

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**APLICAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA IMEDIATA DE
ANTIMICROBIANOS E REPERCUSSÃO
CARDIORRESPIRATÓRIA E HEMODINÂMICA EM CADELAS
E GATAS ANESTESIADAS COM ISOFLURANO**

**Paula Regina Silva Gomide
Médica Veterinária**

2016

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**APLICAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA IMEDIATA DE
ANTIMICROBIANOS E REPERCUSSÃO
CARDIORRESPIRATÓRIA E HEMODINÂMICA EM CADELAS
E GATAS ANESTESIADAS COM ISOFLURANO**

Paula Regina Silva Gomide

Orientador: Prof. Ass. Dr. Bruno Watanabe Minto

**Dissertação apresentada à Faculdade de
Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp,
Câmpus de Jaboticabal, como parte das
exigências para a obtenção do título de
Mestre em Cirurgia Veterinária**

2016

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO: APLICAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA IMEDIATA DE ANTIMICROBIANOS E REPERCUSSÃO CARDIORRESPIRATÓRIA E HEMODINÂMICA EM CADELAS E GATAS ANESTESIADAS COM ISOFLUORANO

AUTORA: PAULA REGINA SILVA GOMIDE

ORIENTADOR: BRUNO WATANABE MINTO

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em CIRURGIA VETERINÁRIA, pela Comissão Examinadora:



Prof. Dr. BRUNO WATANABE MINTO
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV / UNESP - Jaboticabal



Profa. Dra. JULIANY GOMES QUITZAN
Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária / FMVZ / UNESP - Botucatu/SP



Profa. Dra. PAOLA CASTRO MORAES
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV / UNESP - Jaboticabal

Jaboticabal, 29 de fevereiro de 2016.

OPÇÃO POR CÓPIA DA DISSERTAÇÃO

NOME DO(A) PÓS-GRADUANDO(A): PAULA REGINA SILVA GOMIDE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO: CIRURGIA VETERINÁRIA

Ilmo(a) Dr(a),

A dissertação ora defendida, em breve, será disponibilizada, integralmente no modo digital, nos endereços:

<http://unesp.br/portal#!/cgb/bibliotecas-digitais/cthedra-biblioteca-digital-teses/>

<http://www.capes.gov.br/cadastro-de-discentes/teses-dissertacoes>

Diante da facilidade de acesso para consulta do material, desejamos que se manifestem escolhendo uma das opções:

- Desejo receber uma cópia impressa da dissertação (OPÇÃO 1)
- Desejo receber uma cópia em arquivo PDF da dissertação (enviada por e-mail pelo aluno) (OPÇÃO 2)
- Não desejo receber a cópia impressa e nem o arquivo em PDF (OPÇÃO 3)

Membro da Banca: Paula E. Moraes (OPÇÃO 2)
(Nome)

Membro da Banca: Bruno W. Minto (OPÇÃO 1)
(Nome)

Membro da Banca: Juliany Gomes Quilzán (OPÇÃO 2)
(Nome)

ATENÇÃO: Caso o(a) pós-graduando(a) tenha coorientador(a), entrar em contato com o(a) mesmo(a), para que faça a opção e informe através do email posgrad@fcav.unesp.br

O(A) pós-graduando(a) ficou ciente das opções dos Membros da Banca e deverá tomar as devidas providências para que seu título seja homologado.

Paula Regina Silva Gomide
ASSINATURA DO(A) PÓS-GRADUANDO(A)

Jaboticabal, 29 de Fevereiro de 2016.

- COORIENTADOR(A) (OPÇÃO)

G633a Gomide, Paula Regina Silva
Aplicação pré-operatória imediata de antimicrobianos e
repercussão cardiorrespiratória e hemodinâmica em cadelas e gatas
anestesiadas com isoflurano / Paula Regina Silva Gomide. --
Jaboticabal, 2016
vii, 59 f. : il. ; 29 cm

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista,
Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, 2016
Orientador: Bruno Watanabe Minto
Banca examinadora: Paola Castro Moraes, Juliany Gomes Quitzan
Bibliografia

1. Antimicrobiano. 2. Anestesia geral. 3. Cadela. 4. Gata. 5.
Alteração hemodinâmica. I. Título. II. Jaboticabal-Faculdade de
Ciências Agrárias e Veterinárias.

CDU 619:616-089.5

Ficha catalográfica elaborada pela Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação –
Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação - UNESP, Câmpus de Jaboticabal.

DADOS CURRICULARES DA AUTORA

Paula Regina Silva Gomide, nascida em 15 de maio de 1986, no município de Itapeva, Estado de São Paulo. Ingressou no curso de Medicina Veterinária na Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP), Câmpus de Botucatu, em janeiro de 2006. No mesmo Câmpus, participou da diretoria e atividades da Atlética da Medicina Veterinária, ocupando diferentes cargos, além da participação no Grupo de Estudos em Pequenos Animais (GEPA) durante 3 anos como membro da diretoria e 1 ano no cargo de presidente. Em dezembro de 2011 obteve o título de Médica Veterinária. Iniciou o programa de Residência em Cirurgia de Pequenos Animais em março de 2012, concluindo o mesmo em fevereiro de 2014. Iniciou o curso de mestrado em Cirurgia Veterinária em março de 2014 na Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – UNESP, Câmpus de Jaboticabal, sob orientação do Prof. Dr. Bruno Watanabe Minto, que está em período de conclusão atualmente.

EPÍGRAFE

“Não percas a tua fé entre as sombras do mundo. Ainda que os teus pés estejam sangrando, segue para a frente, erguendo-a por luz celeste, acima de ti mesmo. Crê e trabalha. Esforça-te no bem e espera com paciência. Tudo passa e tudo se renova na terra, mas o que vem do céu permanecerá. De todos os infelizes os mais desditosos são os que perderam a confiança em Deus e em si mesmo, porque o maior infortúnio é sofrer a privação da fé e prosseguir vivendo. Eleva, pois, o teu olhar e caminha. Luta e serve. Aprende e adianta-te. Brilha a alvorada além da noite. Hoje, é possível que a tempestade te amarfane o coração e te atormente o ideal, aguilhoando-te com a aflição ou ameaçando-te com a morte. Não te esqueças, porém, de que amanhã será outro dia”.

(Chico Xavier)

DEDICATÓRIA

Aos meus pais e meu irmão que sempre estiveram ao meu lado, encorajando cada nova jornada e possibilitando essa grande conquista e Deus, nosso mestre maior, que sempre me deu força, fé e coragem me fazendo acreditar que eu era capaz.

Agradecimentos

À minha mãe, Regina Aparecida Silveira Silva, e meu pai, Geraldo Luiz Gomide, que me deram educação e abdicaram da minha presença por tantos anos e em tantos momentos para que eu pudesse chegar até aqui. Amo vocês!

Ao meu irmão, Luiz Fernando S. S. Gomide, que sempre foi meu parceiro nos momentos felizes e nos difíceis, que sempre torceu para a realização de todos os meus sonhos. Estaremos juntos para sempre! Te amo!

Ao professor Bruno W. Minto, por toda a amizade e orientação durante praticamente toda minha vida acadêmica, se concretizando formalmente durante os dois anos do mestrado.

Aos meus amigos, desde os mais antigos até os mais novos, que de uma forma ou de outra me ajudaram na concretização desse projeto.

Ao meu grande amor, Thiago Donzelli da Silva que é um exemplo de dedicação, que sempre me estimula a persistir e acredita em mim até quando eu não acredito. Você fez e faz toda a diferença na minha vida! Obrigada por existir. Te amo!

Aos Médicos Veterinários, na época graduandos, Rodrigo e Gabriel, à Dra. Ana Paula Gehring, ao doutorando Luís Guilherme Faria, ao mestrando João Leonel e todos os meus colegas do laboratório de ortopedia pelo auxílio no desenvolvimento deste projeto.

Aos professores João Ademir e André Escovar pela disponibilidade em auxiliar quando se fez necessário.

Aos funcionários do Hospital Veterinário da FCAV – UNESP, Campus de Jaboticabal.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela concessão da bolsa de mestrado durante 2 anos, o que auxiliou com os custos de moradia, durante o desenvolvimento do presente projeto.

Aos meus professores e exemplos de pessoa: Professora Juliany Gomes Quitzan, Paola Castro Moraes e Professor Luís Gustavo Gosuen Dias. Obrigado pelos ensinamentos e por me ajudarem quando precisei.

A todos os animais e proprietários que participaram dessa pesquisa. Sem a colaboração deles, esse trabalho não seria possível.

SUMÁRIO

Resumo.....	i
Abstract.....	ii
Lista de abreviaturas.....	iii
Lista de tabelas – Capítulo 2.....	iv
Lista de figuras – Capítulo 2.....	v
Lista de tabelas – Capítulo 3.....	vi
Lista de figuras – Capítulo 3.....	vii
CAPÍTULO 1 – Considerações gerais.....	01
1. Introdução.....	01
2. Revisão da literatura.....	02
2.1 Infecções hospitalares na Medicina Veterinária.....	02
2.2 Terapia antimicrobiana.....	03
2.2.1 Desvantagens da terapia antimicrobiana profilática.....	07
2.2.2 Principais antimicrobianos na terapia profilática.....	10
3. Referências	18
CAPÍTULO 2 – Artigo 1	27
Resumo.....	27
Abstract.....	27
Introdução e Revisão da literatura.....	28
Material e Métodos.....	29
Resultados.....	30
Discussão.....	31
Conclusão.....	33
Referências	34
Tabelas.....	36
Figuras.....	37
CAPÍTULO 3 – Artigo 2.....	42
Resumo.....	42
Abstract.....	42
Introdução e Revisão da literatura.....	43
Material e Métodos.....	44

Resultados.....	45
Discussão.....	46
Conclusão.....	50
Referências	50
Tabelas.....	54
Figuras.....	55
CAPÍTULO 4 – Considerações finais.....	58
1. Desenvolvimento das atividades.....	58
2. Dificuldades encontradas.....	58
3. Conclusões gerais.....	58

APLICAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA IMEDIATA DE ANTIMICROBIANOS E REPERCUSSÃO CARDIORRESPIRATÓRIA E HEMODINÂMICA EM CADELAS E GATAS ANESTESIADAS COM ISOFLURANO

RESUMO – O uso perioperatório de antimicrobianos representa uma das formas mais efetivas de combate às infecções cirúrgicas, comuns em ambientes hospitalares. Com o propósito de estudar os potenciais riscos e implicações da sua utilização, o objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos cardiorrespiratórios e hemodinâmicos após a aplicação intravenosa de cefazolina, ceftriaxona enrofloxacina e ampicilina em gatas, e metronidazol, ceftriaxona e enrofloxacina em cadelas. A presente dissertação está dividida em duas etapas: estudo 1 (E1) e estudo 2 (E2). No E1 foram utilizadas 40 cadelas, híginas, distribuídas igualmente em 4 grupos experimentais com 10 animais em cada: GP (grupo placebo), GM (grupo metronidazol), GC (grupo ceftriaxona) e GE (grupo enrofloxacina). No segundo estudo, foram utilizadas 50 gatas híginas, distribuídas igualmente em 5 grupos experimentais: GP (grupo placebo), G2 (grupo cefazolina), G3 (grupo ceftriaxona), G4 (grupo enrofloxacina) e G5 (grupo ampicilina). Ambos os estudos foram do tipo cego randomizado. Após a fase experimental de coleta de dados todos os animais foram submetidos à ovariectomia pela abordagem minimamente invasiva. Os dados aferidos para posterior análise foram os mesmos para ambos os estudos, sendo eles: frequência cardíaca (FR), frequência respiratória (FR), temperatura corporal (T°C), fração expirada de dióxido de carbono (ETCO₂), saturação de oxigênio na hemoglobina (SpO₂), pressão arterial sistólica, média e diastólica (PAS, PAM e PAD) pelo método invasivo, nos tempos T0 (imediatamente antes de realizar os tratamentos), 5 (T5), 10 (T10), 15 (T15), 20 (T20) e 30 (T30) minutos após administração do antimicrobiano, em E1 e T0, T5, T10, T15, T20, T25 e T30 minutos após a administração dos tratamentos em E2. Em E1, verificou-se que a FC apresentou significativa redução no T5 e T30 no GE comparado ao valor basal. A FR teve um aumento significativo no T30 no GP. As PAS e PAM tiveram um decréscimo significativo após 30 minutos no GC. Houve uma significativa diminuição na PAM no T5, T10 e T15 no GE. A T°C teve decréscimo em todos os grupos. Já em E2, a FC apresentou redução significativa do G2 comparado ao GP em todos os tempos, excetuando T20 e no G4, T25 e T30 apresentaram valores significativamente inferiores à T0. A T°C apresentou aumento significativo do G3 no T0 e T5 e todos os grupos apresentaram redução significativa dos valores de T°C em relação à T0. A ETCO₂ apresentou aumento significativo do G2 e G5 em todos os tempos em comparação ao GP e não houve diferença estatisticamente significativa entre os tempos dentro de cada grupo. Com base nos resultados do presente estudo e nas condições em que foi realizado, conclui-se que os antimicrobianos estudados não causam alterações cardiorrespiratórias e hemodinâmicas impeditivas de serem utilizados em cães e gatos anestesiados com isoflurano e que os antimicrobianos que foram considerados mais seguros para o uso na forma profilática foram o metronidazol em E1 e a ceftriaxona em E2.

Palavras-chave: antimicrobiano, anestesia geral, cadela, gata, alteração hemodinâmica

PREOPERATIVE APPLICATION OF ANTIMICROBIAL AND CARDIORESPIRATORY AND HEMODYNAMIC IMPACT IN BITCHES AND CATS ANESTHETIZED WITH ISOFLURANE

ABSTRACT – Perioperative use of antimicrobials is one of the most effective way to combat surgical infections, common in hospital settings. In order to study the potential risks and implications of its use, the aim of this study was to assess the cardiorespiratory and hemodynamic effects after intravenous administration of cefazolin, ceftriaxone, enrofloxacin and ampicillin in cats and metronidazole, ceftriaxone and enrofloxacin, in dogs. This thesis is divided into two stages. Study 1 (E1) and study 2 (E2). In E1, were used forty healthy bitches, equally distributed into 4 experimental groups of 10 animals each: PG (placebo group), MG (metronidazole group), CG (ceftriaxone group) and EG (enrofloxacin group). In the second study, fifty healthy cats, equally divided into 5 groups: PG (placebo group), G2 (cefazolin group), G3 (ceftriaxone group), G4 (enrofloxacin group) and G5 (ampicillin group) were used. Both studies were blind and randomized. After the experimental phase of data collecting, all animals were submitted to ovariohysterectomy to the minimally invasive approach. The measured data for later analysis were the same for both studies, they were: heart rate (HR), respiratory rate (RR), body temperature (T°C), carbon dioxide expired fraction (ETCO₂), oxygen saturation of hemoglobin (SpO₂), systolic, mean and diastolic blood pressure (SBP, MBP and DBP) by invasive method, in T0 (time immediately before performing the treatment), 5 (T5), 10 (T10), 15 (T15), 20 (T20) and 30 (T30) minutes after administration of the antimicrobial in the E1 and T0, T5, T10, T15, T20 T25 and T30 minutes after administration of the treatment in E2. In E1 it was found that the HR presented significant reduction at the T5 and T30 on EG compared to PG. The RR had a significant increase at the T30 on GP. SBP and MBP had a significant decrease after 30 minutes on the CG. There was a significant decrease in MBP at T5, T10 and T15 on EG. The T°C had decreased in all groups. In E2, the HR presented significant reduction in G2 compared to PG at all times, except T20 and on G4, T25 and T30 were significantly lower than the T0 values. T°C showed a significant increase in the G3 at T0 and T5 and all groups showed significant reduction in the values of T°C relative to T0. ETCO₂ presented significant increase in G2 and G5 at all times compared to PG and there was no statistically significant difference between the times within each group. Based on the study results and the conditions in which it was conducted, it is concluded that the antimicrobials studied did not cause cardiorespiratory and hemodynamic changes that would hinder the use in dogs and cats anesthetized with isoflurane and the antimicrobials that was considered safer for use in prophylaxis were metronidazole in E1 and ceftriaxone in E2.

Key-words: antimicrobial, general anesthesia, bitch, cat, hemodynamic changes

LISTA DE ABREVIATURAS

AINEs: Antiinflamatórios não esteroidais
ALT: Alanina aminotransferase
TAP: Terapia antimicrobiana profilática
ASA: Sociedade Americana de Anestesiologia
batimentos min⁻¹: Batimentos por minuto
DNA: Ácido desoxirribonucleico
DP: Desvio padrão
ETCO₂: Fração expirada de dióxido de carbono
FC: Frequência cardíaca
FR: Frequência respiratória
Gram (-): Gram-negativo
Gram (+): Gram-positivo
GSH: Glutation
IH: Infecção hospitalar
IM: Intramuscular
IV: Intravenoso
Kg: Quilograma
mg kg⁻¹: Miligramas por quilograma
mL kg⁻¹ hora⁻¹: Mililitros por quilograma por hora
mmHg: Milímetros de mercúrio
movimentos min⁻¹: movimentos por minuto
NISS: Sistema Nacional Americano de Pesquisa em Infecções Nosocomiais
OMS: Organização Mundial de Saúde
PAD: Pressão arterial diastólica
PAM: Pressão arterial média
PAS: Pressão arterial sistólica
SC: subcutâneo
SpO₂: Saturação parcial de oxigênio na hemoglobina
T°C: Temperatura
°C: Graus Célsius
β – lactâmicos: beta-lactâmicos

CAPÍTULO 2

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1:** Valores médios e desvio padrão do parâmetro FC (frequência cardíaca) comparando a diferença dos grupos (GE – grupo enrofloxacina, GM – grupo metronidazol e GC – grupo ceftriaxona) em relação ao GP (grupo placebo) em cada tempo (T0, T5, T10, T15, T20 e T30), pelos testes Shapiro-Wilk, “two way” ANOVA, seguidos pela correção do teste de Tukey a 5%, em cadelas anestesiadas com isoflurano, submetidas à aplicação perioperatória de antimicrobianos na modalidade profilática..... 36
- Tabela 2:** Valores médios e desvio padrão do parâmetro FR (frequência respiratória) comparando a diferença dos grupos (GE – grupo enrofloxacina, GM – grupo metronidazol e GC – grupo ceftriaxona) em relação ao GP (grupo placebo) em cada tempo (T0, T5, T10, T15, T20 e T30), pelos testes Shapiro-Wilk, “two way” ANOVA, seguidos pela correção do teste de Tukey a 5%, em cadelas anestesiadas com isoflurano, submetidas à aplicação perioperatória de antimicrobianos na modalidade profilática..... 36
- Tabela 3:** Valores médios e desvio padrão do parâmetro PAS (pressão arterial sistólica) comparando a diferença dos grupos (GE – grupo enrofloxacina, GM – grupo metronidazol e GC – grupo ceftriaxona) em relação ao GP (grupo placebo) em cada tempo (T0, T5, T10, T15, T20 e T30), pelos testes Shapiro-Wilk, “two way” ANOVA, seguidos pela correção do teste de Tukey a 5%, em cadelas anestesiadas com isoflurano, submetidas à aplicação perioperatória de antimicrobianos na modalidade profilática. 36
- Tabela 4:** Valores médios e desvio padrão do parâmetro PAM (pressão arterial média) comparando a diferença dos grupos (GE – grupo enrofloxacina, GM – grupo metronidazol e GC – grupo ceftriaxona) em relação ao GP (grupo placebo) em cada tempo (T0, T5, T10, T15, T20 e T30), pelos testes Shapiro-Wilk, “two way” ANOVA, seguidos pela correção do teste de Tukey a 5%, em cadelas anestesiadas com isoflurano, submetidas à aplicação perioperatória de antimicrobianos na modalidade profilática..... 37
- Tabela 5:** Valores médios e desvio padrão do parâmetro T°C (temperatura corporal) comparando a diferença dos grupos (GE – grupo enrofloxacina, GM – grupo metronidazol e GC – grupo ceftriaxona) em relação ao GP (grupo placebo) em cada tempo (T0, T5, T10, T15, T20 e T30), pelos testes Shapiro-Wilk, “two way” ANOVA, seguidos pela correção do teste de Tukey a 5%, em cadelas anestesiadas com isoflurano, submetidas à aplicação perioperatória de antimicrobianos na modalidade profilática..... 37

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Valores médios do parâmetro FC (frequência cardíaca) mostrando a diferença dos grupos (GE – grupo enrofloxacina, GM – grupo metronidazol e GC – grupo ceftriaxona) em relação ao GP (grupo placebo) ao longo do tempo (T0, T5, T10, T15, T20 e T30), em cadelas anestesiadas com isoflurano, submetidas à aplicação perioperatória de antimicrobianos na modalidade profilática..... 37
- Figura 2:** Valores médios do parâmetro FR (frequência respiratória) mostrando a diferença dos grupos (GE – grupo enrofloxacina, GM – grupo metronidazol e GC – grupo ceftriaxona) em relação ao GP (grupo placebo) ao longo do tempo (T0, T5, T10, T15, T20 e T30), em cadelas anestesiadas com isoflurano, submetidas à aplicação perioperatória de antimicrobianos na modalidade profilática. 38
- Figura 3:** Valores médios do parâmetro PAS (pressão arterial sistólica) mostrando a diferença dos grupos (GE – grupo enrofloxacina, GM – grupo metronidazol e GC – grupo ceftriaxona) em relação ao GP (grupo placebo) ao longo do tempo (T0, T5, T10, T15, T20 e T30), em cadelas anestesiadas com isoflurano, submetidas à aplicação perioperatória de antimicrobianos na modalidade profilática. 38
- Figura 4:** Valores médios do parâmetro PAM (pressão arterial média) mostrando a diferença dos grupos (GE – grupo enrofloxacina, GM – grupo metronidazol e GC – grupo ceftriaxona) em relação ao GP (grupo placebo) ao longo do tempo (T0, T5, T10, T15, T20 e T30), em cadelas anestesiadas com isoflurano, submetidas à aplicação perioperatória de antimicrobianos na modalidade profilática. 39
- Figura 5:** Valores médios do parâmetro T°C (temperatura corporal) mostrando a diferença dos grupos (GE – grupo enrofloxacina, GM – grupo metronidazol e GC – grupo ceftriaxona) em relação ao GP (grupo placebo) ao longo do tempo (T0, T5, T10, T15, T20 e T30), em cadelas anestesiadas com isoflurano, submetidas à aplicação perioperatória de antimicrobianos na modalidade profilática..... 39

CAPÍTULO 3

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1:** Valores médios e desvio padrão do parâmetro $ETCO_2$ (fração expirada de gás carbônico) comparando a diferença dos grupos (G2 – grupo cefazolina, G3 – grupo ceftriaxona, G4 – grupo enrofloxacina e G5 – grupo ampicilina) em relação ao GP (grupo placebo) em cada tempo (T0, T5, T10, T15, T20, T25 e T30), e também a diferença dos tempos em cada grupo, pelo teste de Tukey a 5%, em gatas anestesiadas com isoflurano, submetidas à aplicação perioperatória de antimicrobianos na modalidade profilática..... 54
- Tabela 2:** Valores médios e desvio padrão do parâmetro FC (frequência cardíaca) comparando a diferença dos grupos (G2 – grupo cefazolina, G3 – grupo ceftriaxona, G4 – grupo enrofloxacina e G5 – grupo ampicilina) em relação ao GP (grupo placebo) em cada tempo (T0, T5, T10, T15, T20, T25 e T30), e também a diferença dos tempos em cada grupo, pelo teste de Tukey a 5%, em gatas anestesiadas com isoflurano, submetidas à aplicação perioperatória de antimicrobianos na modalidade profilática..... 54
- Tabela 3:** Valores médios e desvio padrão do parâmetro $T^{\circ}C$ (temperatura corporal) comparando a diferença dos grupos (G2 – grupo cefazolina, G3 – grupo ceftriaxona, G4 – grupo enrofloxacina e G5 – grupo ampicilina) em relação ao GP (grupo placebo) em cada tempo (T0, T5, T10, T15, T20, T25 e T30), e também a diferença dos tempos em cada grupo, pelo teste de Tukey a 5%, em gatas anestesiadas com isoflurano, submetidas à aplicação perioperatória de antimicrobianos na modalidade profilática..... 54

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Valores médios do parâmetro ETCO₂ (fração expirada de gás carbônico) mostrando a diferença dos grupos (G2 – grupo cefazolina, G3 – grupo ceftriaxona, G4 – grupo enrofloxacina e G5 – grupo ampicilina) em relação ao GP (grupo placebo) ao longo do tempo (T0, T5, T10, T15, T20, T25 e T30), em gatas anestesiadas com isoflurano, submetidas à aplicação perioperatória de antimicrobianos na modalidade profilática..... 55
- Figura 2:** Valores médios do parâmetro FC (frequência cardíaca) mostrando a diferença dos grupos (G2 – grupo cefazolina, G3 – grupo ceftriaxona, G4 – grupo enrofloxacina e G5 – grupo ampicilina) em relação ao GP (grupo placebo) ao longo do tempo (T0, T5, T10, T15, T20, T25 e T30), em gatas anestesiadas com isoflurano, submetidas à aplicação perioperatória de antimicrobianos na modalidade profilática..... 55
- Figura 3:** Valores médios do parâmetro T°C (temperatura corporal) mostrando a diferença dos grupos (G2 – grupo cefazolina, G3 – grupo ceftriaxona, G4 – grupo enrofloxacina e G5 – grupo ampicilina) em relação ao GP (grupo placebo) ao longo do tempo (T0, T5, T10, T15, T20, T25 e T30), em gatas anestesiadas com isoflurano, submetidas à aplicação perioperatória de antimicrobianos na modalidade profilática..... 56

Capítulo 1

Capítulo 1 – Considerações Gerais

1. Introdução

As infecções hospitalares também conhecidas como nosocomiais são doenças cada vez mais comuns na prática veterinária, com grande importância clínica devido aos altos índices de morbidade e mortalidade (RATTI; SOUSA, 2009). São adquiridas após a hospitalização do paciente e estão comumente relacionadas com procedimentos hospitalares invasivos ou não, além da cirurgia propriamente dita (LACERDA, 1992; FERNANDES; FERNANDES; FILHO, 2000; JOHNSON, 2002; GREENE; DEARMIN, 2006; SANTOS et al., 2012).

