

**FENOTEROL E SALBUTAMOL VIA INALATÓRIA EM CÃES:
ASPECTOS CLÍNICO, LABORATORIAL E ELETROCARDIOGRÁFICO**

ROSILENE MARTINS VIEL

Dissertação apresentada a Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Universidade do Oeste Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

Área de Concentração: Fisiopatologia Animal
Orientadora. Prof^ª. Dra. Rosa Maria Barilli Nogueira

**FENOTEROL E SALBUTAMOL VIA INALATÓRIA EM CÃES:
ASPECTOS CLÍNICO, LABORATORIAL E ELETROCARDIOGRÁFICO**

ROSILENE MARTINS VIEL

636.708 9
V659f

Viel, Rosilene Martins.
Fenoterol e Salbutamol via inalatória em cães:
aspectos clínico, laboratorial e eletrocardiográfico
/ Rosilene Martins Viel. – Presidente Prudente,
2009.
28 f.

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

1. Fenoterol. 2. Salbutamol. 3. Inalação. 4.
Cão. I. Título.

ROSILENE MARTINS VIEL

**FENOTEROL E SALBUTAMOL VIA INALATÓRIA EM CÃES:
ASPECTOS CLÍNICO, LABORATORIAL E ELETROCARDIOGRÁFICO**

Dissertação apresentada a Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Universidade do Oeste Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

Presidente Prudente, 22 de junho 2009.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Rosa Maria Barilli Nogueira
Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE
Presidente Prudente - SP

Profa. Dra. Cecília Braga Laposy
Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE
Presidente Prudente - SP

Profa. Dra. Eunice Akemi Kitamura
Universidade Estadual do Centro Oeste – Unicentro
Guarapuava - PR

DEDICATÓRIA

Primeiramente a Deus, pois sem ele nada é possível.

Dedico este trabalho aos meus pais pelo incentivo a minha vida acadêmica, em especial a minha mãe Benedita(in memoriam) verdadeiramente a maior mestra que tive.

Às minhas filhas Ana Claudia e Ana Carolina pelos estímulos que me impulsionaram a buscar vida nova a cada dia, por terem aceito se privar de minha companhia pelos estudos, concedendo a mim a oportunidade de me realizar ainda mais.

Ao meu esposo e amigo Oswaldo, sempre presente, apoiando-me e incentivando-me, dispensando paciência e compreensão ao longo do curso e pesquisa, ter acreditado nos meus sonhos e ainda mais, por ter me ajudado a torná-los realidade.

Essa vitória também vos pertence!

AGRADECIMENTOS

A professora, orientadora, amiga Dr.^a Rosa Maria Barilli Nogueira, pela atenção, dedicação, carinho, paciência, no desenvolvimento deste trabalho. A verdadeira sabedoria consiste na simplicidade!

Aos meus colegas do Departamento de Farmacologia da UNOESTE, professora Cristiane Ruiz Martinez Pegoraro e o professor, Fabio Antonio Duarte de Souza, pela compreensão durante as ausências necessárias.

A Médica Veterinária e acadêmica deste mestrado Vanessa M. Kaneko, pelo companheirismo no cumprimento das atividades práticas realizadas.

Á todos os funcionários, residentes, professores do Hospital Veterinário da UNOESTE, pela ajuda e incentivo em todos os momentos.

Aos amigos de turma, em especial Rosângela Cristóvão, Sergio da Silva e Flávia Lelis, pelo companheirismo e momentos alegres compartilhados.

Á todos que direta ou indiretamente colaboraram para a realização deste trabalho, em mais uma etapa importante de minha vida.

“O caminho da sabedoria é não ter medo de errar.”
Paulo Coelho

RESUMO

Fenoterol e Salbutamol via inalatória em cães: aspectos clínico, laboratorial e eletrocardiográfico

Salbutamol e fenoterol são agonistas β_2 adrenérgicos de curta duração, com papel importante no tratamento das doenças respiratórias devido ao seu excelente efeito broncodilatador. O presente estudo teve como objetivo avaliar por meio de exame físico, laboratorial e eletrocardiográfico os efeitos destes fármacos administrados por via inalatória em cães. Doze cães foram distribuídos em dois grupos com seis em cada sendo: grupo FE (fenoterol) recebeu fenoterol via inalatória, na dose de 2 gotas/5Kg de peso vivo, diluídas em solução de cloreto de sódio 0,9% e administrados por meio do aparelho de inalação; grupo SA (salbutamol) tratado com salbutamol, por meio de dosador de aerossol, na dose de 100 μ g. Foram avaliados quatro diferentes momentos, sendo considerado MC (momento controle) antes da administração dos fármacos, M30, M2 e M6, onde as avaliações foram realizadas com 30 minutos, 2 horas e 6 horas após administração dos fármacos respectivamente. Foram aferidas temperatura retal (TR), frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), pressão arterial sistólica (PAS), avaliados a hemogasometria e eletrocardiograma. O fenoterol e salbutamol causaram discreta estimulação cardíaca, sendo estatisticamente significativo para os animais do grupo SA 2 horas após a sua administração comparado ao momento controle. Tremores foram observados com maior predominância nos animais do grupo SA. Diminuição da pressão arterial sistólica e aumento da frequência respiratória foram observados nos dois grupos, e não houve alteração significativa da temperatura retal, dos valores da hemogasometria e eletrocardiograma em ambos os grupos. Conclui-se que o fenoterol provoca menores efeitos colaterais de estimulação cardíaca e tremores comparados ao salbutamol sendo desta forma um fármaco mais seguro.

