# AMINOFILINA INALATÓRIA E ENDOVENOSA EM CÃES: ASPECTOS CLÍNICO E ELETROCARDIOGRÁFICO

Vanessa Kaneko[1]; Rosa Maria Barilli Nogueira[2], Rosilene Martins Viel [1]; Alessandra Melchert[2]; Cecília Braga Laposy[2]; Italo Alfaia[3]; Ana Amélia Matos[3]

[1]Discente do Mestrado Ciência Animal, Universidade do Oeste Paulista, Presidente Prudente, SP, Brasil
[2]Docente do Mestrado Ciência Animal, Universidade do Oeste Paulista, Presidente Prudente-SP, Brasil
[3]Discente do Curso de Medicina Veterinária, Universidade do Oeste Paulista, Presidente Prudente, SP, Brasil
rosa@unoeste.br

**RESUMO**
O objetivo deste estudo foi avaliar e comparar os efeitos da aminofilina em cães administrada via inalatória e endovenosa por meio de verificação da freqüência cardíaca, freqüência respiratória, temperatura retal, pressão arterial sistólica e ritmo cardíaco através do eletrocardiograma. Doze cães foram distribuídos em dois grupos sendo: grupo AE-recebeu 10 mg/kg de aminofilina endovenosa; grupo AI-recebeu aminofilina inalatória através do nebulizador, na dose de 10 mg/kg, diluída em 5ml de solução de cloreto de sódio 0,9%. Avaliou-se temperatura retal (TR), freqüência cardíaca (FC), freqüência respiratória (*f*), pressão arterial sistólica (PAS) e eletrocardiograma (ECG) no momento antes da administração do fármaco, 30 minutos e 2, 6 e 8 horas após uso do mesmo. A média da FC, *f* e TR se mantiveram na normalidade referida para a espécie. Entretanto, alguns animais, tanto do grupo AE quanto AI apresentou aumento discreto da FC, *f* e TR. A média da PAS 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. Conclui-se que aminofilina usada tanto via endovenosa como inalatória provoca alterações clínicas e eletrocardiográficas em cães, com tendência de diminuição da pressão arterial sistólica, aumento da freqüência respiratória e temperatura retal além de estimulação cardíaca com aumento da freqüência cardíaca e presença de arritmia nos animais dos dois grupos com maior precocidade de aparecimento dos sinais clínicos nos animais que receberam aminofilina por via endovenosa.
**Palavras-chave:** aminofilina; inalação; endovenosa; cão.

## INHALATORY AND INTRAVENOUS AMINOPHYLLINE IN DOGS: CLINICAL AND ELETROCARDIOGRAPHIC ASPECTS

**ABSTRACT**
The aim of this study was to evaluate and compare the effects of aminophylline in dogs by intravenous and inhaled administration through check heart rate, respiratory rate, rectal temperature, systolic blood pressure and heart rate via electrocardiogram. Twelve dogs were distributed in two groups: group AE- received 10mg/kg intravenous aminophylline; group AI-received aminophylline inhaled through the nebulizer at a dose of 10mg/kg, diluted in 5ml of sodium chloride solution 0,9%. We evaluated the rectal temperature (RT), heart rate (HR), respiratory rate (RR), systolic blood pressure (SBP) and electrocardiogram (ECG) at the time prior to drug administration, 30 minutes and 2, 6 and 8 hours after use of it. The average heart rate, TR faith that remained in the normal range for the species. However, some animals, both AE and AI group showed a slight increase in HR, RR and TR. The mean SBP was below the reference values in the AE group M6 and M30 and M8 in group AI. Sinus tachycardia was observed in both groups, earlier in the group AE. We conclude that intravenous aminophylline used both inhaled and causes clinical and electrocardiographic changes in dogs with a tendency to decrease systolic blood pressure, increased respiratory rate and rectal temperature as well as cardiac stimulation with increased heart rate and arrhythmia in the presence of animals the two groups with higher early manifestation of clinical signs in animals that received intravenous aminophylline.
**Keywords:** aminophylline; inhalation; intravenous; 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 broncodilatadores 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; 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; REIFSNYDER, 1990; RABE; MAGNUSSEN; DENT, 1995; NOGUEIRA; 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 gastrintestinal, estimulação cardíaca, aumento da diurese e taquipnéia por estimulação do centro respiratório no sistema nervoso central (HART, 2000; BUENO, 2003; ROBINSON, 2004; MARTINEZ; GUILLÉN, 2006).