Diferentemente da medicina, a incidência da infecção hospitalar não está bem estabelecida na medicina veterinária principalmente devido à falta de Comissões de Controle de Infecção Hospitalar (BRAGA 2008, SANTOS et al., 2012). Na medicina, as comissões de prevenção e controle da infecção hospitalar (IH) já estão bem estabelecidas e são responsáveis pela padronização das normas e rotinas de prevenção e contenção de surtos das infecções (SANTOS et al., 2012).

Uma das medidas mais importantes adotadas na medicina veterinária, visando o controle da incidência de infecções no campo cirúrgico, é o uso profilático de antimicrobianos (LANGER, 2009). O benefício do uso de antimicrobianos profiláticos é universalmente aceito, no entanto, seu uso parece controverso em casos de cirurgias limpas eletivas, ao passo que contribui para o uso indiscriminado desses fármacos, o que pode promover resistência bacteriana além de custos desnecessários à cirurgia (BUSK; JACOBSEN; MARTINUSSEN, 2010).

Dentre as diferentes vias de administração dos antimicrobianos profiláticos, o seu uso intravenoso resulta em altas concentrações plasmáticas em menor espaço de tempo (ALEXANDER; ALEXANDER, 1976).

Ainda que a maioria dos antimicrobianos possa ser considerada segura em relação às reações adversas, a severidade e frequência de ocorrência de potenciais efeitos colaterais não devem ser descartados no momento da escolha do antimicrobiano, uma vez que podem interferir na evolução da cirurgia, bem como na recuperação do paciente (KAYAALP, 1994).

Apesar das diversas descrições dos efeitos adversos da utilização dos agentes antimicrobianos em pequenos animais a médio e longo prazo ou mesmo de forma sub-aguda (MORGAN et al., 2000; CHANOIT et al., 2005; MOORER et al., 2013), é escasso na literatura relatos sobre os efeitos cardiorrespiratórios e hemodinâmicos dos antimicrobianos nos pacientes veterinários submetidos à anestesia geral. Diante desta realidade e da importância da utilização dos antimicrobianos nos procedimentos cirúrgicos, objetivou-se avaliar as alterações cardiorrespiratórias e hemodinâmicas após aplicação intravenosa de agentes antimicrobianos no período perioperatório em cadelas e gatas submetidas à anestesia geral.

Nossa hipótese é que os antimicrobianos (todos ou alguns deles) podem, potencialmente, causar reações adversas, que poderiam interferir com a qualidade da anestesia ou do seu estado sistêmico geral.

2. Revisão da Literatura

2.1 Infecções Hospitalares na Medicina Veterinária

Contaminações trans-operatórias levando a infecções pós-operatórias representam uma das mais importantes causas de mortalidade e morbidade em pacientes cirúrgicos (MONTEIRO, 1992; ASTAGNEAU et al., 2001). Antigamente era comumente associada com pobres condições ou hábitos de higiene e esterilização inadequada dos materiais. Com a chegada dos antimicrobianos por volta dos anos 40, o tratamento das infecções hospitalares (IHs) tornou-se um pouco menos desafiador. Apesar disso e da relevante melhoria do controle de fatores exógenos relacionados à infecção, as IHs continuam sendo complicação significativa da internação (MONTEIRO, 1993).

As IHs estão relacionadas a fatores que determinam a condição do paciente, podendo ser de origem endógena, exógena ou ambas (RHABAE et al., 2000). As infecções de origem endógena ocorrem devido à doença ou condição clínica do paciente e devido ao tipo de cirurgia realizada. Já a exógena é ocasionada por contaminação de materiais hospitalares, do ambiente, da equipe ou do instrumental

cirúrgico (ARIAS et al., 2013). Vale a consideração de que a contaminação se refere à presença transitória de micro-organismos em superfície sem que haja a invasão tecidual, podendo ocorrer em objetos inanimados ou nos hospedeiros, ao passo que infecção diz respeito aos malefícios oriundos da multiplicação, ou seja, da ação destes agentes e/ou de seus produtos tóxicos no hospedeiro, ocorrendo interação imunológica (FERNANDES; FERNANDES; FILHO, 2000).

Ao contrário do que ocorre na medicina, a incidência da infecção hospitalar não está bem definida em medicina veterinária principalmente devido à falta de Comissões de Controle de Infecção Hospitalar (BRAGA, 2008, SANTOS et al., 2012). Na medicina, as comissões de prevenção e controle da infecção hospitalar já estão bem estabelecidas e elas são responsáveis pela padronização das normas e rotinas de prevenção e contenção de surtos das infecções (SANTOS et al., 2012).

As infecções nos sítios cirúrgicos aumentam a morbidade e a mortalidade dos pacientes e estão entre as principais complicações pós-operatórias (PERENCEVICH et al., 2003; MALAGONI et al., 2006). São causadas por bactérias ou outros organismos infecciosos, afetando diretamente a homeostase do paciente (JOHNSON, 2002).

Devido a este fator, uma das medidas mais adotadas na medicina veterinária visando o controle da incidência de infecção no campo cirúrgico é a administração de antimicrobianos preventivos antes e durante os procedimentos anestésicos (LANGER, 2009) e faz parte de um protocolo utilizado amplamente, sempre que houver acesso cirúrgico (MALAGONI et al., 2006).

2.2 Terapia Antimicrobiana

Os antimicrobianos são substâncias naturais (antimicrobianos) ou sintéticas (quimioterápicos) que agem sobre os micro-organismos com o intuito de inibir o seu crescimento (chamados bacteriostáticos) ou causar a sua destruição (chamados bactericidas) (MOTA et al., 2010).

Conceitualmente, a terapia antimicrobiana profilática (TAP) baseia-se na administração de antimicrobianos com o objetivo de prevenir infecções cirúrgicas de forma a neutralizar os micro-organismos contaminantes (LANGER, 2009). Entretanto,

as recomendações e restrições são inúmeras e não divergem das empregadas na medicina (BRAGA et al., 2012).

A TAP objetiva alcançar concentrações plasmáticas inibitórias no local da incisão cirúrgica, com a finalidade de evitar o crescimento de agentes contaminantes, reprimindo uma possível contaminação da ferida cirúrgica (BRAGA et al., 2012).

Ao se realizar a escolha do antimicrobiano, o médico veterinário deve se basear nos micro-organismos contaminantes que têm maior probabilidade de causar infecções no sítio cirúrgico ou que tenham relação com o procedimento a ser realizado e que tenham como padrão serem sensíveis ao antimicrobiano escolhido (DUNNING, 2007).

Fontes potenciais de infecção são originadas comumente da microbiota da pele, causadas por micro-organismos como *Staphylococcus* e *Streptococcus* (DAROUCHE et al., 2010). Em cirurgias envolvendo órgãos cavitários, micro-organismos gram-negativos e anaeróbios tornam-se o principal risco de infecção (FORBES; MCLEAN, 2013).

Os antimicrobianos de espectro restrito deverão ser o de escolha e administrados antes da cirurgia, de forma a respeitar o tempo suficiente para que níveis do medicamento possam atingir de forma eficaz os tecidos (KNIGHTS; MATEUS; BAINES, 2012). De maneira geral, sua administração deve ser realizada entre 30 e 60 minutos antes da cirurgia (BRAGA et al., 2012).

Dunning (2007) e Fossum e Willard (2008) indicaram a terapia antimicrobiana profilática juntamente com criteriosos procedimentos de assepsia, manipulação cautelosa e sem causar grandes traumas aos tecidos, hemostasia cuidadosa, uso ponderado de suturas, prevenção de suprimentos sanguíneo, eliminação de espaço morto, aproximação anatômica dos tecidos e cuidados pós-operatórios adequados.

O benefício da utilização de antimicrobianos na forma profilática é universalmente aceito para o uso em cirurgias categorizadas como limpas, limpas-contaminadas, contaminadas e sujas. No entanto, seu uso parece controverso em casos de cirurgias limpas eletivas, ao passo que contribui para o uso indiscriminado dos antimicrobianos, o qual pode promover resistência bacteriana além de custos desnecessários à cirurgia (BUSK; JACOBSEN; MARTINUSSEN, 2010).

O tempo necessário para o fármaco atingir concentrações efetivas em qualquer tecido varia conforme sua farmacocinética e via de administração (MARTIN, 1994). Whitem et al. (1999), descrevem que a administração perioperatória, 30 minutos antes da cirurgia, é capaz de reduzir efetivamente o índice de infecção pós-operatória em cães submetidos à cirurgia ortopédica limpa sem a necessidade de administração de antimicrobianos após o procedimento. Da mesma forma, Soontornvipart et al. (2003) verificaram a eficiência da terapia antimicrobiana profilática no perioperatório de 60 cães com fraturas em ossos longos. Deve-se atentar ao fato de que tanto a administração precoce como a tardia vão reduzir a eficácia do fármaco, podendo até mesmo elevar a taxa de infecções do sítio cirúrgico (DONOVAN et al., 1979; VASSEUR et al., 1988; NICHOLS, 1991; BROWN et al., 1997; RABELO, 2002).

Ademais, é aconselhado que seja realizado a aplicação durante o período trans-operatório em procedimentos limpos que cursem com o uso de implantes, operações com mais de 90 minutos de duração, procedimentos limpo-contaminados e contaminados, reaplicando o antimicrobiano a cada duas horas depois da primeira aplicação, enquanto durar o procedimento (VASSEUR et al., 1988; NICHOLS, 1991; RABELO, 2002).

Entretanto, Couto et al. (1996) e Machado et al. (2001) aconselharam que a profilaxia não deve prolongar-se além do período da cirurgia, mesmo em condições de risco ou de contaminações acidentais, e que duração superior a 48 horas é inadequada. Roush (1999) e Viana (2001) mostram que não há comprovações científicas da redução da incidência de infecção com a continuidade do tratamento com antimicrobianos por períodos mais longos que a cirurgia. Enzler, Berbari e Osmon (2011), relatam que o uso de antimicrobiano profilático por curto período de tempo é indicado por apresentar alguns benefícios como a redução dos custos da cirurgia, prevenção de efeitos secundários de uma potencial intoxicação e impedimento do desenvolvimento de resistência microbiana ao fármaco.

Segundo Fossum e Willard (2008), embora a classificação da ferida cirúrgica seja útil para prever a possibilidade de ocorrência de infecção, pode haver sobreposição e inconsistência na divisão de vários grupos. Já para Dunning (2007), este sistema é útil para orientar o uso de antimicrobianos, o manejo do paciente e a avaliação pré e pós-operatória dos casos.

O conhecimento das práticas atuais e diretrizes utilizadas na medicina serve como guia para a avaliação preliminar da utilização prudente de agentes antimicrobianos no perioperatório em cirurgias de cães e gatos. No entanto, a pesquisa específica no campo da medicina veterinária é necessária para desenvolver as diretrizes de uso de antimicrobianos apropriados e promover a utilização prudente de agentes antimicrobianos (WEESE; HALLING, 2006).

O Sistema Nacional Americano de Pesquisa em Infecções Nosocomiais (NNISS) propôs que não somente a classificação da ferida cirúrgica, relacionado ao potencial de contaminação, deva ser considerada para presumir o risco de ocorrência de infecção do sítio cirúrgico, mas duas outras questões também devem ser avaliadas: o estado prévio do paciente segundo a Sociedade Americana de Anestesiologia (ASA) e o tempo de duração da cirurgia (ARIAS et al., 2013).

Na medicina, as infecções adquiridas no centro cirúrgico correspondem à segunda causa mais comum de infecções nosocomiais; em especial os pacientes submetidos a cirurgias abdominais, que representam 20% das infecções cirúrgicas (BRATZLER; HOUCK, 2004). Medidas preventivas, como por exemplo a adesão do uso de protocolos de terapia antimicrobiana profilática, acarretam numa redução de até dois terços das infecções cirúrgicas em procedimentos limpos-contaminados, reforçando, desta forma, a sua importância (NELSON; GENNY; SONG, 2009).

O ambiente, o perfil da microbiota bacteriana local, fatores relacionados à complexidade, o paciente e seus fatores de risco intrínsecos, e a duração do procedimento cirúrgico são características que afetarão fortemente o risco do paciente a desenvolver um quadro de infecção cirúrgica. Sendo assim, a profilaxia deve ser enquadrada dentro das circunstâncias de cada paciente, podendo ser prolongada na presença de tais fatores (TUZEL; AKTEPE; AKDOGAN, 2013).

Dentre as diferentes vias de administração dos antimicrobianos profiláticos, dá-se preferência pelo seu uso intravenoso pelo fato deste possibilitar altas concentrações plasmáticas em menor espaço de tempo (LANGER, 2009). A suspensão do tratamento deve ocorrer ao final ou no máximo após 24 horas da maioria dos procedimentos cirúrgicos, pois sabe-se que tratamentos que são prolongados até 48 horas após o tempo cirúrgico já apresentam aumento nos índices de reações adversas e seleção de bactérias resistentes (EDWARDS et al., 2006).

Para o sucesso da profilaxia no período perioperatório, alguns fatores importantes devem ser considerados, como por exemplo o tipo de procedimento a ser realizado, escolha do fármaco, determinação do tempo de uso, via de administração e a dosagem necessária para atingir níveis séricos e tissulares adequados durante a cirurgia (GUGLIELMO et al., 1983).

2.2.1 Desvantagens da Terapia Antimicrobiana Profilática

A falta de padronização da terapia antimicrobiana profilática e seu uso indiscriminado são fatores potenciais do aumento da taxa de infecção, dos altos custos dos tratamentos para a instituição e proprietários, e do risco crescente do surgimento de resistência microbiana aos medicamentos empregados (JOHNSON 2002; DUNNING, 2007; BRAGA et al., 2012).

A resistência bacteriana aos antimicrobianos é um efeito colateral bastante comum relacionado ao uso intenso destes fármacos, e é motivo de preocupação mundial devido ao aumento da frequência de seres humanos com infecções graves em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), representando alto custo de tratamento e apresentando índices de mortalidade elevados. Atualmente, é estabelecido que o fator principal de risco é o uso crescente destes fármacos (ARIAS; CARRILHO, 2012).

Ainda que a maioria dos antimicrobianos possa ser considerada segura em relação às reações adversas, a severidade e frequência de ocorrência de potenciais efeitos colaterais não devem ser descartados no momento da escolha do fármaco, uma vez que podem interferir na evolução da cirurgia, bem como na recuperação do paciente (KAYAALP, 1994).

As reações adversas a medicamentos são definidas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como “uma resposta nociva e não intencional ao uso de um medicamento que ocorre em doses normalmente utilizadas em seres humanos para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças ou para a modificação de função fisiológica”. Essa definição prevê o uso correto do medicamento e demonstra o risco inerente a essa utilização. Tratam-se, portanto, de eventos imprevisíveis. Os antimicrobianos estão entre os medicamentos mais prescritos em hospitais, chegando a representar aproximadamente metade dos gastos com medicamentos. Estima-se

que seu uso seja inapropriado em cerca de 50% dos casos e vários estudos os apontam como um dos grupos medicamentosos que mais causam eventos adversos (LOURO et al., 2007).

Os efeitos colaterais podem ser classificados de acordo com sua etiologia, tais como alterações bioquímicas, patológicas, intoxicações e reações anafiláticas. Geralmente, as alterações bioquímicas são consideradas como indicadores de efeitos colaterais patológicos do fármaco (KAYAALP, 1994).

Quando ocorre uma reação adversa, os sistemas acometidos incluem o imunológico e neste caso o paciente poderá apresentar reações anafiláticas, febre induzida, prurido, fotossensibilização, lúpus eritematoso sistêmico; o sistema nervoso acarretando em encefalopatia, convulsões, ototoxicidade; o sistema respiratório apresentando reações pulmonares agudas e crônicas; o sistema circulatório o qual arritmia ventricular, hipotensão, flebite podem ser observadas; sistema gastrointestinal com náusea, vômitos, diarreia, pancreatite aguda; sistema hepático com hepatite, colestase, necrose; sistema renal podendo ser observada nefrite intersticial e o sistema musculoesquelético cujo artropatias e tendinites podem estar presentes. O perfil nefrotóxico de muitos antimicrobianos pode se manifestar tanto no glomérulo quanto nos túbulos, ocasionando disfunções ou até falência renal (TUNE, 1985). Afecções oftálmicas não são comuns, mas a oculotoxicidade de alguns medicamentos pode induzir até mesmo cegueira (CUNHA; BURKE, 2001).

Apesar das diversas descrições dos efeitos adversos da utilização dos agentes antimicrobianos em pequenos animais a médio e longo prazo ou mesmo de forma sub-aguda, existem poucos relatos sobre estes fármacos, especialmente aqueles que poderiam supostamente afetar a estabilidade hemodinâmica e respiratória dos pacientes anestesiados (MORGAN et al., 2000; CHANOIT et al., 2005; MOORER et al., 2013).

Além disso, nos últimos anos a terapêutica felina tem ganhado grande importância em virtude do aumento da popularidade do gato como animal de estimação (SOUZA; AMORIM, 2008). As suas peculiaridades metabólicas favorecem um quadro de intoxicação quando comparado a outras espécies animais (SOUZA, 2003). As diferenças da metabolização hepática de fármacos e a estrutura da hemoglobina dos felinos, que favorecem a sua oxidação em metahemoglobina, são

os principais responsáveis pela maioria das reações adversas e casos de intoxicação em gatos quando comparados aos cães (SOUZA; AMORIM, 2008), principalmente quando são adotadas as tão comuns extrapolações de doses entre estas duas espécies (ARAUJO; POMPERMAYER; PINTO, 2000). Embora essas condutas sejam frequentemente bem sucedidas, os regimes e indicações terapêuticas dos fármacos para outras espécies, quando usados em felinos, devem ser vistos com muito cuidado (SOUZA, 2003).

A diversidade mais significativa na disposição dos fármacos entre as duas espécies se dá nas diferenças da metabolização de fármacos lipossolúveis ou apolares. O metabolismo dos xenobióticos têm por finalidade a transformação de substâncias lipossolúveis em hidrossolúveis para facilitar a sua excreção renal. Essa transformação acontece quando os fármacos, unidos às proteínas plasmáticas, chegam aos hepatócitos e, no retículo endoplasmático liso, sofrem reações oxidativas, redutoras ou hidrolíticas por enzimas microssomais localizadas no sistema citocromo P-450, fazendo com que o composto se torne mais hidrossolúvel, caracterizando a fase I. Se os metabólitos oriundos da fase I forem polares o suficiente, já poderão ser excretados pelos rins, caso não seja, uma nova reação é necessária para transformá-lo em metabólito polar e então prosseguir com a excreção renal (SOUZA; AMORIM, 2008).

Após a biotransformação, o metabólito da fase I pode apresentar-se de três possíveis maneiras quanto à atividade farmacológica: pode ter sido gerado um metabólito inativo, um metabólito com as mesmas funções farmacológicas ou ainda um metabólito mais ativo. No caso dos gatos, esses metabólitos quando ativados podem ser mais tóxicos que os originais, como a fenantoína, que tem como metabólico o paracetamol (SOUZA; AMORIM, 2008; ANJOS, 2009).

Quando há necessidade da fase II, é realizada a conjugação do fármaco ou do metabólito da fase I com grandes moléculas, para torná-los menos ativos, menos tóxicos e mais hidrossolúveis. A reação mais importante nos mamíferos é a conjugação com o ácido glicurônico. Os gatos apresentam certa deficiência nesta conjugação devido às concentrações muito baixas ou falta de algumas enzimas da família glicuronil transferase. Com isso, quando há a necessidade dessa via de metabolização, a meia-vida dos fármacos é prolongada nos gatos, portanto, em doses

elevadas ou tratamentos contínuos desses medicamentos, não é incomum observar respostas farmacológicas exacerbadas ou intoxicações. Os compostos que apresentam eliminação prolongada em gatos são os que contêm fenóis, ácidos aromáticos ou aminas aromáticas (SOUZA; AMORIM, 2008; ALBARELLOS; LANDONI, 2009).

Porém, é importante ressaltar que nem todos os fármacos que são metabolizados pela conjugação com o ácido glicurônico serão tóxicos para os felinos. Esses eventos serão determinados pela presença de vias alternativas de metabolização, como por exemplo a sulfatação, que geram metabólitos polares que são facilmente excretados pela urina (SOUZA; AMORIM, 2008; ALBARELLOS; LANDONI, 2009; ANJOS, 2009).

Os felinos apresentam também como características próprias da espécie suscetibilidade do eritrócito à oxidação e formação de metemoglobina. Esta substância é incapaz de transportar oxigênio, e ocorre principalmente quando alguns fármacos específicos são usados nos gatos (SOUZA; AMORIM, 2008; MACEDO, 2012).

O Glutation (GSH) é um tripeptídeo sintetizado nos eritrócitos, que protege a hemoglobina e outros componentes do eritrócito da injúria oxidativa. O glutathione é oxidado por peróxidos endógenos e outros fármacos, formando ligações entre os grupos sulfidril de 2 moléculas de GSH, ou entre uma molécula de GSH e um grupo sulfidril de proteínas do eritrócito. A regeneração do GSH, feita pela enzima glutathione reductase, é importante para assegurar a sua presença no estado reduzido. Os agentes oxidantes ligam-se preferencialmente ao glutathione, portanto só causam prejuízo ao organismo quando grandes quantidades presentes levam à depleção do glutathione (SOUZA; AMORIM, 2008; ANJOS, 2009).

Os principais sinais clínicos da metemoglobinemia são cianose, dispneia, edema facial, depressão, hipotermia e vômitos (SOUZA; AMORIM, 2008).