Palavras-chave: Fenoterol; Salbutamol; Inalação; Cão

ABSTRACT

Fenoterol and Salbutamol inalatory road in dogs: clinical, laboratorial and eletrocardiography aspects

Salbutamol and fenoterol are agonists β_2 adrenergic of short duration, with important paper in the treatment of the breathing diseases due to excellent effect bronchodilator. The study had as objective evaluates through physical exam, laboratorial and electrocardiography the effects of the fenoterol and salbutamol for road inalatory in dogs. Twelve dogs were distributed in 2 groups being: group FE (fenoterol) it received fenoterol through inalatory, in the dose of 2droups/5Kg of alive weight diluted in solution of chloride of sodium 0,9% and administered by road inalatory through the inhalation apparel; group SA (salbutamol) treaty with salbutamol, through aerosol dosador, in the dose of 100 micrograms. They were appraised four different moments, being considered MC (moment controls) before the administration of the drug, M30, M2 and M6, where the evaluations were accomplished respectively with 30 minutes, 2 hours and 6 hours after administration of the drugs. They were checked temperature (T), heart frequency (FC), breathing frequency (f), systolic blood pressure (PAS), appraised the gasometry and electrocardiogram. The fenoterol and salbutamol caused discreet heart stimulation, being significant for the animals of the group SA two hours after the administration of the drug compared a moment controls. Tremors were observed with larger predominance in the animals of the group SA. Decrease of the systolic blood pressure and increase of the breathing frequency were observed in the two groups, and there were not significant alteration of the temperature, gasometry and electrocardiogram for both groups. Was ended that the fenoterol provokes smaller side effects of heart stimulation and tremors compared to the salbutamol being this way a safer drug.

Keywords: Fenoterol; Salbutamol; Inhalation; Dog

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA.....	10
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	12
2 ARTIGO CIENTÍFICO.....	15

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

Os agonistas β_2 -adrenérgicos seletivos, com propriedades farmacológicas tem indicações terapêuticas para o tratamento prolongado das doenças obstrutivas das vias aéreas, e no tratamento do broncoespasmo agudo, sendo administrado por via oral ou por inalação, para alívio desses sintomas (ROTTA et al., 2007).

Segundo Clark e Liptworh (1997) a administração de broncodilatadores sob a forma inalatória tem sido reconhecida como a principal forma de tratamento das exacerbações agudas da asma, devido à sua ótima biodisponibilidade, pela deposição direta da substância no seu sítio de ação na via aérea, com menos efeitos colaterais sistêmicos.

Quando administrado pela via inalatória provoca broncodilatação imediata com menos efeito colateral sistêmico de estimulação cardíaca. Isso é decorrente da ação destas substâncias sobre os receptores β_2 -adrenérgicos, existentes em pequena proporção no miocárdio (EMILIEN; MALOTEAUX, 1998), e pela diminuição da resistência vascular. Em animais é utilizado para o alívio dos sinais clínicos e sintomas provocado por alterações no trato respiratório.

A administração dos β_2 -agonistas de ação curta como o fenoterol provoca uma broncodilatação imediata e o efeito persiste por cerca de 4 a 6 horas (BRADLEY, 2006). Com relação ao salbutamol, este efeito broncodilatador é significativo nos primeiros 5 minutos e persiste por cerca de 4 a 6 horas (RUBIN et al., 2006).

A aerossolterapia ou inalação de uma substância medicamentosa é um método de administração direta, apropriado no tratamento das doenças do sistema respiratório (BRAIAN; VALBERG, 1979). Como os fármacos são depositadas diretamente no trato respiratório, essa técnica permite uma dosagem menor, além de ter rápida ação e diminuir a incidência de efeitos colaterais da toxicidade sistêmica (SILVA et al., 2001).

O músculo liso das vias aéreas não apresenta inervação

adrenérgica direta. A broncodilatação adrenérgica e outros efeitos β adrenérgicos na asma são mediados via estimulação de β -receptores pelas catecolaminas circulantes (PALMER, 2006).

Os receptores adrenérgicos são membros da superfamília de receptores cujo sinal para o interior da célula ocorre via proteínas G. Os receptores de proteínas G compõem uma família de proteínas farmacologicamente importante, com aproximadamente 450 genes identificados até o momento (KUME; HALL; WASHBALL, 1994).

Esses receptores dividem-se em três grupos, denominados α_1 , α_2 e β , enquanto que os receptores beta dividem-se em três subgrupos distintos β_1 , β_2 e β_3 . Basicamente todas as células humanas nucleadas expressam receptores beta adrenérgicos. Os β -receptores encontrados nos pulmões de humanos são predominantemente do tipo β_2 (70%), sendo encontrados na superfície muscular, epitélio, glândulas serosas e mucosas, pneumócitos, fibroblastos e músculo liso vascular, enquanto que os β_1 (30%) encontram-se nas paredes alveolares (BARNES, 2001).

Nos brônquios de pacientes asmáticos os beta receptores são também encontrados nos macrófagos, e em uma variedade de células recrutadas durante o processo inflamatório incluindo linfócitos T, neutrófilos, monócitos, eosinófilos e mastócitos (KLEINE, 1994).

Segundo Grossman (1994) a função dos β -receptores no pulmão é regulada por vários mecanismos que afetam o controle do tônus da musculatura lisa peribrônquica e outras importantes respostas da asma. Os mecanismos regulatórios podem ser desencadeados por vários estímulos, incluindo a exposição aos β -agonistas por vias que somente agora começam a ser entendidas. A variação genética na estrutura dos β -receptores importa em vários efeitos fisiológicos que incluem a expressão dos vários fenótipos da asma, a responsividade brônquica, a resposta inicial aos β -agonistas, bem como anafilaxia.

Os β_2 -agonistas são substâncias broncodilatadoras que ativam diretamente os receptores β_2 das células da musculatura lisa das vias aéreas. A ligação dos β_2 -agonistas aos β -receptores causa a ativação da proteína

estimuladora G, designada G_s. O acoplamento dos β_2 -agonistas ocorre com os elementos transmembrana da terceira, quinta e sexta alças extracelulares do receptor. Ocorre uma mudança conformacional que altera a face intracelular do receptor, que reduz a afinidade da subunidade α da proteína G para a guanosina difosfato (GDP) (PALMER, 2006).