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

## MATERIAL E MÉTODOS

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; LEYDSON, 2008) e hemograma (JAIN, 1993).

Os cães foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos com seis animais cada um, sendo: grupo AI - aminofilina inalatória e grupo AE - aminofilina endovenosa. O grupo AI recebeu aminofilina (24 mg/ml, frasco com 10mL – Teuto – Anápolis, GO, Brasil) na dose de 10 mg/kg diluído em 5mL de solução de cloreto de sódio 0,9% (Segmenta – Ribeirão Preto, SP, Brasil) por meio do nebulizador a ar comprimido (modelo inalar compact – NS Aparelhos Médicos – São Paulo, SP, Brasil) 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 freqüência cardíaca (FC), freqüência respiratória (*f*), temperatura retal (TR) e pressão arterial sistólica (PAS) não invasiva com Doppler (modelo 841-A – Parks Medical Electronic, Aloha, USA) ultrasônico e ritmo cardíaco através de eletrocardiograma (ECG- marca Cardiotest EK 51, New York, USA).

Todos os conjuntos de dados numéricos foram submetidos ao teste de Kolmogorov e Smirnov para comprovar normalidade. Para verificar se os parâmetros mensurados diferiram

entre grupos empregou-se o teste t de Student (CURI, 1997). Para verificar se os parâmetros mensurados diferiram entre momentos dentro de cada grupo empregou-se análise de variância (ANOVA) para amostras repetidas. 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%.

**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, retornando a normalidade no momento subseqüente.

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 freqüência cardíaca acima dos valores de referencia para a espécie, retornando à normalidade no momento subseqüente.

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; EL-HAJJAR; KIRNUS, 2008; MURAD, 2008), pelo aumento do AMPc provocada pela inibição da fosfodiesterase, que ativa o sistema simpatoadrenérgico (VESTAL et al., 1983, PASNOORI; LEESAR, 2004) e pela liberação de catecolaminas endógenas (VISKIN et al, 1993).

Hendeles et al. (2006), demonstraram em humanos que a aminofilina pode causar taquicardia dose-dependente, e confirmaram a relação direta e significativa entre a concentração plasmática da aminofilina e a freqüência cardíaca. Alguns auotres relatam que a aminofilina tem sido utilizada para evitar bradiarritmias relacionadas à trombectomia (DE LAGO; EL-HAJJAR; KIRNUS, 2008; MURAD, 2008).

Outros autores relatam que a aminofilina foi efetiva na reversão de bradiarritmas secundárias a lesão de medula espinhal resistente a atropina, provocando aumento da freqüência cardíaca, evitando a necessidade do implante de marcapasso (PASNOORI; LEESAR, 2004, SAKAMOTO; SADANAGA; OKAZAKI, 2007; WEANT; KILPATRICK; JAIKUMAR, 2007; WHITMAN et al., 2008).

Em pacientes humanos que tiveram parada cardíaca, um ritmo cardíaco estável foi obtido imediatamente após a administração da aminofilina (VISKIN et al., 1993).

Rocha e Filho (2001) relataram aumento da freqüência 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 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 freqüência 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 (Tabela 1).

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.

