

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

Janete Castro dos Santos¹
Luiz Gonzaga Pompermayer¹
Lukiya Birungi Silva Campos Mata¹
Douglas do Carmo Alonso¹
Luana Rodrigues Borboleta¹

RESUMO

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 de 64 filhotes, distribuídos em oito grupos de oito animais. Quatro desses grupos receberam as drogas por via subcutânea (sC) e os outros quatro por via sublingual (sL). Dois grupos (G1sC e G1sL) receberam apenas placebo; outros dois (G2sC e G2sL), aminofilina; em outros dois (G3sC e G3sL) administrou-se doxapram; e os dois últimos (G4sC e G4sL) receberam aminofilina associada a doxapram. De acordo com os resultados, neste 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.

Palavras-chave: Neonato; anestesia; aminofilina; doxapram

ABSTRACT

AMINOFILINE AND DOXAPRAM EFFECTS ON NEONATES FROM ELECTIVE CAESARIAN IN BITCHES UNDERGOING AN ANESTHESIA WITH MIDAZOLAM, PROPOPHOL AND ISOPHLUORANE.

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.

Key words: Neonate; anesthesia; aminofiline; doxapram

¹ Departamento de Veterinária, Universidade Federal de Viçosa Email para contato: lgonzaga@ufv.br

INTRODUÇÃO

No cotidiano da medicina veterinária, a cesariana é uma técnica cirúrgica bastante empregada. Para sua realização, faz-se necessário um protocolo anestésico que proporcione anestesia adequada à mãe com mínima depressão do neonato. Entretanto, qualquer que seja o protocolo, a droga atuará de forma direta ou indireta sobre os fetos, causando depressão nas funções vitais em maior ou menor grau (Hellyer, 1998; Mckelvey & Hollingsead, 1994), dificultando a adaptação do recém-nascido à vida extra-uterina (Kliegman, 1997).

Na tentativa de minimizar a depressão neonatal e reduzir a morbidade e mortalidade nesta classe de pacientes, drogas estimuladoras das funções respiratória e cardíaca, como o cloridrato de doxapram e a aminofilina, têm sido utilizadas na clínica veterinária, apesar de sua eficácia ser pouco discutida na literatura. Holladay (1971), Gupta *et al.* (1972), Boothe (2001) recomendam, para esse fim, o cloridrato de doxapram por via sublingual (gotejamento) ou subcutânea, o qual, segundo Côte *et al.* (1992) e Hascoet *et al.* (2000), estimula direta ou indiretamente o centro respiratório. A aminofilina, um dos sais mais solúveis da teofilina, ativa o sistema nervoso central, o músculo cardíaco e os rins, atuando na ação da adenosina monofosfato cíclica fosfodiesterase (AMPC fosfodiesterase), enzima que degrada o AMPc (Booth, 1992; Muir III & Hubbell, 2001). Por sua ação broncodilatadora e estimulante da circulação, a aminofilina tem sido recomendada durante a recuperação anestésica de cães (Boothe, 2001; Paulino & Bernard, 2002). Tanto o doxapram quanto a metilxantina 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 (Côte *et al.* 1992; Henderson-Smart & Steer, 2000; Hascoet *et al.* 2000). Este 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.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 64 neonatos de cadelas adultas, clinicamente saudáveis, provenientes do canil experimen-

tal do Departamento de Veterinária da UFV, submetidas à operação cesariana eletiva após o 60º dia de gestação, tão logo fossem evidenciados sinais fisiológicos e comportamentais de parto iminente, como presença de leite nas mamas, inquietação e ato de confecção de ninho.

Para todas as cadelas, o protocolo anestésico substituiu-se de midazolam³ na dose de 0,22mg/kg, por via endovenosa, como medicação pré-anestésica; e propofol⁴ em dose suficiente para permitir a entubação (em média 6,0 mg/kg), por via endovenosa, para a indução da anestesia e isoflurano⁵ 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, foi mantida a mesma equipe de trabalho, visando à padronização dos procedimentos.

