

CELSO ANTONIO RODRIGUES

**Comparação entre as concentrações de tetraciclina no plasma,
líquido sinovial e leite de vacas acometidas de dermatite
digital papilomatosa, submetidas à administração intravenosa
e intravenosa regional**

Botucatu - SP

2003

CELSO ANTONIO RODRIGUES

**Comparação entre as concentrações de tetraciclina no
plasma, líquido sinovial e leite de vacas acometidas de
dermatite digital papilomatosa, submetidas à
administração intravenosa e intravenosa regional**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina Veterinária e Zootecnia de
Botucatu da UNESP, para obtenção
do título de Doutor em Medicina
Veterinária - Área de Concentração
em Cirurgia Veterinária.

Orientador: Prof. Adjunto Carlos Alberto Hussni

Botucatu

2003

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca da FOA / UNESP

R696c

Rodrigues, Celso Antonio

Comparação entre as concentrações de tetraciclina no plasma, líquido sinovial e leite de vacas acometidas de dermatite digital papilomatosa, submetidas à administração intravenosa regional / Celso Antonio Rodrigues. - Botucatu : [s.n.], 2003
102 f. : il.

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Botucatu, 2003

Orientador: Prof. Dr. Carlos Alberto Hussni

1. Vaca 2. Casco de animais 3. Tetraciclina 4. Cromatografia líquida de alta eficiência 5. Osteomielite 6. Dermatite digital papilomatosa

CDD 636.20896

DADOS CURRICULARES

CELSO ANTONIO RODRIGUES

NASCIMENTO	30.10.1965 – BAURU/SP
FILIAÇÃO	Celso Rodrigues Odete Biondo Rodrigues
1985/1990	Curso de Graduação em Medicina Veterinária Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de Jaboticabal
1990/1992	Residência I e II em Clínica Cirúrgica de Grandes Animais, do Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel” – UNESP – Campus de Jaboticabal
1994/1998	Pós-Graduação em Medicina Veterinária, nível de Mestrado, na Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de Jaboticabal – UNESP
1995/1998	Professor Auxiliar de Ensino do Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal, do Curso de Medicina Veterinária – UNESP – Campus de Araçatuba
A partir de 1998	Professor Assistente do Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal, do Curso de Medicina Veterinária – UNESP – Campus de Araçatuba

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Carlos Alberto Hussni, que além de orientador, mostrou ser um grande amigo, capaz de entender minhas dificuldades e limitações, durante o curso de pós-graduação e o contínuo exercício das atividades de docente no Campus de Araçatuba.

À Profa. Dra. Elizabeth de Souza Nascimento, pela imprescindível co-orientação deste trabalho.

À colega Cláudia Esteban, por sua presteza e empenho na quantificação da tetraciclina nas amostras e validação do método utilizado.

Ao funcionário Almir Aparecido Spínola Lemos, pelo incansável e indispensável auxílio com o manuseio dos animais e manipulação das amostras.

Ao Prof. Dr. Paulo Ciarlini, pela realização dos exames laboratoriais.

À Fundação Para o Desenvolvimento da UNESP (FUNDUNESP) pela concessão do auxílio financeiro.

Ao Laboratório Novartis S.A., na pessoa do Dr. Victor Walzberg, por acreditar na parceria da Universidade com a Iniciativa Privada, concedendo materiais, reagentes e o antimicrobiano utilizado neste projeto.

Ao Dr. João Abdalla Neto, proprietário da Fazenda São Joaquim, produtora do leite Milk Mel Tipo A, pela gentil concessão das vacas e instalações utilizadas neste projeto.

Aos Srs. Itamar de Oliveira e Luiz Carlos Bonfim, pela confiança e viabilização prática da execução deste projeto na Fazenda São Joaquim e também

no auxílio com o manejo dos animais.

À Profa. Dra. Sílvia Helena Venturoli Perri, pelo empenho, orientação e realização das análises estatísticas.

Ao Prof. Dr. Adalberto José Crocci, pela elaboração do delineamento estatístico.

À Prof. Dra. Maria Cecília Rui Luvizoto pelas importantes e incontáveis palavras de incentivo, durante a realização de nosso curso de pós-graduação.

Ao Prof. Dr. Antônio José de Araújo Aguiar pela amizade e auxílio na correção de texto.

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas – USP – São Paulo, pela cessão do laboratório e equipamentos para quantificação da tetraciclina.

Ao Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal do Curso de Medicina Veterinária - UNESP - Campus de Araçatuba, por possibilitar a realização de nosso curso de pós-graduação.

Aos colegas Profa. Dra. Ana Liz Garcia Alves, Prof. Dr. Armen Thomassiam, Prof. Dr. José Luiz de Mello Nicoletti e Prof. Dr. Stélio Pacca de Loureiro Luna, por todos os ensinamentos ministrados, respeito e especialmente pela amizade.

Aos Docentes e Funcionários da FMVZ – UNESP – Campus de Botucatu, bem como aos Colegas do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Área de Concentração em Cirurgia Veterinária, pelos ensinamentos e convivência.

A todas as pessoas que direta ou indiretamente participaram do nosso Programa de Pós-Graduação e da realização desta Tese.

A Deus que me deu inteligência, saúde, força e perseverança para superar todas as dificuldades e chegar até este importante momento da minha vida.

A MINHA ESPOSA,

GEÓRGIA,

PELAS SUPERAÇÕES E AUXÍLIO

PARA QUE PUDESSEMOS ESCREVER

MAIS ESTE CAPÍTULO

NO LIVRO DE NOSSAS VIDAS

DEDICO

AOS MEUS PAIS,

CELSO E ODETE,

PELA EDUCAÇÃO QUE ME PROPORCIONARAM

E AS INCONTÁVEIS LIÇÕES DE VIDA

OFEREÇO

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	9
LISTA DE TABELAS	12
1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA.....	14
2 MATERIAL E MÉTODO	26
2.1 Animais e grupos	26
2.2 Procedimentos	28
2.3 Análises laboratoriais	35
2.3.1 Exames hematológicos	35
2.3.2 Determinação da concentração do antimicrobiano nas amostras de sangue, líquido sinovial e leite	36
2.4 Análise estatística	37
3 RESULTADO	38
3.1 Aspectos gerias	38
3.2 Análises Laboratoriais	41
3.2.1 Exames hematológicos	41
3.2.2 Determinação da concentração do antimicrobiano nas amostras de sangue, líquido sinovial e leite	41
4 DISCUSSÃO	65
5 CONCLUSÃO	74
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	75

APÊNDICES	87
1 a 6 Parâmetros clínicos-laboratoriais dos animais que receberam cloridrato de tetraciclina cristalina, via intravenosa (Grupo 1). Onde: VG = Volume Globular; PPT = Proteína Plasmática Total; FIBR = Fibrinogênio; LEUCO = Leucócitos; META = Metamielócito; BAST = Bastonetes; NEUTR = Neutrófilos; LINF = Linfócitos; MONO = Monócitos; EOSI = Eosinófilos; BASOF = Basófilos; HB = Hemoglobina e HEM = Hemácias.	87 a 92
7 a 12 Parâmetros clínicos-laboratoriais dos animais que receberam cloridrato de tetraciclina cristalina, via intravenosa (Grupo 2). Onde: VG = Volume Globular; PPT = Proteína Plasmática Total; FIBR = Fibrinogênio; LEUCO = Leucócitos; META = Metamielócito; BAST = Bastonetes; NEUTR = Neutrófilos; LINF = Linfócitos; MONO = Monócitos; EOSI = Eosinófilos; BASOF = Basófilos; HB = Hemoglobina e HEM = Hemácias.	93 a 98
Resumo	99
<i>Abstract</i>	101

LISTA DE FIGURAS

- Figuras 1, 2 e 3** - Dígitos de animais utilizados no experimento, acometidos de DDP e apresentando lesões classificadas como leve (1), moderada (2) e severa (3). 29
- Figuras 4, 5 e 6** - Vacas, durante a fase de permanência do torniquete de borracha, contidas em brete e mantidas em posição quadrupedal. 31
- Figura 7** - Posicionamento do torniquete de borracha ao redor da região distal da tíbia do membro acometido, acima da tuberosidade do tarso calcâneo. Nota-se a colocação de duas ataduras de crepe enroladas, nos sulcos existentes entre a tíbia e o Tendão do Músculo Gastrocnêmio, visando o adequado garroteamento. 33
- Figura 8** - Colheita de amostra de líquido sinovial, a partir de artrocentese no tarso. 34
- Figura 9** - Colheita de amostra de leite contendo aproximadamente 50 mL. 34
- Figura 10** - Distribuição ao longo do tempo dos valores individuais da concentração de tetraciclina (ng/ml) no plasma de vacas submetidas à administração intravenosa jugular (Grupo 1). 43
- Figura 11** - Distribuição ao longo do tempo dos valores individuais da concentração de tetraciclina (ng/ml) no plasma de vacas submetidas à administração intravenosa regional (Grupo 2). 45

Figura 12	- Distribuição ao longo do tempo dos valores médios da concentração de tetraciclina (ng/ml) no plasma de vacas submetidas à administração intravenosa jugular (Grupo 1) e intravenosa regional (Grupo 2).	46
Figura 13	- Concentração média de tetraciclina (ng/mL) e erro padrão da média em cada momento, no plasma de vacas submetidas à administração intravenosa jugular (Grupo 1) e intravenosa regional (Grupo 2).	48
Figura 14	- Distribuição ao longo do tempo dos valores individuais da concentração de tetraciclina (ng/ml) no líquido sinovial de vacas submetidas à administração intravenosa jugular (Grupo 1).	51
Figura 15	- Distribuição ao longo do tempo dos valores individuais da concentração de tetraciclina (ng/ml) no líquido sinovial de vacas submetidas à administração intravenosa regional (Grupo 2).	53
Figura 16	- Distribuição ao longo do tempo dos valores médios da concentração de tetraciclina (ng/ml) no líquido sinovial de vacas submetidas à administração intravenosa jugular (Grupo 1) e intravenosa regional (Grupo 2).	54

Figura 17	- Concentração média de tetraciclina (ng/mL) e erro padrão da média em cada momento, no líquido sinovial de vacas submetidas à administração intravenosa jugular (Grupo 1) e intravenosa regional (Grupo 2).	56
Figura 18	- Distribuição ao longo do tempo dos valores individuais da concentração de tetraciclina (ng/ml) no leite de vacas submetidas à administração intravenosa jugular (Grupo 1).	59
Figura 19	- Distribuição ao longo do tempo dos valores individuais da concentração de tetraciclina (ng/ml) no leite de vacas submetidas à administração intravenosa regional (Grupo 2).	61
Figura 20	- Distribuição ao longo do tempo dos valores médios da concentração de tetraciclina (ng/ml) no leite de vacas submetidas à administração intravenosa jugular (Grupo 1) e intravenosa regional (Grupo 2).	62
Figura 21	- Concentração média de tetraciclina (ng/mL) e erro padrão da média em cada momento, no leite de vacas submetidas à administração intravenosa jugular (Grupo 1) e intravenosa regional (Grupo 2).	64

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** - Animais submetidos aos tratamentos (Grupos 1 e 2), com seus respectivos graus de claudicação e severidade da lesão pré e pós-tratamentos, com relação ao(s) membro(s) acometido(s). **40**
- Tabela 2** - Valores individuais, médios ($\bar{x}$) e erro padrão da média (**EPM**) da concentração de tetraciclina (ng/ml) no plasma de vacas submetidas à administração intravenosa jugular (Grupo 1). **42**
- Tabela 3** - Valores individuais, médios e erro padrão da média da concentração de tetraciclina (ng/ml) no plasma de vacas submetidas à administração intravenosa regional (Grupo 2). **44**
- Tabela 4** - Valores da concentração média de tetraciclina (ng/mL) e erro padrão da média em cada momento, no plasma de vacas submetidas à administração intravenosa jugular (Grupo 1) e intravenosa regional (Grupo 2). **47**
- Tabela 5** - Valores individuais, médios e erro padrão da média da concentração de tetraciclina (ng/ml) no líquido sinovial de vacas submetidas à administração intravenosa jugular (Grupo 1). **50**
- Tabela 6** - Valores individuais, médios e erro padrão da média da concentração de tetraciclina (ng/ml) no líquido sinovial de vacas submetidas à administração intravenosa regional (Grupo 2). **52**

Tabela 7	- Valores da concentração média de tetraciclina (ng/mL) e erro padrão da média em cada momento, no líquido sinovial de vacas submetidas à administração intravenosa jugular (Grupo 1) e intravenosa regional (Grupo 2).	55
Tabela 8	- Valores individuais, médios e erro padrão da média da concentração de tetraciclina (ng/ml), no leite de vacas submetidas à administração intravenosa jugular (Grupo 1).	58
Tabela 9	- Valores individuais, médios e erro padrão da média da concentração de tetraciclina (ng/ml), no leite de vacas submetidas à administração intravenosa regional (Grupo 2).	60
Tabela 10	- Valores da concentração média de tetraciclina (ng/mL) e erro padrão da média em cada momento, no leite de vacas submetidas à administração intravenosa jugular (Grupo 1) e intravenosa regional (Grupo 2).	63

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

As afecções que induzem as claudicações constituem-se em um dos mais importantes problemas que acomete a espécie bovina, sendo superadas somente pelos problemas reprodutivos e pelas infecções na glândula mamária, implicando assim em prejuízos econômicos significativos (Baggott & Russell, 1980; Whitaker et al., 1983; Nuss & Weaver, 1991; Stanek, 1994; Desrochers et al., 1995; Clarkson et al., 1996; Greenough et al., 1997; Navarre et al., 1999; Souza, 2001). A maioria das claudicações na espécie bovina é originária de doenças podais que apresentam opções de tratamento limitadas, especialmente quando os processos infecciosos atingem ossos e articulações. Os processos infecciosos que acometem os dígitos podem atingir estruturas mais profundas, culminando com a necrose do tendão flexor digital profundo, osteomielite do sesamóide distal ou da falange distal, artrite interfalângica distal, tendossinovite do flexor digital profundo, doença da linha branca e flegmão interdigital (Stanek, 1994; Desrochers et al., 1995; Kofler, 1995; Clarkson et al., 1996; Navarre et al., 1999).

Ao analisar as infecções podais considera-se as bactérias como sendo a etiologia principal. Dentre estas, destacam-se o *Arcanobacterium* (*Actinomyces*) *pyogenes*, *Streptococcus* spp., *Salmonella* spp., *Escherichia coli*, *Proteus* sp e *Fusobacterium necrophorum*. Menos freqüentemente as infecções podem ser causadas por *Staphylococcus* spp., *Erysipelothris* spp., *Pseudomonas* spp., *Pasteurella* spp., *Haemophilus* spp., *Bacteroides* spp., *Brucella* spp. e *Mycoplasma* spp. São freqüentes as infecções mistas contendo bactérias aeróbicas Gram positivas e Gram negativas (Kasari et al., 1988; Trent & Redic-Kill, 1997; Fajt & Apley, 2001). Estudo *in vitro*, com bovinos apresentando enfermidades podais, demonstrou a susceptibilidade do *Arcanobacterium pyogenes* a penicilina, amoxicilina, eritromicina, lincomicina e tetraciclina, com relativa resistência bacteriana à oxitetraciclina, onde a Concentração

Inibitória Mínima, capaz de inibir o crescimento de 50% das bactérias (CIM₅₀) foi 6,25 µg/ml e a CIM₉₀ (capacidade de inibir o crescimento de 90% das bactérias) apresentou valor de 25 µg/ml (Fajt & Apley, 2001).

A atividade antimicrobiana da tetraciclina baseia-se na CIM para as bactérias patogênicas mais freqüentemente encontradas, destacando-se *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli* e *Bacteroides fragilis*, sendo atribuídos valores em ng/ml ao CIM de 2000 a 4000, 250 a 1000, 2000 a 16000 e 500 a 2000 respectivamente (Finch, 1997).

Os resultados insatisfatórios do tratamento antibacteriano sistêmico nas doenças podais dos bovinos, devem-se em parte a diminuição do pH tecidual causado pelos processos infecciosos, com produção de enzimas proteolíticas e formação de coágulos de fibrina que favorecem a permanência de microorganismos no interior dos tecidos. Outro ponto importante a ser considerado, é que o tecido ósseo conectivo denso, caracterizado por um limitado suprimento sangüíneo e reduzida drenagem venosa e linfática, tornando restritas as rotas de eliminação do material necrótico (Orsini, 1984; Trent & Redic-Kill, 1997). Os ligamentos e tendões apresentam reduzido suprimento sangüíneo, com limitada habilidade regenerativa (Honnas et al., 1991; Anderson et al., 1996; Trent & Redic-Kill, 1997). Desta forma, a escolha de um antimicrobiano deve estar baseada na sensibilidade microbiana à substância e também nas suas características farmacocinéticas, devendo esta escolha recair sobre um fármaco de amplo espectro de ação e capaz de atingir elevadas concentrações nos diversos tecidos acometidos na infecção podal (Orsini, 1984; Honnas et al., 1991; Ferguson; 1997; Trent & Redic-Kill, 1997), destacando-se o ceftiofur e a oxitetraciclina (Morck et al., 1998).

A comparação entre as concentrações séricas, obtidas após a

administração de antimicrobianos e o CIM, pode ser útil em certas circunstâncias. Entretanto, esta comparação deve ser cuidadosa, pois, baseia-se no princípio de que a concentração nos músculos, ossos, pele e articulações, é reflexo direto da concentração sérica do antimicrobiano, assumindo um certo paralelismo farmacocinético. Dentre as substâncias que apresentam este comportamento destacam-se a oxitetraciclina, penicilina G, ampicilina e sulfadiazina/trimetoprim. Assim, após a administração intramuscular de 10 mg/Kg de oxitetraciclina, observou-se um comportamento paralelo nas curvas das concentrações do antimicrobiano na medula óssea, líquido sinovial e soro dos bovinos estudados, onde o pico de concentração encontrado no soro foi $1,68 \pm 0,47 \mu\text{g/ml}$ e de $0,73 \pm 0,21 \mu\text{g/ml}$ no líquido sinovial (Fajt & Apley, 2001).

As técnicas de tratamento disponíveis para as osteoartrites sépticas baseiam-se na artrocentese seguida de lavagens articulares repetidas com soluções poliônicas, acrescidas ou não de anti-sépticos (Bertone et al., 1987a, b; Honnas et al., 1992a, b; Stanek, 1994; Ferguson, 1997; Stanek, 1997b) e na realização da artrodese interfalângica distal com curetagem da porção óssea necrosada (Verschooten et al., 1974; Baxter et al., 1991; Pejsa et al., 1993; Stanek, 1994; Desrochers et al., 1995; Ferguson, 1997; Navarre et al., 1999).

A amputação do dígito nos bovinos deve ser evitada, ficando restrita aos casos onde todos os outros tratamentos tenham falhado, pois, tem como consequência a diminuição da vida produtiva do animal (Baxter et al., 1991; Pejsa et al., 1993; Stanek, 1994; Kofler, 1995; Ferguson, 1997; Navarre et al., 1999), devendo se associar a terapia antimicrobiana sistêmica (Verschooten et al., 1974; Bertone et al., 1987a; Baxter et al., 1991; Honnas et al., 1992a, b; Pejsa et al., 1993; Stanek, 1994; Desrochers et al., 1995; Kofler, 1995; Ferguson, 1997; Stanek, 1997a; Morck et al., 1998; Navarre et al., 1999).

O custo das drogas antimicrobianas, bem como a mão de obra dispensada

para sua administração, são tidos como os fatores mais dispendiosos e limitantes no tratamento das infecções dos dígitos, pois, pode se estender de duas semanas nos casos mais simples a 6 semanas quando das infecções disseminadas atingindo ossos e articulações (Whitaker et al., 1983; Baxter et al., 1991; Stanek, 1994; Greenough et al., 1997; Navarre et al., 1999). Além disso, a terapia antimicrobiana implica na presença de resíduos nos tecidos e também no leite, resultando na necessidade do seu descarte e, no adiamento do envio do animal para o abate, sendo este intervalo variável, dependendo do período de carência de cada antimicrobiano (Haddad et al., 1986a, b; Brown et al., 1986; Tyczkowska et al., 1993; Stanek, 1994; Pedersoli et al., 1995; Morck et al., 1998; Cherlet et al., 2000).

O que se deve questionar no entanto, não é somente a presença destes resíduos, mas sim o tipo e as concentrações dos mesmos, devendo estes encontrar-se dentro de limites máximos residuais (LMRs), caracterizado como a concentração máxima de resíduo no alimento que é legalmente aceito, sendo expresso em ppb (partes por bilhão) ou ppm (partes por milhão). Estes valores, devem apresentar margens de segurança suficientemente amplas para garantir a segurança do produto de origem animal (Palermo Neto, 2001).

O cálculo do LMR é baseado na dose de ingestão diária admissível (IDA) da droga. A IDA é a dose diária que se ingerida durante toda a vida do indivíduo, não apresenta riscos apreciáveis à saúde da pessoa que a ingere. Sendo assim, esses valores estão sujeitos a constantes revisões, desde que novos conhecimentos dêem subsídio para essas alterações. A IDA é expressa em miligramas (mg) da droga por kg de peso corporal. Para o leite, o LMR é definido como um décimo daquele definido para a carne, pois se considera que o leite é o principal alimento da dieta de crianças e recém-nascidos, os quais são mais sensíveis que os adultos (Fonseca & Santos, 2001).