Os broncodilatadores são as substâncias mais importantes no tratamento da asma aguda e na profilaxia da asma induzida por esforço. Embora a broncodilatação seja sua principal ação, há evidências de que os β -agonistas apresentem uma ação antiinflamatória decorrente da supressão da ativação dos leucotrienos e histamina pelos mastócitos (SYLVESTER, 2004).

De acordo com Seale (1988), ativam também a função mucociliar, estimulam a secreção de surfactante pelas células alveolares tipo II, diminui a permeabilidade capilar e podem inibir a fosfolipase A₂. Inibe no músculo liso das vias aéreas a liberação de acetilcolina pré juncional de neurônios parassimpáticos. Promovem também a estimulação da secreção de íons cloro através da membrana apical das células epiteliais das vias aéreas e a secreção de células serosas e de células mucosas nas glândulas mucosas (PEREIRA; PEREIRA, 1988).

O presente estudo tem como objetivo avaliar e comparar os aspectos clínico, laboratorial e eletrocardiográfico dos broncodilatadores de curta ação fenoterol e salbutamol por via inalatória em cães.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARNES, P. J. Tiotropium Bromide. **Exp. Opin. Invest. Drugs**, v. 10, p. 733-740, 2001.

BRAIN, J.; VALBERG, P. A. Deposition of aerosol in the respiratory tract. **Am Ver. Respir. Dis.**, v. 120, p. 1325-1373, 1979.

BRADLEY, J. V. Farmacoterapia na asma. In: BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. **Goodman & Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica**. Rio de Janeiro: Mc Graw-Hill, 2006. p. 639-656.

BRADLEY, J. V. Fármacos que atuam na junção neuromuscular e gânglios autônomos. In: BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. **Goodman & Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica**. Rio de Janeiro: Mc Graw-Hill, 2006. p. 197-214.

CLARK, D. J.; LIPWORTH, B. J. Dose-response of inhaled drugs in asthma. **Clin. Pharmacokinet**, v. 32, p. 58-74, 1997.

EMILIEN, G.; MALOTEAUX, J. M. Current therapeutic uses and potential of β -adrenoceptor agonists and antagonists. **Eur J Clin. Pharmacol.**, v. 53, p. 389-404, 1998.

GROSSMAN J. The evolution of inhaler technology. **J. Asthma.**, v. 2, p. 803, 1994.

KLEINE-TEBBE, J.; FRANK, G.; JOSTIES, C. et al. Influence of salmeterol, a long acting b2 adrenoceptor agonist, on IgE mediated histamine release from human basophils. **J. Invest. Allergy Clin. Immunol.**, v. 4, n. 15, p. 12-17, 1994.

KUME, H.; HALL, I. P.; WASHABAU, R. J. et al. B-Adrenergic agonists and regulate Kca channel in airway smooth muscle by C=Camp-dependent and-independent mechanisms. **J. Clin. Invest.**, v. 93, p. 371-379, 1994.

PALMER, J. B. D.; HYLAND, M. E. Salmeterol in clinical practice: comparator and safety studies, quality of life studies. **Eur. Respir. Ver.**, v. 1, p. 301-303, 1991.

PEREIRA, L. F. F.; PEREIRA, C. A. C. Avaliação e tratamento da asma aguda. **Ver. Paul. Med.**, v. 106, p. 278-286, 1988.

ROTTA, E. T. et al. Determinação das concentrações plasmáticas de salbutamol pós-nebulização em serviço de emergência pediátrica. **J. Pediatr.**, v. 83, n. 5, p. 481-484, 2007.

RUBIN, A. S; et al. Eficácia do formoterol na reversão imediata do broncoespasmo. **J. Bras. Pneumol.**, v. 32, n. 3, p. 202-206, 2006.

SEALE, J. P. W. Beta adrenoceptor agonists in treatment of asthma. **Proc. Clinic. Biol. Res.**, v. 8, p. 263-367, 1988.

SILVA, M. B. et al. Aerosolterapia nas doenças respiratórias em eqüinos. **Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.**, v. 38, n. 2, p. 88-96, 2001.

SYLVESTER, J. T. The tone of pulmonary smooth muscle: ROK and Rho music? **Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.**, v. 287, p. 624-630, 2004.

2 ARTIGO CIENTÍFICO

Fenoterol e Salbutamol via inalatória em cães: aspectos clínicos e laboratoriais e eletrocardiográficos

Fenoterol and Salbutamol inalatory road in dogs: clinical, laboratorial and eletrocardiography aspects

*Viel, R.M.^I; Nogueira, R.M.B.^{II}; Kaneko, V.^I; Melchert, A.^{II}; Laposy, C.B.^{II}; Clemente, D.S.^{III}; Franz, E.^{III}

^IDiscente do Mestrado Ciência Animal, Universidade do Oeste Paulista, Presidente Prudente, SP, Brasil

^{II}Docente do Mestrado Ciência Animal, Universidade do Oeste Paulista, Presidente Prudente-SP, Brasil

^{III}Discente do curso de Medicina Veterinária, Universidade do Oeste Paulista, Presidente Prudente, SP, Brasil

* Rua: Osvaldo Basseti, 215. Bairro: Jardim Florenza. Presidente Prudente, SP. CEP: 19060-160.