As cirurgias foram iniciadas depois de instalado o plano anestésico adequado e de o campo operatório ter sido devidamente preparado. A remoção do primeiro feto se deu, como regra, aos 20 minutos após a entubação orotraqueal.

Os filhotes removidos foram distribuídos em dois grupos de 32 animais cada: GsC (por via subcutânea) e GsL (por via sublingual). Estes foram subdivididos em outros quatro subgrupos (G1sC, G2sC, G3sC, G4sC, G1sL, G2sL, G3sL e G4sL) de oito indivíduos cada. Após o nascimento, toda a amostra recebeu cuidados especiais, como: estimulação manual da circulação (por meio de massagem), desobstrução das vias aéreas e permanência em temperatura controlada ao redor de 30º por todo o período de avaliação experimental. O tratamento dado a cada subgrupo consistiu em:

- 1) Grupo tratado por via subcutânea (GsC) – administrou-se:
 - G1sC: 0,2 mL de solução fisiológica de NaCl 0,9% ao primeiro neonato.
 - G2sC: 0,2 mL (4,8mg) de aminofilina⁵ ao segundo neonato.
 - G3sC: 0,2 mL (4,0mg) de doxapram⁶ ao terceiro neonato.
 - G4sC: 0,2 mL de aminofilina e 0,2 mL de doxapram ao quarto neonato.

³ Dormonid® - Roche Químicos e Farmacêuticos Ltda. - Brasil.

⁴ Provineã - Zeus Lifesciences Ltda. - Brasil.

⁵ Isoforine® - Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda. - Brasil.

⁶ Solução Fisiológica de Cloreto de Sódio 0,9% - Sanobiol - Brasil.

⁵ Aminofilina gotas - Cazi Farmacêuticos Ltda - Brasil.

⁶ Dopram-V® - Fort Dodge - Brasil.

2) Grupo tratado por via sublingual (GsL) – administrou-se:

G1sL: 0,2 mL de solução fisiológica de NaCl 0,9% ao primeiro neonato.

G2sL: 0,2 mL (4,8 mg) de aminofilina ao segundo neonato.

G3sL: 0,2 mL (4,0 mg) de doxapram ao terceiro neonato.

G4sL: 0,2 mL de doxapram e 0,2 mL de aminofilina ao quarto neonato.

Os demais recém-nascidos foram alocados nos subgrupos de acordo com a ordem de nascimento, de forma que o quinto indivíduo removido pertenceu ao G1sC ou G1sL, o sexto ao grupo G2sC ou G2sL, e assim sucessivamente. O primeiro neonato da segunda cadela submetida à cesariana foi alocado no grupo subsequente ao último recém-nascido da primeira cadela, mantendo-se, assim, a distribuição dos animais nos grupos mencionados.

A administração dos fármacos foi realizada por pessoa cuja participação foi vetada na avaliação dos recém-nascidos, não permitindo que os avaliadores soubessem a qual grupo os neonatos pertenciam. Para a injeção subcutânea, utilizaram-se seringa de 1 mL e agulha hipodérmica 13 X 4,5, e a administração sublingual foi realizada por instilação sobre a mucosa oral.

3) Variáveis Avaliadas

O índice de vitalidade fetal, na primeira hora de vida, foi mensurado de acordo com o escore de Apgar modificado, proposto por Lavor *et al.* (2004), apresentado na Tabela 1. As frequências respiratórias e cardíacas dos neonatos foram estudadas também separadamente.

Os momentos pré-estabelecidos para avaliação das variáveis foram:

M1: após 5 min. da administração de drogas de reanimação.

M2, M3, M4 e M5: decorridos 10, 15, 30 e 60 min. da administração de drogas de reanimação, respectivamente.