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; GUILLÉN, 2006; HART, 2000; NISHI et al., 2008) e pode também ser explicado pelo aumento da estimulação e da potência da musculatura respiratória (BOOTHE, 2003; GORNIAK, 2006; MARTINEZ; GUILLÉN, 2006; NISHI et al., 2008). Outro mecanismo pelo qual a aminofilina pode aumentar a frequência respiratória é através da atividade antagonista da adenosina. Watt, Buss e Routiedge (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; 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. Nishi et al. (2008) demonstraram em seu estudo que a aminofilina administrada pela via endovenosa em humanos pode aumentar a freqüência 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 freqüência respiratória em crianças corroborando com o presente estudo.

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 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 sangüíneos 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, Vatner e Braunwald (1981), demonstraram que a aminofilina tem um efeito local de vasodilatação, ao administrar o fármaco diretamente na artéria ilíaca. Alguns autores citam a hipotensão como um dos sintomas de intoxicação por aminofilina (TELLES FILHO, 1997; BOOTHE, 2003; UNDEM; 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.

Em cães, resultados contrários mostram aumento da PAS em animais que receberam aminofilina por via intravenosa em um estudo conduzido por Rutherford, Vatner e Braunwald (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 vasoconstricção 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 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 (Tabela 1).

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.

O aumento da temperatura observado pode ser explicado pela atividade antagonista dos receptores de adenosina exercida pela aminofilina (BARROS; BRAVO; CÁRNIO, 2006; ZIMMERMANN et al., 2003; CRISANTI; FEWELL, 1999). A adenosina pode ter efeito na termorregulação através da sua ação no sistema nervoso central e um dos efeitos fisiológicos da adenosina é o desenvolvimento de hipotermia (CRISANTI; FEWELL, 1999).

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 utilizada, houve alterações eletrocardiográficas de taquicardia sinusal em momentos diferentes. Ocorreu em M30 no grupo AE e em M2 no grupo AI.

A diferença no tempo de manifestação dos sinais clínicos no eletrocardiograma 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; LISCHTENSTEIN, 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; ROWE; CAMARGO, 2003; HUERTA; LANES; RODRIGUEZ, 2005; MARTINEZ; GUILLÉN, 2006; GUPTA; O´MAHONY, 2008). Alguns autores afirmam que o efeito indesejável de arritmia ocorre somente em doses tóxicas (HOWELL; 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 freqüência cardíaca (FC), freqüência 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 | AE | 116,67±19,66 | 131,67±27,87 | 113,33±29,44 | 100,00±8,94 | 100,00±12,64 |
| (bpm) | AI | 118,33±14,72 | 120,00±10,95 | 133,33±25,03 | 126,67±26,58 | 121,67±22,28 |
| *F* | AE | 29,33±6,53 | 31,66±10,76 | 26,00±4,19 | 34,00±7,48 | 28,66±3,93 |
| (mpm) | AI | 29,33±4,84 | 25,33±4,84$^{A}$ | 29,33±5,46 | 34,00±4,89$^{B}$ | 26,33±1,96 |
| PAS | AE | 120,00±8,94 | 125,00±31,46 | 121,67±27,87 | 103,33±19,66 | 110,00±14,14 |
| (mmHg) | AI | 121,67±24,83 | 98,33±24,83 | 128,33±24,01 | 121,67±27,87 | 106,67±32,04 |
| TR | AE | 38,15±0,68$^{A}$ | 39,17±0,42$^{B}$ | 38,95±0,45$^{B}$ | 38,68±0,46 | 38,56±0,19 |
| (ºC) | AI | 38,90±0,36 | 39,13±0,25$^{A}$ | 38,66±0,37$^{B}$ | 38,56±0,20$^{B}$ | 38,65±0,30$^{B}$ |

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: Grosenbaugh e Muir, 1998); TR=37,5-39,2 ºC (grau Celsius); (Fonte: Feitosa e Leydson, 2008).