Dessa forma, os limites máximos permitidos para resíduos de substâncias para uso veterinário em alimentos são determinados pelo *Codex Alimentarius*, da FAO (“Food and Agriculture Organization”, da Organização das Nações Unidas - ONU), e da Organização Mundial da Saúde (OMS). Esses limites máximos de resíduos de fármacos nos alimentos têm importância fundamental por serem pontos de referência para o comércio internacional de alimentos, assim como de estabelecer limites seguros da concentração de resíduos que não apresentam risco à saúde do consumidor (Fonseca & Santos, 2001).

No Brasil, o Ministério da Agricultura através do Plano Nacional de Controle de Resíduos Biológicos em Produtos de Origem Animal (PNCRB), sistematiza os meios de controle da contaminação desses produtos por resíduos de compostos de uso na agropecuária, como também os poluentes ambientais. Este programa estabelece como limite máximo de resíduo (LMR), a quantidade de 100 ppb para a tetraciclina em leite. (BRASIL, 1998; 2003a, b).

Objetivando a utilização segura dos produtos de origem animal, após a administração de antimicrobianos, são determinados intervalos de tempo para cada substância, onde as concentrações destas, estariam acima dos LMRs estabelecidos. A este intervalo de tempo, denomina-se período de carência, sendo sua duração dependente da dose e esquema de tratamento utilizado, via de administração, produção leiteira do animal e formulação do produto. Dentre as indicações e períodos de carência dos principais medicamentos para uso em vacas leiteiras, definidos pela indústria, destaca-se a contra-indicação da administração das tetraciclinas (Fonseca & Santos, 2001).

Um estudo conduzido pelo “Center for Veterinary Medicine” (CVM) FDA do “Food and Drug Administration” dos Estados Unidos, estabeleceu que o valor

de IDA para resíduos totais de tetraciclina, incluindo oxitetraciclina, clortetraciclina e tetraciclina, é 25 g/kg de peso corpóreo. Baseado nestes estudos, um limite de tolerância de 300 partes por bilhão foi estabelecido para cada uma das tetraciclina (oxitetraciclina, clortetraciclina e tetraciclina) ou para a soma de resíduos das mesmas quando combinadas (FDA, 1998).

No intuito de se otimizar a ação dos antimicrobianos, técnicas de administração local têm sido desenvolvidas, como por exemplo a administração intra-articular (Bertone et al., 1987a, b; Lloyd et al., 1988, 1990) e o implante intra-articular de esferas ou esponjas impregnadas com fármacos (Butson et al., 1996; Trostle et al., 1996; Hisbrunner & Steiner, 1998). Embora, a utilização de antimicrobianos por via intra-articular, possibilite vantagens ao reduzir os custos e aumentar o contato com os microorganismos, esta técnica também induz sinovite química e outros microorganismos podem ser introduzidos de forma iatrogênica (Stanek, 1994; Ferguson, 1997; Stanek, 1997b).

A administração intravenosa regional em bovinos é uma técnica freqüentemente utilizada nos procedimentos cirúrgicos na extremidade dos membros, objetivando a aplicação de anestésicos locais e conseqüente bloqueio regional. A técnica consiste da colocação de um torniquete de borracha, freqüentemente posicionado ao redor do terço proximal do metacarpo ou metatarso e na administração intravenosa de agentes anestésicos locais no interior de veias superficiais acessíveis, distalmente ao torniquete. Dentre estas veias destacam-se a Digital Dorsal Comum e Abaxial Palmar ou Plantar Própria. Esta técnica induz a rápida e uniforme distribuição retrógrada do agente e conseqüentemente a anestesia dos tecidos superficiais e profundos, em toda a região distalmente ao torniquete, que pode ser mantido por até 90 minutos, apresentando raros efeitos indesejáveis como a trombose venosa (Manohar et al., 1971;

Weaver, 1972; Tyagi et al., 1973; Prentice et al., 1974; Bogan & Weaver, 1978; Elmore, 1980; Singh et al., 1982; Lillie et al., 1984; Grice et al., 1986; Fehlings, 1980; Sukhani et al., 1989; Thurmon & Ko, 1997).

Baseando-se nos princípios de difusão retrógrada do agente anestésico e na técnica de administração pela via intravenosa regional, desenvolveu-se a antibiose intravenosa regional (AIVR). A AIVR faz uso de um antimicrobiano hidrossolúvel, associado ou não a um anestésico local, possibilitando a utilização de doses reduzidas da substância quando comparada a massa corporal do animal. Além deste aspecto, ocorre a rápida difusão em elevadas concentrações do fármaco pelos tecidos distal ao torniquete (Hauck-Bauer, 1977; Steiner et al., 1990; Stanek et al., 1984; Stanek & Fessl, 1985; Gagnon et al., 1994; Stanek, 1994; Stanek et al., 1994; Ferguson, 1997; Navarre et al., 1999; Nicoletti, 2004).

Dentre os antimicrobianos utilizados na antibiose intravenosa regional, destacam-se a penicilina cristalina G sódica (Steiner et al., 1990; Stanek et al., 1984; Stanek & Fessl, 1985; Stanek et al., 1994; Stanek, 1994), ampicilina (Stanek et al., 1984), oxitetraciclina 500 mg e 1000 mg (Hauck-Bauer, 1977) diluídos ou não em 15 a 20 ml lidocaína 2% sem vasoconstritor, e administrados usualmente em dose única.

Ensaio biológicos, a partir de tecidos e líquidos orgânicos, através da difusão em ágar contendo cepas padronizadas de bactérias, revelaram que os tecidos localizados distal ao torniquete, bem como o líquido sinovial, apresentavam concentrações de penicilina mais elevadas quando comparadas com a administração intravenosa (Stanek et al., 1984; Stanek et al., 1994; Stanek, 1994). A análise da antibiose intravenosa regional, utilizando 10.000.000 U.I. de penicilina cristalina G sódica e realizada em 14 vacas em lactação a partir de ensaios biológicos, revelou baixos níveis do antibiótico no leite após a técnica, sendo que em 5 animais a penicilina

não foi detectada, e 48 horas após a realização do procedimento não foram observados níveis do antibiótico em nenhum dos animais testados (Stanek et al., 1994).

A tetraciclina na dose total de 500 e 1000 mg é considerada como outra vantajosa possibilidade a ser administrada na antibiose intravenosa regional. Estudos realizados em casos clínicos que apresentavam processos sépticos severos nos dígitos, comprovaram a eficiência do tratamento, avaliada através da melhoria dos sinais clínicos e, principalmente, devido a redução do período de recuperação quando comparada à administração intramuscular ou intravenosa sistêmica da tetraciclina. O exame histopatológico revelou a presença de edema moderado, sinais de inflamação e formação de hematomas especialmente no local de aplicação. Estes achados possuem maior ocorrência quando utilizada a dose de 1000 mg (Hauck-Bauer, 1977; Stanek, 1994). Estas complicações, acrescidas de trombose venosa extensa distal ao torniquete, também foram observadas em 2 bovinos de um grupo de 15 animais, tratados através da antibiose com administração de 10.000.000 U.I penicilina cristalina G sódica, atribuindo-se como causa destes efeitos a superdosagem local da penicilina (Steiner et al., 1990; Stanek, 1994).

Mais recentemente, estudos realizados avaliaram a farmacocinética do cefazolin, administrado em dose única de 250 mg via intravenosa regional, no líquido sinovial de vacas leiteiras normais. Estes estudos demonstraram elevadas concentrações, acima da CIM, de cefazolin no líquido sinovial da articulação tibiotársica, durante as 4 primeiras horas após a administração. As concentrações de cefazolin no líquido sinovial foram determinadas através de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência, comumente conhecida como HPLC (“High-Performance Liquid Chromatography”) (Gagnon et al., 1994).

Navarre et al., (1999), avaliaram a distribuição do ceftiofur sódico

administrado na dose total de 500 mg (2 ml), a partir de uma solução contendo 250 mg/ml, no plasma regional e líquido sinovial de vacas de corte normais, após a administração intravenosa regional. Os resultados obtidos baseados na determinação comparativa das concentrações através de HPLC e ensaios biológicos, demonstraram níveis muito acima do CIM no plasma regional e líquido sinovial, persistindo por mais de 5 horas após a injeção de ceftiofur. Entretanto, os autores relataram a impossibilidade de analisar o líquido sinovial em todos os momentos propostos, devido ao posicionamento do torniquete no terço distal do metacarpo e consequentemente colheita improdutiva ou insuficiente deste líquido em punções sucessivas.

Dentre as diversas enfermidades podais dos bovinos, tem-se destacado a dermatite digital papilomatosa (DDP). Trata-se de uma doença aparentemente contagiosa, dolorosa e circunscrita, sendo esta restrita ao dígito. As lesões iniciais são tipicamente avermelhadas, planas e ulceradas, posteriormente ampliam suas dimensões, tomando um aspecto verrucoso com projeções papilares (Walker et al., 1995; Döpfer et al., 1997; Kofler & Auftreten, 1997; Yeruham & Perl, 1998; Ohya et al., 1999; Berry, 2001; Nicoletti, 2004). A doença foi primeiramente descrita na Itália, por Cheli & Mortelaro (1974), sendo também reportada em vários países (Rodríguez-Lainz et al., 1996a, b; Argaez-Rodríguez et al., 1997; Kofler & Auftreten, 1997; Rodríguez-Lainz et al., 1998; Wells et al., 1999; Rodríguez-Lainz et al., 1999; Brown et al., 2000).

Vários nomes tem sido utilizados para descrever a DDP, incluindo dermatite digital, papilomatose interdigital e dermatite verrucosa (Walker et al., 1995; Ohya et al., 1999; Berry, 2001). A lesão determinada pela DDP pode causar claudicação de moderada a severa, resultando em diminuição da massa corporal e redução da produção leiteira (Walker et al., 1995; Coulon et al., 1996; Ohya et al., 1999; Yeruham et al., 2000; Berry, 2001; Souza, 2001; Nicoletti, 2004). As lesões ocorrem

freqüentemente nos membros pélvicos e localizam-se na superfície plantar acima do espaço interdigital, adjacente aos bulbos dos cascos (Walker et al., 1995; Rodriguez-Lainz et al., 1996b; Döpfer et al., 1997; Kofler & Auftreten, 1997; Yeruham & Perl, 1998; Ohya et al., 1999; Berry, 2001; Nicoletti, 2004).

Devido a marcante susceptibilidade das lesões causadas pela DDP, quando da administração tópica ou parenteral de alguns antimicrobianos (Britt et al., 1996, 1999; Hernandez et al., 1999; Laven & Proven, 2000; Berry, 2001; Fajt & Apley, 2001; Nicoletti, 2004), e a detecção de espiroquetas invadindo o estrato espinhoso e as papilas dermais, sugere-se que estas bactérias desempenhem um importante papel na patogenia desta afecção (Walker et al., 1995; Döpfer et al., 1997; Yeruham & Perl, 1998; Britt et al., 1999; Fajt & Apley, 2001; Nicoletti, 2004).

Estudos epidemiológicos, têm identificado que determinadas condições ambientais e de manejo, possam predispor a dermatite digital papilomatosa em novilhas leiteiras. Cita-se como exemplos destas condições o peso das novilhas, tipo de piso (concreto), introdução de animais no rebanho e casqueamento (Cheli & Mortellaro, 1974; Rodríguez-Lainz et al., 1996a; Argaez-Rodriguez et al., 1997; Kofler & Auftreten, 1997; Wells et al., 1999; Nicoletti, 2004). Assim, a DDP apresenta-se como uma doença multifatorial, onde as condições de higiene precárias são determinantes na qual as espiroquetas podem estar primariamente envolvidas (Grund et al., 1995; Kofler & Auftreten, 1997; Ohya et al., 1999; Berry, 2001; Fajt & Apley, 2001; Nicoletti, 2004).

Estudos revelaram que a maioria das vacas acometidas de DDP, que receberam administração tópica de penicilina G procaína, ceftiofur sódico, oxitetraciclina, lincomicina ou uma combinação de lincomicina e espectinomicina, seguida ou não de bandagens, responderam favoravelmente dentro de 7 a 30 dias. Entretanto, observou-se a recorrência das lesões em vacas previamente tratadas (Britt et

al., 1996; Coulon et al., 1996; Kofler & Auftreten, 1997; Hernandez et al., 1999; Ohya et al., 1999; Hernandez & Shearer, 2000; Laven & Proven, 2000; Fajt & Apley, 2001; Nicoletti, 2004).

As indicações sobre a provável participação das espiroquetas na etiopatogenia da DDP devem-se, entre outros fatores, ao predomínio destes microorganismos nas lesões (Walker et al., 1995; Döpfer et al., 1997; Kofler & Auftreten, 1997; Yeruham & Perl, 1998; Ohya et al., 1999; Berry, 2001), sendo estes encontrados invadindo o estrato espinhoso e papilar dermal.

A diferença entre a resposta humoral de vacas acometidas de DDP e sadias, comparadas através de testes sorológicos, indica claramente que as espiroquetas induzem uma resposta humoral significativa na maioria das vacas (Walker et al., 1997). Apesar da DDP ser amplamente estudada, permanece obscuro o papel das espiroquetas como organismos primariamente envolvidos ou oportunistas após o desenvolvimento preliminar da lesão (Walker et al., 1995; Döpfer et al., 1997; Kofler & Auftreten, 1997; Yeruham & Perl, 1998; Ohya et al., 1999; Fajt & Apley, 2001).

Os objetivos deste estudo foram:

- > Comparar as concentrações do cloridrato de tetraciclina cristalina no plasma e líquido sinovial, frente a administração intravenosa jugular e intravenosa regional;
- > Comparar as concentrações cloridrato de tetraciclina cristalina no plasma e líquido sinovial, com os valores da concentração inibitória mínima, preconizada para as principais bactérias causadoras de enfermidades podais;
- > Verificar a eficiência do tratamento da dermatite digital papilomatosa, com um dose única do cloridrato de tetraciclina cristalina, administrada pelas vias intravenosa jugular e intravenosa regional;
- > Determinar os valores residuais da tetraciclina no leite das vacas tratadas pelas diferentes vias intravenosa jugular e intravenosa regional.

2 MATERIAL E MÉTODO

2.1 Animais e grupos

Foram utilizadas 12 vacas em lactação, com idade variando de três a dez anos, pesando entre 350 e 550 Kg, acometidas de DDP em pelo menos um dos membros pélvicos. Com a finalidade de padronização dos grupos, foram utilizadas vacas oriundas de uma fazenda produtora de leite tipo A e que encontravam-se no período compreendido entre 200 e 365 dias pós-parto. Os animais foram aleatoriamente divididos em dois grupos de seis animais, sendo mantidas as condições nutricionais da fazenda: fornecimento diário de silagem de milho; ração comercial na proporção de 2% do peso vivo, divididas em duas porções oferecidas no período matutino e vespertino, e água “ad libitum”. Após o período inicial de colheita das amostras de 24 horas, contadas a partir da administração do antimicrobiano, todas as vacas passaram a ser ordenhadas rotineiramente duas vezes ao dia e todo leite produzido pelos animais pertencentes aos dois grupos, foi descartado durante um período de 72 horas.

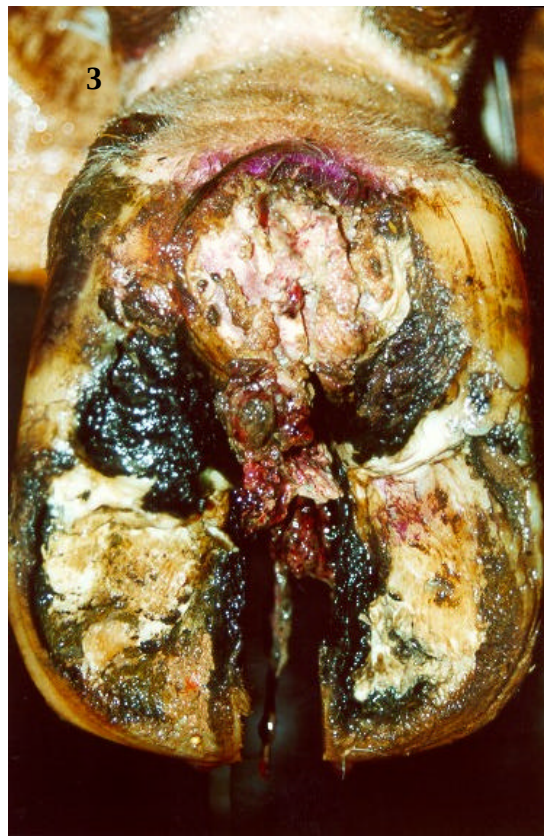
Organograma experimental:

- Exame físico pré-operatório.
- Determinação do grau de claudicação (Desrochers et al., 2001).
- Hemograma pré-administração e pós-administração
- Contenção física
- Antimicrobiano I.V. sistêmico (Grupo 1)
- Antibiose regional I.V. (Grupo 2)
- Colheita de amostras a serem realizadas:
 - líquido sinovial
 - sangue venoso
 - leite
- Momentos das colheitas nos Grupos 1 e 2:
 - M0: imediatamente anterior à administração do antimicrobiano
 - M1: 22 minutos após a administração
 - M2: 45 minutos após a administração e imediatamente antes da liberação do torniquete
 - M3: 1 hora e 22 minutos após a administração
 - M4: 2 horas após a administração
 - M5: 3 horas após a administração
 - M6: 4 horas após a administração
 - M7: 6 horas após a administração
 - M8: 8 horas após a administração
 - M9: 12 horas após a administração
 - M10: 24 horas após a administração
 - M11: 48 horas após a administração

- M12: 72 horas após a administração
- M13: 96 horas após a administração
- M14: 120 horas após a administração

2.2 Procedimentos

No momento que precedeu aos tratamentos todos os animais foram pesados, identificados e examinados. Foi determinado o grau de claudicação, segundo a classificação de Desrochers et al. (2001) que varia de intensidade 0 (ausente) a 4 (decúbito). As lesões da DDP foram classificadas em leve (1), moderada (2) e severa (3) (Figuras 1, 2 e 3), baseando-se nas características e extensão da região lesada (Walker et al., 1995; Döpfer et al., 1997; Kofler & Auftreten, 1997; Yeruham & Perl, 1998; Ohya et al., 1999; Berry, 2001).



FIGURAS 1, 2 e 3 – Dígitos dos animais utilizados no experimento, acometidos de DDP e apresentando lesões classificadas como leve (1), moderada (2) e severa(3).

Os animais que compuseram os dois grupos, foram contidos em brete especialmente adaptado para tratamento de enfermidades podais, sendo mantidos em posição quadrupedal (Figuras 4, 5, 6).



FIGURAS 4, 5 e 6 – Vacas durante a fase de permanência do torniquete de borracha, contidas em brete e mantidas em posição quadrupedal.

As vacas que compuseram o **Grupo 1** receberam dose única de 10 mg/Kg de peso vivo de cloridrato de tetraciclina cristalina¹ intravenosa. A administração do cloridrato de tetraciclina cristalina aos animais do **Grupo 1**, foi realizada através de venopunção jugular e infusão contínua por 10 a 15 segundos do antimicrobiano por meio de agulha hipodérmica 40 x 12² e seringa plástica³, ambas descartáveis.

O **Grupo 2**, foi composto por vacas que receberam uma dose total única de 1000 mg (20 ml, solução a 5%) de cloridrato de tetraciclina cristalina intravenosa regional. Nestes animais, foi aplicado um torniquete de borracha ao redor da região distal da tíbia do membro acometido, acima da tuberosidade do tarso calcâneo, permanecendo no local por 45 minutos (Figura 7). Visando o adequado garroteamento do membro, posicionaram-se duas ataduras de crepe enroladas, nos sulcos existentes entre a tíbia e o Tendão do Músculo Gastrocnêmio. A administração do antimicrobiano foi executada de forma contínua com duração de 10 a 15 segundos, através de venopunção da Veia Digital Dorsal Comum, com escalpe 19G⁴.

¹ Talcin 1 g injetável – cloridrato de tetraciclina cristalina 1 g e ácido ascórbico 3 g - Novartis S.A.

² Agulha descartável 40 x 12 – BD Ind. Cirúrgicas Ltda.

³ Plastipak estéril – seringa descartável 20 ml sem agulha – BD Ind. Cirúrgicas Ltda.

⁴ BD Asepto 19G – dispositivo para infusão intravenosa – BD Ind. Cirúrgicas Ltda.



FIGURA 7 – Posicionamento do torniquete de borracha ao redor da região distal da tíbia do membro acometido, acima da tuberosidade do tarso calcâneo. Note-se a colocação de duas ataduras de crepe enroladas, nos sulcos existentes entre a tíbia e o Tendão do Músculo Gastrocnêmio, visando o adequado garroteamento.

Os locais de aplicação do antimicrobiano nos animais que compuseram o Grupo 2 (Veia Digital Dorsal Comum) e de colheita do líquido sinovial nos Grupos 1 e 2 (articulações do tarso do membro pélvico acometido) foram previamente submetidos à tricotomia, seguida da anti-sepsia com solução tópica de polivinilpirrolidona (PVPI) 10%⁵.

Amostras de sangue de aproximadamente 5 ml⁶ foram colhidas da veia jugular⁷ nos momentos M0 a M14. As amostras colhidas no M2, no Grupo 2, foram realizadas imediatamente antes da remoção do torniquete. Imediatamente após as colheitas, estas amostras foram centrifugadas e o plasma obtido, acondicionado

⁵ Riodeine Tópico – Polivinil Pirrolidona Iodo 1% - Indústria Farmacêutica Rioquímica Ltda.

