

Infusão contínua de lidocaína em diferentes taxas no controle de arritmias induzidas pela administração de adrenalina em cães anestesiados com isoflurano

[*Different lidocaine continuous rate infusions to control epinephrine-induced arrhythmias in dogs anesthetized with isoflurane*]

R. Thiesen¹, N. Nunes^{2*}, E.A. Belmonte¹, V.F. Barbosa¹, E.D.V. Conceição³, J.V. Moro¹

¹Aluno de pós-graduação - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias-UNESP-Jaboticabal, SP

²Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - UNESP-Jaboticabal, SP

³Instituto de Ciências da Saúde - UFMT - Cuiabá, MT

RESUMO

Avaliaram-se os efeitos da infusão de diferentes doses de lidocaína sobre o ritmo cardíaco, em cães anestesiados com isoflurano que receberam doses crescentes de adrenalina. Foram utilizados 10 cães, cada qual anestesiado quatro vezes, respeitando-se um intervalo de duas semanas. A indução anestésica foi realizada com propofol, 8mg/kg, e a manutenção com isoflurano a 1,5 CAM. Os animais foram distribuídos em quatro grupos, que receberam *bolus* de lidocaína, 1mg/kg, seguido pela infusão de lidocaína nas taxas de 50µg/kg/h (G50), 100µg/kg/h (G100) e 200µg/kg/h (G200). O grupo-controle (GC) recebeu *bolus* e infusão de NaCl a 0,9%. As variáveis foram mensuradas 30 minutos após a indução, e em seguida, iniciadas as infusões. Após 10 minutos do princípio dos tratamentos, colheram-se novamente os dados e iniciou-se a infusão de adrenalina, 1µg/kg/min. Em intervalos de 10 minutos, realizou-se nova colheita de dados e acrescentou-se 1µg/kg/min na taxa de infusão de adrenalina, até atingir 5µg/kg/min. Comparativamente ao GC, ocorreu redução do aparecimento de batimentos de origem não sinusal e bloqueios atrioventriculares de segundo grau nos grupos tratados com lidocaína. Concluiu-se que a associação de lidocaína à anestesia com isoflurano diminuiu o aparecimento de irregularidades no ritmo cardíaco.

Palavras-chave: cão, anestesia, lidocaína, arritmia, adrenalina

ABSTRACT

The effects of different lidocaine continuous rate infusion (CRI) on cardiac rhythm were studied in dogs anesthetized with isoflurane receiving increasing epinephrine doses. For this study, 10 dogs were used, each one anesthetized four times, within a two week interval. Anesthesia was induced with propofol, 8mg/kg, and maintained with isoflurane at 1.5 MAC. Animals were submitted to four different treatments. The three lidocaine groups consisted of a loading dose of lidocaine, 1mg/kg, followed by a lidocaine CRI at the rates of 50µg/kg/h (G50), 100µg/kg/h (G100) and 200µg/kg/h (G200). The control group (GC) received NaCl at 0.9% bolus and CRI. Variables were measured 30 minutes after induction (baseline) and then the CRI started. Ten minutes after baseline measurements, data was collected again and the infusion of 1µg/kg/min of epinephrine started. New data collection was done after ten minutes, and then the epinephrine dose was increased to 2µg/kg/min, until reaching 5µg/kg/min. Compared to GC, there was a reduction in ectopic beats and second degree atrioventricular block in groups treated with lidocaine. It was concluded that the isoflurane-lidocaine combination reduces the appearance of some arrhythmias.

Keywords: dog, anesthesia, lidocaine, arrhythmia, epinephrine

Recebido em 28 de julho de 2010

Aceito em 9 de setembro de 2011

*Autor para correspondência (*corresponding author*)

E-mail: newton@fcav.unesp.br

INTRODUÇÃO

Arritmias são problemas que afetam o sistema especializado de condução elétrica do músculo cardíaco e podem ser induzidas, dentre outros fatores, por hipóxia, hipotermia (Darke, 1986) e desequilíbrio acidobásico (Orsini, 1989). Tais alterações podem causar danos ao organismo, devido à redução no débito cardíaco, uma vez que a disponibilidade de oxigênio para a célula ou a oxigenação tecidual é uma das funções primárias do sistema cardiovascular (Rudloff e Kirby, 1994).