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

## CONCLUSÕES

A aminofilina administrada em dose terapêutica pelas vias endovenosa e inalatória provoca alterações clínicas e eletrocardiográficas em cães. Houve tendência de diminuição da PAS, aumento da *f* e TR além de estimulação cardíaca com aumento da FC e presença de arritmia nos animais dos dois grupos com maior precocidade de aparecimento dos sinais clínicos nos animais que receberam a aminofilina por via endovenosa.

## AGRADECIMENTOS

A Pró-Reitora de Pesquisa e Pós-Graduação da Universidade do Oeste Paulista pelo apoio financeiro e ao Dr. Rogério Giuffrida pela análise estatística.

## COMITÊ DE ÉTICA

O estudo foi protocolado com o número 062/07 e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição de origem e segue as orientações e os Princípios Éticos na Experimentação Animal da Sociedade Brasileira de Ciências de Animal de Laboratório (SBCAL) e do Conselho Federal de Medicina Veterinária.

## REFERÊNCIAS

ALBONI, P.; MENOZZI, C.; BRIGNOLE, M.; PAPARELLA, N.; GAGGIOLI, 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, P. C. R. Controvérsias no manejo farmacológico da asma aguda infantil. **Jornal de 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. **British Medical Journal**, 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. **Respiratory Physiology & Neurobiology**, v. 153, n. 2, p. 115-125, 2006. http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2005.09.013

BEAVO, J. A.; REIFSNYDER, D. H. Primary sequence of cyclic nucleotide phosphodiesterase isozymes and the design of selective inhibitors.

**Trends Pharmacology**. Science, n. 11, p. 150-155, 1990. http://dx.doi.org/10.1016/0165-6147(90)90066-H

BERTOLET, B. D.; MCMURTRIE, E. B.; HILL, J. A. BELARDINELLI, L. Theophylline for the treatment of atrioventricular block after myocardial infarction. **Annals of Internal 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**. 8.ed. 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? **Jornal 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. American journal of physiology. **Regulatory, integrative and comparative physiology**, v. 277, n. 3, p. 829-835,1999.

CURI, P. R. **Metodologia e Análise da pesquisa em Ciências Biológicas**. 1.ed. Botucatu: Tipomic, 1997.

DE LAGO, A.; EL-HAJJAR, M.; KIRNUS, M. Amynophylline for prevention of bradyarrythmias induced by rheolytic thrombectomy. **Jounal Invasive Cardiology**, v. 20, n. 9, p. 1-11, 2008.

DREYSE, J.; SILVA, F.; DIAZ, O.; BORZONE, T, LISBOA, B. Beneficios clinicos y funcionales de agregar teofilina a la terapia inhalatoria com broncodilatadores de acción corta em pacientes com enfermedad pulmonar obstrutiva crônica. **Revista Médica de 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. **Revista Poruguesa Farmac**ologia, v. 44. n. 5, p. 114, 1994.

GROSENBAUGH, D. A.; MUIR, W. W. Blood pressure monitoring. **Medicina Veterinária**, 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. 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. http://dx.doi.org/10.2165/00002512-200825050-00005

HART, S. P. Should aminophylline be abandoned in the treatment of the acute asthma in adults?

**QJM: An International Journal of Medicine**, 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 Annals Pharmacoterapy**. v. 40, p. 1417-1422, 2006. http://dx.doi.org/10.1345/aph.140027

HOWELL, G. H.; SALZMAN, G. A. Use of bronchodilators in chronic obstructive pulmonary disease. **Hospital 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. http://dx.doi.org/10.1097/01.ede.0000158743.90664.a7

HURLEY, K. F. Does the administration of intravenous aminophylline improve survival in adults with bradyasistolic cardiac arrest? **Canadian Journal Emerency Medicine**, v. 9, n. 1, p. 26-29, 2007.

JAIN, N. C. **Essencials of veterinary hematology**. Philadelphia: Lea&Febiger, 1993.

