais baseados em infusão contínua, os parâmetros farmacocinéticos são determinados a partir da curva de decaimento da concentração plasmática após o final da infusão. Logo, neste estudo considerou-se o tempo zero como o final de infusão e a partir daí determinaram-se todos os parâmetros derivados.

Ainda, a partir da curva de decaimento determina-se o modelo compartimental a se utilizar a partir de quantas fases de decaimento pode-se evidenciar. Estudos mais recentes têm abordado a modelagem não compartimental, na qual se considera o organismo como um todo sem considerar compartimentos centrais, de perfusão lenta e de reserva (CLEALE et al., 2009; BOSCAN et al.; 2010). Isto é válido quando se pretende determinar parâmetros básicos e quando o estudo está associado à farmacodinâmica, pois a partir deste modelo se obtém valores aproximados dos principais parâmetros. Entretanto quando a farmacocinética de um determinado fármaco ainda não é bem conhecida ou no caso dos gatos, por exemplo, onde se tem apenas dados escassos, é importante uma abordagem compartimental para que se tenha o perfil completo do mesmo (SHAFER; YOUNGS, 2001).

Nos primeiros estudos realizados por Adam et al. (1980) os autores utilizaram um modelo bicompartimental para definir o propofol em ratos, coelhos, suínos e gatos, onde existiria um compartimento central, representado pelo sistema circulatório e nervoso central e um compartimento de trânsito lento menos perfundido. Entretanto, sugeriram que uma descrição tricompartmental seria mais eficaz. Já em humanos o modelo tricompartmental é melhor evidenciado (WHITE, 2001), enquanto que em cães a literatura diverge em relação a raça entre 2 e 3 compartimentos (NOLAN; REID, 1993; ZORAN et al.,1993). Pode se evidenciar claramente as 3 fases de decaimento no presente estudo, caracterizando um modelo tricompartmental, sendo que, apenas em 2 animais o modelo poderia ser descrito como um com 4 compartimentos e outro com 2, onde se atribui a variações individuais no momento das coletas das amostras. Em felinos se relata o modelo bicompartimental por Adam et al., (1980) e o modelo tricompartmental por Bester (2009), variando devido à tempos de coleta e método analítico.

Em relação aos principais parâmetros farmacocinéticos (Tabelas 6 e 7), não houve diferença significativa em todos os parâmetros entre as formulações. Ao alterar uma determinada formulação pode-se acabar por alterar a farmacocinética do fármaco. Isto ocorre pois os veículos diferentes podem retardar ou acelerar a liberação do fármaco, o que acarretaria em alteração das concentrações e da distribuição ou por competição de sítios metabólicos, que resultaria em diminuição da eliminação (LE BLANC, 2000; GONZÁLES et al., 2004). Na maioria das nanoemulsões desenvolvidas para o propofol o surfactante de eleição é o Solutol HS15, incluindo a do presente estudo, sendo as variações do estado da técnica a utilização ou não de co-surfactantes e as diferentes proporções de Solutol utilizadas. Bittner et al. (2003^a) demonstraram que o Solutol pode interferir na farmacocinética da colchicina, um alcalóide. No entanto esta interferência seria na biotransformação do fármaco por competição do sítio hepático CYP3A (GONZÁLES et al., 2004). Já Bittner et al. (2003^b) investigaram se isto também ocorreria com o midazolam que utiliza o mesmo sítio de biotransformação e não encontraram alterações devido a diferente extração hepática do fármaco. Logo, a utilização deste surfactante na formulação do propofol não deve causar alterações já que os sítios metabólicos são diferentes no fígado, além das diferentes vias de biotransformação do propofol (VEROLI, 1992).

As nanoemulsões utilizadas por Kim et al. (2007) e Jung et al. (2010) em humanos e Lee (2009) em cães contém diferentes co-surfactantes e concentrações de solutol do presente estudo e apresentaram pequenas alterações na farmacocinética do propofol. Já Sudo et al (2010) utilizaram a mesma emulsão do presente estudo e não constataram diferenças em ratos.

Em gatos, o único estudo com nanoemulsões é o de Cleale et al. (2009) que embora também não tenham encontrado diferenças entre as formulações utilizaram uma nanoemulsão diferente das demais. Logo podemos perceber que é impossível comparar resultados de espécies diferentes e que o Solutol HS15 parece não interferir na farmacocinética do propofol em nanoemulsão, corroborando os resultados apresentados neste estudo.

Em relação ao volume de distribuição, pode se observar valores extremamente altos em relação a outros estudos em felinos e em outras espécies (ADAM, 1908; KANTO; GEPTS, 1989; NOLAN; REID, 1993; BESTER, 2009; CLEALE et al. 2009). O problema em se determinar valores exatos de volume de distribuição se dá nos tempos de coleta e na opção de se realizar ou não uma infusão contínua. A administração única em bolus melhor determina os valores deste parâmetro que está relacionado diretamente com a dose e inversamente com a concentração plasmática. Logo, neste estudo, como os parâmetros foram determinados após o final da infusão fica difícil determinar o valor exato da dose, pois esta envolve o bolus inicial mais o total administrado durante uma hora. No entanto é obvio que durante esta hora também ocorrem mecanismos de eliminação do fármaco o que torna a dose inicial imprecisa.

Além disso, a primeira amostra foi colhida aos 5 minutos após a infusão, o que pode causar erros já que o quanto antes se determina a concentração plasmática melhor se define a concentração inicial e conseqüentemente o *Vd*. Se pensarmos que o valor do *Vd* dá-se pela dose total administrada em razão da concentração plasmática determinada no tempo zero podemos concluir as razões que levaram aos valores elevados. Primeiro, dada a dificuldade de se determinar a dose total pode se superestimar este valor o que elevaria o *Vd*. Segundo, o fato de que a primeira amostra após a infusão foi determinada aos 5 minutos e considerando o rápido metabolismo do propofol, a concentração estipulada para o tempo zero fica prejudicada, o que pode fornecer valores errôneos e elevados de *Vd*.

Entretanto é fundamental ressaltar que os valores de *Vd* são teóricos e servem apenas para determinar a extensão da distribuição dos fármacos. Logo, o que importa não é o valor em si, mas que é um valor maior que a quantidade de líquido no organismo, indicando que o propofol se distribui para diversos compartimentos. Quando se trabalha com análise não compartimental o *Vdss* é o único volume determinado, pois é o que reflete a extensão da distribuição após o fármaco se equilibrar em todos os tecidos. No entanto, com a análise compartimental podemos definir o grau de extensão para cada compartimento.