Os anestésicos voláteis aumentam a automaticidade do miocárdio e, dessa maneira, a probabilidade da propagação de impulsos de focos ectópicos, especialmente do ventrículo (Price, 1966). Esses fármacos podem sensibilizar o coração ao efeito arritmogênico das catecolaminas. Embora o halotano cause sensibilização importante, o isoflurano também o faz, em menor grau (Joa e Stevens, 1971; Weiskopf *et al.*, 1989; Moore *et al.*, 1993).

A lidocaína é uma amida da xilidina sob a forma de cloridrato que, quando utilizada em anestesia local, tem potência e duração moderadas e alto poder de penetração (Massone, 2003). Apesar de ser um anestésico local, é um dos fármacos amplamente utilizados no controle de arritmias cardíacas, por seu efeito supressor de taquiarritmias ventriculares, já descritos em diferentes espécies (Li e Northover, 1992). Contudo, as doses necessárias para evitar o aparecimento dessas arritmias ainda não estão bem estabelecidas. Dessa maneira, com este estudo, procurou-se, por meio de modelos de arritmias já consagrados, estudar diferentes taxas de infusão contínua de lidocaína em cães anestesiados com isoflurano, procurando estabelecer a taxa mais efetiva em relação ao potencial antiarritmogênico do fármaco.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 10 cães adultos, machos ou fêmeas, sem raça definida, com média de peso de $10,48 \pm 4,11$ kg, considerados hígidos após realização de exame físico, hemograma e dosagem de creatinina sérica e ALT. Também foi realizada auscultação e eletrocardiograma, de modo a descartar cães que possuísem algum tipo de arritmia ou outra disfunção cardíaca. Todos os animais fizeram parte dos quatro

grupos experimentais, sendo GC o grupo-controle, G50 o grupo que recebeu $50 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ de lidocaína (Xylestesin 2% – Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. – Itapira, SP), G100 o grupo que recebeu $100 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ de lidocaína, e G200 o grupo que recebeu $200 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ de lidocaína, respeitando-se um intervalo de duas semanas entre as anestésias.

A indução à anestesia geral foi feita pela administração intravenosa de propofol (Provive – Zeus Lifescience Ltda., São Paulo, SP, Brasil) na dose de $8 \text{mg}/\text{kg}$. Após intubação orotraqueal, iniciou-se o fornecimento de isoflurano (Isoforine – Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. – Itapira, SP, Brasil) na concentração de 1,9V% aferida por analisador de gases, com FiO_2 de 1,0 e fluxo diluente de $30 \text{mL}/\text{kg}/\text{min}$ em circuito com reinalação parcial de gases sob ventilação espontânea. Foram aguardados 30 minutos para a estabilização da anestesia, que foi feita com base na concentração expirada de isoflurano ($\text{EtIso} = 1,9\%$). Na sequência, iniciaram-se os tratamentos de acordo com o grupo, sendo aplicado *bolus* de lidocaína, $1 \text{mg}/\text{kg}$, para G50, G100 e G200, e solução de cloreto de sódio (NaCl), 0,9%, para o GC, em volume equivalente ao do *bolus* de lidocaína. Seguiu-se à infusão contínua de lidocaína, por meio de bomba de infusão (Samtronic ST 680 – São Paulo, SP, Brasil) nas taxas já descritas para cada grupo, e de NaCl 0,9% para o GC, no volume de $1 \text{mL}/\text{kg}/\text{h}$. Nos grupos que receberam lidocaína, o volume total infundido foi calculado para $1 \text{mL}/\text{kg}/\text{h}$, utilizando-se as diluições necessárias. Dez minutos após o início dos tratamentos, foi iniciado o fornecimento de adrenalina (Drenalyn – Cristália Químicos Farmacêuticos Ltda. – Itapira, SP) a $0,02 \text{mg}/\text{mL}$, por meio de bomba de infusão (Fars 600 – Lifemed – Porto Alegre, RS, Brasil) na taxa inicial de $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, acrescido $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ a cada 10 minutos até a taxa final de $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, a qual foi mantida também por 10 minutos e, após a última mensuração, foi interrompida.