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. **New England Journal of Medicine**, v. 335, n. 8, p. 562-567, 1996. http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199608223350805

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. http://dx.doi.org/10.1378/chest.101.1.232

KOWAI, M.; KOTO, M. Theophylline for the treatment of bronchial asthma: present status: Methods and Finding. **Experimental and Clinical pharmacology**, n. 22, p. 309-320, 2000.

MARTÍNEZ, J. A.; GUILLÉN, M. L. G. Evidencia del uso de metilxantinas em las exacerbaciones de la EPOC. **Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias**, 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. **Medical Science Monitor**, v. 13, n. 8, p. 93-96, 2007.

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

NISHI, Y.; OKADA.Y.; YOKOBA, M. et al. Aminophylline increases parasternal intercostal muscle activity during hypoxia in humans. **Respiratory Physiology & Neurobilogy**, v. 161, n. 1, p. 69-75, 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.

PAGE, C. P. Recents advances in our understanding of the use of theophylline in the treatment of asthma. **Journal Clinical and Pharmacology,** 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. http://dx.doi.org/10.1097/01.crd.0000096418.72821.fa

RABE, K. F.; MAGNUSSEN, H.; DENT, G. Theophylline and selective PDE inhibitors as bronchodilators and smooth muscle relaxants. **European Respiratory Journal**, 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.

ROCHA, L. G.; FILHO, J. G. M. Monitorização da teofilina em crianças asmáticas desnutridas. **Pediaria**, 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 distribuction in conscious dogs. **Circulation**, v. 63, p. 378-387, 1981. http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.63.2.378

SAKAMOTO, T.; SADANAGA, T.; OKAZAKI, T. Sequential use of aminophylline for the treatment of atropine-resistant bradycardia after spinal cord injury: a case report. **Journal of Cardiology**, 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.asmabronquica.com.br/medical/tratamento_asma_hospitalar.html>. Acesso 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.

YUNG, M.; SOUTH, M. Randomised controlled trial of aminophylline for severe acute asthma. **Archives of Disease in Childhood**, n. 79, p. 405-410, 1998. http://dx.doi.org/10.1136/adc.79.5.405

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

VISKIN, S.; BELHASSEN, A. R.; REICHER, M.; REICHER, M.; AVERBUCH, M.; SHEPS, D.; SHALABYE, E.; LANIADO, S. Aminophylline for brady asystolic cardiac arrest refractory to atropine and epinephrine. **Annals Internal Medicine**, v. 118, n. 4, p. 279-281, 1993.

WATT, A. H.; BUSS, D. C.; ROUTIEDGE, P. A. Effect of amynophylline on the respiratory depressant action of intravenous adenosine in neonatal rabbits. **Life Sciences**, v. 40, n. 1, p. 29-34, 1987. http://dx.doi.org/10.1016/0024-3205(87)90248-7

WEANT, K. A.; KILPATRICK, M.; JAIKUMAR, S. Amynophilline for the treatment of symptomatic bradycardia and asystole secondary to cervical spine injury. **Neurocritical Care**, v. 7, n. 3, p. 250-252, 2007. http://dx.doi.org/10.1007/s12028-007-0067-z

WHITMAN, C. B.; SCHROEDER, W. S.; PLOCH, P. J;. RAGHAVENDRAN, K. Efficacy of aminophillyne for treatment of recurrent symptomatic bradycardia after spinal cord injury. **Pharmacotherapy**, v. 28, n. 1, p. 131-135, 2008. http://dx.doi.org/10.1592/phco.28.1.131

ZIMMERMANN, B.; DIEBOLD, B.; GALBRAITH, J.; WHITMORE, W.; OKAMOTO, M.; ROBINSON, J. B.; YOUNG, B. A.; MURDOCH, G.; MOSENTHIN, R.; CHRISTOPHERSON, R. J. Effect of amynophylline on metabolic and thermoregulatory responses during hypothermia associated with cold

exposure in lambs. *Canadian Journal of Animal Science*, v. 83, n. 4, p. 739-748, 2003.