2.2.2 Principais Antimicrobianos na TAP

Na medicina veterinária, as fluorquinolonas constituem o grupo de antimicrobianos de maior aplicação em pequenos animais. Estas têm sido utilizadas extensivamente durante os últimos dez anos para infecções da pele, do tecido mole,

da cavidade bucal, do trato urinário, da próstata, da orelha externa e média, de feridas, do trato respiratório e dos ossos (NOVOTNY; SHAW; 1991; PAPICH; RIVIERE, 2003).

De maneira geral, dentre as fluorquinolonas adotadas na rotina clínico-cirúrgica de pequenos animais, a de maior destaque é a enrofloxacin (IHRKE PAPICH; DEMANUELLE, 1999), que possui entre outras características uma potente ação bactericida de amplo espectro, compreendendo bactérias Gram (-), Gram (+), *Mycoplasma* e *Chlamydia*, micro-organismos de grande importância clínica e ampla variedade de vias de administração (BROWN, 1996; TRAS et al., 2001; GÓRNIAK, 2011).

As quinolonas são antimicrobianos bactericidas e sua atividade antimicrobiana se relaciona com a inibição das topoisomerasas bacterianas do tipo II, também conhecida como DNA girase. As topoisomerasas são enzimas que catalisam a direção e a extensão do espiralamento das cadeias de DNA. Assim, embora as quinolonas possuam diferentes características de ligação com a enzima, todos estes quimioterápicos inibem a DNA girase, impedindo o enrolamento da hélice de DNA numa forma superespiralada (NOVOTNY; SHAW, 1991; YABE et al., 2004; PALLO-ZIMMERMAN; BYRON; GRAVES, 2010; GÓRNIAK, 2011). A DNA girase consiste em subunidades A e B. O local alvo mais comum para as quinolonas é a subunidade A da DNA girase codificada pelo gene *gyrA* (PAPICH; RIVIERE, 2003).

Dentro das características farmacocinéticas, uma das principais vantagens do uso das fluorquinolonas é o seu largo volume de distribuição, além da baixa ligação com proteínas plasmáticas. O grau de biotransformação das quinolonas é bastante variável, no entanto, as fluorquinolonas são parcialmente biotransformadas, sendo excretadas na urina e na bile, em altas concentrações, como substância ativa (PAPICH; RIVIERE, 2003; YABE et al., 2004; GÓRNIAK, 2011).

A resistência bacteriana desenvolve-se pela mutação do gene *gyrA* que codifica para a subunidade A da enzima DNA girase. Uma mutação no resíduo serina-83 foi uma das mais comuns, mas no mínimo 10 mutações adicionais no gene *gyrA* foram identificadas como causadoras de resistência (PAPICH; RIVIERE, 2003; PALLO-ZIMMERMAN; BYRON; GRAVES, 2010).

As quinolonas são comumente bem toleradas tanto pelos humanos quanto

pelos animais, entretanto, alguns efeitos adversos dessa classe de medicamentos já estão definidos (GÓRNIAK, 2011).

Trás et al. (2001) relataram já estar bem definidos os efeitos colaterais das fluorquinolonas nos humanos quando relacionados à parâmetros bioquímicos e hematológicos e fizeram um estudo avaliando tais alterações em cães. Eles concluíram que a enrofloxacin deve ser cuidadosamente administrada à pacientes que apresentem problemas respiratórios quando há a necessidade de uso prolongado do medicamento.

Foram observados artropatias em cães jovens de crescimento rápido submetidos ao uso deste antimicrobiano (YABE et al., 2004), além de poder causar tremores e convulsões. Ocorre interação medicamentosa com antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) cursando com excitação do sistema nervoso central, com varfarina, ocasionando o aumento do tempo de protrombina, com metilxantina também relacionada à toxicidade do sistema nervoso central e com antiácidos contendo zinco, magnésio, alumínio ou cálcio, causando o decréscimo da disponibilidade da quinolona (NOVOTNY; SHAW, 1991).

Embora seja um fármaco com bom histórico de segurança, efeitos secundários associados à administração de elevadas doses ou à aplicação intravenosa rápida tem sido descrito na literatura (GOUGH et al., 1992; IHRKE PAPICH; DEMANUELLE, 1999). Nos pacientes felinos, a sua utilização deve ser feita com mais atenção, respeitando algumas recomendações encontradas na literatura como a utilização da dose exata, evitar a administração intravenosa rápida e interações medicamentosas (WIEBE; HAMILTON, 2002).

Gellat et al. (2001), em seu estudo, demonstram que o uso de enrofloxacin pode causar degeneração retiniana irreversível e cegueira em gatos (WOODWARD, 2005; FORD et al., 2007).

Outra classe de antimicrobianos com destaque na rotina da medicina veterinária são as cefalosporinas, representadas pela cefazolina, ceftriaxona, cefalotina, entre outras. A eficácia contra a maioria dos patógenos presentes no campo cirúrgico, a baixa toxicidade, seu custo razoável, os efeitos colaterais reduzidos e a atividade com duração prolongada tornam as cefalosporinas uma excelente opção para a terapia antimicrobiana profilática (DUNNING, 2007;

FOSSUM; WILARD, 2008).

As cefalosporinas são polipeptídeos no qual sua estrutura química possui um anel beta-lactâmico, portanto fazem parte dos antimicrobianos denominados de beta-lactâmicos, juntamente com as penicilinas, por apresentarem esta mesma característica estrutural (PAPICH; RIVIERE, 2003; ALBARELLOS; LANDONI, 2007 ANDRADE, 2008; SPINOSA, 2011).

Ambos os grupos têm como mecanismo de ação o impedimento da síntese da parede celular. Como a parede celular é uma estrutura fundamental para a manutenção da vida da bactéria, a inibição de sua síntese leva à morte celular. É importante ressaltar que as penicilinas e as cefalosporinas não são capazes de realizar sua função sobre paredes celulares já formadas. Portanto, para que o fármaco seja efetivo, é essencial que os micro-organismos estejam se multiplicando. A parede celular é constituída por uma camada basal de mucopeptídeos. As bactérias Gram (+) possuem apenas a camada basal e as bactérias Gram (-) possuem uma camada adicional lipídica (SPINOSA, 2011).

A resistência microbiana aos antimicrobianos beta-lactâmicos é determinada por três fatores: produção de enzimas beta-lactamases, permeabilidade da parede celular e sensibilidade da proteína de ligação da penicilina. A produção de beta-lactamase, enzimas que inativam o fármaco por hidrólise do anel beta-lactâmico, é o principal mecanismo de resistência ao medicamento (RIVIERE; VADEN, 2003).

As cefalosporinas são antimicrobianos beta-lactâmicos que apresentam como núcleo central o ácido 7-amino-cefalosporânico (RIVIERE; VADEN, 2003 ANDRADE, 2008; SPINOSA, 2011). Estes são provenientes do fungo *Cephalosporium acremonium* (SPINOSA, 2011).

Atualmente esta classe de antimicrobianos é dividida em três gerações, sendo a cefazolina pertencente à primeira geração e a ceftriaxona pertencente à terceira geração. Além desses já citados, pertecem à classe das cefalosporinas antimicrobianos largamente utilizados na rotina clínico-cirúrgica da medicina veterinária como a cefalexina, cefalotina e o ceftiofur (ALBARELLOS; LANDONI, 2007; ANDRADE, 2008).

O mecanismo de ação das cefalosporinas é o já elucidado mecanismo que envolvem todos os antimicrobianos beta-lactâmicos, portanto, são bactericidas,

inibidores da síntese da parede celular bacteriana (RIVIERE; VADEN, 2003; ANDRADE, 2008; SPINOSA, 2011).

O espectro de ação das cefalosporinas dependerá da geração pertencente o fármaco em questão. A cefazolina, cefalosporina de primeira geração, apresenta espectro de ação contra bactérias Gram (+) e são ativas também contra estafilococos produtores de penicilinase. A maioria dos agentes anaeróbicos Gram (+) é sensível a essa geração. A ceftriaxona, cefalosporina de terceira geração, apresenta espectro de ação maior diante bactérias Gram (-) e possuem atividade limitada contra Gram (+). Apresentam inclusive certa estabilidade frente à beta-lactamase (ALBARELLOS; LANDONI, 2007; ANDRADE, 2008; SPINOSA, 2011).

As cefalosporinas são amplamente distribuídas por todo o organismo, alcançando elevadas concentrações no sangue, urina, bile, fluido pleural, fluido pericárdico, fluido sinovial, osso cortical e osso esponjoso. A principal via de excreção das cefalosporinas é a filtração renal. A meia-vida de eliminação das cefalosporinas nos cães é de aproximadamente 50 minutos (RIVIERE; VADEN, 2003).

As cefalosporinas são menos suscetíveis à beta-lactamases comparadas às penicilinas. Apesar de serem mais potentes diante das bactérias Gram (-), as cefalosporinas mais recentes são menos potentes contra *Staphylococcus* (ANDRADE, 2008).

Ainda que as cefalosporinas sejam consideradas seguras quanto ao seu uso na rotina, são relatadas na literatura efeitos adversos envolvendo discrasias sanguíneas. Dentre elas, incluem-se anemia hemolítica (BLOOM et al., 1988), trombocitopenia, neutropenia, pancitopenia e aplasia de células vermelhas (DELDAR et al., 1988). Podem também ocorrer reações de hipersensibilidade cruzada com outros beta-lactâmicos e a farmacodermia, que é eventualmente observada em cães submetidos ao tratamento com cefalosporinas, apesar destes efeitos adversos não serem pré-requisitos para a contra-indicação em animais (ANDRADE, 2008; ALEIXO et al., 2010).

São indicadas em todos os processos infecciosos causados por agentes sensíveis a ela, sendo especialmente úteis no uso profilático de infecções pós-cirúrgicas em cães e gatos (ANDRADE, 2008). São úteis ainda em cirurgias intestinais (ADAMINA et al., 2013), renais (TUZEL; AKTEPE; AKDOGAN, 2013) e em

casos de trauma (ALEXANDER, 1982). Antimicrobianos desta família são a escolha por combater os micro-organismos contaminantes próprios do sistema e por atingir rápida penetração tecidual (RIVIERE; VADEN, 2003 ANDRADE, 2008; SPINOSA, 2011).

A ampicilina faz parte do grupo das penicilinas de 2º geração e apresentam amplo espectro de ação. São ativos contra cocos Gram (+) não produtores de penicilinas e Gram (-) e grande número de gêneros de bacilos Gram (-) (ANDRADE, 2008; SPINOSA, 2011).

Por ser um antimicrobiano beta-lactâmico, seu mecanismo de ação envolve a inibição da síntese da parede celular bacteriana (RIVIERE; VADEN, 2003; ANDRADE, 2008; SPINOSA, 2011), porém são capazes de penetrar com mais facilidade nas bactérias Gram (-) do que as penicilinas naturais (ANDRADE, 2008).

Dentro das características farmacocinéticas, a absorção oral da ampicilina sofre certa interferência com a presença de alimentos (ANDRADE, 2008). A ampicilina é eliminada predominantemente sob a forma ativa na urina e na bile e sua meia-vida é de 60 a 90 minutos (SPINOSA, 2011).

Para Cunha e Burke (2001), os antimicrobianos beta-lactâmicos destacam-se por apresentarem baixo risco de efeitos secundários como também pela menor gravidade das reações em seu uso clínico.

A ampicilina e demais penicilinas podem ser consideradas fármacos muito pouco tóxicos, uma vez que atuam em uma estrutura que não existe nas células dos animais, que é a parede celular. Os principais efeitos colaterais são as reações de hipersensibilidade. As reações alérgicas podem manifestar-se como reações cutâneas sem nenhuma gravidade, mas podem até mesmo chegar ao choque anafilático. Tais reações ocorrem mais comumente com as penicilinas naturais (SPINOSA, 2011). As farmacodermias também podem ser observadas em animais tratados com antimicrobianos do grupo dos beta-lactâmicos (ALEIXO et al., 2010). Em seres humanos foi relatado nefrotoxicidade e distúrbios de coagulação (ANDRADE, 2008).

A resistência bacteriana é mediada por enzimas beta-lactamases ou mutações que não deixam que esses fármacos se fixem. Para contornar esse problema a ampicilina e seus análogos têm sido associados aos inibidores dessas enzimas como

por exemplo o sulbactam (ANDRADE, 2008).

A ampicilina e seus análogos são indicados para o tratamento de infecções causadas por agentes sensíveis, sendo úteis em infecções renais de cães, gastroenterites de diversas espécies, pneumonias, encefalites e demais condições infecciosas (RIVIERE; VADEN, 2003; ANDRADE, 2008; SPINOSA, 2011).

O metronidazol é um composto nitroimidazólico heterocíclico com atividade antimicrobiana e antiprotozoária. É um agente bactericida e protozoaricida, atuando contra bactérias anaeróbicas obrigatórias como *Clostridium*, *Fusobacterium* e *Bacteroides*, e protozoários como *Trichomonas*, *Giardia* e *Entamoeba* (ANDRADE, 2008).

O mecanismo de ação do metronidazol se dá pela formação de um complexo que inibe a replicação e inativa o DNA através da ligação de produtos intermediários, oriundos de sua redução intracelular com o DNA (ANDRADE, 2008).

Como característica farmacocinética, o metronidazol é bem absorvido oralmente e distribuído amplamente pelo organismo, com boa penetração no sistema nervoso central (ANDRADE, 2008), possui meia-vida de aproximadamente oito horas e menos de 20% apresentam-se ligados às proteínas plasmáticas. Sua metabolização ocorre no fígado através da oxidação e formação de glicuronídeo, e a excreção é realizada em sua maioria pelos rins; entretanto, pequenas quantidades podem ser encontradas na saliva e no leite (LINDSAY; BLAGBURN, 2003).

Os efeitos adversos do metronidazol estão relacionados à altas doses ou tratamentos prolongados, podendo levar a neurotoxicidade. Não deve ser utilizado em animais gestantes devido o potencial em produzir teratogenicidade (ANDRADE, 2008). De maneira geral, o metronidazol é bem tolerado pelos animais, mas o potencial para as reações adversas inclui glossite, estomatite, náusea e êmese além da neurotoxicidade em dosagens elevadas (LINDSAY; BLAGBURN, 2003).

Efeitos colaterais agudos da administração intravenosa de agentes antimicrobianos são pouco descritos na literatura humana e extremamente escassos na literatura veterinária. Em humanos, encontra-se alguma descrição dos efeitos da utilização da vancomicina pela via intravenosa; sendo descritos efeitos como hipotensão, urticária, prurido, flebite, nefrotoxicidade e ototoxicidade, com perda transitória ou permanente da audição (GUTIEREZ, 2008; BRUNTON et al., 2008).

Fora observado o rubor da parte superior do corpo quando realizadas infusões rápidas do fármaco, sendo reversível com a suspensão do antimicrobiano (BRUNTON et al., 2008).

Em cães anestesiados, a marbofloxacina, enrofloxacina, ampicilina, sulfa e cefazolina mostraram estabilidade hemodinâmica, quando aplicados pela via intravenosa, em doses previamente estabelecidas baseadas na literatura (MORGAN et al., 2000; CHANOIT et al., 2005; MOORER et al., 2013).

O conhecimento dos riscos intrínsecos da terapia antimicrobiana profilática é de suma importância para a obtenção de bons resultados durante as cirurgias, uma vez que esta prática já se concretizou como um dos pilares no combate de infecções decorrentes destes procedimentos, tornando-se amplamente aceito na rotina hospitalar (HADZIKADIC, 2009). A enrofloxacina, cefalosporinas, penicilinas e metronidazol são antimicrobianos amplamente utilizados na medicina veterinária e seu uso durante o procedimento anestésico é realizado com frequência, tanto em cirurgias eletivas como em pacientes instáveis (MORGAN et al., 2000; REBUELTO et al., 2002; MOORER et al., 2013). Apesar do seu uso difundido, em recente análise da rotina cirúrgica veterinária do Reino Unido, foi demonstrado um aproveitamento ainda deficiente dos antimicrobianos durante o período perioperatório, sendo a mesma realidade também compartilhada pela medicina. Dados de um hospital escola do Brasil comprovam as falhas existentes quanto ao emprego da terapia antimicrobiana profilática, quando se evidenciou que o emprego correto do fármaco na forma profilática ocorreu em apenas 3% dos procedimentos cirúrgicos, segundo os fatores de escolha do antimicrobiano, tempo de aplicação e dose administrada (KNIGHTS; MATEUS; BAINES, 2012).

Apesar das diversas descrições dos efeitos adversos da utilização dos agentes antimicrobianos em pequenos animais a médio e longo prazo ou mesmo de forma sub-aguda, há escassos relatos na literatura dos efeitos imediatos da sua aplicação intravenosa, especialmente aqueles que poderiam supostamente afetar a estabilidade hemodinâmica e respiratória de cães e gatos anestesiados.

Diante desta realidade e da marcante necessidade e importância da utilização dos antimicrobianos nos procedimentos cirúrgicos, especialmente sua aplicação no período perioperatório, buscou-se estímulo e justificativas para o desenvolvimento da

presente pesquisa.

3. Referências

ADAMINA, M.; GIÉ, O.; DERMATINES, N.; RIS, F. Contemporary perioperative care strategies. **The British Journal of Surgery**, v. 100, n.1, p. 38-54, 2013.

ALBARELLOS, G. A.; KREIL, V. E.; LANDONI, M. F. Pharmacokinetics of ceftriaxone after intravenous, intramuscular and subcutaneous administration to domestic cats. **Journal of Veterinary Pharmacology Therapeutics**, v. 30, n. 4, p. 345–352, 2007.

ALBARELLOS, G. A., LANDONI, M. F. Current concepts on the use of antimicrobials in cats. **The Veterinary Journal**, v. 180, n.3, p. 304-316, 2009.

ALEIXO, G. A. S.; COELHO, M. C. O. C.; ANDRADE, L. S. S.; MAIA, F. C. L.; MOTA, A. K. R.; GUERRA, N. S.; OLIVEIRA, L. K. R. B.; SILVA, C. E. S.; LACERDA, M. A. S. Farmacodermia em um cão após administração de antibióticos do grupo betalactâmico: relato de caso. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.62, n.6, p.1526-1529, 2010.

ALEXANDER, J. W.; ALEXANDER, N. S. The influence of route of administration on wound fluid concentration of prophylactic antibiotics. **The Journal of Trauma**, v.16, n. 6, p. 488-495, 1976.

ALEXANDER, J. W. Prophylactic antibiotics in trauma. **The American Surgeon**,v. 48, n.2, p. 45-48, 1982.

ANDRADE, S. F.; GIUFFRIDA, R.; RIBEIRO, M. G. Quimioterápicos Antimicrobianos e Antibióticos. In: **Manual de Terapêutica Veterinária**. 3.ed. São Paulo: Rocca, 2008. cap. 3, p.26-55.

ANJOS, T. M. **Peculiaridades farmacológicas, fisiológicas e terapêuticas em medicina feline**. 2009. 72 f. Trabalho de Conclusão de Pós-Graduação – UNIP, 2009.

ARAUJO, I. C.; POMPERMAYER, L. G.; PINTO, A. S. Metabolismo de drogas e terapêutica no gato: revisão.**Clínica Veterinária**, v.5, n. 27, p. 46-54, 2000.

ARIAS; M. V. B., CARRILHO; C. M. D. M. Resistência antimicrobiana nos animais e no ser humano. Há motivo para preocupação? **Semina: Ciências Agrárias**, Londrina, v. 33, n. 2, p. 775-790, abr. 2012.

ARIAS, M. V. B., AIELLO, G., BATTAGLIA, L. A., FREITAS, J. C. Estudo da ocorrência de infecção hospitalar em cães e gatos em um centro cirúrgico veterinário universitário. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. v. 33, n. 6, p. 771-779, junho 2013.

ASTAGNEAU, P.; RIOUX, C.; GOLLIOT, F.; BRÜCKER, G. Morbidity and mortality associated with surgical site infections: results from 1997-1999 INCISO surveillance. **The Journal of Hospital Infection**. v. 48, n. 4, p. 267-274. 2001.

BLOOM, J.C.; THIEM, P. A.; SELLERS, T. S.; DELDAR, A.; LEWIS, H. B. Cephalosporin-Induced Immune Cytopenia in the Dog: Demonstration of Erythrocyte-Neutrophil, and Platelet-Associated IgG Following Treatment With Cefazedone. **American Journal of Hematology**, v. 28, n. 2, p. 71-78, 1988.

BRAGA, D. P. **Incidência e fatores de risco associados à infecção do sítio cirúrgico na clínica de cães e gatos do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Viçosa**. 2008. 121 f. Dissertação de mestrado apresentada à Universidade Federal de Viçosa, 2008.

BRAGA, D. P., BORGES, A. P. B., CARVALHO, T. B., SANTOS, L. C., CORSINI, M. M. Antibioticoprofilaxia em cirurgias de cães e gatos: necessidade e realidade. **Revista Ceres, Viçosa**, v. 59, n. 6, p. 758-764, nov/dez, 2012.

BRATZLER, D. W.; HOUCK, P. M. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. **Clinical Infectious Disease**. v.38, n.12, p.1706-1715, 2004.

BROWN, D. C; CONZEMIUS, M. G.; SHOFER, F.; SWANN, H. Epidemiologic evaluation of postoperative wound infections in dogs and cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Ithaca, v. 210, n. 9, p. 1302-1306, May 1997.

BROWN, S. A. Fluoroquinolones in animal health. **Journal of Veterinary Pharmacologic Therapy**, v. 19, n. 1, p. 1-14, 1996.

BRUNTON, L.; PARKER, K.; BLUMENTHAL, D.; BUXTON, In **Goodman& Gillman's Manual of Pharmacology and Therapeutics**. 11ed. NewYork: McGraw-Hill, p.1219, 2008.

BUSK, P.; JACOBSEN, S.; MARTINUSSEN, T. Administration of perioperative penicillin reduces post-operative serum amyloid a response in horses being castrated standing. **Veterinary Surgery**, v. 39, n.5, p. 638-643, 2010.

CHANOIT, G. P.; SCHENEIDER, M.; WOEHRLE, F.; LEFEBVRE, H. P., Effect of marbofloxacin on cardiovascular variables in healthy isoflurane-anesthetized dogs. **American Journal Veterinary Research**, v. 66, n. 12, p. 2090-2094, 2005.

COUTO, P.; MAGALHÃES, A.C.G.; OSÓRIO, L.; CHAMBRIARD, C. Infecção hospitalar: critérios para instalação e atuação da comissão responsável, medidas profiláticas e emprego da antibioticoterapia. **Revista Brasileira de Ortopedia**. v. 31, p. 862-866, 1996.

CUNHA, A.; BURKE, M. D., Antibiotics side effects., **Medical Clinics of North America.**, v. 81, n. 1, p. 149-185, 2001.

DAROUICHE, R. O.; WALL, M. J.; ITANI, K. M. F.; OTTERSON, M. F.; WEBB, A. L.; CARRICK, M. M.; MILLER, H. J.; AWAD, S. S.; CROSBY, C. T.; MOSIER, M.C.; ALSHARIF, A.; BERGER, D. H. Chlorhexidine-alcohol versus povidone-iodine for surgical-site antisepsis. **TheNewEngland Journal of Medicine**, v. 362, n. 1, p. 18-26, 2010.

DELDAR, A.; LEWIS, H.; BLOOM, J.; WEIS, L. Cephalosporin-induced Changes in the Ultrastructure of Canine Bone Marrow. **Veterinary Pathology**, v. 25, n. 3, p. 211-218, 1988.

DONOVAN, I. A.; ELLIS, D.; GATEHOUSE, D.; LITTLE, G.; GRIMLEY, R.; ARMISTEAD, S. et al. One-dose antibiotic prophylaxis against wound infection after appendectomy: a randomized trial of clindamycin, cefazolin sodium and a placebo. **British Journal of Surgery**, v. 66, n. 3, p. 193-196, 1979.

