

JANETE CASTRO DOS SANTOS

EFEITOS DA AMINOFILINA E DO DOXAPRAM EM
RECÉM-NASCIDOS ADVINDOS DE CESARIANA ELETIVA
EM CADELAS ANESTESIADAS COM MIDAZOLAM,
PROPOFOL E ISOFLUORANO.

Tese apresentada à Universidade
Federal de Viçosa, como parte das
exigências do Programa de Pós-
Graduação em Medicina Veterinária, para
obtenção do título de "*Magister Scientiae*"

VIÇOSA
MINAS GERAIS - BRASIL

2005

“Não é a experiência vivida por cada indivíduo que o torna uma criatura melhor,
mas sim aquilo que ele faz com o conhecimento adquirido”

*Dedico este trabalho à minha pequena
Maria, que desde seu nascimento tem
sido a razão do meu viver.*

AGRADECIMENTO

A Deus por mandar seu auxílio de forma tão inesperada, nos momentos de maior incerteza de minha vida.

Ao meu muito querido orientador, que guiou paternalmente meus passos durante esta jornada. A quem eu terei uma eterna dívida de gratidão.

A minha muito amada mãe, pelo apoio incondicional em todas as horas.

A minha filha, por todos os momentos de ausência minha ao seu lado.

As irmãs do coração: Luciane, Roberta, LÍlian e Fabrícia, que não mediram esforços para me auxiliar nas mais diversas e difíceis situações.

A família do coração: Miria e Nilson, que estiveram carinhosamente ao meu lado, apoiando-me em todas as decisões.

A minha querida equipe: Alexandra, Fábio, Gustavo, Paula, Letícia, Luana Borboleta, Luana e Renato por transformarem horas exaustivas de trabalho em momentos inesquecivelmente agradáveis.

Aos funcionários do DVT, em particular a Maninha, Camilo e Ponte Nova (*in memoriam*) pela colaboração inestimável.

A coordenação do curso de pós-graduação, em especial à querida Rose, pela eficiência e carinho em ser um anjo da guarda a nos amparar todos instantes.

A Universidade Federal de Viçosa e a CAPES pelo apoio e incentivo.

A todos que direta e indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

ÍNDICE

	Páginas
LISTA DE QUADROS.....	v
LISTA DE FIGURAS.....	vii
RESUMO.....	viii
ABSTRACT.....	ix
I. INTRODUÇÃO.....	1
II. REVISÃO DE LITERATURA.....	2
1. Modificações fisiológicas na fêmea gestante.....	2
2. Anestesia e cesariana.....	4
3. Drogas estimulantes.....	5
4. Escore de Apgar.....	7
III. MATERIAL E MÉTODO.....	9
1. Grupo subcutâneo (sC).....	10
2. Grupo sublingual (sL).....	10
3. Variáveis avaliadas.....	11
4. Avaliação estatística.....	11
IV. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	13
V. CONCLUSÃO.....	22
VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	23

LISTA DE QUADROS

	Páginas
QUADRO 1. Escore de Apgar (avaliação da vitalidade dos recém-nascidos).....	7
QUADRO 2. Escore de Apgar modificado.....	8
QUADRO 3. Valores médios (x) e desvio padrão (s) do índice de vitalidade de neonatos caninos aos 5 (M1), 10 (M2), 15 (M3), 30 (M4) e 60 (M5) minutos após a administração de: solução fisiológica (G1sC), aminofilina (G2sC), doxapram (G3sC) e aminofilina associada a doxapram (G4sC), por via subcutânea.....	14
QUADRO 4. Valores médios (x) e desvio padrão (s) do índice de vitalidade de neonatos caninos aos 5 (M1), 10 (M2), 15 (M3), 30 (M4) E 60 (M5) minutos após a administração de: solução fisiológica (G1sL), aminofilina (G2sL), doxapram (G3sL) e aminofilina associada a doxapram (G4sL), por via sublingual.....	15
QUADRO 5. Valores médios (x) e desvio padrão (s) da frequência respiratória de neonatos caninos aos 5 (M1), 10 (M2), 15 (M3), 30 (M4) E 60 (M5) minutos após a administração de: solução fisiológica (G1sC), aminofilina (G2sC), doxapram (G3sC) e aminofilina associada a doxapram (G4sC), por via subcutânea.....	17
QUADRO 6. Valores médios (x) e desvio padrão (s) da frequência respiratória de neonatos caninos aos 5 (M1), 10 (M2), 15 (M3), 30 (M4) E 60 (M5) minutos após a administração de: solução fisiológica (G1sL), aminofilina (G2sL), doxapram (G3sL) e aminofilina associada a doxapram (G4sL), por via sublingual.....	18

QUADRO 7. Valores médios (x) e desvio padrão (s) da frequência cardíaca de neonatos caninos aos 5 (M1), 10 (M2), 15 (M3), 30 (M4) E 60 (M5) minutos após a administração de: solução fisiológica (G1sC), aminofilina (G2sC), doxapram (G3sC) e aminofilina associada a doxapram (G4sC), por via subcutânea..... 19

QUADRO 8. Valores médios (x) e desvio padrão (s) da frequência cardíaca de neonatos caninos aos 5 (M1), 10 (M2), 15 (M3), 30 (M4) E 60 (M5) minutos após a administração de: solução fisiológica (G1sL), aminofilina (G2sL), doxapram (G3sL) e aminofilina associada a doxapram (G4sL), por via sublingual..... 20

LISTA DE FIGURAS

	Páginas
FIGURA 1. Variação dos valores médios (x) do índice de vitalidade de neonatos caninoas aos 5 (M1), 10 (M2), 15 (M3), 30 (M4) e 60 (M5) minutos após a administração de: solução fisiológica (G1sC), aminofilina (G2sC), doxapram (G3sC) e aminofilina associada a doxapram (G4sC), por via subcutânea.....	15
FIGURA 2. Variação dos valores médios (x) do índice de vitalidade de neonatos caninos aos 5 (M1), 10 (M2), 15 (M3), 30 (M4) E 60 (M5) minutos após a administração de: solução fisiológica (G1sL), aminofilina (G2sL), doxapram (G3sL) e aminofilina associada a doxapram (G4sL), por via sublingual.....	16
FIGURA 3. Variação dos valores médios (x) da frequência respiratória de neonatos caninos aos 5 (M1), 10 (M2), 15 (M3), 30 (M4) E 60 (M5) minutos após a administração de: solução fisiológica (G1sC), aminofilina (G2sC), doxapram (G3sC) e aminofilina associada a doxapram (G4sC), por via subcutânea.....	17
FIGURA 4. Variação dos valores médios (x) da frequência respiratória de neonatos caninos aos 5 (M1), 10 (M2), 15 (M3), 30 (M4) E 60 (M5) minutos após a administração de: solução fisiológica (G1sL), aminofilina (G2sL), doxapram (G3sL) e aminofilina associada a doxapram (G4sL), por via sublingual.....	18
FIGURA 5 Variação dos valores médios (x) da frequência cardíaca de neonatos caninos aos 5 (M1), 10 (M2), 15 (M3), 30 (M4) E 60 (M5) minutos após a administração de: solução fisiológica (G1sC), aminofilina (G2sC), doxapram (G3sC) e aminofilina associada a doxapram (G4sC), por via subcutânea.....	19
FIGURA 6. Variação dos valores médios (x) da frequência cardíaca de neonatos caninos aos 5 (M1), 10 (M2), 15 (M3), 30 (M4) E 60 (M5) minutos após a administração de: solução fisiológica (G1sL), aminofilina (G2sL), doxapram (G3sL) e aminofilina associada a doxapram (G4sL), por via sublingual.....	20

RESUMO

SANTOS, Janete Castro dos, M.S., Universidade Federal de Viçosa, Abril de 2005. **Efeitos da aminofilina e do doxapram em recém-nascidos advindos de cesariana eletiva em cadelas anestesiadas com midazolam, propofol e isoflurano.** Orientador: Luiz Gonzaga Pompermayer. Conselheiros: Andréa Pacheco Batista Borges e Ricardo Junqueira Del Carlo.