⁶ Vacuum II – Sistema para coleta de sangue a vácuo – Labnew Indústria e Comércio Ltda.

⁷ Precision Glide Vacutainer - Agulhas para colheita de sangue à vácuo 20G 11/2 – Becton Dickinson

adequadamente em tubos de ependorf e congelado a -20°C .

Nos mesmos momentos, foram colhidas amostras de aproximadamente 1 ml de líquido sinovial por artrocentese do tarso (Figura 8) e amostras de leite de aproximadamente 50 ml (Figura 9).

Foram também colhidas amostras de sangue nos momentos M0, M6, M10, M12 e M14 para a realização de exames hematológicos.



FIGURA 8 – Colheita de amostra de líquido sinovial, a partir de artrocentese no tarso.



FIGURA 9 – Método de colheita de amostra de leite, contendo aproximadamente 50 ml.

No momento M14, que corresponde a 120 horas após à administração da tetraciclina, todos os animais que compunham os Grupos 1 e 2, foram submetidos a uma nova avaliação das lesões conseqüentes da DDP. Esta reclassificação baseou-se nos mesmos critérios inicialmente propostos.

Todos os animais dos Grupos 1 e 2 foram inspecionados durante sete dias após o término da manipulação experimental, esta inspeção objetivou verificar a ocorrência de complicações decorrentes dos procedimentos de colheita e avaliação do grau de claudicação.

2.3 Análises laboratoriais

2.3.1 Exames hematológicos

Nos momentos imediatamente anterior aos tratamentos e ao término da colheita das amostras de sangue, alíquotas de sangue da veia jugular foram destinadas à realização de hemogramas dos animais. Estes hemogramas contemplaram hemoglobina, número de hemácias, hematócrito, contagem total e diferencial de leucócitos, proteína total e fibrinogênio. Esta prática visou o acompanhamento clínico e laboratorial dos animais, além de objetivar o acompanhamento das vacas ao término da fase de colheita das amostras, uma vez que foram realizadas artrocenteses seriadas e existia o risco de artrite iatrogênica.

2.3.2 Determinação da concentração do antimicrobiano nas amostras de sangue, líquido sinovial e leite

A determinação da concentração de tetraciclina, foi realizada através de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência, baseada no seguinte procedimento analítico, adaptado de Furusawa (1999):

- Em tubo de centrífuga foi colocado 1ml da amostra e adicionado 0,35ml de solução de ácido tricloroacético a 80% em acetonitrila;
- Ultra-som⁸ por 10 minutos;
- Agitação em vórtex⁹ por 1 minuto;
- Centrifugação a 2300 rpm por 10min;
- Filtração através de filtro¹⁰ com membrana durapore¹¹ 0,45µm, 13mm;
- Injeção automática de 40 µl do filtrado no cromatógrafo líquido de alta eficiência com detector Ultra-Violeta¹² (UV).

O método apresentou linearidade entre 50 ng/ml e 13.000 ng/ml para as amostras de plasma. Os limites de detecção e de quantificação do método foram 35 ng/ml e 50 ng/ml, respectivamente. A precisão do método mostrou valores de coeficiente de variação inferiores a 10% e 5%, para as menores e maiores concentrações, respectivamente. Foram obtidas recuperação de 83,52% e exatidão de 94,26%.

⁸ Ultra-som Thornton®

⁹ Agitador de tubos Fanem® - modelo 251

¹⁰ Conjunto para filtração à vácuo contendo: funil, base e tampa tubulada em borossilicato e garra de alumínio anodizada – Millipore®

¹¹ Filtro Millipore®, membrana HV em PVDF 0,45µm, 47mm de diâmetro

¹² Cromatógrafo líquido Hewlett Packard®, modelo 1100, equipado com detector de rede de diodos, acoplado ao computador modelo Vectra XM, série 4-5/150, com Chem Station para integração e processamento dos cromatogramas, munido de coluna Nova-Pak Waters® RP 8, 60Å, 4mm (3,9 x 150 mm).

Com relação às amostras de líquido sinovial, o método apresentou linearidade entre 50 ng/ml a 415 ng/ml. Os limites de detecção e de quantificação do método foram 37 ng/ml e 50 ng/ml, respectivamente. A precisão do método mostrou valores de coeficiente de variação inferiores a 10% e 5%, para as menores e maiores concentrações, respectivamente. Foram obtidas recuperação de 99,28 e exatidão de 98,78%.

O método de detecção da tetraciclina no leite seguiu os padrões descritos por Denobile (2002), apresentando linearidade entre 50 ng/ml a 15.000 ng/ml para as amostras de leite. Os limites de detecção e de quantificação do método foram 37,5 ng/ml e 50 ng/ml, respectivamente. A precisão do método mostrou valores de coeficiente de variação inferiores a 10% e 5%, para as menores e maiores concentrações, respectivamente. Sendo obtidas recuperação de 86,6% e exatidão de 99,37%.

2.4 Análise estatística

Para a análise estatística dos valores da concentração média de tetraciclina em cada momento dos Grupos 1 e 2, os dados foram transformados em log (x+1) e comparados, utilizando análise de variância com medidas repetidas (Zar, 1998) e as médias comparadas pelo teste de Tukey ao nível de significância de 5%.

As análises estatísticas foram efetuadas empregando-se o programa SAS¹³ (Statistical Analysis System).

¹³ SAS Institute Inc., SAS OnlineDoc®, Version 8, Cary, NC: SAS Institute Inc., 1999.

3 RESULTADO

3.1 Aspectos gerais

A contenção física dos animais no brete especialmente adaptado para tratamento de enfermidades podais permitiu a manutenção destes em posição quadrupedal, sem a necessidade de tranquilização e demonstrou-se extremamente adequado aos procedimentos de colheita. Esta contenção proporcionou um rápido e eficiente método de manuseio das vacas, possibilitando segurança tanto ao técnico quanto ao animal.

Nas vacas que receberam 1000 mg (20 ml solução a 5%) de cloridrato de tetraciclina cristalina intravenosa regional, e representavam o **Grupo 2**, foi verificado que o posicionamento do torniquete de borracha ao redor da região distal da tíbia, acima da tuberosidade do tarso calcâneo, causou desconforto moderado no animal manifestado por alguns saltos, flexão e extensão do membro. Após a remoção do torniquete o desconforto cessou em alguns minutos. Durante um período de três dias após a

administração intravenosa regional da tetraciclina, foi observado em três animais discreto edema da região distal do membro, correspondente a porção abaixo do torniquete, porém sem aumento da sensibilidade dolorosa ou da temperatura na região. Estes animais não apresentaram agravamento do grau de claudicação no restante do período observado.

A colheita de líquido sinovial apresentou dificuldades, em virtude da obtenção de volume reduzido em alguns momentos e das várias punções seriadas, especialmente nas primeiras 24 horas.

Não foram observadas quaisquer complicações decorrentes das artrocenteses seriadas nos animais dos Grupos 1 e 2, durante todo o período de observação.

As colheitas das amostras de leite de todos os animais que compuseram os Grupos 1 e 2, foi facilmente executada. Nos momentos M2, M3 e M4 de 04 animais, foi obtido volume aproximado de 15 ml. Contudo estas quantidades, menores que a proposta na metodologia, foram suficientes para determinação da concentração da tetraciclina.

Considerando-se os aspectos clínicos gerais e locais, não foram observadas complicações devido aos procedimentos experimentais, nos animais de ambos os grupos, durante as inspeções realizadas nos sete dias após o período experimental.

Na mesma etapa, não foram também observadas, alterações nos graus de claudicação e severidade da lesão (Tabela 1), com exceção do animal 335, que apresentava grau 1 de severidade da lesão, e posteriormente grau 0.

Tabela 1 – Animais submetidos aos tratamentos (Grupos 1 e 2), com seus respectivos graus de claudicação e severidade da lesão pré e pós-tratamentos, com relação ao(s) membro(s) acometido(s)

Animal	Grupo	Membro acometido	Grau de severidade da lesão		Grau de claudicação	
358	1	MPE	2	2	2	2
337	1	MPD	1	1	0	0
329	1	MPD	3	3	1	1
136	1	MPD* e MPE	3	3	2	2
349	1	MPE	2	2	1	1
311	1	MPE	3	3	2	2
301	2	MPD	2	2	2	2
335	2	MPD	1	0	0	0
140	2	MPE	3	3	2	2
135	2	MPD	2	2	1	1
307	2	MPE	3	3	2	2
366	2	MPE	2	2	1	1

* Membro tratado
 Membro Pélvico Esquerdo (PPE)
 Membro Pélvico Direito (MPD)

3.2 Análises laboratoriais

3.2.1 Exames hematológicos

A análise individual dos hemogramas, bem como a determinação da proteína plasmática total e fibrinogênio (Apêndices 1 a 12), mantiveram-se normais nos animais utilizados no experimento, não apresentando alterações significativas, previamente e posteriormente aos procedimentos realizados.

3.2.2 Determinação da concentração do antimicrobiano nas amostras de sangue, líquido sinovial e leite

Nas Tabelas 2 e 3 e nas Figuras 10, 11 e 12 encontram-se os valores individuais, médios ($\bar{x}$) e erro padrão da média (EPM) da concentração de tetraciclina (ng/ml) no plasma de vacas submetidas à administração intravenosa jugular (Grupo 1) e intravenosa regional (Grupo 2).

A comparação dos valores médios em cada momento entre os dois grupos, observada na Tabela 4 e Figura 13, evidenciou diferença significativa ($P < 0,05$) nos momentos compreendidos entre M1 e M11. Os valores médios da concentração de tetraciclina no Grupo 1, compreendidos entre os momentos M1 e M4, não diferiram significativamente ($P > 0,05$), evidenciando este intervalo como sendo o de maior concentração plasmática do antibiótico, enquanto que no Grupo 2, o intervalo de maior concentração está entre o intervalo M3 e M9, pois, nestes momentos as médias não apresentaram diferenças significativa ($P > 0,05$).

Tabela 2 – Valores individuais, médios ($\bar{x}$) e erro padrão da média (**EPM**) da concentração de tetraciclina (ng/ml) no plasma de vacas submetidas à administração intravenosa jugular (Grupo 1)

Momento/Tempo	Número do Animal – Concentração Plasma / Grupo 1						$\bar{x}$	EPM
	136	329	349	311	337	358		
M 0 / antes trata/o	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
M 1 / 22 min	9343,11	12963,32	10108,72	9147,71	12220,81	10193,98	10662,94	639,89
M 2 / 45 min	6946,80	8728,49	6412,12	7893,60	8906,12	7024,96	7652,02	417,05
M 3 / 1 h 22 min	5639,40	7177,73	5843,68	4843,60	6650,15	5156,23	5885,13	362,13
M 4 / 2 h	4689,05	6216,72	4419,05	3998,05	5324,99	4806,29	4909,03	316,86
M 5 / 3 h	3868,38	5339,20	4385,30	2957,11	4653,53	3871,93	4179,24	331,54
M 6 / 4 h	3339,02	4410,17	3941,21	2699,53	3678,31	3339,02	3567,88	239,43
M 7 / 6 h	2413,54	4216,54	2783,02	1829,12	2582,29	2987,30	2801,97	325,64
M 8 / 8 h	1836,22	3276,85	2139,98	1717,21	1919,71	2690,65	2263,44	246,56
M 9 / 12 h	1273,12	2555,65	1612,40	1205,62	1139,89	2044,06	1638,46	229,19
M 10 / 24 h	418,69	1154,10	537,71	319,22	267,70	898,31	599,29	143,99
M 11 / 48 h	13,68	269,48	68,75	113,16	26,12	116,71	101,32	37,88
M 12 / 72 h	0,00	36,77	0,00	0,00	0,00	0,00	6,13	6,13
M 13 / 96 h	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
M 14 / 120 h	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

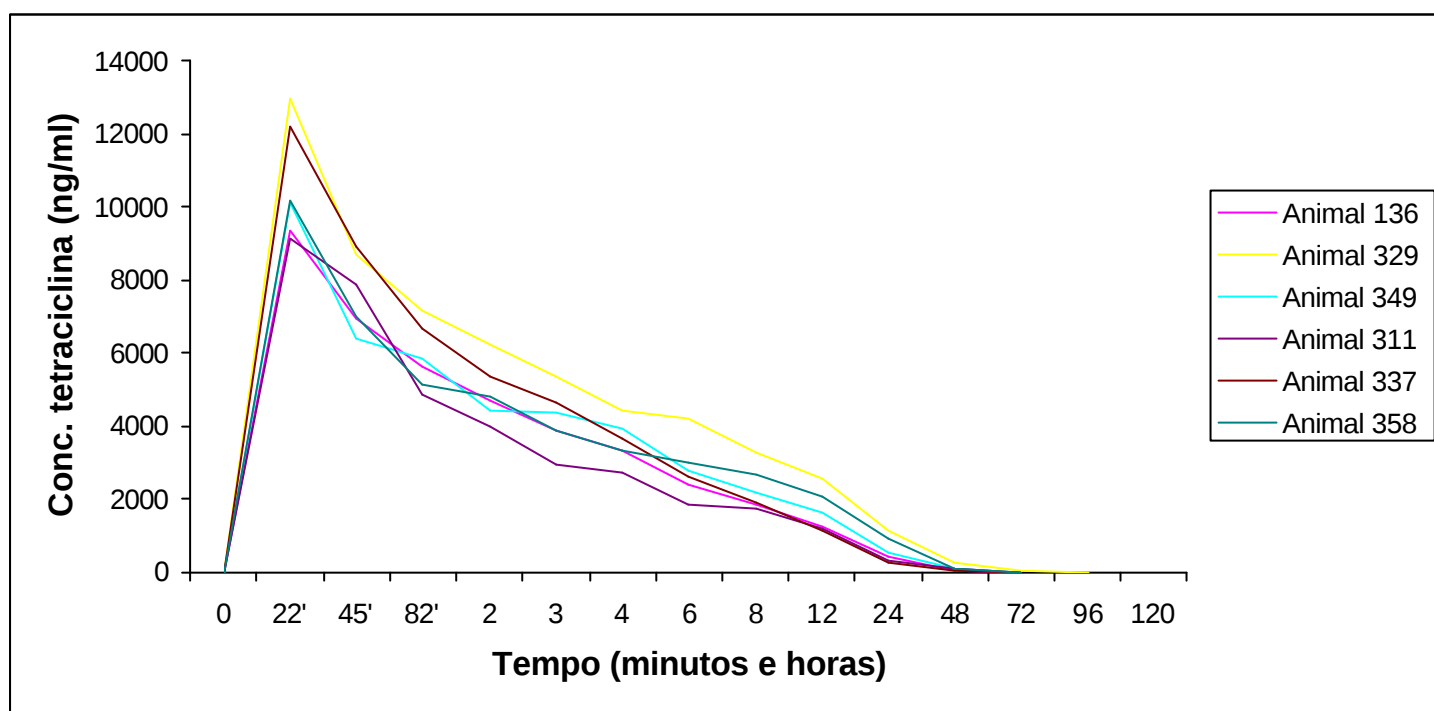


FIGURA 10 – Distribuição ao longo do tempo dos valores individuais da concentração de tetraciclina (ng/ml) no plasma de vacas submetidas à administração intravenosa jugular (Grupo 1).

Tabela 3 – Valores individuais, médios e erro padrão da média da concentração de tetraciclina (ng/ml) no plasma de vacas submetidas à administração intravenosa regional (Grupo 2)

Momento/Tempo	Número do Animal – Concentração Plasma / Grupo 2						$\bar{X}$	EPM
	135	140	301	307	366	335		
M 0 / antes trata/o	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
M 1 / 22 min	0,00	47,43	11,91	235,73	20,79	670,93	164,47	107,43
M 2 / 45 min	0,00	596,33	1,25	185,99	10,13	487,97	213,61	108,73
M 3 / 1 h 22 min	214,41	935,61	502,18	553,69	681,59	757,98	607,58	100,71
M 4 / 2 h	166,45	235,73	511,06	583,89	562,58	576,79	439,42	76,60
M 5 / 3 h	155,79	576,79	372,51	413,36	495,07	532,38	424,32	61,87
M 6 / 4 h	120,26	456,00	342,31	406,26	463,10	498,63	381,09	56,66
M 7 / 6 h	102,50	310,33	271,25	251,71	241,06	361,85	256,45	35,68
M 8 / 8 h	82,96	237,50	217,96	210,86	161,12	265,92	196,05	26,65
M 9 / 12 h	61,64	154,01	178,88	120,26	170,00	185,99	145,13	19,23
M 10 / 24 h	6,58	40,33	33,22	45,66	20,79	65,20	35,30	8,30
M 11 / 48 h	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3,02	0,50	0,00
M 12 / 72 h	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
M 13 / 96 h	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
M 14 / 120 h	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

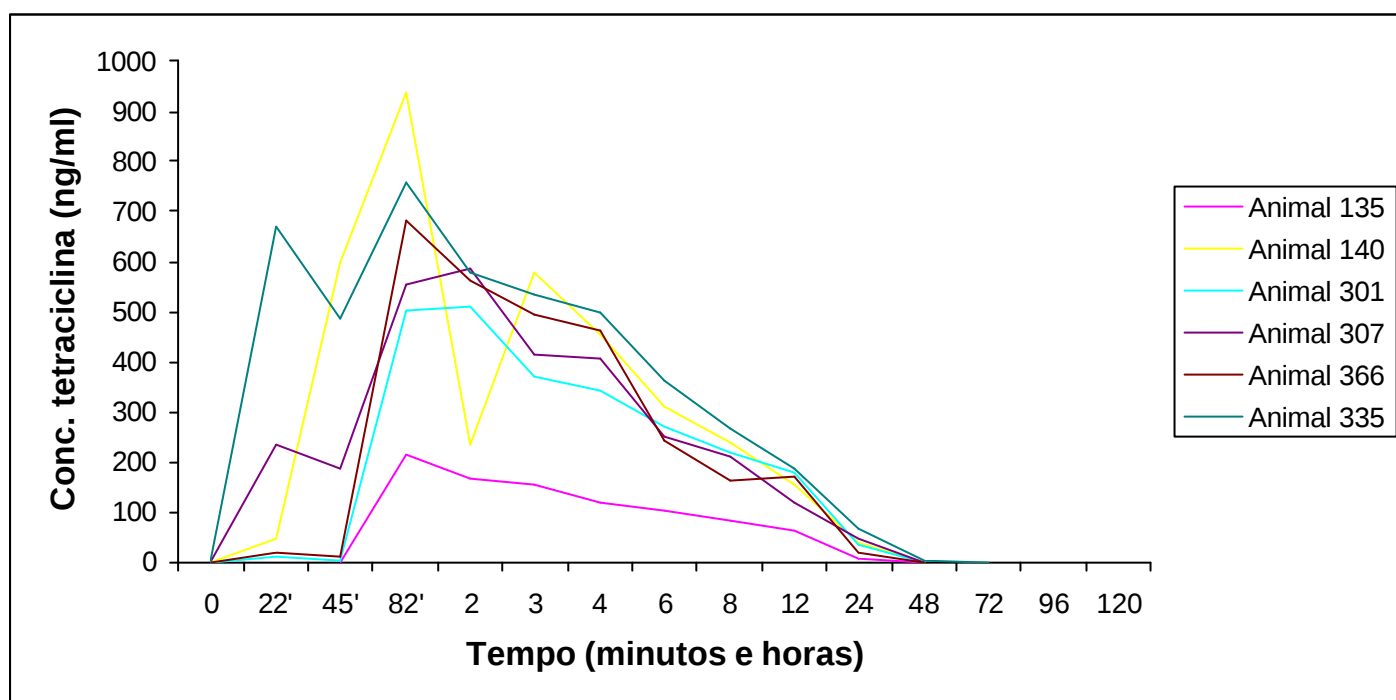


FIGURA 11 – Distribuição ao longo do tempo dos valores individuais da concentração de tetraciclina (ng/ml) no plasma de vacas submetidas à administração intravenosa regional (Grupo 2).

