

**AMINOFILINA VIA INALATÓRIA E ENDOVENOSA EM CÃES:  
ASPECTOS CLÍNICO E ELETROCARDIOGRÁFICO**

**VANESSA MASSUMI KANEKO**

**AMINOFILINA VIA INALATÓRIA E ENDOVENOSA EM CÃES:  
ASPECTOS CLÍNICO E ELETROCARDIOGRÁFICO**

**VANESSA MASSUMI KANEKO**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciência Animal

Área de Concentração: Fisiopatologia Animal

Orientador: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Rosa Maria Barilli  
Nogueira

**VANESSA MASSUMI KANEKO**

**AMINOFILINA VIA INALATÓRIA E ENDOVENOSA EM CÃES:  
ASPECTOS CLÍNICO E ELETROCARDIOGRÁFICO**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciência Animal

Presidente Prudente, 22 de junho de 2009.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Rosa Maria Barilli Nogueira  
Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE  
Presidente Prudente - SP

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Alessandra Melchert  
Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE  
Presidente Prudente - SP

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Eunice Akemi Kitamura  
Universidade Estadual do Centro-Oeste – UNICENTRO  
Guarapuava - PR

636.089 55  
K16a

Kaneko, Vanessa Massumi.  
Aminofilina via inalatória e endovenosa em  
cães: aspectos clínico e eletrocardiográfico /  
Vanessa Massumi Kaneko. – Presidente  
Prudente, 2009  
42 f.: il.

Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) –  
Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE:  
Presidente Prudente – SP, 2009.  
Bibliografia

1. Terapêutica Veterinária. 2. Veterinária de  
pequenos animais. 3. Farmacologia. 4. Drogas  
veterinárias. I. Título.

## DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho ao meu pai, Milton que sempre confiou no meu sucesso e com muito esforço, amor e carinho tornou possível a realização de todos os meus sonhos.*

*Às minhas irmãs e melhores amigas Andreia e Edna por todo o apoio e incentivo.*

## AGRADECIMENTOS

*À minha professora, orientadora e amiga Dra. Rosa Maria Barilli Nogueira que, com muita sabedoria, paciência e dedicação, me conduziu e me orientou em cada passo dessa belíssima jornada.*

*À toda equipe de Clínica Médica de Pequenos Animais, professoras Adriana, Alessandra e Silvia por toda ajuda, pelo carinho, pela amizade e pelos muitos ensinamentos passados durante os vários anos de convivência.*

*À minha colega de pesquisa Rosilene pela ajuda e pelo apoio.*

*À amiga Fabiana Aguenta Sales Lapa, pelo companheirismo, pelo incentivo, pela ajuda e pelos muitos momentos de alegria e luta compartilhados.*

*Aos professores Ana, Cecília e Rogério, pelo auxílio e pela boa vontade, que foram essenciais para o meu crescimento e para o desenvolvimento desta pesquisa.*

*À todos os funcionários do Canil Central da Unoeste e da farmácia do Hospital Veterinário que me ajudaram muito durante todo o meu percurso.*

*Á todos aqueles que, direta e indiretamente contribuíram para que mais esta jornada chegasse ao fim, e com muito sucesso!*

*“A mente que se abre a uma nova idéia jamais  
voltará ao seu tamanho original.”*

Albert Einstein

## RESUMO

### **Aminofilina via inalatória e endovenosa em cães: aspectos clínico e eletrocardiográfico**

O estudo teve como objetivo avaliar através de exames clínico e eletrocardiográfico em cães, os efeitos da aminofilina utilizada por via inalatória e endovenosa. Doze cães foram distribuídos em dois grupos: o grupo AE (aminofilina endovenosa) recebeu 10 mg/kg de aminofilina via endovenosa e o grupo AI (aminofilina inalatória), recebeu a aminofilina via inalatória através do nebulizador, na dose de 10 mg/kg, diluída em 5ml de solução de cloreto de sódio 0,9%. Foram observados cinco momentos, sendo considerado MC (momento controle), com avaliação imediatamente antes da administração do fármaco e M30, M2, M6, M8 com avaliações realizadas 30 minutos, 2 horas, 6 horas e 8 horas após, respectivamente. Avaliou-se temperatura retal (TR), frequência cardíaca (FC), frequência respiratória ( $f$ ), pressão arterial sistólica (PAS) e eletrocardiograma (ECG). A média da FC,  $f$  e TR se mantiveram na normalidade referida para a espécie. Entretanto, alguns animais, tanto do grupo AE quanto do grupo AI apresentaram aumento discreto da FC. Houve aumento da  $f$  em alguns animais do grupo AE, em M30 e M6. Observou-se aumento da TR nos dois grupos, principalmente no AE. A PAS média ficou abaixo dos valores de referência em M6 no grupo AE e em M30 e M8 no grupo AI. Taquicardia sinusal foi observada em ambos os grupos, mais precoce no grupo AE. Concluiu-se que a aminofilina administrada pelas vias endovenosa e inalatória provoca alterações clínicas e eletrocardiográficas em cães, incluindo aumento da FC,  $f$  e TR, diminuição da PAS e ocorrência de arritmia.

Palavras-Chave: Terapêutica Veterinária; Veterinária de pequenos animais; Farmacologia Veterinária – Aminofilina; Drogas veterinárias

## ABSTRACT

### **Inhalatory and intravenous aminophylline in dogs: clinical and electrocardiographic aspects**

The study aimed to evaluate through clinical examination and electrocardiogram in dogs, the effects of aminophylline used by inhalation and intravenous. Twelve dogs were divided into two groups: group AE (endovenous aminophylline) received 10 mg/kg of aminophylline intravenously and group AI (inhalatory aminophylline) received aminophylline to inhaled through the nebulizer at a dose of 10 mg/kg, diluted in 5 ml of solution of sodium chloride 0.9%. We observed five times and are considered MC (control phase), with evaluation just prior to administration of the drug and M30, M2, M6, M8 with assessments by the 30 minutes, 2 hours, 6 hours and 8 hours respectively. We evaluated the rectal temperature (TR), heart rate (FC), respiratory rate ( $f$ ), systolic blood pressure (PAS) and electrocardiogram (ECG). The average FC,  $f$  and TR remained in normal range for that species. However, some animals, both of the AE and AI group showed a slight increase in FC. There was an increase of  $f$  in some animals in group AE in M30 and M6. There was an increase in TR in both groups, mainly in AE. The mean PAS was below the reference values in group AE in M6 and M30 and M8 in group AI. Sinus tachycardia was observed in both groups, earlier in group AE. Concluded that aminophylline administered by intravenous and inhalation routes causes clinical and electrocardiographic changes in dogs, including increased FC, TR and  $f$ , decrease in PAS and the occurrence of arrhythmia.

**Keywords:** Veterinary therapeutics; Veterinary pharmacology – Aminophylline; Pet veterinary medicine; Veterinary drugs

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	10
2 REVISÃO DE LITERATURA .....	12
2.1 Fisiologia da Respiração .....	12
2.1.1 Modificação do calibre das vias respiratórias .....	12
2.2 Metilxantinas .....	13
2.2.1 Histórico .....	13
2.2.2 Mecanismo de ação .....	14
2.2.3 Farmacocinética em cães .....	17
2.2.4 Dose e posologia .....	18
2.2.5 Efeitos colaterais e toxicidade .....	18
2.2.6 Benefícios da terapia inalatória .....	19
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	22
3 ARTIGO CIENTÍFICO .....	27

## 1 INTRODUÇÃO

As doenças relacionadas com o sistema respiratório são de grande incidência em cães. Apresentam etiologia variada e seu tratamento é fundamentado no combate à causa primária e no alívio dos sintomas (GORNIAK, 2006).

Os broncodiladores são fármacos utilizados na terapia sintomática das doenças respiratórias, e têm como objetivo principal ativar mecanismos que induzem o relaxamento do músculo liso bronquiolar (UNDEM; LICHTENSTEIN, 2006), aumentando o lúmen das vias respiratórias, facilitando a ventilação pulmonar e promovendo o bem estar do paciente através de vários mecanismos de ação (GORNIAK, 2006).

Entre os brônquios e os bronquíolos o músculo liso circunda as vias aéreas, regulando ativamente o diâmetro destas em respostas a estímulos neurais e outros estímulos (ROBINSON, 2004).

A teofilina é a metilxantina mais utilizada com finalidade broncodilatadora (GORNIAK, 2006) e tem sido o principal fármaco utilizado no tratamento a longo prazo nos animais (BOOTHE, 2003). Como apresenta uma solubilidade muito baixa (UNDEM; LICHTENSTEIN, 2006), tornando sua absorção irregular e o seu uso endovenoso inviável, foram criadas preparações na forma de sais, mais solúveis e menos irritantes (EJZENBERG et. al., 1980). O mais conhecido desses complexos ocorre entre a teofilina e a etilenodiamina, para que se forme a aminofilina (BUENO, 2003).

Sabe-se que a administração de fármacos por via inalatória possui vantagens em relação a outras vias, como a redução da dose e dos efeitos colaterais sistêmicos (ROTTA; AMANTÉA; FROEHLICH, 2007), no entanto a administração da aminofilina por via inalatória é pouco descrita.

São vários os efeitos adversos associados à teofilina, entre eles a excitação do sistema nervoso central, alterações no trato gastrointestinal, estimulação cardíaca e aumento da diurese (GORNIAK, 2006). Estes efeitos são dependentes da dose (BOOTHE, 2003), e como a teofilina apresenta um índice terapêutico baixo, onde a dose tóxica é bem próxima da dose terapêutica, recomenda-se a determinação da dose com muito cuidado (GORNIAK, 2006).

Mediante ao grande uso da aminofilina por via endovenosa na rotina da clínica médica de pequenos animais e devido a pouca descrição desta substância por via inalatória, o objetivo do presente estudo foi verificar e comparar os efeitos da aminofilina administrada por via endovenosa e inalatória em cães, avaliando em diferentes momentos seus efeitos sobre a frequência respiratória, temperatura corporal, pressão arterial sistólica e ritmo cardíaco.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Fisiologia da Respiração

#### 2.1.1 Modificação do calibre das vias respiratórias

Nas paredes das vias aéreas, traquéia, brônquios e bronquíolos até os dutos alveolares, o músculo liso esta sempre presente. O músculo liso regula ativamente o diâmetro da via aérea em resposta a estímulos neurais e outros estímulos (ROBINSON, 2004).