No cotidiano da medicina veterinária a cesariana é uma técnica cirúrgica bastante empregada. Qualquer que seja o protocolo anestésico escolhido, a droga atuará direta ou indiretamente sobre os fetos, causando depressão das funções vitais do neonato e contribuindo para dificultar sua adaptação à vida extra-uterina. Na tentativa de reverter no neonato os efeitos depressores da anestesia usada na mãe, recomenda-se a aplicação do cloridrato de doxapram e/ou aminofilina. Este trabalho objetivou estudar a eficácia do cloridrato de doxapram e da aminofilina associados ou não, na reanimação de neonatos caninos após cesariana eletiva, bem como comparar a via sublingual com a subcutânea para a administração dessas drogas. Foram avaliados um total de 64 filhotes, distribuídos em oito grupos de oito animais cada. Quatro destes grupos receberam as drogas por via subcutânea (sC) e os outros quatro via sublingual (sL). Dois grupos (G1sC e G1sL) receberam apenas placebo; outros dois (G2sC e G2sL) receberam aminofilina; em outros dois (G3sC e G3sL) administrou-se doxapram e os dois últimos (G4sC e G4sL) receberam aminofilina associada ao doxapram. De acordo com os resultados obtidos no presente experimento foi possível concluir que a aminofilina foi mais eficaz que o doxapram e a via sublingual mais eficiente que a subcutânea na reanimação dos neonatos.

ABSTRACT

SANTOS, Janete Castro dos, M.S., Universidade Federal de Viçosa, April 2005. **Aminofiline and Doxapram effects on neonates from elective caesarian in bitches undergoing an anesthesia with midazolam, propofol and isoflurane.** Advisor: Luiz Gonzaga Pompermayer. Committee members: Andréa Pacheco Batista Borges and Ricardo Junqueira Del Carlo.

In the veterinarian medicine daily routine the caesarian is a highly used technique. Despite the anesthetic protocol chosen, the drug will act direct or indirectly on the fetus, causing neonates vital function depression and contributing to a hazard in their adaptation to the extra-uterine life. Trying to revert in neonates the depressor effects of the anesthesia used on mothers, the application of doxapram chloridate and/or aminofiline is recommended. This work aimed to study the doxapram chloridate and aminofiline, associated or not, efficiency, as well as to compare the sub-lingual and subcutaneous administration of these drugs. A total of 64 puppies were evaluated, distributed in eight groups of eight animals each. Four of these groups received the drugs via subcutaneous (sC) and the other four via sub-lingual (sL). Two groups (G1sC and G1sL) received only placebo; another two (G2sC and G2sL) received aminofiline; in other two groups (G3sC and G3sL) doxapram was administered and the last two (G4sC and G4sL) received aminofiline associated to doxapram. According to the results obtained in the present experiment it was possible to conclude that the aminofiline was more effective than the doxapram and, that the via sub-lingual was more efficient than the subcutaneous in the neonates reanimation

I. INTRODUÇÃO

No cotidiano da medicina veterinária a cesariana é uma técnica cirúrgica bastante empregada. Para sua realização desta é necessário um protocolo anestésico que proporcione anestesia adequada da mãe ao mesmo tempo que minimize a depressão fetal. Entretanto, qualquer que seja este protocolo, a droga atua de forma direta ou indireta sobre os fetos (HELLYER, 1998), ocorrendo depressão nas funções vitais do neonato em maior ou menor grau (MCKELVEY & HOLLINGSEAD, 1994). Isto contribui para dificultar ainda mais a adaptação do recém-nascido às mudanças fisiológicas devido à transição da vida intra-uterina para a vida extra-uterina (KLIEGMAN, 1997). Para minimizar a depressão são utilizadas drogas que estimulam as funções respiratória e cardíaca do neonato, diminuindo assim a morbidade e a mortalidade nestes pacientes. Em medicina veterinária é recomendado, para essa finalidade, a aplicação do cloridrato de doxapram aos fetos, por via sublingual ou subcutânea (BOOTH, 1992; GUPTA et al. 1972; HOLLADAY, 1971). A aminofilina, por sua ação broncodilatadora e estimulante da circulação tem sido recomendada durante a recuperação anestésica de cães (PAULINO & BERNARD, 2002; BOOTH, 1992).

Esse trabalho teve por objetivo estudar a eficácia do cloridrato de doxapram e da aminofilina associados ou não, na reanimação de neonatos caninos, após a cesariana eletiva, bem como comparar a via sublingual com a subcutânea para a administração desses fármacos.

II. REVISÃO DE LITERATURA

1. MODIFICAÇÕES FISIOLÓGICAS NA FÊMEA GESTANTE

As alterações fisiológicas maternas aumentam o risco de complicações relacionadas à anestesia. Por atravessarem a barreira placentária, os anestésicos atingem o feto direta e indiretamente por meio de alterações nas funções cardiovascular e respiratória maternas (HELLYER, 1998).

A homeostasia mãe-feto e a sobrevivência neonatal são dependentes da manutenção da circulação útero-placentária. O fluxo sanguíneo do útero é diretamente proporcional à pressão de perfusão e inversamente proporcional a resistência vascular uterina. A anestesia obstétrica pode diminuir o fluxo sanguíneo uterino e desse modo, contribuir para menor viabilidade fetal. Tanto drogas que induzem hipotensão arterial, como as que causam bloqueio simpático caudal (epidural), podem comprometer a irrigação uterina (LUMB & JONES, 1996).

Aldosterona e estrógenos que se encontram em níveis elevados na gravidez, aumentam a retenção de líquidos e fazem com que o volume sanguíneo materno aumente cerca de 30% (MUIR III & HUBBELL, 2001; GUYTON, 1992). Esse efeito ocasiona uma elevação de 30 a 35% no débito cardíaco (MUIR III & HUBBELL, 2001; LUMB & JONES, 1996).

O coração da gestante apresenta-se em estado de sobrecarga e durante a cesariana, devido ao decúbito dorsal, o peso do útero gravídico provoca compressão da aorta e da veia cava caudal, podendo causar redução do retorno venoso e do débito cardíaco, com diminuição do fluxo renal e uterino (MASTROCINQUE, 2002; MUIR III & HUBBELL, 2001; LUMB &

JONES, 1996; MCKELVEY & HOLLINGSEAD, 1994). Esta hipoperfusão útero-placentária determinar a uma acidemia fetal (SENDAG et al., 1999).

A alta concentração de progesterona aumenta a sensibilidade do centro respiratório à tensão de dióxido de carbono, resultando em aumento da ventilação; além disso, este hormônio promove relaxamento do músculo liso bronquial, causando aumento do volume corrente e redução da resistência pulmonar total (LUMB & JONES, 1996; GUYTON & HALL, 1992). Simultaneamente, o deslocamento cranial do diafragma diminui a capacidade residual funcional do pulmão (MASTROCINQUE, 2002; LUMB & JONES, 1996). Esta diminuição, somada ao aumento do volume minuto resulta em rápido aumento nas concentrações alveolares dos anestésicos voláteis (MUIR III & HUBBELL, 2001; MASSONE, 1999).

A transferência placentária de drogas pode ocorrer por diversos mecanismos, sendo o mais importante à difusão simples. Fármacos que rapidamente declinam as concentrações plasmáticas depois de administrados em dose única, resultam em curto período de exposição fetal e placentária. Ao contrário, quando se utiliza infusão contínua ou anestésicos voláteis, ocorre transferência contínua da droga para o feto (MUIR III & HUBBELL, 2001).

A concentração fetal da droga é resultado da difusão passiva pela placenta e está alterada pela redistribuição, metabolização e ligação às proteínas plasmáticas fetais. Mais de 85% do sangue venoso do cordão umbilical inicialmente passa através do fígado fetal, onde a droga pode ser seqüestrada ou metabolizada. A ligação às proteínas fetais pode limitar a quantidade da droga disponível e desta forma reduzir a toxicidade. Entretanto, o metabolismo fetal não é eficiente como nos adultos, porque o sistema da enzima microsomal hepática não está ativo e, desta forma a concentração de droga pode ser consideravelmente maior e seu efeito mais duradouro no feto do que na mãe (LUMB & JONES, 1996).

Alguns mecanismos ajudam na proteção do feto quanto à presença de fármacos na circulação materna. O mais importante é a própria placenta que funciona como barreira semipermeável e é local de metabolismo (oxidação, N-dealquilação, desmetilação) de alguns fármacos que a atravessam. O metabolismo fetal, embora ainda imaturo, torna-se importante pelo fato de 40 a 60% da droga que atravessa a placenta e penetra na circulação através da veia umbilical, passar para o fígado antes de entrar na circulação geral (KOREM & COHEM, 1998).