Ao analisar estes resultados pode-se inferir que o propofol possui elevada distribuição tecidual, pois o valor de *V1* (correspondente ao volume central) é pequeno em relação à *V2* (volume no compartimento periférico rápido) e *V3* (volume no compartimento periférico

lento). Sabe-se que o terceiro compartimento é caracterizado principalmente como tecido de reserva, e devido à alta lipossolubilidade do propofol ele tende a se acumular na gordura. O alto valor de V_3 indica que este fármaco possui acúmulo no tecido adiposo o que pode resultar em um maior tempo de recuperação em animais obesos. Servin et al. (1993) demonstraram que embora a maioria dos parâmetros farmacocinéticos não tenham variação em relação ao grau de gordura corporal o Vd_{ss} está diretamente relacionado, embora isso não deva ser levado em conta no cálculo da dose a ser utilizada. Cortínez et al. (2010) também ressaltam a importância da gordura corporal na distribuição dos fármacos e ainda citam que após infusões contínuas, os volumes de distribuição, principalmente V_3 e Vd_{ss} , são melhor definidos em pacientes obesos devido ao acúmulo do fármaco no terceiro compartimento.

Entre as formulações não se observou diferenças significativas em relação aos volumes de distribuição. No estudo realizado por Kim et al. (2007) que compararam a farmacocinética da formulação comercial de propofol com um nova microemulsão (Aquafol), os autores constataram que a microemulsão apresentava menores valores de V_3 , e conseqüentemente Vd_{ss} , devido a ausência de veículo lipídico, o que resultaria em menor distribuição para os tecidos periféricos lentos. Em contrapartida, Jung et al (2010) avaliando as mesmas formulações encontraram resultados opostos, e atribuíram estes valores a diferentes concentrações dos veículos utilizados por Kim et al. (2007). No presente estudo os valores médios de V_3 e Vd_{ss} parecem maiores no grupo nanoemulsão, entretanto, a grande variação individual não permitiu visualizar diferenças significativas entre os grupos.

O tempo de meia-vida corresponde ao tempo necessário para que a concentração inicial se reduza em 50%. A meia-vida de distribuição ($t_{1/2\alpha}$) fornece o tempo de duração dos efeitos clínicos do fármaco, ou seja, o tempo de latência. Esta fase é dependente da distribuição inicial do fármaco aos tecidos periféricos e também da metabolização (SHAFER; YOUNGS, 2001; WHITE 2001). A $t_{1/2\alpha}$ embora considerada curta foi maior em alguns animais em relação a outras espécies (ADAM, 1980; NOLAN; REID, 1993, BOSCAN et al., 2010). Adam (1980) encontrou uma $t_{1/2\alpha}$ de 5 minutos em gatos, entretanto a formulação utilizada foi a base de cremophor EL. Já Bester (2009), obteve valores de meia-vida de até 25 minutos, explicado pela grande variação individual dos animais de 0,18 à 25 minutos, corroborando os resultados do presente estudo. No entanto, estes autores utilizaram apenas uma administração em bolus do fármaco. Ainda, Bester (2009) citando Baggot (1982) e Hall e Clarke (1991) incitam as dificuldades de se determinar corretamente e com acurácia a $t_{1/2\alpha}$ devido à rápida distribuição do fármaco para tecidos periféricos, variando conforme o tempo da primeira coleta sanguínea. Neste estudo a primeira amostra após o final da infusão se deu

aos 5 minutos o que pode interferir na curva e definição de $t_{1/2\alpha}$. Porém como este estudo é pioneiro envolvendo farmacocinética do propofol após infusão contínua em gatos não se pode comparar fielmente os dados de meia-vida.

Sabe-se que as meia-vidas são constantes e não deveriam sofrer alterações com a infusão, porém, é lógico pressupor que a meia-vida de distribuição é mais rápida após um bolus do que após a infusão. No primeiro o fármaco se distribui rapidamente aos tecidos periféricos enquanto no segundo os compartimentos já estão em estado de equilíbrio com diminuição da velocidade de transferência. Isto é bem evidenciado por Adam et al.(1980) que em suínos comparou as curvas de decaimento da concentração plasmática após bolus ou infusão contínua encontrando que a queda inicial da concentração plasmática é maior e mais rápida após o bolus.

As meias-vidas β e γ ($t_{1/2\beta}$ e $t_{1/2\gamma}$) são descritas como meia-vidas de eliminação rápida e lenta, sendo a primeira responsável pela recuperação do efeito anestésico nos animais e a segunda pela eliminação total da substância no organismo (SHAFER; YOUNGS, 2001). Ambas foram maiores em relação a outras espécies como esperado em felinos, pois estes possuem dificuldade em biotransformar compostos fenólicos como o propofol. Esta característica será discutida de maneira mais ampla juntamente com os valores de clearance.

Entretanto, para fármacos que seguem a modelagem tricompartmental o conceito de meia-vida não fornece um parâmetro de grande valia. Principalmente para os anestésicos intravenosos, pois para o anestesiológista a importância se dá no tempo em que o paciente leva para recuperar-se do estado de anestesia, o que muitas vezes não condiz com o tempo para queda de 50% da concentração plasmática (SHAFER; YOUNGS, 2001). Além disso, como já citado anteriormente, após infusões contínuas a queda na concentração plasmática segue diferentes graus de decaimentos, pois após um tempo o fármaco atinge o estado de equilíbrio e a diminuição da concentração plasmática ocorre mais lentamente devido a saturação de todos os compartimentos nos quais o fármaco poderia distribuir se rapidamente após um único bolus.

Em virtude destas diferenças desenvolveu-se o conceito de meia-vida contexto sensível, onde seria o tempo necessário para diminuição de 50% da concentração plasmática após o final da infusão (HUGHS et al., 1992). Com isso poderia se investigar um efeito cumulativo do fármaco após diferentes tempos de infusão. Bester (2009) utilizando os dados farmacocinéticos obtidos em seu estudo inseridos em um programa computacional simulou o tempo de meia-vida contexto sensível para diminuição de 20, 50 e 80% das concentrações plasmáticas em gatos. O autor verificou que infusões de até 20 minutos não alteravam o

tempo de decaimento de 50% da concentração plasmática ficando em torno de 10 minutos, semelhante a outras espécies. Isso porque após um bolus ou infusões curtas a deficiência de metabolização dos felinos não interfere na recuperação anestésica, pois esta se dá pela distribuição para tecidos periféricos. Entretanto, após 20 minutos ocorreu um aumento muito acentuado no tempo de decaimento chegando a 36 minutos, e se elevando de forma mais lenta com tempos maiores de infusão. Logo, podemos pressupor que aos 20 minutos ocorre o estado de equilíbrio e como a distribuição ocorre de forma mais lenta após este período a recuperação dos animais depende da metabolização, que no gato fica prejudicada. Ainda, o autor simulou com dados da literatura uma curva para humanos, constatando que mesmo após 120 minutos de infusão o tempo de decaimento permanece abaixo de 10 minutos. Estas simulações corroboram um efeito cumulativo do propofol em felinos (ANDRESS et al., 1995; PASCOE et al., 2006).