RESUMO

Fenoterol e Salbutamol via inalatória em cães: aspectos clínico, laboratorial e eletrocardiográfico

Salbutamol e fenoterol são agonistas β_2 adrenérgicos de curta duração, com papel importante no tratamento das doenças respiratórias devido ao seu excelente efeito broncodilatador. O presente estudo teve como objetivo avaliar por meio de exame físico, laboratorial e eletrocardiográfico os efeitos destes fármacos administrados por via inalatória em cães. Doze cães foram distribuídos em dois grupos com seis em cada sendo: grupo FE (fenoterol) recebeu fenoterol via inalatória, na dose de 2 gotas/5Kg de peso vivo, diluídas em solução de cloreto de sódio 0,9% e administrados por meio do aparelho de inalação; grupo SA (salbutamol) tratado com salbutamol, por meio de dosador de aerossol, na dose de 100 μ g. Foram avaliados quatro diferentes momentos, sendo considerado MC (momento controle) antes da administração dos fármacos, M30, M2 e M6, onde as avaliações foram realizadas com 30 minutos, 2 horas e 6 horas após administração dos fármacos respectivamente. Foram aferidas temperatura retal (TR), frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), pressão arterial sistólica (PAS), avaliados a hemogasometria e eletrocardiograma. O fenoterol e salbutamol causaram

discreta estimulação cardíaca, sendo estatisticamente significativo para os animais do grupo SA 2 horas após a sua administração comparado ao momento controle. Tremores foram observados com maior predominância nos animais do grupo SA. Diminuição da pressão arterial sistólica e aumento da frequência respiratória foram observados nos dois grupos, e não houve alteração significativa da temperatura retal, dos valores da hemogasometria e eletrocardiograma em ambos os grupos. Conclui-se que o fenoterol provoca menor efeitos colaterais de estimulação cardíaca e tremores comparados ao salbutamol sendo desta forma um fármaco mais seguro.

Palavras-chave: fenoterol, salbutamol, inalação, cão

ABSTRACT

Salbutamol and fenoterol are agonists β_2 adrenergic of short duration, with important paper in the treatment of the breathing diseases due to excellent effect bronchodilator. The study had as objective evaluates through physical exam, laboratorial and electrocardiography the effects of the fenoterol and salbutamol for road inalatory in dogs. Twelve dogs were distributed in 2 groups being: group FE (fenoterol) it received fenoterol through inalatory, in the dose of 2droups/5Kg of alive weight diluted in solution of chloride of sodium 0,9% and administered by road inalatory through the inhalation apparel; group SA (salbutamol) treaty with salbutamol, through aerosol dosador, in the dose of 100 micrograms. They were appraised four different moments, being considered MC (moment controls) before the administration of the drug, M30, M2 and M6, where the evaluations were accomplished respectively with 30 minutes, 2 hours and 6 hours after administration of the drugs. They were checked temperature (T), heart frequency (FC), breathing frequency (f), systolic blood pressure (PAS), appraised the gasometry and electrocardiogram. The fenoterol and salbutamol caused discreet heart stimulation, being significant for the animals of the group SA two hours after the administration of the drug compared a moment controls. Tremors were observed with larger predominance in the animals of the group SA. Decrease of the systolic blood pressure and increase of the breathing frequency were observed in the two groups, and there were not significant alteration of the temperature, gasometry and electrocardiogram for both groups. Was ended that the fenoterol provokes smaller side effects of heart stimulation and tremors compared to the salbutamol being this way a safer drug.

Keywords: fenoterol, salbutamol, inhalation, dog

INTRODUÇÃO

Os agonistas β são considerados broncodilatadores de primeira escolha para o alívio dos sintomas das doenças respiratórias. Tem se mostrado eficaz e bem tolerado como tratamento de manutenção em pacientes com asma que apresentam sintomas noturnos ou requerem uso freqüente de β_2 agonistas de curta ação (Pereira et al., 1998).

Os agentes β_2 -adrenérgicos, medicamentos de escolha no tratamento de doenças respiratórias, quando administrados por via inalatória têm alto índice terapêutico quando comparados com as vias oral, intravenosa ou subcutânea devido seu efeito pulmonar local, e conseqüente minimização dos seus efeitos sistêmicos (Clark e Lipworth, 1997; Schuh et al., 1990).

O salbutamol e o fenoterol são agonista β_2 seletivos de curta duração com papel importante no tratamento das doenças respiratórias devido ao seu excelente efeito broncodilatador, sendo habitualmente empregados nas reversões das crises de broncoespasmo (Wallin et al., 1993). Quando administrado pela via inalatória provoca broncodilatação imediata com menor efeito colateral sistêmico de estimulação cardíaca. Em animais é utilizado para o alívio dos sinais e sintomas provocado por alterações no trato respiratório inferior. A aerossolterapia ou inalação de uma substância medicamentosa é um método de administração direta, apropriado no tratamento das doenças do sistema respiratório. Como os fármacos são depositados diretamente no trato respiratório, essa técnica permite a utilização de uma dosagem menor, além de ter rápida ação e diminuir a incidência dos efeitos colaterais da toxicidade sistêmica como a taquicardia. (Silva et al., 2001),

Os objetivos desse estudo foi avaliar e comparar os aspectos clínico, laboratorial e eletrocardiográfico dos broncodilatadores de ação curta Fenoterol e Salbutamol por via inalatória em cães.

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 12 cães de ambos os sexos, sem raça definida, adultos, pesando

entre de 5 a 12 kg foram cedidos pelo Canil Central da Instituição de origem e sendo selecionados por meio da normalidade do exame físico (Feitosa, 2008), hemograma, contagem de plaquetas e pesquisa de hematozoários (Jain, 1993).

Os cães foram divididos em dois grupos de seis animais cada um sendo, grupo FE (fenoterol)¹ e grupo SA (salbutamol)². O grupo FE recebeu fenoterol por via inalatória na dose de 2 gotas/5kg de peso vivo diluído em 5mL de solução de cloreto de sódio 0,9%³ e administrado por meio de nebulizador pneumático⁴ durante 20 minutos (Fig., I). O grupo SA recebeu o fármaco por meio de dosador de aerossol na dose de 100µg. A técnica utilizada neste estudo para administração do salbutamol foi a mesma utilizada por Souza e Rossi (2005), os quais descrevem o uso de uma máscara, confeccionada a partir de um frasco de soro vazio cortado ao meio. Em uma de suas extremidades foi feito um corte, em forma de meia lua, para permitir o encaixe do inalador. Um punho de luva de procedimento foi colocado no extremo oposto do frasco para permitir a vedação no focinho do animal. O inalador foi mantido na posição vertical, pressionado firmemente e realizou-se a contagem de 12 movimentos respiratórios, observados através da expansão torácica. (Fig., II).