2. ANESTESIA E CESARIANA

A operação cesariana é geralmente um procedimento de emergência e o estado fisiológico alterado da gestante, irá influenciar a fisiologia fetal de forma deletéria. As drogas anestésicas utilizadas na mãe irão deprimir também o feto que, na maioria das vezes, já não se encontra em condições físicas ideais, dificultando ainda mais a adaptação do recém-nascido à vida extra-uterina (MCKELVEY & HOLLINGSEAD, 1994).

Drogas tranqüilizantes utilizadas na medicação pré-anestésica, como fenotiazinas, butirofenonas, benzodiazepínicos e α_2 agonistas, causam depressão, sonolência e diminuição de atividade do neonato (LUMB & JONES, 1996).

Os benzodiazepínicos exercem sua função principalmente sobre o sistema nervoso central (SNC), com efeitos hipnóticos, sedativos, ansiolíticos, anticonvulsivantes e relaxantes da musculatura esquelética, devido, em grande parte ao aumento ou facilitação da transmissão sináptica GABAérgica (BOOTH, 1992).

Midazolam e diazepam e promovem leve efeito calmante e miorrelaxante causando mínima depressão cardiovascular e respiratória tanto materna quanto fetal. Fêmeas que estejam relativamente calmas e/ou deprimidas, respondem de maneira extremamente favorável aos efeitos calmantes e sedativos dos benzodiazepínicos (HELLYER, 1998). O midazolam é hidrossolúvel, pouco irritante aos tecidos, metabolizado no fígado e possui meia vida mais curta do que o diazepam, devendo ser preferido em gestantes, por apresentar menor efeito cumulativo e recuperação rápida (MUIR III & HUBBELL, 2001; MCKELVEY & HOLLINGSEAD, 1994; HALL & CLARK, 1991).

Seguindo a indução anestésica, ocorre depressão fetal em grau variável, dependendo do agente utilizado, de sua dose e do tempo transcorrido desde a indução até a retirada do feto (HELLYER, 1998).

O propofol (2,6 diisopropilfenol) é um agente hipnótico e anestésico intravenoso (IV) que apresenta rápido início e curta duração de ação, distribuição extensa aos tecidos e rápido metabolismo (SHORT & BUFALARI, 1999). Por apresentar algumas vantagens sobre os outros agentes intravenosos, incluindo larga margem de segurança, ausência de efeitos excitatórios e cumulativo após doses repetidas ou infusão contínua, tem sido utilizado freqüentemente como droga indutora de anestesia, em cesarianas de cadelas (LAVOR et al. 2004; MCKELVEY & HOLLINGSEAD, 1994).

Os anestésicos inalatórios, dependendo da duração e da profundidade da anestesia, causam grau variável de depressão e efeitos adversos na mãe e no feto, devendo portanto ser administrados durante o menor tempo possível (HELLYER, 1998; DICK, 1995).

Os agentes pouco solúveis como isoflurano, halotano, enflurano e desflurano são preferidos por permitir indução e recuperação rápida, tanto da mãe como dos neonatos. (LUMB & JONES, 1996).

3. DROGAS ESTIMULANTES

Inúmeras drogas podem estimular o SNC, tais medicamentos são conhecidos como estimulantes. A ação farmacológica total dessas drogas, também conhecidas como convulsivantes, varia muito. Algumas podem ser usadas para estimulação terapêutica dentro de limites estreitos de dosagem; outras são apenas venenos. Sua atuação no SNC pode ser de forma direta ou reflexa sobre o centro respiratório, impedindo o colapso deste sistema. São empregadas no tratamento da intoxicação por barbitúricos, do afogamento, da asfixia neonatal, do choque térmico ou da eletrocussão e do colapso respiratório durante a anestesia. São exemplos o cloridrato de doxapram e as metilxantinas (BOOTH, 1992).

Cafeína, teofilina e teobromina são os três principais compostos que contêm o núcleo xantina. Acredita-se que as metilxantinas atuem principalmente como estimulantes do SNC (BOOTH, 1992; CÔTÉ et al. 1992; RALL, 1991), músculo cardíaco e sobre os rins (BOOTH, 1992; RALL, 1991; GOUYON et al. 1988).

O mecanismo de ação desses compostos é a inibição da adenosina monofosfato cíclica fosfodiesterase (AMPc fosfodiesterase) enzima que degrada o AMPc (BOOTH, 1992; RALL, 1991; GOUYON et al. 1988;), atuando também como antagonista da adenosina endógena (GOUYON et al. 1988).

A aminofilina é um dos sais mais solúveis da teofilina. Como as demais metilxantinas inibe a fosfodiesterase e aumenta o AMPcíclico. Tem ação curta, mas potente no sentido de estimular a diurese. Em animais de laboratório, demonstrou-se que a teofilina dilata as coronárias melhorando a eficiência mecânica do coração. Em pacientes humanos, a aminofilina é um antagonista potente das ações sedativas e depressoras do diazepam sobre o SNC. A aminofilina antagoniza os efeitos inibidores pré-sinápticos da adenosina, o que explica sua ação broncodilatadora (BOOTH, 1992). É empregada no tratamento da

insuficiência cardíaca no cão e na recuperação pós-anestésica, na dose de 11mg/kg, via intramuscular (PAULINO & BERNARDI, 2002; BOOTH, 1992).

O cloridrato de doxapram [1-etil-4-(2-morfolinoetil)-3, 3-difenil-2-pirrolidina] atua de forma direta ou reflexa sobre o centro respiratório. Seu efeito estimulante principal está relacionado à ação sobre os quimiorreceptores das regiões carotídea e aórtica, podendo haver também, alguma estimulação do centro respiratório. A estimulação de outras partes do SNC só ocorre quando se usam altas doses. O principal efeito sobre a ventilação após uso de doxapram é um aumento no volume corrente com alteração do estado ácido-base sangüíneo e tensão de oxigênio do sangue arterial (HASCOET et al, 2000; HENDERSON-SMART & STEER, 2000; BOOTH, 1992; CÔTÈ et al, 1992) devido a esta ação tem sido usado na terapia da apnéia idiopática de crianças pré-termo (HENDERSON-SMART & STEER, 2000).

Segundo Gupta et al. (1972) o uso de doxapram em neonatos humanos provenientes de mães que receberam opióides, diminuiu a depressão respiratória desses bebês, quando comparados aos que receberam apenas soro. Este medicamento é extensamente metabolizado em adultos humanos sendo menos de 5% excretado na forma *in natura* na urina (COUTTS et al. 1991).

Em camundongos, Neese & Soyka (1977) verificaram que a DL₅₀ foi menor em neonatos do que em adultos, como encontrado em várias outras espécies. Os autores atribuíram este fato à alta permeabilidade da barreira hematoencefálica, o que faz com que a chance de intoxicação nesses indivíduos seja maior, assim como o efeito terapêutico é atingido com menores doses da droga.

Na prática, a utilização do doxapram destina-se a reverter à depressão respiratória central causada por barbitúricos e anestésicos inalatórios (BOOTH, 1992; GUPTA et al. 1972). Em filhotes de cães ou gatos recém-nascidos, o doxapram é administrado por via subcutânea, sublingual (tópico) e na veia umbilical, na dose de 1 a 5 mg, podendo ser repetido após 15 minutos. O doxapram é bem tolerado pelos neonatos e a resposta ocorre em menos de 30 segundos (BOOTH, 1992; HOLLADAY, 1971). Em ratos neonatos, com isquemia cerebral, o doxapram piora a injúria da substância branca (UEHARA et al. 2001).

Tanto o doxapram quanto as metilxantinas são medicamentos usados na reanimação de neonatos e no tratamento da apnéia de crianças pré-termo, devido à ação estimulante de ambas as drogas sobre o sistema respiratório (HENDERSON-SMART & STEER, 2000; HASCOET et al. 2000; CÔTÈ et al. 1992; COUTT et al. 1991).

Em estudo comparativo entre doxapram e a aminofilina, usados na reanimação de leitões neonatos, verificou-se que a aminofilina tem maior poder estimulante sobre o sistema respiratório do que o doxapram (CÔTÈ et al. 1992).

Por via intravenosa a aminofilina tem como vantagem ser facilmente convertida numa rotina enteral, enquanto o doxapram por esta via deve ser usado com cautela devido à possibilidade de causar distúrbios gastrointestinais (HENDERSON-SMART & STEER, 2000; TAY-UYBOCO et al. 1991). Outra vantagem da aminofilina sobre o doxapram apontada por Henderson-Smart & Steer (2000), seria a maior margem de segurança entre as doses terapêuticas e as capazes de causar efeitos adversos tais como hipertensão, excessiva estimulação do SNC e bloqueio cardíaco.