A inervação da musculatura lisa do trato respiratório é complexa. O sistema parassimpático fornece a inervação eferente primária, com a acetilcolina como o primeiro neurotransmissor (CUNNINGHAM, 2004). A acetilcolina se liga aos receptores muscarínicos no músculo liso da via aérea, promovendo a contração do músculo e a consequente broncoconstricção (ROBERTSHAW, 1996; ROBINSON, 2004; CUNNINGHAM, 2004).

A inervação simpática do músculo liso das vias aéreas equilibra os efeitos do sistema parassimpático. Quando ativada provoca o relaxamento do músculo liso e, conseqüentemente, a dilatação das vias aéreas. Sua ativação ocorre mediante estímulos dos receptores  $\beta_2$  adrenérgicos pelas catecolaminas circulantes liberadas pela medula adrenal (BOOTHE, 2003; CUNNINGHAM, 2004). A noradrenalina liberada pelo sistema nervoso simpático também provoca dilatação das vias aéreas através dos receptores  $\beta_2$  adrenérgicos, mas em menor extensão. (ROBERTSHAW, 1996; ROBINSON, 2004; CUNNINGHAM, 2004).

Um terceiro sistema, referido como sistema inibidor não-colinérgico-não-adrenérgico, ou sistema purinérgico, existe em algumas espécies. As fibras eferentes estão no nervo vago e a neurotransmissão envolve o óxido nítrico (BOOTHE, 2003; ROBINSON, 2004).

O controle do tônus da musculatura bronquial depende de receptores sensoriais. Quando substâncias irritantes são inaladas, os receptores irritantes traqueobrônquicos localizados abaixo do epitélio respiratório são estimulados, que

por sua vez ativam o sistema parassimpático, resultando em broncoconstricção reflexa (BOOTHE, 2003; ROBINSON, 2004).

O músculo liso da via aérea também se contrai em resposta a muitos mediadores inflamatórios, particularmente a histamina e aos leucotrienos. Alguns desses mediadores atuam diretamente sobre o músculo liso; outros atuam de maneira reflexa através do sistema parassimpático. Eles são responsáveis pela obstrução da via aérea que ocorre em doenças crônicas (ROBINSON, 2004).

A constricção da via aérea suficiente para causar velocidade de fluxo excedendo um limiar específico resulta em reflexo de tosse mediado pelo vago e broncoconstricção a qual pode se agravar na presença de muco e edema (BOOTHE, 2003).

## **2.2 Metilxantinas**

### **2.2.1 Histórico**

A teofilina, a cafeína e a teobromina são três alcalóides vegetais diretamente relacionados e amplamente distribuídos. Pelo menos a metade da população mundial consome chás (que contém cafeína e quantidades pequenas de teofilina e teobromina) preparados com as folhas da *Thea sinensis*, um arbusto nativo no sul da china e hoje amplamente cultivado em outros países. O cacau e o chocolate obtidos das sementes do *Theobroma cacao* contém teobromina e alguma cafeína. O café, extraído do fruto da *Coffea arabica* e espécies semelhantes é a fonte mais popular de cafeína (UNDEM; LICHTENSTEIN, 2006).

A razão da popularidade de todas as bebidas que contém cafeína está na crença ancestral de que elas produzem efeitos estimulantes e anti-soporíferas que exaltam o humor, reduzem a fadiga e aumentam a capacidade para o trabalho. Estudos farmacológicos confirmaram essa crença e demonstraram que as metilxantinas também possuem outras propriedades farmacológicas importantes, exploradas em várias aplicações terapêuticas (UNDEM; LICHTENSTEIN, 2006).

Desde o século XX, a teofilina foi o broncodilatador mais usado entre os asmáticos. Historicamente, seu emprego no tratamento da asma nasceu de uma sugestão de Willian Whithering que, em 1786, recomendou café forte como um remédio para os sintomas asmáticos. Pouco tempo depois, em 1860, o Dr. Henry Salter, que era asmático, também afirmou que café forte seria o melhor tratamento disponível para a asma. Em 1900, a teofilina passou a ser sintetizada e, a partir da década de 30 passou a ser amplamente utilizada no tratamento broncodilatador (CAMPOS et al., 2003).

### **2.2.2 Mecanismo de ação**

Broncodilatadores são drogas que promovem dilatação e aumento do lúmen das vias respiratórias, facilitando a ventilação pulmonar (NOGUEIRA; PARDO, 2002).

As metilxantinas compreendem um grupo de substâncias alcalóides encontradas na natureza, e possuem em comum uma série de propriedades farmacológicas interessantes, em particular a capacidade de relaxar a musculatura lisa - notavelmente a brônquica (BUENO, 2003).

A teofilina é o principal representante com utilização terapêutica das metilxantinas. Sua solubilidade é muito baixa e por isso sua absorção é irregular e seu uso endovenoso é problemático, tornando obrigatória para uso farmacológico a formação de complexos com outras substâncias mais solúveis (EJZENBERG et.al., 1980; BUENO, 2003).

A aminofilina é 80% de teofilina, associada à etilenodiamina, um bloqueador de receptor histaminérgico H1. A aminofilina regular é bem absorvida após administração oral em cães e gatos (BOOTHE, 2003; GORNIK, 2006). A oxitriplina é 65 % de teofilina e os sais glicinato e salicilato são apenas 50% de teofilina. (BOOTHE, 2003).

Os broncodilatadores têm seu mecanismo de ação relacionados às mudanças na concentração intracelular de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) e monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). (EJZENBERG et al., 1980; BOOTHE, 2003) Os efeitos desses dois mensageiros secundários são recíprocos: as

concentrações intracelulares aumentadas de um, estão associadas a concentrações diminuídas de outro (BOOTHE, 2003).

O aumento do AMPc está relacionado a uma ativação de receptores  $\beta_2$  adrenérgicos (AMANTÉA et al., 2002; NOGUEIRA; PARDO, 2002), que vai ativar uma fosforilase que, por sua vez, acrescentando radicais fosfato à proteína contrátil ativará os canais de potássio. A abertura destes canais de potássio resultará em hiperpolarização celular e em inibição do influxo de cálcio, com resultante relaxamento da musculatura brônquica, (EJZENBERG et. al., 1980; AMANTÉA et al., 2002). A inativação do AMPc e a transformação em um complexo inativo se dão pela enzima fosfodiesterase (NOGUEIRA; PARDO, 2002, MARTÍNEZ; GUILLEN, 2006).

Como broncodilatadores, as metilxantinas são classificadas como inibidores da fosfodiesterase, mas existem outros mecanismos de ação envolvidos (BEAVO; REIFSNYDER, 1990, HOWELL; SALZMAN, 2006; UNDEM; LICHTENSTEIN, 2006). Esta inibição impede a decomposição do AMPc em 5-AMP. (MARTÍNEZ; GUILLEN, 2006; UNDEM; LICHTENSTEIN, 2006) A inibição dessas enzimas resulta no acúmulo do AMPc e, por essa razão, amplia a transdução dos sinais por essas vias (UNDEM; LICHTENSTEIN, 2006).

A produção dos nucleotídeos cíclicos resulta na ativação da adenililciclase e guanililciclase. Desse modo, os inibidores das fosfodiesterase podem ser entendidos como fármacos que acentuam a atividade dos autacóides, hormônios e neurotransmissores endógenos que sinalizam usando os nucleotídeos cíclicos como mensageiros (UNDEM; LICHTENSTEIN, 2006).

A teofilina é um antagonista competitivo dos receptores da adenosina (MARTÍNEZ; GUILLEN, 2006; HOWELL; SALZMAN, 2006; UNDEM; LICHTENSTEIN, 2006; MIGLIORI et al., 2007). A adenosina pode atuar como autacóide e transmissor com inúmeras ações biológicas. A adenosina não contrai diretamente os músculos lisos isolados dos brônquios, mas atua como broncoconstrictor potente (UNDEM; LICHTENSTEIN, 2006; MIGLIORI et al., 2007), quando inalada (UNDEM; LICHTENSTEIN, 2006) ou liberada num quadro de hipóxia (MIGLIORI et al., 2007). Além disso, a adenosina endógena pode provocar depressão respiratória (WATT et al., 1997). As observações de que a adenosina pode causar broncoconstricção em pacientes asmáticos e potencializar a liberação imunologicamente induzida dos mediadores pelos mastócitos pulmonares são

relevantes. Por essa razão, a inibição das ações da adenosina também precisa ser considerada na tentativa de explicar o mecanismo de ação broncodilatador da teofilina (BOOTHE, 2003; UNDEM; LICHTENSTEIN, 2006).

Sua ação na modulação dos fluxos transmembrana de cálcio na célula muscular pode ser outro mecanismo de broncodilatação (AMANTÉA et al., 2002; BOOTHE, 2003; BUENO, 2003; MARTÍNEZ; GUILLEN, 2006).

A grande vantagem terapêutica da teofilina sobre os outros broncodilatadores seria de que esta metilxantina promoveria um aumento na força de músculos respiratórios e, com isto, o decréscimo do trabalho associado à respiração (BARROS, 2002; BOOTHE 2003; GORNIK, 2006; NISHII et al., 2008).

A teofilina poderia atuar estimulando a secreção adrenomedular de catecolaminas, que podem contribuir para o efeito broncodilatador (PASNOORI; LEESAR, 2004; MARTÍNEZ; GUILLEN, 2006). Além de broncodilatação, promove o aumento do movimento ciliar, assim como a melhoria no intercâmbio gasoso (BOOTHE, 2003; MARTÍNEZ; GUILLEN, 2006, HART, 2000).

Atualmente, a aminofilina tem sido utilizada como estimuladora da função respiratória, principalmente em neonatos (MIGLIORI et al., 2007). Ela estimula o sistema nervoso central, estimulando o centro respiratório provavelmente pela sua ação inibidora da fosfodiesterase (EJZENBERG et al., 1980; HART, 2000; SANTOS et al., 2007).