Figura I – Animal recebendo fenoterol via inalatória por meio de inalador pneumático.

- 1- Bromidrato de fenoterol, SEM
- 2- Aerolin Spray, GlaxoSmith Kline
- 3- Solução Isotônica de cloreto de sódio a 0,9%, segmenta
- 4- Nebulizador pneumático, NS, St₃



Figura II – Animal recebendo o salbutamol (dosador de aerossol) por meio de máscara adaptada ao focinho.

Os períodos de observação foram realizados antes da administração dos fármacos no momento controle (MC) e 30 minutos (M30), 2 horas (M2) e 6 horas (M6) após a administração dos fármacos. Foram avaliadas a frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (f), temperatura retal (T), pressão arterial sistólica (PAS) não invasiva utilizando aparelho Doppler ultrassônico com transdutor do tipo caneta⁵ e hemogasometria de sangue venoso colhido da veia jugular e processado em aparelho de gasometria⁶ e eletrocardiograma⁷.

Previamente a análise estatística, todos os conjuntos de dados numéricos foram submetidos ao teste de Komogorov 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 FE e SA empregou-se o teste t de Student (Curi, 1997). Todas as análises estatísticas foram realizadas empregando-se o pacote computacional GraphPad InStat[®] versão 3.0. O nível de significância adotado para todas as comparações foi de 5%.

5-MEDPEJ, DV-2000

6-modelo Cobas121 Roche

7-aparelho modelo Cardiotest EK 51

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na avaliação da frequência cardíaca foi observado que as médias dos grupos FE e SA se mantiveram dentro da normalidade para a espécie em todos os momentos de avaliação (Tab1). Foi observado aumento da FC em um animal (16,66%) do grupo FE em M30 e dois animais(33,33%) do grupo SA em M30 sendo que um dos animais deste grupo(16,66%) permaneceu com a frequência(FE) elevada até M6 (Anexo 3 e 7). Para os animais do grupo SA (Tab. 1) o aumento da frequência cardíaca foi estatisticamente significativo ($p<0,05$) em M2 na comparação com o momento MC.

O aumento da frequência cardíaca está relacionada à estimulação de receptores β_1 no coração apesar da seletividade deste grupo aos receptores β_2 . Alguns autores relatam que a estimulação cardíaca pode ser resultante da ativação dos receptores β cardíacos (Emilien e Maloteaux, 1998) e por efeitos reflexos que tem a sua origem na vasodilatação periférica mediada pelos receptores β_2 (Clark e Lipworth, 1997; Newnham et al., 1993).

No grupo SA um animal apresentou aumento da FC no momento M3 mantendo-se até o momento M6 corroborando em parte com Zanoni e Palhares (2002) que relatam em crianças aumento da FC com o uso de agonistas β_2 momentos após o início da nebulização permanecendo até 60 minutos. Na comparação entre os grupos FE e SA apesar de não ser estatisticamente significativo ($p>0,05$) observamos que os animais do grupo FE apresentaram menos estimulação cardíaca, e efeito mais curto quando comparado aos animais do grupo SA, sugerindo uma maior segurança deste fármaco no que se refere a este efeito colateral indesejável.

Outros efeitos colaterais como agitação, tremores, náusea e vômito também são relatados por outros autores em humanos (Pereira e Morrone, 1997; Zanoni e Palhares, 2002), e neste estudo foi observado tremor em quatro animais (66,66%) do grupo SA em M30 permanecendo até M6, no grupo FE o efeito de tremor foi notado em um animal (16,66%) no momento MC, três animais (50%) em tempo M30 e M2 sendo que um destes animais o tremor manteve-se até o tempo M6. Comparando-se os dois grupos observou-se maior incidência de tremores nos animais do grupo SA.

Com relação à PAS não houve diferença estatística significativa ($p>0,05$) na comparação entre grupos e momentos de avaliação (Tab. 1). Foi observada diminuição da média da PAS no momento M30 para os animais dos grupos FE e SA ficando quatro

animais (66,66%) de cada grupo com valores de PAS abaixo dos valores da normalidade para a espécie (Anexo 6 e 10). No grupo SA em M2 e M6 três animais (50%) e no grupo FE três em M2 e dois em M6 permaneceram com valores de PAS abaixo dos valores de referência (Anexo 10). O fenoterol e o salbutamol provocam hipotensão arterial após 30 minutos da administração.

Zanoni e Palhares (2002) relatam diminuição da pressão arterial em crianças na primeira hora após uso do fenoterol com aumento progressivo no final da segunda hora concordando em parte com os achados do presente estudo onde foi observada diminuição da PAS trinta minutos após uso do fármaco porém esta diminuição permaneceu por mais tempo. Segundo a literatura, a diminuição da pressão arterial deve-se a diminuição da resistência vascular periférica, induzida pela ação vasodilatadora mediada pelos β_2 adrenérgicos (Newhouse et al., 1996).

Com relação à frequência respiratória foi observado aumento da média dos valores no momento M30 para os grupos FE (33,33%) e SA (50%) (Tab.1) (Anexo 4 e 8). Observou-se também que dos três animais do grupo SA um animal apresentou elevação da f em três momentos inclusive no momento controle e no grupo FE um animal apresentou elevação da f em todos os momentos e também no momento controle (Anexo 4 e 8).

O aumento da frequência respiratória observado em alguns animais pode ser conseqüente da estimulação do centro respiratório no sistema nervoso central (Bradley et al, 2006).