4. ESCORE DE APGAR

A transição da vida intra-uterina para a extra-uterina exige muitas mudanças bioquímicas e fisiológicas (KLIEGMAN, 1997). Aproximadamente, 5 a 10% dos recém-nascidos humanos têm dificuldades durante a transição da vida fetal dependente para a vida independente, requerendo a assistência na sala de parto (SEGRE & MARINO, 1995). As elevadas taxas de morbidade e mortalidade neonatais atestam a fragilidade da vida durante este período. O diagnóstico pós-natal humano é feito, na maioria das vezes, pelo escore de Apgar (Quadro 1), sistema criado por Virgínia Apgar em 1953. Este método é um modo prático de avaliação sistemática do recém-nascido, para ajudar a identificar aqueles que necessitam de ressuscitação por causa da acidose e hipóxia. Um escore baixo não necessariamente significa hipóxia-acidose fetal; vários fatores como imaturidade, utilização de sedativos, narcóticos e analgésicos, traumatismo cerebral agudo, entre outros, podem determinar esse resultado. O escore de Apgar também não prediz a mortalidade neonatal ou a paralisia cerebral subsequente (KLIEGMAN, 1997).

QUADRO 1. Escore de Apgar (Avaliação da vitalidade do recém-nascido)

Sinais/Valores	0	1	2
Frequência Cardíaca	Ausente	Lento (menos de 100)	Mais de 100
Esforço Respiratório	Ausente	Lento irregular	Choro (forte)
Tono muscular	Flacidez	Hipotonia	Movimentação ativa
Resposta ao estímulo pelo catéter nasal	Nulo	Careta	Choro
Coloração da pele	Azul pálido	Corpo róseo, extremidades azuis	Completamente róseo

Fonte: (APGAR, 1953; APGAR & JAMES, 1962; MURAHOVSKI, 1994; SEGRE & MARINO, 1995; KLIEGMAN, 1997).

A conduta a ser tomada em relação ao escore de Apgar, relatada por diversos autores (KLIEGMAN, 1997; SEGRE & MARINO, 1995; MURAHOVSKI, 1994; APGAR & JAMES, 1962; APGAR, 1953) são as seguintes: 1) Apgar de 8 a 10, equivale a uma criança normal que não necessita de cuidados especiais; 2) Apgar de 5 a 7, significa asfixia leve e o neonato deve ser estimulado com tapinha nas plantas dos pés, fricção nas costas, evitando manobra forte; oxigenação com atmosfera enriquecida de oxigênio (máscara colocada diretamente na face da criança); 3) Apgar de 3 a 4, indica uma asfixia moderada. Estando a pulsação abaixo de 100 batimentos por minuto, além da utilização de estímulos e oxigênio facial, deve-se providenciar ventilação através da máscara especial. O controle da eficiência é feito através da melhoria da cor, movimentação da parte superior do tórax e aumento da frequência cardíaca; 4) Apgar de 0 a 2, asfixia severa, sendo necessários procedimentos de ressuscitação através da desobstrução das vias aéreas, ventilação e controle da movimentação do tórax. Após isso, persistindo a baixa frequência cardíaca, a criança deve ser intubada imediatamente e realizada massagem cardíaca por pessoa habilitada.

Para que o escore de Apgar pudesse ser usado em medicina veterinária, na avaliação dos índices de vitalidade de neonatos caninos, a tabela original foi modificada por Lavor et al. (2004), sendo representado no quadro 2.

QUADRO 2. Escore Apgar Modificado

Sinais	0	1	2
Frequência Cardíaca	Ausente	Menos de 200*	Mais de 200*
Esforço Respiratório	Ausente	Lento irregular	Regular
Movimentos musculares	Ausentes	Hipotonia	Movimentação ativa
Resposta ao estímulo plantar e caudal por pressão digital	Nulo	Movimento	Movimento e vocalização
Coloração de mucosas	Azul Pálido	Rosada	Completamente rosada

Tabela modificada por Lavor et al. 2004.

* Valores referência citados por Johnston et al. (2001).

Os índices de vitalidade são obtidos pela soma dos escores atribuídos aos sinais clínicos, e assim interpretados:

10 - Boas condições clínicas

7 a 9 - Cuidados especiais são dispensáveis

3 a 6 - Requer oxigenação

0 a 2 - Anóxia grave: requer medidas de ressuscitação

III. MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 64 neonatos de cadelas adultas, clinicamente saudáveis, provenientes do canil experimental do Departamento de Veterinária da UFV, submetidas à operação cesariana eletiva após o 60º dia de gestação.

As cadelas ficaram confinadas em baias coletivas durante o período de gestação, contado a partir do último dia de acasalamento.

Após o 60º após o acasalamento as fêmeas foram levadas para baias individuais e observadas até o aparecimento dos sinais de parto iminente (inquietação, ansiedade, comportamento de confecção de ninho, presença de leite nas mamas), quando então procedeu-se a cesariana.

Para todas as cadelas, o protocolo anestésico constituiu-se de: midazolam¹ na dose de 0,22mg/kg, via endovenosa, como medicação pré-anestésica; propofol² em dose suficiente para permitir a intubação (em média 6,0 mg/kg), por via endovenosa, para a indução da anestesia e isoflurano³ na manutenção anestésica administrado em circuito semifechado, numa concentração inicial de 2,5%, alterada quando necessário de acordo com o plano anestésico requerido pelo procedimento cirúrgico.

Durante todo o período experimental, procurou-se manter a mesma equipe de trabalho, visando à padronização dos procedimentos.

¹ Dormonid®- Roche Químicos e Farmacêuticos Ltda. -Brasil

² Provine®- Zeus Lifesciences Ltda.- Brasil

³ Isoforine®- Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda. -Brasil

Depois de instalado o plano anestésico adequado e o campo operatório ter sido devidamente preparado, as cirurgias eram iniciadas. A remoção do primeiro feto ocorria 20 minutos após a intubação orotraqueal.

Os fetos removidos foram distribuídos em 2 grupos de 32 animais cada: GsC (via subcutânea) e GsL (via sublingual). Estes dois grupos foram subdivididos em outros 4 subgrupos (G1sC, G2sC, G3sC, G4sC, G1sL, G2sL, G3sL e G4sL) de 8 animais cada. Os animais pertencentes aos subgrupos, após receberem cuidados especiais como: estimulações manuais da circulação (através de massagem) e desobstrução da via respiratória, eram submetidos aos seguintes tratamentos;

1. GRUPO SUBCUTÂNEO (sC)

G1sC: Administrou-se 0,2ml de solução fisiológica de NaCl 0,9%⁴ via subcutânea, ao primeiro feto removido.

G2sC: Administrou-se 0,2mL (4,8mg) de aminofilina⁵ via subcutânea, ao segundo feto removido.

G3sC: Administrou-se 0,2mL (4,0mg) de doxapram⁶ via subcutânea, ao terceiro feto removido.

G4sC: Administrou-se 0,2mL de aminofilina e 0,2mL de doxapram, via subcutânea, ao quarto feto removido.

2. GRUPO SUBLINGUAL (sL)

G1sL: Administrou-se 0,2 mL de solução fisiológica de NaCl 0,9% via sublingual, ao primeiro feto removido.

G2sL: Administrou-se 0,2mL (4,8mg) de aminofilina via sublingual, ao segundo feto removido.

G3sL: Administrou-se 0,2mL (4,0 mg) de doxapram via sublingual, ao terceiro feto removido.

⁴ Solução Fisiológica de Cloreto de Sódio 0,9%- Sanobiol- Brasil

⁵ Aminofilina gotas- Cazi Farmacêuticos Ltda- Brasil

⁶ Dopram-V®- Fort Dodge- Brasil

G4sL: Administrou-se 0,2mL de doxapram e 0,2mL de aminofilina, via sublingual, ao quarto feto removido.

OBS: Os demais recém natos foram alocados nos subgrupos de acordo com a ordem de nascimento, de forma que o quinto feto removido pertenceu ao G1sC ou G1sL, o sexto ao grupo G2sC ou G2sL e assim sucessivamente.

O primeiro neonato da segunda cadela operada, foi alocado no grupo subsequente ao último recém nascido da primeira cadela, mantendo-se assim, a distribuição dos fetos nos grupos acima mencionados.

Durante todo o período de avaliação os recém-nascidos foram mantidos em ambiente com temperatura controlada entre 28 e 30°C.