Parte da ação antiinflamatória da teofilina também pode ser atribuída à sua capacidade de ativar as histonadesacetilases do núcleo (ITO et al., 2002). Teoricamente, a desacetilação das histonas poderia dificultar a transcrição de vários genes pró-inflamatórios e potencializar o efeito dos corticosteróides (UNDEM; LICHTENSTEIN, 2006). A teofilina também inibe a síntese e a secreção dos mediadores inflamatórios liberados por vários tipos celulares, incluindo mastócitos e basófilos (BOOTHE, 2003; MARTÍNEZ; GUILLEN, 2006; UNDEM; LICHTENSTEIN, 2006; NAKANO et al., 2006).

No coração, a teofilina pode provocar um efeito cronotrópico positivo (RUTHERFORD et al., 1981; ALBONI et al., 1997), melhorando a função do nodo sinusal (ALBONI et al., 1997) e reforçar a condução do nodo atrioventricular (KOMADINA, et al., 1992; ALBONI et al., 1997) e das fibras de His-Purkinje (KOMADINA, et al., 1992).

O antagonismo das ações da adenosina de maneira competitiva pode ter relação com seus efeitos fora do sistema respiratório (BERTOLET et al., 1995; MARTÍNEZ; GUILLEN, 2006; HURLEY, 2007), como aumento na frequência cardíaca com reversão de bradiarritmias (BERTOLET et al., 1995; ALBONI et al., 1997, HURLEY, 2007, PASNOORI; LEESAR, 2004, SAKAMOTO et al., 2007; WEANT et al., 2007; DE LAGO; EL-HAJJAR; KIRNUS, 2008; MURAD, 2008, WHITMAN et al., 2008), alterações na pressão arterial (BIAGGIONI, 1992), e aumento da temperatura (CRISANTI; FEWELL, 1999; LIEN, 2003; ZIMMERMANN et al., 2003; BARROS et al., 2005).

O acúmulo de adenosina endógena durante a isquemia e a hipóxia provoca bradiarritmias por bloqueio no nodo atrioventricular (VISKIN et al., 1993, BERTOLET et al., 1995; HURLEY, 2007), vasoconstrição de alguns leitos vasculares, alterações na pressão arterial (BIAGGIONI, 1992) e queda de temperatura (CRISANTI; FEWELL, 1999; LIEN, 2003; BARROS et al., 2005).

Além do mais, possui ação diurética, provavelmente por interferência na secreção de hormônio antidiurético (MARTÍNEZ; GUILLEN, 2006; BUENO, 2003; MIGLIORI et al., 2007) e pela inibição da reabsorção de água no túbulo proximal renal (RIEG et al., 2005).

### **2.2.3 Farmacocinética em cães**

A teofilina é uma das poucas drogas ativas no trato respiratório cuja eliminação é estudada nos animais. A aminofilina regular é bem absorvida (biodisponibilidade de no mínimo 90%) após a administração oral em cães e gatos. Nos cães, o pico plasmático de concentrações do fármaco para a base teofilínica (aproximadamente 8µg/ml após uma dosagem de 9,4 mg/kg) ocorre uma hora e meia depois da administração por via oral (BOOTHE, 2003).

Embora não seja distribuída para todos os tecidos corpóreos, a teofilina caracteriza-se por um volume relativamente grande de distribuição (0,6 L/kg) em humanos (UNDEM; LICHTENSTEIN, 2006) e é um pouco maior nos cães (0,7L/kg). Ao contrário dos seres humanos, a distribuição da teofilina não fica limitada pela ligação pelas proteínas séricas nos cães, pois esta é menor que 12%

(BOOTHE, 2003) enquanto que em humanos, varia entre 40 e 60 % (UNDEM; LICHTENSTEIN, 2006).

A teofilina é metabolizada por desmetilação do fígado (BOOTHE, 2003, UNDEM; LICHTENSTEIN, 2006; GUPTA; O'MAHONY, 2008). A teobromina pode ser um metabólito ativo em algumas espécies (EJZENBERG et al., 1980; BOOTHE, 2003). A taxa de eliminação da teofilina é menor nos gatos (0,089/hora) do que nos cães (0,12/hora), necessitando assim de uma dose menor em gatos (BOOTHE, 2003).

#### **2.2.4 Dose e posologia**

A dose de teofilina indicada para cães é de 6 a 11 mg/kg a cada 8 a 12 horas (GORNIAK, 2006).

Caso o paciente se encontre em vigência de fatores que alterem o seu clearance, esta doses deve ser alterada (HENDELES et al., 2006). Fatores que o diminuem, exigem que a dose seja reduzida à metade ou seus níveis plasmáticos devem ser avaliados com freqüência e incluem a inibição enzimática provocada pela administração de medicamentos (p.ex. cimetidina, eritromicina, ciprofloxacina, alopurinol, cetoconazol e zileuton), a insuficiência cardíaca congestiva, as hepatopatias, pneumonia, infecção viral, vacinação, senilidade ou dieta rica em carboidratos. Fatores que o aumentam exigem um aumento na dose da metilxantina e incluem indução enzimática provocada por rifampicina, etanol, nicotina, infância e dieta rica em proteína e pobre em carboidratos (EJZENBERG et al., 1980; UNDEM; LICHTENSTEIN, 2006).

#### **2.2.5 Efeitos colaterais e toxicidade**

As metilxantinas possuem uma estreita margem terapêutica e recomenda-se na sua prescrição que sejam observados os cuidados relativos à dose administrada, à monitorização da sua concentração sérica, à presença de

doença e/ou medicações associadas, e ao aparecimento de efeitos colaterais atribuídos a sua utilização (AMANTÉA et al., 2002; GORNIK, 2006).

A teofilina está associada a uma ampla gama de efeitos adversos dose-dependentes, incluindo excitação nervosa central (manifestada por inquietação, tremores), alteração gastrointestinal (náusea e vômito), diurese e estimulação cardíaca (HOWELL; SALZMAN, 2006; GORNIK, 2006, GUPTA; O'MAHONY, 2008).

Outros efeitos adversos comumente relacionados às metilxantinas incluem hipocalcemia e hiperglicemia (BARR; ROWE; CAMARGO Jr., 2003)

As infusões rápidas ou as infusões de aminofilina não-diluídas podem causar arritmias cardíacas, hipotensão, náusea, tremores e insuficiência respiratória aguda (BOOTHE, 2003, UNDEM; LICHTENSTEIN, 2006).

Os efeitos adversos, ocorrem em humanos se as concentrações séricas ultrapassarem 20 µg/ml (BOOTHE, 2003; UNDEM; LICHTENSTEIN, 2006, MIGLIORI et al., 2007).

Os cães são aparentemente mais tolerantes à toxicidade de teofilina que os humanos. Em um estudo, a toxicidade se manifestou como taquicardia, estímulo do sistema nervoso central (inquietação e excitação), e vômitos não ocorreram até que as concentrações plasmáticas da teofilina atingissem 37-60 µg/ml. Doses de 80-160 mg/kg de uma preparação de liberação lenta foram necessárias para induzir toxicidade (MUNSFF et al., 1988).

## **2.2.6 Benefícios da terapia inalatória**

A aerossolterapia tem sido utilizada como forma de administração terapêutica direcionada a moléstias pulmonares há milênios e consiste na administração de micropartículas sob a forma de nebulização para a árvore brônquica e/ou alvéolos (ROTTA; AMANTÉA; FROEHLICH, 2007).

A aplicação tópica dos fármacos nos pulmões constitui-se na forma preferencial de administração em doenças respiratórias (ROTTA; AMANTÉA; FROEHLICH, 2007), com a finalidade de se obter concentrações locais mais altas nos pulmões com pouca ação sistêmica (UNDEM; LICHTENSTEIN, 2006; ROTTA;

AMANTÉA; FROEHLICH, 2007), reduzindo assim significativamente os efeitos colaterais sistêmicos (BARROS, 2002; UNDEM; LICHTENSTEIN, 2006; HOWELL; SALZMAN, 2006; GUPTA; O'MAHONY, 2008). Apresenta, também, um tempo de resposta mais rápido que outras formas de administração de fármacos (AHRENS, 2005; ROTTA; AMANTÉA; FROEHLICH, 2007).

A efetividade desta modalidade terapêutica é dependente da deposição pulmonar das partículas geradas na forma de aerossóis. Vários mecanismos físicos estão envolvidos neste processo, mas a deposição na via aérea central ocorre preferencialmente por um mecanismo de "sedimentação gravitacional". Para que isso venha a ocorrer, é necessário um diâmetro aerodinâmico médio, das partículas geradas, inferior a 5 $\mu$ m (AMANTÉA et al., 2002; ROTTA; AMANTÉA; FROEHLICH, 2007) e a deposição mais profunda ocorrem com as partículas de tamanho reduzido (SILVA et al., 2002; MUCHÃO et al., 2008).

Além do diâmetro das partículas, alguns fatores determinam a eficácia da deposição dos fármacos na árvore brônquica, incluindo tipo de dispositivo utilizado, técnica de inalação, frequência respiratória e grau de obstrução das vias aéreas (PEREIRA, 1998; ROTTA; AMANTÉA; FROEHLICH, 2007).

Mesmo em condições ideais, apenas uma porcentagem pequena do fármaco em aerossol é depositada nos pulmões (PEREIRA, 1998; UNDEM; LICHTENSTEIN, 2006), entre 6 e 32% (PEREIRA, 1998). A maior parte é deglutida. Para reduzir a porcentagem do fármaco que chega ao sistema gastrointestinal e conseqüentemente os efeitos sistêmicos, utiliza-se um espaçador de grande volume acoplado ao inalador. O espaçador é um tubo ou um fole expansível, que se encaixa entre o inalador e a boca do paciente. O inalador libera o fármaco dentro do espaçador e o paciente o inala a partir dele. As partículas maiores ficam ali depositadas, evitando a sua deposição na orofaringe e, conseqüentemente, a ingestão. (PEREIRA, 1998; UNDEM; LICHTENSTEIN, 2006)

Os dois tipos mais utilizados na terapia com aerossol são os inaladores dosimetrados e os nebulizadores. Os inaladores dosimetrados são administrados em jatos e conhecidos como aerossóis pressurizados com doses medidas e liberam partículas micronizadas. Os nebulizadores são compressores de jato de oxigênio ou energia ultrassônica, que liberam o fármaco em aerossol de partículas líquidas (ROTTA, AMANTÉA; FROEHLICH, 2007). Ambos liberam partículas com diâmetro

na faixa desejável de 1 a 5  $\mu\text{m}$ . Quando utilizados corretamente, são igualmente eficazes (UNDEM; LICHTENSTEIN, 2006).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHRENS, R. C. The role of the MDI and DPI in pediatric patients: Childrens are not just miniature adults. **Respir. Care**, v. 50, .n. 10, p. 1323-1328, 2005.