O aumento da frequência respiratória em um dos animais dos grupos FE e SA no momento controle pode ter sido em decorrência do estresse de contenção e manipulação para aferição dos parâmetros haja visto serem animais um pouco mais agitados que os demais, no entanto observamos que a frequência aumentou ainda mais no momento subseqüente (M30) e permaneceu acima dos valores normais para espécie até o momento M6 e M2 grupos FE e AS respectivamente. Lima et al. (1996) citam taquipnéia secundária ao estresse em coelho após utilização de máscara de inalação com anestésicos.

Observamos que a média da temperatura não se alterou nos animais dos grupos FE e SA em nenhum momento de avaliação (Tab.1) concordando com outros autores que não observaram alteração da temperatura em outras espécies (Wagner et al., 1975).

Para dois animais (33,33%) do grupo FE observou-se pequena elevação da temperatura no momento M30 que permaneceu até o momento M6 (Anexo 5),

Na avaliação da hemogasometria os valores encontrados permaneceram dentro da normalidade para a espécie e não foi observada diferença estatística significativa ($p > 0,05$) na comparação entre os grupos nos diferentes momentos e entre os diferentes momentos dentro do mesmo grupo (Tab. 2).

Os resultados obtidos no presente estudo concordam com os achados de Beumer et al. (1978) onde relatam em pacientes humanos com doença pulmonar obstrutiva crônica que o salbutamol não causou nenhuma alteração da hemogasometria. Outro estudo realizado por Burggraaf et al. (2001) relatam alterações na saturação de oxigênio após inalação com o salbutamol.

Para os grupos FE e SA em todos os animais estudados, a duração da onda P (mV), duração do intervalo PR (s), duração do complexo QRS (s) e intervalo QT (s) não houve diferença significativa ($p > 0,05$) na comparação dos grupos em cada momento e na comparação dos momentos em cada grupo. O ritmo cardíaco se caracterizou por ritmo sinusal normal e apenas um animal do grupo SA apresentou bloqueio sinusal no momento M2 (TILLEY; GOODWIN, 2003)

Apesar de não ter sido observado alterações dos segmentos acima citados alguns autores relatam em humanos que receberam salbutamol, prolongamento do intervalo QT secundário a hipocalemia, no entanto alterações como arritmia não foram observadas (Maesen et al., 1991). Lipworth et al., (1991) relatam um efeito cronotrópico significativo e prolongamento do intervalo QT quando usado o salbutamol em humanos e Plooy et al. (1994) relatam em babuínos hipercalemia nos primeiros três minutos seguido de hipocalemia após dez minutos prolongando-se até 30 minutos.

Alguns autores relatam que alterações eletrocardiográficas foram observadas em pacientes humanos que fizeram uso do salbutamol por via inalatória manifestando sinais clínicos dose dependente de arritmia ventricular secundária a hipocalemia com infradesnivelamento do segmento ST e oscilação da onda T (Lipworth et al., 1991). Outros autores relatam o potencial arritmogênico do salbutamol predispondo a arritmia ventricular em pacientes com doença isquêmica (Stewart et al., 1985; Nordrehaug et al., 1985). Segundo Newhouse et al. (1996) na comparação entre o fenoterol e salbutamol foi observado uma maior diminuição dos níveis de potássio no

grupo fenoterol podendo ocorrer alterações do ritmo cardíaco.

Tabela 1. Média e desvio-padrão da frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (*f*), temperatura retal (T) e pressão arterial sistólica (PAS) dos cães dos grupos FE (fenoterol) e SA (salbutamol) nos diferentes momentos de avaliação.

Variáveis		MC	M30	M2	M6
FC (bpm)	FE	138±27,77	145,00±21,68	136,67±14,08	122,05±14,05
	AS	130±11,40 ^A	152,00±29,93	158,33±33,71 ^B	138,33±22,95
<i>f</i> (mpm)	FE	36,67±5,89	37,33±17,47	34,67±12,56	30,67±6,89
	AS	33,67±14,50	41,00±21,16	35,33±8,55	32,67±8,16
T (°C)	FE	39,00±0,30	39,15±0,66	38,09±0,57	38,77±0,58
	AS	38,82±0,26	38,57±0,47	38,45±0,12	38,33±0,10
PAS (mmHg)	FE	115,00±13,78	96,67±17,51	111,67±17,22	113,33±13,66
	AS	118,33±10,67	93,33±18,62	100±16,73	95,00±13,78

Letras maiúsculas diferentes: $p < 0,05$ na comparação entre momentos dentro do mesmo grupo. Valores de referência: temperatura (T)=37,5-39,2 °C; frequência cardíaca(FC)=60-160 bpm; frequência respiratória (*f*)=18-36 mpm (Fonte: Feitosa, 2008); pressão arterial sistólica (PAS)=110-160 mmHg (Fonte: Grosenbaugh e Muir, 1998).

Tabela 2. Média e desvio-padrão da hemogasometria dos cães dos grupos FE (fenoterol) e SA (salbutamol) nos diferentes momentos de avaliação.

Variáveis		MC	M30	M2	M6
pH (U)	FE	7,36±0,04	7,35±0,06	7,33±0,05	7,37±0,04
	AS	7,38±0,03	7,37±0,02	7,39±0,05	7,38±0,05
PCO ₂ (mm/Hg)	FE	41,65±2,50	43,23±7,23	40,76±3,64	42,76±5,32
	AS	41,76±4,18	40,75±2,71	39,05±1,67	42,73±5,70
PO ₂ (mm/Hg)	FE	37,00±5,72	42,56±1,75	44,25±9,88	40,85±8,02
	AS	38,01±4,05	39,38±2,13	40,85±4,52	48,33±10,94
HCO ₃ (mEq/L)	FE	23,48±1,16	23,28±2,57	22,11±2,01	24,18±3,24
	AS	24,15±1,05	23,36±0,96	23,26±2,05	25,13±3,61

Valores de referência: pH (U)=7,33-7,45; PCO₂ (mm/Hg)= 36-48; PO₂ (mm/Hg)=40-50; HCO₃=17-25 (Fonte: Andrade, 2008).

