

## Aplicação intravenosa de metronidazol, ceftriaxona e enrofloxacin em cadelas anestesiadas com isoflurano: repercussão dos parâmetros hemodinâmicos e respiratórios

Intravenous Application of Metronidazole, Ceftriaxone and Enrofloxacin in Dogs Anesthetized with Isoflurane: Impact of Hemodynamic and Cardiorespiratory Parameters

Paula Regina Silva Gomide<sup>1</sup>, Tiago Carmagnani Prada<sup>1</sup>, Fabrícia Geovânia Fernandes Figueira<sup>1</sup>, Ana Paula Gering<sup>1</sup>, André Escobar<sup>1</sup>, Juliana Tabarelli Brondani<sup>2</sup>, Bianca Paola Santarosa<sup>3</sup> & Bruno Watanabe Minto<sup>1</sup>

### ABSTRACT

**Background:** The prophylactic use of antimicrobials in patients undergoing surgery is widely performed due to its power to reduce and control infections in the surgical site. Metronidazole, ceftriaxone and enrofloxacin are drugs widely used in veterinary medicine, even during anesthesia, either in healthy patients or under critical conditions. Despite several reports on hemodynamic reactions after intravenous application of antimicrobials in dogs, there are few studies on these effects in dogs undergoing anesthesia. The objective of this study was to evaluate the hemodynamic and cardiorespiratory effects of metronidazole, ceftriaxone and enrofloxacin in dogs anesthetized with isoflurane.

**Materials, Methods & Results:** Forty healthy bitches were used, equally divided into four experimental groups of 10 animals each: placebo group (PG), metronidazole group (MG), ceftriaxone group (CG) and enrofloxacin group (EG). After the experimental phase of data collection, all animals were submitted to ovariohysterectomy using the minimally invasive approach. A catheter was placed in the dorsal metatarsal artery for direct blood pressure monitoring, with systolic (SBP), mean (MBP) and diastolic (DBP) blood pressures were continuously monitored by means of a transducer connected to a multiparametric monitor. The others measured data were heart rate (HR), respiratory rate (RR), body temperature (T°C), carbon dioxide expired fraction (ETCO<sub>2</sub>), oxygen saturation of hemoglobin (SpO<sub>2</sub>) 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. Anesthetic induction was performed with propofol and anesthetic maintenance was performed with isoflurane. After reaching anesthesia with a surgical plan, all parameters were measured before treatments were performed (T0). Then the sodium chloride solution (0.9% NaCl), 25 mg/kg of metronidazole, 30 mg/kg of ceftriaxone or 5 mg/kg of enrofloxacin was administered in cephalic vein. No complications were observed during anesthesia and surgery in all groups. The animals were monitored for three h after the end of the surgery, and then dispensed without prescription of antimicrobials in the recovery period. The HR showed a significant reduction in T5 and T30 compared to the baseline in EG. The RR had a significant increase in T30 in relation to T0 after the administration of 0.9% NaCl in PG. There were no statistically significant changes in HR for groups PG, MG and CG, and RR for groups EG, MG and CG. SBP and MBP had a significant decrease after 30 min of ceftriaxone application. There was a significant decrease in MBP at T5, T10 and T15 compared to baseline in EG. No changes in blood pressure were detected in PG and MG. The ToC showed a significant reduction from T10 to T30 in the GP, from T5 to T30 in the SG, in the T30 in the GM from T20 to T30 in the GC. For all groups, there were no changes in SpO<sub>2</sub>, ETCO<sub>2</sub> and PAD during the study.

**Discussion:** It was concluded that all studied antimicrobials can be used in prophylactic therapy in dogs, in doses recommended by the literature, as the observed changes are subject to correction and can be easily controlled by a qualified anesthetist. The antimicrobial that did not show cardiorespiratory and hemodynamic changes after intravenous application in bitches anesthetized with isoflurane was metronidazole, so its administration was considered safer when compared to enrofloxacin and ceftriaxone, under the conditions of this study, however its indication is punctual, being restricted to cases of infections by anaerobic agents.