ALBONI, P. et al. Effects of permanent pacemaker and oral theophylline in sick sinus syndrome. **Circulation**, n. 96, p. 260-266, 1997.

AMANTÉA, S. L. et al. Controvérsias no manejo farmacológico da asma aguda infantil. **J. Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 78, p. 151-160, 2002.

BARR, R. G.; ROWE, B. H.; CAMARGO JR, C. A. Methylxanthines for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomized trials. **B.M.J.**, v. 327 n. 643, p. 1-6, 2003.

BARROS, M. Eficacia del tratamiento broncodilatador en la enfermedad pulmonary obstructive crônica avanzada. **Rev. Chil. Enf. Respir.**, v. 15, p. 162-165, 2002.

BARROS, R. C. H.; BRANCO, L. G. S.; CÁRNIO, E. C. Respiratory and body temperature modulation by adenosine A1 receptors in the anteroventral preoptic region during normoxia and hypoxia. **J. Resp.**, n. 10, p. 09-13, 2005.

BEAVO, J. A.; REIFSNYDER, D. H. Primary sequence of cyclic nucleotide phosphodiesterase isozymes and the design of selective inhibitors. **Trends Pharmacol. Sci.**, n. 11, p. 150-155, 1990.

BERTOLET, B. D. et al. Theophylline for the treatment of atrioventricular block after myocardial infarction. **Ann. Int. Medicine**, v. 123, n. 7, p. 509-511, 1995.

BOOTHE, D. M. Fármacos afetando o sistema respiratório. In: ADAMS, H. R.; FIGUEIREDO, C. **Farmacologia e Terapêutica em Veterinária**. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p. 923-933.

BIAGGIONI, I. Contrasting excitatory and inhibitory effects of adenosine in blood pressure regulation. **Hipertension**, v. 20, p. 457-465, 1992.

BUENO, M. A. S. Papel atual das metilxantinas (aminofilina e teofilina) nas doenças respiratórias. **Einstein**, n. 1, p. 141-142, 2003.

CAMPOS, H. et al. Inibidores de fosfodiesterases: novas perspectivas de uma antiga terapia de asma? **J. Pneumologia**, São Paulo, v. 29, n. 6, p. 405-412, 2003.

CRISANTI, K. C.; FEWELL, J. E. Aminophylline alters the core temperature response to acute hypoxemia in newborn and older guinea pigs. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 277, n. 3, p. 829-835, 1999.

CUNNINGHAM, J. G. O sistema nervoso autônomo e a medula adrenal. In: CUNNINGHAM, J. G. **Tratado de Fisiologia Veterinária**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 83-90.

DE LAGO, A.; EL-HAJJAR, M.; KIRNUS, M. Aminophylline for prevention of bradyarrhythmias induced by rheolytic thrombectomy. **J. Invasive Cardiol.**, v. 20, n. 9, p. 1-11, 2008.

EJZENBERG, B. et al. Broncodilatadores na prática pediátrica. **Pediatria**, v. 2, p. 76-81, 1980.

GÓRNIAK, S. L. Medicamentos com ação no sistema respiratório. In: SPINOSA, H. S. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 333-340.

GUPTA, P.; O'MAHONY, M. S. Potencial adverse effects of bronchodilators in the treatment of airways obstruction in older people: recommendations for prescribing. **Drugs & Aging**, v. 25, n. 5, p. 414-443, 2008.

HART, S.P. Should aminophylline be abandoned in the treatment of the acute asthma in adults? **Q. J. Med.**, v. 93, p. 761-765, 2000.

HENDELES, L. et al. Frequent toxicity from IV aminophylline infusions in critically ill patients. **The An. Pharmacotherapy**, v. 40, p. 1417-1422, 2006.

HOWELL, G. H.; SALZMAN, G. A. Use of bronchodilators in chronic obstructive pulmonary disease. **Hosp. Physician**, p. 27-34, 2006.

HURLEY, K. F. Does the administration of intravenous aminophylline improve survival in adults with bradyasystolic cardiac arrest? **Can. J. Emerg. Med.**, v. 9, n. 1, p. 26-29, 2007.

ITO, K.; LIM, S.; CARAMORI, G. A molecular mechanism of action of theophylline: Induction of histone deacetylase activity to decrease inflammatory gene expression. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, n. 99, p. 8921-8926, 2002.

KOMADINA, K. H. et al. Electrophysiologic study of the effects of aminophylline and metaproterenol on canine myocardium. **Chest.**, v. 101, n. 1, p. 232-238, 1992.

LIEN, H. Y. **The role of adenosine on temperatura regulation in rabbit's *Organum Vasculosum Laminae Terminalis***. 2003. 62 p. Master's (thesis) – Graduate of Biotechnology, China.

MARTÍNEZ, J. A.; GUILLÉN, M. L. G. Evidencia del uso de metilxantinas em las exacerbaciones de la EPOC. **Rev. Inst. Enf. Resp. Mex.**, v.19, n.4, p.309-315, 2006.

MIGLIORI, C. et al. Aminophylline treatment of refractory bronchospasm in mechanically ventilated neonates: case report. **Med. Sci. Monit.**, v. 13, n. 8, p. 93-96, 2007.

MUCHÃO, F. P. et al. Avaliação do conhecimento sobre o uso de inaladores dosimetrados entre profissionais de saúde de um hospital pediátrico. **J. Bras. Pneumol.**, v. 34, n. 1, p. 4-12, 2008.

MUNSIFF, I. J.; MCKIERNAN, B. C.; DAVIS, C. A. N. Determinate of the acute toxicity of theophylline in conscious dog. **J. Vet. Pharmacol. Therap.**, n. 381-389, 1988.

MURAD, B. Intracoronary Aminophylline for management of bradyarrhythmias during thrombectomy with the angiojet catheter. **J. Invasive Cardiol.**, v. 20 p. 12-18, 2008.

NAKANO, J. et al. Aminophylline suppress the release of chemical mediators in treatment of acute asthma. **Resp. Med.**, v. 100, n. 3, p. 542-550, 2006.

NISHII, Y. et al. Aminophylline increases parasternal intercostal muscle activity during hypoxia in humans. **J. Resp.**, v. 12, n. 4, p. 10-16, 2008.

NOGUEIRA, R. B.; PARDO P. E. Terapêutica do sistema respiratório. In: ANDRADE, S. F. **Manual de Terapêutica Veterinária**. 2.ed. São Paulo:Roca, 2002. p. 207-210.

PASNOORI, V. R.; LEESAR, M. A. Use of aminophylline in the treatment of severe symptomatic bradycardia resistant to atropine. **Cardiology**, v. 12, n. 2, p. 65-68, 2004.

PEREIRA, L. F. F. Como administrar drogas por via inalatória. **J. Pneumol.**, v. 24, n. 3, p. 133-145, 1998.

RIEG, T. et al. Requirement of intact adenosine A1 receptors for the diuretic and natriuretic action of the methylxanthines theophylline and caffeine. **J. Pharm. Exp. Therap.**, v. 313, p. 403-409, 2005.

ROBINSON, N. E. Função respiratória. In: CUNNINGHAM, J. G. **Tratado de Fisiologia Veterinária**. 3.ed. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan, 2004. p. 481-489.

ROTTA, E. T.; AMANTÉA, S. L.; FROEHLICH, P. E. Princípios da inaloterapia na asma aguda infantil. **Rev. AMIRGS.**, v. 50; n. 1, p. 70-77, 2007.

ROBERTSHAW, D. Controle visceromotor. In: SWENSON, M. J.; REECE, W. O. **Dukes: Fisiologia dos Animais Domésticos**. 11.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p. 794-804.

RUTHERFORD, J. D.; VATNER, S. F.; BRAUNWALD, E. Effects and mechanism of action of aminophylline on cardiac function and regional blood flow distribution in conscious dogs. **Circulation**, v. 63, p. 378-387, 1981.

SAKAMOTO, T.; SADANAGA, T.; OKAZAKI, T. Sequential use of aminophylline for the treatment of atropine-resistant bradycardia after spinal cord injury: a case report. **J. Cardiol.**, v. 49, p. 91-96, 2007.

SANTOS, J. C. et al. Efeitos da aminofilina do doxapram em recém nascidos advindos de cesariana eletiva em cadelas anestesiadas com midazolam, propofol e isoflurano. **Ceres**, v. 34, n. 311, p. 33-39, 2007.

SILVA, M. B. et al. Aerossolterapia nas doenças respiratórias em equinos. **Bras. J. Res. Anim. Sci.**, v. 38, n. 2, p. 88-96, 2001.

UNDEM, B. J.; LICHTENSTEIN, L. M. Fármacos usados no tratamento da asma. In: GILMAN, A. G. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 11.ed. São Paulo: McGraw-Hill, 2006. p. 551-561.

VISKIN, S. et al. Aminophylline for bradycardiac arrest refractory to atropine and epinephrine. **An. Int. Med.** v. 118, n. 4, p. 279-281, 1993.

WATT, A. H.; BUSS, D. C.; ROUTLEDGE, P. A. Effect of aminophylline on the respiratory depressant action of intravenous adenosine in neonatal rabbits. **Life. Sci.**, v. 40, n. 1, p. 29-34, 1997.

WEANT, K. A.; KILPATRICK, M.; JAIKUMAR, S. Aminophylline for the treatment of symptomatic bradycardia and asystole secondary to cervical spine injury. **Neurocritical Care**, v. 7, n. 3, p. 250-252, 2007.

WHITMAN, C. B. et al. Efficacy of aminophylline for treatment of recurrent symptomatic bradycardia after spinal cord injury. **Pharmacotherapy**, v. 28, n. 1, p. 131-135, 2008.