4) Avaliação estatística

As médias das frequências respiratória e cardíaca e do índice de vitalidade foram avaliadas pelos testes de Cochran e Barlett, com o objetivo de verificar se os dados obtidos possuíam homogeneidade de variâncias. Uma vez que possuíam esta característica, realizou-se a análise de variância (ANOVA) para experimentos inteiramente casualizados, seguidos pelo teste de Tukey. Caso contrário, fez-se a ANOVA não-paramétrica, seguida do teste de Wilcoxon (para apenas dois conjuntos de médias) ou de Kruskal-Wallis (para 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 existem diferenças 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.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Apesar de as drogas que compõem o protocolo anestésico utilizado neste experimento serem reconhecidas como de rápido metabolismo e fácil eliminação e, por isso, as mais recomendadas para anestesia em cesarianas (Cortopassi & Fantoni, 2002; Lavor *et al.*, 2004; Muir III

Tabela 1. 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 aos estímulos 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.

O índice de vitalidade fetal é representado pela soma dos valores atribuídos a cada sinal, podendo variar de 0 a 10.

& Hubbell, 2001; Mckelvey & Hollingsead, 1994; Thurmon *et al.*, 1996), verificou-se, em todos os filhotes, dificuldade de adaptação à vida extra-uterina, em menor ou maior grau, demonstrada pelos índices de vitalidade obtidos aos 5 min. após os cuidados habituais com os neonatos (Tabelas 2 e 3). Segundo Hellyer (1998) a depressão pós-natal causadas pela 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 (Tabela 2), não apresentaram melhor adaptação ao meio ambiente do que aqueles que receberam placebo. Considerando que os

valores obtidos na primeira avaliação situaram-se entre quatro e seis, ou seja, indicativos de um estado que exigia cuidados especiais aos 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.

Quanto aos tratamentos administrados por via sublingual, algumas diferenças foram observadas com relação à análise dos índices de vitalidade dos neonatos (Tabela 3). Diferentemente do grupo que recebeu placebo, os três grupos tratados com aminofilina, doxapram ou com os dois fármacos associados tiveram desempenho significativamente melhor ao longo do tempo de observação, sendo a melhor evolução (significativa estatisticamente) obtida pelo grupo tratado com

Tabela 2. 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) min. 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 de Tukey ($p < 0,05$).

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

Tabela 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) min. 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 ^{Ac}
	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 de Tukey ($p < 0,05$).

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

aminofilina isolada (G2sL), ao término de 30 min. de observação. Os demais apresentaram melhora nos índices apenas aos 60 min. após a administração das drogas. A alta solubilidade da aminofilina (Booth, 1992) possivelmente influenciou sua absorção, bem como sua capacidade de antagonizar o efeito sedativo dos benzodiazepínicos (Boothe, 2001). Tais fatores podem, em parte, ter favorecido o melhor desempenho obtido pelo grupo tratado com esta droga estimulante.

A frequência respiratória média observada quando os neonatos receberam os fármacos por via subcutânea foi idêntica para todos os grupos (Tabela 4). Por via sublingual, entretanto (Tabela 5), as médias obtidas nos protocolos onde a aminofilina foi utilizada revelaram-se maiores que as do grupo em que o placebo foi utilizado

desde o primeiro momento de avaliação. Este resultado provavelmente se deve ao efeito estimulante das metilxantinas sobre o sistema nervoso central (Boothe, 2001; Côté, 1992; Rall, 1991), bem como ao antagonismo dos efeitos do benzodiazepínico usado na medicação pré-anestésica da mãe (Boothe, 2001).

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 (Tabelas 6 e 7). Por via subcutânea, apesar de terem sido registrados os menores valores de frequência cardíaca, a aminofilina isolada mostrou-se significativamente superior aos demais tratamentos (Tabela 6). Entretanto, quando os tratamentos por vias

Tabela 4. 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) min. 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 ($p < 0,05$).

Tabela 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) min. 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 de Tukey ($p < 0,05$).

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

sublingual e subcutânea foram confrontados, verificou-se superioridade da via sublingual sem, contudo, haver diferenças entre os subgrupos desta via.