**Keywords:** antimicrobial, general anesthesia, hypotension, dogs.

**Descritores:** antimicrobiano, anestesia geral, hipotensão, cadelas.

DOI: 10.22456/1679-9216.102332

Received: 30 April 2020

Accepted: 9 August 2020

Published: 6 September 2020

<sup>1</sup>Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinária (FCAV), Universidade Estadual Paulista (UNESP), Campus de Jaboticabal, SP, Brazil. <sup>2</sup>M.V. Autônoma, Curitiba, PR, Brazil. <sup>3</sup>Instituto de Ciências Agrárias, Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM), Campus Unai, MG, Brazil. CORRESPONDENCE: P.R.S. Gomide [pagomide@terra.com.br]. FCAV - UNESP. End. Prof. Paulo Donato Castellane s/n. CEP 14884-900 Jaboticabal, SP, Brazil.

## INTRODUÇÃO

Infecções pós-operatórias provenientes de procedimentos invasivos ou não representam uma das mais importantes causas de morbidade e mortalidade em pequenos animais [6]. O uso profilático de antimicrobianos em pacientes submetidos a cirurgia e amplamente realizado devido ao seu poder em reduzir e controlar infecções no sítio cirúrgico [11], entretanto controverso, devido a capacidade de promover resistência bacteriana e, nos casos de cirurgia eletiva, incita o uso indiscriminado destes fármacos [4].

Pacientes com alto risco de contrair infecções podem se beneficiar dos altos e rápidos níveis plasmáticos alcançados pelo uso intravenoso dos antimicrobianos [16]. O metronidazol, a ceftriaxona e a enrofloxacina são medicamentos largamente utilizados em medicina veterinária, mesmo durante a anestesia, seja em pacientes saudáveis ou em condições críticas [13,14,22].

A administração de antimicrobianos em pacientes anestesiados pode induzir a reações adversas tais como reações de hipersensibilidade, urticária, prurido, angioedema, broncoespasmo, hipotensão e arritmias [12]. Apesar das numerosas manifestações clínicas a respeito das alterações hemodinâmicas após aplicação intravenosa de antimicrobianos em cães, são poucos os trabalhos sobre esses efeitos nesta espécie submetidos a anestesia [5,13,14].

Considerando a importância do uso perioperatório dos antimicrobianos e o seu potencial em agravar os efeitos deletérios do procedimento anestésico, levando ao aumento da taxa de morbidade e mortalidade durante a anestesia geral, mais estudos devem ser realizados para seja possível prever os efeitos do antimicrobiano que será utilizado pela via endovenosa sob os sistemas orgânicos dos animais. Assim, diante do exposto, o objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos hemodinâmicos e cardiorrespiratórios do metronidazol, da ceftriaxona e da enrofloxacina, em doses recomendadas pela literatura, em cães anestesiados com isoflurano.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### *Seleção dos animais*

Este estudo utilizou 40 cadelas, sem raça definida, adultas jovens, pesando em média 11,3 kg. Todos os animais estavam saudáveis de acordo com exame físico prévio, hemograma e análise bioquímica

de função hepática (ALT- alanina aminotransferase) e renal (creatinina).

### *Ovariohisterectomia*

Após a fase experimental, todas as cadelas foram submetidas à ovariohisterectomia (OSH) pela técnica minimamente invasiva [21]. Todas as cirurgias foram realizadas após o consentimento dos tutores. Os animais que apresentaram sinais evidentes de desnutrição (escore corporal baixo, desidratação, anorexia e apatia), ou outra afecção sistêmica como piometra, disfunções renais, cardíacas e hormonais, foram excluídos do estudo.

### *Metodologia*

As cadelas foram distribuídas em quatro grupos de dez animais e foram submetidas a injeções intravenosas pela veia cefálica de: solução de cloreto de sódio NaCl 0,9%<sup>1</sup> - Grupo placebo (GP); 25 mg/kg de metronidazol (Endonidazol<sup>®</sup>)<sup>2</sup> - Grupo Metronidazol (GM); 22 mg/kg de ceftriaxona sódica 1 g<sup>®</sup> <sup>3</sup> - Grupo Ceftriaxona (GC); 5 mg/kg de enrofloxacina 5%<sup>®4</sup> - Grupo Enrofloxacina (GE).