Contudo, os tempos de meia-vida após um bolus podem não ser representativos para utilização da estimativa de recuperação em felinos. Porém neste estudo, utilizou-se bolus seguido de infusão de 60 minutos. Assim conseguiu-se atingir o estado de equilíbrio e melhor definir a $t_{1/2\beta}$ nestes animais. O tempo médio de $t_{1/2\beta}$ corrobora com as observações de que os animais apresentavam o despertar nos tempos de coleta entre 60 e 90 minutos após o término da infusão. Ainda, em estudos prévios por Tamanho (2010), com as mesmas formulações, os tempos de recuperação após 90 minutos de infusão foram maiores que os sugeridos por este estudo, podendo-se admitir que um aumento no tempo de infusão aumenta o tempo de recuperação e conseqüentemente a $t_{1/2\beta}$ encontrada não descreve corretamente a recuperação dos animais.

A $t_{1/2\gamma}$, também conhecida como meia-vida de eliminação lenta ou terminal, nos revela o efeito cumulativo do fármaco no organismo pois considera a meia-vida para eliminação total do fármaco. Baseado do que já foi discutido acima, é lógico pressupor que esta também não possui grande valia para a prática clínica, pois após a recuperação, os valores registrados são ínfimos e não interferem clinicamente, além do fato que podem variar de acordo com o delineamento (bolus ou infusão) e tempos de coleta (BESTER, 2009). A fase terminal de decaimento da curva é melhor definida quanto maior o número de tempos avaliados na fase terminal. Neste estudo optou-se por colher amostras em intervalos maiores na fase terminal e até 24 horas o que pode causar variações, logo, tempos com intervalos menores no momento após 10 horas e tempos após 24 horas poderiam melhor expressar este resultado.

Embora a $t_{1/2\gamma}$ não sirva para utilização clínica, pode ser importante quando se almeja utilizações consecutivas do fármaco como sedações ou anestésias repetidas em dias

consequentes. Já que a $t_{1/2\gamma}$ foi em média 21 horas e após 24 horas ainda detectava-se concentrações do fármaco, após dias repetidos, isso poderia causar aumento no tempo de recuperação dos animais. Andress et al. (1995) e Pascoe et al. (2006) corroboram estas afirmações pois evidenciaram um aumento nos tempos de recuperação após administrações repetidas do fármaco. Ainda em estudos prévios (GALL et al., 2011) investigaram o efeito cumulativo do propofol em ambas as formulações deste estudo após 5 dias de administração em bolus, em gatas. Os autores encontraram um possível efeito cumulativo da formulação em emulsão lipídica a partir do 4º dia, o que poderia ser justificado devido ao veículo lipídico que facilitaria a deposição na gordura corporal. Entretanto o aumento nos tempos de recuperação e as diferenças encontradas não foram tão discrepantes, mas cabe ressaltar que os autores utilizaram apenas bolus e durante 5 dias, diferente dos outros autores acima que realizaram infusão contínua.

Entre as formulações não se verificou diferença nos tempos de meia-vida, embora Kim et al. (2007) ao compararem a formulação em microemulsão e a emulsão lipídica tenham encontrado tempos de meia-vida α , β e γ menores para a microemulsão. Entretanto, a microemulsão utilizada em humanos por Kim (2007) não é a mesma utilizada neste estudo, e as diferenças encontradas nos tempos, com exceção da $t_{1/2\gamma}$ são insignificantes. Ainda, Jung et al (2010) comparando as mesmas formulações de Kim et al. (2007) encontraram $t_{1/2\alpha}$ e $t_{1/2\beta}$ menores para a microemulsão, porém uma $t_{1/2\gamma}$ maior.

Neste estudo se hipotetizou que o propofol em nanoemulsão teria menores tempos de meia-vida principalmente de eliminação terminal, pois devido ao menor tamanho molecular poderia ser eliminado com maior facilidade e a ausência do veículo lipídico limitaria a ligação à gordura. No entanto ao se pensar na farmacologia, o veículo da formulação é mais relevante ao se utilizar outras vias de administração que não a venosa, pois esta independe da absorção (SHAFER; YOUNGS, 2001; WILKINSON, 2005). Tanto as emulsões quanto as microemulsões ou nanoemulsões, após se misturarem ao sangue se desestabilizam e liberam a molécula do fármaco. Alguns autores citam que as nanoemulsões por serem mais estáveis demorariam um pouco mais para liberar a molécula do fármaco, o que causaria um leve atraso no início de efeito (BAKER; NAGUIB, 2005; DATE; NAGARSENKE, 2008^a; DATE; NAGARSENKE, 2008^b). Por outro lado, após a liberação, tanto a emulsão lipídica quanto a nanoemulsão disponibilizam a molécula do propofol para a circulação e a partir daí, os processos de biotransformação e excreção seriam semelhantes. Ainda, devido à alta lipossolubilidade do fármaco este teria dificuldade em ser eliminado via renal, pois se sabe

que fármacos lipossolúveis são reabsorvidos e só podem ser eliminados após biotransformação (WILKINSON, 2005).

Pode se reforçar estas hipóteses ao analisar o estudo de Sudo et al. (2010) e Gehrcke et al (2011). Ambos compararam as mesmas formulações em nanoemulsão e emulsão lipídica para determinar as doses letais 50 (DL50) em camundongos, porém pelas vias intravenosa e intraperitoneal, respectivamente. Sudo et al. (2010) não verificaram diferenças nas doses pela via intravenosa, enquanto que Gehrcke et al. (2011) após administração intraperitoneal verificaram que uma dose 30% menor da nanoemulsão era equípote à emulsão lipídica para causar 50% dos óbitos em camundongos. Os autores justificaram as diferenças devido às diferentes vias, sendo que a nanoemulsão pelo menor tamanho molecular do veículo foi absorvida com maior velocidade e em maior quantidade. Já pela via intravenosa, as formulações foram similares.