ZIMMERMANN, B. et al. Effect of aminophylline on metabolic and thermoregulatory responses during hypothermia associated with cold exposure in lambs. **Can. J. An. Science**, v. 83, n. 4, p. 739-748, 2003.

### 3 ARTIGO CIENTÍFICO

#### **Aminofilina via inalatória e endovenosa em cães: aspectos clínico e eletrocardiográfico**

#### **Inhalatory and intravenous aminophylline in dogs: clinical and electrocardiographic aspects**

Kaneko, V<sup>I</sup>.; Nogueira, R.M.B<sup>II</sup>.; Viel, R.M<sup>I</sup>.; Melchert, A<sup>II</sup>.; Laposy, C.B<sup>II</sup>.; Franz, E<sup>III</sup>.; Matos, A.A.A<sup>III</sup>

<sup>I</sup>Discente do Mestrado Ciência Animal, Universidade do Oeste Paulista, Rodovia Raposo Tavares, Km 572, Clínica Médica de Pequenos Animais, Hospital Veterinário, Campus II, Bairro Limoeiro, CEP 19067-175, Presidente Prudente, SP, Brasil. E-mail: vanessakaneko@yahoo.com.br.

<sup>II</sup>Docente do Mestrado Ciência Animal, Universidade do Oeste Paulista, Presidente Prudente-SP, Brasil

<sup>III</sup>Discente do curso de Medicina Veterinária, Universidade do Oeste Paulista, Presidente Prudente, SP, Brasil

#### **RESUMO**

O estudo teve como objetivo avaliar através de exames clínico e eletrocardiográfico em cães, os efeitos da aminofilina utilizada por via inalatória e endovenosa. Doze cães foram distribuídos em dois grupos: o grupo AE (aminofilina endovenosa) recebeu 10 mg/kg de aminofilina via endovenosa e o grupo AI (aminofilina inalatória), recebeu a aminofilina via inalatória através do nebulizador, na dose de 10 mg/kg, diluída em 5ml de solução de cloreto de sódio 0,9%. Foram observados cinco momentos, sendo considerado MC (momento controle), com avaliação imediatamente antes da administração do fármaco e M30, M2, M6, M8 com avaliações realizadas 30 minutos, 2 horas, 6 horas e 8 horas após, respectivamente. Avaliou-se temperatura retal (TR), frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (*f*), pressão arterial sistólica (PAS) e eletrocardiograma (ECG). A média da FC, *f* e TR se mantiveram na normalidade referida para a espécie. Entretanto, alguns animais, tanto do grupo AE quanto do grupo AI apresentaram aumento discreto da FC. Houve aumento da *f* em alguns animais do grupo AE, em M30 e M6. Observou-se aumento da TR nos dois grupos, principalmente no AE. A PAS média ficou abaixo dos valores de referência em M6 no grupo AE e em M30 e M8 no grupo AI. Taquicardia sinusal foi observada em ambos os grupos,

mais precoce no grupo AE. Concluiu-se que a aminofilina administrada pelas vias endovenosa e inalatória provoca alterações clínicas e eletrocardiográficas em cães, incluindo aumento da FC,  $f$  e TR, diminuição da PAS e ocorrência de arritmia.

**Palavras-Chave:** aminofilina, inalatória, endovenosa, cão

## **ABSTRACT**

The study aimed to evaluate through clinical examination and electrocardiogram in dogs, the effects of aminophylline used by inhalation and intravenous. Twelve dogs were divided into two groups: group AE (endovenous aminophylline) received 10 mg/kg of aminophylline intravenously and group AI (inhalatory aminophylline) received aminophylline to inhaled through the nebulizer at a dose of 10 mg/kg, diluted in 5 ml of solution of sodium chloride 0.9%. We observed five times and are considered MC (control phase), with evaluation just prior to administration of the drug and M30, M2, M6, M8 with assessments by the 30 minutes, 2 hours, 6 hours and 8 hours respectively. We evaluated the rectal temperature (TR), heart rate (FC), respiratory rate ( $f$ ), systolic blood pressure (PAS) and electrocardiogram (ECG). The average FC,  $f$  and TR remained in normal range for that species. However, some animals, both of the AE and AI group showed a slight increase in FC. There was an increase of  $f$  in some animals in group AE in M30 and M6. There was an increase in TR in both groups, mainly in AE. The mean PAS was below the reference values in group AE in M6 and M30 and M8 in group AI. Sinus tachycardia was observed in both groups, earlier in group AE. Concluded that aminophylline administered by intravenous and inhalation routes causes clinical and electrocardiographic changes in dogs, including increased FC, TR and  $f$ , decrease in PAS and the occurrence of arrhythmia.

**Keywords:** aminophylline, inhalatory, endovenous, dog

## **INTRODUÇÃO**

As doenças relacionadas com o sistema respiratório são de grande incidência em cães. Apresentam etiologia variada e seu tratamento é fundamentado no combate à causa primária e no alívio dos sintomas (Gorniak, 2006).

Os broncodiladores são fármacos utilizados na terapia sintomática das doenças respiratórias, e têm como objetivo principal ativar mecanismos que induzem o relaxamento do músculo liso bronquiolar (Undem e Lichtenstein, 2006), aumentar o lúmen das vias

respiratórias, elevar a depuração mucociliar, diminuir a permeabilidade microvascular da mucosa das vias aéreas e aumentar a contratilidade diafragmática facilitando a ventilação pulmonar e promovendo o bem estar do paciente (Ferreira 1994; Kowai e Koto, 2000; Gorniak, 2006).

O mecanismo de ação da aminofilina é inibir a enzima fosfodiesterase impedindo a decomposição do AMP cíclico em 5-AMP resultando no acúmulo de AMPc e provocando broncodilatação (Ejzenberg, et al. 1980; Beavo e Reifsnnyder, 1990; Rabe et al., 1995; Nogueira e Pardo, 2002; Campos et al., 2003). Além disso, é um antagonista competitivo dos receptores da adenosina que causa broncoconstrição e potencializa a liberação dos mediadores pelos mastócitos (Page, 1999; Boothe, 2003).

Os efeitos adversos dose dependentes mais comuns observados no uso da aminofilina são excitação do sistema nervoso central, alterações no trato gastrointestinal, estimulação cardíaca, aumento da diurese e taquipnéia por estimulação do centro respiratório no sistema nervoso central (Hart, 2000; Bueno, 2003; Robinson, 2004; Martinez e Guillén, 2006).

Portanto, objetivo deste estudo foi avaliar e comparar os efeitos da aminofilina em cães administrada via inalatória e endovenosa por meio de verificação da frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura corporal, pressão arterial sistólica e ritmo cardíaco através do eletrocardiograma.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

O estudo foi protocolado com o número 062/07 e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição de origem.

Um total de doze cães, de ambos os sexos, sem raça definida, de 5 a 12 Kg de peso vivo cedidos pelo Canil Central da Instituição de origem, foram selecionados através da normalidade dos exames físico (Feitosa e Leydson, 2008) e hemograma (Jain, 1993).

Os cães foram divididos aleatoriamente em dois grupos com seis animais cada um, sendo: grupo AI - aminofilina inalatória e grupo AE - aminofilina endovenosa. O grupo AI recebeu aminofilina<sup>a</sup> na dose de 10 mg/kg diluído em 5mL de solução de cloreto de sódio 0,9%<sup>b</sup> por meio do nebulizador a ar comprimido<sup>c</sup> durante 15 minutos. O grupo AE recebeu a aminofilina na dose de 10 mg/kg, por via endovenosa lenta.

Os tempos de observação foram: momento controle (MC) antes da administração do fármaco, momento M30 – 30 minutos, momento M2 – 2 horas, momento M6 – 6 horas e momento M8 – 8 horas após a administração do fármaco respectivamente. Foram avaliadas a frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (*f*), temperatura retal (TR) e pressão arterial

sistólica (PAS) não invasiva com doppler<sup>d</sup> ultrassônico e ritmo cardíaco através de eletrocardiograma<sup>e</sup> (ECG).

Previamente a análise estatística, todos os conjuntos de dados numéricos foram submetidos ao teste de Kolmogorov e Smirnov para comprovar normalidade. Para comparar as médias dos parâmetros aferidos entre os diferentes momentos testados empregou-se análise de variância (ANOVA). Para comparar as médias dos parâmetros aferidos entre os grupos AE e AI empregou-se o teste t de Student (Curi, 1997). Todas as análises estatísticas foram realizadas empregando-se o pacote computacional GraphPad InStat<sup>®</sup> versão 3.0. O nível de significância adotado para todas as comparações foi de 5%.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com relação à FC, a média dos valores encontrados em todos os momentos se manteve dentro da normalidade para a espécie nos grupos AE e AI e não houve diferença estatística significativa ( $p > 0,05$ ) na comparação entre os dois grupos nos diferentes momentos de avaliação e na comparação entre os momentos dentro de cada grupo (tabela 1).

Pôde-se observar na avaliação individual que quatro animais (66,66%) do grupo AE apresentaram um pequeno aumento da FC em M30, comparado ao MC, sendo que um deles (16,66%) apresentou aumento acima dos valores referidos para a espécie (Feitosa e Leydson, 2008), retornando a normalidade no momento subsequente.

---

<sup>a</sup>Aminofilina - aminofilina 24 mg/ml, frasco com 10mL – Teuto – Anápolis, GO, Brasil.

<sup>b</sup>Solução isotônica de cloreto de sódio a 0,9% - Segmenta – Ribeirão Preto, SP, Brasil.

<sup>c</sup>Inalador a ar comprimido – modelo inalar compact – NS Aparelhos Médicos – São Paulo, SP, Brasil

<sup>d</sup>Aparelho Doppler – modelo 841-A – Parks Medical Electronic, Aloha, USA.

<sup>e</sup>Eletrocardiógrafo – marca Cardiotest EK 51, New York, USA.

No grupo AI, três animais (50%) apresentaram pequeno aumento da FC em M30 comparado ao MC. Em M2, quatro animais (66,66%) apresentaram aumento da FC comparado ao MC, sendo que, um animal (16,66%) apresentou frequência cardíaca acima dos valores de referencia para a espécie, retornando à normalidade no momento subsequente.