CONCLUSÃO

Embora os resultados desta pesquisa permitam concluir que a eficácia da aminofilina é maior que a do doxapram na reanimação de neonatos caninos após cesariana e que a via sublingual é mais adequada que a

subcutânea para administração dessas drogas, a pouca expressividade das diferenças encontradas torna oportuno recomendar que o protocolo anestésico administrado à mãe deva ser encarado como fator relevante na obtenção de neonatos saudáveis e que, quando esses se apresentarem deprimidos, os esforços devem ser canalizados no sentido de desobstruir das vias respiratórias, a estimulação manual da circulação, a elevação da temperatura corporal e o fornecimento de uma atmosfera rica em oxigênio.

Tabela 6. 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) min. 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 ($p < 0,05$).

Tabela 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) min. 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 ($p < 0,05$).

REFERÊNCIAS

- Booth NH (1992) Estimulantes. In: Booth NH & McDonald LE (2ª ed.) *Farmacologia e Terapêutica em Veterinária*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan. p.315-322.
- Boothe DM (2001) Drugs affecting the respiratory system. In: Adans HR (8ª ed.) *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Iowa, Iowa State University Press. p.1105-1119.
- Cortopassi SRG & Fantoni DT (2002) Medicação pré-anestésica. In: Cortopassi SRG & Fantoni DT (1ª ed.) *Anestesia em cães e gatos*. São Paulo, Rocca. p.151-158.
- Côté A, Blanchar PW, Blanchar PW & Meehan B (1992) Metabolic and cardiorespiratory effects of doxapram and theofilina in sleeping newborn piglets. *American Physiology Society*, 72:410-412.
- Gupta PK, Moore J, Lewis MA & Dundee JW (1972) Clinical trial of doxapram in the resuscitation of the newborn. *British Journal of Anaesthesia*, 44:626.
- Hascoet JM, Hamon I & Boutroy MJ (2000) Risks and benefits of therapies for apnea in premature infants. *Drugs Safety*, 23:363-379.
- Hellyer PW (1998) Anestesia para Operação de Cesariana. In: Slatter D (1ª ed.) *Manual de Cirurgia de Pequenos Animais*. São Paulo, Manole. p.2714-2718.
- Henderson-Smart DJ & Steer p (2000) Doxapram versus methylxanthine for apnea in preterm infants. *Cochrane Database Sist Rev*. 4 CD 75. Disponível em Pubmed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi> Acesso em 13 jan. 2005.
- Holladay JR (1971) Roitine use of doxapram hydrochloride in neonatal pups delivered by cesarean section. *Veterinary Medicine Small Animal Clinician*, 66:28.
- Kliegman RM (1997) O feto e o recém-nascido. In: Behrman RE, Kliegman RM & Arvin AMT (15ª ed.) *Tratado de Pediatría*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan. p.501-514.
- Lavor MSL, Pompermayer LG, Nishiyama MS *et al.* (2004) Efeitos fetais e maternos do propofol, etomidato, tiopental e anestesia epidural, em cesarianas eletivas de cadelas. *Ciência Rural*, 34:1833-1839.
- Mckelvey D & Hollingsead KW (1994) *Small Animal Anaesthesia – Canine and Feline Practice*, 1ª ed. New York, Mosby-Year Book Inc. 332p.
- Muir III WW & Hubbell JA (2001) Anestesia para cesariana. In: Muir III WW & Hubbell JA (3ª ed.) *Manual de Anestesia Veterinária*. Porto Alegre, Editora Artmed. p.290-296.
- Paulino CA & Bernardi MM (2002) Estimulantes do sistema nervoso central e agentes psicotrôpicos. In: Spinosa HS, Górniak SL & Bernardi MM (3ª ed.) *Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan. p.167-173.
- Rall TW (1991) Drogas usadas no tratamento da asma. In: GILMAN AG, RALE WR, NIES AS & TAYLOR P (8ªed.) *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan. p.408-420.
- Thurmon JC, Tranquilli WJ & Benson GJ (1996) Anaesthesia for special patients: cesarean section patients. In: Thurmon JC, Tranquilli WJ & Benson GJ (3ª ed.) *LUMB & JONES Veterinary Anaesthesia*. Pensilvania, Willams & Wilkins. p.818-828.