Este estudo foi cego randomizado e cada animal recebeu apenas um tratamento. Foi estipulado volume e tempo de administração igual para todos os grupos de 15 mL, durante 1 min, sendo esse valor alcançado administrando solução de cloreto de sódio 0,9%, devido ao volume do grupo metronidazol ser consideravelmente maior, podendo levar a alterações dos resultados por alterações de volemia ou pela velocidade de aplicação.

O jejum alimentar se iniciou 12 h antes da anestesia e o hídrico 2 h antes. Os animais foram pré-medicados com 0,5 mg/kg de morfina (Dimorf<sup>®</sup> sulfato de morfina pentaidratado 10 mg/mL)<sup>5</sup>, por via intramuscular. Após 20 min, um cateter intravenoso foi colocado na veia cefálica para a administração de fármacos e de fluidoterapia com solução de Ringer Lactato<sup>6</sup> na velocidade de 10 mL/kg/h.

### *Procedimento anestésico*

A indução anestésica foi feita com propofol a 1% (Diprivan<sup>®</sup>)<sup>7</sup> a 5 mg/kg, por via intravenosa. Os cães foram entubados com tubo endotraqueal de diâmetro apropriado e foram posicionados em decúbito dorsal. A manutenção anestésica procedeu-se com isoflurano (Forane<sup>®</sup>)<sup>8</sup> a 2% diluído em 100% de oxigênio (1 L/min) fornecido por vaporizador calibrado (Vaporizador

Calibrado Pfill Selectatec modelo Isoflurane®<sup>9</sup>, sob ventilação espontânea.

#### Monitoração dos parâmetros

Um cateter 22 G (BD Angiocath®)<sup>10</sup> foi colocado na artéria metatarsica dorsal para a monitoração direta da pressão arterial. As pressões arteriais sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD) foram monitoradas continuamente por meio de transdutor conectado a um monitor multiparamétrico (Monitor DX2010®)<sup>11</sup>. Além das pressões, a frequência cardíaca (FC - bpm), frequência respiratória (FR - mpm), saturação de oxigênio (SpO<sub>2</sub> - %), pressão parcial de dióxido de carbono expirada (ETCO<sub>2</sub> - mmHg) e temperatura (°C) foram monitorados.

Após ser atingido o estágio III da anestesia de acordo com a escala de Guedel, ou seja, anestesia de plano cirúrgico, todos os parâmetros foram aferidos antes de serem realizados os tratamentos (TO). Então a solução de cloreto de sódio a 0,9% (GP), 25 mg/kg de metronidazol (GM), 30 mg/kg de ceftriaxona (GC) ou 5 mg/kg de enrofloxacin (GE) foi administrado pela via intravenosa.

Os parâmetros FC, FR, PAS, PAM, PAD, SpO<sub>2</sub>, ETCO<sub>2</sub> e temperatura corporal (TC) foram mensurados após 5 (T5), 10 (T10), 15 (T15), 20 (T20) e 30 (T30) min a partir da administração dos tratamentos. Todos os animais foram mantidos aquecidos por meio de colchão térmico.

Depois do término do estudo, um bolus de fentanil (Fentanil® citrato de fentanila)<sup>12</sup> a 0,0025 mg/kg diluído em solução de cloreto de sódio 0,9% (3 mL) foi feito durante um minuto para não haver alteração da volemia e, então a cirurgia de OSH foi realizada. Ao final da cirurgia, meloxicam (Maxicam® 0,2%)<sup>13</sup> a 0,2 mg/kg e dipirona (Dipirona Ibaso 50%®)<sup>14</sup> a 25 mg/kg foram administrados por via intravenosa antes da extubação.

#### Análise estatística

O teste estatístico Shapiro-Wilk foi utilizado para determinar a normalidade dos dados. Depois

realizou-se o teste “two-way” ANOVA, seguido do teste de Tukey. O GraphPad Prism (GraphPad® Software)<sup>15</sup> foi utilizado para a realização das análises. Os dados foram expressos como médias e desvio padrão e o nível de significância de todos os testes foi de 5%.