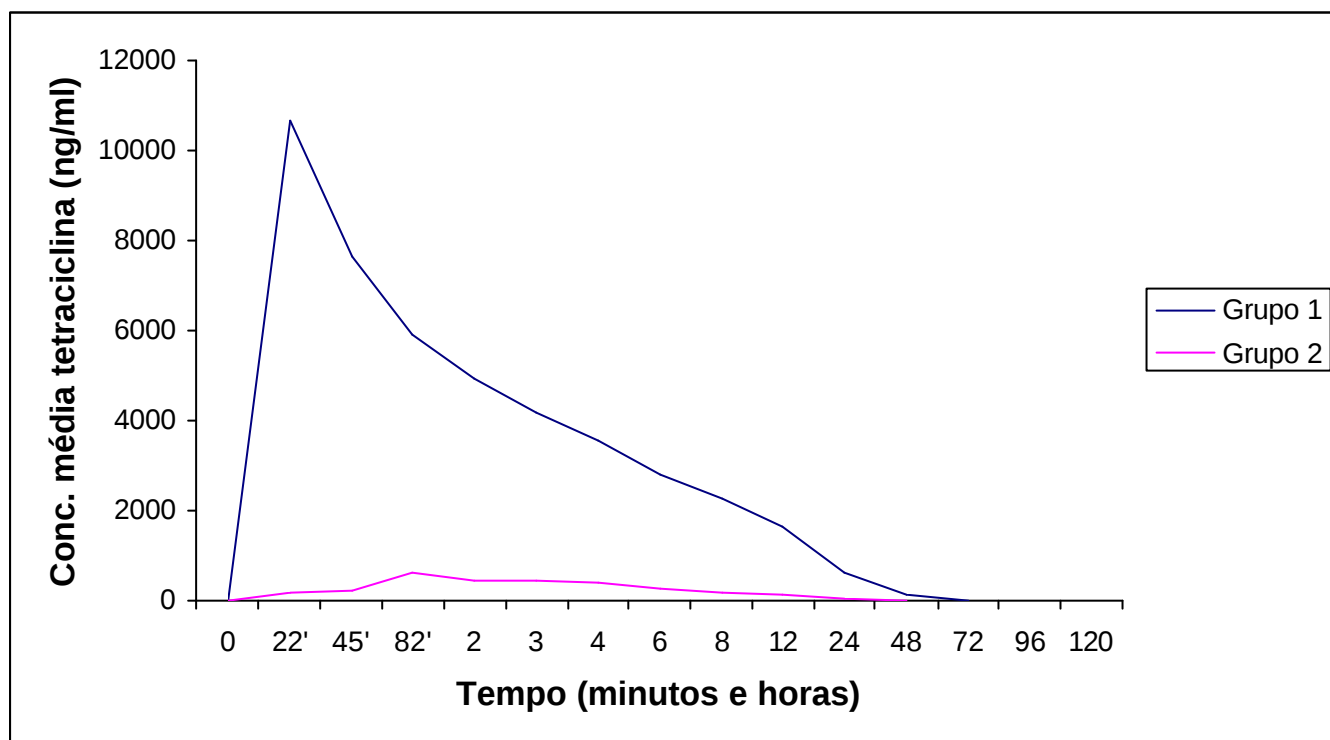


FIGURA 12 – Distribuição ao longo do tempo dos valores médios da concentração de tetraciclina (ng/ml) no plasma de vacas submetidas à administração intravenosa jugular (Grupo 1) e intravenosa regional (Grupo 2).

Tabela 4 – Valores da concentração média de tetraciclina (ng/ml) e erro padrão da média em cada momento, no plasma de vacas submetidas à administração intravenosa jugular (Grupo 1) e intravenosa regional (Grupo 2)

Momento	Concentração de tetraciclina (ng/ml) no plasma ($\bar{x} \pm \text{EPM}$)	
	Grupo 1	Grupo 2
M0	0,00 $\pm$ 0,00 ^{hA}	0,00 $\pm$ 0,00 ^{dA}
M1	10662,94 $\pm$ 639,89 ^{aA}	164,47 $\pm$ 107,43 ^{bcB}
M2	7652,02 $\pm$ 417,05 ^{abA}	213,61 $\pm$ 108,73 ^{bcB}
M3	5885,13 $\pm$ 362,13 ^{abcA}	607,58 $\pm$ 100,71 ^{aB}
M4	4909,03 $\pm$ 316,86 ^{abcdA}	439,42 $\pm$ 76,60 ^{aB}
M5	4179,24 $\pm$ 331,54 ^{bcdA}	424,32 $\pm$ 61,87 ^{aB}
M6	3567,88 $\pm$ 239,43 ^{bcdeA}	381,09 $\pm$ 56,66 ^{aB}
M7	2801,97 $\pm$ 325,64 ^{cdeA}	256,45 $\pm$ 35,68 ^{aB}
M8	2263,44 $\pm$ 246,56 ^{deA}	196,05 $\pm$ 26,65 ^{abB}
M9	1638,46 $\pm$ 229,19 ^{eA}	145,13 $\pm$ 19,23 ^{abcB}
M10	599,29 $\pm$ 143,99 ^{fA}	35,30 $\pm$ 8,30 ^{cB}
M11	101,32 $\pm$ 37,88 ^{gA}	0,50 $\pm$ 0,50 ^{dB}
M12	6,13 $\pm$ 6,13 ^{hA}	0,00 $\pm$ 0,00 ^{dA}
M13	0,00 $\pm$ 0,00 ^{hA}	0,00 $\pm$ 0,00 ^{dA}
M14	0,00 $\pm$ 0,00 ^{hA}	0,00 $\pm$ 0,00 ^{dA}

Médias seguidas de mesma letra minúscula, na coluna, e maiúscula, na linha, não diferem entre si pelo teste de Tukey ($P > 0,05$).

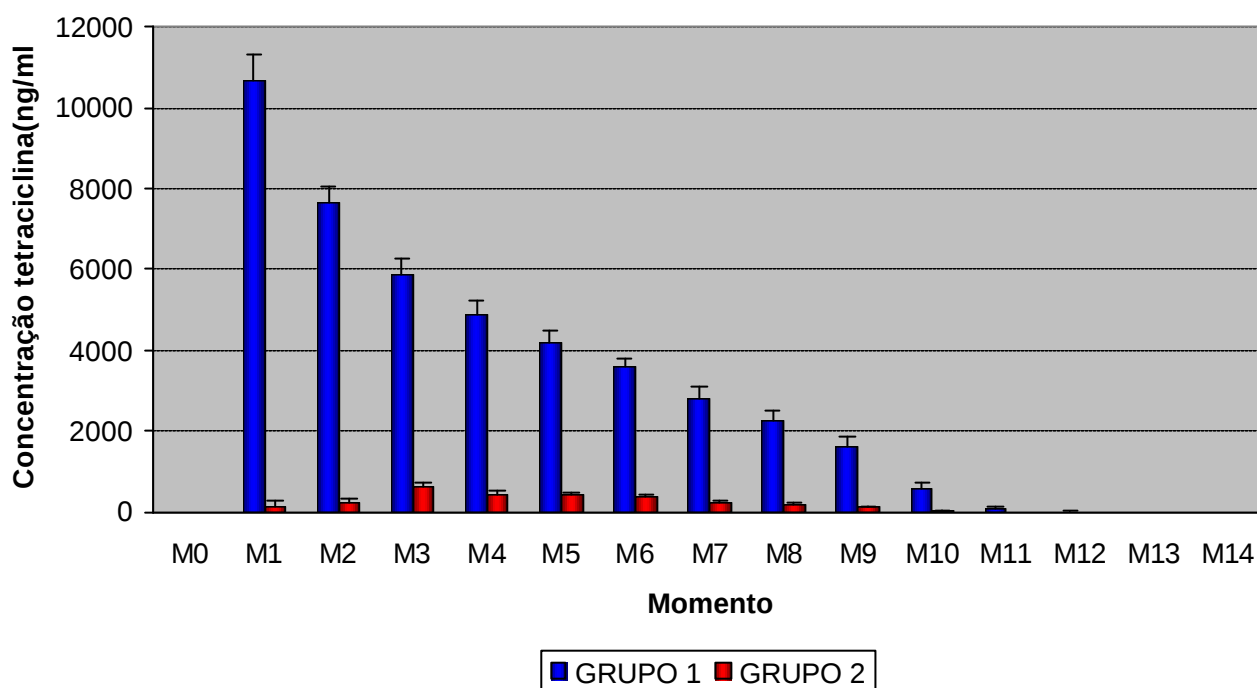


FIGURA 13 – Concentração média de tetraciclina (ng/ml) e erro padrão da média em cada momento, no plasma de vacas submetidas à administração intravenosa jugular (Grupo 1) e intravenosa regional (Grupo 2).

Nas Tabelas 5 e 6 e nas Figuras 14, 15 e 16 encontram-se os valores individuais, médios ($\bar{X}$) expressos em ng/ml e erro padrão da média (EPM) da concentração de tetraciclina (ng/ml) no líquido sinovial de vacas submetidas à administração intravenosa (Grupo 1) e intravenosa regional (Grupo 2).

A comparação dos valores médios em cada momento entre os dois grupos, observada na Tabela 7 e Figura 17, evidenciou diferença significativa ($P < 0,05$) nos momentos compreendidos entre M1 e M10. Os valores médios da concentração de tetraciclina no Grupo 1, compreendidos entre os momentos M1 e M7 não diferiram significativamente ($P > 0,05$), evidenciando este intervalo como de maior concentração do antibiótico no líquido sinovial. Entretanto, no Grupo 2, observou-se que o período de maior concentração, está entre os intervalos M1 e M3, M3 e M6, pois, nestes momentos as médias não apresentaram diferenças significativas ($P > 0,05$).

Tabela 5 – Valores individuais, médios e erro padrão da média da concentração de tetraciclina (ng/ml) no líquido sinovial de vacas submetidas à administração intravenosa jugular (Grupo 1)

Momento/Tempo	Número do Animal – Concentração Líquido Sinovial / Grupo 1						$\bar{x}$	EPM
	136	329	349	311	337	358		
M 0/antes trata/o	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
M 1 / 22 min	0,00	1659,28	2410,15	678,31	145,44	1712,92	1101,02	395,98
M 2 / 45 min	2759,63	3366,90	3737,14	813,26	453,40	3247,52	2396,31	573,80
M 3 / 1 h 22 min	4133,33	3929,18	5915,34	932,64	571,05	5347,87	3471,57	912,85
M 4 / 2 h	1934,37	1638,52	2041,64	882,47	1204,27	1598,73	1550,00	179,33
M 5 / 3 h	1427,45	733,68	448,21	1107,38	738,87	943,02	899,77	139,14
M 6 / 4 h	773,47	569,32	1394,58	1010,49	565,86	546,83	810,09	137,85
M 7 / 6 h	216,38	128,14	731,95	1091,81	562,40	214,65	490,89	153,58
M 8 / 8 h	24,34	3,57	491,46	932,64	432,64	102,19	331,14	147,38
M 9 / 12 h	0,00	0,00	32,99	356,52	173,12	12,20	95,81	58,66
M 10 / 24 h	0,00	0,00	0,00	162,74	0,00	0,00	27,12	27,12
M 11 / 48 h	0,00	0,00	0,00	97,00	0,00	0,00	16,17	16,17
M 12 / 72 h	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
M 13 / 96 h	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
M 14 / 120 h	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

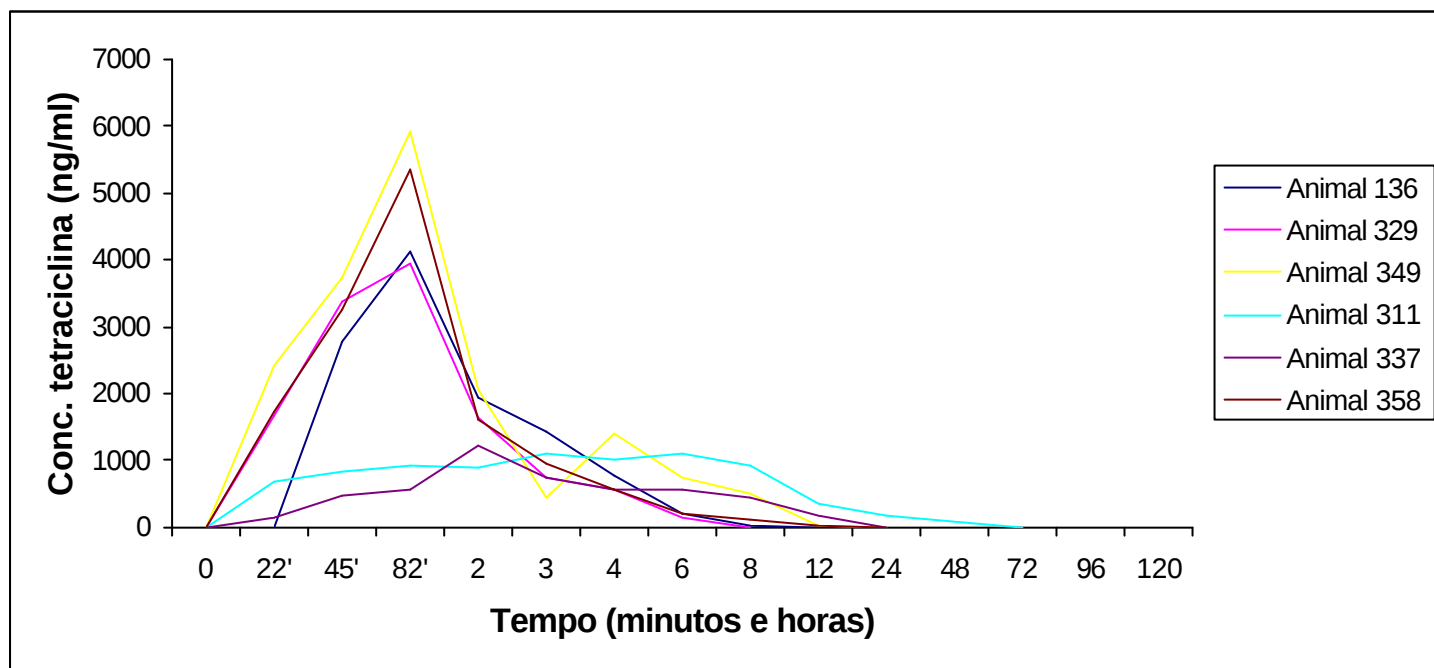


FIGURA 14 – Distribuição ao longo do tempo dos valores individuais da concentração de tetraciclina (ng/ml) no líquido sinovial de vacas submetidas à administração intravenosa jugular (Grupo 1).

Tabela 6 – Valores individuais, médios e erro padrão da média da concentração de tetraciclina (ng/ml) no líquido sinovial de vacas submetidas à administração intravenosa regional (Grupo 2)

[illegible]

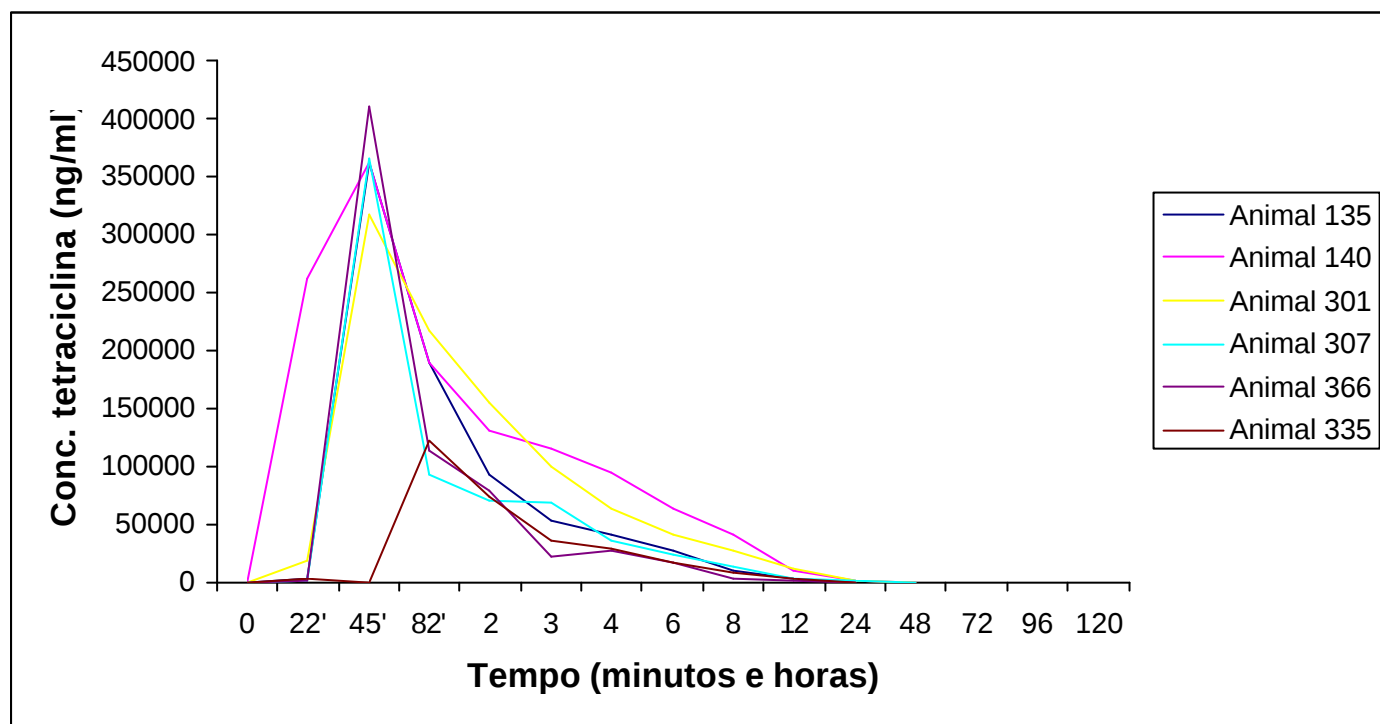


FIGURA 15 – Distribuição ao longo do tempo dos valores individuais da concentração de tetraciclina (ng/ml) no líquido sinovial de vacas submetidas à administração intravenosa regional (Grupo 2).

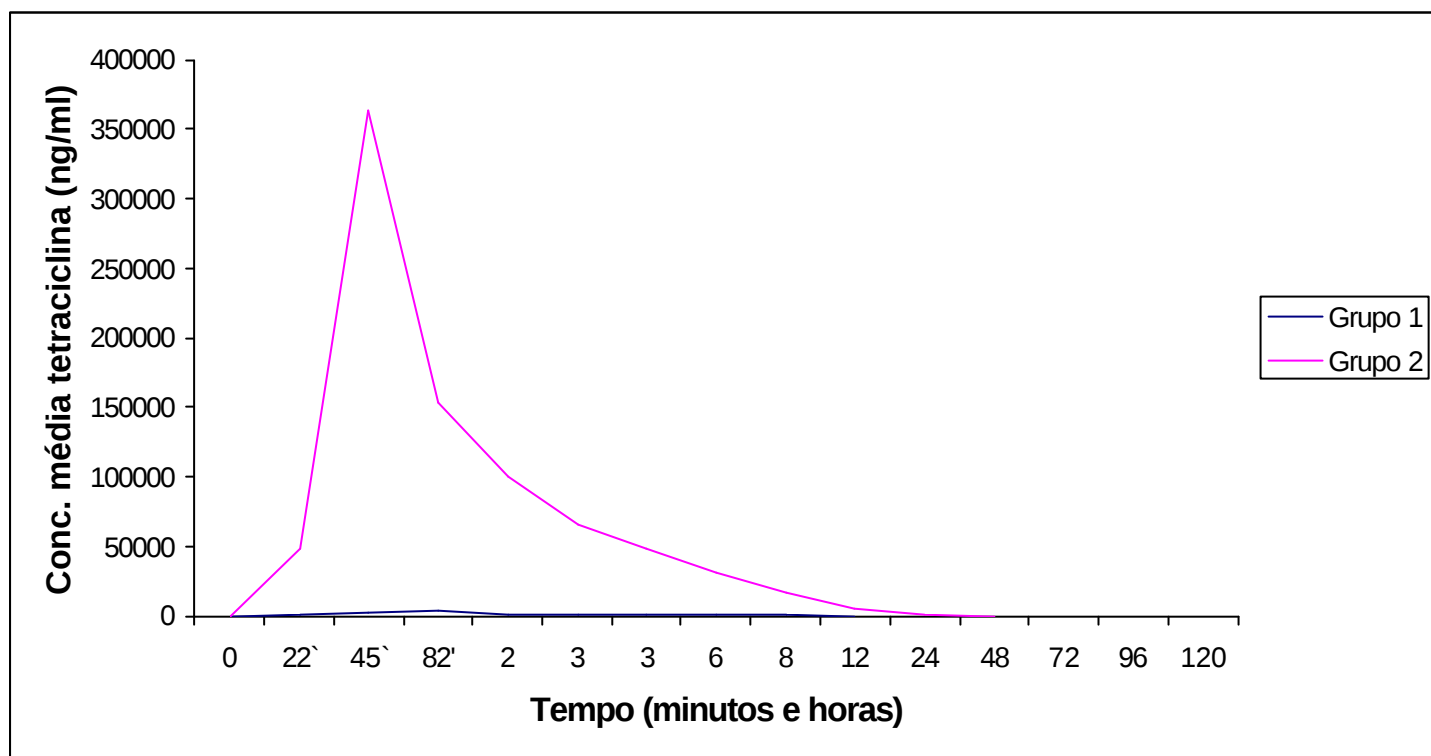


FIGURA 16 – Distribuição ao longo do tempo dos valores médios da concentração de tetraciclina (ng/ml) no líquido sinovial de vacas submetidas à administração intravenosa jugular (Grupo 1) e intravenosa regional (Grupo 2).

Tabela 7 – Valores da concentração média de tetraciclina (ng/ml) e erro padrão da média em cada momento no líquido sinovial de vacas submetidas à administração intravenosa jugular (Grupo 1) e intravenosa regional (Grupo 2)

Momento	Concentração de tetraciclina (ng/ml) no líquido sinovial ($\bar{x} \pm \text{EPM}$)	
	Grupo 1	Grupo 2
M0	0,00 $\pm$ 0,00 ^{eA}	0,00 $\pm$ 0,00 ^{gA}
M1	1101,02 $\pm$ 395,98 ^{abB}	48075,95 $\pm$ 42852,40 ^{eA}
M2	2396,31 $\pm$ 573,80 ^{aB}	363355,14 $\pm$ 13365,83 ^{aA}
M3	3471,57 $\pm$ 912,85 ^{aB}	154068,74 $\pm$ 20813,22 ^{abA}
M4	1550,00 $\pm$ 179,33 ^{abB}	100199,07 $\pm$ 14113,78 ^{bcA}
M5	899,77 $\pm$ 139,14 ^{abB}	65733,39 $\pm$ 14971,76 ^{bcA}
M6	810,09 $\pm$ 137,85 ^{abB}	48604,79 $\pm$ 10547,02 ^{bcA}
M7	490,89 $\pm$ 153,58 ^{abB}	31577,96 $\pm$ 7367,58 ^{cdA}
M8	331,14 $\pm$ 147,38 ^{bcB}	16903,81 $\pm$ 5796,28 ^{deA}
M9	95,81 $\pm$ 58,66 ^{cdB}	5133,03 $\pm$ 1871,05 ^{eA}
M10	27,12 $\pm$ 27,12 ^{deB}	485,41 $\pm$ 199,53 ^{fA}
M11	16,17 $\pm$ 16,17 ^{deA}	0,30 $\pm$ 0,30 ^{gA}
M12	0,00 $\pm$ 0,00 ^{eA}	0,00 $\pm$ 0,00 ^{gA}
M13	0,00 $\pm$ 0,00 ^{eA}	0,00 $\pm$ 0,00 ^{gA}
M14	0,00 $\pm$ 0,00 ^{eA}	0,00 $\pm$ 0,00 ^{gA}

Médias seguidas de mesma letra minúscula, na coluna, e maiúscula, na linha, não diferem entre si pelo teste de Tukey ($P > 0,05$).