Os eletrodos para registro da eletrocardiografia foram posicionados de acordo com Tylley (1999), e o traçado eletrocardiográfico foi registrado durante todo o período experimental por meio de eletrocardiógrafo computadorizado (Teb – mod. Ecpgc *software* versão 1.10 – São Paulo, SP, Brasil). A avaliação do traçado consistiu na colheita dos valores de frequência

cardíaca e registro de figuras eletrocardiográficas anormais, as quais foram contadas considerando-se o número de ocorrências a cada período de 10 minutos após o início dos tratamentos e classificadas como: bloqueios atrioventriculares de segundo grau (BAV), extrassístoles ventriculares (ESV) e outros batimentos de origem não sinusal (BNS). Os tempos de medida foram 30 minutos após a indução (Basal) e, após este, a cada 10 minutos, durante uma hora.

Todos os resultados obtidos foram submetidos ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk, sendo que os parâmetros com distribuição normal foram, então, submetidos à análise de variância para medidas repetidas, seguida pelo teste de Tukey, quando necessário. Os valores que não passaram no teste de normalidade foram submetidos ao teste de Kruskal-Wallis seguido pelo teste de Dunns, quando necessário. O nível de significância para todos os testes foi de 5% ($P < 0,05$). A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa de computador GraphPad Prism[®] versão 4.0.

RESULTADOS

A frequência cardíaca mostrou um padrão de disposição similar entre os grupos e dentro dos

grupos (Fig. 1 e Tab. 1). O valor foi menor aos 20 minutos após o início do tratamento em relação aos 60 minutos no G50. No G100, o valor foi significativamente menor aos 30 minutos após o início do tratamento quando comparado a todos os outros momentos. No G200, os valores foram significativamente menores aos 20 minutos quando comparados as 50 e 60 minutos do início do tratamento. Entre os grupos, ocorreu diferença apenas aos 50 minutos após o início dos tratamentos, sendo as médias no G100 significativamente menores que no G200.

O aparecimento de bloqueios atrioventriculares (BAV) ocorreu aos 20 e 30 minutos em todos os grupos e ainda aos 40 minutos no GC, mostrando diferenças significativas em relação aos valores basais e aos 10, 50 e 60 minutos no GC e, ainda, aos 40 minutos nos outros grupos (Tab. 2).

As extrassístoles ventriculares (ESV) foram registradas em todos os momentos após o início da infusão de adrenalina no GC e em nenhuma ocasião nos grupos pré-tratados com lidocaína, porém estatisticamente só foram consideradas significativas as diferenças entre os grupos ocorridas em M20.