Os valores de *clearance* foram menores em comparação a outras espécies, sem diferença entre as formulações. Em humanos, cita-se os valores de 25-31 ml/kg/min (COCKSHOTT, 1985; COCKSHOTT et al., 1987; WHITE 2001) e em cães de 76 ml/kg/min (COCKSHOTT et al., 1992). Ainda, Nolan e Reid (1993) após uma hora de infusão contínua verificaram um *clearance* de 51 ml/kg/min e mesmo achando valores que consideraram semelhantes a estudos com apenas bolus, comentam a possibilidade de diferenças serem encontradas referentes a *clearances* de estudos em bolus e em infusão contínua. Ao comparar os valores obtidos neste estudo com os de Bester (2009) pode se observar valores acima dos encontrados pelo autor que verificou um *Cl* de $8,6 \pm 4,3$ ml/kg/h. No entanto, Cleale (2009) encontrou valores médios próximos a 20 ml/kg/min, semelhantes a este estudo.

Em um modelo tricompartmental os valores de *clearance* são representados por *Cl1*, que corresponde a depuração do fármaco do compartimento central para fora do organismo e *Cl2* e *Cl3* representando a depuração dos compartimentos periféricos rápido e lento (SHAFER; YOUNGS, 2001). Pelos resultados obtidos pode-se inferir que a depuração central, ou seja, para fora do organismo, é lenta em felinos devido ao fato da metabolização ser ineficiente nesta espécie, tanto, que a depuração do compartimento periférico rápido (*Cl2*) supera a central. Na maioria das espécies observa-se a relação de $Cl1 > Cl2 > Cl3$ (SHAFER; YOUNGS, 2001). Já neste estudo pode-se constatar que $Cl2 > Cl1 = Cl3$, caracterizando uma lenta depuração do compartimento central e também do compartimento de reserva, podendo sugerir efeito cumulativo do fármaco.

Os baixos valores de *clearance* justificam o aumento nos tempos de meia-vida em relação a outras espécies como já discutido anteriormente. A deficiência de metabolização de

compostos fenólicos já é bem definida em felinos e deve se ao fato do gene que decodifica a enzima glucuroniltransferase ser classificado como um pseudogene ocasionado um déficit em formar compostos glicuronidados (COURT; GREENBLATT, 2000) Ainda, diversos estudos demonstram o maior tempo de recuperação em felinos após administração de propofol (ANDRESS et al., 1995; PASCOE et al., 2006; TAMANHO et al., 2010), correlacionando à lenta biotransformação inerente aos felinos em relação ao propofol.

O fluxo sanguíneo hepático em gatos é citado como em torno de 21 ml/kg/min (GREENWAY; OSHIRO, 1972) e 34 ml/kg/min (LARSEN, 1963). Logo, os valores de clearance do propofol encontrados estão iguais ou abaixo destes, o que pode indicar uma baixa extração hepática do fármaco. Bester (2009) ao encontrar valores tão abaixo do fluxo hepático em felinos supõe que devido esta baixa extração o débito cardíaco pouco influenciaria na depuração do propofol em felinos, pois a variação do fluxo não seria significativa. Mesmo que os valores do presente estudo sejam superiores àqueles encontrados por Bester (2009), ao comparar com os dados de Tamanho (2010), que encontrou uma maior depressão hemodinâmica em felinos tratados com a emulsão lipídica do que a nanoemulsão, podemos verificar que o autor não encontrou diferença nos tempos de recuperação dos animais, logo, a hemodinâmica não interferiu no metabolismo do fármaco.

Ainda, Bester (2009) afirma que a extração pulmonar de propofol é alta, em torno de 61%, e que talvez esse órgão exerça grande contribuição na metabolização nesta espécie. No entanto, estas são apenas suposições, o que necessita de maiores estudos para averiguar o papel dos pulmões no clearance do propofol em gatos. De forma a compensar estas deficiências é citada uma via alternativa para metabolização do propofol que seria a sulfatação, entretanto, esta parece ser rapidamente saturável não conseguindo suprir a demanda metabólica (BOOTHE, 1990).

Conforme o relatório fornecido pelos profissionais do laboratório especializado pode se constatar que as formulações não foram bioequivalentes, embora não tenha havido diferenças farmacocinéticas. Ainda conforme a patente da presente nanoemulsão deste estudo, esta seria mais potente que a formulação comercial. Esses resultados corroboram os estudos prévios de Gehrcke (2011) que verificaram maior potência da nanoemulsão por via intraperitoneal em camundongos. Porém, Sudo et al (2010) não encontraram diferenças nas doses de ambas as formulações por via intravenosa em camundongos.

Tamanho (2010) em gatas, com a mesma formulação deste estudo verificou diferenças clínicas entre estas, porém não identificaram diferenças nas doses utilizadas. Ainda é válido lembrar que devido a alta estabilidade das nanoemulsões, estas podem ter sua latência

alterada, pois ocorre retardo na liberação do princípio ativo. Logo estes estudos que determinam as doses hipnóticas através da dose-efeito podem apresentar resultados errôneos, necessitando-se de maiores estudos em relação a estas (2008^bMOREY et al, 2006^a ; DATE; NAGARSENKE, 2008^a; DATE; NAGARSENKE).

Cabe ressaltar que o presente estudo tem a finalidade de determinar o perfil farmacocinético do propofol em gatos. A utilização de ambas as formulações surgiu em virtude do recente avanço nas nanotecnologias, de estudos clínicos prévios e da futura comercialização desta nova formulação. Por isso este relatório de bioequivalência não é oficial, pois não atende as normas estabelecidas pela ANVISA, que determina um número mínimo de 24 unidades experimentais de ambos os sexos, pacientes com idade, peso e estado de saúde semelhantes e um esquema de coletas onde a ASC_{0-t} de 80% da $ASC_{0-\infty}$, o que não foi realizado neste estudo. Entretanto não foi dada maior atenção a estes dados pois a ANVISA não exige este tipo de teste para registro de medicamentos de administração intravenosa. (ANVISA, RE nº1170/2006; ANVISA, RE nº 895/2003).

7 CONCLUSÕES

Com base na metodologia proposta, conclui-se que:

- 1- A farmacocinética do propofol em gatos difere da literatura para outras espécies, caracterizando-se por uma ampla distribuição tecidual e uma lenta eliminação, com possível efeito cumulativo dose-dependente.
- 2- A formulação em nanoemulsão não alterou a farmacocinética do propofol, sendo similar à emulsão lipídica.
- 3- As formulações não são bioequivalentes.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAM, H. K.; GLEN, J. B.; HOYLE, P. A. Pharmacokinetics in laboratory animals of ICI 35 868, a new i.v. anaesthetic agent. **British Journal Anaesthesia**, v. 52, p. 743–746, 1980.

ANDRESS, J.L.; DAY, T.K.; DAY, D.G. The effects of consecutive day propofol anesthesia on feline red blood cells. **Veterinary Surgery**, v.24, n. 3, p. 277-282, 1995.

ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução RE nº 1170, de 19 de abril de 2006.

ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA .Resolução - RE nº 895, de 29 de maio de 2003.