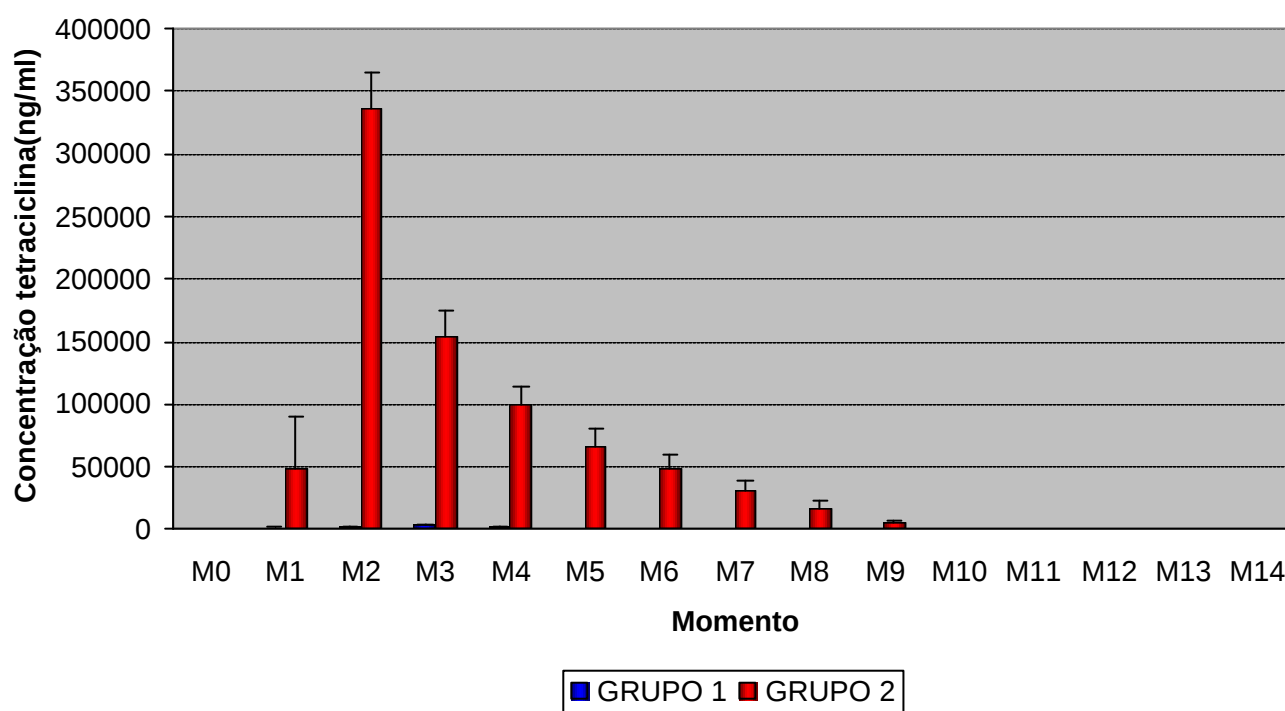


FIGURA 17 – Concentração média de tetraciclina (ng/ml) e erro padrão da média em cada momento, no líquido sinovial de vacas submetidas à administração intravenosa jugular (Grupo 1) e intravenosa regional (Grupo 2).

Nas Tabelas 8 e 9 e nas Figuras 18, 19 e 20 encontram-se os valores individuais e médios, expressos em ng/ml e erro padrão da média (EPM) da concentração de tetraciclina (ng/ml) no leite de vacas submetidas à administração intravenosa (Grupo 1) e intravenosa regional (Grupo 2).

A comparação dos valores médios em cada momento entre os dois grupos, observada na Tabela 10 e Figura 21, evidenciou diferença significativa ($P < 0,05$) nos momentos compreendidos entre M1 e M14. Os valores médios da concentração de tetraciclina no Grupo 1, compreendidos entre os momentos M3 e M10 não diferiram significativamente ($P > 0,05$), evidenciando este intervalo como de maior concentração do antibiótico no leite. No Grupo 2, observou-se que o período de maior concentração está entre os intervalos M3 e M12, pois, nestes momentos as médias não apresentam diferenças significativas ($P > 0,05$).

Tabela 8 – Valores individuais, médios e erro padrão da média da concentração de tetraciclina (ng/ml) no leite de vacas submetidas à administração intravenosa jugular (Grupo 1)

Momento/Tempo	Número do Animal – Concentração Leite / Grupo 1						$\bar{x}$	EPM
	136	329	349	311	337	358		
M 0 / antes trata/o	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
M 1 / 22 min	1101,95	264,56	452,67	210,08	378,08	291,81	449,86	135,05
M 2 / 45 min	2876,62	1594,26	2101,50	468,88	1551,46	725,09	1552,97	361,26
M 3 / 1 h 22 min	3484,39	4838,74	3053,69	1214,17	3902,76	5063,81	3592,93	570,75
M 4 / 2 h	3825,57	7447,54	3880,70	2453,06	4085,67	6932,53	4770,85	803,43
M 5 / 3 h	4142,75	7406,68	4439,83	3073,15	4725,22	6807,99	5099,27	679,18
M 6 / 4 h	4580,58	7154,36	6472,00	3325,47	5494,50	7875,64	5817,09	690,31
M 7 / 6 h	5261,00	6763,23	7502,68	4165,45	5098,84	7865,91	6109,52	604,81
M 8 / 8 h	5998,49	6077,63	7376,84	3959,84	4691,50	8966,00	6178,38	738,97
M 9 / 12 h	5693,64	5464,02	6045,84	4135,81	3952,70	7562,35	5475,73	542,88
M 10 / 24 h	3330,66	2678,13	2290,90	1635,78	1722,05	4880,25	2756,30	496,29
M 11 / 48 h	1041,63	682,28	507,15	448,13	570,72	841,20	681,85	91,71
M 12 / 72 h	249,00	320,35	205,54	252,24	215,92	339,81	263,81	22,37
M 13 / 96 h	184,78	209,43	191,27	192,57	190,62	219,16	197,97	5,42
M 14 / 120 h	0,00	186,08	185,43	183,48	170,51	206,84	155,39	31,44

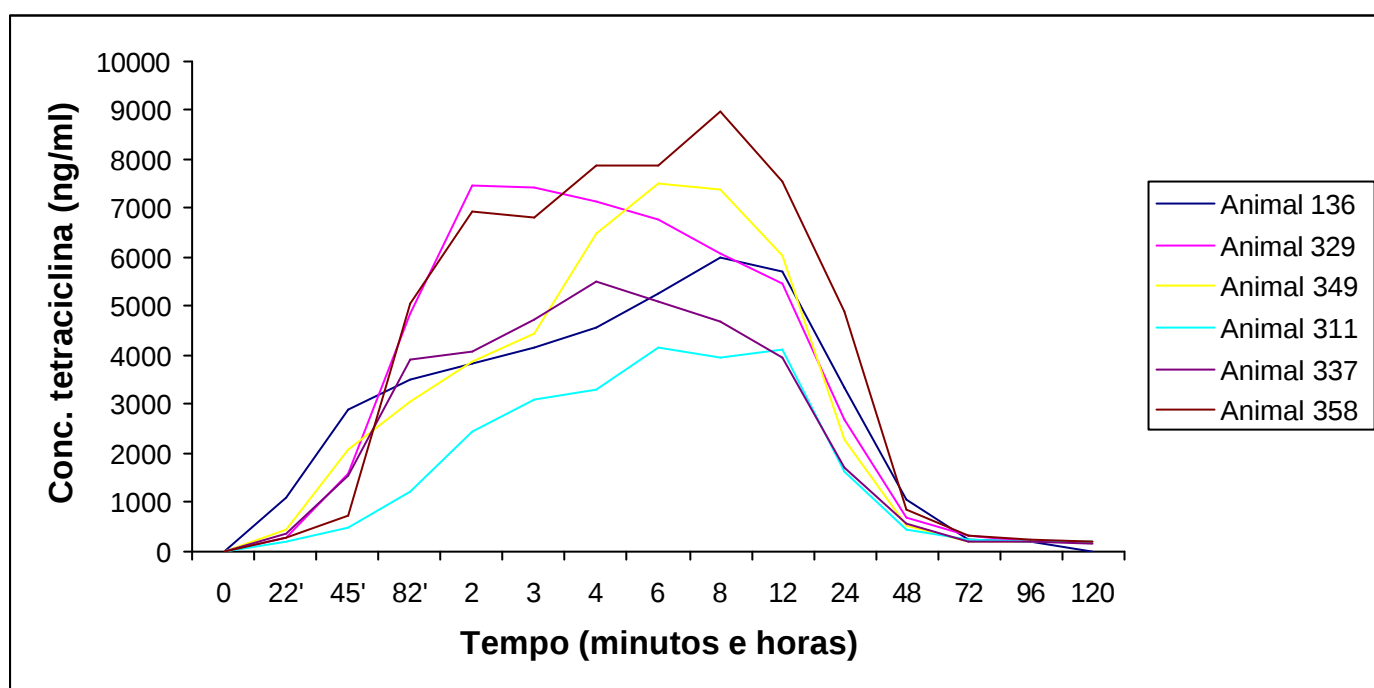


FIGURA 18 – Distribuição ao longo do tempo dos valores individuais da concentração de tetraciclina (ng/ml) no leite de vacas submetidas à administração intravenosa jugular (Grupo 1).

Tabela 9 – Valores individuais, médios e erro padrão da média da concentração de tetraciclina (ng/ml) no leite de vacas submetidas à administração intravenosa regional (Grupo 2)

Momento/Tempo	Número do Animal – Concentração Leite / Grupo 2						$\bar{x}$	EPM
	135	140	301	307	366	335		
M 0/antes trata/o	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
M 1 / 22 min	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
M 2 / 45 min	201,00	0,00	0,00	0,00	0,00	284,02	80,84	52,24
M 3 / 1 h 22 min	279,48	241,21	202,94	292,46	300,24	361,86	279,70	22,14
M 4 / 2 h	612,88	322,29	448,13	410,51	406,61	673,20	478,94	55,10
M 5 / 3 h	619,37	445,53	522,07	451,37	486,40	909,31	572,34	72,20
M 6 / 4 h	680,34	514,94	813,96	491,59	513,64	961,85	662,72	78,74
M 7 / 6 h	714,72	888,55	660,23	490,94	644,02	1194,06	765,42	100,43
M 8 / 8 h	695,26	766,61	559,04	463,69	715,37	937,85	689,64	67,41
M 9 / 12 h	682,93	893,74	934,60	394,29	948,87	847,04	783,58	87,17
M 10 / 24 h	370,94	516,88	538,94	269,75	549,31	859,36	517,53	81,89
M 11 / 48 h	317,10	251,59	213,32	251,59	192,57	267,16	248,89	17,74
M 12 / 72 h	193,21	185,43	224,37	171,16	0,00	202,30	162,75	33,35
M 13 / 96 h	178,94	177,65	0,00	0,00	0,00	175,05	88,61	39,63
M 14 / 120 h	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

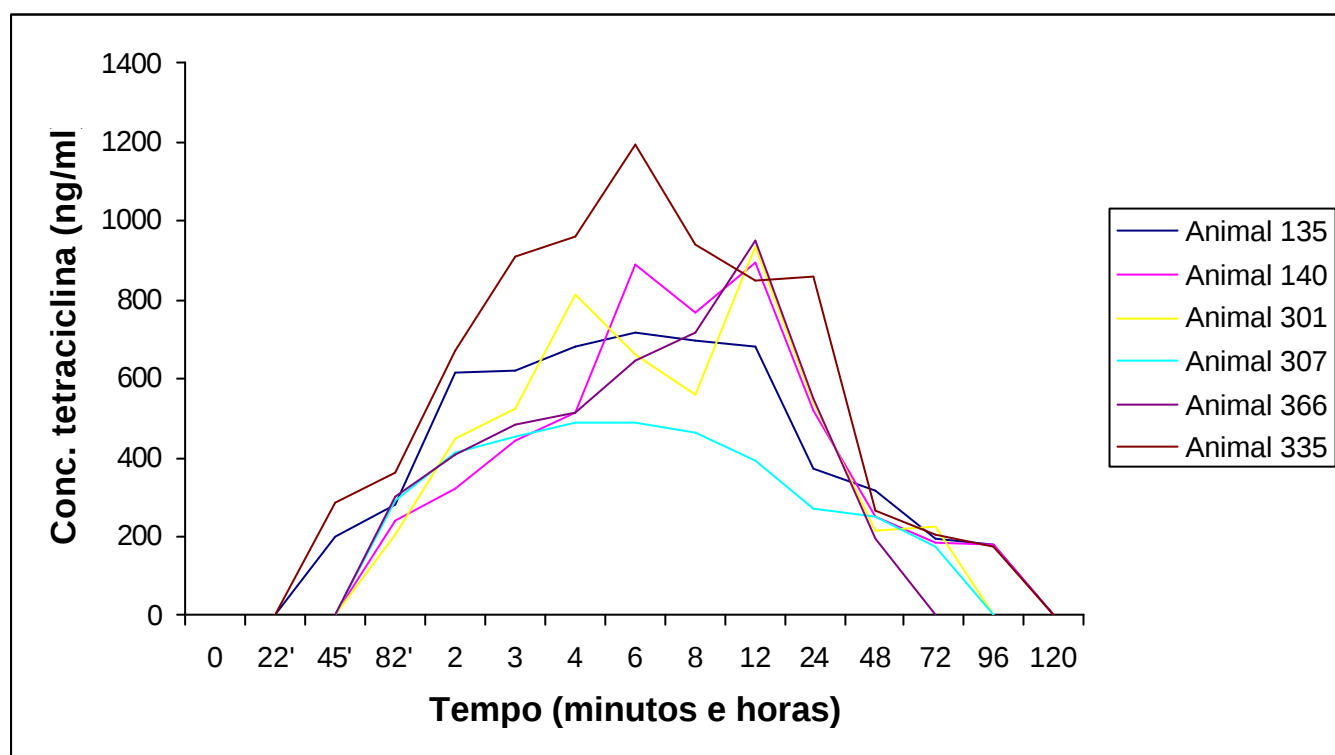


FIGURA 19 – Distribuição ao longo do tempo dos valores individuais da concentração de tetraciclina (ng/ml) no leite de vacas submetidas à administração intravenosa regional (Grupo 2).

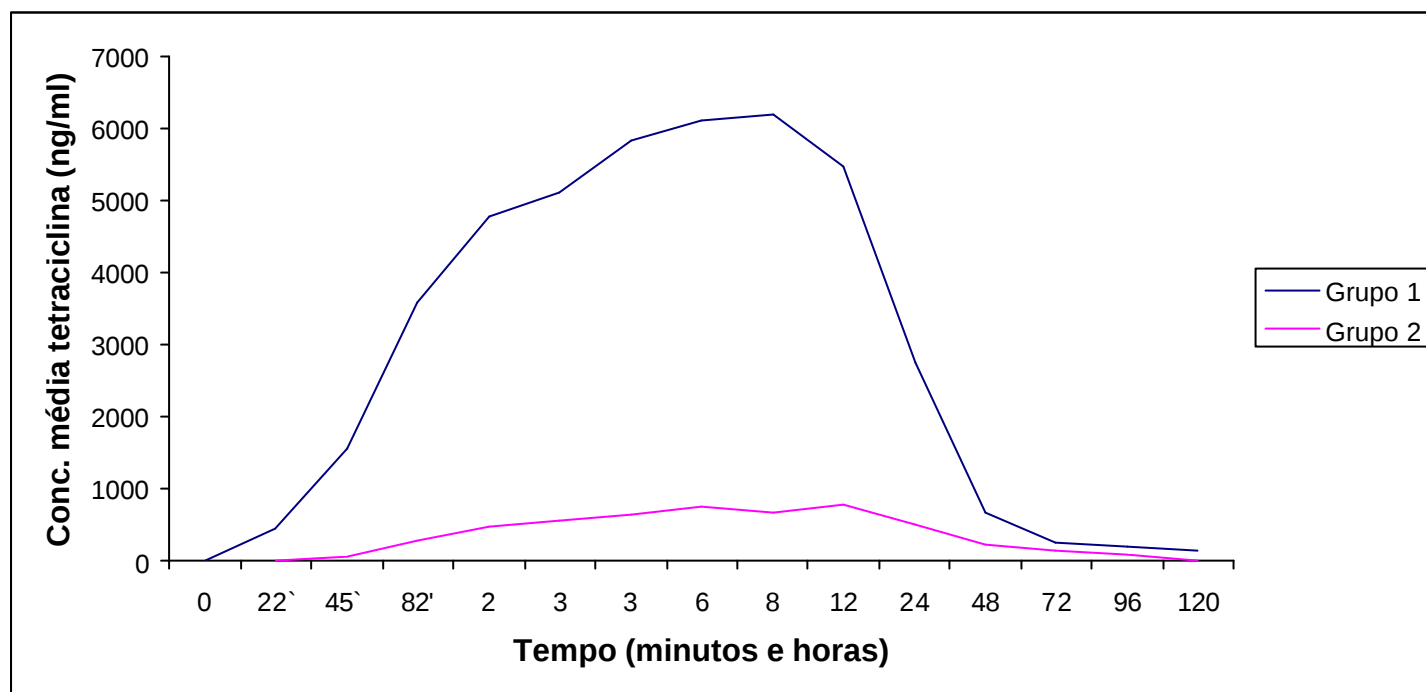


FIGURA 20 – Distribuição ao longo do tempo dos valores médios da concentração de tetraciclina (ng/ml) no leite de vacas submetidas à administração intravenosa jugular (Grupo 1) e intravenosa regional (Grupo 2).

Tabela 10 – Valores da concentração média de tetraciclina (ng/ml) e erro padrão da média (EPM) em cada momento no leite de vacas submetidas à administração intravenosa jugular (Grupo 1) e intravenosa regional (Grupo 2)

Momento	Concentração de tetraciclina (ng/ml) no leite($\bar{x} \pm \text{EPM}$)	
	Grupo 1	Grupo 2
M0	0,00 $\pm$ 0,00 ^{fA}	0,00 $\pm$ 0,00 ^{dA}
M1	449,86 $\pm$ 135,05 ^{cdA}	0,00 $\pm$ 0,00 ^{dB}
M2	1552,97 $\pm$ 361,26 ^{bcA}	80,84 $\pm$ 52,24 ^{cdB}
M3	3592,93 $\pm$ 570,75 ^{abA}	279,70 $\pm$ 22,14 ^{aB}
M4	4770,85 $\pm$ 803,43 ^{abA}	478,94 $\pm$ 55,10 ^{aB}
M5	5099,27 $\pm$ 679,18 ^{aA}	572,34 $\pm$ 72,20 ^{aB}
M6	5817,09 $\pm$ 690,31 ^{aA}	662,72 $\pm$ 78,74 ^{aB}
M7	6109,52 $\pm$ 604,81 ^{aA}	765,42 $\pm$ 100,43 ^{aB}
M8	6178,38 $\pm$ 738,97 ^{aA}	689,64 $\pm$ 67,41 ^{aB}
M9	5475,73 $\pm$ 542,88 ^{aA}	783,58 $\pm$ 87,17 ^{aB}
M10	2756,30 $\pm$ 496,29 ^{abA}	517,53 $\pm$ 81,89 ^{aB}
M11	681,85 $\pm$ 91,71 ^{cdA}	248,89 $\pm$ 17,74 ^{aB}
M12	263,81 $\pm$ 22,37 ^{deA}	162,75 $\pm$ 33,35 ^{abB}
M13	197,97 $\pm$ 5,42 ^{deA}	88,61 $\pm$ 39,63 ^{bcB}
M14	155,39 $\pm$ 31,44 ^{eA}	0,00 $\pm$ 0,00 ^{dB}

Médias seguidas de mesma letra minúscula, na coluna, e maiúscula, na linha, não diferem entre si pelo teste de Tukey ($P > 0,05$).