A administração dos fármacos foi realizada por pessoa cuja participação foi vetada na avaliação dos recém-nascidos, não permitindo assim que os avaliadores soubessem a qual grupo os neonatos pertenciam.

3. VARIÁVEIS AVALIADAS

A vitalidade fetal na primeira hora de vida, foi mensurada de acordo com escore de Apgar modificado, proposto por Lavor et al. (2004), apresentado no quadro 2. As frequências respiratórias e cardíacas dos neonatos foram estudadas também em separado.

Os momentos pré-estabelecidos para avaliação das variáveis foram:

M1 - Decorridos 5 minutos da administração de drogas de ressuscitação.

M2, M3, M4 e M5 decorridos 10, 15, 30 e 60 minutos da administração de drogas de ressuscitação, respectivamente.

4. AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA

As médias das frequência respiratória, frequência cardíaca e do índice de vitalidade foram avaliadas pelos testes de Cochran e Barlett com objetivo de verificar se os dados obtidos possuíam homogeneidade de variâncias. Uma vez que os dados possuísem esta característica, realizou-se a análise de variância (ANOVA), para experimentos inteiramente casualizado, seguidos pelo teste Tukey. Caso contrário realizou-se a ANOVA Não-paramétrica, seguida do teste de Wilcoxon (caso a comparação fosse realizada com apenas dois conjuntos de médias) ou do teste de Kruskal-Wallis (quando se comparou mais de dois

conjuntos de médias). O grau de significância estabelecido foi de 5% ($p < 0,05$), sendo todos os testes realizados pelo sistema de análises estatísticas SAEG.

As seguintes hipóteses de nulidade foram testadas:

- HO1: não existe diferença entre os subgrupos de uma mesma via de administração de fármacos em cada momento individualmente.
- HO2: não existem diferenças entre os momentos dentro de cada subgrupo.
- HO3: não existem diferenças entre as vias de administração de um mesmo fármaco.

IV. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Apesar das drogas que compõem o protocolo anestésico utilizado no presente experimento serem reconhecidas como de rápido metabolismo e fácil eliminação e, por isso as mais recomendadas para anestesia em cesarianas (LAVOR et al. 2004; CORTOPASSI & FANTONI, 2002; MUIR III & HUBBELL, 2001; THURMON et al. 1996; MCKELVEY & HOLLINGSEAD, 1994), em todos os filhotes, verificou-se em menor ou maior grau, dificuldade de adaptação à vida extra-uterina, demonstrada pelos índices de vitalidade obtidos aos cinco minutos após os cuidados habituais com os neonatos (Quadros 3 e 4). Segundo Hellyer (1998) a depressão pós-natal devido à anestesia usada na cesariana, é de grau variável dependendo dos agentes utilizados, mas sempre está presente.

A análise dos valores médios do índice de vitalidade na primeira hora de vida, mostrou que os neonatos que receberam aminofilina ou doxapram, separadamente ou em conjunto, por via subcutânea (Quadro 3 e Figura 1), não apresentaram melhor adaptação ao meio ambiente que aqueles que receberam placebo. Considerando-se que os valores obtidos na primeira avaliação situaram-se entre quatro e seis, ou seja, indicativos de um estado que exigia medidas especiais como a oxigenação dos filhotes (LAVOR et al. 2004), pode-se supor que a falta de circulação sanguínea adequada na camada subcutânea, onde as drogas foram administradas, tenha sido a causa da ineficácia do tratamento.

Quando os tratamentos foram administrados por via sublingual, algumas diferenças puderam ser observadas com a análise dos índices de vitalidade dos neonatos (Quadro 4 e Figura 2). Diferentemente do grupo que recebeu placebo, os três grupos tratados com

aminofilina, doxapram ou com os dois fármacos associados, apresentaram melhora significativa ao longo do tempo de observação, sendo que, a melhor evolução foi apresentada pelo grupo tratado com aminofilina isolada (G2sL) o qual obteve índice significativamente maior que o inicial, após 30 minutos de observação. Os demais apresentaram diferença apenas aos 60 minutos após a administração das drogas. A alta solubilidade da aminofilina, que pode influenciar na absorção do fármaco, bem como sua capacidade de antagonizar o efeito sedativo dos benzodiazepínicos (BOOTH, 1992) são fatores que podem em parte, ter influenciado para o melhor desempenho obtido pelo grupo tratado com essa droga estimulante.

QUADRO 3. Valores médios (\bar{x}) e desvio padrão (s) do índice de vitalidade de neonatos caninos aos 5 (M1), 10 (M2), 15 (M3), 30 (M4) e 60 (M5) minutos após a administração de: solução fisiológica (G1sC), aminofilina (G2sC), doxapram (G3sC) e aminofilina associada a doxapram (G4sC), por via subcutânea.

		M1	M2	M3	M4	M5
G1sC	x	4 ^{Aa}	5 ^{Aa}	6 ^{Aa}	6 ^{Aa}	6 ^{Aa}
	s	2	2	2	2	3
G2sC	x	5 ^{Ab}	6 ^{Ab}	6 ^{Ab}	7 ^{Ab}	8 ^{Ab}
	s	3	3	3	2	2
G3sC	x	5 ^{Ac}	5 ^{Ac}	4 ^{Ac}	5 ^{Ac}	5 ^{Ac}
	s	3	3	3	4	3
G4sC	x	6 ^{Ad}	6 ^{Ad}	6 ^{Ad}	7 ^{Ad}	7 ^{Ad}
	s	3	3	3	3	3

-Médias seguidas pela mesma letra minúscula na linha, não diferem entre si pelo teste Tukey ($p < 0,05$)

-Médias seguidas pela mesma letra maiúscula na coluna, não diferem entre si pelo teste Tukey ($p < 0,05$)

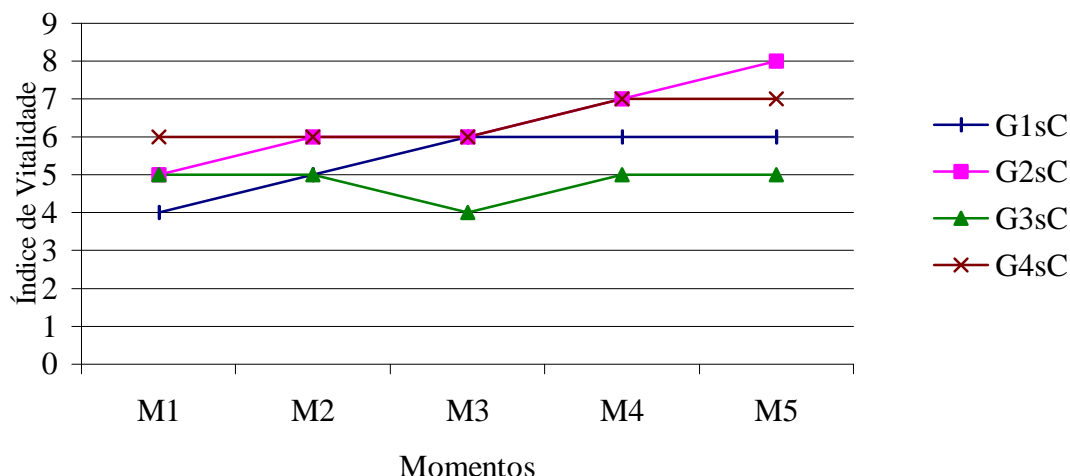


FIGURA 1. Variação dos valores médios (\bar{x}) do índice de vitalidade de neonatos caninos aos 5 (M1), 10 (M2), 15 (M3), 30 (M4) e 60 (M5) minutos após a administração de: solução fisiológica (G1sC), aminofilina (G2sC), doxapram (G3sC) e aminofilina associada a doxapram (G4sC), por via subcutânea.

QUADRO 4. Valores médios (\bar{x}) e desvio padrão (s) do índice de vitalidade de neonatos caninos aos 5 (M1), 10 (M2), 15 (M3), 30 (M4) e 60 (M5) minutos após a administração de: solução fisiológica (G1sL), aminofilina (G2sL), doxapram (G3sL) e aminofilina associada a doxapram (G4sL), por via sublingual.