BARBOSA, F. T. Síndrome da Infusão do Propofol. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 57, n. 5, 2007.

BAGGOT J.D. Clinical utility and limitations of pharmacokinetics. Veterinary pharmacology and toxicology [Proceedings from the 2nd European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology held at Toulouse 13th - 17th September 1982], p.397-413, 1982.

BAKER, M. T.; NAGUIB, M. Propofol: the challenges of formulation. **Anesthesiology**, n. 103, p. 860–876, 2005.

BESTER, L. **Pharmacokinetics of Propofol in Cats. 2009. 72P. Tese** (Doctor in Department of Companion Animal Clinical Studies) Faculty of Veterinary Science University of Pretoria – Pretoria, South Africa.

³BITTNER, B. Impact of Solutol HS 15 on the pharmacokinetic behaviour of colchicine upon intravenous administration to male Wistar rats. **Biopharmaceutics and Drug Disposition**, v. 24, p. 173-181, 2003.

^bBITTNER, B. Impact of Solutol HS 15 on the pharmacokinetic behavior of midazolam upon intravenous administration to male Wistar rats. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.56, p.143–146, 2003.

BOOTHE, D.M. Drug therapy in cats: A therapeutic category approach. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 196, n. 10, p. 1659-1669, 1990.

BOSCAN, P. et al. Pharmacokinetic profile in relation to anaesthesia characteristics after a 5% micellar microemulsion of propofol in the horse. **Journal of Veterinary Medical Science**, v.104, p.330-337, 2010.

BRUHN, J.; . A Manual Slide Rule for Target-Controlled Infusion of Propofol: Development and Evaluation. **Anesthesia and Analgesia**, v.96, p.142-147, 2002.

CALVO, R. et al. Influence of formulation on propofol pharmacokinetics and pharmacodynamics in anesthetized patients. **Acta Anaesthesioly Scandinavian**, v.48, p.1038-1048, 2004.

CAMU, F.; LAUWERS, M.; VANLERSBERGHE, C. Anesthesia venosa total. In: WHITE, P.F. **Tratado de anestesia venosa**. Porto Alegre: Artmed; 2001. p. 370-81.

CASSIDY, M.K.; HOUSTON, B.J. In vivo capacity of hepatic and extrahepatic enzymes to conjugate phenol. **Drug Metabolism and Disposition**, v.12, p.619-24, 1984.

CLEALE, R. M. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of propofol administered to cats in a novel , aqueous , nano-droplet formulation or as an oil-in-water. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.32, p.436–445, 2009.

COCKSHOTT, I.D. Propofol ("Diprivan") pharmacokinetics and metabolism - an overview. **Postgraduate Medical Journal**, v.61, p.45-50, 1985.

COCKSHOTT, I.D. et al. Pharmacokinetics of propofol in female patients. Studies using single bolus injections, **British Journal of Anaesthesia**, v.59, p.1103-1110, 1987.

COCKSHOTT, I.D. et al. The pharmacokinetics of propofol in laboratory animals. **Xenobiotica**, v.22, p.369-375, 1992.

CORTÍNEZ, L. I. et al. Influence of obesity on propofol pharmacokinetics: derivation of a pharmacokinetic model. **British journal of anaesthesia**, v.105, p.448-456, 2010.

COURT, M.H.; DUAN, S.X.; HESSE, LM. Cytochrome P-450 2B6 is responsible for interindividual variability of propofol hydroxylation by human liver microsomes. **Anesthesiology**, v.94, p.110-119, 2001.

COURT, M. H.; GREENBLATT, D. J. Molecular genetic basis for deficient acetaminophen glucuronidation by cats: UGT1A6 is a pseudogene, and evidence for reduced diversity of expressed hepatic UGT1A isoforms. **Pharmacogenetics**, n.10, p.355–369, 2000.

^aDATE, A.A.; NAGARSENKER, M.S. Design and evaluation of microemulsions for improved parenteral delivery of propofol. **American Association of Pharmaceutical Scientists**, v.9, p.138–145, 2008.

^bDATE, A.A.; NAGARSENKER, M.S. Parenteral microemulsions: An overview. **International Journal of Pharmaceutics**, v.355, p.19–30, 2008.

DORIGON, O. et al. Dexmedetomidina epidural em gatas submetidas à ovariosalpingohisterectomia sob anestesia total intravenosa com propofol e pré-medicadas com cetamina S (+) e midazolam. **Ciência Rural**, v.39, p.791-797, 2009.

DRISCOLL, D.F. Physicochemical stability assessments of lipid emulsions of varying oil composition. **Clinical Nutrition**, v.20, p.151–157, 2001.

DUARTE, D. F. Farmacocinética e Farmacodinâmica dos Anestésicos Venosos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, V.44, n.1, p. 35 – 42, 1994.

DUKE, T. A new intravenous anesthetic agent: Propofol. **Canadian Veterinary Journal**. v.36, p.181-183, 1995.

DUTTA, S.; EBLING, W.F. Emulsion formulation reduces propofol's dose requirements and enhances safety. **Anesthesiology**, v.87, p.1394–1405, 1997.

DUTTA, S.; MATSUMOTO, Y.; EBLING, W.F. Propofol pharmacokinetics and pharmacodynamics assessed from a Cremophor EL formulation.. **Journal of Pharmaceutical Sciences** , v.86, p.967–969, 1997.

DUTTA S, EBLING WF. Formulation-dependent pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in rats. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v.50, p.37–42, 1998.

EDDLESTON, J.M.; SHELLY, M.P. The effect on serum lipid concentrations of a prolonged infusion of propofol: Hypertriglyceridaemia associated with propofol administration. **Intensive Care Medicine**, v.17, p.424–426, 1991.

FAVETTA, P. et al. Propofol metabolites in man following propofol induction and maintenance. **British Journal of Anaesthesia**, v.88, p.653-658, 2002.

FECHNER, J. et al. Comparative Pharmacokinetics and Pharmacodynamics the New Propofol Prodrug GPI 15715 and Propofol Emulsion. **Anesthesiology**, v.101, p.626–39, 2004.

FERNANDES, F. Especial – Educacional: Princípios de Farmacocinética Aplicada à Anestesiologia. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, V.41, p. 323-328, 1991.

GALL, G.O. et al. Efeito cumulativo do propofol em nanoemulsão e em emulsão lipídica em gatas. In: ENCONTRO DE ANESTESIOLOGIA VETERINÁRIA, 10, 2011, Campos do Jordão. **Anais ... Campos do Jordão: Ourotour**, 2011, p.15.