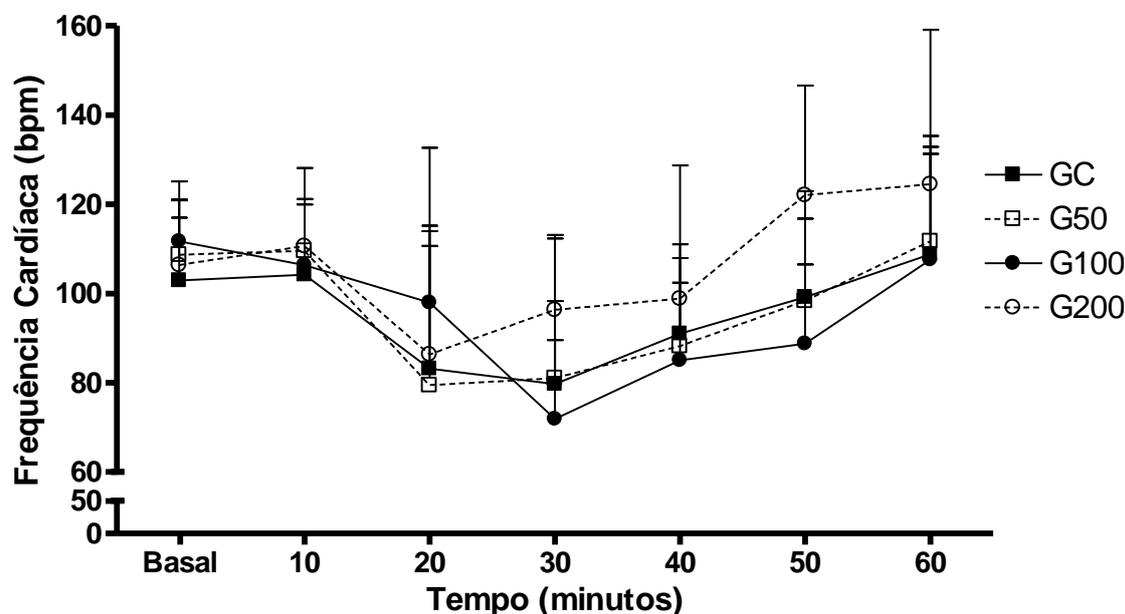


Figura 1. Média e desvios-padrão da frequência cardíaca (bpm), em cães anestesiados com isoflurano associado à infusão contínua de NaCl a 0,9% (GC) ou de lidocaína a 50, 100 ou 200µg/kg/min (grupos G50, G100 e G200, respectivamente) e submetidos a doses crescentes de adrenalina.

Infusão contínua de lidocaína...

Tabela 1. Média e desvios-padrão da frequência cardíaca (FC) de cães durante a anestesia com isoflurano associado à infusão de NaCl a 0,9% (GC) ou lidocaína a 50µg/kg/min (G50), 100µg/kg/min (G100) ou 200µg/kg/min (G200) e que receberam doses crescentes de adrenalina

		Basal	M10	M20	M30	M40	M50	M60
	GC	102,9±14,1	104,2±15,7	83,2±27,4	79,7±18,6	91±20	99,2±23,7AB	108,8±24
FC (bpm)	G50	108,7±12,4ab	109,5±11,7ab	79,4±35,8a	81±32,1ab	88,2±19,7ab	98,3±18,5ABab	111,7±23,6b
	G100	111,7±13,4b	106,4±14,7b	98±34,7b	72±17,6a	85±17,4b	88,8±17,7Ab	107,6±23,7b
	G200	106,4±14,5ab	110,6±17,5ab	86,3±27,7a	96,3±16ab	98,8±30ab	122±24,6Bb	124,5±34,6b

Médias seguidas por letras minúsculas distintas na linha apresentam diferenças entre si (Tukey, P<0,05), e médias seguidas por letras maiúsculas distintas na coluna apresentam diferenças entre si (Tukey, P<0,05).

Basal = Valores antes do início dos tratamentos. M10, M20, M30, M40, M50 e M60 = 10, 20, 30, 40, 50 e 60 minutos após o início dos tratamentos, respectivamente.

Tabela 2. Média e desvios-padrão da frequência de aparecimento de bloqueios atrioventriculares (BAV) de segundo grau, extrassístoles ventriculares (ESV) e de outros batimentos de origem não sinusal (BNS) em cães anestesiados com isoflurano associado à infusão de NaCl a 0,9% (GC) ou lidocaína a 50µg/kg/min (G50), 100µg/kg/min (G100) ou 200µg/kg/min (G200) e que receberam doses crescentes de adrenalina