DUNNING, D. Infecção da ferida cirúrgica e uso de antimicrobianos. In: SLATTER, D. **Manual de cirurgia de pequenos animais**, vol. 1, ed. Barueri: Manole, Cap. 6, p. 116-122, 2007.

EDWARDS, F. H.; ENGELMAN, R. M.; HOUCK, P.; SHAHIAN, D. M.; BRIDGES, C. R. The Society of Thoracic Surgeons Practice Guideline Series: Antibiotic Prophylaxis in Cardiac Surgery, Part I: Duration. **The Annals of Thoracic Surgery**, v. 81, p. 397-404, 2006.

ENZLER, M. J.; BERBARI, E.; OSMON D. R. Antimicrobial Prophylaxis in Adults. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 86, n. 7, p. 686-701, 2011.

FERNANDES, A. T.; FERNANDES, M. O. V; FILHO, N. R., **Infecção Hospitalar e suas Interfaces na Área de Saúde**. Atheneu, São Paulo, p. 953, 2000.

FORBES, S. S.; MCLEAN, R. F. The anesthesiologist's role in the prevention of surgical site infections. **Canadian Journal of Anesthesia**. v. 60, n. 2, p. 176-183, 2013.

FORD, M. M., DUBIELZIG, R. R., GIULIANO, E. A., MOORE, C. P. & NARFSTRÖM, K. L. Ocular and systemic manifestations after oral administration of a high dose of enrofloxacin in cats. **American Journal Veterinary of Research**. v. 68, n. 2, p. 190-202, 2007.

FOSSUM, T. W.; WILLARD, M. D. Infecções cirúrgicas e seleção de antibióticos. In: FOSSUM, T. W. **Cirurgia de Pequenos Animais**. 3ed. Rio de Janeiro: Elsevier. Cap.10, p. 79-89, 2008.

GELLAT, K. N.; WOERDT, A. V. D.; KETRING, K. L.; ANDREW, S. E.; BROOKS, D.

E.; BIROS, D. J.; DENIS, H. M.; CUTLER, T. J. Enrofloxacin associated retinal degeneration in cats. **Veterinary Ophthalmology**, v. 4, n. 2, p. 99-106, 2001.

GOUGH, A. W.; KASALI, O. B.; SIGLER, R. E.; BARAGI, V. Quinolone Arthropathy – Acute Toxicity to Immature Articular Cartilage. **Toxicologic Pathology**, v. 20, n. 3 pt 1, p. 436-449, 1992.

GORNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. Quinolonas. In: **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara koogan, p. 409-441. 2011.

GREENE, C. E.; DEARMIN, M. G., Surgical and traumatic wound infections, p.524-531. In: Greene C.E. 3.ed, **Infectious Diseases of the Dog and Cat**. Saunders-Elsevier, St Louis, 2006.

GUGLIELMO, B. J.; HOHN, D. C.; KOO, P. J.; HUNT, T. K; SWEET, R. L.; CONTE JR, J. E. Antibiotic prophylaxis in surgical procedures: A critical analysis of the literature. **Archives of Surgery**, v. 118, n. 8, p. 943-955, 1983.

GUTIERREZ, K. **Pharmacotherapeutics: Clinical Reasoning in Primary Care**. 2ed.StLouis: Saunders, 1280 p. 2008.

HADZIKADIC, L. G. Current prophylactic perioperative antibiotic guidelines in trauma: a review of the literature and outcome data. **Bosnian Journal of Basic Medical Science**, v. 9, n.1, p. 46-53, 2009.

IHRKE, P. J.; PAPICH, M. G.; DEMANUELLE, T. C. The use of fluoroquinolones in veterinary dermatology. **Veterinary Dermatology**, v. 10, n. 3, p. 193-204,1999.

JOHNSON, J. A. Nosocomial infections. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. v.32, n.5, p.1101-1126, 2002.

KAYAALP, S. O. Toxic effects of drugs and basis of toxicology. **Medical Pharmacology**, 7 ed. Turkey: GüneşKitabeviLtd, p.303–389, 1994.

KNIGHTS, C. B.; MATEUS, A.; BAINES, S. J. Current British veterinary attitudes to the use of perioperative antimicrobials in small animal surgery. **The Veterinary Record**,v. 170, n. 25, p. 646, 2012.

LACERDA, R. A, **Buscando Compreender a Infecção Hospitalar no Paciente Cirúrgico**. Atheneu, São Paulo. 178p. 1992.

LANGER M. Perioperative antibiotic prophylaxis in adults: the 2008 update of the Italian Guidelines. How can we as anesthetists contribute to the reduction of surgical site infections? **Minerva Anestesiologica**,v. 75, n. 9, p. 540-543, 2009.

LINDSAY, D. S.; BLAGBURN, B. L. Fármacos antiprotozoários. In.: ADAMS, H. R. (Ed.). **Farmacologia e terapêutica em veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara

Koogan, 683 p. 2003.

LOURO, E., LIEBER, N. S. R., RIBEIRO, E. Eventos adversos a antibióticos em pacientes internados em um hospital universitário. **Revista Saúde Pública**. v. 41, n. 6, p. 1042 – 1048, 2007.

MACEDO, M. P. N. **Principais cuidados na terapêutica de felinos - revisão de literatura**. 2012. 34f. Monografia apresentada para obtenção do título de Especialização em Clínica Médica de Pequenos Animais. Universidade federal rural do semi-árido, 2012.

MACHADO, A.; FERRAZ, A.A.B.; FERRAZ, E.; ARRUDA, E.; NOBRE, J.; KONKEWICZ, L.R.; PIMENTEL, M.L.; LEÃO, M.T.C.; TRABASSO, P.; GRIMBAUM, R. Projeto diretrizes. São Paulo, **Associação Médica e Conselho Federal de Medicina**. 32p., 2001.

MALANGONI, M.A.; CHEADLE, W. G.; DODSON, T. F. New opportunities for reducing risk of surgical site infection. **Surgical Infections (Larchmt)**, v. 7, n. 1, p. 23-39, 2006.

MARTIN, C. Antimicrobial prophylaxis in surgery: general concepts and clinical guidelines. **French Society of Anesthesia and Intensive Care**, v. 15, n. 7, p. 463-471, 1994.

MONTEIRO, J. A. Infecções nosocomiais. Alguns Aspectos. **Acta Medica Portuguesa**. v. 6, p. 135-140, 1993.

MOORER, J. D., TOWLE-MILLARD, H. A., GROSS, M. E., PAYTON, M. E., Effects of ampicillin/sulbactam and enrofloxacin on the blood pressure of isoflurane anesthetized dogs. **Journal American Animal Hospital Association**., v. 49, n. 5, p. 293-300, 2013.

MORGAN, M.R; GAYNOR, J.S.; MONNET, E. The Effects of Sodium Ampiciline, Sodium Cefazolin, and Sodium Cefoxitin on Blood Pressures and Heart Rates in Healthy, Anesthetized Dogs. **Journal American Animal Hospital Association**, v. 36, n. 2, p.111-114. 2000.

MOTA, L. M.; VILAR, F. C; DIAS, L. B.; NUNES, T. F.; MORIGUTI, J. C. Uso racional de antimicrobianos. **Simpósio: Condutas em enfermagem de clínica médica de hospital de média complexidade - Parte 1 Capítulo VIII**. Ribeirão Preto. v. 43, n. 2, p. 164-72, 2010.

NELSON, R. L.; GENNY, A. M.; SONG, F. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. **Cochrane Database Systematic Reviews**, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001181.pub3>>

NICHOLS, R. L. Surgical wound infection. **American Journal of Medicine**, Supplement 2, New York, v. 91, n. 3, p. 54S-64S, 1991.

NOVOTNY, M. J.; SHAW, D. H. Effect of Enrofloxacin on Digoxin Clearance and Steady-state Serum Concentrations in Dogs. **Canadian Journal Veterinary of Research**. v. 55, n. 2, p. 113-116, 1991.

PALLO-ZIMMERMAN, L. M.; BYRON, J. K.; GRAVES, T. K. Fluoroquinolones: Then and Now. **Compendium: Continuing Education for Veterinarians**. 2010.

PAPICH, M. G.; RIVIERE, J. E. Fármacos antimicrobianos fluorquinolônicos. In: ADAMS, H. R. (8Ed). **Farmacologia e Terapêutica em Veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., Cap. 45, p. 758-759, 2003.

PERENCEVICH, E.N.; SANDS, K.E.; COSGROVE, S.E. Health and economic impact of surgical site infections diagnosed after hospital discharge. **Emerging Infectious Diseases**, v. 9, n. 2, p. 196-203, 2003.

RABELO, R. C.; MELO, M. M. A., **A importância da avaliação pressórica em pequenos animais**. In seminário de clínica do curso de pós-graduação em medicina veterinária da escola de veterinária da UFMG, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2002.

RATTI, R. P., SOUSA, C. P. *Staphylococcus aureus* metilina resistente (MRSA) e infecções nosocomiais. **Revista Ciência Farmacologia Básica Aplicada**. v. 30, n. 2, p. 137-143, 2009.

REBUELTO, M., ALBARELLOS, G., AMBROS, L., KREIL, V., MONTOYA, L., BONAFINE, R., OTERO, P., HALLU, R. Pharmacokinetics of ceftriaxone administered by the intravenous, intramuscular or subcutaneous routes to dogs. **Journal veterinary Pharmacology Therapeutics**. v. 25, n. 1, p. 73-76, 2002.

RABHAE, G.N.; FILHO N. R.; FERNANDES, A.T. Infecção do sítio cirúrgico. In: Fernandes AT, editor. **Infecção hospitalar e suas interfaces na área da saúde**. São Paulo: Atheneu; p. 479-505, 2000.

ROUSH, J.K. Controle de infecção. In: Harari J **Cirurgias de pequenos animais**. Porto Alegre, Artmed. 420p. 1999.

SANTOS, W. G.; DINIZ, R. C., CARVALHO, I. A. & FREITAS, P. M. C. F. Infecção hospitalar em medicina veterinária. **Revista Veterinária e Zootecnia**. Minas, v. 21, p. 10-15. 2012.

SOONTORNVIPART, K.; NEAAS, A.; DVOFIK, M.J.; ZATLOUKAL, J. Smola: posttraumatic bacterial infections in extremities before and after osteosynthesis in small animals. **Acta Veterinaria Brunensis**, v. 72, p. 249-260. 2003.

SOUZA, H. J. M. **Coletânea sem Medicina e Cirurgia Felina**. Rio de Janeiro: L. F. Livros. 475p., 2003.

SOUZA, H. J. M.; AMORIM, F. V. **Terapêutica Felina: Cuidado como Uso de fármacos**

em Gatos. In: ANDRADE, S. F. **Manual de Terapêutica Veterinária**. 3 ed. São Paulo: Roca, cap. 22, p. 648-659. 2008.

SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 5°. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 469-471. 2011.

TRAS, B.; MADEN, M.; BAS, A. L.; ELMAS, M.; YAZAR, E.; CIVELEK, T. Investigation of Biochemical and Hematological Side effects of Enrofloxacin in Dogs. **Journal of Veterinary Medicine Series A**, v. 48, n. 1, p. 59–63, 2001.

TUNE, B. H.; HSU, C. Y. Argumentation of antibiotic nephrotoxicity by endotoxemia in the rabbit. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 234, n. 2, p. 425-430, 1985.

TUZEL, E.; AKTEPE, O. C.; AKDOGAN, B. Prospective Comparative Study of Two Protocols of Antibiotic Prophylaxis in Percutaneous Nephrolithotomy. **Journal of Endourology**, v. 27, n. 2, p. 172-176, 2013.

VADEN, S. L.; RIVIERE, J. E. Penicilinas e antibióticos betalactâmicos. In.: ADAMS, H. R. (Ed.). **Farmacologia e terapêutica em veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 683 p., 2003.

VASSEUR, P. B.; LEVY, J.; DOWD, E.; ELIOT, J. Surgical wound infection rates in dogs and cats. **Veterinary Surgery**, Philadelphia, v. 17, n. 2, p. 60-64, Mar./Apr. 1988.

VIANA, F.A.B. Abordagem da infecção em medicina veterinária - Uso de antimicrobianos. In: Martins, M. A. **Manual de infecção hospitalar. Epidemiologia, prevenção e controle**. Belo Horizonte, Medice. p. 928-952, 2001.

WEESE, J. S. Perioperative administration of antimicrobials associated with elective surgery for cranial cruciate ligament rupture in dogs: 83 cases (2003–2005). **JAVMA**, v. 229, n. 1, July 1, 2006.

WHITTEM, T.L.; JOHNSON, A.L.; SMITH, C.W.; SCHAEFFER, D.J.; COOLMAN, B.R.; AVERILL, S.M.; COOPER, T.K.; MERKIN, G.R. Effect of perioperative prophylactic antimicrobial treatment in dogs undergoing elective orthopedic surgery. **Journal of American Medical Association**, v. 215, p. 212-216, 1999.

WIEBE, V.; HAMILTON, P., Fluorquinolone-induced retinal degeneration in cats. **Journal American Veterinary Medicine**. Assoc. v. 221, p. 1568-1571, 2002.

WOODWARD, K. N. Veterinary pharmacovigilance. Part 6. Predictability of adverse reactions in animals from laboratory toxicology studies. **Journal Veterinary Pharmacology**. Ther. v. 2, p. 213-231, 2005.

YABE, K.; SATOH, H.; ISHII, Y.; JINDO, T.; SUGAWARA, T.; FURUHAMA, K.; GORYO, M.; OKADA, K. Early Pathophysiologic Feature of Arthropathy in Juvenile Dogs Induced by Ofloxacin, a Quinolone Antimicrobial Agent. **Veterinary Pathology**

v. 41, p. 673–681, 2004

Capítulo 2

1 **Capítulo 2 – Aplicação intravenosa de metronidazol, ceftriaxona e enrofloxacina em cadelas**
2 **anestesiadas com isoflurano - repercussão dos parâmetros hemodinâmicos e**
3 **cardiorrespiratórios**

4
5 **Intravenous application of metronidazole, ceftriaxone and enrofloxacin in dogs**
6 **anesthetized with isoflurane – impact of hemodynamic and cardiorespiratory**
7 **parameters**

8
9 **Resumo**

10 Infecções pós-operatórias representam uma das mais importantes causas de morbidade e mortalidade em
11 pequenos animais. O uso profilático de antimicrobianos em pacientes submetidos à anestesia é amplamente
12 realizado devido ao seu poder em reduzir e controlar infecções no sítio cirúrgico. O metronidazol, a
13 ceftriaxona e a enrofloxacina são medicamentos largamente utilizados em medicina veterinária, tanto em
14 pacientes saudáveis ou que apresentem condições críticas. Apesar dos diversos relatos sobre as reações
15 hemodinâmicas após aplicação intravenosa de antimicrobianos em cães, são poucos os trabalhos sobre esses
16 efeitos nos cães submetidos à anestesia. Considerando a importância do uso perioperatório dos
17 antimicrobianos e o risco de hipotensão e demais alterações durante a anestesia geral, buscou-se estímulo e
18 justificativas para o desenvolvimento da presente pesquisa. Foram utilizadas 40 cadelas hípidas, distribuídas
19 igualmente em 4 grupos experimentais com 10 animais cada: GP (grupo placebo), GM (grupo metronidazol),
20 GC (grupo ceftriaxona) e GE (grupo enrofloxacina). O estudo foi do tipo cego e randomizado. Após a fase
21 experimental de coleta de dados, todos os animais foram submetidos à ovariectomia pela abordagem
22 minimamente invasiva. Os dados aferidos para posterior análise foram frequência cardíaca (FC), frequência
23 respiratória (FR), temperatura corporal (T°C), fração expirada de dióxido de carbono (ETCO₂), saturação de
24 oxigênio na hemoglobina (SpO₂), pressão arterial sistólica, média e diastólica (PAS, PAM e PAD) pelo
25 método invasivo, nos tempos T0 (imediatamente antes de realizar os tratamentos), 5 (T5), 10 (T10), 15 (T15),
26 20 (T20) e 30 (T30) minutos após administração do antimicrobiano. A FC apresentou significativa redução
27 no T5 e T30 no GE comparado ao valor basal. A FR teve aumento significativo no T30 no GP. As PAS e
28 PAM tiveram um decréscimo significativo após 30 minutos no GC. Houve uma significativa diminuição na
29 PAM no T5, T10 e T15 no GE. A T°C teve decréscimo em todos os grupos comparados ao valor basal. Com
30 base nos objetivos deste estudo, o antimicrobiano que foi considerado isento de alterações cardiorrespiratórias
31 e hemodinâmicas e mais seguro para o uso profilático foi o metronidazol.

32 Palavras-chave: antimicrobiano, anestesia geral, hipotensão, cadelas

33
34 **Abstract**

35 Post-operative infections are one of the most important causes of morbidity and mortality in small animal
36 patients. Prophylactic use of antimicrobials in patients under anesthesia is widely used due to its efficacy to
37 reduce and control infections in the surgical site. Metronidazole, ceftriaxone and enrofloxacin are widely used
38 in veterinary medicine, including for trans-anesthetic procedures, both on healthy and critically ill patients.

39 Despite numerous descriptions of hemodynamic adverse effects after intravenous administration of
40 antimicrobials in dogs, there are few reports about these effects in anesthetized patients. Considering the
41 importance of perioperative use of antimicrobials and the risk of hypotension and others changes during
42 general anesthesia, we sought stimulus and justification for the development of this research. Forty healthy
43 bitches were used, equally divided into 4 experimental groups of 10 animals each: PG (placebo group), MG
44 (metronidazole group), CG (ceftriaxone group) and EG (enrofloxacin group). The study was blind and
45 randomized. After the experimental phase of data collecting, all animals were submitted to
46 ovariohysterectomy to the minimally invasive approach. The measured data for later analysis were heart rate
47 (HR), respiratory rate (RR), body temperature (T°C), carbon dioxide expired fraction (ETCO₂), oxygen
48 saturation of hemoglobin (SpO₂), systolic, mean and diastolic blood pressure (SBP, MBP and DBP) by
49 invasive method, in T0 (time immediately before performing the treatment), 5 (T5), 10 (T10), 15 (T15), 20
50 (T20) and 30 (T30) minutes after administration of the antimicrobial. The heart rate presented significant
51 reduction at the T5 and T30 on EG compared to PG. The RR had a significant increase at the T30 on GP. SBP
52 and MBP had a significant decrease after 30 minutes on the CG. There was a significant decrease in MBP at
53 T5, T10 and T15 on EG. The T°C had decreased in all groups compared with the baseline. Based on the aims
54 of this study, the antimicrobial that has been found free of cardiorespiratory and hemodynamic changes and
55 safer for prophylactic use was metronidazole.

56 Key-words: antimicrobials, general anesthesia, hypotension, bitches

57

58 **Introdução e Revisão de Literatura**

59 Infecções pós-operatórias representam uma das mais importantes causas de morbidade e mortalidade
60 em pequenos animais (NELSON, 2011). O uso profilático de antimicrobianos em pacientes submetidos à
61 cirurgia é amplamente realizado devido ao seu poder em reduzir e controlar infecções no sítio cirúrgico (LIU
62 et al., 2011). Pacientes com alto risco de contrair infecções podem se beneficiar dos altos e rápidos níveis
63 plasmáticos alcançados pelo uso intravenoso dos antimicrobianos (ALEXANDER; ALEXANDER, 1976).

64 O metronidazol, a ceftriaxona e a enrofloxacina são medicamentos largamente utilizados em medicina
65 veterinária, mesmo durante a anestesia, seja em pacientes saudáveis ou em condições críticas (MORGAN et
66 al., 2000; REBUELTO et al., 2002; MOORER et al., 2013).

67 A administração de antimicrobianos em pacientes anestesiados pode induzir a reações adversas tais
68 como reações de hipersensibilidade, urticária, prurido, angioedema, broncoespasmo, hipotensão e arritmias
69 (MARTINEZ et al, 2006). O uso profilático de doses terapêuticas pela via intravenosa de marbofloxacina,
70 enrofloxacina, ampicilina, sulbactam e cefazolina em cães saudáveis anestesiados com isoflurano não causaram
71 hipotensão (MORGAN et al., 2000; CHANOIT et al., 2005; MOORER et al., 2013).

72 Apesar dos diversos relatos sobre as alterações hemodinâmicas após aplicação intravenosa de
73 antimicrobianos em cães, são poucos os trabalhos sobre esses efeitos nesta espécie submetidos à anestesia
74 (MORGAN et al., 2000; CHANOIT et al., 2005; MOORER et al., 2013). Considerando a importância do uso
75 perioperatório dos antimicrobianos e o seu potencial em agravar os efeitos deletérios do procedimento
76 anestésico podendo levar ao aumento da taxa de morbidade e mortalidade durante a anestesia geral, mais

77 estudos devem ser realizados para que antes de escolher um antimicrobiano para aplicação endovenosa
78 durante um procedimento anestésico possa-se prever seus efeitos sob os sistemas orgânicos dos animais.
79 Assim, diante do exposto, o objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos hemodinâmicos e cardiorrespiratórios
80 do metronidazol, ceftriaxona e enrofloxacin, em suas doses recomendadas pela literatura, em cães
81 anestesiados com isoflurano.

82

83 **Material e Métodos**

84 Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso Animal (protocolo 8221/14) da Faculdade
85 de Ciências Agrárias e Veterinárias, UNESP (Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”),
86 Câmpus de Jaboticabal. Quarenta cadelas sem raça definida, adultas jovens, pesando em média 11,3 kg foram
87 incluídas no estudo. Todos os animais estavam saudáveis de acordo com exame físico prévio, hemograma e
88 análise bioquímica (ALT e creatinina). Após a fase experimental, todas as cadelas foram submetidas à
89 ovariectomia (MACPHAIL, 2013). Todas as cirurgias foram realizadas após o consentimento do
90 proprietário. Os animais que apresentaram sinais evidentes de desnutrição (escore corporal baixo,
91 desidratação, anorexia e apatia), ou outra afecção sistêmica como piometra, disfunções renais, cardíacas e
92 hormonais, foram excluídos do estudo.

93 As cadelas foram distribuídas em quatro grupos de dez animais e foram submetidas a injeções
94 intravenosas pela veia cefálica de solução de cloreto de sódio (NaCl 0,9% - Isofarma- Brasil) (Grupo placebo
95 - GP), ou 25 mg kg⁻¹ de metronidazol (Endonidazol- Fresenius Kabi- Brasil) (Grupo Metronidazol - GM) ou
96 22 mg kg⁻¹ de ceftriaxona (Ceftriaxona- Eurofarma- Brasil) (Grupo Ceftriaxona - GC) ou 5 mg kg⁻¹ de
97 enrofloxacin (Enrofloxacin 5% - Vencofarma- Brasil) (Grupo Enrofloxacin - GE). Este estudo foi cego
98 randomizado e cada animal recebeu apenas um tratamento. Foi estipulado volume e tempo de administração
99 igual para todos os grupos de 15 mL, durante 1 minuto, sendo esse valor alcançado administrando solução de
100 cloreto de sódio 0,9%, devido ao volume do grupo metronidazol ser consideravelmente maior, podendo levar
101 a alterações dos resultados por alterações de volemia ou pela velocidade de aplicação.

102 O jejum alimentar iniciou-se 12 horas antes da anestesia e o hídrico duas horas antes. Os animais
103 foram pré-medicados com 0.5 mg kg⁻¹ de morfina IM (Dimorf- Cristália, Brasil). Após 20 minutos, um cateter
104 intravenoso foi colocado na veia cefálica para a administração de fármacos e de fluidoterapia com solução de
105 ringer lactato (Solução de Ringer com lactato - Baxter – Brasil) na velocidade de 10 mL kg⁻¹ hora⁻¹. A indução
106 anestésica foi feita com propofol (Diprivan- Astrazeneca- Brasil) (5 mg kg⁻¹, IV). Os cães foram entubados
107 com tubo endotraqueal de diâmetro apropriado e foram posicionados em decúbito dorsal. A manutenção
108 anestésica deu-se com isoflurano (Forane- Abbott, Brasil) (2%) diluído em 100% de oxigênio (1 l min⁻¹)
109 fornecido por vaporizador calibrado (Vaporizador Calibrado Pfill Selectatec modelo Isoflurane – Takaoka -
110 Brasil), sob ventilação espontânea.