GEHRCKE, M.I. Determinação das Doses letal 50 e 100 do propofol em nanoemulsão ou em emulsão lipídica pela via intraperitoneal em camundongos In: ENCONTRO DE

ANESTESIOLOGIA VETERINÁRIA, 10, 2011, Campos do Jordão. **Anais ... Campos do Jordão: Ourotour, 2011, p.14.**

GLEN, J.B.; HUNTER, S.C. "Diprivan": an update. **Journal of the Association of Veterinary Anaesthetists of Great Britain and Ireland**. v.12, p. 40-47, 1984.

GONZÁLES, R.C.B. et al. In vitro investigation on the impact of Solutol HS 15 on the uptake of colchicine into rat hepatocytes. **International Journal of Pharmaceutics**, v.279, p. 27–31, 2004.

GREENWAY, C.V.; OSHIRO, G. Comparison of the effects of hepatic nerve stimulation on arterial flow, distribution of arterial and portal flows and blood content in the live of anaesthetized cats and dogs. **Journal of Physiology**, v.227, p.487-501, 1972.

HALES, T.G.; LAMBERT, I.I. The action of propofol on inhibitory amino acid receptors of bovine adrenomedullary chromaffin cells and rodent central neurons. **Brazilian Journal Pharmacology**, v.104, p.619-628, 1991.

HALL, L.H.; CLARKE, K.W. Anaesthesia of the cat. In: HALL, L.H.; CLARKE, K.W. **Veterinary Anaesthesia**. 9ed. London: Baillière Tindall, 1991, p.324-338.

HAN, J.; DAVIS, S.S.; WASHINGTON, C. Physical properties and stability of two emulsion formulations of propofol. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 215, p.207–20, 2001.

HARA, M.; KAI, Y.; IKEMOTO, Y. Propofol activates GABA_A receptor-chloride inophore complex in dissociated hippocampal pyramidal neurons of the rat. **Anesthesiology**, v.79, p.781-88, 1993.

HARA, M.; KAI, Y.; IKEMOTO, Y. Enhancement by propofol of the γ -aminobutyric acid_A response in dissociated hippocampal pyramidal neurons of the rat. **Anesthesiology**, v.81, p.988-994, 1994.

HAY KRAUSS, B.L. et al. Evidence for propofol hydroxylation by cytochrome P4502B11 in canine liver microsomes: breed and gender differences. **Xenobiotica**, v.30, p.575–588, 2000.

HEMELRIJAK, J.V.; KISSIN, I. História da Anestesia Venosa. In: WHITE, P.F. **Tratado de Anestesia venosa**. Cap. 1. Porto Alegre: Arthmed, 2001. p.19-26.

HENDLER, S.S.; SANCHEZ, R.A.; ZIELINSKI, J. Water soluble pro-drugs of propofol. U.S.A., **Vyrex Corporation (La Jolla, California)**. **U.S. patent 6,254,853**. July 3, 2001.

HONARMAND, A.; SAFAVI, M. Prevention of propofol-induced injection pain by sufentanil: a placebo-controlled comparison with remifentanil. **Clinical Drug Investigation**, v.28, n. 1, p. 27-35, 2008.

HUGHS, M.A.; GLASS, P.S.; JACOBS Jr., A. Contest-sensitive half time in multicompartiment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. **Anesthesiology**, v.76, p.334-341, 1992.

JAMES, R.; GLEN, J.B. Synthesis, biological, evaluation, and preliminary structure-activity considerations of a series of alkylphenols as intravenous anesthetic agents. **Journal of Medicinal Chemistry**, v.23, p.1350-1357, 1980.

JENSEN, G.M. et al. A liposomal dispersion formulation of propofol: formulation, pharmacokinetics, stability, and identification of an oxidative degradant. **Theoretical Chemistry Accounts**, v.119, p.291–296, 2008.

JUNG, J. A. et al. Effectiveness, safety, and pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of microemulsion propofol in patients undergoing elective surgery under total intravenous anaesthesia. **British journal of anaesthesia**, v.104, p.563-76, 2010.

KANKE, M. Clearance of ¹⁴C-labeled microspheres from blood and distribution in specific organs following intravenous and intraarterial administration in beagle dogs. **Journal of Pharmacology Science**, v.69, p.755–762, 1980.

KANTO, J.; GEPTS, E. Pharmacokinetic implications for the clinical use of propofol.

Clinical Pharmacokinetics, v.17, p.308-326, 1989.

KAY, B.; ROLLY, G. ICI 35868. The effect off a change of formulation on the incidence of pain after intravenous injection. **Acta anaesthesia Belgian**, v.28, p.317-322, 1977.

KESSEL, D. Properties of cremophor El micelles probed by fluorescence.

Photochemistry and Photobiology, v.56, p.447-451, 1992.

KIM, K.M. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol microemulsion and lipid emulsion after an intravenous bolus and variable rate infusion. **Anesthesiology**, v.106, p. 924-934, 2007.

KUIPERS, J.A. et al. First-pass lung uptake and pulmonary clearance of propofol: assessment with a recirculatory indocyanine green pharmacokinetic model. **Anesthesiology**, v. 91, p.1780-1787, 1999.

LARSEN, J. A. Elimination of Ethanol as a Measure of the Hepatic Blood Flow in the Cat. **Acta Physiologica Scandinavica**, v.57, p.201–208, 1963.

LEBLANC, P.P. et al. **Tratado de biofarmácia e farmacocinética**. São Paulo: Instituto Piaget, 2000. 396p.

LEE,S.H. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new reformulated microemulsion and the long-chain triglyceride emulsion of propofol in beagle dogs. **British Journal of Pharmacology**, v.158, p.1982–1995, 2009.

LEVITT, D.G.; SCHNIDER, T.W. Human Physiological Based Pharmacokinetic Model for Propofol. **BMC Anesthesiology**, v.5, p.1-18, 2005.

LORDON, S.P.; STANLEY, T.H. O Futuro da Anestesia Venosa In: WHITE, P.F. **Tratado de Anestesia venosa**. Porto Alegre: Arthmed, 2001. p.578-584.

MATOT, I. et al. Pulmonary uptake of propofol in cats. Effect of fentanyl and halothane. **Anesthesiology**, v. 78, p.1157–1165, 1993.

MATEU, J.; BARRACHINA, F. Hypertriglyceridaemia associated with propofol sedation in critically ill patients. **Intensive Care Medicine**, v.22, p.834–835, 1996.

McGURK, K. A.; BRIERLEY, C. H.; BURCHELL, B. Drug glucuronidation by human renal UDP-glucuronosyltransferases. **Biochemical Pharmacology** v. 55, p.1005–1012, 1998.

^a MOREY, T.E. et al. Preparation and anesthetic properties of propofol microemulsions in rat. **Anesthesiology**, v.104, p.1184–1190, 2006.