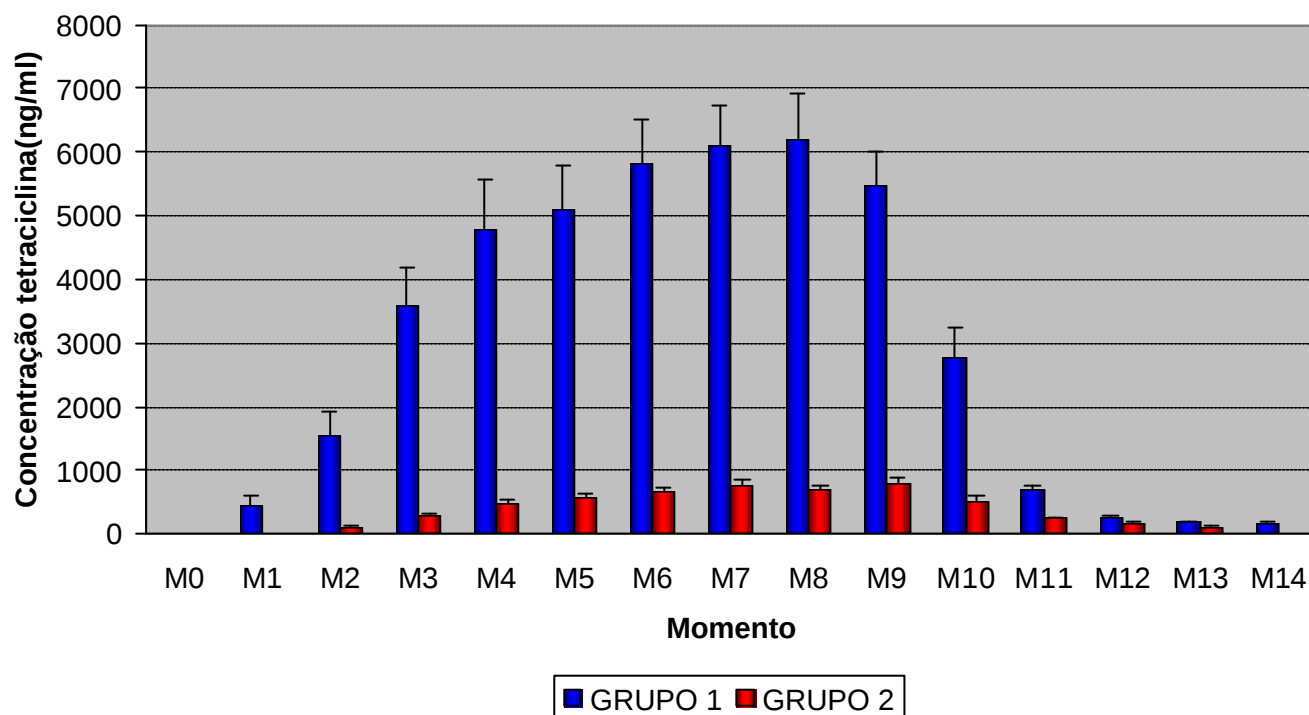


FIGURA 21 – Concentração média de tetraciclina (ng/ml) erro padrão da média em cada momento, no leite de vacas submetidas à administração intravenosa jugular (Grupo 1) e intravenosa regional (Grupo 2).

4 DISCUSSÃO

A utilização de um lote homogêneo de 12 vacas, oriundas e mantidas em uma única propriedade, com histórico prévio de DDP em pelo menos um dos membros pélvicos e que encontravam-se no período de lactação compreendido entre 200 e 365 dias pós-parto, proporcionou homogeneidade nos grupos experimentais, além da padronização das condições ambientais, manejo e nutrição. Estas condições, objetivaram maior conforto e redução do estresse a que os animais foram submetidos, visto que nenhuma alteração comportamental ou clínica, foi observada durante o transcorrer do período de colheita de amostras.

A contenção física dos animais em posição quadrupedal, através de brete, sem a necessidade de tranquilização (Stanek, 1997b; Desrochers et al., 2001), ou mesmo de anestesia intravenosa regional (Hauck-Bauer, 1977; Steiner et al., 1990; Stanek et al., 1984; Stanek & Fessler, 1985; Gagnon et al., 1994; Stanek, 1994; Stanek et al., 1994; Ferguson, 1997; Navarre et al., 1999) , mostrou-se exequível e adequada, pois, nenhuma espécie de acidente foi registrado durante os procedimentos, podendo a técnica ser facilmente utilizada sem a necessidade de equipamentos de contenção dispendiosos.

O desconforto moderado, observado nas vacas do Grupo 2, traduzido por saltos e movimentos de flexão e extensão do membro, logo após o posicionamento do torniquete e a aplicação IVR da tetraciclina, poderia ser minimizado pela administração prévia, ou concomitante de anestésicos locais (Hauck-Bauer, 1977; Steiner et al., 1990; Stanek et al., 1984; Stanek & Fessler, 1985; Gagnon et al., 1994; Stanek, 1994; Stanek et al., 1994; Ferguson, 1997; Navarre et al., 1999). Contudo, a provável origem deste desconforto, deveu-se em parte a firme compressão do garrote de borracha ao redor da região distal da tíbia, especialmente sobre o tendão do músculo gastrocnêmio, pois, após a remoção do torniquete os sinais de desconforto cessaram em alguns minutos.

Não foram observadas complicações como trombose ou formação de abscessos decorrentes da aplicação intravenosa regional (Manohar et al., 1971; Weaver, 1972; Tyagi et al., 1973; Prentice et al., 1974; Bogan & Weaver, 1978; Elmore, 1980; Singh et al., 1982; Lillie et al., 1984; Grice et al., 1986; Fehlings, 1980; Sukhani et al., 1989; Thurmon & Ko, 1997). Todavia, registrou-se edema discreto, sem aumento de sensibilidade dolorosa ou da temperatura, na região localizada distal ao torniquete em três animais, aspectos estes, que foram corroborados pela ausência do agravamento da claudicação.

A colheita seriada de frações contendo 1 ml de líquido sinovial, apesar de apresentar grau de dificuldade moderado, em virtude do volume reduzido em alguns momentos, especialmente nas primeiras 24 horas, demonstrou-se viável. As repetidas artrocenteses, facilitaram o procedimento de colheita de líquido sinovial durante o transcorrer da fase de amostragem, especialmente nos momentos finais, pois, tornaram desnecessários procedimentos de cateterização articular (Gagnon, 1994), que freqüentemente resultam na perda precoce do cateter, aumentando as dificuldades ou impossibilitando a colheita, e conseqüentemente, a análise incompleta dos resultados.

A escolha da articulação do tarso para as artrocenteses seriadas, apresentou resultados amplamente satisfatórios, considerando-se a distribuição ao longo do tempo das colheitas. O posicionamento do torniquete no terço proximal ou médio do metatarso, apesar de reduzir o desconforto, implicaria na colheita de líquido sinovial a partir da articulação metatarsofalângica, e conseqüentemente, maior dificuldade na obtenção de amostras (Navarre et al., 1999).

A metodologia empregada na colheita, armazenamento e determinação da concentração de tetraciclina nas amostras através de HPLC, mostrou-se amplamente satisfatória, inclusive para aquelas amostras com volumes reduzidos. Esta observação deveu-se essencialmente a elevada sensibilidade, especificidade e exatidão do método empregado na detecção da tetraciclina no leite (Denobile, 2002), plasma e líquido sinovial (Esteban, 2003).

Os resultados insatisfatórios no tratamento da DDP, obtidos com a administração IVJ e a AIVR de tetraciclina, evidenciaram-se pela manutenção do grau de claudicação (Desrochers et al., 2001) e severidade da lesão (Walker et al., 1995; Döpfer et al., 1997; Kofler & Auftreten, 1997; Yeruham & Perl, 1998; Ohya et al., 1999; Berry, 2001), durante o período de observação, na maioria dos animais. O insucesso dos tratamentos, pode ser atribuídos aos reduzidos períodos de 8 e 24 horas, nos quais as respectivas concentrações do antibiótico nos grupos 1 e 2, permaneceram acima de 250 ng/ml, estabelecida como a menor CIM para bactérias patogênicas mais freqüentemente encontradas em processos infecciosos (Finch, 1997).

Apesar das elevadas concentrações de tetraciclina no líquido sinovial do tarso, obtidas no Grupo 2 até 24 horas após a AIVR, somente o animal 335 apresentou melhora do grau de severidade da lesão. Esta observação está em consonância com os marcantes resultados positivos, obtidos no tratamento da DDP, a partir da administração

tópica ou parenteral de alguns antimicrobianos (Britt et al., 1996, 1999; Hernandez et al., 1999; Laven & Proven, 2000; Berry, 2001; Fajt & Apley, 2001; Nicoletti, 2004). Deve-se considerar, que a resposta favorável ao tratamento, está fundamentalmente vinculada a sua duração por 7 a 30 dias (Britt et al., 1996; Coulon et al., 1996; Kofler & Auftreten, 1997; Shearer & Elliott, 1998; Shearer et al., 1998; Hernandez et al., 1999; Ohya et al., 1999; Hernandez & Shearer, 2000; Laven & Proven, 2000; Fajt & Apley, 2001; Nicoletti, 2004).

Além disso, comparando-se as concentrações de tetraciclina ao longo do tempo, obtidas no líquido sinovial, com a sensibilidade à tetraciclina do *Arcanobacterium pyogenes*, proveniente de infecções podais (Fajt & Apley, 2001), observou-se que somente o Grupo 2 apresentou concentrações iguais ou superiores a 6,25 a 25 µg/ml, correspondentes aos períodos de 8 e 6 horas após a AIVR.

A manutenção dos grupos estudados, nas mesmas condições ambientais e de manejo da fazenda, podem ter contribuído para a pouca variabilidade da gravidade das lesões (Cheli & Mortellaro, 1974; Rodríguez-Lainz et al., 1996a; Argaez-Rodriguez et al., 1997; Kofler & Auftreten, 1997; Wells et al., 1999; Nicoletti, 2004), sendo este aspecto, responsável pela elevada recorrência da enfermidade em vacas previamente tratadas (Britt et al., 1996; Coulon et al., 1996; Kofler & Auftreten, 1997; Shearer & Elliott, 1998; Shearer et al., 1998; Hernandez et al., 1999; Ohya et al., 1999; Hernandez & Shearer, 2000; Laven & Proven, 2000; Fajt & Apley, 2001; Nicoletti, 2004).

A distribuição e duração dos momentos de colheita das amostras de plasma, líquido sinovial e leite dos grupos estudados, seguiu projeções previamente estabelecidas e objetivaram o acompanhamento da farmacocinética da tetraciclina nestes líquidos orgânicos. Contudo, frente às grandes dificuldades encontradas na determinação de modelos farmacocinéticos que se enquadrassem na metodologia e nas

curvas de concentração obtidas (Yamaoka et al., 1978a, b), optou-se pela não realização momentânea da análise farmacocinética.

Analisando a suscetibilidade bacteriana à tetraciclina (Finch, 1997; Fajt & Apley, 2001), elevadas concentrações obtidas no líquido sinovial, após a AIVR e o paralelismo farmacocinético, onde a concentração da tetraciclina nos músculos, ossos, articulações e pele, é reflexo direto da concentração sérica (Fajt & Apley, 2001), projetou-se que após a antibiose, as concentrações séricas regionais também estariam elevadas, refletindo de forma diretamente proporcional nas concentrações do líquido sinovial (Manohar et al., 1971; Weaver, 1972; Tyagi et al., 1973; Prentice et al., 1974; Bogan & Weaver, 1978; Elmore, 1980; Singh et al., 1982; Lillie et al., 1984; Grice et al., 1986; Fehlings, 1980; Sukhani et al., 1989; Thurmon & Ko, 1997; Navarre et al., 1999).

Ao comparar-se as concentrações de tetraciclina no LS dos Grupos 1 e 2, verificou-se que o Grupo 1, apresentou concentrações muito abaixo do que o Grupo 2. Este achado pode ser atribuído à reduzida penetração e conseqüente baixa concentração da tetraciclina no LS (Orsini, 1984; Honnas et al., 1991; Anderson et al., 1996; Trent & Redic-Kill, 1997). Este resultado reveste-se de grande importância clínica, pois, nas enfermidades podais, além da dificuldade de distribuição adequada do antibiótico, devido a morfologia dos tecidos envolvidos, ocorre ainda inflamação, favorecendo a permanência de microorganismos (Orsini, 1984; Honnas et al., 1991; Anderson et al., 1996; Trent & Redic-Kill, 1997). Desta forma, a AIVR com tetraciclina poderia ser utilizada como adjuvante no tratamento destas enfermidades, pois, possui um amplo espectro de ação e capacidade de atingir elevadas concentrações nos diversos tecidos acometidos em uma infecção podal (Hauck-Bauer, 1977; Trent & Redic-Kill, 1997; Fajt & Apley, 2001).

As grandes diferenças existentes, entre as concentrações no plasma e LS nas amostras dos animais do Grupo 1, refletiram a dificuldade de penetração e distribuição da tetraciclina na articulação, uma vez que os valores da concentração de tetraciclina no líquido sinovial, mostrou-se muito abaixo dos encontrados para o plasma nos momentos analisados. Este achado revela que a CIM de um determinado antimicrobiano, não deve ser extrapolada para o tratamento das enfermidades locais. Apesar de útil em certas circunstâncias e basear-se no princípio que a concentração tecidual, é reflexo direto da concentração sérica do antimicrobiano, a CIM pode sofrer distorções teciduais em sua concentração (Fajt & Apley, 2001).

A observação dos picos de concentração da tetraciclina no plasma e LS dos animais do Grupo 1, após a administração IVJ de 10 mg/Kg, verificou-se que estes valores são da ordem de 10662,94 ng/ml e 3471,57 ng/ml, respectivamente. Assim, ao comparar estes picos de concentração obtidos, com os descritos por Fajt & Apley (2001), após a administração intramuscular de 10 mg/Kg de oxitetraciclina, onde o pico de concentração encontrado no soro foi 1680 ng/ml e de 730 ng/ml no líquido sinovial, notou-se a ampla disparidade entre os resultados, atribuindo-se esta diferença à administração IVJ do cloridrato de tetraciclina cristalina e conseqüentemente sua maior habilidade para atingir a articulação.

Analisando as diversas técnicas de tratamento disponíveis para as osteoartrites sépticas (Verschooten et al., 1974; Bertone et al., 1987a, b; Baxter et al., 1991; Honnas et al., 1992a, b; Pejsa et al., 1993; Stanek, 1994; Desrochers et al., 1995; Kofler, 1995; Ferguson, 1997; Stanek, 1997b; Navarre et al., 1999), recomenda-se em todas estas a concomitante e apropriada terapia antimicrobiana sistêmica (Verschooten et al., 1974; Bertone et al., 1987a; Baxter et al., 1991; Honnas et al., 1992a, b; Pejsa et al., 1993; Stanek, 1994; Desrochers et al., 1995; Kofler, 1995; Ferguson, 1997; Stanek,

1997b; Morck et al., 1998; Navarre et al., 1999).

Os resultados apresentados, corroboram estas observações, pois, apesar das elevadas concentrações obtidas no líquido sinovial, através da AIVR, os níveis da tetraciclina, apresentaram-se abaixo da CIM de 250 ng/ml, após 24 horas da administração, implicando na necessidade de aplicações sucessivas para manutenção de concentrações elevadas, e consequentemente, maiores riscos de complicações decorrentes do procedimento (Manohar et al., 1971; Weaver, 1972; Tyagi et al., 1973; Prentice et al., 1974; Bogan & Weaver, 1978; Elmore, 1980; Singh et al., 1982; Lillie et al., 1984; Grice et al., 1986; Fehlings, 1980; Sukhani et al., 1989; Thurmon & Ko, 1997).

A comparação entre as concentrações do cloridrato de tetraciclina cristalina frente ao cefazolin (Gagnon et al., 1994) e ceftiofur sódico (Navarre et al., 1999), administrados em dose única, pela via IVR, demonstrou que a concentração de tetraciclina, permanece acima da CIM de 250 ng/ml (Finch, 1997), durante 24 horas, após a administração, enquanto que o cefazolin e o ceftiofur sódico, apresentaram concentrações acima da CIM, durante 4 (Gagnon et al., 1994) e aproximadamente 5 horas (Navarre et al., 1999) respectivamente.

Ambas as vias de administração da tetraciclina utilizadas, resultaram na presença de resíduos no leite, confirmando a necessidade deste ser descartado (Haddad et al., 1986a, b; Brown et al., 1986; Tyczkowska et al., 1993; Stanek, 1994; Pedersoli et al., 1995; Brasil, 1998; Morck et al., 1998; Cherlet et al., 2000; Fonseca & Santos, 2001; Palermo Neto, 2001; Brasil, 2003a, b). Contudo, as concentrações de tetraciclina no Grupo 2, foram cerca de 10 vezes inferiores as do Grupo 1.

Assim, o leite produzido pelos animais do Grupo 2, estaria dentro dos padrões do Ministério da Agricultura, após 96 horas da administração da tetraciclina,

podendo ser liberado para o consumo, pois, o LMR estabelecido e da ordem de 100 ppb para este antibiótico. O leite produzido pelos animais do Grupo 1, não poderia ser liberado para consumo, devido apresentar a concentração de 155,39 ng/ml de tetraciclina, após 120 horas da administração intravenosa jugular (Brasil, 1998; 2003a, b).

A AIVR com tetraciclina poderia ser indicada no tratamento de vacas em lactação, acometidas de enfermidades podais, apesar do uso deste antibiótico ser contraindicado pela indústria, devido ao seu prolongado efeito residual no leite dos animais tratados. Todavia o leite de vacas submetidas a AIVR com tetraciclina, deveria ser descartado por 96 horas, após a aplicação. Isto possibilitaria o comércio do leite, dentro de LMRs que não apresentariam risco à saúde do consumidor (Fonseca & Santos, 2001).

Caso os LMRs da tetraciclina no leite obtido dos dois grupos, fossem analisados a partir dos estudos conduzidos pelo “Center for Veterinary Medicine” do FDA, que estabelece limite de tolerância de 300 ppb (FDA, 1998), o leite proveniente dos Grupos 1 e 2, estaria liberado para consumo após 72 e 48 horas, respectivamente, após a aplicação da tetraciclina.

A associação da AIVR a tratamentos tópicos com tetraciclina em vacas em lactação, acometidas severamente de DDP (Britt et al., 1996, 1999; Shearer & Elliott, 1998; Shearer et al., 1998; Hernandez et al., 1999; Laven & Proven, 2000; Berry, 2001; Fajt & Apley, 2001; Nicoletti, 2004), poderia incrementar os resultados obtidos, reduzir o período de tratamento e minimizar os seus custos (Baggott & Russell, 1980; Whitaker et al., 1983; Nuss & Weaver, 1991; Stanek, 1994; Desrochers et al., 1995; Clarkson et al., 1996; Greenough et al., 1997; Navarre et al., 1999; Souza, 2001). Esta associação encontraria respaldo, devido aos LMRs no leite, abaixo dos

estabelecidos, quando da realização de tratamentos tópicos com tetraciclina (Britt et al., 1999; Berry, 2001).

5 CONCLUSÃO

> A AIVR com o cloridrato de tetraciclina cristalina, foi facilmente executada nos animais estudados e não apresentou complicações.

> A AIVR com cloridrato de tetraciclina cristalina, foi incapaz de curar vacas acometidas de dermatite digital papilomatosa, pois, não foram observadas alterações na severidade das lesões após o tratamento.

> O leite produzido por vacas submetidas a AIVR com cloridrato de tetraciclina cristalina, pode ser liberado para consumo, após 96 horas da realização do procedimento.

> Os resíduos de tetraciclina no leite das vacas submetidas a AIVR, quando comparados a aplicação intravenosa jugular, promoveu redução no período de carência, diminuiu o período de descarte e conseqüentemente poderia reduzir as perdas econômicas.

> A AIVR com cloridrato de tetraciclina cristalina, pode ser indicada no tratamento de enfermidades podais, apesar de resultar em concentrações elevadas no líquido sinovial por somente 24 horas, contudo necessita de outros estudos, objetivando sua associação à outras vias de administração.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDERSON, D. E. et al. Traumatic flexor tendon injuries in 27 cattle. *Vet. Surg.*, v.25, n.6, p.320-26, 1996.
- ARGAEZ-RODRIGUEZ, F. J. et al. Papillomatous digital dermatitis on a commercial dairy farm in Mexicali, Mexico: incidence and effect on reproduction and milk production. *Prev. Vet. Med.*, v.32, n.3-4, p.275-86, 1997.
- BAGGOT, D. G., RUSSEL, A. M. Lameness in cattle. *Br. Vet. J.*, v.137, n.1, p.113-32, 1980.
- BAXTER, G. M. et al. Alternative to digit amputation in cattle. *Compendium*, v.13, n.6, p.1022-35, 1991.
- BERRY, L. S. Disease of the digital soft tissues. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.*, v.17, n.1, p.129-42, 2001.
- BERTONE, A. L. et al. Comparison of various treatments for experimentally induced equine infectious arthritis. *Am. J. Vet. Res.*, v.48, n.3, p.519-29, 1987a.