		M1	M2	M3	M4	M5
G1sL	x	4 ^{Aa}	5 ^{Aa}	5 ^{Aa}	5 ^{Aa}	7 ^{Aa}
	s	2	2	2	3	3
G2sL	x	5 ^{Bb}	6 ^{Bb}	6 ^{Bb}	7 ^{Bc}	8 ^{Bc}
	s	2	1	1	2	2
G3sL	x	5 ^{Ad}	5 ^{Ad}	6 ^{Ad}	7 ^{Ad}	8 ^{Ae}
	s	1	1	2	2	2
G4sL	x	5 ^{Bf}	6 ^{Bf}	7 ^{Bf}	8 ^{Bf}	8 ^{Bg}
	s	2	2	2	2	2

-Médias seguidas pela mesma letra minúscula na linha, não diferem entre si pelo teste Tukey ($p < 0,05$)

-Médias seguidas pela mesma letra maiúscula na coluna, não diferem entre si pelo teste Tukey ($p < 0,05$)

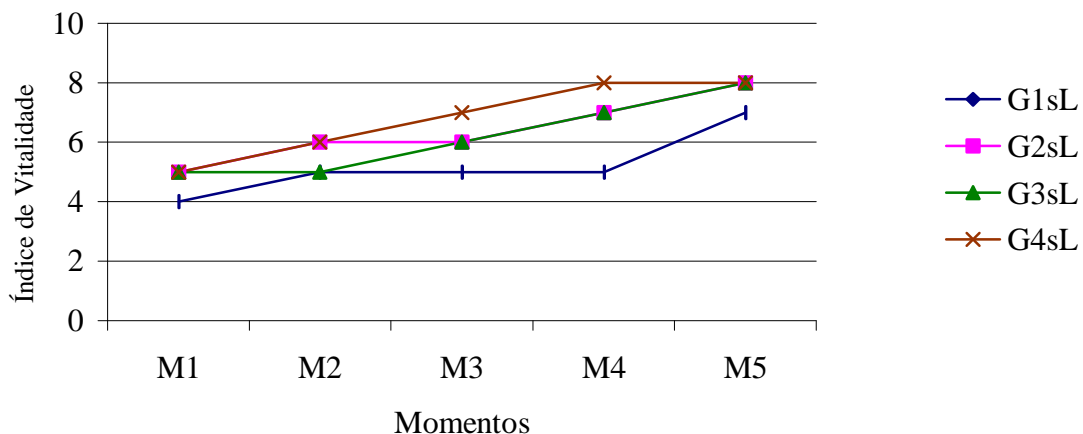


FIGURA 2. Variação dos valores médios (\bar{x}) do índice de vitalidade de neonatos caninos aos 5 (M1), 10 (M2), 15 (M3), 30 (M4) e 60 (M5) minutos após a administração de: solução fisiológica (G1sL), aminofilina (G2sL), doxapram (G3sL) e aminofilina associada a doxapram (G4sL), por via sublingual.

A frequência respiratória média observada quando os neonatos receberam os fármacos por via subcutânea foi idêntica para todos os grupos (Quadro 5 e Figura 3). Por via sublingual, entretanto (Quadro 6 e Figura 4), as médias obtidas nos protocolos onde a aminofilina foi utilizada, revelaram-se maiores que as do grupo que recebeu placebo, desde o primeiro momento de avaliação. Este resultado provavelmente se deve ao efeito estimulante das metilxantinas sobre o sistema nervoso central (BOOTH, 1992; CÔTÉ, 1992; RALL, 1991), bem como ao antagonismo dos efeitos do benzodiazepínico usado na medicação pré-anestésica da mãe (BOOTH, 1992).

As médias da frequência cardíaca de todos os tratamentos, pelas duas vias de administração apresentaram-se inferiores a 200 bat./min., valor de referência citado na tabela de Apgar modificado (LAVOR et al, 2004), em todos os momentos (Quadros 7 e 8; Figuras 5 e 6). Por via subcutânea, apesar de terem sido registrados os menores valores de frequência cardíaca, a aminofilina isolada mostrou-se superior aos demais tratamentos (Quadro 7 e Figura 5). Entretanto quando os tratamentos por via sublingual e subcutânea foram confrontados, verificou-se superioridade da via sublingual sem, contudo haver diferenças entre os subgrupos desta via.

QUADRO 5. Valores médios (\bar{x}) e desvio padrão (s) da frequência respiratória de neonatos caninos aos 5 (M1), 10 (M2), 15 (M3), 30 (M4) e 60 (M5) minutos após a administração de:

solução fisiológica (G1sC), aminofilina (G2sC), doxapram (G3sC) e aminofilina associada a doxapram (G4sC), por via subcutânea.

		M1	M2	M3	M4	M5
G1sC	x	15 ^{Aa}	14 ^{Aa}	16 ^{Aa}	15 ^{Aa}	16 ^{Aa}
	s	15	13	15	10	7
G2sC	x	20 ^{Ab}	17 ^{Ab}	16 ^{Ab}	17 ^{Ab}	24 ^{Ab}
	s	28	17	11	11	8
G3sC	x	13 ^{Ac}	13 ^{Ac}	11 ^{Ac}	9 ^{Ac}	10 ^{Ac}
	s	16	13	13	9	10
G4sC	x	16 ^{Ad}	17 ^{Ad}	16 ^{Ad}	17 ^{Ad}	16 ^{Ad}
	s	14	15	13	11	10

-Médias seguidas pela mesma letra minúscula na linha, não diferem entre si pela ANOVA ($p < 0,05$)

-Médias seguidas pela mesma letra maiúscula na coluna, não diferem entre si pela ANOVA ($p < 0,05$)

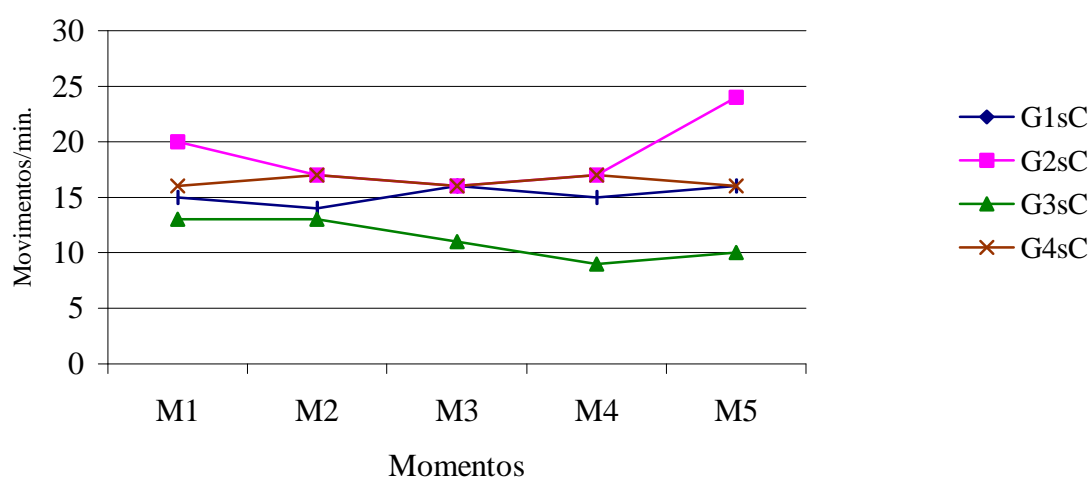


FIGURA 3. Variação dos valores médios (x) da frequência respiratória de neonatos caninos aos 5 (M1), 10 (M2), 15 (M3), 30 (M4) e 60 (M5) minutos após a administração de: solução fisiológica (G1sC), aminofilina (G2sC), doxapram (G3sC) e aminofilina associada a doxapram (G4sC), por via subcutânea.

QUADRO 6. Valores médios (x) e desvio padrão (s) da frequência respiratória de neonatos caninos aos 5 (M1), 10 (M2), 15 (M3), 30 (M4) e 60 (M5) minutos após a administração de:

solução fisiológica (G1sL), aminofilina (G2sL), doxapram (G3sL) e aminofilina associada a doxapram (G4sL), por via sublingual.