^b MOREY, T. E. et al. Anesthetic properties of a propofol microemulsion in dogs. **Anesthesia and Analgesia**, v.103, p. 882-887, 2006.

MOREY, T.E. et al. Thromboelastographic and Pharmacokinetic Profiles of Micro- and Macro-emulsions of Propofol in the Swine. **Biopharmaceutics & Drug Disposition**, v.31, p. 269–277, 2010.

MÜLLER, R. H.; KECK, C. M. Pharmaceutical nanoparticles--from their innovative origin to their future. **International journal of pharmaceutics**, v.390, p. 1-2, 2010.

NOLAN, A.; REID, J. Pharmacokinetics of propofol administered by infusion in dogs undergoing surgery, **British Journal of Anaesthesia**, v.70, p. 546-551, 1993.

NORA, F.S. Anestesia Venosa Total em Regime de Infusão Alvo-Controlada: Uma Análise Evolutiva. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, V.58, n.2, p.179-192, 2008.

ORSER, B.A. et al. Inhibition by propofol (2,6 di-iso-propylphenol) of the n-methyl D aspartato subtype of glutamate receptor in cultured hippocampal neurons. **British Journal of Pharmacology**, v.116, p.1761, 1995.

PASCOE, P. J.; ILKIW, J. E.; FRISCHMEYER, K. J. The effect of the duration of propofol administration on recovery from anesthesia in cats. **Veterinary Anaesthesia Analgesia**, v.33, n.1, p.2–7. 2006.

ROBERTS, F.L. et al. Induction and maintenance of propofol anaesthesia: A manual infusion scheme. **Anaesthesia**, v.43, p.14-17, 1988.

SCHNIDER, T.W. et al. The Influence of Method of Administration and Covariates on the Pharmacokinetics of Propofol in Adult Volunteers. **Anesthesiology**, V.88, n.5, p.1170-1182, 1998.

SCHYWALSKY, M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new propofol prodrug GPI 15715 in rats. **European Journal of Anaesthesiology**, v.20, p.182–190, 2003.

SEBEL, P.S.; LOWDON, J.D. Propofol: a new intravenous anesthesia. **Canadian Journal of Anaesthesia**, V.44, p.24-30, 1997.

SERVIN, F. et al. Propofol infusion for maintenance of anesthesia in morbidly obese patients receiving nitrous oxide. A clinical and pharmacokinetic study. **Anesthesiology**, v.78, p. 657–665, 1993.

SHAFER, S.L.; YOUNGS, E.J. Princípios farmacocinéticos e farmacodinâmicos básicos. In: WHITE, P.F. **Tratado de Anestesia venosa**. Porto Alegre: Arthmed, 2001. p.27-41.

STELLA, V.J. Prodrugs as therapeutics. **Expert Opinion on Therapeutic Patents**, v.14, p.277–280, 2004.

STRACHAN, F. A.; MANSEL, J. C.; CLUTTON, R. E. A comparison of microbial growth in alfaxalone, propofol and thiopental. **The Journal of Small Animal Practice**, v.49, p.186–190, 2008.

SUDO, R. T. et al. Caracterização Anestésica da Nanoemulsão não Lipídica de Propofol. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v.60, p.479-483, 2010.

TAMANHO, R. B. **Efeitos cardiorespiratórios e metabólicos do propofol nas formulações em emulsão lipídica e nanoemulsão em felinos**. Lages, 2010. 120p. Dissertação (Mestrado) – Centro de Ciências Agroveterinárias, Universidade do Estado de Santa Catarina.

THOMPSON, K.A.; GOODALE, D.B. The recent development of propofol (DIPRIVAN). **Intensive care medicine**, v.26, p.400-404, 2000.

VEROLI, P.O.; KELLY, B.; BERTRAND, F. Extrahepatic metabolism of propofol in man during the anhepatic phase of orthotopic liver transplantation. **British Journal of Pharmacology**, v.68, p.183-186, 1992.

WANG, H.; CORK, R.; RAO, A. Development of a new generation of propofol. **Current opinion in anaesthesiology**, v.20, p. 311-315, 2007.

WILKINSON, G.R. Farmacocinética: dinâmica da absorção, da distribuição e da eliminação dos fármacos. In: HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E. **GOODMAN & GILMAN: As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 10 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2005. p.3-24.

WHITE, P.F. Propofol. In: WHITE, P.F. **Tratado de Anestesia Venosa**. Porto Alegre: Arthmed, 2001. p.121-160.

ZORAN, D.L.; RIEDESEL, D.H.; DYER, D.C. Pharmacokinetics of propofol in mixed-breed dogs and greyhounds. **American Journal of Veterinary Research**, v.54, p.755-760, 1993.

ANEXOS

Anexo 1 – Valores individuais da concentração plasmática de propofol em gatos após administração de 10mg/kg em bolus seguido de 60 minutos de infusão contínua na taxa de 0,3mg/kg/min de propofol à 1% em nanoemulsão até 25 horas de amostra.

Tempo (minutos)	Concentrações Plasmáticas de Propofol (μ/ml)					
	Gato 1	Gato 2	Gato 3	Gato 4	Gato 5	Gato 6
0	0	0	0	0	0	0
2	6,64	6,93	19,20	17,43	25,10	16,17
5	7,17	8,73	12,44	44,82	27,11	15,77
10	6,26	8,56	11,65	16,66	39,95	17,25
15	6,34	7,94	13,26	17,62	34,75	27,92
30	8,27	6,35	15,63	18,73	41,85	11,32
60	9,87	7,15	13,02	13,78	19,61	29,98
65	7,73	7,04	8,79	5,90	9,99	8,46
70	7,41	3,80	7,84	4,92	7,21	7,05
75	6,20	3,30	6,11	4,64	8,99	6,78
90	6,47	2,65	4,96	3,55	8,40	5,54
120	4,17	1,90	3,28	2,50	4,45	4,36
150	3,11	1,27	2,62	1,44	3,36	3,57
180	2,65	0,72	2,04	1,16	3,12	2,69
240	1,48	0,57	2,36	0,76	2,15	2,03
300	0,87	0,55	1,69	0,53	1,65	1,21
420	1,26	0,21	0,56	0,32	0,86	0,78
660	0,29	0,16	0,38	0,19	0,48	0,43
1500	0,21	0,09	0,27	0,13	0,17	0,19

Anexo 2 – Valores individuais de concentração plasmática de propofol em gatos após administração de 10mg/kg em bolus seguido de 60 minutos de infusão contínua na taxa de 0,3mg/kg/min de propofol à 1% em emulsão lipídica até 25 horas de amostra.