- BERTONE, A. L. et al. Povidone-iodine lavage treatment of experimentally induced equine infectious arthritis. *Am. J. Vet. Res.*, v.48, n.4, p.712-5, 1987b.
- BOGAN, J. A., WEAVER, A. D. Lidocaine concentrations associated with intravenous regional anesthesia of the distal limb of cattle. *Am. J. Vet. Res.*, v.39, n.10, p.1672-3, 1978.
- BRASIL. Portaria n.72, de 3 de junho de 1998. O Ministério da Agricultura, do Abastecimento e da Reforma Agrária estabelece o Programa de Controle e Resíduos Biológicos em Leite (PCRBL). *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*, Brasília, D. F., n.107, 8 jun. 1998. Secção 1, p.131.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Alimentos. Comissões. Resíduos. *Histórico*. Disponível em: (<http://www.anvisa.gov.br/alimentos/comissoes/residuos.html>). Acesso em: 13 mai. 2003a.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medicamentos. Inspeção. Centros de Bioequivalência. Legislação. *Resolução n.899, de 29 de maio de 2003*. Determina a publicação do “Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. Disponível em: ([http://www.anvisa.gov.br/base/visadoc/res/res\[655-2-0\].html](http://www.anvisa.gov.br/base/visadoc/res/res[655-2-0].html)). Acesso em: 23 jun. 2003b.
- BRITT, J. S. et al. Comparison of topical application of three products for treatment of papillomatous digital dermatitis in dairy cattle. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v.209, n.6, p.1134-36, 1996.
- BRITT, J. S. et al. R.J. Antibiotic residues in milk samples obtained from cows after treatment for papillomatous digital dermatitis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v.215, n.6, p.833-6, 1999.

- BROWN, S. A., COPPOC, G. L., RIVIERE, J. E. Effects of dose and duration of therapy on gentamicin tissue residues in sheep. *Am. J. Vet. Res.*, v.47, n.11, p.2373-79, 1986.
- BROWN, C. C., KILGO, P. D., JACOBSEN, K. L. Prevalence of papillomatous digital dermatitis among culled adult cattle in the southeastern United States. *Am. J. Vet. Res.*, v.61, n.8, p.928-30, 2000.
- BUTSON, R. J. et al. Treatment of intrasynovial infection with gentamicin-impregnated polymethylmethacrylate beads. *Vet. Rec.*, v.138, n.19, p.460-4, 1996.
- CHELI, R., MORTELLARO, C. M. La dermatite digitale del bovino. In: VIII Int. Cong. Dis. Cattle. *Proceedings...*, 1974, p.208-13.
- CHERLET, M., BAERE, S. D., BACKER, P. D. Determination of gentamicin in swine and calf tissues by high-performance liquid chromatography combined with electrospray ionization mass spectrometry. *J. Mass Spectrom.*, v.35, n.11, p.1342-50, 2000.
- CLARKSON, M.J. et al. Incidence and prevalence of lameness in dairy cattle. *Vet. Rec.*, v.138, n.23, p.563-7, 1996.
- COULON, J.B., LESCOURRET, F., FONTY, A. Effect of foot lesions on milk production by dairy cows. *J. Dairy Sci.*, v.79, n.1, p.44-9, 1996.
- DENOBILO, M. *Análise de resíduos dos antibióticos oxitetraciclinas, tetraciclina, clortetraciclina, clortetraciclina e doxiciclina em leite, por cromatografia líquida de alta eficiência*. São Paulo, 2002. 121p. Dissertação de Mestrado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo.
- DESROCHERS, A., ANDERSON, D.E., ST-JEAN, G. Lameness examination in cattle. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.*, v.17, n.1, p.39-51, 2001.

- DESROCHERS, A., ST-JEAN, G., ANDERSON, D.E. Use of facilitated ankylosis in the treatment of septic arthritis of the distal interphalangeal joint in cattle: 12 cases (1987-1992). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v.206, n.12, p.1923-7, 1995.
- DÖPFER D. et al. Histological and bacteriological evaluation of digital dermatitis in cattle, with especial reference to spirochaetes and *Campylobacter faecalis*. *Vet. Rec.*, v.140, n.24, p.620-3, 1997.
- ELMORE, R. G. Food-animal regional anesthesia: bovine blocks; intravenous limb block. *Vet. Med. Small Anim. Clin.*, v.75, n.12, p.1835-36, 1980.
- ESTEBAN, C. *Comparação entre as concentrações de tetraciclina no plasma, líquido sinovial e leite de vacas com doença do casco, submetidas às administrações intravenosa e intravenosa regional e sua implicação na presença de resíduos em leite*. São Paulo, 2003. 76p. Dissertação (Mestrado em Toxicologia e Análises Toxicológicas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade São Paulo.
- FAJT, V. R., APLEY, M. D. Antimicrobial issues in bovine lameness. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.*, v.17, n.1, p.159-74, 2001.
- FEHLINGS, V. K. Intravenöse regionale Anästhesie na der V. digitalis dorsalis communis III – eine brauchbare Möglichkeit zur Schmerzausschaltung bei Eingriffen na den Vorderzehen des Rindes. *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.*, v.87, n.1 p.4-7, 1980.
- FERGUSON, J. G. Surgery of distal limb. In: GREENOUGH, P.R., WEAVER, A.D. *Lameness in cattle*. 3rd. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1997. Chap 16, p.248-61.
- FINCH, R. G. Tetracyclines. In: O`GRADY, F. et al. *Antibiotic and chemotherapy: Anti-infective agents and their use in therapy*. 7th ed. London: Churchill Livingstone, 1997. Chap 35 p.469-84.

- FONSECA, L. F. L., SANTOS, M. V. Resíduos de antibióticos e qualidade do leite. In: _____. *Qualidade do leite e controle de mastite*. 2. ed. São Paulo: Lemos Editorial, 2001. p.169-75.
- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Department of Health and Human Services. Implantation or injectable dosage form new animal drugs; oxitetracycline injections: part 556. Tolerances for residues of new animal drugs in food. *Federal Register*, v.63, p.52158, 1998.
- FURASAWA, N. Rapid liquid chromatographic determination of oxytetracycline in milk. *J. Chromatogr. A*, v.839, n.1-2 p.247-51, 1999.
- GAGNON, H. et al. Single-dose pharmacokinetics of cefazolin in bovine synovial fluid after intravenous regional injection. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, v.17, n.1, p.31-7, 1994.
- GREENOUGH, P. R. et al. Basic concepts of bovine lameness. In: GREENOUGH, P. R., WEAVER, A. D. *Lameness in Cattle*. 3rd. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1997. Chap 1, p.3-13.
- GRICE, S. C. et al. Intravenous regional anesthesia: evaluation and prevention of leakage under the tourniquet. *Anesthesiology*, v.65, n.3, p.316-20, 1986.
- GRUND, S., NATTERMANN, H., HORSCH, F. Zum elektronenmikroskopischen Spirochäten-Nachweis bei der Dermatitis digitalis des Rindes. *J. Vet. Med. B.*, v.42, n.9, p.533-42, 1995.
- HADDAD, N. S. et al. Concentrations of gentamicin in serum, milk, urine, endometrium, and skeletal muscle of cows after repeated intrauterine injections. *Am J. Vet. Res.*, v.47, n.7, p.1597-601, 1986a.

- HADDAD, N. S. et al. Pharmacokinetics of single doses of gentamicin given by intravenous and intramuscular routes to lactating cows. *Am. J. Vet. Res.*, v.47, n.4, p.808-13, 1986b.
- HAUCK-BAUER, R. Untersuchungen über den therapeutischen Nutzen der regionalen intravenösen Verabreichung von Oxytetracyclin in die Vv. digit. dors. comm. III et IV bei Klauenerkrankungen des Rindes. Hannover, 1977. 49p. Doctor Medicinae Veterinariae (Tierärztliche Hochschule Hannover) – Aus der Klinik für Rinderkrankheiten der Tierärztliche Hochschule Hannover.
- HERNANDEZ, J., SHEARER, J. K. Efficacy of oxytetracycline for treatment of papillomatous digital dermatitis lesions on various anatomic locations in dairy cows. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v.216, n.8, p.1288-90, 2000.
- HERNANDEZ, J., SHEARER, J. K., ELLIOTT, J. B. Comparison of topical application of oxytetracycline and four nonantibiotic solutions for treatment of papillomatous digital dermatitis in dairy cows. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v.214, n.5, p.688-90, 1999.
- HIRSBRUNNER, G., STEINER, A. Treatment of infectious arthritis of the radiocarpal joint of cattle with gentamicin-impregnated collagen sponges. *Vet. Rec.*, v.142, n.15, p.399-402, 1998.]
- HONNAS, C. M., SCHUMACHER, J. KUESIS, B. S. Ankylosis of the distal interphalangeal joint in a horse after septic arthritis and septic navicular bursitis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v.200, n.7, p.964-8, 1992a.
- HONNAS, C. M. et al. Septic arthritis of the distal interphalangeal joint in 12 horses. *Vet. Surg.*, v.21, n.4, p.261-8, 1992b.
- HONNAS, C. M. et al. Septic tenosynovitis in horse: 25 cases (1983-1989). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v.199, n.11, p.1616-22, 1991.

- KASARI, T. R., MARQUIS, H., SCANLAN, C. M. Septic arthritis and osteomyelitis in a bovine digit: a mixed infection of *Actinomyces pyogenes* and *Fusobacterium necrophorum*. *Cornell Vet.*, v.78, n.3, p.215-9, 1988.
- KOFLER, J. Septic arthritis of the pastern in cattle: clinical, radiological and sonographic findings and treatment. *Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr.*, v.108, n.8 p.281-9, 1995.
- KOFLER, J., AUFTRETEN, VON. dermatitis digitalis ("Mortellaro disease") in einem Milchviehbestand in Niederösterreich. *Wien. Tierärztl. Mschr.*, v.84, n.9, p.254-265, 1997.
- LAVEN, R. A., PROVEN, M. J. Use of na antibiotic footbath in the treatment of bovine digital dermatitis. *Vet. Rec.*, v.147, n.18, p.503-6, 2000.
- LILLIE, P. E., GLYNN, C. J., FENWICK, D. G. Site of action of intravenous regional anesthesia. *Anesthesiology*, v.61, n.5, p.507-10, 1984.
- LLOYD, K. C. et al. Effect of gentamicin sulfate and sodium bicarbonate on the synovium of clinically normal equine antebrachiocarpal joints. *Am. J. Vet. Res.*, v.49, n.5, p.650-7, 1988.
- LLOYD, K. C. et al. Synovial fluid pH, cytologic characteristics, and gentamicin concentration after intra-articular administration of the drug in an experimental model of infectious arthritis in horses. *Am. J. Vet. Res.*, v.51, n.9, p.1363-9, 1990.
- MANOHAR, M., KUMAR, R., TYAGI, R. P. S. Studies on intravenous retrograde regional anaesthesia of the forelimb in buffalo calves. *Br. Vet. J.*, v.127, n.9, p.401-7, 1971.

- MORCK, D. W. et al. Comparison of ceftiofur sodium and oxytetracycline for treatment of acute interdigital phlegmon (foot rot) in feedlot cattle. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v.212, n.2, p.254-7, 1998.
- NAVARRE, C. B. et al. Ceftiofur distribution in plasma and joint fluid following regional limb injection in cattle. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, v.22, n.1, p.13-9, 1999.
- NICOLETTI, J. L.M. *Manual de podologia bovina*. Barueri: Manole, 2004. 126p.
- NUSS, K., WEAVER, M. P. Resection of the distal interphalangeal joint in cattle: an alternative to amputation. *Vet. Rec.*, v.128, n.23, p.540-3, 1991.
- OHYA, T. et al. Isolation of *Campylobacter sputorum* from lesions of papillomatous digital dermatitis in dairy cattle. *Vet. Rec.*, v.145, n.11, p.316-8, 1999.
- ORSINI, J. A. Strategies for treatment of bone and joint infections in large animals. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v.185, n.10, p.1190-93, 1984.
- PALERMO NETO, J. Resíduos de antimicrobianos em alimentos. *Revista do Conselho Federal de Medicina Veterinária*, v.7, n.22, p.65-71, 2001.
- PEDERSOLI, W. M., JACKSON, J., FROBISH, R. A. Depletion of gentamicin in the milk of Holstein cows after single and repeated intramammary and parenteral treatments. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, v.18, n.6, p.457-63, 1995.
- PEJSA, T. G. et al. Digit amputation in cattle: 85 cases (1971-1990). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v.202, n.6, p.981-4, 1993.
- PRENTICE, D. E. et al. Intravenous regional anaesthesia of the bovine foot. *Vet. Rec.*, v.94, n.13, p.293-5, 1974.
- RODRÍGUEZ-LAINZ, A., et al. Case-control study of papillomatous digital dermatitis in southern California dairy farms. *Prev. Vet. Med.*, v.28, p.117-31, 1996a.
- RODRIGUEZ-LAINZ, A. et al. Papillomatous digital dermatitis in 458 dairies. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v.209, n.8, p.1464-7, 1996b.

- RODRIGUEZ-LAINZ, A. et al. Papillomatous digital dermatitis in Chilean dairies and evaluation of a screening method. *Prev. Vet. Med.*, v.37, n.1-4, p.197-207, 1998.
- RODRIGUEZ-LAINZ, A. et al. Farm- and host-level risk factors for papillomatous digital dermatitis in Chilean dairy cattle. *Prev. Vet. Med.*, v.42, n.2, p.87-97, 1999.
- SHEARER, J. K., ELLIOTT, J. B. Papillomatous digital dermatitis: treatment and control strategies ____ Part I. *Compendium*, v.20, n.8, p.158-66, 1998.
- SHEARER, J. K. et al. Papillomatous digital dermatitis: treatment and control strategies ____ Part II. *Compendium*, v.20, n.9, p.213-23, 1998.
- SINGH, A. P. et al. Effects of limb tourniquet ischemia on local and systemic acid-base and blood gases of cattle. *Can. J. Comp. Med.*, v.46, n.4, p.405-9, 1982.
- SOUZA, F.A.A. *Prevalência de lesões podais em vacas da raça holandesa preta e branca, em lactação, mantidas em regime de estabulação permanente (“free-stall” e “tie-stall”)*. Botucatu, 2001. 77p. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária – Cirurgia Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista.
- STANEK, C. Basis of intravenous regional antibiotics in digital surgery in cattle. *Israel J. Vet. Med.*, v.49, n.2, p.53-58, 1994.
- STANEK, C. Examination of the locomotor system. In: GREENOUGH, P.R., WEAVER, A.D. *Lameness in cattle*, 3rd. ed., Philadelphia: W.B. Saunders, 1997a, Chap. 2, p. 14-23.
- STANEK, C. Septic arthritis of the hoof joint in the horse: diagnosis, radiologic changes and therapy. *Schweiz. Arch. Tierheilkd.*, v.139, n.3 p.134-43, 1997b.
- STANEK, C., FESSL, L. Zum Einfluß der intravenösen Staungsanästhesie und -antibiose auf den Gewebe-ph na der Rinderextremität. *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.*, v.92, n.3, p.89-90, 1985.

- STANEK, C., FESSL, L., AWAD-MASALMEH, M. Penicillin-und Ampicillinspiegel in pathologisch veränderten Geweben nach intravenöser Stauungsantibiose an der Rinderextremität. *Berl. Münchn. Tierärztl. Wochenschr.*, v.97, n.5, p.162-6, 1984.
- STANEK, C. et al. Blood serum and milk serum levels of sodium benzylpenicillin after intravenous regional antibiotics in surgery of the claw area in cattle. *Berl. Munch. Tierärztl. Wochenschr.*, v.107, n.8, p.266-71, 1994.
- STEINER, A., OSSENT, P. MATHIS, G. A. Di eintravenöse Staungsanästhesie-antibiose beim Rind-Indikationen, Technik, Komplikationen. *Schweiz. Arch. Tierheilk.*, v.132, n.5, p.227-37, 1990.
- SUKHANI, R. et al. Lidocaine disposition following intravenous regional anesthesia with different tourniquet deflation techniques. *Anesth. Analg.*, v.68, n.5, p.633-7, 1989.
- THURMON, J. C., KO, J. C. H. Anesthesia and chemical restraint. In: GREENOUGH, P. R., WEAVER, A. D. *Lameness in cattle*. 3rd. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1997. Chap. 4, p.41-55.
- TRENT, A. M., REDIC-KILL, K. A. Clinical pharmacology. In: GREENOUGH, P. R., WEAVER, A. D. *Lameness in cattle*. 3rd. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1997. Chap. 5, p.56-70.
- TROSTLE, S. S. et al. Use of antimicrobial-impregnated polymethyl methacrylate beads for treatment of chronic, refractory septic arthritis and osteomyelitis of the digit in a bull. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v.208, n.3, p.404-7, 1996.
- TYAGI, R. P. S., KUMAR, R., MANOHAR, M. Studies on intravenous retrograde regional anaesthesia for the forelimbs of ruminants. *Aust. Vet. J.*, v.49, n.7, p.321-4, 1973.

- TYCZKOWSKA, K. L. et al. Determination of ceftiofur and its metabolite desfuroylceftiofur in bovine serum and milk by ion-paired liquid chromatography. *J. Chromatogr.*, v.614, n.1, p.123-34, 1993.
- VERSCHOOTEN, F. et al. Surgical and conservative treatment of infectious arthritis in cattle. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v.165, n.3, p.271-5, 1974.
- WALKER, R. L. et al. Spirochetes isolated from dairy cattle with papillomatous digital dermatitis and interdigital dermatitis. *Vet. Microbiol.*, v.47, n.3-4, p.343-55, 1995.
- WALKER, R. L. et al. Humoral response of dairy cattle to spirochetes isolated from papillomatous digital dermatitis lesions. *Am. J. Vet. Res.*, v.58, n.7, p.744-8, 1997.
- WEAVER, A. D. Intravenous local anesthesia of the lower limb in cattle. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v.160, n.1, p.55-7, 1972.
- WELLS, S. J., GARBER, L. P. WAGNER, B. A. Papillomatous digital dermatitis and associated risk factors in US dairy herds. *Prev. Vet. Med.*, v.38, n.1, p.11-24, 1999.
- WHITAKER, D. A., KELLY, J. M., SMITH, E. J. Incidence of lameness in dairy cows. *Vet. Rec.*, v.113, n.3, p.60-2, 1983.
- YAMAOKA, K., NAKAGAWA, T., UNO, T. Application of Akaike's Information Criterion (AIC) in the evaluation of linear pharmacokinetic equations. *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, v.6, n.2, p.165-75, 1978a.
- YAMAOKA, K., NAKAGAWA, T., UNO, T. Statistical moments in pharmacokinetics. *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, v.6, n.6, p.547-58, 1978b.
- YERUHAM, I., PERL, S. Clinical aspects of an outbreak of papillomatous digital dermatitis in a dairy cattle herd. *J. S. Afr. Vet. Assoc.*, v.69, n.3, p.112-5, 1998.
- YERUHAM, I. et al. Association between milk production, somatic cell count and bacterial dermatoses in three dairy cattle herds. *Aust. Vet. J.*, v.78, n.4, p.250-3, 2000.

ZAR, J.H. *Biostatistical analysis*. 4. ed. New Jersey: Prentice-Hall, 1998. 930 p.

Apêndice 1 – Parâmetros clínicos-laboratoriais dos animais que receberam cloridrato de tetraciclina cristalina, via intravenosa (Grupo 1). Onde: VG = Volume Globular; PPT = Proteína Plasmática Total; FIBR = Fibrinogênio; LEUCO = Leucócitos; META = Metamielócito; BAST = Bastonetes; NEUTR = Neutrófilos; LINF = Linfócitos; MONO = Monócitos; EOSI = Eosinófilos; BASOF = Basófilos; HB = Hemoglobina e HEM = Hemácias.

Parâmetros Analisados – Animal n° 358 / Grupo 1													
Momento/Tempo	VG	PPT	FIBR	LEUCO	META	BAST	NEUTR	LINF	MONO	EOSI	BASOF	HB	HEM
	%	g/dl	g/dl	5x10 ³ /µl	%	%	%	%	%	%	%	g/dl	5x10 ⁶ /µl
M 0 / antes trata/o	30	8,3	0,9	14,25	0	0	42	50	4	3	1	9,45	6,12
M 1 / 22 min	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 2 / 45 min	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 3 / 1 h 22 min	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 4 / 2 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 5 / 3 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 6 / 4 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 7 / 6 h	29	8,1	0,7	18,35	-	-	-	-	-	-	-	9,87	6,61
M 8 / 8 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 9 / 12 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 10 / 24 h	30	7,8	0,4	12,05	-	-	-	-	-	-	-	9,62	6,13
M 11 / 48 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 12 / 72 h	26	7,3	0,3	13,20	-	-	-	-	-	-	-	8,69	5,15
M 13 / 96 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 14 / 120 h	27	7,1	0,3	11,10	0	0	30	52	5	11	0	8,64	5,29

Apêndice 2 – Parâmetros clínicos-laboratoriais dos animais que receberam cloridrato de tetraciclina cristalina, via intravenosa (Grupo 1). Onde: VG = Volume Globular; PPT = Proteína Plasmática Total; FIBR = Fibrinogênio; LEUCO = Leucócitos; META = Metamielócito; BAST = Bastonetes; NEUTR = Neutrófilos; LINF = Linfócitos; MONO = Monócitos; EOSI = Eosinófilos; BASOF = Basófilos; HB = Hemoglobina e HEM = Hemácias.