111 Um cateter 22-gauge (BD Angiocath; BD, Brasil) foi colocado na artéria metatársica dorsal para a
112 monitoração direta da pressão arterial. As pressões arteriais sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD)
113 foram monitoradas continuamente por meio de transdutor conectado a um monitor multiparamétrico (Dixtal
114 2010, Dixtal, Brazil). Além das pressões, a frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), saturação

115 de oxigênio (SpO₂), pressão parcial de dióxido de carbono expirada (ETCO₂) e temperatura foram
116 monitorados.

117 Após ser atingido o estágio III da anestesia de acordo com a escala de Guedel, ou seja, anestesia de
118 plano cirúrgico, todos os parâmetros foram aferidos antes de serem realizados os tratamentos (TO). Então a
119 solução de cloreto de sódio (NaCl 0,9%), 25 mg kg⁻¹ de metronidazol, 30 mg kg⁻¹ de ceftriaxona ou 5 mg kg⁻¹
120 ¹ de enrofloxacin, foi administrado pela via intravenosa. FC, FR, PAS, PAM, PAD, SpO₂, ETCO₂ e
121 temperatura corporal (TC) foram mensurados após 5 (T5), 10 (T10), 15 (T15), 20 (T20) e 30 (T30) minutos
122 a partir da administração dos tratamentos. Todos os animais foram mantidos aquecidos por meio de colchão
123 térmico.

124 Depois do término do estudo, um bólus de fentanil (Fentanil- Janssen- Brasil) (0.0025 mg kg⁻¹)
125 diluído em solução de cloreto de sódio 0,9% (3 mL) foi feito durante um minuto para não haver alteração da
126 volemia e então a cirurgia de ovariohisterectomia foi realizada. Ao final da cirurgia, meloxicam Maxicam-
127 Ouro Fino- Brasil) (0,2 mg kg⁻¹, IV) e dipirona (Dipirona Ibaso 50%- Ibaso- Brasil) (25 mg kg⁻¹, IV) foram
128 administrados antes da extubação.

129 O teste estatístico Shapiro-Wilk foi utilizado para determinar a normalidade dos dados. Depois
130 realizou-se o teste “two-way” ANOVA, seguido do teste de Tukey. O programa
131 computacional GraphPad Prism (GraphPad Software, San Diego, CA) foi o software utilizado para a
132 realização das análises. Os dados foram expressos como médias ± desvio padrão e o nível de significância de
133 todos os testes foi de 5%.

134

135 **Resultados**

136 Não foram observadas complicações de nenhum gênero durante a anestesia e a cirurgia em todos os
137 grupos. Os animais foram monitorados durante três horas após o final da cirurgia, e então dispensados sem
138 prescrição de antimicrobianos no período de recuperação.

139 A frequência cardíaca apresentou significativa redução no T5 e T30 da administração intravenosa de
140 enrofloxacin comparado ao valor basal como pode ser visto na tabela 1. A frequência respiratória teve
141 aumento significativo no T30 em relação ao T0 após a administração de NaCl 0,9% no GP e está representada
142 na figura 2 com seus dados expressos na tabela 2. Não houve alterações estatisticamente significativas da
143 frequência cardíaca para os grupos GP, GM, e GC e da frequência respiratória para os grupos GE, GM e GC.

144 As pressões arteriais sistólicas e médias, que estão representadas pelas tabelas 3 e 4 respectivamente,
145 tiveram decréscimo significativo após 30 minutos da aplicação da ceftriaxona. Houve significativa diminuição
146 na PAM no T5, T10 e T15 após a administração intravenosa da enrofloxacin comparado ao valor basal.
147 Nenhuma alteração de pressão arterial foi detectada nos animais que receberam metronidazol ou NaCl 0,9%.

148 A temperatura apresentou significativa redução do T10 a T30 no GP, de T5 a T30 no GE, no T30 no
149 GM de T20 a T30 no GC (Tabela 5). Para todos os grupos, não houve alterações em SpO₂, ETCO₂ e PAD
150 durante o estudo.

151 Os procedimentos cirúrgicos realizados após a fase experimental tiveram duração que variaram de 15
152 a 50 minutos, com média de 32,5 minutos de cirurgia, não sendo necessária a reaplicação dos antimicrobianos.

153 O comportamento dos grupos através de seus valores médios, no decorrer dos tempos, está
154 demonstrado nas figuras 1, 2, 3, 4 e 5, representando dados de FC, FR, PAS, PAM e T°C, respectivamente.

155

156 **Discussão**

157 A utilização da terapia antimicrobiana profilática é amplamente realizada e universalmente aceita em
158 diversos procedimentos cirúrgicos, especialmente devido ao seu benefício já bem estabelecido no que
159 concerne o combate de infecções causadas por micro-organismos presentes em ambientes hospitalares ou
160 mesmo da microbiota endógena do paciente (BUSK; JACOBSEN; MARTINUSSEN, 2010). No presente
161 estudo, o metronidazol, a ceftriaxona e a enrofloxacin foram administradas em cadelas anestesiadas com
162 isoflurano a fim de avaliar os parâmetros cardiorrespiratórios que estes antimicrobianos, largamente utilizados
163 na rotina clínico-cirúrgica da medicina veterinária, podem causar quando aplicados pela via intravenosa no
164 período perioperatório (PAPICH; RIVIERE, 2003; ALBARELLOS et al., 2007).

165 O GE (grupo enrofloxacin) apresentou alteração significativa nos parâmetros FC, PAM e
166 temperatura corporal. A FC apresentou queda em T5 e T30, enquanto que a redução da PAM, que também se
167 iniciou em T5, foi prolongada até T15, momento em que houve a normalização dos valores. Tal resultado
168 difere do observado por Moorer et al. (2013), que realizaram um estudo avaliando os efeitos da enrofloxacin
169 e da ampicilina associada ao sulbactam em cães submetidos a anestesia geral inalatória com isoflurano sobre
170 a pressão arterial. Neste estudo, diversos parâmetros foram avaliados antes, durante e após a administração
171 dos tratamentos, dentre eles a FC e a pressão arterial. Nenhum resultado significativo a respeito de alterações
172 das pressões arteriais e de frequência cardíaca foram encontrados, concluindo que esses antimicrobianos não
173 causam bradicardia e hipotensão em cães saudáveis anestesiados com isoflurano. A Marbofloxacin,
174 antimicrobiano pertencente à classe das quinolonas foi estudada por Chanoit et al. (2005) e, corroborando o
175 estudo de Moorer et al. (2013) e contrariando o encontrado na presente pesquisa, não houve alterações
176 hemodinâmicas após a administração deste medicamento quando utilizado em cadelas saudáveis anestesiadas
177 com isoflurano. Encontra-se na literatura que alterações cardiovasculares da administração de enrofloxacin
178 só aparecem quando a dose utilizada ultrapassa em 600% a recomendada pela literatura. Estes efeitos já foram
179 observados no uso de outras quinolonas, tais como a levofloxacin, ofloxacin e norfloxacin, quando
180 utilizadas em doses elevadas em testes experimentais em animais e humanos (TAKAYAMA et al., 1995).

181 Importante ressaltar que os valores de FC obtidos na presente pesquisa se encontram dentro dos
182 valores de normalidade para a espécie, entretanto são estatisticamente relevantes, visto que apresentam quedas
183 significativas dos seus valores comparados ao valor basal, chegando a 16,5% no GE. Já a PAM mostrou
184 valores inferiores a 60 mmHg no GE após a aplicação do fármaco em todos os grupos experimentais, inclusive
185 no GP, que segundo Muir (2014) caracteriza quadro de hipotensão, uma vez que 60 mmHg é a PAM
186 necessária para promover adequada perfusão dos órgãos. Entretanto, a PAM no GE é estatisticamente
187 relevante pois a queda dos valores comparados ao T0 chegam a ser de 15%, demonstrando que este grupo
188 sofreu maior interferência na PAM comparado aos demais grupos experimentais.

189 Diante do exposto acima, é ponderado citar que as alterações observadas em FC e PAM são
190 decorrentes de fatores múltiplos, dentre eles o procedimento anestésico, contudo não se pode eximir a

191 enrofloxacina de ter contribuído para tais alterações. A anestesia pode causar hipotensão, mesmo em pacientes
192 saudáveis, seja pela combinação de medicamentos que são administrados ou pelos métodos utilizados para
193 manter o plano anestésico adequado (MOORER et al., 2013).

194 Para não haver alteração da volemia e, conseqüentemente não influenciar a pressão arterial, o bólus
195 de fentanil foi realizado na mesma quantidade em todos os animais durante o mesmo intervalo de tempo,
196 sendo assim isento de qualquer responsabilidade sobre a variação da pressão arterial. Ainda neste contexto,
197 foi estipulado um volume de administração igual dos antimicrobianos, além da padronização do tempo de
198 aplicação dos tratamentos e da substância placebo para todos os grupos, sendo esse valor alcançado por meio
199 de administração de solução de cloreto de sódio 0,9%, devido ao volume do grupo metronidazol ser
200 consideravelmente maior, podendo levar a alterações dos resultados por alterações de volemia. Oleskovicz et
201 al. (2008) relatam que a solução de NaCl a 0,9% não promove alteração imediata e definitiva de parâmetros
202 hemodinâmicos e afirmam que quando há a necessidade de restabelecimento de tais parâmetros, deve-se
203 utilizar a solução hipertônica de solução de cloreto de sódio (NaCl 7,5%).

204 Diversos fármacos anestésicos de aplicação intravenosa, como por exemplo os agentes barbitúricos,
205 cetamina e propofol e, em especial os anestésicos inalantes, reduzem a contratilidade cardíaca ao diminuir a
206 entrada de cálcio através dos canais tipo L, tornando menor a liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático
207 e a sensibilidade da troponina C ao cálcio, ocasionando em menor ativação do miofilamento e prejudicando
208 o encurtamento do sarcômero (MUIR; 2014).

209 O isoflurano, fármaco utilizado para a manutenção anestésica no estudo, provoca depressão
210 cardiovascular dose dependente principalmente causando diminuição na resistência vascular sistêmica. O
211 propofol é um agente de indução muito utilizado que pode também ter efeitos colaterais cardiovasculares.
212 Possui efeitos inotrópicos negativos que podem diminuir o débito cardíaco, bem como diminuir a atividade
213 do nó sinusal, o que diminui a frequência cardíaca e pressão sanguínea (MOORER et al., 2013).

214 Ademais, outra classe de medicamentos utilizados foram os opioides, neste estudo especificamente a
215 morfina como medicação pré-anestésica, porém a maioria dos opioides tem efeitos mínimos sobre o débito e
216 ritmo cardíacos além da pressão arterial. Contudo esses fármacos não estão isentos de efeitos colaterais dessa
217 ordem. A bradicardia pode ocorrer, e ela será causada por estimulação vagal bulbar. Além disso, alguns
218 opioides, em especial a morfina e a meperidina, podem provocar liberação de histamina, especialmente após
219 aplicação intravenosa rápida, levando a vasodilatação e hipotensão (LAMONT; MATHEWS, 2014).

220 O protocolo anestésico utilizado foi escolhido com o objetivo de não causar alterações
221 hemodinâmicas que pudessem comprometer o estudo. Assim sendo, utilizou-se o GP (grupo placebo) de modo
222 a excluir possíveis mudanças nos parâmetros avaliados induzidas pela anestesia.

223 No GC (grupo ceftriaxona), os animais apresentaram queda na PAS e PAM após 30 minutos da
224 administração do tratamento. Devido a metodologia do estudo, não foi possível avaliar as alterações durante
225 mais tempo, já que a última aferição era realizada 30 minutos após a realização do antimicrobiano.
226 Contrariando os resultados da presente pesquisa, Morgan et al. (2000) fizeram um estudo utilizando dois
227 outros medicamentos da mesma classe de antimicrobianos (cefalosporina) e não encontraram alterações
228 hemodinâmicas em seu estudo após 10 minutos da aplicação desses medicamentos em pacientes anestesiados

229 com isoflurano. Da mesma forma, Hassert et al. (1973) realizaram um estudo avaliando os efeitos
230 toxicológicos, patológicos e teratogênicos em animais submetidos à aplicação de cefradina, antimicrobiano
231 também pertencente a classe das cefalosporinas, e a aplicação intravenosa do medicamento, não apresentou
232 alteração renal ou cardiovascular em cães anestesiados com infusão de pentobarbital sódico.

233 Portanto, análogo ao descrito anteriormente sobre as alterações encontradas no grupo enrofloxacina,
234 os valores da PAS e da PAM apresentaram-se menores, em relação ao valor basal, 14,5% na PAS e 11,7% na
235 PAM no GC, fazendo com que se acredite que a aplicação do antimicrobiano em questão possa ter
236 influenciado os valores de tais parâmetros.

237 A temperatura corporal sofreu alterações em todos os grupos tratados além do grupo placebo. Esse
238 fato nos leva a crer que outros fatores que não os antimicrobianos são os responsáveis por tais quedas nos
239 valores, pois excetuando o GE, o GP foi o grupo que apresentou a queda mais precocemente (T10) no valor
240 da temperatura corporal. Fatores externos como a temperatura da sala cirúrgica, a temperatura da fluidoterapia
241 administrada, a utilização de colchão térmico e a condição de transporte do animal representam fatores de
242 interferência nos valores de temperatura encontrados. Além disso, a administração de opioides afeta
243 diretamente o sistema termorregulador hipotalâmico e a hipotermia tende a ser a resposta mais comum
244 (LAMONT; MATHEWS, 2014). Haskins (2014) diz ainda que a hipotermia durante a anestesia pode estar
245 associada a diminuição da atividade muscular causada por anestésicos, metabolismo e mecanismos
246 termostáticos do hipotálamo.

247 A reaplicação dos antimicrobianos durante os procedimentos cirúrgicos é considerada uma forma de
248 profilaxia segundo Rabelo (2002). O tempo ideal para a reaplicação dos antimicrobianos ainda é bastante
249 discutido pela literatura e não se chegou a um consenso. Na medicina, Polk e Christmas (2000) e Bratzler e
250 Houck (2004) relatam que a reaplicação do antimicrobiano durante a cirurgia deve ser realizada depois de
251 ultrapassada duas vezes a meia-vida do fármaco utilizado para que a concentração plasmática e tissular seja
252 mantida ideal até o momento da síntese. Já Uçkai et al. (2013) orienta que a reaplicação deva ocorrer em
253 cirurgias que ultrapassem 4 horas de duração ou em caso de grande perda sanguínea. Autores da medicina
254 veterinária aconselham que seja realizada a reaplicação do antimicrobiano durante o procedimento cirúrgico
255 quando cursarem com o uso de implantes, operações com mais de 90 minutos de duração, procedimentos
256 limpo-contaminados e contaminados, reaplicando o antimicrobiano a cada duas horas depois da primeira
257 aplicação, enquanto durar o procedimento (VASSEUR et al., 1988; NICHOLS, 1991; RABELO, 2002),
258 portanto esta conduta não se fez necessária na presente pesquisa, visto que todos os procedimentos cirúrgicos
259 foram eletivos com duração máxima de 50 minutos. Além disso, todas as feridas cirúrgicas estavam
260 enquadradas no grupo das feridas limpas segundo a classificação de Fossum e Willard (2008).

261

262 **Conclusão**

263 De acordo com os resultados obtidos, concluímos que todos os antimicrobianos estudados podem ser
264 utilizados na terapia profilática em cadelas, em suas doses recomendadas pela literatura, pois as alterações
265 observadas são passíveis de correção e podem ser facilmente controladas por um anestesista qualificado. O
266 antimicrobiano que se saiu isento de alterações cardiorrespiratórias e hemodinâmicas após aplicação

267 intravenosa nas cadelas anestesiadas com isoflurano foi o metronidazol e sua administração foi considerada
268 mais segura quando comparada com enrofloxacin e ceftriaxona, nas condições deste estudo, porém sua
269 indicação é pontual, ficando restrita aos casos de infecções por agentes anaeróbicos.

270

271 **Referências**

272

273 ALBARELLOS, G. A.; KREIL, V. E.; LANDONI, M. F. Pharmacokinetics of ceftriaxone after intravenous,
274 intramuscular and subcutaneous administration to domestic cats. *Journal of Veterinary Pharmacology*
275 *Therapeutics*, v. 30, n. 4, p. 345–352, 2007.

276

277 ALEXANDER, J. W.; ALEXANDER, N. S. The influence of route of administration on wound fluid
278 concentration of prophylactic antibiotics. *The Journal of Trauma*. v. 16, n. 6, p. 488-495, 1976.

279

280 BRATZLER, D. W.; HOUCK, P. M. Antimicrobial prophylaxis for surgery: An advisory statement from the
281 National Surgical Infection Prevention Project. *Clinical Infectious Diseases*, v. 38, p. 1706-1715, 2004.

282

283 BUSK, P.; JACOBSEN, S.; MARTINUSSEN, T. Administration of perioperative penicillin reduces post-
284 operative serum amyloid a response in horses being castrated standing. *Veterinary Surgery*, v. 39, n.5, p. 638-
285 643, 2010.

286

287 CHANOIT, G. P.; SCHNEIDER, M.; WOEHLÉ, F.; *et al.* Effect of marbofloxacin on cardiovascular
288 variables in healthy isoflurane-anesthetized dogs. *American Journal of Veterinary Research*. v. 66, n. 12, p.
289 2090-2094, 2005.

290

291 HASKINS, S. C. Monitoração de pacientes anestesiados. In: LUMB & JONES. *Anestesiologia e Analgesia*
292 *Veterinária*. 4 ed. São Paulo: Roca. Capítulo 19, p. 582 – 615, 2014.

293

294 HASSERT, G. L.; DeBAECKE, P. J.; KULESZA, J. S.; TRAINA, V. M.; SINHA, D. P.; BERNAL, E.
295 Toxicological, pathological, and teratological studies in animals with cephradine. *Antimicrobial Agents and*
296 *Chemotherapy*. v. 3, n. 6, p. 682-685, 1973.

297

298 POLK, H. C. JR.; CHRISTMAS, A. B. Prophylactic antibiotics in surgery and surgical wound infection. *The*
299 *American Surgeon*, v. 66, n. 2, p. 105, 2000.

300

301 HUBBELL, J. A.; MUIR, W. W.; ROBERTSON, J. T.; *et al.* Cardiovascular effects of intravenous sodium
302 penicillin, sodium cefazolin, and sodium citrate in awake and anesthetized horses. *Veterinary Surgery*. v. 16,
303 n. 3, p.245-250, 1987.

304

- 305 LAMONT, L. A.; MATHEWS, K. A. Opióides, anti-inflamatórios não esteroidais e analgésicos adjuvantes.
306 In: LUMB & JONES. Anestesiologia e Analgesia Veterinária. 4 ed. São Paulo: Roca. Capítulo 10, p. 270 –
307 305, 2014.
308
- 309 LIU, Y. H.; CHU, Y.; WU, Y. C. Single-dose antimicrobial prophylaxis in tranoral surgical lung biopsy: a
310 preliminary experience. *Surgical Endoscopy*. v. 25, n. 12, p. 3912-3917, 2011.
311
- 312 MACPHAIL, C. M. Surgery of Reproductive and Genital Systems. In: Fossum T. W. *Small Animal Surgery*.
313 4ed. Mosby: Philadelphia. p. 780-855, 2013.
314
- 315 MARTINEZ, M.; McDERMOTT, P.; WALKER, R. Pharmacology of the fluoroquinolones: A perspective for
316 the use in domestic animals. *The Veterinary Journal*. v. 172, p.10-28, 2006.
317
- 318 MOORER, J. D.; TOWLE-MILLARD, H. A.; GROSS, M. E.; *et al.* Effects of Ampicillin/Sulbactam and
319 Enrofloxacin on the Blood Pressure of Isoflurane Anesthetized Dogs. *Journal of the American Animal Hospital*
320 *Association*. v. 49, n. 5, p. 293-300, 2013.
321
- 322 MORGAN, M. R.; GAYNOR, J. S.; MONNET, E. The Effects of Sodium Ampicillin, Sodium Cefazolin, and
323 Sodium Cefoxitin on Blood Pressures and Heart Rates in Healthy, Anesthetized Dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*.
324 v. 36, p. 111-114, 2000.
325
- 326 MUIR, W. W. Sistema cardiovascular. In: LUMB & JONES. *Anestesiologia e Analgesia Veterinária*. 4 ed.
327 São Paulo: Roca. Capítulo 4, p. 69 – 131, 2014.
328
- 329 NELSON, L. L. Surgical site infections in small animal surgery. *Veterinary Clinics of North America: Small*
330 *Animal Practice*. v. 41, p. 1041-1056, 2011.
331
- 332 OLESKOVICZ, N.; MORENO, J. C. D.; GUIRRO, E. C. P.; VALADÃO, C. A. A.; FANTONI, D. T. Efeitos
333 cardiovasculares da anestesia dissociativa na reposição volêmica com colóide e solução hipertônica em cães:
334 avaliação biotelemétrica. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. v.61, n. 1, p. 27-34, 2009.
335
- 336 PAPICH, M. G.; RIVIERE, J. E. Fármacos antimicrobianos fluorquinolônicos. In: ADAMS, H. R. (8Ed).
337 *Farmacologia e Terapêutica em Veterinária*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., Cap. 45, p. 758-759,
338 2003.
339
- 340 REBUELTO, M.; ALBARELLOS, G.; AMBROS, L.; *et al.* Pharmacokinetics of ceftriaxone administered by
341 the intravenous, intramuscular or subcutaneous routes to dogs. *Journal of Veterinary pharmacology*
342 *therapeutics*. v. 25, n. 1, p. 73–76, 2002.

343

344 SANGIAH, S.; BURROWS, G. E. Hypotension produced by rapid intravenous administration of
345 chloramphenicol in anaesthetised dogs. *Research in Veterinary Science*. v. 46, n. 1, p. 62-66, 1989.

346

347 TAKAYAMA, S.; HIROHASHI, M.; KATO, M. Toxicity of quinolone antimicrobial agents. *Journal of*
348 *Toxicology Environmental Health*. v. 45, n 1, p. 1-45, 1995.

349

350 UÇKAY, I. HOFFMEYER, P. LEW, D. PITTET, D. Prevention of surgical site infections in orthopaedic
351 surgery and bone trauma: state-of-the-art update. *Journal of Hospital Infection*, v. 84, p. 5-12, 2013.

352

353 **Tabelas**

354

355 Tabela 1. Valores médios e desvio padrão do parâmetro FC (frequência cardíaca) comparando a diferença dos grupos
356 (GE – grupo enrofloxacina, GM – grupo metronidazol e GC – grupo ceftriaxona) em relação ao GP (grupo placebo) em
357 cada tempo (T0, T5, T10, T15, T20 e T30), pelos testes Shapiro-Wilk, “two way” ANOVA, seguidos pela correção do
358 teste de Tukey a 5%, em cadelas anestesiadas com isoflurano, submetidas à aplicação perioperatória de antimicrobianos
359 na modalidade profilática.