CONCLUSÕES

O fenoterol e salbutamol causam estimulação cardíaca, sendo significativo para os animais do grupo SA. Tremores foram observados com maior predominância nos animais do grupo SA. Diminuição da pressão arterial sistólica e

aumento da frequência respiratória foram observados nos dois grupos, e não houve alteração significativa da temperatura retal, hemogasometria e eletrocardiograma em ambos os grupos.

Conclui-se que o fenoterol provoca menores efeitos colaterais de estimulação cardíaca e tremores comparados ao salbutamol, sendo desta forma um fármaco mais seguro.

Cabe também ressaltar a necessidade de maiores estudos da ação deste grupo de fármacos em cães e de novas técnicas de avaliação para o sistema respiratório nesta espécie.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRADE, S.F. Manual de Terapêutica Veterinária. 3ed. São Paulo:Roca. p.561-591, 2008.

BEUMER, H.M., MILLS, J.G., SHARPE, P.C. Comparative study of carbuteol and salbutamol from metered aerosols in bronchial asthma. *Respiration*, v.35, p.220-223, 1978.

BURGGRAAF, J.; WESTWINDORP, R.G.J.; VEEN, J.C.C.M.; SCHOEMALER, R.C.; STERK, P.J.; COHEN, A.F.; BLANW, G.J. Cardiovascular side effects of inhaled salbutamol in hypoxic asthmatic patients. *Thorax*, v.56, p.567-569, 2001.

BRADLEY, J.V. Farmacoterapia na asma. In: BRUNTON, L.L.; LAZO, J.S.; PARKER, K.L. **Goodman & Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica**. Rio de Janeiro:Mc Graw-Hill, 2006. p.639-656.

BRUNTON, L.L., GOODMAN, L.S., GILMAN, A. As bases farmacológicas da terapêutica. 11ed. Rio de Janeiro:McGraw-Hill, 2006, 642p.

CLARK, D.J., LIPWORTH, B. J. Dose-response of inhaled drugs in asthma. *Clin Pharmacokinet*, v.32, p.58-74, 1997.

CURI, P. R. Metodologia e Análise da pesquisa em Ciências Biológicas. 1ª Ed. Botucatu: Tipomic, 1997. Cap. 11, p. 149-161.

EMILIE G, MALOTEAUX JM. Current therapeutic uses and potential of β -adrenoceptor agonists and antagonists. *Eur J Clin Pharmacol*, v.53, p.389-404, 1998.

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.

GONZALES-MUNOZ, C.; FUENTE, T.; HERNANDEZ-CASCALES, J. Phosphodiesterase inhibition unmask a positive inotropic effect mediated by beta 2-adenoreceptors in rat ventricular myocardium. *Eur J Pharmacol*, v.607, p.151-5, 2009.

GROSENBAUGH, D.A.; MUIR, W.W. Blood pressure monitoring. *Vet. Med.*, v.38, p.48-59, 1998.

JAIN, N.C. *Essentials of veterinary hematology*. 1.ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993. 417p.

LIMA, C.A. P.; GOLDENBERG, S.; FONSECA, M. et al. Evaluation of a circle system of anesthesia, on mechanical ventilation with intermittent positive pressure: quantitative anesthesia in rabbits. *Acta. Cir. Bras.*, v.11, n.3, p.108-115, 1996.

LIPWORTH, B.J., McDEVITT, D.G., STRUTHERS, A.D. Systemir, beta-adrenoceptor responses to salbutamol given by metered-dose inhaler alone and with pear shaped spacer attachment: comparison of electrocardiographic, hypokalaemic and haemodynamic effects. *Br. J Clin Pharmacol*, v.27, p.837-842, 1991.

MAESEN, F.P.V., ROBERT, C.M.D., SMEETS, J.J., BROMBACHER, P.J., ZWERS, P.G.M.A. The effect of maximal doses of formoterol and salbutamol from metered dose inhaler on pulse rates, ECG and serum potassium concentrations. *Chest*, v.6, p.1367-1373, 1991.

NEWHOUSE, M.T.; CHAPMAN, K.R.; MCCALLUM, A.L. et al. Cardiovascular safety of high doses of inhaled fenoterol and albuterol in acute severe asthma. *Chest*, v.110, p.595-603, 1996.

NEWNHAM, D.M.; WHEELDON, N.M.; LIPWORTH, B.J. et al. Single dosing comparison of the relative cardiac β_1 / β_2 activity of inhaled fenoterol and salbutamol in normal subjects. *Thorax*, v.48, p.656-8, 1993.

NORDREHAUG JE, JOHANNESSEN KA, VON DER LIPPE G. Serum potassium concentration as a risk factor of ventricular arrhythmias early in acute myocardial infarction. *Circulation.*, v,71, p.645-649, 1985.

PEREIRA, L.F.F.; PEREIRA, C.A.C. Avaliação e tratamento da asma aguda. *Rev Paul Med.*, v.106, p. 278-286, 1988.

PEREIRA, C.F.F.; MORRONE, N. Estudo comparativo entre a técnica de uso, efeito broncodilatador e efeitos adversos imediatos de terbutalina via "Turbohaler" e salbutamol via aerossol em asmáticos. *J. Pneumol.*, v.23, p.167-173, 1997.

PLOOY, W.T.D., KATTLER, C.P., SCHUTTE, P.J., BRANDT, H.D. The dose related hyper and hypocalaemic effects of salbutamol and its arrhythmogenic potential. *Br. J Pharmacology*, v.1, p.73-76, 1994.