		M1	M2	M3	M4	M5
G1sL	x	10 ^{Aa}	16 ^{Aa}	17 ^{Aa}	17 ^{Aa}	14 ^{Aa}
	s	14	8	11	10	9
G2sL	x	17 ^{Bb}	21 ^{Bb}	24 ^{Bb}	19 ^{Bb}	19 ^{Bb}
	s	11	12	12	8	7
G3sL	x	15 ^{ABc}	16 ^{ABc}	18 ^{ABc}	16 ^{ABc}	14 ^{ABc}
	s	11	10	7	6	4
G4sL	x	22 ^{Bd}	16 ^{Bd}	21 ^{Bd}	19 ^{Bd}	21 ^{Bd}
	s	8	8	6	9	4

-Médias seguidas pela mesma letra minúscula na linha, não diferem entre si pelo teste Tukey ($p < 0,05$)

-Médias seguidas pela mesma letra maiúscula na coluna, não diferem entre si pelo teste Tukey ($p < 0,05$)

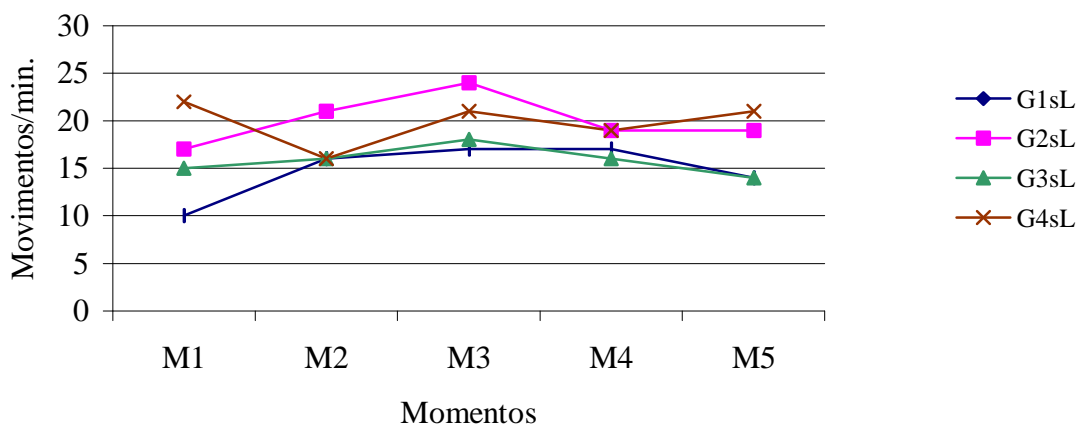


FIGURA 4. Variação dos valores médios (x) da frequência respiratória de neonatos caninos aos 5 (M1), 10 (M2), 15 (M3), 30 (M4) e 60 (M5) minutos após a administração de: solução fisiológica (G1sL), aminofilina (G2sL), doxapram (G3sL) e aminofilina associada a doxapram (G4sL), por via sublingual.

QUADRO 7. Valores médios (x) e desvio padrão (s) da frequência cardíaca de neonatos caninos aos 5 (M1), 10 (M2), 15 (M3), 30 (M4) e 60 (M5) minutos após a administração de:

solução fisiológica (G1sC), aminofilina (G2sC), doxapram (G3sC) e aminofilina associada a doxapram (G4sC), por via subcutânea.

		M1	M2	M3	M4	M5
G1sC	x	139 ^{Aa}	130 ^{Aa}	129 ^{Aa}	135 ^{Aa}	139 ^{Aa}
	s	32	38	34	36	46
G2sC	x	160 ^{Bb}	162 ^{Bb}	163 ^{Bb}	186 ^{Bb}	172 ^{Bb}
	s	48	29	47	25	34
G3sC	x	150 ^{Ac}	120 ^{Ac}	126 ^{Ac}	123 ^{Ac}	122 ^{Ac}
	s	51	51	62	77	65
G4sC	x	144 ^{Ad}	146 ^{Ad}	136 ^{Ad}	156 ^{Ad}	156 ^{Ad}
	s	48	62	63	44	54

-Médias seguidas pela mesma letra minúscula na linha, não diferem entre si pelo teste de Kruskal-Wallis (p<0,05)

-Médias seguidas pela mesma letra maiúscula na coluna, não diferem entre si pelo teste de Kruskal-Wallis (p<0,05)

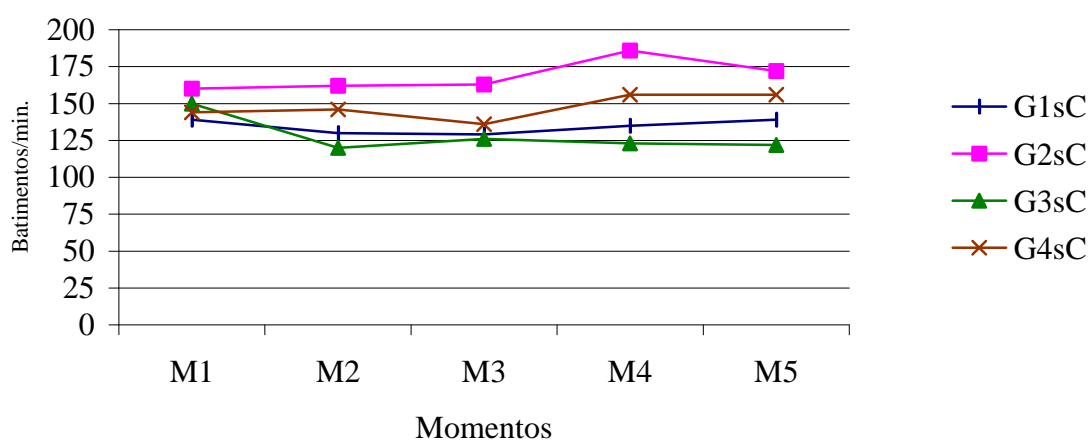


FIGURA 5. Variação dos valores médios (x) da frequência cardíaca de neonatos caninos aos 5 (M1), 10 (M2), 15 (M3), 30 (M4) e 60 (M5) minutos após a administração de: solução fisiológica (G1sC), aminofilina (G2sC), doxapram (G3sC) e aminofilina associada a doxapram (G4sC), por via subcutânea.

QUADRO 8. Valores médios (x) e desvio padrão (s) da frequência cardíaca de neonatos caninos aos 5 (M1), 10 (M2), 15 (M3), 30 (M4) e 60 (M5) minutos após a administração de: solução fisiológica (G1sL), aminofilina (G2sL), doxapram (G3sL) e aminofilina associada a doxapram (G4sL), por via sublingual.

		M1	M2	M3	M4	M5
G1sL	x	139 ^{Aa}	163 ^{Aa}	168 ^{Aa}	154 ^{Aa}	162 ^{Aa}
	s	51	46	33	72	76
G2sL	x	171 ^{Ab}	171 ^{Ab}	170 ^{Ab}	175 ^{Ab}	171 ^{Ab}
	s	43	31	21	44	43
G3sL	x	158 ^{Ac}	169 ^{Ac}	180 ^{Ac}	184 ^{Ac}	198 ^{Ac}
	s	43	36	31	31	27
G4sL	x	187 ^{Ad}	176 ^{Ad}	165 ^{Ad}	184 ^{Ad}	176 ^{Ad}
	s	34	47	27	39	40

-Médias seguidas pela mesma letra minúscula na linha, não diferem entre si pelo teste de Kruskal-Wallis (p<0,05)

-Médias seguidas pela mesma letra maiúscula na coluna, não diferem entre si pelo teste de Kruskal-Wallis (p<0,05)

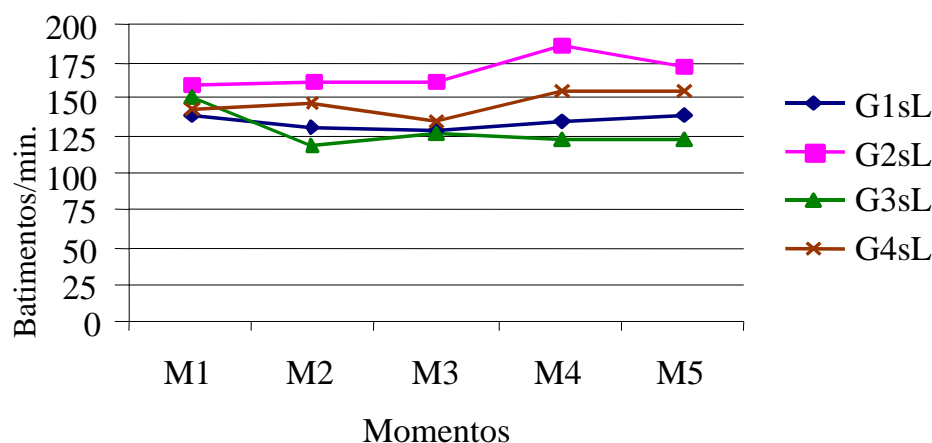


Figura 1

FIGURA 6. Variação dos valores médios (x) da frequência cardíaca de neonatos caninos aos 5 (M1), 10 (M2), 15 (M3), 30 (M4) e 60 (M5) minutos após a administração de: solução fisiológica (G1sL), aminofilina (G2sL), doxapram (G3sL) e aminofilina associada a doxapram (G4sL), por via sublingual.