		Basal	M10	M20	M30	M40	M50	M60
BAV	GC	0±0a	0±0a	49±66,5b	50±66,6b	19±47,8b	0±0a	0±0a
	G50	0±0a	0±0a	41±56,5b	12±23,7b	0±0a	0±0a	0±0a
	G100	0±0a	0±0a	109±123,3b	26±63,2b	0±0a	0±0a	0±0a
	G200	0±0a	0±0a	32±51,9b	2±6,6a	0±0a	0±0a	0±0a
ESV	GC	0±0	0±0	17±41,4	48±102,4B	20±61,8	10±29,7	11±33,8
	G50	0±0	0±0	0±0	0±0A	0±0	0±0	0±0
	G100	0±0	0±0	0±0	0±0A	0±0	0±0	0±0
	G200	0±0	0±0	0±0	0±0A	0±0	0±0	0±0
BNS	GC	0±0	0±0	2±4,6	6±18,3	2±6	0±0	0±0
	G50	0±0a	0±0a	13±26,9b	2±5,7b	0±0a	0±0a	0±0a
	G100	0±0	0±0	15±47,4	1±2,2	0±0	0±0	0±0
	G200	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0

Médias seguidas por letras minúsculas distintas na linha apresentam diferenças entre si e médias seguidas por letras maiúsculas distintas na coluna apresentam diferenças entre si (Kruskall-Wallis, P<0,05).

Basal = Valores antes do início dos tratamentos. M10, M20, M30, M40, M50 e M60 = 10, 20, 30, 40, 50 e 60 minutos após o início dos tratamentos, respectivamente.

Os batimentos de origem não sinusal (BNS) foram registrados aos 20 e 30 minutos do início dos tratamentos no GC, G50 e G100, porém estas diferenças só foram consideradas significativamente maiores, em relação aos outros momentos, no G50. Apesar do aparecimento dessas figuras eletrocardiográficas em alguns momentos dos grupos pré-tratados com lidocaína, não houve diferenças entre os grupos.

DISCUSSÃO

Com este estudo, buscou-se avaliar os efeitos da infusão contínua de diferentes doses de lidocaína sobre o ritmo cardíaco, em cães anestesiados com isoflurano induzidos à arritmia por doses crescentes de adrenalina. Assim sendo, são discutidas e comentadas as alterações encontradas no traçado eletrocardiográfico.

A queda repentina da frequência cardíaca (FC) dos animais após o início da infusão de adrenalina ocorreu pela ação simpatomimética desse fármaco, que advém inicialmente da estimulação de receptores do tipo alfa localizados nos vasos periféricos, tendo causado vasoconstrição e aumento da resistência vascular periférica, ocorrendo, assim, aumento súbito da pressão arterial, o que levou, de maneira compensatória, à diminuição da FC (Laste, 2001). Com o passar do tempo e o aumento das taxas de infusão de adrenalina, o fármaco também começa a estimular receptores adrenérgicos do tipo beta-1, localizados em grande parte no coração, ocorrendo efeito inotrópico e cronotrópico positivos (Hoffman, 2001), fazendo com que a FC retorne a valores próximos dos iniciais, em todos os grupos.

Com relação às anormalidades de ritmo ocorridas durante o período experimental, foram encontrados três tipos diferentes de arritmias, sendo estas bloqueios atrioventriculares (BAV) de segundo grau, extrassístoles ventriculares (ESV) e outros batimentos de origem não sinusal (BNS). Os altos desvios-padrão encontrados deveram-se à grande variabilidade ocorrida entre indivíduos dentro dos grupos.

Os BAV de segundo grau são arritmias que ocorrem em razão de uma falha de propagação normal do impulso do átrio para o ventrículo e costumam refletir uma anormalidade no nodo atrioventricular ou no sistema His-Purkinje (Roden, 2001). Neste estudo, tais bloqueios ocorreram em grande quantidade logo após o início da infusão de adrenalina em todos os grupos.

Teixeira Neto *et al.* (2001) relataram o aparecimento de bradiarritmias geralmente associadas a BAV de segundo grau em animais anestesiados com halotano e que receberam infusão de adrenalina e pré-tratados com solução salina ou atropina. Porém, Kitaa e Mitema (1994), em trabalho em que cães foram anestesiados com halotano, pré-tratados com solução salina ou lidocaína, relataram o aparecimento de BAV de segundo grau apenas no grupo-controle. Os autores verificaram, ainda, que, no grupo tratado com lidocaína, houve aumento significativo do intervalo P-R do traçado eletrocardiográfico após a administração

de adrenalina, o que caracteriza um BAV de primeiro grau.