### RESULTADOS

Não foram observadas complicações de nenhum gênero durante a anestesia e a cirurgia em todos os grupos. Os animais foram monitorados durante 3 h após o final da cirurgia, e então dispensados sem prescrição de antimicrobianos no período de recuperação.

A frequência cardíaca (Tabela 1) apresentou significativa redução no T5 e T30 da administração intravenosa de enrofloxacin comparado ao valor basal. A frequência respiratória (Tabela 2) teve aumento significativo no T30 em relação ao T0 após a administração de NaCl 0,9% no GP. Não houve alterações estatisticamente significativas da frequência cardíaca para os grupos GP, GM, e GC e da frequência respiratória para os grupos GE, GM e GC.

As pressões arteriais sistólicas e médias (Tabelas 3 e 4) tiveram decréscimo significativo após 30 min da aplicação da ceftriaxona (GC).

Houve significativa diminuição na PAM (Tabela 4) no T5, T10 e T15 após a administração intravenosa da enrofloxacin (GE) comparado ao valor basal. Nenhuma alteração de pressão arterial foi detectada nos animais que receberam metronidazol (GM) e NaCl 0,9% (GP).

A temperatura corporal (Tabela 5) apresentou significativa redução do T10 ao T30 no GP, de T5 a T30 no GE, no T30 no GM de T20 a T30 no GC. Para todos os grupos, não houve alterações em SpO<sub>2</sub>, ETCO<sub>2</sub> e PAD durante o estudo.

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

**Tabela 1.** Média e desvio padrão da frequência cardíaca (bpm) dos grupos experimentais em relação ao grupo placebo em diferentes tempos de cadelas anestesiadas com isoflurano e submetidas à aplicação perioperatória de antimicrobianos na modalidade profilática.

Grupo	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

GP: grupo placebo; GE: grupo enrofloxacin; GM: grupo metronidazol; GC: grupo ceftriaxona. Testes Shapiro-Wilk, “two way” ANOVA, seguidos pela correção do teste de Tukey a 5% \*P ≤ 0,05.

**Tabela 2.** Média e desvio padrão da frequência respiratória (mpm) dos grupos experimentais em relação ao grupo placebo em diferentes tempos de cadelas anestesiadas com isoflurano e submetidas à aplicação perioperatória de antimicrobianos na modalidade profilática.

Grupo	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 0,09*
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

GP: grupo placebo; GE: grupo enrofloxacina; GM: grupo metronidazol; GC: grupo ceftriaxona. Testes Shapiro-Wilk, “two way” ANOVA, seguidos pela correção do teste de Tukey a 5% \* $P \leq 0,05$ .

**Tabela 3.** Média e desvio padrão da pressão arterial sistólica (mmHg) dos grupos experimentais em relação ao grupo placebo em diferentes tempos de cadelas anestesiadas com isoflurano e submetidas à aplicação perioperatória de antimicrobianos na modalidade profilática.

Grupo	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*

GP: grupo placebo; GE: grupo enrofloxacina; GM: grupo metronidazol; GC: grupo ceftriaxona. Testes Shapiro-Wilk, “two way” ANOVA, seguidos pela correção do teste de Tukey a 5% \* $P \leq 0,05$ .

**Tabela 4.** Média e desvio padrão da pressão arterial média (mmHg) dos grupos experimentais em relação ao grupo placebo em diferentes tempos de cadelas anestesiadas com isoflurano e submetidas à aplicação perioperatória de antimicrobianos na modalidade profilática.

Grupo	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*

GP: grupo placebo; GE: grupo enrofloxacina; GM: grupo metronidazol; GC: grupo ceftriaxona. Testes Shapiro-Wilk, “two way” ANOVA, seguidos pela correção do teste de Tukey a 5% \* $P \leq 0,05$ .

**Tabela 5.** Valores médios e desvio padrão da temperatura corporal (°C) dos grupos experimentais em relação ao grupo placebo em diferentes tempos de cadelas anestesiadas com isoflurano e submetidas à aplicação perioperatória de antimicrobianos na modalidade profilática.