Parâmetros Analisados – Animal n° 337 / Grupo 1													
Momento/Tempo	VG	PPT	FIBR	LEUCO	META	BAST	NEUTR	LINF	MONO	EOSI	BASOF	HB	HEM
	%	g/dl	g/dl	5x10 ³ /µl	%	%	%	%	%	%	%	g/dl	5x10 ⁶ /µl
M 0 / antes trata/o	21	7	0,6	8,35	0	0	25	62	5	8	0	6,75	5,9
M 1 / 22 min	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 2 / 45 min	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 3 / 1 h 22 min	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 4 / 2 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 5 / 3 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 6 / 4 h	19	6,9	0,2	9,1	-	-	-	-	-	-	-	6,37	4,36
M 7 / 6 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 8 / 8 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 9 / 12 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 10 / 24 h	20	7,2	0,05	7,35	-	-	-	-	-	-	-	6,70	5,01
M 11 / 48 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 12 / 72 h	20	6,9	0,5	9,55	-	-	-	-	-	-	-	7,21	5
M 13 / 96 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 14 / 120 h	18	7,1	0,3	8,25	0	0	27	63	4	6	0	6,45	4,24

Apêndice 3 – Parâmetros clínicos-laboratoriais dos animais que receberam cloridrato de tetraciclina cristalina, via intravenosa (Grupo 1). Onde: VG = Volume Globular; PPT = Proteína Plasmática Total; FIBR = Fibrinogênio; LEUCO = Leucócitos; META = Metamielócito; BAST = Bastonetes; NEUTR = Neutrófilos; LINF = Linfócitos; MONO = Monócitos; EOSI = Eosinófilos; BASOF = Basófilos; HB = Hemoglobina e HEM = Hemácias.

Parâmetros Analisados – Animal n° 349 / Grupo 1													
Momento/Tempo	VG	PPT	FIBR	LEUCO	META	BAST	NEUTR	LINF	MONO	EOSI	BASOF	HB	HEM
	%	g/dl	g/dl	5x10 ³ /µl	%	%	%	%	%	%	%	g/dl	5x10 ⁶ /µl
M 0 / antes trata/o	26	7,6	0,2	13,8	0	2	19	64	3	11	1	8,98	7,40
M 1 / 22 min	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 2 / 45 min	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 3 / 1 h 22 min	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 4 / 2 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 5 / 3 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 6 / 4 h	24	8	0,7	14,5	-	-	-	-	-	-	-	8,14	16,49
M 7 / 6 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 8 / 8 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 9 / 12 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 10 / 24 h	28	8,4	1	20,7	-	-	-	-	-	-	-	9,49	19,3
M 11 / 48 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 12 / 72 h	22	7,4	0,9	18,55	-	-	-	-	-	-	-	7,89	7,07
M 13 / 96 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 14 / 120 h	28	7,7	0,7	16,45	0	1	18	70	7	4	0	8,69	7,61

Apêndice 4 – Parâmetros clínicos-laboratoriais dos animais que receberam cloridrato de tetraciclina cristalina, via intravenosa (Grupo 1). Onde: VG = Volume Globular; PPT = Proteína Plasmática Total; FIBR = Fibrinogênio; LEUCO = Leucócitos; META = Metamielócito; BAST = Bastonetes; NEUTR = Neutrófilos; LINF = Linfócitos; MONO = Monócitos; EOSI = Eosinófilos; BASOF = Basófilos; HB = Hemoglobina e HEM = Hemácias.

Parâmetros Analisados – Animal n° 311 / Grupo 1													
Momento/Tempo	VG	PPT	FIBR	LEUCO	META	BAST	NEUTR	LINF	MONO	EOSI	BASOF	HB	HEM
	%	g/dl	g/dl	5x10 ³ /µl	%	%	%	%	%	%	%	g/dl	5x10 ⁶ /µl
M 0 / antes trata/o	26	7,7	0,4	12,55	0	0	44	52	1	3	0	8,58	6,34
M 1 / 22 min	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 2 / 45 min	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 3 / 1 h 22 min	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 4 / 2 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 5 / 3 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 6 / 4 h	26	8,1	0,1	15,4	-	-	-	-	-	-	-	8,46	6,62
M 7 / 6 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 8 / 8 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 9 / 12 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 10 / 24 h	26	8,8	0,6	18,65	-	-	-	-	-	-	-	8,76	6,92
M 11 / 48 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 12 / 72 h	24	7,8	0,1	13,6	-	-	-	-	-	-	-	7,71	5,62
M 13 / 96 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 14 / 120 h	26	8,2	0,05	20,25	0	1	39	53	4	3	0	8,72	6,54

Apêndice 5 – Parâmetros clínicos-laboratoriais dos animais que receberam cloridrato de tetraciclina cristalina, via intravenosa (Grupo 1). Onde: VG = Volume Globular; PPT = Proteína Plasmática Total; FIBR = Fibrinogênio; LEUCO = Leucócitos; META = Metamielócito; BAST = Bastonetes; NEUTR = Neutrófilos; LINF = Linfócitos; MONO = Monócitos; EOSI = Eosinófilos; BASOF = Basófilos; HB = Hemoglobina e HEM = Hemácias.

Parâmetros Analisados – Animal n° 329 / Grupo 1													
Momento/Tempo	VG	PPT	FIBR	LEUCO	META	BAST	NEUTR	LINF	MONO	EOSI	BASOF	HB	HEM
	%	g/dl	g/dl	5x10 ³ /µl	%	%	%	%	%	%	%	g/dl	5x10 ⁶ /µl
M 0 / antes trata/o	25	8	0,9	10,35	0	0	27	67	2	4	0	9,58	6,3
M 1 / 22 min	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 2 / 45 min	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 3 / 1 h 22 min	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 4 / 2 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 5 / 3 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 6 / 4 h	25	7,4	2,2	18,3	-	-	-	-	-	-	-	8,51	6,5
M 7 / 6 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 8 / 8 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 9 / 12 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 10 / 24 h	25	8,3	0,1	9,15	-	-	-	-	-	-	-	8,74	6,26
M 11 / 48 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 12 / 72 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 13 / 96 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 14 / 120 h	24	7,2	0,2	9,55	0	1	9	80	5	3	2	7,4	6

Apêndice 6 – Parâmetros clínicos-laboratoriais dos animais que receberam cloridrato de tetraciclina cristalina, via intravenosa (Grupo 1). Onde: VG = Volume Globular; PPT = Proteína Plasmática Total; FIBR = Fibrinogênio; LEUCO = Leucócitos; META = Metamielócito; BAST = Bastonetes; NEUTR = Neutrófilos; LINF = Linfócitos; MONO = Monócitos; EOSI = Eosinófilos; BASOF = Basófilos; HB = Hemoglobina e HEM = Hemácias.

Parâmetros Analisados – Animal n° 136 / Grupo 1													
Momento/Tempo	VG	PPT	FIBR	LEUCO	META	BAST	NEUTR	LINF	MONO	EOSI	BASOF	HB	HEM
	%	g/dl	g/dl	5x10 ³ /µl	%	%	%	%	%	%	%	g/dl	5x10 ⁶ /µl
M 0 / antes trata/o	27	7,8	0,4	33,4	0	0	7	79	5	8	1	8,81	5,59
M 1 / 22 min	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 2 / 45 min	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 3 / 1 h 22 min	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 4 / 2 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 5 / 3 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 6 / 4 h	25	7,8	0,4	62,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 7 / 6 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 8 / 8 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 9 / 12 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 10 / 24 h	24	8	0,4	33,25	-	-	-	-	-	-	-	8,36	5,44
M 11 / 48 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 12 / 72 h	26	8,1	0,1	53,25	-	-	-	-	-	-	-	8,41	5,88
M 13 / 96 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 14 / 120 h	26	7,7	0,5	38,15	0	0	8	83	3	6	0	8,46	5,67

Apêndice 7 – Parâmetros clínicos-laboratoriais dos animais que receberam cloridrato de tetraciclina cristalina, via intravenosa (Grupo 2). Onde: VG = Volume Globular; PPT = Proteína Plasmática Total; FIBR = Fibrinogênio; LEUCO = Leucócitos; META = Metamielócito; BAST = Bastonetes; NEUTR = Neutrófilos; LINF = Linfócitos; MONO = Monócitos; EOSI = Eosinófilos; BASOF = Basófilos; HB = Hemoglobina e HEM = Hemácias.

Parâmetros Analisados – Animal n° 301 / Grupo 2													
Momento/Tempo	VG	PPT	FIBR	LEUCO	META	BAST	NEUTR	LINF	MONO	EOSI	BASOF	HB	HEM
	%	g/dl	g/dl	5x10 ³ /µl	%	%	%	%	%	%	%	g/dl	5x10 ⁶ /µl
M 0 / antes trata/o	25	7,5	0,5	11,05	0	0	31	53	10	6	0	8,35	6,25
M 1 / 22 min	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 2 / 45 min	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 3 / 1 h 22 min	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 4 / 2 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 5 / 3 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 6 / 4 h	26	6	0,9	20,3	-	-	-	-	-	-	-	8,35	6,06
M 7 / 6 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 8 / 8 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 9 / 12 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 10 / 24 h	27	8,2	1	14,35	-	-	-	-	-	-	-	8,9	6,67
M 11 / 48 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 12 / 72 h	25	7,3	0,4	14,9	-	-	-	-	-	-	-	8,35	5,92
M 13 / 96 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 14 / 120 h	24	7,1	0,4	11,25	0	0	27	54	11	8	0	8,35	5,22

Apêndice 8 – Parâmetros clínicos-laboratoriais dos animais que receberam cloridrato de tetraciclina cristalina, via intravenosa (Grupo 2). Onde: VG = Volume Globular; PPT = Proteína Plasmática Total; FIBR = Fibrinogênio; LEUCO = Leucócitos; META = Metamielócito; BAST = Bastonetes; NEUTR = Neutrófilos; LINF = Linfócitos; MONO = Monócitos; EOSI = Eosinófilos; BASOF = Basófilos; HB = Hemoglobina e HEM = Hemácias.

Parâmetros Analisados – Animal n° 335 / Grupo 2													
Momento/Tempo	VG	PPT	FIBR	LEUCO	META	BAST	NEUTR	LINF	MONO	EOSI	BASOF	HB	HEM
	%	g/dl	g/dl	5x10 ³ /µl	%	%	%	%	%	%	%	g/dl	5x10 ⁶ /µl
M 0/antes trata/o	23	6,9	0,3	6,75	0	1	26	69	2	2	0	7,17	4,4
M 1 / 22 min	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 2 / 45 min	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 3 / 1 h 22 min	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 4 / 2 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 5 / 3 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 6 / 4 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 7 / 6 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 8 / 8 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 9 / 12 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 10 / 24 h	24	7,3	0,7	5,05	-	-	-	-	-	-	-	7,63	5,9
M 11 / 48 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 12 / 72 h	24	7	0,6	7,75	-	-	-	-	-	-	-	9,03	4,72
M 13 / 96 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 14 / 120 h	17	7,1	0,3	8,25	0	0	28	56	6	9	1	6,15	5,71

Apêndice 9 – Parâmetros clínicos-laboratoriais dos animais que receberam cloridrato de tetraciclina cristalina, via intravenosa (Grupo 2). Onde: VG = Volume Globular; PPT = Proteína Plasmática Total; FIBR = Fibrinogênio; LEUCO = Leucócitos; META = Metamielócito; BAST = Bastonetes; NEUTR = Neutrófilos; LINF = Linfócitos; MONO = Monócitos; EOSI = Eosinófilos; BASOF = Basófilos; HB = Hemoglobina e HEM = Hemácias.

Parâmetros Analisados – Animal n° 140 / Grupo 2													
Momento/Tempo	VG	PPT	FIBR	LEUCO	META	BAST	NEUTR	LINF	MONO	EOSI	BASOF	HB	HEM
	%	g/dl	g/dl	5x10 ³ /µl	%	%	%	%	%	%	%	g/dl	5x10 ⁶ /µl
M 0 / antes trata/o	25	7,9	0,4	9,5	0	4	14	69	8	5	0	7,7	7,14
M 1 / 22 min	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 2 / 45 min	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 3 / 1 h 22 min	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 4 / 2 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 5 / 3 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 6 / 4 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 7 / 6 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 8 / 8 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 9 / 12 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 10 / 24 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 11 / 48 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 12 / 72 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 13 / 96 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 14 / 120 h	23	7,6	0,6	33,4	0	1	38	53	1	6	0	-	-

Apêndice 10 – Parâmetros clínicos-laboratoriais dos animais que receberam cloridrato de tetraciclina cristalina, via intravenosa (Grupo 2). Onde: VG = Volume Globular; PPT = Proteína Plasmática Total; FIBR = Fibrinogênio; LEUCO = Leucócitos; META = Metamielócito; BAST = Bastonetes; NEUTR = Neutrófilos; LINF = Linfócitos; MONO = Monócitos; EOSI = Eosinófilos; BASOF = Basófilos; HB = Hemoglobina e HEM = Hemácias.

Parâmetros Analisados – Animal n° 135 / Grupo 2													
Momento/Tempo	VG	PPT	FIBR	LEUCO	META	BAST	NEUTR	LINF	MONO	EOSI	BASOF	HB	HEM
	%	g/dl	g/dl	5x10 ³ /µl	%	%	%	%	%	%	%	g/dl	5x10 ⁶ /µl
M 0/antes trata/o	27	8,2	0,4	22,1	0	0	12	71	1	16	0	9,16	6,41
M 1 / 22 min	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 2 / 45 min	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 3 / 1 h 22 min	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 4 / 2 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 5 / 3 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 6 / 4 h	27	8	0,6	28,4	-	-	-	-	-	-	-	9,16	7,48
M 7 / 6 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 8 / 8 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 9 / 12 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 10 / 24 h	25	8	0,6	26,05	-	-	-	-	-	-	-	8,67	5,77
M 11 / 48 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 12 / 72 h	26	8,2	1	26,95	-	-	-	-	-	-	-	8,85	5,93
M 13 / 96 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 14 / 120 h	27	8,1	0,8	27,85	0	1	14	65	3	17	0	8,89	6,87

Apêndice 11 – Parâmetros clínicos-laboratoriais dos animais que receberam cloridrato de tetraciclina cristalina, via intravenosa (Grupo 2). Onde: VG = Volume Globular; PPT = Proteína Plasmática Total; FIBR = Fibrinogênio; LEUCO = Leucócitos; META = Metamielócito; BAST = Bastonetes; NEUTR = Neutrófilos; LINF = Linfócitos; MONO = Monócitos; EOSI = Eosinófilos; BASOF = Basófilos; HB = Hemoglobina e HEM = Hemácias.

Parâmetros Analisados – Animal n° 307 / Grupo 2													
Momento/Tempo	VG	PPT	FIBR	LEUCO	META	BAST	NEUTR	LINF	MONO	EOSI	BASOF	HB	HEM
	%	g/dl	g/dl	5x10 ³ /µl	%	%	%	%	%	%	%	g/dl	5x10 ⁶ /µl
M 0/antes trata/o	29	8,1	0,9	14,6	0	0	24	70	4	1	0	9,33	6,22
M 1 / 22 min	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 2 / 45 min	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 3 / 1 h 22 min	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 4 / 2 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 5 / 3 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 6 / 4 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 7 / 6 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 8 / 8 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 9 / 12 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 10 / 24 h	30	8	0,4	31,4	-	-	-	-	-	-	-	9,73	9,63
M 11 / 48 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 12 / 72 h	27	7,8	0,3	32,5	-	-	-	-	-	-	-	9,86	9,05
M 13 / 96 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 14 / 120 h	28	8	0,5	18,95	0	0	28	65	4	3	0	9,68	6,39

Apêndice 12 – Parâmetros clínicos-laboratoriais dos animais que receberam cloridrato de tetraciclina cristalina, via intravenosa (Grupo 2). Onde: VG = Volume Globular; PPT = Proteína Plasmática Total; FIBR = Fibrinogênio; LEUCO = Leucócitos; META = Metamielócito; BAST = Bastonetes; NEUTR = Neutrófilos; LINF = Linfócitos; MONO = Monócitos; EOSI = Eosinófilos; BASOF = Basófilos; HB = Hemoglobina e HEM = Hemácias.

Parâmetros Analisados – Animal n° 366 / Grupo 2													
Momento/Tempo	VG	PPT	FIBR	LEUCO	META	BAST	NEUTR	LINF	MONO	EOSI	BASOF	HB	HEM
	%	g/dl	g/dl	5x10 ³ /µl	%	%	%	%	%	%	%	g/dl	5x10 ⁶ /µl
M 0/antes trata/o	27	7,7	0,7	25,15	0	3	18	73	3	3	0	9,23	7,12
M 1 / 22 min	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 2 / 45 min	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 3 / 1 h 22 min	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 4 / 2 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 5 / 3 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 6 / 4 h	22	6,9	0,6	38,3	-	-	-	-	-	-	-	7,49	7,5
M 7 / 6 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 8 / 8 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 9 / 12 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 10 / 24 h	27	8	0,8	25,5	-	-	-	-	-	-	-	8,83	5,82
M 11 / 48 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 12 / 72 h	24	7,3	0,6	32,65	-	-	-	-	-	-	-	8,2	8,66
M 13 / 96 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 14 / 120 h	34	8,2	0,4	36,25	-	-	-	-	-	-	-	12,2	9,71

RODRIGUES, C. A. *Comparação entre as concentrações de tetraciclina no plasma, líquido sinovial e leite de vacas acometidas de dermatite digital papilomatosa, submetidas à administração intravenosa e intravenosa regional*. Botucatu, 2003. 102p. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista.

RESUMO

A maioria das claudicações na espécie bovina é originária de doenças podais com opções de tratamento limitadas e constituem-se em um dos mais importantes problemas que acomete a espécie. A escolha do medicamento deve estar baseada na sua sensibilidade bacteriana e características farmacocinéticas, devendo recair sobre substância de amplo espectro de ação, capaz de atingir elevadas concentrações nos diferentes tecidos envolvidos na infecção podal. A antibiose intravenosa regional (AIVR), consiste na administração de antimicrobiano hidrossolúvel, após a aplicação de torniquete na extremidade do membro. O objetivo deste trabalho foi comparar as concentrações e farmacocinética do cloridrato de tetraciclina cristalina, no plasma, líquido sinovial e leite de vacas acometidas de dermatite digital papilomatosa, administrado em dose única, pela via intravenosa jugular ou pela via intravenosa regional. Foram utilizadas 12 vacas em lactação acometidas de dermatite digital papilomatosa. Posteriormente os animais foram divididos aleatoriamente em dois grupos de seis, onde o Grupo 1 recebeu dose única de 10 mg/kg de cloridrato de tetraciclina cristalina intravenosa jugular e o Grupo 2 recebeu 1000 mg de cloridrato de tetraciclina cristalina intravenosa regional. As amostras de sangue da veia jugular, líquido sinovial do tarso e leite de todos os animais foram colhidas imediatamente antes

e aos 22 minutos, 45 minutos, 1 hora e 22 minutos, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96 e 120 horas após a administração dos tratamentos. A concentração da tetraciclina foi determinada por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC). Os valores médios das concentrações de tetraciclina no plasma dos animais do Grupo 1 foram superiores aos do Grupo 2, sendo o inverso observado no líquido sinovial e leite. As concentrações de tetraciclina no líquido sinovial das vacas do Grupo 2 apresentaram-se acima da Concentração Inibitória Mínima (CIM), preconizada para as mais frequentes bactérias causadoras de enfermidades podais, durante 24 horas após a administração. A análise das médias das concentrações de tetraciclina nas amostras de leite, demonstrou que o mesmo deveria ser descartado até 96 horas após a antibiose. A AIVR com cloridrato de tetraciclina cristalina, demonstrou ser uma técnica capaz de proporcionar concentrações intra-articulares elevadas e quantidade reduzida de resíduos no leite de vacas acometidas de enfermidades.

Palavras chave: vaca, casco de animais, tetraciclina, cromatografia líquida de alta eficiência, osteomielite, dermatite digital papilomatosa.

RODRIGUES, C. A. *Comparison of tetracycline concentration in plasma, synovial fluid and milk from papillomatous digital dermatitis dairy cattle submitted to intravenous and intravenous regional single-dose*. Botucatu, 2003. 102p. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista.

Abstract

The majority of lameness in cattle originates in the foot. Currently, there are only limited treatment options available and source of significant economic loss also. The antimicrobial therapy should be based in bacterial sensitivity and pharmacokinetics features. The antimicrobial agent should have a broad antibacterial spectrum and achieve high concentrations in all tissues infected, particularly bone and synovial fluid. Intravenous regional antibiotics consists in place a rubber tourniquet around distal limb during up to 60 minutes and injects a water-soluble antibiotic into a digital vein. This method has been used to improve podal disease treatment. The purpose of this study was compare single-dose concentrations of crystalline tetracycline chloridrate, injected intravenous (IV) and intravenous regional (IVR) in bovine plasma, synovial fluid and milk from dairy cattle. Twelve milk production dairy cattle were used with various stages of digital dermatitis. Cows were randomly assign two groups of six animals. **Group 1** will inject a single-dose of 10 mg/Kg crystalline tetracycline chloridrate IV and **Group 2** with 1000 mg of crystalline tetracycline chloridrate IVR. Blood, synovial fluid and milk samples were take from jugular vein, left tarsal joint and mammary gland respectively at 0 (control), 22 minutes, 45 minutes, 1 hour and 22 minutes, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96 e 120 hours late injections. Tetracycline concentrations in samples

were determined by high-performance liquid chromatography (HPLC). Mean values tetracyclines plasma concentration in Group 1 were higher than Group 2. Synovial fluid and milk tetracycline concentration showed opposite comportment. Group 2 tetracycline concentration in synovial fluid was higher than Minimal Inhibitory Concentration (MIC) during 24 hours for the most frequent bacterias, which cause claw disease. Mean milk antibiotic concentration in Group 2 indicated that would be necessary withdraw up to 96 hours. IVRA with tetracycline was a plus technique to dairy cattle podal disease. Milk residues decreased and synovial fluid concentration increased this regional antibiosis.

Key words: cow, foot, tetracycline, high-performance liquid chromatography, osteomyelitis, papillomatous digital dermatitis.