O mecanismo mais provável para o aparecimento desse tipo de arritmia seria a redução repentina da FC, um processo compensatório ao aumento súbito da pressão arterial, sendo que estas bradiarritmias vêm frequentemente acompanhadas de bloqueios atrioventriculares (Laste, 2001). No entanto, vale ressaltar que o mecanismo pelo qual a lidocaína age em arritmias não tem relação com a condução atrioventricular e sim com o bloqueio seletivo de canais de sódio, o que ajudaria apenas na supressão de taquiarritmias ventriculares (Li e Northover, 1992).

O aparecimento das ESV ocorreu em razão do potencial arritmogênico da adrenalina que promove a facilitação das despolarizações das células ventriculares. O fato de essas arritmias não estarem presentes neste estudo, nos grupos tratados com lidocaína, comprova seu efeito antiarritmogênico.

Diversos autores testaram o potencial antiarrítmico da lidocaína, sendo este um fármaco de escolha em diversas situações emergenciais envolvendo arritmias. Harrison e Alderman (1971) realizaram um estudo em humanos que receberam lidocaína como tratamento de arritmias ventriculares e verificaram que a lidocaína aboliu as ESV por completo quando concentrações séricas do fármaco atingiram 6-7µg/mL. Achados semelhantes foram relatados por Wilcke *et al.* (1983) em cães.

Kitaa e Mitema (1994), ao utilizarem a lidocaína como pré-tratamento na forma de *bolus* (4mg/kg), em cães anestesiados com halotano e que posteriormente receberam adrenalina, observaram que esse fármaco não aboliu completamente o aparecimento de batimentos ventriculares prematuros. Apesar de não terem sido aferidas, os autores atribuíram esse resultado, provavelmente, a uma redução da concentração sérica do fármaco, pois a administração do *bolus* não foi seguida da infusão contínua dele, e os animais receberam o *bolus* de adrenalina (4µg/kg) apenas 10 minutos após o pré-tratamento.

O mecanismo pelo qual a lidocaína exerce sua ação sobre as arritmias ventriculares é pelo bloqueio dos canais de sódio abertos e inativos, fazendo com que o limiar de excitabilidade das células aumente, desacelerando a condução dos impulsos pelo tecido ventricular (Roden, 2001). Ainda, segundo Miller *et al.* (1983), após ser aplicada por via intravenosa, a lidocaína produziu diminuição dose-dependente da atividade nervosa simpática no coração, o que pode ter contribuído para a ação antiarrítmica do fármaco.

Relativamente aos BNS, foram registrados especificamente batimentos de escape ventricular, identificados, dessa forma, pelo fato de sempre aparecerem após uma pausa no ritmo dominante (Ware, 2003), ou seja, em situações de frequência cardíaca reduzida. Portanto, o aparecimento desse tipo de figura eletrocardiográfica pode também ser atribuído às bradiaritmias ocorridas como compensação pelo aumento súbito nos valores de pressão arterial. Lemke *et al.* (1994) descreveram que os complexos ventriculares produzidos pela infusão contínua de adrenalina durante a anestesia com isoflurano em cães foram provavelmente batimentos de escape ventricular.

CONCLUSÕES

A lidocaína mostrou-se eficiente quando utilizada preventivamente por infusão contínua quanto à prevenção de extrassístoles ventriculares induzidas pela adrenalina. A taxa de infusão de 200µg/kg/min demonstrou ser mais eficiente quanto ao bloqueio do aparecimento de bloqueios atrioventriculares de segundo grau e de batimentos não sinusais. A associação de lidocaína à anestesia geral inalatória com isoflurano em cães mostrou-se como opção viável para ser aplicada a pacientes que apresentem condições para o desenvolvimento de distúrbios de ritmo cardíaco de origem ventricular.

REFERÊNCIAS

DARKE, P.G.G. Management of cardiac dysrhythmias in small animals. *Vet. Ann.*, v.26, p.195-201, 1986.