ROTTA, E.T., AMANTÉA, S.L., FROEHLICH, P.E., BECKER, A. Determinação das concentrações plasmáticas de salbutamol pós-nebulização em serviço de emergência pediátrica. *J. Pediatr.*, v.83, n.5, p.481-484, 2007.

RUBIN, A.S., PERIN, C., PELEGRIN, L., FERNANDES, J.C., SILVA, L.C.C. Eficácia do formoterol na reversão imediata do broncoespasmo. *J. Bras. Pneumol.*, v.32, n.3, p.202-206, 2006.

SCHUH, S.; REIDER, M.J.; CANNY, G. et al. Nebulized albuterol in acute childhood asthma: comparison of two doses. *Pediatrics*, v.86, p.509-13, 1990.

SILVA, M.B.; DUVIVIER, D.H.; VOTION, D. et al. Aerosolterapia nas doenças respiratórias em eqüinos. *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.*, São Paulo, v.38, n.2, p.88-96, 2001.

SOUZA, H.J.M.; ROSSI, C.N. Emergências Respiratórias em gatos. In: RABELO, R.C.; JRCROWE, D.T. *Fundamentos de terapia intensiva veterinária em pequenos animais: condutas do paciente crítico*. Rio de Janeiro: LF Livros, 2005. p.411-437.

STEWART DE, IKRAM H, ESPINER EA, NICHOLLS MG. Arrhythmogenic potential of diuretic induced hypokalaemia in patients with mild hypertension and ischaemic heart disease. *Br Heart J.* v.54, p.290-297, 1985.

WAGNER, J.; REINHARDT, D.; HUPPERTZ, W. Influence of temperature increase, elevation of extracellular concentration, and of triiodothyronine on the actions of phenylephrine, histamine, and beta-sympathomimetic drugs on rabbit aortic strips. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* v.218, p.40-53, 1975.

WALLIN A, S.T.; ROSENHALL, L.; MELANDER B. Time course and duration of bronchodilatation with formoterol dry powder in patients with stable asthma. *Thorax.*, v.48, n.6, p.611-4. 1993.

ZANONI, L.Z.; PALHARES, D.B. Inalação contínua com fenoterol na criança com asma aguda grave: efeitos clínicos imediatos. *J. Pediatr. (Rio J.)*, v.78, n.5, p.423-428, set., 2002.

ANEXOS**ANIMAIS GRUPO FENOTEROL**

Anexo 1 – Valores individuais da frequência cardíaca (bpm) dos cães do grupo FE (fenoterol) nos diferentes momentos de avaliação

Momentos	MC	M30	M2	M6
Animal 1	140	120	147	120
Animal 2	160	140	150	120
Animal 3	156	160	140	120
Animal 4	90	130	120	100
Animal 5	160	180	145	140
Animal 6	122	140	118	135

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

Anexo 2 – Valores individuais da frequência respiratória (mpm) dos cães do grupo FE (fenoterol) nos diferentes momentos de avaliação.

Momentos	MC	M30	M2	M6
Animal 1	48	68	52	38
Animal 2	36	24	36	24
Animal 3	36	24	20	30
Animal 4	32	48	40	28
Animal 5	36	32	20	24
Animal 6	32	28	40	40

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

Anexo 3 – Valores individuais da temperatura retal (°C) dos cães do grupo FE (fenoterol) nos diferentes momentos de avaliação.

Momentos	MC	M30	M2	M6
Animal 1	38,7	39,8	39,7	39,9
Animal 2	38,6	38,8	38,8	38,6
Animal 3	39,2	38,4	38,6	38,3
Animal 4	39,3	40,1	39,5	39,9
Animal 5	39,3	39	38,3	38,7
Animal 6	38,9	38,8	38,5	38,4

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

Anexo 4 – Valores individuais da pressão arterial sistólica (mmHg) dos cães do grupo FE (fenoterol) nos diferentes momentos de avaliação.

Momentos	MC	M30	M2	M6
Animal 1	140	120	130	110
Animal 2	120	70	90	110
Animal 3	100	90	100	100
Animal 4	110	90	100	100
Animal 5	110	110	130	130
Animal 6	110	100	120	130

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

ANIMAIS GRUPO SALBUTAMOL

Anexo 5 – Valores individuais da frequência cardíaca (bpm) dos cães do grupo SA (salbutamol) nos diferentes momentos de avaliação.

Momentos	MC	M30	M2	M6
Animal 1	120	152	160	125
Animal 2	135	150	150	145
Animal 3	130	130	140	120
Animal 4	120	180	220	180
Animal 5	150	190	160	140
Animal 6	125	110	120	120

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

Anexo 6 – Valores individuais da frequência respiratória (mpm) dos cães do grupo SA (salbutamol) nos diferentes momentos de avaliação.

Momentos	MC	M30	M2	M6
Animal 1	28	40	48	48
Animal 2	62	70	40	36
Animal 3	36	64	28	28
Animal 4	24	24	24	28
Animal 5	26	24	36	28
Animal 6	26	24	36	28

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

Anexo 7 – Valores individuais da temperatura retal (°C) dos cães do grupo SA (salbutamol) nos diferentes momentos de avaliação.

Momentos	MC	M30	M2	M6
Animal 1	38,9	39,2	38,6	38,5
Animal 2	38,5	38,6	38,3	38,3
Animal 3	38,5	38,6	38,5	38,4
Animal 4	39,1	37,9	38,5	38,3
Animal 5	39	38,9	38,5	38,3
Animal 6	38,9	38,2	38,3	38,2

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

Anexo 8 – Valores individuais da pressão arterial sistólica (mmHg) dos cães do grupo SA (salbutamol) nos diferentes momentos de avaliação.

Momentos	MC	M30	M2	M6
Animal 1	110	80	90	80
Animal 2	120	70	80	80
Animal 3	110	110	120	110
Animal 4	110	120	120	110
Animal 5	120	90	100	100
Animal 6	140	90	90	90

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