Observou-se que a aminofilina administrada tanto pela via endovenosa quanto pela via inalatória provoca estimulação cardíaca.

A estimulação cardíaca tem sido atribuída ao efeito inibidor competitivo da adenosina exercido pela aminofilina (Hurley, 2007; De Lago et al., 2008; Murad, 2008), pelo aumento do AMPc provocada pela inibição da fosfodiesterase, que ativa o sistema simpatoadrenérgico (Vestal et al., 1983, Pasnoori e Leesar, 2004) e pela liberação de catecolaminas endógenas (Viskin, et al, 1999).

Hendeles et al. (2006), demonstraram em seu estudo que a aminofilina pode causar taquicardia dose-dependente, e confirmaram a relação direta e significativa entre a concentração plasmática da aminofilina e a frequência cardíaca. A aminofilina tem sido utilizada para evitar bradiarritmias relacionadas à trombectomia (De Lago et al., 2008; Murad, 2008).

Outros autores relatam que a aminofilina foi efetiva na reversão de bradiarritmias secundárias a lesão de medula espinhal resistente a atropina, provocando aumento da frequência cardíaca, evitando a necessidade do implante de marcapasso (Pasnoori e Leesar, 2004, Sakamoto et al., 2007; Weant et al., 2007; Whitman et al., 2008).

Em pacientes que tiveram parada cardíaca, um ritmo cardíaco estável foi obtido imediatamente após a administração da aminofilina (Viskin et al., 1999).

Rocha e Filho (2001) relataram aumento da frequência cardíaca em crianças asmáticas quando utilizada a aminofilina por via endovenosa. Dreyse et al. (2005) demonstrou que a teofilina promoveu um aumento da frequência cardíaca em pacientes com doença obstrutiva pulmonar crônica, sem provocar taquicardia.

A média dos valores encontrados da  $f$  manteve-se dentro da normalidade (Feitosa e Leydson, 2008) para os animais de ambos os grupos e não houve diferença estatística ( $p > 0,05$ ) na comparação entre AE e AI (tabela 1).

Apesar de não ocorrer diferença estatística significativa ( $p > 0,05$ ) na comparação entre momentos dentro do grupo AE é importante ressaltar que um animal (16,66%) teve aumento da frequência respiratória acima dos valores de referência nos momentos M30 e M6, outro animal (16,66%) apresentou somente em M30 e um terceiro animal somente em M6 (16,66%).

Na comparação entre momentos dentro do grupo AI observou-se diferença estatística significativa ( $p < 0,05$ ) com aumento da  $f$  em M6 quando comparado a M30 (tabela 1), e na avaliação individual dos animais deste grupo observamos que cinco animais (83,33 %) apresentaram a  $f$  no limite máximo referido para a espécie em M6.

O aumento da média da  $f$  observado em alguns animais pode ser conseqüente da estimulação do centro respiratório no sistema nervoso central (Robinson, 2004; Martinez e Guillén, 2006; Hart, 2000; Nishi et al., 2007) e pode também ser explicado pelo aumento da estimulação e da potência da musculatura respiratória (Boothe, 2003; Gorniak, 2006; Martinez e Guillen, 2006; Nishii et al., 2007). Outro mecanismo pelo qual a aminofilina pode aumentar a frequência respiratória é através da atividade antagonista da adenosina. Watt et

al.(1987) reverteram a depressão respiratória provocada pela administração de adenosina em coelhos utilizando uma dose única de aminofilina por via endovenosa.

Alguns autores citam o benefício do uso da aminofilina em crianças e adultos com doença respiratória onde após administração do fármaco via endovenosa não foi necessário suporte ventilatório (Yung e South, 1998; Ream et al, 2001; Amantéa et al, 2002). Além disso, esse fármaco foi relatado como eficaz no tratamento da apnéia em bebês prematuros (Migliori, et al., 2007). Javaheri et al. (1996) utilizaram a teofilina para reduzir episódios de apnéia e hipopnéia em pacientes com doença cardíaca e obteve redução significativa desses episódios em comparação com placebo. Nishii et al.(2007) demonstraram em seu estudo que a aminofilina administrada pela via endovenosa em humanos pode aumentar a frequência respiratória, além de melhorar a função respiratória. Santos et al. (2007) observaram que em cães recém nascidos a aminofilina se mostrou mais eficiente quando utilizada para a estimulação respiratória e cardíaca comparada a outros fármacos.

Rocha e Filho (2001) relataram que, em um grupo de vinte crianças com asma, a aminofilina administrada por via intravenosa, provocou um aumento da frequência respiratória em crianças corroborando com o presente estudo.

Na comparação entre os grupos AE e AI de acordo com o observado neste estudo os animais de ambos os grupos apresentaram tanto estimulação cardíaca como respiratória, mas houve uma tendência de estimulação mais precoce em relação aos momentos avaliados nos animais do grupo AE.

Na avaliação da PAS não foi observada alteração estatística significativa ( $p > 0,05$ ) na comparação entre grupos nos diferentes momentos de avaliação e na comparação dos diferentes momentos dentro do mesmo grupo (tabela 1).

A média dos valores da PAS ficou abaixo dos valores de referência para a espécie (Gnosnbaugh e Muir, 1998) no momento M6 no grupo AE em decorrência da diminuição da PAS em dois animais (16,66%) deste grupo. Cabe ressaltar que dois animais (33,33%) deste grupo tiveram diminuição da PAS abaixo dos valores de referência nos momentos M30, M2 e M6, dois animais (33,33%) nos momentos M6 e M8 e um animal (16,66%) teve aumento da PAS acima dos valores de referência nos momentos M30 e M2.

No grupo AI, em M30 e M8 os valores médios da PAS ficaram abaixo dos valores de referência em decorrência da diminuição da PAS em quatro animais (66,66%) e cinco animais (83,33%), respectivamente. Na avaliação individual dos animais deste grupo, três animais (50%) apresentaram PAS abaixo dos valores de referência em M30 e M8, sendo que um deles apresentou PAS elevada em M2. Um animal (16,66%) apresentou diminuição da PAS em M8,

um animal (16,66%) apresentou nos momentos M6 e M8 e outro animal (16,66%) teve aumento em M6 e M8. Observou-se uma variação da PAS nos animais de ambos os grupos, porém predominou uma redução da PAS. Notou-se também que essa diminuição foi mais precoce no grupo AI.

A diminuição da PAS observada nos animais no grupo AI pode ter ocorrido pelo relaxamento dos vasos sanguíneos pulmonares (Ream et al, 2001). A ocorrência deste efeito principalmente no grupo AI pode ter sido em decorrência da maior ação localizada do fármaco. Rutherford et al. (1981), demonstrou que a aminofilina tem um efeito local de vasodilatação, ao administrar o fármaco diretamente na artéria íliaca. Alguns autores citam a hipotensão como um dos sintomas de intoxicação por aminofilina (Telles Filho, 1997; Boothe, 2003; Udem e Lichtenstein, 2006).

Segundo Ejzenberg et al. (1980), na fase inicial do uso da teofilina, pode ocorrer vasodilatação em áreas mal ventiladas e a pressão arterial pode cair.

Resultados contrários mostram aumento da PAS em cães que receberam aminofilina por via intravenosa em um estudo conduzido por Rutherford et al. (1981). Bertolet et al. (1995) relataram aumento de pressão arterial em pessoas com sinais de hipoperfusão que receberam teofilina em infusão contínua após infarto. Outros autores relatam a hipertensão como efeito indesejável da aminofilina (Vestal et al., 1983; Migliori et al., 2007).

A aminofilina bloqueia a ação da adenosina, responsável por alguns mecanismos de regulação da pressão sanguínea. Um desses mecanismos da adenosina consiste na vasoconstrição transitória de alguns leitos vasculares, incluindo a circulação renal e pulmonar (Biaggioni, 1992).

Na variável TR, a média dos valores encontrados manteve-se dentro de valores normais para a espécie (Feitosa e Leydson, 2008) em todos os momentos para os grupos AE e AI, mas foi encontrada diferença estatística significativa ( $p < 0,05$ ) com pequeno aumento da temperatura nos momentos M30 e M2 quando comparado ao momento controle para os animais do grupo AE e no momento M30 para os animais do grupo AI quando comparado aos momentos M2, M6 e M8.

Na avaliação individual dos animais do grupo AE, um animal (16,66%) apresentou TR acima dos valores de referência em M30 e M6, um animal (16,66%) em M30 e M2 e um animal (16,66%) no momento M30.

Dois animais do grupo AI (33,33%) tiveram aumento da temperatura em M30.

Este aumento da temperatura pode ser explicado pela atividade antagonista dos receptores de adenosina exercida pela aminofilina. (Lien, 2003; Barros, et al., 2005;

Zimmermann et al., 2003; Crisanti e Fewell, 1999). A adenosina pode ter efeito na termorregulação através da sua ação no sistema nervoso central (Crisanti e Fewell, 1999) e um dos efeitos fisiológicos da adenosina é o desenvolvimento de hipotermia (Lien, 2003).

Zimmermann et al. (2003) conduziram experimentos com cordeiros submetidos a hipotermia, observando que a aminofilina aumentou a taxa metabólica de repouso, aumentou a média de produção de calor e melhorou a recuperação de hipotermia quando comparada com placebo.

Em ambos os grupos, não foram encontradas alterações no traçado eletrocardiográfico referentes a aumento de câmaras cardíacas e desvio de eixo, ou seja, todas as medidas de ondas apresentaram-se dentro dos valores normais de referência em todos os momentos de avaliação.

No grupo AE, três animais (50%) não apresentaram alterações eletrocardiográficas referentes a ritmo cardíaco. Dois animais (33,33%) apresentaram bloqueio sinusal após a administração do fármaco, um animal (16,66%) em M6 e um (16,66%) em M8, sendo que um deles apresentou também, taquicardia sinusal em M30.

No grupo AI, quatro animais (66,66%) não apresentaram alterações de ritmo no eletrocardiograma. Um dos animais (16,66%) que apresentava bloqueio sinusal em MC, apresentou taquicardia sinusal em M2. O bloqueio sinusal foi suprimido em M30 e não foi observada nos momentos posteriores. Outro animal (16,66%) que apresentava bloqueio sinusal em MC, perdeu essa característica eletrocardiográfica a partir de M6.