HARRISON, D.C.; ALDERMAN, E.L. Relation of blood levels to clinical effectiveness of lidocaine. In: SCOTT, D.B.; JULIAN, D.G.E. *Lidocaine in the treatment of ventricular arrhythmias*. Edinburgh: Livingstone, 1971. p.178-188.

HOFFMAN, B.B. Catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonists. In: HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E.; GILMA, A.G. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 10.ed. Columbus: McGraw-Hill, 2001. Cap.10, p.215-268.

JOA, T.A.; STEVENS, W.C. Comparison of the arrhythmic doses of epinephrine during forane, halothane and fluroxene anesthesia in dogs. *Anesthesiology*, v.35, p.48-53, 1971.

KITAA, J.M.A.; MITEMA, E.S. Effects of antiarrhythmic drugs (verapamil, propranolol and lignocaine) on the eletrocardiogram and haematology in adrenaline-induced arrhythmias in dogs anaesthetized with halotane. *Br. Vet. J.*, v.150, p.365-376, 1994.

LASTE, N.J. Cardiovascular pharmacotherapy. *Vet. Clin. N. Am.: Small Anim. Pract.*, v.31, p.1231-1254, 2001.

LEMKE, K.A.; TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C. *et al.* Influence of cholinergic blockade on the development of epinephrine-induced ventricular arrhythmias in halothane and isoflurane-anesthetized dogs. *Vet. Surg.*, v.23, p.61-66, 1994.

LI, J.Y.M.; NORTHOVER, B.J. Antiarrhythmic and electrophysiological effects of amiodarone, lignocaine, and penticainide in anaesthetized rats. *Cardiovasc. Res.*, v.26, p.1116-1120, 1992.

MASSONE, F. *Anestesiologia veterinária*. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. 326p.

MILLER, B.D.; THAMES, M.D.; MARK, A.L. Inhibition of cardiac sympathetic nerve activity during intravenous administration of lidocaína. *J. Clin. Invest.*, v.71, p.1247-1253, 1983.

MOORE, M.A.; WEISKOPF, R.B.; EGER, E.I. *et al.* Arrhythmogenic doses of epinephrine are similar during desflurane or isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology*, v.79, p.943-947, 1993.

ORSINI, J.A. Pathophysiology, diagnosis and treatment of clinical acid-base disorders. *Comp. Cont. Educ. Pract. Vet.*, v.11, p.593-602, 1989.

- PRICE, H. L. The significance of catecholamine release during anesthesia. *Br. J. Anaesth.*, v.38, p.705-711, 1966.
- RODEN, D. M. Antyarrhythmic drugs. In: GILMAN, A.G.; HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 10 ed. Columbus: McGraw-Hill, 2001. Cap.35, p.933-970.
- RUDLOFF, E.; KIRBY, R. Hypovolemic shock and resuscitation. *Vet. Clin. N. Am.: Small Anim. Pract.*, v.24, p.1015-1040, 1994.
- TEIXEIRA NETO, F.J.; MASSONE, F.; LUNA, S.P. *et al.* The effects of atropine and methotrimeprazine on the epinephrine-induced arrhythmias in halothane-anesthetized dogs. *Can. J. Vet. Res.*, v.65, p.116-124, 2001.
- TYLLEY, L. P. *ECG for the small animal practitioner*. Wyoming: Teton NewMedia, 1999. Section 1, p. 24.
- WARE, W. A. Cardiovascular disturbances. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. *Small Animal Internal Medicine*. 3.ed. Philadelphia: Mosby, 2003. Cap. 2, p.13-48.
- WEISKOPF, R.B.; EGER, E.I.; II, HOLMES, M.A. *et al.* Epinephrine-induced premature ventricular contractions and changes in arterial blood pressure and heart rate during I-653, isoflurane and halothane anesthesia in swine. *Anesthesiology*, v.70, p.293-298, 1989.
- WILCKE, J.R.; DAVIS, L.E.; NEEF-DAVIS, C.A. Determination of lidocaine concentrations producing therapeutic and toxic effects in dogs. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, v.6, p.105-112, 1983.