	T0	T5	T10	T15	T20	T30
GP	89,60 ± 23,707	95,00 ± 18,517	89,40 ± 18,386	92,30 ± 16,905	92,80 ± 20,121	99,10 ± 26,739
GE	112,40 ± 20,716	93,90 ± 31,132*	97,00 ± 23,319	97,40 ± 24,355	98,40 ± 27,665	94,40 ± 22,287*
GM	111,30 ± 20,537	112,60 ± 15,960	109,60 ± 14,721	106,30 ± 16,853	99,60 ± 16,992	100,40 ± 13,517
GC	89,50 ± 9,812	102,30 ± 19,397	97,10 ± 24,108	96,80 ± 25,961	90,60 ± 21,716	92,30 ± 22,848

360

*p ≤ 0,05

361

362 Tabela 2. Valores médios e desvio padrão do parâmetro FR (frequência respiratória) comparando a diferença dos grupos
363 (GE – grupo enrofloxacina, GM – grupo metronidazol e GC – grupo ceftriaxona) em relação ao GP (grupo placebo) em
364 cada tempo (T0, T5, T10, T15, T20 e T30), pelos testes Shapiro-Wilk, “two way” ANOVA, seguidos pela correção do
365 teste de Tukey a 5%, em cadelas anestesiadas com isoflurano, submetidas à aplicação perioperatória de antimicrobianos
366 na modalidade profilática.

	T0	T5	T10	T15	T20	T30
GP	15,20 ± 9,102	16,80 ± 8,456	17,20 ± 9,841	16,70 ± 9,630	18,70 ± 10,371	19,5 ± 1 0,091*
GE	16,60 ± 8,947	14,00 ± 8,260	16,70 ± 9,358	17,40 ± 9,823	19,20 ± 13,653	17,20 ± 11,243
GM	18,80 ± 22,310	18,10 ± 22,063	19,90 ± 23,216	19,10 ± 23,014	18,10 ± 23,407	18,10 ± 23,502
GC	14,00 ± 4,216	14,90 ± 6,674	17,00 ± 8,097	15,50 ± 6,329	13,30 ± 4,269	13,00 ± 5,354

367

* p ≤ 0,05

368

369 Tabela 3. Valores médios e desvio padrão do parâmetro PAS (pressão arterial sistólica) comparando a diferença dos
370 grupos (GE – grupo enrofloxacina, GM – grupo metronidazol e GC – grupo ceftriaxona) em relação ao GP (grupo placebo)
371 em cada tempo (T0, T5, T10, T15, T20 e T30), pelos testes Shapiro-Wilk, “two way” ANOVA, seguidos pela correção

372 do teste de Tukey a 5%, em cadelas anestesiadas com isoflurano, submetidas à aplicação perioperatória de
373 antimicrobianos na modalidade profilática.

	T0	T5	T10	T15	T20	T30
GP	83,80 ± 13,799	76,60 ± 17,341	74,00 ± 16,344	76,50 ± 14,347	76,40 ± 12,894	75,60 ± 12,946
GE	84,00 ± 10,904	74,70 ± 18,821	82,50 ± 20,123	81,60 ± 18,307	88,50 ± 19,392	83,10 ± 19,244
GM	81,90 ± 13,609	77,40 ± 12,563	80,90 ± 11,210	76,00 ± 6,412	75,60 ± 8,044	76,90 ± 7,866
GC	80,10 ± 9,219	71,90 ± 10,376	73,30 ± 13,217	70,50 ± 8,155	72,80 ± 15,505	68,40 ± 9,046*

374 * p ≤ 0,05

375

376 Tabela 4. Valores médios e desvio padrão do parâmetro PAM (pressão arterial média) comparando a diferença dos grupos
377 (GE – grupo enrofloxacina, GM – grupo metronidazol e GC – grupo ceftriaxona) em relação ao GP (grupo placebo) em
378 cada tempo (T0, T5, T10, T15, T20 e T30), pelos testes Shapiro-Wilk, “two way” ANOVA, seguidos pela correção do
379 teste de Tukey a 5%, em cadelas anestesiadas com isoflurano, submetidas à aplicação perioperatória de antimicrobianos
380 na modalidade profilática.

	T0	T5	T10	T15	T20	T30
GP	57,30 ± 6,701	51,20 ± 6,647	50,70 ± 5,417	53,10 ± 6,027	52,10 ± 5,527	54,10 ± 7,340
GE	60,40 ± 7,442	51,60 ± 3,836*	52,80 ± 4,492*	53,70 ± 5,498*	56,30 ± 5,056	54,00 ± 6,182
GM	58,60 ± 9,252	55,60 ± 9,070	62,60 ± 14,615	58,90 ± 12,635	54,00 ± 4,522	54,60 ± 5,082
GC	60,10 ± 5,021	56,20 ± 11,223	55,80 ± 9,705	54,50 ± 7,678	55,80 ± 10,152	53,10 ± 7,937*

381 * p ≤ 0,05

382

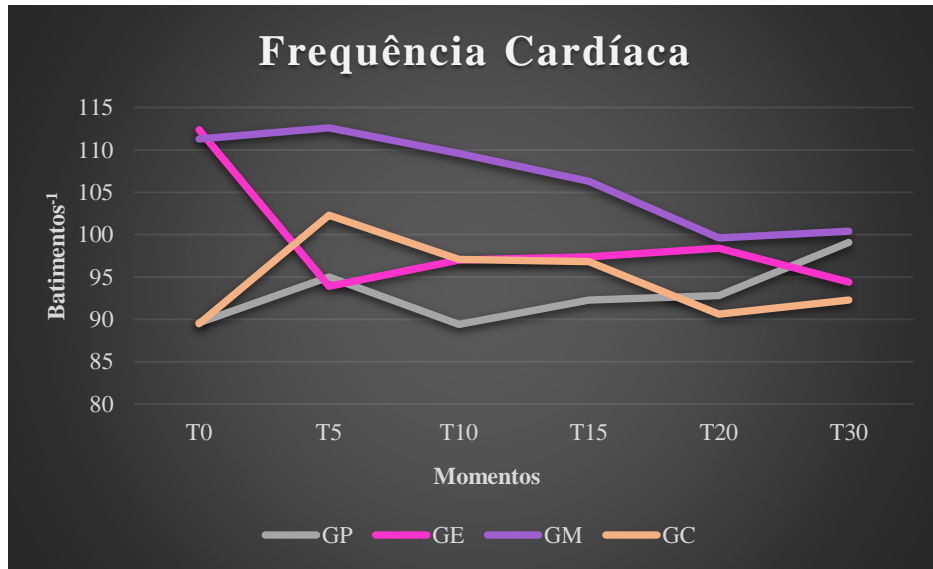
383 Tabela 5. Valores médios e desvio padrão do parâmetro T°C (temperatura corporal) comparando a diferença dos grupos
384 (GE – grupo enrofloxacina, GM – grupo metronidazol e GC – grupo ceftriaxona) em relação ao GP (grupo placebo) em
385 cada tempo (T0, T5, T10, T15, T20 e T30), pelos testes Shapiro-Wilk, “two way” ANOVA, seguidos pela correção do
386 teste de Tukey a 5%, em cadelas anestesiadas com isoflurano, submetidas à aplicação perioperatória de antimicrobianos
387 na modalidade profilática.

	T0	T5	T10	T15	T20	T30
GP	37,780 ± 0,512	37,510 ± 0,507	37,270 ± 0,513*	37,12 ± 0,429*	37,01 ± 0,443*	36,75 ± 0,513*
GE	37,27 ± 0,964	36,78 ± 1,271*	36,83 ± 0,804*	36,7 ± 0,804*	36,55 ± 0,837*	36,23 ± 0,884*
GM	37,35 ± 0,570	37,26 ± 0,462	37,12 ± 1,522	36,91 ± 1,459	37,04 ± 1,765	36,49 ± 1,469*
GC	37,02 ± 1,027	36,71 ± 1,088	36,78 ± 0,944	36,670 ± 0,912	36,440 ± 0,877*	36,22 ± 0,914*

388 * p ≤ 0,05

389 Figuras

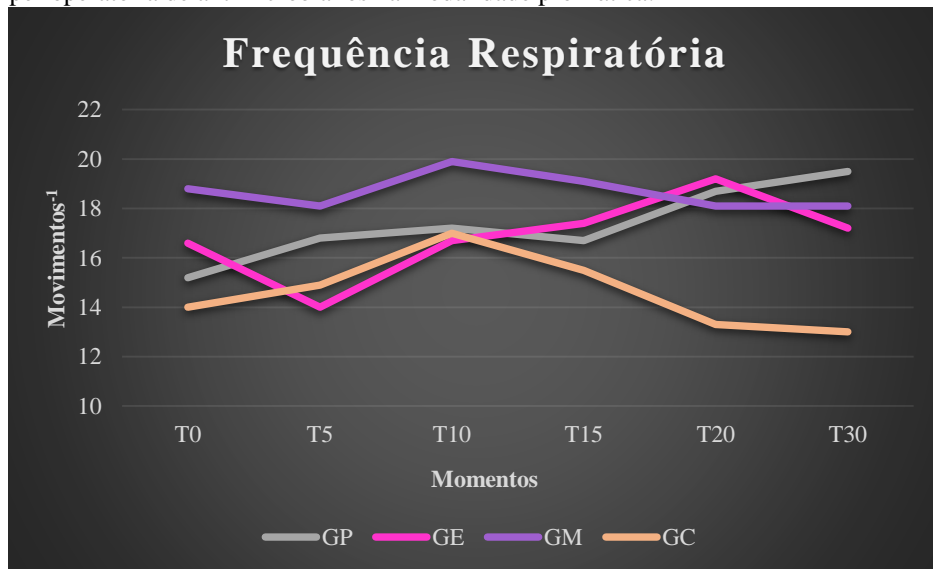
390 Figura 1. Valores médios do parâmetro FC (frequência cardíaca) mostrando a diferença
391 dos grupos (GE – grupo enrofloxacina, GM – grupo metronidazol e GC – grupo
392 ceftriaxona) em relação ao GP (grupo placebo) ao longo do tempo (T0, T5, T10, T15,
393 T20 e T30), em cadelas anestesiadas com isoflurano, submetidas à aplicação
394 perioperatória de antimicrobianos na modalidade profilática.



395
396

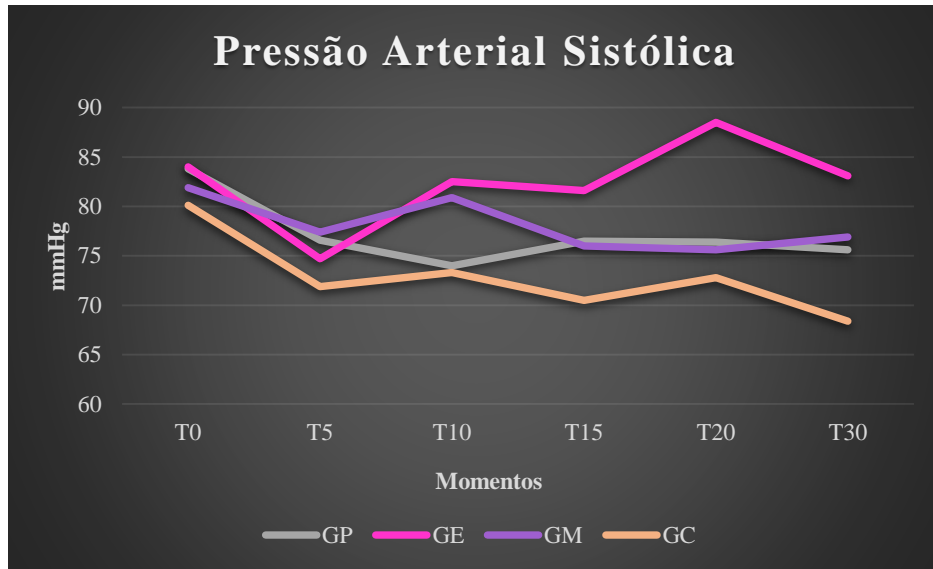
397
398
399
400
401

Figura 2. Valores médios do parâmetro FR (frequência respiratória) mostrando a diferença dos grupos (GE – grupo enrofloxacina, GM – grupo metronidazol e GC – grupo ceftriaxona) em relação ao GP (grupo placebo) ao longo do tempo (T0, T5, T10, T15, T20 e T30), em cadelas anestesiadas com isoflurano, submetidas à aplicação perioperatória de antimicrobianos na modalidade profilática.



402
403
404
405
406
407
408

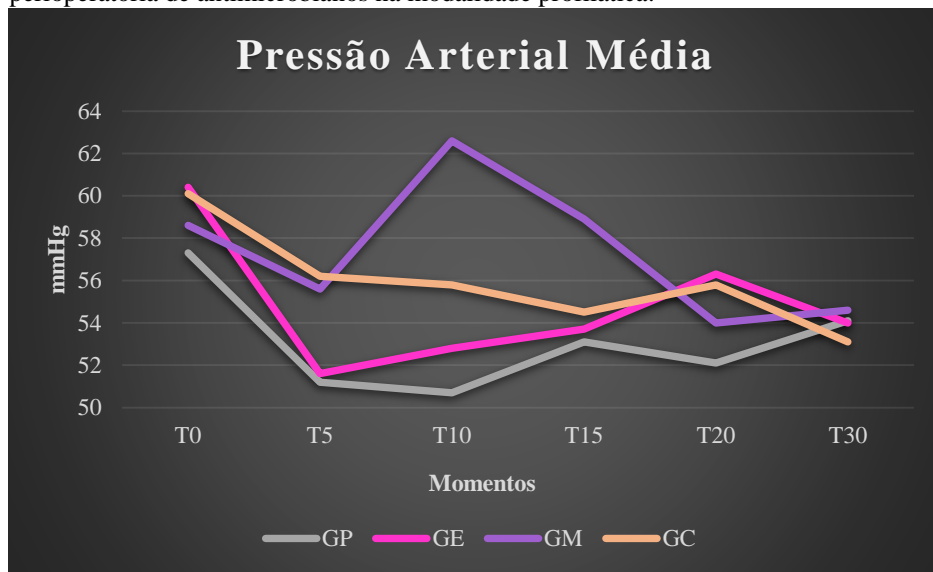
Figura 3. Valores médios do parâmetro PAS (pressão arterial sistólica) mostrando a diferença dos grupos (GE – grupo enrofloxacina, GM – grupo metronidazol e GC – grupo ceftriaxona) em relação ao GP (grupo placebo) ao longo do tempo (T0, T5, T10, T15, T20 e T30), em cadelas anestesiadas com isoflurano, submetidas à aplicação perioperatória de antimicrobianos na modalidade profilática.



409

410

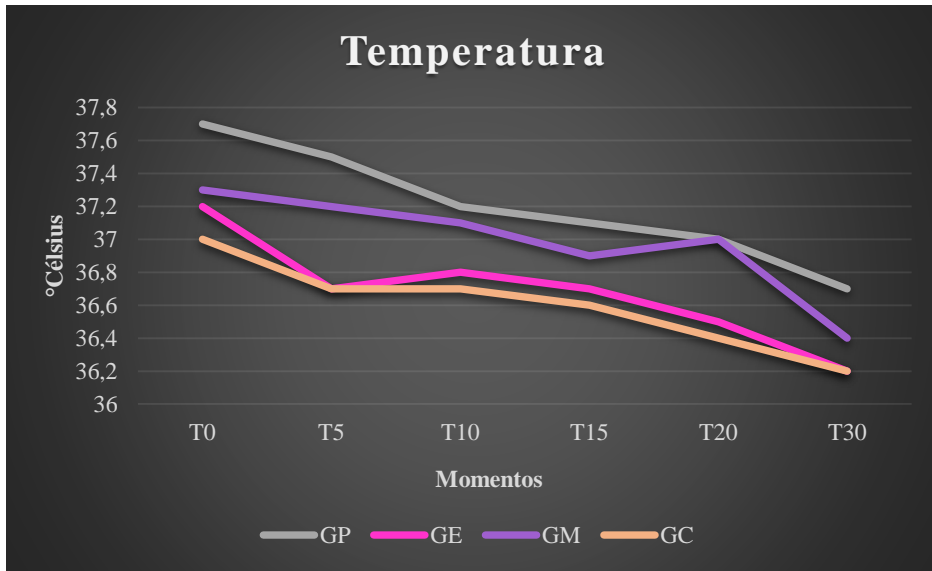
411 Figura 4. Valores médios do parâmetro PAM (pressão arterial média) mostrando a
 412 diferença dos grupos (GE – grupo enrofloxacina, GM – grupo metronidazol e GC –
 413 grupo ceftriaxona) em relação ao GP (grupo placebo) ao longo do tempo (T0, T5, T10,
 414 T15, T20 e T30), em cadelas anestesiadas com isoflurano, submetidas à aplicação
 415 perioperatória de antimicrobianos na modalidade profilática.



416

417

418 Figura 5. Valores médios do parâmetro T°C (temperatura corporal) mostrando a
 419 diferença dos grupos (GE – grupo enrofloxacina, GM – grupo metronidazol e GC –
 420 grupo ceftriaxona) em relação ao GP (grupo placebo) ao longo do tempo (T0, T5, T10,
 421 T15, T20 e T30), em cadelas anestesiadas com isoflurano, submetidas à aplicação
 422 perioperatória de antimicrobianos na modalidade profilática.



423
424

Capítulo 3

1 **Capítulo 3 – Aplicação pré-operatória de antimicrobianos pela via intravenosa em gatas anestesiadas** 2 **com isoflurano - efeitos cardiorrespiratórios e hemodinâmicos**

3 4 **Preoperative application of antimicrobials by intravenous way in isoflurane-anesthetized** 5 **cats – cardiorespiratory and hemodynamic effects**

6 7 **Resumo**

8 Uma das medidas mais importantes adotadas na medicina veterinária para o controle das infecções cirúrgicas,
9 especialmente as hospitalares, é o uso profilático de antimicrobianos. A enrofloxacin, as cefalosporinas e as
10 penicilinas são medicamentos largamente utilizados em medicina veterinária, por apresentarem amplo
11 espectro de ação, combatendo os principais micro-organismos contaminantes de pequenos animais. O
12 objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos cardiorrespiratórios e hemodinâmicos da cefazolina, ceftriaxona,
13 enrofloxacin e ampicilina, em suas doses recomendadas pela literatura, em gatas anestesiadas com
14 isoflurano. 50 gatas hígdas, distribuídas igualmente em 5 grupos experimentais: GP (Grupo placebo), G2
15 (grupo cefazolina), G3 (grupo ceftriaxona), G4 (grupo enrofloxacin) e G5 (grupo ampicilina) foram
16 utilizadas. O estudo foi do tipo cego e randomizado. Após a fase experimental de coleta de dados, todos os
17 animais foram submetidos à ovariectomia pela abordagem minimamente invasiva. Foram avaliados os
18 parâmetros fração expirada de dióxido de carbono (ETCO₂), saturação de oxigênio na hemoglobina (SpO₂),
19 frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), temperatura corporal (T°C), pressão arterial sistólica,
20 média e diastólica (PAS, PAM e PAD) pelo método invasivo, nos tempos T0 (imediatamente antes de realizar
21 os tratamentos), 5 (T5), 10 (T10), 15 (T15), 20 (T20), 25 (T25) e 30 (T30) minutos após a administração dos
22 tratamentos. A FC apresentou redução significativa do G2 comparado ao GP em todos os tempos, excetuando
23 T20 e no G4, T25 e T30 apresentaram valores significativamente inferiores à T0. A T°C apresentou aumento
24 significativa do G3 no T0 e T5 e todos os grupos apresentaram redução significativa dos valores de T°C em
25 relação à T0. A ETCO₂ apresentou aumento significativo do G2 e G5 em todos os tempos em comparação ao
26 GP e não houve diferença estatisticamente significativa entre os tempos dentro de cada grupo. De acordo com
27 o escopo da presente pesquisa, o antimicrobiano que foi considerado mais seguro para o seu uso na forma
28 profilática na espécie felina foi a ceftriaxona.

29 Palavras-chave: antimicrobiano, anestesia geral, gatas, estabilidade anestésica

30 31 **Abstract**

32 One of the most important precautions adopted in veterinary medicine to control surgical infections, especially
33 hospital infections, is the use of prophylactic antimicrobials. Enrofloxacin, cephalosporins and penicillins
34 are drugs widely used in veterinary medicine, because they have broad spectrum by tackling the main
35 contaminants microorganisms of small animals. The aim of this study was to assess the cardiorespiratory and
36 hemodynamic effects of cefazolin, ceftriaxone, enrofloxacin and ampicillin in their recommended doses for
37 literature, in anesthetized cats with isoflurane. Fifty healthy cats, equally divided into 5 groups: PG (placebo
38 group), G2 (cefazolin group), G3 (ceftriaxone group), G4 (enrofloxacin group) and G5 (ampicillin group)

39 were used. The study was blind and randomized. After the experimental phase of data collecting, all animals
40 were submitted to ovariohysterectomy to the minimally invasive approach. We evaluated carbon dioxide
41 expired fraction (ETCO₂), oxygen saturation of hemoglobina (SpO₂), heart rate (HR), respiratory rate (RR),
42 body temperature (T°C), systolic, mean and diastolic blood pressure (SBP, MBP and DBP) by invasive
43 method, in T0 (time immediately before performing the treatment), 5 (T5), 10 (T10), 15 (T15), 20 (T20), 25
44 (T25) and 30 (T30) minutes after administration of the treatment. The heart rate presented significant
45 reduction in G2 compared to PG at all times, except T20 and on G4, T25 and T30 were significantly lower
46 than the T0 values. T°C showed a significant increase in the G3 at T0 and T5 and all groups showed significant
47 reduction in the values of T°C relative to T0. ETCO₂ presented significant increase in G2 and G5 at all times
48 compared to PG and there was no statistically significant difference between the times within each group.
49 According to the scope of this study, the antimicrobial that was considered safer for use in prophylaxis in
50 felines was ceftriaxone.

51 Key-words: antimicrobials, general anesthesia, cats, anesthetic stability

52

53 **Introdução e Revisão de Literatura**

54 As infecções hospitalares também conhecidas como nosocomiais são doenças comuns e importantes
55 devido a frequência com que ocorrem e a alta taxa de morbidade e mortalidade relacionadas a elas (RATTI;
56 SOUSA, 2009), que se manifestam nos períodos pré e pós-operatório. Estão associados com procedimentos
57 hospitalares invasivos ou não, além da cirurgia propriamente dita (LACERDA, 1992; FERNANDES et al.,
58 2000; JOHNSON, 2002; GREENE; DEARMIN, 2006; SANTOS et al., 2012).

59 Uma das medidas mais importantes adotadas na medicina veterinária, visando ao controle da
60 incidência de infecções no campo cirúrgico, é o uso profilático de antimicrobianos (LANGER, 2009). O
61 benefício do uso de antimicrobianos profiláticos é universalmente aceito, no entanto, seu uso parece
62 controverso em casos de cirurgias limpas eletivas, ao passo que contribui para o uso indiscriminado desses
63 fármacos, o qual pode promover resistência bacteriana além de custos desnecessários à cirurgia (BUSK;
64 JACOBSEN; MARTINUSSEN, 2010). Pacientes com alto risco de contrair infecções podem se beneficiar
65 dos altos e rápidos níveis plasmáticos alcançados pelo uso intravenoso dos antimicrobianos (ALEXANDER;
66 ALEXANDER, 1976).

67 Apesar das diversas descrições dos efeitos adversos da utilização dos antimicrobianos em pequenos
68 animais a médio e longo prazo ou mesmo de forma subaguda, existem poucos relatos sobre tais medicamentos,
69 especialmente aqueles que poderiam supostamente afetar a estabilidade hemodinâmica e respiratória dos
70 pacientes anestesiados (MORGAN et al., 2000; CHANOIT et al., 2005; MOORER et al., 2013).

71 As cefalosporinas, a enrofloxacin e as penicilinas são medicamentos largamente utilizados em
72 medicina veterinária, por apresentarem amplo espectro de ação, combatendo os principais micro-organismos
73 contaminantes de pequenos animais (PAPICH; RIVIERE, 2003; DUNNING, 2007; FOSSUM; WILARD,
74 2008; SPINOSA, 2011).

75 Para Cunha e Burke (2001), os antimicrobianos β -lactâmicos destacam-se por apresentarem baixo
76 risco de efeitos secundários como também pela menor gravidade das reações em seu uso clínico.

77 A administração de antimicrobianos em pacientes anestesiados pode induzir a reações adversas tais
78 como reações de hipersensibilidade, urticária, prurido, angioedema, broncoespasmo, hipotensão e arritmias
79 (MARTINEZ et al., 2006).