Nas doses e vias de administração utilizadas, houveram alterações eletrocardiográficas de taquicardia sinusal em momentos diferentes. Ocorreu em M30 no grupo AE e em M2 no grupo AI. Essa diferença no tempo de manifestação dos sinais clínicos pode ser explicada pela mais rápida absorção do fármaco utilizado pela via endovenosa e mais tardia pela via inalatória, uma vez que a mesma apesar de agir de forma localizada pode ser deglutida durante a inalação (Undem e Lichtenstein, 2006).

Bloqueio sinusal, na leitura eletrocardiográfica, consiste de uma parada igual a duas vezes o intervalo R-R precedente, com restauração imediata do ritmo e normalmente não tem importância clínica (Goodwin, 2002).

Além da taquicardia sinusal e do bloqueio sinusal, outros achados de ritmo não foram encontrados, apesar de arritmias cardíacas serem um dos efeitos colaterais descritos, (Barr et al., 2003, Huerta et al., 2005; Martinez e Guillen, 2006; Gupta e O'Mahony, 2008). Alguns autores afirmam que o efeito indesejável de arritmia ocorre somente em doses tóxicas (Howell e Salzman, 2006; Hendeles et al., 2006)

Alguns estudos demonstram que a aminofilina em dose terapêutica pode melhorar a condução do nodo atrioventricular e das fibras de His e Purkinje (Komadina et al., 1992; Alboni et al., 1997). Bertolet et al. (1995) demonstraram que a teofilina pode converter um bloqueio átrio ventricular para um ritmo sinusal normal.

Tabela 1. Média e desvio-padrão da frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (*f*), temperatura retal (TR) e pressão arterial sistólica (PAS) de cães tratados com aminofilina por via endovenosa (AE) ou inalatória (AI).

		MC	M30	M2	M6	M8
FC (bpm)	AE	116,67±19,66	131,67±27,87	113,33±29,44	100,00±8,94	100,00±12,64
	AI	118,33±14,72	120,00±10,95	133,33±25,03	126,67±26,58	121,67±22,28
<i>f</i> (mpm)	AE	29,33±6,53	31,66±10,76	26,00±4,19	34,00±7,48	28,66±3,93
	AI	29,33±4,84	25,33±4,84 <sup>A</sup>	29,33±5,46	34,00±4,89 <sup>B</sup>	26,33±1,96
PAS (mmHg)	AE	120,00±8,94	125,00±31,46	121,67±27,87	103,33±19,66	110,00±14,14
	AI	121,67±24,83	98,33±24,83	128,33±24,01	121,67±27,87	106,67±32,04
T (°C)	AE	38,15±0,68 <sup>A</sup>	39,17±0,42 <sup>B</sup>	38,95±0,45 <sup>B</sup>	38,68±0,46	38,56±0,19
	AI	38,90±0,36	39,13±0,25 <sup>A</sup>	38,66±0,37 <sup>B</sup>	38,56±0,20 <sup>B</sup>	38,65±0,30 <sup>B</sup>

Valores de referência: FC=60-160 bpm (bat/min); *f*=18-36 mpm (mov.resp/min); (Fonte: Feitosa e Leydson, 2008); PAS 110-160 mmHg (Fonte: Gnosenbaugh e Muir, 1998); T=37,5-39,2 °C (grau Celsius); (Fonte: Feitosa e Leydson, 2008).

Letras maiúsculas diferente: p<0,05 na comparação entre momentos dentro do mesmo grupo.

## CONCLUSÕES

Concluiu-se que a aminofilina administrada pelas vias endovenosa e inalatória provoca alterações clínicas e eletrocardiográficas em cães. Discreto aumento da FC e *f* foram observados em ambos os grupos. Houve redução da PAS principalmente no grupo AI e aumento da TR principalmente para o grupo AE. Observou-se a ocorrência de taquicardia sinusal nos dois grupos, sendo mais precoce no grupo que recebeu o fármaco pela via endovenosa.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBONI, P.; MENOZZI, C.; BRIGNOLE, M.; PAPARELLA, N.; GAGGIOLLI, G.; LOLLI, G.; CAPPATO, R. Effects of permanent pacemaker and oral theophylline in sick sinus syndrome. *Circulation*, n.96, p.260-266, 1997.

AMANTÉA, S.L.; SÁNCHEZ, I.; PIVA, J.P.; GARCIA, C.R. Controvérsias no manejo farmacológico da asma aguda infantil. *J. Pediatria*. Rio de Janeiro, v.78, 2002. p. 151-160.

BARR, R.G.; ROWE, B.H.; CAMARGO JR, C.A. Methylxanthines for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomized trials. *Bmj*, v.327 n.643, p.1-6, 2003.

BARROS, R.C.H.; BRANCO L.G.S.; CÁRNIO, E.C. Respiratory and body temperature modulation by adenosine A1 receptors in the anteroventral preoptic region during normoxia and hypoxia. *J.resp.*, n.10, p.09-13, 2005.

BEAVO, J.A.; REIFSNYDER, D.H. Primary sequence of cyclic nucleotide phosphodiesterase isozymes and the design of selective inhibitors. *Trends Pharmacol. Sci.* n.11, p.150-155, 1990.

BERTOLET, B.D.; MCMURTRIE, E.B.; HILL, J.A.; BELARDINELLI, L. Theophylline for the treatment of atrioventricular block after myocardial infarction. *Ann. Int. Medicine*, v.123, n .7, p. 509-511, 1995.

BIAGGIONI, I. Contrasting excitatory and inhibitory effects of adenosine in blood pressure regulation. *Hipertension*. v. 20, p. 457-465, 1992.

BOOTHE, D.M. Fármacos afetando o sistema respiratório. In: ADAMS, H.R.; FIGUEIREDO, C. *Farmacologia e Terapêutica em Veterinária*. 8ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p.923-933.

BUENO, M.A.S. Papel atual das metilxantinas (aminofilina e teofilina) nas doenças respiratórias. *Einstein*, n.1, p. 141-142, 2003.

CAMPOS, H.; XISTO, D.; ZIN, W.A.; ROCCO, P.R.M. Inibidores de fosfodiesterases: novas perspectivas de uma antiga terapia de asma? *J. Pneumologia*. São Paulo, v. 29, n. 6, p. 405-412, 2003.

CRISANTI, K.C.; FEWELL, J.E. Aminophylline alters the core temperature response to acute hypoxemia in newborn and older guinea pigs. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* v.277, n.3, p. 829-835,1999.

CURI, P. R. *Metodologia e Análise da pesquisa em Ciências Biológicas*. 1ªed. Botucatu: Tipomic, 1997. cap. 11, p. 149-161.

- DE LAGO, A.; EL-HAJJAR, M.; KIRNUS, M. Aminophylline for prevention of bradyarrhythmias induced by rheolytic thrombectomy. *J. Invasive Cardiol.* v.20, n.9, p.1-11, 2008.
- DREYSE, J.; SILVA, F.; DIAZ, O.; BORZONE, G. LISBOA, C. Benefícios clínicos y funcionales de agregar teofilina a la terapia inhalatoria com broncodilatadores de acción corta em pacientes com enfermedad pulmonar obstructiva crônica. *Rev. Med. Chile.* v.133, p.1211-1219, 2005.
- EJZENBERG, B. RODRIGUES, A., J.; OLIVEIRA, C., A., C.; POMMER V., M.; BALDACCI, E., R.. Broncodilatadores na prática pediátrica. *Pediatria*, v.2, p.76-81, 1980.
- FEITOSA, F.; LEYDSON, F. Exame físico geral ou de rotina. In: FEITOSA, F. *Semiologia veterinária – a Arte do diagnóstico*. São Paulo:Roca, 2008. p.65-86.
- FERREIRA, A.C.F.R. Monitorização da teofilina terapêutica. *Ver. Port. Farmacol.* v.44. n.5, p.114, 1994.
- GNOSENBAUGH, D.A.; MUIR, W.W. Blood pressure monitoring. *Med.Vet.*, n.12, p.48-65, 1998.
- GOODWIN, J.K. Eletrocardiografia. In: TYLLEY, L.D., GOODWIN, J.K. *Manual de cardiologia para cães e gatos*. 3 ed. São Paulo:Roca, 2002, p.39-65.
- GORNIAK, S.L. Medicamentos com ação no sistema respiratório. In: SPINOSA, H.S. *Farmacologia aplicada à medicina veterinária*. 4 ed. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan, 2006. p.333-340.
- GUPTA, P; O'MAHONY, M.S. Potential adverse effects of bronchodilators in the treatment of airways obstruction in older people: recommendations for prescribing. *Drugs & Aging.* v. 25, n.5, p.414-443, 2008.
- HART, S.P. Should aminophylline be abandoned in the treatment of the acute asthma in adults? *Q.J.Med.* v.93, p.761-765, 2000.
- HENDELES, L.; BIGHLEY, L.; RICHARDSON, R.H.; HEPLER, C.D.; CARMICHAEL, J. Frequent toxicity from IV aminophylline infusions in critically ill patients. *The An. Pharmacotherapy.* V.40, p.1417-1422, 2006.