A análise do conjunto de resultados obtidos nesta pesquisa identifica algumas diferenças significativas entre os diversos tratamentos estudados, mostrando melhor eficácia da aminofilina e da via sublingual. Entretanto deve-se considerar que a pouca expressividade das diferenças observadas entre o início e o final do período experimental, certamente tenha sido influenciada pelo protocolo anestésico e pela metodologia utilizada, onde submeteu-se a fêmea a uma administração prolongada de droga (MCKELVEY & HOLLINGSHEAD, 1994;

MUIR III & HUBBELL, 2001) a fim de padronizar a atividades preconizadas no presente experimento.

V. CONCLUSÃO

De acordo com os resultados obtidos no presente experimento pode-se concluir que:

-A eficácia da aminofilina, apesar de pouco expressiva, é maior que a do doxapram na reanimação cardio-respiratória de recém-nascidos advindos de cesarianas de cadelas anestesiadas com midazolam, propofol e isoflurano.

-Para administração das drogas de reanimação, utilizadas neste experimento, a via sublingual mostrou-se mais eficiente do que a subcutânea.

VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

APGAR, V. A proposal for a new method for avaluation of newborn infant. **Curr. Research Anaesthesia Analgesic**. v.32, p. 260-267, 1953.

APGAR, V.; JAMES, L. S.; Further observations on the newborn scoring system. **American Journal of Diseases of Children**. v.104, p. 419-428, 1962.

BOOTH, N. H. Estimulantes. In: BOOTH, N. H.& MCDONALD, L. E. **Farmacologia e Terapêutica em Veterinária**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992. cap.18 , p.315-322.

CÔTÉ, A.; BLANCHAR, P. W.; MEEHAN, B. Metabolic and cardiorespiratory effects of doxapram and theofilina in sleeping newborn piglets. **American Physiology Society**. v.72 n.2, p.410-412, 1992.

COUTTS, R.T.; JAMALI, F.; MALEK, F.; PELIOWSKI, A.; FINER, N.N. Urinary metabolites of doxapram in premature neonates. **Xenobiótica**. v.21, n.10, p. 1407-1418, 1991.

CORTOPASSI, S. R. G. & FANTONI, D. T. Medicação pré- anestésica. In: **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Rocca, 2002, cap.13, p.151-158.

DICK, W. F. Anaesthesia for cesarean section (epidural and general): effects on the neonate. **Eur. Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**. Suppl.59, p. s61-s67, 1995.

- GOUYON, J. B.; ARNAUD, M.; GUIGNARD, J. P. Renal effects of low-dose aminophylline in newborn rabbits. **Life science**, v.42, p.1271-1278, 1988.
- GUPTA, P. K.; MOORE, J.; LEWIS, M. A.; DUNDEE, J. W. Clinical trial of doxapram en ressuscitation of the newborn. **British Journal of Anaesthesia**.v.44, p.626, 1972.
- GUYTON, A. C. **Tratado de Fisiologia Médica**. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992. 864p.
- HALL L. W. & CLARK, K. W. Anaesthesia for Obstetrics. In.._ **Veterinary Anaesthesia**. 9th ed. London: Bailliere Tindall, 1991, p. 360-362.
- HASCOET, J. M., HAMON, I.; BOUTROY, M. J. Riscks and benefits of therapies for apnoea in premature infants. **Drugs Safety**. v.23, n..5, p.363-379, Nov; 2000.
- HELLYER, P. W. Anestesia para Operação Cesariana. In: SLATTER, D. **Manual de Cirurgia de Pequenos Animais**. 1ª ed. Editora:Manole, 1998, cap.173, p.2714-2718.
- HENDERSON-SMART, D. J. & STEER, P. Doxapram versus methylxanthine for apnea in preterm infants. **Cochrane Database Syst. Rev.** 2000. (4) CD 000075. Disponível em Pubmed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi> Acesso em: 13 jan. 2005.
- HOLLADAY, J. R. Routine use of Doxapram Hydrochloride in Neonatal Pups Delivered by Cesarean section. **Veterinary Medicine Small Animal Clinician**. v.66,n.1, p.28. 1971.
- KLIEGMAN, R. M. O feto e o recém-nascido. In: BEHRMAN, R. E.; KLIEGMAN, R. M.; ARVIN, A. M. **Tratado de Pediatria**. 15ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997, p. 501-514.
- KOREN, G. & COHEM, M. S. Aspectos especiais da farmacologia perinatal & pediatria.In: KATZUNG, B. G. **Farmacologia Básica & Clínica**. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998, p.701-709.
- LAVOR, M. S. L.; POMPERMAYER, L. G.; NISHIYAMA, M. S. et al. Efeitos fetais e maternos do propofol, etomidato, tiopental e anestesia epidural, em cesariana eletivas de cadelas. **Ciência Rural**. v.34, n.6, p.1833-1834, nov-dez, 2004.

LUMB, W. V. & JONES, W. E. Anaesthesia for Special Patients: Cesarean Section Patients. In: LUMB & JONES, **Veterinary Anesthesia**, chap. 24B, 3ª ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1996. p. 818-828.

LUNA, S. P. L.; CASSU, R.N.; CASTRO,G.B.et al. Effects of four anesthetic protocols on the neurological and cardiorespiratory variables of puppies Born by caesarean section. **Veterinary Record**. n.154, p.387-389, 2004.

MASSONE, F. **Anestesiologia Veterinária - Farmacologia e Técnicas**. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan, 3ª ed., 1999, 225p.

MASTROCINQUE, S. Anestesia em Ginecologia e Obstetrícia. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos**. 1ª ed. São Paulo: Rocca, 2002, p.231-238.

MCKELVEY, D. & HOLLINGSEAD, K. W. **Small Animal Anesthesia- Canine and Feline Practice**. 1ª ed. New York: Mosby-Year Book Inc, 1994, 332p.

MUIR III, W. W. & HUBBELL, J. A. Anestesia para cesariana. In: **Manual de Anestesia Veterinária**. 3ª ed.Porto Alegre: Editora Artmed, cap.23, 2001, p.290-296,

MURAHOVSKI, J. Assistência na sala de parto. In: **Pediatria: Diagnóstico + Tratamento**. 5ªed. São Paulo: Sarvier, 1994, p. 41-43.

NEESE, L. N. & SOYKA, L. F. Toxicity and tissue distribution of aminofylline in neonatal and adult mice ad rats. **Pediatric Research**, v.11, p.783-784, 1977.

PAULINO, C. A.; BERNARDI, M. M. Estimulantes do sistema nervoso central e agentes psicotrópicos. In: SPINOSA, H. S., GÓRNIK, S. L., BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. cap. 16, p.167-173.

RALL, T. W. Drogas usadas no tratamento da asma. In:GILMAN, A. G.; RALE, W. R.; NIES, A. S.; TAYLOR, P. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. cap. 25, p.408-420.

SENDAG, F.; TEREK, C. ÖZTEKIN, K. et al. Comparison of epidural and general anaesthesia for elective cesarean delivery according to the effects on APGAR scores and acid-base status. **Aust. NZ Obstetric Gynaecology**, v.39, n.4, p.464-468, 1999.

SEGRE, C. A. & MARINO, V. T. Atendimento ao recém nascido na sala de parto. In: SEGRE, C. A. M.; ARMELLINE, P. A.; MARINO, V. T. **Recém nascido**, Editora: Sarvier, 1995, cap. 4, p.35-46.

SHORT, C. & BUFALARI, A. Propofol anesthesia. **Veterinary Clinics of North American- Small Animal Practice**, v.29, n.3, p.747-777, 1999.

TAY-UYBOCO, J.; KWIATKOWSKI, K.; CATES, D. B. et al.; Clinical and physiological responses to prolonged nasogastric administration of doxapram for apnea of prematurity. **Biology Neonate**, v.59, p. 190-200, 1991.

THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G.J. Anaesthesia for Special Patients: Cesarean Section Patients. In: LUMB & JONES` **Veterinary Anaesthesia**, 3^a ed., Pennsylvania: Willams & Wilkins, 1996, chap. 24B, p.818-828.

UEHARA, H.; YOSHIOKA, H.; NAGAI, H. et al. Doxapram accentuates white matter injury in neonatal rats following bilateral carotid artery occlusion. **Neuroscience Letters**, v.281, pp.191-194, 2001.