80 As peculiaridades metabólicas dos felinos favorecem um quadro de intoxicação quando comparado a
81 outras espécies animais (SOUZA, 2003). As diferenças da metabolização hepática de fármacos e a estrutura
82 da hemoglobina dos felinos, que favorecem a sua oxidação em metehemoglobina, são os principais
83 responsáveis pela maioria das reações adversas e casos de intoxicação nesta espécie quando comparados aos
84 cães (SOUZA; AMORIM, 2008).

85 Não foram encontrados na literatura estudos avaliando parâmetros cardiorrespiratórios e
86 hemodinâmicos em gatas anestesiados submetidas à aplicação intravenosa de cefazolina, ceftriaxona,
87 enrofloxacina e ampicilina. O objetivo deste estudo foi comparar os efeitos cardiorrespiratórios e
88 hemodinâmicos da cefazolina, ceftriaxona, enrofloxacina, e ampicilina, em suas doses recomendadas pela
89 literatura, em felinos anestesiados com isoflurano.

90

91 **Material e Métodos**

92 Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso Animal (protocolo: 017178/13) da Faculdade
93 de Ciências Agrárias e Veterinárias, UNESP (Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”),
94 Câmpus de Jaboticabal. Cinquenta gatas sem raça definida, adultas jovens pesando em média 2,810 kg foram
95 incluídas no estudo. Todos os animais estavam saudáveis de acordo com exame físico prévio, hemograma e
96 análise bioquímica (ALT e creatinina). Após a fase experimental, as gatas foram submetidas à
97 ovariosterectomia. Todas as cirurgias foram realizadas após o consentimento do proprietário.

98 As gatas foram distribuídas em cinco grupos de dez animais e foram submetidas a injeções
99 intravenosas pela veia cefálica de solução de cloreto de sódio (NaCl 0,9% - isofarma - Brasil) (GP – grupo
100 plavebo), ou 22 mg kg⁻¹ de cefazolina (Cefazolina – Eurofarma – Brasil) (G2 – grupo cefazolina), ou 22 mg
101 kg⁻¹ de ceftriaxona (Ceftriaxona – Eurofarma – Brasil) (G3 – grupo ceftriaxona), ou 5 mg kg⁻¹ de enrofloxacina
102 (Enrofloxacina 5% - Vencofarma – Brasil) (G4 – grupo enrofloxacina), ou 22 mg kg⁻¹ de ampicilina
103 (Ampicilina – Eurofarma – Brasil) (G5 – grupo ampicilina). Este estudo foi cego randomizado e cada animal
104 recebeu apenas um tratamento. Foi estipulado volume e tempo de administração igual para todos os grupos
105 (2 mL durante 1 minuto), sendo esse valor alcançado administrando solução de cloreto de sódio 0,9%, para
106 não haver alterações dos resultados por alterações de volemia ou pela velocidade de aplicação.

107 O jejum alimentar iniciou-se 12 horas antes da anestesia tendo água disponível até a administração
108 da medicação pré-anestésica. Os animais foram pré-medicados com 0.2 mg kg⁻¹ de morfina (Dimorf –
109 Cristália – Brasil) e 0.05 mg kg⁻¹ de acepromazina (Acepran 0,2% - Vetnil – Brasil) pela via intramuscular.
110 Após 45 minutos, um cateter intravenoso foi colocado na veia cefálica para a administração de fármacos e de
111 fluidoterapia com solução de ringer lactato (Solução de Ringer com Lactato – Baxter – Brasil) na velocidade
112 de 10 mL kg⁻¹ hora⁻¹. A indução anestésica foi feita com a associação de diazepam 0.25 mg kg⁻¹ (Compaz –
113 Cristália – Brasil) e cetamina 5 mg kg⁻¹ (Quetamina – Vetnil – Brasil). As gatas foram entubadas com tubo
114 endotraqueal de diâmetro apropriado e conectadas a um sistema sem reinalação (Baraka) para manutenção do

115 plano anestésico. Foram posicionadas em decúbito dorsal para realizar o preparo cirúrgico. A manutenção
116 anestésica deu-se com isoflurano (1%) (Forane – Abbott – Brasil) fornecido por vaporizador calibrado
117 (Vaporizador Calibrado Pfill Selectatec modelo Isoflurane – Takaoka - Brasil), sob ventilação espontânea, e
118 este valor foi mantido constante durante o período experimental.

119 Um cateter 24-gauge (BD Angiocath – BD – Brasil) foi colocado na artéria coccígea para a
120 monitoração direta da pressão arterial. As pressões arteriais sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD)
121 foram monitoradas continuamente através de um transdutor conectado a um monitor multiparamétrico
122 (Dixtal 2010 -Dixtal – Brasil). Além das pressões, a frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR),
123 saturação de oxigênio (SpO₂), pressão parcial de dióxido de carbono expirada (ETCO₂) e temperatura corporal
124 (T°C) foram monitorados.

125 Após ser atingido o estágio III da anestesia de acordo com a escala de Guedel, ou seja, anestesia de
126 plano cirúrgico, todos os parâmetros foram aferidos antes de serem realizados os tratamentos (TO). Então, os
127 mesmos 2 mL de solução de cloreto de sódio (NaCl 0,9%), 5 mg kg⁻¹ de enrofloxacin, 22 mg kg⁻¹ de
128 ceftriaxona, de ampicilina e de cefazolina foram administrados pela via intravenosa. FC, FR, PAS, PAM,
129 PAD, SpO₂, ETCO₂ e temperatura (T°C) foram mensurados após 5 (T5), 10 (T10), 15 (T15), 20 (T20), 25
130 (T25) e 30 (T30) minutos a partir da administração dos tratamentos.

131 Após aferição dos parâmetros em T30 a cirurgia de ovariectomia foi realizada. Todos os
132 animais foram submetidos à ovariectomia minimamente invasiva modificada da técnica descrita por
133 PUKACZ et al. (2009). Ao final da cirurgia, antes da extubação, foi administrado meloxicam (Maxicam –
134 Ouro Fino – Brasil) (0.2 mg kg⁻¹, IV). Cloridrato de tramadol (Tramadon – Cristália – Brasil) (2 mg kg⁻¹) foi
135 administrado pela via intramuscular, 4 horas após a administração da morfina (pré-medicação).

136 Para se testar as variáveis, o esquema utilizado para os tratamentos foi o de parcelas sub-divididas no
137 delineamento inteiramente casualizado, testando o fator grupo (5 níveis) nas parcelas e o fator momento nas
138 subparcelas (7 níveis). Havendo diferença significativa entre médias, estas foram comparadas entre si pelo
139 teste de Tukey ao nível de significância de 5%. Para tanto foi utilizado o procedimento General Linear Models
140 (GLM) do programa computacional SAS (SAS 9.1, SAS Institute, Cary. NC, USA).

141

142 **Resultados**

143 Não foram observadas complicações de nenhum gênero durante a anestesia e a cirurgia em todos os
144 grupos. Os animais foram monitorados por no mínimo três horas após o final da cirurgia, e então dispensados
145 sem prescrição de antimicrobianos no período de recuperação.

146 Na análise entre os grupos tratamento dentro de cada momento foi verificada diferença significativa
147 do ETCO₂, quando comparados ao GP (grupo placebo), por um aumento estatisticamente significativo nos
148 valores de G2 (grupo cefazolina) e G5 (grupo ampicilina) em todos os momentos (T0 a T30) (tabela 1),
149 redução significativa dos valores de FC no G2 (grupo cefazolina) nos tempos T5, T10, T15, T25 e T30 (tabela
150 2) e aumento de temperatura corporal no G3 (grupo ceftriaxona) no T0 e T5 (tabela3).

151 A avaliação entre os tempos dentro de cada grupo mostrou redução estatisticamente significativa nos
152 valores de FC, quando comparados ao T0, em T25 e T30 no G4 (grupo enrofloxacin) (tabela 2) e de

153 temperatura corporal de T20 a T30 em GP (grupo placebo), de T15 a T30 em G2 (grupo cefazolina) e G3
154 (grupo ceftriaxona) e de T10 a T30 em G4 (grupo enrofloxacina) e G5 (grupo ampicilina) (tabela 3).

155 O comportamento dos grupos dos parâmetros $ETCO_2$, FC e $T^{\circ}C$, no decorrer dos tempos, está
156 demonstrado nas figuras 1, 2 e 3, respectivamente.

157 Não foram observadas alterações estatisticamente significativas para todos os grupos em SpO_2 , FR,
158 PAS, PAM e PAD.

159

160 **Discussão**

161 O início da utilização dos antimicrobianos, por volta dos anos 40, fez com que o tratamento das
162 infecções hospitalares fosse visto sob nova perspectiva. Todavia, elas continuam sendo uma complicação
163 significativa da internação (MONTEIRO, 1993). A utilização da terapia antimicrobiana profilática é um
164 procedimento realizado rotineiramente na medicina e cada vez mais na medicina veterinária devido a sua
165 atuação no combate de infecções causadas por micro-organismos presentes em ambientes hospitalares ou
166 mesmo da microbiota endógena do paciente (BUSK; JACOBSEN; MARTINUSSEN, 2010).

167 No presente estudo, o G5 (grupo ampicilina) e o G2 (grupo cefazolina) apresentaram aumento dos
168 valores de $ETCO_2$ em todos os tempos (T0 a T30) e, ainda o G2, além do G4 (grupo enrofloxacina), redução
169 da FC.

170 A capnografia realiza a mensuração da quantidade de dióxido de carbono (CO_2) no ar exalado
171 ($ETCO_2$) pelo paciente, fornecendo dessa forma uma estimativa de sua ventilação (WADDELL; KING,
172 2013). De acordo com Cunha (2001), reações pulmonares são efeitos colaterais incomuns na terapia
173 antimicrobiana, portanto uma causa não relacionada à aplicação desses medicamentos deve ser tida como
174 responsável por levar a tais efeitos, principalmente no que se refere ao ocorrido neste estudo, visto que a
175 variação se dá desde o primeiro momento avaliado (T0), ou seja, desde a aferição que corresponde ao
176 momento que precede a administração do tratamento.

177 Apesar de apresentarem valores estatísticos significativos de $ETCO_2$, todos os animais se mantiveram
178 dentro do limite de normalidade para a espécie, atribuindo aos valores um pouco mais altos o fato de que
179 animais anestesiados obrigatoriamente apresentam hipoventilação na modalidade espontânea, levando ao
180 aumento deste parâmetro (HARTSFIELD, 2013), o que está de acordo com os resultados do estudo, uma vez
181 que todos os animais foram mantidos sob ventilação espontânea. Ademais, todos os anestésicos gerais
182 provocam diminuição dose-dependente na resposta ao CO_2 , ocasionando redução significativa no volume
183 alveolar, quase sempre pela diminuição do volume corrente, com frequência respiratória razoavelmente
184 mantida, quando o animal está respirando de modo espontâneo (McDONELL; KERR, 2014). Além disso,
185 Costa et al. (2014) afirmam que animais pré-medicados com morfina apresentam depressão respiratória
186 resultando no decréscimo do volume minuto respiratório e aumento da $ETCO_2$, porém, McDonell e Kerr
187 (2014), são mais criteriosos ao dizer que a hipercania decorrente do uso de opioide como medicação pré-
188 anestésica é um fato decorrente do seu uso em doses elevadas, havendo dessa forma um aditivo da depressão
189 do opioide do centro respiratório e da anestesia geral, diminuindo então a possibilidade de interferência da
190 morfina, uma vez que a dose que foi administrada é padrão para a utilização na rotina, e afirmam ainda que

191 nas doses comumente utilizadas, os opioides, seja como medicação pré-anestésica ou de rotina, ou analgesia
192 pós-operatória, quase nunca se nota depressão respiratória relevante, ao menos em relação à ocorrência de
193 hipercapnia.

194 Diversos estudos experimentais, tanto na medicina, quanto na veterinária, sugerem que, em
195 determinadas circunstâncias, os antimicrobianos podem causar depressão cardiovascular (ADAMS, 1975;
196 SANGIAH e BURROWS, 1989; CUNHA, 2001). Acredita-se que esse efeito se deva a ação direta do fármaco
197 sobre as funções fisiológicas específicas, em vez de estar relacionada à hipersensibilidade ou reações
198 citotóxicas, que são mais comuns de ocorrer (ADAMS, 1975; SANGIAH e BURROWS, 1989; CUNHA,
199 2001).

200 Segundo Granowitz e Brown (2008) e Wright (2013), alguns antimicrobianos podem provocar
201 prolongamento do intervalo da onda QT, devido às alterações diretas dos canais de potássio e inibição de
202 enzimas citocromais e, nesses casos, são observadas arritmias ventriculares, bradicardia e hipotensão.
203 Entretanto, a diminuição dos valores de FC observadas neste estudo não pode ser atribuída a este fato, uma
204 vez que todos os pacientes foram monitorados pelo eletrocardiograma e nenhuma alteração do intervalo da
205 onda QT foi registrada.

206 Dentre algumas quinolonas, a marbofloxacin, foi avaliada por Chanoit e seus colaboradores (2005)
207 e, segundo os autores, não foram encontradas alterações vasculares após a administração deste fármaco
208 quando utilizado na sua dose preconizada em cães, o que contraria os achados da presente pesquisa, visto que
209 o G4 (grupo enrofloxacin), antimicrobiano pertencente à classe das quinolonas, demonstrou efeitos sobre a
210 função cardiovascular por causar redução da FC. Ainda afirmam que as alterações cardiovasculares da
211 administração de enrofloxacin surgiram exclusivamente após a utilização seis vezes da dose recomendada
212 pela literatura. Estes efeitos já foram observados no uso de outras quinolonas, tais como a levofloxacin,
213 ofloxacin e norfloxacin, quando utilizadas em doses elevadas em testes experimentais em animais e
214 humanos (TAKAYAMA et al., 1995).

215 Em outro estudo, Maki et al. (1992) realizaram uma pesquisa comparativa entre cefazolina,
216 vancomicina e cefamandol administrados de forma profilática contra a infecção cirúrgica em trezentos e vinte
217 e um pacientes humanos submetidos a cirurgias cardíacas ou vasculares maiores. Eles relatam que os efeitos
218 adversos atribuíveis ao esquema profilático foram pouco frequentes em todos os três grupos, sendo o de maior
219 destaque o efeito hipotensor causado pela vancomicina, que foi contornado com a utilização da difenidramina
220 como pré-tratamento, o que contrasta os achados do estudo, uma vez que a cefazolina foi o antimicrobiano
221 que apresentou depressão da função cardiovascular por mais tempo, pois durante quase toda a fase
222 experimental houve redução da FC após a administração deste antimicrobiano.

223 Para não haver alteração da volemia e, conseqüentemente não influenciar a pressão arterial, foi
224 estipulado um volume de administração igual e o tempo de aplicação dos tratamentos e da substância placebo
225 foi padronizado para todos os grupos (2 mL durante 1 minuto), sendo esse valor alcançado administrando
226 solução de cloreto de sódio 0,9%, para não haver alterações dos resultados por alterações de volemia ou
227 mesmo pela velocidade de aplicação. Oleskovicz et al. (2008) relatam que a solução de NaCl a 0,9% não
228 promove alteração imediata e definitiva de parâmetros hemodinâmicos e afirmam que quando há a

229 necessidade de restabelecimento de tais parâmetros, deve-se utilizar a solução hipertônica de solução de
230 cloreto de sódio (NaCl 7,5%).

231 Fármacos anestésicos de aplicação intravenosa, como por exemplo barbitúricos, cetamina e propofol
232 e, em especial os anestésicos inalantes, reduzem a contratilidade cardíaca ao diminuir a entrada de cálcio
233 através dos canais específicos, tornando menor a liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático e a
234 sensibilidade da troponina C ao cálcio, o que faz com que haja menor ativação do miofilamento, prejudicando
235 o encurtamento do sarcômero (MUIR; 2014).

236 Além disso, a morfina, pertencente a classe dos opioides, foi utilizada como medicação pré-
237 anestésica, entretanto a maioria dos opioides tendem a apresentar efeitos mínimos sobre o débito e ritmo
238 cardíacos. Contudo estes fármacos não estão isentos de efeitos colaterais dessa ordem. A bradicardia pode
239 ocorrer, e será em razão da estimulação vagal bulbar. Além disso, alguns opioides, em especial a morfina e a
240 meperidina, podem provocar liberação de histamina, especialmente após aplicação intravenosa rápida,
241 levando a vasodilatação e hipotensão (LAMONT; MATHEWS, 2014), contudo, no estudo a utilização deste
242 medicamento se deu pela via intramuscular, e nenhum outro sinal de liberação de histamina, como por
243 exemplo a hipotensão, foi detectado.

244 A maioria dos sedativos induz efeitos cardiovasculares adversos. Os fenotiazínicos, classe pertencente
245 a acepromazina, podem contribuir para a instalação de hipotensão intraoperatória significativa ou bradicardia
246 (LEMKE, 2014). No presente estudo, a acepromazina foi utilizada como medicação pré-anestésica associada
247 à morfina. Hipotensão não foi um resultado significativo na pesquisa, porém a bradicardia foi detectada nos
248 grupos cefazolina e enrofloxacina. Lemke (2014) relata que a acepromazina produz efeitos relevantes sobre
249 o sistema cardiovascular tanto em animais conscientes como anestesiados, sendo que em gatos conscientes, a
250 acepromazina na dose de $0,1 \text{ mg kg}^{-1}$ por via intramuscular reduz a pressão arterial média em 30% em 10
251 minutos da aplicação e, quando é dada a animais anestesiados com isoflurano, há diminuição acentuada da
252 pressão arterial, fato que não foi observado no estudo. Diz ainda que a frequência cardíaca não é alterada após
253 a administração de acepromazina na dose citada acima, entretanto, dois grupos experimentais apresentaram
254 redução nos valores de FC de acordo com os resultados deste estudo.

255 O diazepam foi utilizado para a indução anestésica associado com cetamina, porém trata-se de um
256 sedativo pertencente à classe dos benzodiazepínicos, portanto produz a maior parte dos seus efeitos
257 farmacológicos modulando a neurotransmissão mediada pelo GABA (ácido gama-aminobutírico) (LEMKE,
258 2014), além de provocar poucos efeitos sobre as funções cardiovasculares e pulmonar (LEMKE, 2014;
259 ROBINSON; BORER-WEIR, 2015). Entretanto, Chai e Wang (1966) fizeram um estudo avaliando os efeitos
260 cardiovasculares do diazepam nos felinos e concluíram que em animais anestesiados a administração
261 intravenosa de diazepam causou queda imediata da pressão arterial, da frequência cardíaca e da força de
262 contração do miocárdio.

263 A cetamina, utilizada em associação com o diazepam para a indução anestésica, é um anestésico
264 dissociativo, portanto causa estimulação cardiovascular indireta através de efeitos simpatomiméticos
265 mediados centralmente, inibição da receptação neuronal de catecolaminas nos terminais nervosos simpáticos,
266 vasodilatação e efeito inotrópico sobre o miocárdio (LIN, 2014). Tais efeitos não foram notados na presente

267 pesquisa. Reich e Silvey (1989), afirmam que diversos fármacos são capazes de bloquear o efeito
268 estimulatório da cetamina sobre o sistema cardiovascular e citam os benzodiazepínicos como sendo os agentes
269 mais eficazes para atenuá-los, o que justifica a escolha destes dois medicamentos associados para a realização
270 da indução anestésica no estudo, uma vez que não foram observadas características de estimulação
271 cardiovascular.

272 Nós supomos que além do diazepam, a administração subsequente de cetamina à acepromazina
273 causou estabilidade das funções cardiovasculares e hemodinâmicas nos animais avaliados (FAVER et al.,
274 1986), visto que nenhum animal apresentou alteração da pressão arterial ou taquicardia.

275 O isoflurano, fármaco utilizado para a manutenção anestésica no estudo, provoca depressão
276 cardiovascular dose dependente principalmente causando diminuição na resistência vascular sistêmica
277 (MOORER et al., 2013). Assim como observado neste estudo, Souza et al. (2008) ainda afirmam que além
278 de diminuir a resistência vascular periférica e deprimir a função cardiovascular, o isoflurano causa hipotensão
279 arterial e diminuição da frequência cardíaca. De acordo com as alterações de FC do estudo, acredita-se que o
280 isoflurano tenha afetado os resultados no G4, visto que as alterações ocorreram no terço final da fase
281 experimental, demonstrando diferença estatística dos tempos no mesmo grupo estudado, porém sem diferir
282 de GP (grupo placebo), estando de acordo com o fato de ser um depressor cardiovascular dose dependente, o
283 que não ocorre em G2, uma vez que as alterações se iniciam em T5 (segunda aferição da fase experimental),
284 sem demonstrar diferença estatística dos tempos dentro do mesmo grupo, somente em relação à GP.

285 A anestesia pode causar alterações cardiovasculares, mesmo em pacientes saudáveis, seja pela
286 combinação de medicamentos que são administrados ou pelos métodos utilizados para manter o plano
287 anestésico adequado (MOORER et al., 2013).

288 A utilização deste protocolo anestésico teve o objetivo de não causar alterações hemodinâmicas que
289 pudessem comprometer o estudo. Assim sendo, utilizou-se o GP (grupo placebo) de modo a excluir possíveis
290 mudanças nos parâmetros vitais induzidas pela anestesia.

291 A temperatura corporal sofreu alterações em todos os grupos tratados. O G3 (grupo ceftriaxona)
292 apresentou aumento dos valores em T0 e T5 quando comparados ao GP (grupo placebo). Já quanto a
293 comparação com T0, todos os grupos apresentaram queda nos valores deste parâmetro, inclusive o GP. Apesar
294 de apresentarem diferenças estatísticas significativas, os valores de temperatura corporal de todos os animais
295 se mantiveram dentro do limite de normalidade para a espécie, apresentando variabilidade mínima. Sabe-se
296 que a hipotermia pode ocorrer em animais anestesiados e que temperaturas corpóreas centrais de até 36°C
297 não são prejudiciais ao paciente (HASKINS, 2014). A administração de opioides afeta diretamente o sistema
298 termorregulador hipotalâmico e a hipotermia tende a ser a resposta mais comum (LAMONT; MATHEWS,
299 2014). Haskins (2014) diz que a hipotermia durante a anestesia pode estar associada a diminuição da atividade
300 muscular causada por anestésicos, metabolismo e mecanismos termostáticos do hipotálamo. Os valores de G3
301 que estão relatados como superiores aos valores de GP, estão dentro da normalidade (37,4°C e 37,3°C) e,
302 acredita-se que essa diferença tenha ocorrido devido a fatores individuais dos animais além de fatores
303 externos, como por exemplo a temperatura da sala.

304

305 Conclusão

306 Com base nos resultados obtidos foi possível concluir que os antimicrobianos avaliados não causaram
307 alterações cardiorrespiratórias e hemodinâmicas nos animais estudados que impossibilitem o seu uso.
308 Entretanto, nas condições deste estudo, concluímos que o antimicrobiano mais seguro para utilização na forma
309 profilática por não ter causado alterações cardiorrespiratórias e hemodinâmicas após aplicação intravenosa nas
310 gatas anestesiadas com isoflurano foi a ceftriaxona.

311

312

313 Referências

314

315 ADAMS, H. R., Acute adverse effects of antibiotics. *Journal of the American Veterinary Medical Association*.
316 v.166, n.10, p.983-987, 1975.

317

318 ALEXANDER, J. W.; ALEXANDER, N. S. The influence of route of administration on wound fluid
319 concentration of prophylactic antibiotics. *The Journal of Trauma*, v.16, n. 6, p. 488-495, 1976.

320

321 BUSK, P.; JACOBSEN, S.; MARTINUSSEN, T. Administration of perioperative penicillin reduces post-
322 operative serum amyloid a response in horses being castrated standing. *Veterinary Surgery*, v. 39, n.5, p.638-
323 643, 2010.