- HOWELL, G.H.; SALZMAN, G.A. Use of bronchodilators in chronic obstructive pulmonary disease. *Hosp. Physician*, p.27-34, 2006.
- HUERTA, C.; LANES, S.F.; RODRIGUEZ, L.A.G. Respiratory Medications and the risk of cardiac arrhythmias. *Epidemiology*, v.16 n.3, p.360-366, 2005.
- HURLEY, K.F. Does the administration of intravenous aminophylline improve survival in adults with bradyasistolic cardiac arrest? *Can. J. Emerg. Med.* v. 9, n.1, p.26-29, 2007.
- JAIN, N.C. *Essentials of veterinary hematology*. Philadelphia:Lea&Febiger, 1993. 417 p.
- JAVAHERI,S.; PARKER, T.J.; WEXLER, L.; LIMING, J.D.; LINDOWER, P.; ROSELLE, G.A. Effect of theophylline on sleep-disordered breathing in heart failure. *N. Eng. J. Medicine*. v. 335, n.8, p.562-567, 1996.
- KOMADINA, K.H.; CARLSSON, T.A.; STROLLO, P.J.; NAVRATIL, D.L. Electrophysiologic study of the effects of amynophylline and metaproterenol on canine myocardium. *Chest*, v.101, n. 1, p. 232-238, 1992.
- KOWAI, M; KOTO, M. Theophylline for the treatment of bronchial asthma: present status: methods find. *Exp. Clin. Pharmacol.* n.22, p.309-320, 2000.
- LIEN, H.Y. The role of adenosine on temperatura regulation in rabbit's Organum Vasculosum Laminae Terminalis. 2003. 62 p. Master's thesis – Graduate of Biotechnology, China.
- MARTÍNEZ, J.A.; GUILLÉN, M.L.G. Evidencia del uso de metilxantinas em las exacerbaciones de la EPOC. *Rev. Inst. Enf. Resp. Mex.*, v.19, n.4, p.309-315, 2006.
- MIGLIORI, C.; GARZOLI, E.; SPINONI, V.; CHIRICO, G. Aminophylline treatment of refractory bronchospasm in mecanically ventilated neonates: case report. *Med. Sci. Monit.* v. 13, n.8, p. 93-96,2007.
- MURAD, B, Intracoronary Aminophylline for management of bradyarrhythmias during thrombectomy with the angiojet catheter. *J. Invasive Cardiol.* v.20, p.12-18, 2008.
- NISHII, Y.; OKADA,Y.; YOKOBA, M.; KATAGIRI, M.; YANAIHARA,T.; MASUDA,N.; EASTON,P.A.; ABE, T. Aminophylline increases parasternal intercostal muscle activity during hypoxia in humans. *J. Resp.* v.12, n.4, p.10-16, 2007.
- NOGUEIRA, R.B.; PARDO P.E. Terapêutica do sistema respiratório. In: ANDRADE, S.F. *Manual de Terapêutica Veterinária*. 2 ed. São Paulo:Roca, 2002. p.207-210.

- PAGE, C.P. Recent advances in our understanding of the use of theophylline in the treatment of asthma. *J. Clin. Pharmacol.* n.39, p.237-240, 1999.
- PASNOORI, V.R.; LEESAR, M.A. Use of aminophylline in the treatment of severe symptomatic bradycardia resistant to atropine. *Cardiology.* v.12, n.2, p.65-68, 2004.
- RABE, K.F.; MAGNUSSEN, H.; DENT, G. Theophylline and selective PDE inhibitors as bronchodilators and smooth muscle relaxants. *Eur. Respir. J.* n.8. p.637-642, 1995.
- REAM, R.S.; LOFFIS, L.L.; ALBERS, E.M.; BECKER, B.A.; LYNCH, R.E.; MINK, R.B. Efficacy of IV Theophylline in Children With Severe Status Asthmaticus. *Chest.* n.119. p.1480-1488, 2001.
- ROBINSON, N.E.. Função respiratória. In: CUNNINGHAM, J.G. *Tratado de Fisiologia Veterinária*, 3 ed. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan, 2004. p. 481-489.
- ROCHA, L.G.; FILHO, J.G.M. Monitorização da teofilina em crianças asmáticas desnutridas. *Pediatria.* v.23, n.3, p. 217-222, 2001.
- RUTHERFORD; J.D.; VATNER, S.F.; BRAUNWALD, E. Effects and mechanism of action of aminophylline on cardiac function and regional blood flow distribution in conscious dogs. *Circulation.* v.63, p. 378-387, 1981.
- SAKAMOTO, T.; SADANAGA, T.; OKAZAKI, T. Sequential use of aminophylline for the treatment of atropine-resistant bradycardia after spinal cord injury: a case report. *J. Cardiol.* v. 49, p.91-96, 2007.
- SANTOS, J.C. POMPERMAYER, L.G., MATA, B.S.C.; ALONSO, D.C.; BORBOLETA, L.R. Efeitos da aminofilina do doxapram em recém nascidos advindos de cesariana eletiva em cadelas anestesiadas com midazolam, propofol e isoflurano. *Ceres*, v.34, n.311, p.33-39, 2007.
- TELLES FILHO, P. A. Tratamento hospitalar da asma na sala de emergência, 1997. Disponível em: [http://www.asma-bronquica.com.br/medical/tratamento\\_asma\\_hospitalar.html](http://www.asma-bronquica.com.br/medical/tratamento_asma_hospitalar.html)  
Acessado em: 14 abr. 2009.
- UNDEM, B.J.; LICHTENSTEIN, L.M.. Fármacos usados no tratamento da asma. In: GILMAN, A.G. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 11 ed. São Paulo:McGraw-Hill, 2006. p. 551-561.
- YUNG, M.; SOUTH, M. Randomised controlled trial of aminophylline for severe acute asthma. *Arch. Dis. Child.* n.79. p.405-410, 1998.

VESTAL, R.E.; EIRIKSSON JR,C.E.; MUSSER, B., OZAKI, L.K., HALTER, J.B. Effect of intravenous aminophylline on plasma levels of catecholamines and related cardiovascular and metabolic responses in man. *Circulation*, v.67, p.162-171, 1983.

VISKIN, S.; BELHASSEN, A.R.; REICHER, M.; AVERBUCH, M; SHEPS, D.;SHALABYE, E.; LANIADO, S. Aminophylline for bradysystolic cardiac arrest refractory to atropine and epinephrine. *An. Int. Med.* v.118, n. 4, p. 279-281, 1999.

WATT, A.H.; BUSS, D.C.; ROUTIEDGE, P.A. Effect of aminophylline on the respiratory depressant action of intravenous adenosine in neonatal rabbits. *Life. Sci.* v. 40, n. 1, p. 29-34, 1987.

WEANT, K.A.; KILPATRICK, M.; JAIKUMAR, S. Aminophylline for the treatment of symptomatic bradycardia and asystole secondary to cervical spine injury. *Neurocritical Care.* v.7, n.3, p. 250-252, 2007.

WHITMAN, C.B.; SCHROEDER, W.S.; PLOCH, P.J.; RAGHAVENDRAN, K. Efficacy of aminophylline for treatment of recurrent symptomatic bradycardia after spinal cord injury. *Pharmacotherapy.* v. 28, n. 1, p. 131-135, 2008.

ZIMMERMANN, B.; DIEBOLD, B.; GALBRAITH, J.; WHITMORE, W.; OKAMOTO, M.; ROBINSON, J.B.; YOUNG, B.; MURDOCH, G.; MOSENTHIN, R.; CHRISTOPHERSON, R.J. Effect of aminophylline on metabolic and thermoregulatory responses during hypothermia associated with cold exposure in lambs. *Can. J. An. Science.* v. 83, n.4, p.739-748, 2003.

## ANEXOS

Tabela 1 – Frequência cardíaca (bat/min) dos cães tratados com aminofilina por via endovenosa

MC	M30	M2	M6	M8
100	150	140	90	90
100	120	100	110	110
140	180	160	100	90
100	110	100	100	120
120	120	90	90	100
140	110	90	110	90

Valores de referência: 60-160 bat/min (Fonte: Feitosa e Leydson, 2008)

Tabela 2 – Frequência respiratória (mov.resp/min) dos cães tratados com aminofilina por via endovenosa

MC	M30	M2	M6	M8
28	20	20	44	28
32	32	28	32	28
24	32	24	36	28
36	38	24	40	36
36	48	32	28	28
20	20	28	24	24

Valores de referência: 18-36 mov.resp/min (Fonte: Feitosa e Leydson, 2008)

Tabela 3 – Pressão arterial sistólica (mmHg) dos cães tratados com aminofilina por via endovenosa

MC	M30	M2	M6	M8
110	110	120	110	120
120	110	120	90	90
110	100	100	90	110
120	100	90	100	110
130	170	170	140	130
130	160	130	90	100

Valores de referência: 110-160 mmHg (Fonte: Gnosenbaugh e Muir, 1998)

Tabela 4 – Temperatura retal (°C) dos cães tratados com aminofilina por via endovenosa

MC	M30	M2	M6	M8
38	39,3	38,8	39,4	38,8
38,3	38,6	39,1	38,7	38,6
37,5	39,3	39,2	39	38,6
38,9	39,2	39,1	38,4	38,6
38,9	39,8	39,4	38,5	38,6
37,3	38,8	38,1	38,1	38,2

Valores de referência: 37,5-39,2 °C (Fonte: Feitosa e Leydson, 2008)

Tabela 5 – Frequência cardíaca (bat/min) dos cães tratados com aminofilina por via inalatória

MC	M30	M2	M6	M8
130	120	120	140	140
120	120	130	100	120
110	140	180	160	140
100	110	140	90	90
110	120	120	130	100
140	110	110	140	140

Valores de referência: 60-160 bat/min (Fonte: Feitosa e Leydson, 2008)

Tabela 6 – Frequência respiratória (mov.resp/min) dos cães tratados com aminofilina por via inalatória

MC	M30	M2	M6	M8
36	20	32	36	24
32	28	32	36	28
32	28	28	36	28
24	24	20	36	24
24	20	36	36	28
28	32	28	24	26

Valores de referência: 18-36 mov.resp/min (Fonte: Feitosa e Leydson, 2008)

Tabela 7 – Pressão arterial sistólica (mmHg) dos cães tratados com aminofilina por via inalatória

MC	M30	M2	M6	M8
150	80	110	120	100
110	80	110	120	100
140	80	170	130	100
100	90	110	170	170
130	130	140	100	90
120	130	130	90	80

Valores de referência: 110-160 mmHg (Fonte: Gnosenbaugh e Muir, 1998)

Tabela 8 – Temperatura retal (°C) dos cães tratados com aminofilina por via inalatória

MC	M30	M2	M6	M8
39,1	39,4	38,9	38,5	39,1
38,8	38,8	38,8	38,6	38,5
39,1	38,9	38,2	38,6	38,8
38,2	39,2	38,3	38,2	38,2
39,1	39,1	39,2	38,7	38,7
39,1	39,4	38,6	38,8	38,6

Valores de referência: 37,5-39,2 °C (Fonte: Feitosa e Leydson, 2008)