Tempo (minutos)	Concentração Plasmática de Propofol (µ/ml)					
	Gato 1	Gato 2	Gato 3	Gato 4	Gato 5	Gato 6
0	0	0	0	0	0	0
2	10,07	5,36	12,09	50,01	25,99	34,40
5	8,07	7,86	12,23	32,82	30,65	35,91
10	7,61	7,60	12,90	32,30	37,98	39,13
15	8,11	11,63	9,86	31,30	44,69	20,51
30	4,71	8,53	12,48	20,82	26,57	29,40
60	4,00	9,62	17,52	17,80	21,51	24,52
65	3,33	4,79	9,19	13,40	12,49	12,16
70	2,87	3,51	7,83	9,53	11,89	12,07
75	2,47	4,77	6,73	6,77	10,57	10,93
90	1,71	2,73	5,83	5,50	6,32	7,04
120	0,99	1,51	2,82	3,47	4,70	5,22
150	0,90	1,84	2,05	2,04	3,32	2,98
180	0,66	0,85	1,36	2,19	3,05	1,83
240	0,45	0,66	1,16	1,68	2,25	1,18
300	0,31	0,52	1,18	1,29	1,97	0,98
420	0,24	0,22	0,78	0,55	1,18	0,52
660	0,19	0,19	0,39	0,42	0,20	0,32
1500	0,06	0,22	0,29	0,23	0,65	0,13

Anexo 3 – Parâmetros farmacocinéticos de gatos após 10mg/kg de propofol à 1% em nanoemulsão em bolus seguido de 60 minutos de infusão contínua na taxa de 0,3mg/kg/min. Os parâmetros foram calculados a partir da curva de decaimento ao final da infusão.

Parâmetro	Nanoemulsão					
	Gato 1	Gato2	Gato3	Gato 4	Gato 5	Gato 6
Peso (kg)	4,10	2,82	4,00	4,10	5,30	5,30
A (µg/ml)	4,30	5,14	7,25	4,69	3,54	23,36
B (µg/ml)	5,03	2,93	5,80	2,66	6,33	6,63
C (µg/ml)	0,35	0,25	0,47	0,24	1,04	0,77
α (/h)	4,62	8,81	9,67	2,16	1,81	33,72
β (/h)	0,38	0,64	0,53	0,53	0,55	0,57
γ (/h)	0,02	0,04	0,02	0,03	0,08	0,06
$T_{1/2\alpha}$ (min)	9,00	4,80	4,20	19,20	22,80	1,20
$T_{1/2\beta}$ (h)	1,83	1,08	1,30	1,30	1,27	1,23
$T_{1/2\gamma}$ (h)	33,87	16,52	30,57	27,03	9,05	12,09
ASC0-25	21,39	8,95	21,14	11,57	25,84	23,20
ASC0-∞	31,85	11,19	33,18	16,72	27,99	26,58
MRT (h)	27,19	13,36	28,17	22,72	6,94	9,39
V1 (l/kg)	2,89	3,37	2,07	3,69	2,57	0,85
V2 (l/kg)	1,75	3,82	1,92	1,82	0,50	2,35
V3 (l/kg)	20,68	26,66	20,77	32,41	4,51	6,77
Vdss (l/kg)	25,32	33,85	24,76	37,91	7,57	9,97
Cl1 (ml/kg/min)	14,70	41,73	14,56	28,18	17,28	16,73
Cl2 (ml/kg/min)	79,28	238,37	152,01	34,53	11,47	333,72
Cl3 (ml/kg/min)	14,48	37,99	20,49	30,86	10,22	12,14
k10 (/h)	0,30	0,74	0,42	0,45	0,40	1,18
k12 (/h)	1,64	4,24	4,40	0,56	0,26	23,68
k13 (/h)	0,30	0,67	0,59	0,50	0,23	0,86
k21 (/h)	2,72	3,74	4,75	1,14	1,38	8,49
k31 (/h)	0,04	0,08	0,05	0,05	0,13	0,10

Anexo 4 - Parâmetros farmacocinéticos de gatos após 10mg/kg de propofol à 1% em emulsão lipídica em bolus seguido de 60 minutos de infusão contínua na taxa de 0,3mg/kg/min. Os parâmetros foram calculados a partir da curva de decaimento ao final da infusão.

Emulsão Lipídica						
	Gato 1	Gato2	Gato3	Gato 4	Gato 5	Gato 6
Peso (kg)	4,08	2,90	4,15	4,20	4,95	5,00
A (µg/ml)	2,05	4,20	9,60	14,01	10,25	10,07
B (µg/ml)	1,60	2,33	2,44	4,45	6,69	5,48
C (µg/ml)	0,41	0,56	0,47	0,70	1,57	0,58
α (/h)	4,08	5,20	2,57	7,13	4,90	1,99
β (/h)	0,83	0,51	0,33	0,49	0,74	0,64
γ (/h)	0,07	0,05	0,02	0,04	0,05	0,06
$T_{1/2\alpha}$ (min)	10,20	7,80	15,60	5,40	8,40	20,40
$T_{1/2\beta}$ (h)	0,83	1,13	2,09	1,41	0,92	1,08
$T_{1/2\gamma}$ (h)	8,72	13,42	34,03	14,58	12,30	11,06
ASC0-25	6,94	10,58	19,70	20,90	28,49	20,93
ASC0-∞	7,71	14,92	33,99	25,72	40,05	23,02
MRT (h)	8,49	17,15	34,11	12,59	16,51	7,04
V1 (l/kg)	5,43	3,93	2,24	1,46	1,51	1,73
V2 (l/kg)	2,66	3,80	2,97	2,55	1,03	0,60
V3 (l/kg)	17,80	15,32	22,73	9,72	6,85	6,39
Vdss (l/kg)	25,89	23,06	27,94	13,73	9,40	8,72
Cl1 (ml/kg/min)	48,20	28,58	13,41	18,09	11,91	20,32
Cl2 (ml/kg/min)	106,10	150,76	40,99	95,33	43,96	11,27
Cl3 (ml/kg/min)	62,68	33,98	21,69	16,35	19,50	10,76
k10 (/h)	0,53	0,43	0,36	0,74	0,47	0,70
k12 (/h)	1,17	2,29	1,09	3,91	1,74	0,39
k13 (/h)	0,69	0,51	0,58	0,67	0,77	0,37
k21 (/h)	2,38	2,38	0,82	2,24	2,54	1,13
k31 (/h)	0,21	0,13	0,05	0,10	0,17	0,10

Anexo 5- Gráficos da concentração plasmática média versus tempo do propofol em nanoemulsão e em emulsão lipídica em gatos após administração em bolus de 10mg/kg seguido de infusão contínua na taxa de 0,3mg/kg/min.