324

325 CHAI, C. Y.; WANG, S, C. Cardiovascular actions of diazepam in the cat. *The Journal of Pharmacology and*
326 *Experimental Therapeutics*. v. 154, n. 2, 1966.

327

328 CHANOIT, G. P.; SCHENEIDER, M.; WOEHRLE, F.; LEFEBVRE, H. P., Effect of marbofloxacin on
329 cardiovascular variables in healthy isoflurane-anesthetized dogs. *American Journal of Veterinary Research*,
330 v. 66, n. 12, p. 2090-4, 2005.

331

332 CUNHA, B. A. Antibiotic's side effects. *Medical Clinics of North America*, v.85, n.1, p.149-185, 2001.

333

334 CUNHA, A.; BURKE, M. D., Antibiotics side effects. *Medical Clinics of North America*., v. 81, n. 1, p. 149-
335 185, 2001.

336

337 DA COSTA, P. F.; MORO, J. V.; ORTIZ, E.M.G.; CHUNG, D. G.; CARNEIRO, R. L; NUNES, N.,
338 Parâmetros ventilométricos e hemogasométricos em cadelas submetidas à ovário-histerectomia, pré-
339 medicadas com tramadol ou morfina e anestesiadas com isofluorano. *Revista Brasileira de Medicina*
340 *Veterinária*. v.21, n.3, p.167-172, 2014.

341

342 DUNNING, D. Infecção da ferida cirúrgica e uso de antimicrobianos. In: SLATTER, D. *Manual de cirurgia*

- 343 de pequenos animais, vol. 1, ed.Barueri: Manole, Cap. 6, p. 116-122, 2007.
344
- 345 FARVER, T. B.; HASKINS, S. C.; PATZ, J. D., Cardiopulmonary effects of acepromazine and of the
346 subsequent administration of ketamine in the dog. American Journal Veterinary Research. v.47, n.3, p.631-5,
347 1986.
348
- 349 FERNANDES, A. T.; FERNANDES, M. O. V; FILHO, N. R., Infecção Hospitalar e suas Interfaces na Área
350 de Saúde. Atheneu, São Paulo, p. 953, 2000.
351
- 352 FOSSUM, T. W.; WILLARD, M. D. Infecções cirúrgicas e seleção de antibióticos. In: FOSSUM, T. W.
353 Cirurgia de Pequenos Animais. 3ed. Rio de Janeiro:Elsevier,.Cap. 10, p. 79-89, 2008.
354
- 355 GRANOWITZ, E. V.; BROWN, R. B. Antibiotic adverse reactions and drugs interactions. Critical Care
356 Clinics. v.24, n.2, p.421-442, 2008.
357
- 358 GREENE, C. E.; DEARMIN, M. G., Surgical and traumatic wound infections, p.524-531. In: Greene C. E.
359 Infectious Diseases of the Dog and Cat. 3rd ed. Saunders-Elsevier, St Louis, 2006.
360
- 361 HARTSFIELD, S. M., Airway management and ventilation., In TRANQUILI, W. J.; THURMON, J. C.;
362 GRIMM, K. A., LUMB & JONES, Veterinary Anesthesia and Analgesia., ed.4, Ed. Blackwell publishing,
363 Cap. 18, p. 495-532, 2013.
364
- 365 HASKINS, S. C. Monitoração de pacientes anestesiados. In: LUMB & JONES. Anestesiologia e Analgesia
366 Veterinária. 4 ed. São Paulo: Roca. Capítulo 19, p. 582 – 615, 2014.
367
- 368 JOHNSON, J. A. Nosocomial infections. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, v. 32,
369 n. 5, p. 1101-1126, 2002.
370
- 371 WADDELL, L. S.; KING, L. G. Abordagem geral da dispneia. In: Manual BSAVA de Emergência e Medicina
372 Intensiva em Cães e Gatos. 2 ed. São Paulo: Medvet. Capítulo 7. p. 110-147, 2013.
373
- 374 LACERDA, R. A, Buscando Compreender a Infecção Hospitalar no Paciente Cirúrgico. Atheneu, São Paulo.
375 178p. 1992.
376
- 377 LAMONT, L. A.; MATHEWS, K. A. Opióides, anti-inflamatórios não esteroidais e analgésicos adjuvantes.
378 In: LUMB & JONES. Anestesiologia e Analgesia Veterinária. 4 ed. São Paulo: Roca. Capítulo 10, p. 270 –
379 305, 2014.

380

381 LANGER M. Perioperative antibiotic prophylaxis in adults: the 2008 update of the Italian Guidelines. How
382 can we as anesthetists contribute to the reduction of surgical site infections? *Minerva Anestesiologica*, v. 75,
383 n. 9, p. 540-543, 2009.

384

385 LEMKE, K. A. Opióides, anti-inflamatórios não esteroidais e analgésicos adjuvantes. In: LUMB & JONES.
386 *Anestesiologia e Analgesia Veterinária*. 4 ed. São Paulo: Roca. Capítulo 10, p. 131 – 171, 2014.

387

388 LIN, H-C. Anestésicos dissociativos. In: LUMB & JONES. *Anestesiologia e Analgesia Veterinária*. 4 ed. São
389 Paulo: Roca. Capítulo 12, p. 131 – 171, 2014.

390

391 MAKI, D. G.; BOHN, M. J.; STOLZ, S. M.; KRONCKE, G. M.; ARCHER, C. W.; MYEROWITZ, P. D.
392 Comparative study of cefazolin, cefamandole, and vancomycin for surgical prophylaxis in cardiac and
393 vascular operations. A double-blind randomized trial. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. v. 104,
394 n. 5, p.1423-1434, 1992.

395

396 MARTINEZ, M.; McDERMOTT, P.; WALKER, R. Pharmacology of the fluoroquinolones: A perspective for
397 the use in domestic animals. *The Veterinary Journal*. v. 172, p.10-28, 2006.

398

399 McDONELL. W. N.; KERR, K. L. Sistema Respiratório. In: LUMB & JONES. *Anestesiologia e Analgesia*
400 *Veterinária*. 4 ed. São Paulo: Roca. Capítulo 5, p. 131 – 171, 2014.

401

402 MONTEIRO, J. A. Infecções nosocomiais. Alguns aspectos. *Acta Medica Portuguesa*. v. 6, p. 135-140, 1993.

403

404 MOORER, J. D., TOWLE-MILLARD, H. A., GROSS, M. E., PAYTON, M. E., Effects of
405 ampicillin/sulbactam and enrofloxacin on the blood pressure of isoflurane anesthetized dogs. *Journal of*
406 *America Animal Hospital Association*., v. 49, n. 5, p. 293-300, 2013.

407

408 MORGAN, M. R; GAYNOR, J. S.; MONNET, E. The Effects of Sodium Ampiciline, Sodium Cefazolin, and
409 Sodium Cefoxitin on Blood Pressures and Heart Rates in Healthy, Anesthetized Dogs. *Journal of America*
410 *Animal Hospital Association*, v.36, n. 2, p.111-4, 2000.

411

412 MUIR, W. W. Sistema cardiovascular. In: LUMB & JONES. *Anestesiologia e Analgesia Veterinária*. 4 ed.
413 São Paulo: Roca. Capítulo 4, p. 69 – 131, 2014.

414

415 OLESKOVICZ, N.; MORENO, J. C. D.; GUIRRO, E. C. P.; VALADÃO, C. A. A.; FANTONI, D. T. Efeitos
416 cardiovasculares da anestesia dissociativa na reposição volêmica com colóide e solução hipertônica em cães:
417 avaliação biotelemétrica. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. v.61, n. 1, p. 27-34, 2009.

418

419 PAPICH, M. G.; RIVIERE, J. E. Fármacos antimicrobianos fluorquinolônicos. In: ADAMS, H. R.(Ed.).
420 Farmacologia e Terapêutica em Veterinária. 8ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., Cap. 45, p. 758-
421 759, 2003.

422

423 RATTI, R. P., SOUSA, C. P. *Staphylococcus aureus* metilina resistente (MRSA) e infecções nosocomiais.
424 Revista Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada. v. 30, n. 2, p. 137-143, 2009.

425

426 REICH, D. L.; SILVAY, G. Ketamine: an update on the first twenty-five years of clinical experience. Canadian
427 Journal of Anesthesiology. v. 36, n. 2, p. 186-197, 1989.

428

429 ROBINSON, R.; BORER-WEIR, K. The effects of diazepam or midazolam on the dose of propofol required
430 to induce anesthesia in cats. Veterinary Anaesthesia and Analgesia. v. 42, p.493-5012, 2015.

431

432 SANGIAH, S.; BURROWS, G. E., Hypotension produced by rapid intravenous administration of
433 chloramphenicol in anaesthetized dogs. Research Veterinary Science. v.46, n.1, p.62-6, 1989.

434

435 SANTOS, W. G.; DINIZ, R. C., CARVALHO, I. A.; FREITAS, P. M. C. F. Infecção hospitalar em medicina
436 veterinária. Revista Vet. Zootec. Minas 21:10-15. 2012.

437

438 SOUZA, H. J. M. Coletânea sem Medicina e Cirurgia Felina. Rio de Janeiro: L. F. Livros. 475p, 2003.

439

440 SOUZA, H. J. M.; AMORIM, F. V. Terapêutica Felina: Cuidado como Uso de fármacos em Gatos. In:
441 ANDRADE, S. F. Manual de Terapêutica Veterinária. 3 ed. São Paulo: Roca, cap. 22. p. 648-659. 2008.

442

443 SOUZA, M. G., CARARETO, R., De-NARDI. A. B., BRITO, F. L. C., NUNES, N., CAMACHO, A. A.,
444 Effects of isoflurane on echocardiographic parameters in healthy dogs. Veterinary Aesthesia and Analgesia.
445 v.35, n.3, p. 185-190, 2008.

446

447 SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária. 5º.
448 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 469-471. 2011.

449

450 TAKAYAMA, S.; HIROHASHI, M.; KATO, M. Toxicity of quinolone antimicrobial agents. Journal of
451 Toxicology Environmental Health. v. 45, n 1, p. 1-45, 1995.

452

453 WRIGHT, J.; PAUW, D. S. Complications of antibiotics therapy. Medical Clinics of North America., v.97,
454 n.4, p.667-679, 2013.

455

456 **Tabelas**

457

458 Tabela 1. Valores médios e desvio padrão do parâmetro ETCO₂ (fração expirada de gás carbônico) comparando a
 459 diferença dos grupos (G2 – grupo cefazolina, G3 – grupo ceftriaxona, G4 – grupo enrofloxacina e G5 – grupo ampicilina)
 460 em relação ao GP (grupo placebo) em cada tempo (T0, T5, T10, T15, T20, T25 e T30), e também a diferença dos tempos
 461 em cada grupo, pelo teste de Tukey a 5%, em gatas anestesiadas com isoflurano, submetidas à aplicação perioperatória
 462 de antimicrobianos na modalidade profilática.

	T00	T05	T10	T15	T20	T25	T30
GP	29,1±5,8	27,7±5,1	27,5±5,0	27,0±5,0	28,4±5,5	28,6±6,3	28,9±6,4
G2	40,3±6,6*	45,0±7,5*	45,0±8,2*	44,8±7,7*	44,5±6,6*	43,6±6,9*	43,5±6,7*
G3	28,1±5,6	29,7±5,6	30,1±5,4	28,9±5,1	29,5±5,0	27,3±5,5	28,1±6,7
G4	28,6±5,1	27,0±7,3	27,9±7,7	27,0±7,5	26,0±7,5	27,6±8,2	26,6±6,9
G5	36,5±10,1*	35,9±6,7*	36,2±7,1*	35,6±6,8*	36,4±5,9*	35,9±6,9*	37,2±5,1*

463 *diferença dos grupos em relação à GP em cada momento. $p \leq 0,05$ 464 #diferença dos tempos em relação à T0 em cada grupo. $p \leq 0,05$

465

466 Tabela 2. Valores médios e desvio padrão do parâmetro FC (frequência cardíaca) comparando a diferença dos grupos
 467 (G2 – grupo cefazolina, G3 – grupo ceftriaxona, G4 – grupo enrofloxacina e G5 – grupo ampicilina) em relação ao GP
 468 (grupo placebo) em cada tempo (T0, T5, T10, T15, T20, T25 e T30), e também a diferença dos tempos em cada grupo,
 469 pelo teste de Tukey a 5%, em gatas anestesiadas com isoflurano, submetidas à aplicação perioperatória de
 470 antimicrobianos na modalidade profilática.

	T00	T05	T10	T15	T20	T25	T30
GP	142,0±16,6	142,4±19,5	143,1±24,8	139,3±27,8	133,9±28,3	136,9±26	134,5±26,5
G2	130,0±20,7	118,5±18,3*	117,2±14*	115,7±18,8*	114,8±15,2	115,5±16*	112,2±16,3*
G3	146,1±22,4	137,0±22	133,2±21,3	138,6±25,1	129,2±20,8	133,9±27,8	136,7±27
G4	150,2±25	143,2±24,5	138,1±24,1	134,7±26,3	130,2±27,9	125,4±24,4#	117,5±21,7#
G5	148,8±38	140,1±36,8	134,0±36,2	133,8±38	129,7±36,3	138,4±40,2	130,6±35,9

471 *diferença dos grupos em relação à GP em cada momento. $p \leq 0,05$ 472 #diferença dos tempos em relação à T0 em cada grupo. $p \leq 0,05$

473

474 Tabela 3. Valores médios e desvio padrão do parâmetro T°C (temperatura corporal) comparando a diferença dos grupos
 475 (G2 – grupo cefazolina, G3 – grupo ceftriaxona, G4 – grupo enrofloxacina e G5 – grupo ampicilina) em relação ao GP
 476 (grupo placebo) em cada tempo (T0, T5, T10, T15, T20, T25 e T30), e também a diferença dos tempos em cada grupo,
 477 pelo teste de Tukey a 5%, em gatas anestesiadas com isoflurano, submetidas à aplicação perioperatória de
 478 antimicrobianos na modalidade profilática.

	T00	T05	T10	T15	T20	T25	T30
--	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

GP	36,9±1	36,8±1,1	36,7±1,1	36,6±1,1	36,4±1,2 [#]	36,2±1,2 [#]	36,1±1,1 [#]
G2	36,9±0,5	36,9±0,6	36,7±0,7	36,4±0,6 [#]	36,2±0,7 [#]	36,1±0,7 [#]	36,0±0,7 [#]
G3	37,4±0,4*	37,3±0,5*	37,0±0,6	36,8±0,6 [#]	36,7±0,6 [#]	36,6±0,6 [#]	36,4±0,6 [#]
G4	36,9±0,7	36,8±0,8	36,5±0,8 [#]	36,4±0,8 [#]	36,3±0,8 [#]	36,2±0,8 [#]	35,9±1 [#]
G5	36,9±0,4	36,6±0,3	36,4±0,4 [#]	36,3±0,4 [#]	36,1±0,4 [#]	36,1±0,4 [#]	35,9±0,5 [#]

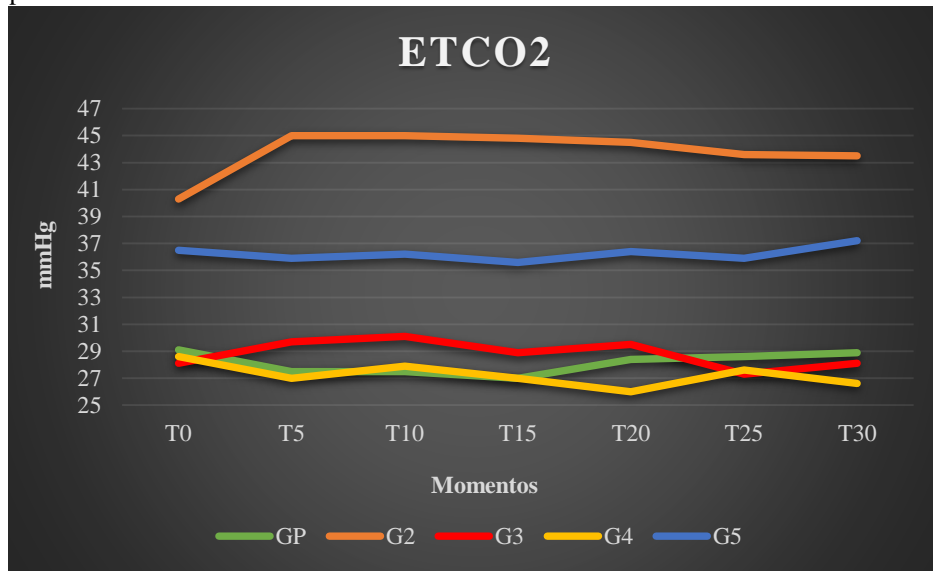
479 *diferença dos grupos em relação à GP em cada momento. $p \leq 0,05$

480 [#]diferença dos tempos em relação à T0 em cada grupo. $p \leq 0,05$

481

482 Figuras

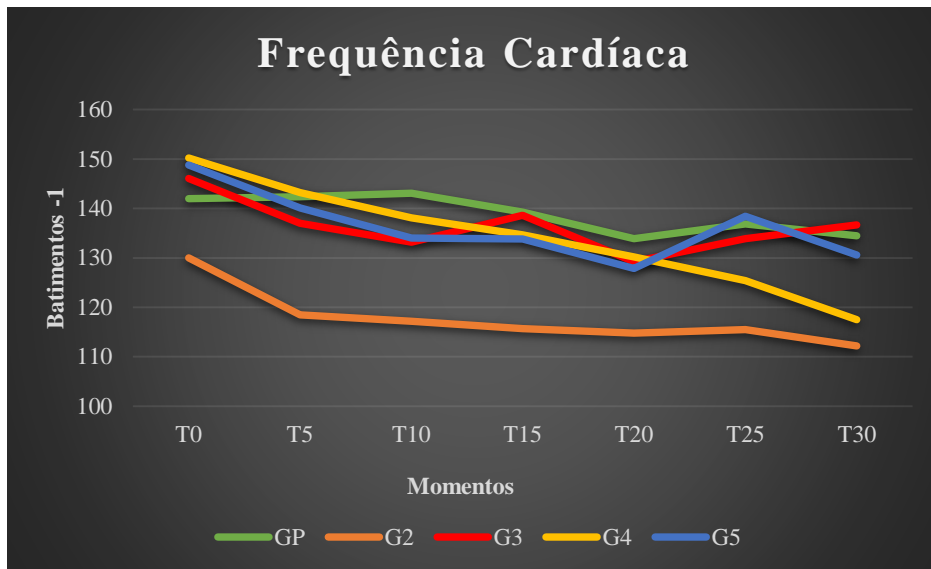
483 Figura 1. Valores médios do parâmetro ETCO₂ (fração expirada de gás carbônico)
 484 mostrando a diferença dos grupos (G2 – grupo cefazolina, G3 – grupo ceftriaxona, G4
 485 – grupo enrofloxacin e G5 – grupo ampicilina) em relação ao GP (grupo placebo) ao
 486 longo do tempo (T0, T5, T10, T15, T20, T25 e T30), em gatas anestesiadas com
 487 isoflurano, submetidas à aplicação perioperatória de antimicrobianos na modalidade
 488 profilática.



489

490

491 Figura 2. Valores médios do parâmetro FC (frequência cardíaca) mostrando a diferença
 492 dos grupos (G2 – grupo cefazolina, G3 – grupo ceftriaxona, G4 – grupo enrofloxacin e G5 – grupo ampicilina)
 493 em relação ao GP (grupo placebo) ao longo do tempo (T0, T5, T10, T15, T20, T25 e T30), em gatas anestesiadas com
 494 isoflurano, submetidas à aplicação perioperatória de antimicrobianos na modalidade
 495 profilática.



496

497

498

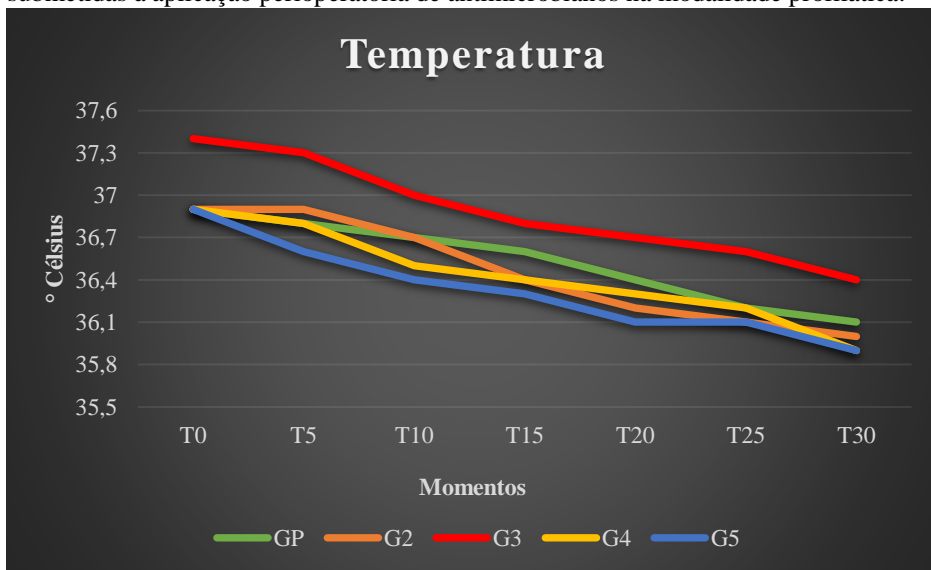
499

500

501

502

Figura 3. Valores médios do parâmetro T°C (temperatura corporal) mostrando a diferença dos grupos (G2 – grupo cefazolina, G3 – grupo ceftriaxona, G4 – grupo enrofloxacin e G5 – grupo ampicilina) em relação ao GP (grupo placebo) ao longo do tempo (T0, T5, T10, T15, T20, T25 e T30), em gatas anestesiadas com isoflurano, submetidas à aplicação perioperatória de antimicrobianos na modalidade profilática.



503

Capítulo 4

Capítulo 4 – Considerações Finais

1. Desenvolvimento das atividades

Ambos os estudos foram realizados dentro dos períodos estipulados para a fase experimental, sem que fossem encontradas maiores dificuldades para o seu desenvolvimento. Os dados foram coletados separadamente em cada estudo e analisados por meio de teste estatístico para maior relevância dos resultados.

Todos os procedimentos foram realizados seguindo a metodologia prevista inicialmente. Os resultados foram analisados cuidadosamente para que a dissertação fosse finalizada.

2. Dificuldades encontradas

Durante a escrita inicial do trabalho, foi encontrada dificuldade na revisão da literatura, pois é escasso o número de trabalhos publicados na área de medicina veterinária sobre o assunto, principalmente se tratando de felinos.

Já na fase experimental, a maior dificuldade encontrada foi com relação aos animais que não se enquadravam nos critérios de inclusão (na maioria das vezes por não apresentarem bom estado de saúde, com desnutrição e desidratação aparente, piometra, prenhez ou rinotraqueíte nos casos dos felinos), o que fez com que a fase experimental se estendesse um pouco além do esperado, mas ainda dentro do previsto, não prejudicando o desenvolvimento do estudo.

Para a coleta dos dados, a aferição da pressão arterial invasiva nos gatos foi um desafio, pela necessidade da cateterização da artéria coccígea, que é um procedimento que exige habilidade e técnica, porém não foi limitante ao estudo.

3. Conclusões gerais

Os antimicrobianos estudados, metronidazol, ceftriaxona, enrofloxacin, cefazolina e enrofloxacin, não causam alterações cardiorrespiratórias e hemodinâmicas impeditivas de serem utilizados em cães e gatos anestesiados com

isoflurano.

Dentre os antimicrobianos estudados, o metronidazol foi o que se demonstrou mais seguro para as cadelas e a ceftriaxona para as gatas, quando anestesiadas com isoflurano.

Ambos os protocolos anestésicos causam alteração cardiovascular com repercussão hemodinâmica, porém possibilitam a administração dos antimicrobianos na forma profilática.