Grupo	T0	T5	T10	T15	T20	T30
GP	37,78 ± 0,512	37,51 ± 0,507	37,27 ± 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*	36,70 ± 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	36,44 ± 0,877*	36,22 ± 0,914*

GP: grupo placebo; GE: grupo enrofloxacina; GM: grupo metronidazol; GC: grupo ceftriaxona. Testes Shapiro-Wilk, “two way” ANOVA, seguidos pela correção do teste de Tukey a 5% \* $P \leq 0,05$ .

## DISCUSSÃO

A utilização da terapia antimicrobiana profilática é amplamente realizada e universalmente aceita em diversos procedimentos cirúrgicos, especialmente devido ao seu benefício já estabelecido para o combate de infecções causadas por microrganismos presentes em ambientes hospitalares, ou mesmo da microbiota endógena do paciente [4].

No presente estudo, o metronidazol, a ceftriaxona e a enrofloxacina foram administradas em cadelas anestesiadas com isoflurano a fim de avaliar os parâmetros cardiorrespiratórios que estes antimicrobianos, largamente utilizados na rotina clínico-cirúrgica da medicina veterinária, podem causar quando aplicados pela via intravenosa no período perioperatório [1,19].

O GE (grupo enrofloxacina) apresentou alteração nos parâmetros FC, PAM e temperatura corporal.

A FC apresentou queda em T5 e T30, enquanto que a redução da PAM, que também se iniciou em T5, foi prolongada até T15, momento em que houve a normalização dos valores. Tal resultado difere do observado [13], em um estudo avaliando os efeitos da enrofloxacin e da ampicilina associada ao sulbactam em cães submetidos a anestesia geral inalatória com isoflurano sobre a pressão arterial. Neste estudo, diversos parâmetros foram avaliados antes, durante e após a administração dos tratamentos, dentre eles a FC e a pressão arterial.

Nenhum resultado significativo a respeito de alterações das pressões arteriais e de frequência cardíaca foram encontrados, concluindo que esses antimicrobianos não causam bradicardia e hipotensão em cães saudáveis anestesiados com isoflurano. A Marbofloxacin, antimicrobiano pertencente à classe das quinolonas foi estudada [5,13] contrariando o encontrado na presente pesquisa, não houve alterações hemodinâmicas após a administração deste medicamento quando utilizado em cadelas saudáveis anestesiadas com isoflurano.

Encontrou-se na literatura que alterações cardiovasculares da administração de enrofloxacin só aparecem quando a dose utilizada ultrapassa em 600% a recomendada. Estes efeitos já foram observados no uso de outras quinolonas, tais como a levofloxacin, ofloxacin e norfloxacin, quando aplicadas em doses elevadas em testes experimentais em animais e humanos [24].

Importante ressaltar que os valores de FC obtidos na presente pesquisa se encontraram dentro dos valores de normalidade para a espécie, entretanto são estatisticamente relevantes, visto que apresentaram quedas significativas dos seus valores comparados ao valor basal, chegando a 16,5% no GE.

Já a PAM mostrou valores inferiores a 60 mmHg no GE após a aplicação do fármaco em todos os grupos experimentais, inclusive no GP, o que caracterizou quadro de hipotensão, uma vez que 60 mmHg é a PAM necessária para promover adequada perfusão dos órgãos [15]. Entretanto, a PAM no GE foi estatisticamente relevante, pois o decréscimo dos valores comparados ao T0 chegaram a ser de 15%, demonstrando que este grupo sofreu maior interferência na PAM comparado aos demais.

Diante do exposto acima, cabe citar que as alterações observadas em FC e PAM foram decorren-

tes de fatores múltiplos, dentre eles o procedimento anestésico, contudo não se pode excluir a possibilidade da enrofloxacin ter contribuído para tais alterações. Porém a anestesia pode causar hipotensão, mesmo em pacientes saudáveis, seja pela combinação de medicamentos que são administrados ou pelos métodos utilizados para manter o plano anestésico adequado [13].

Para não haver alteração da volemia e, consequentemente não influenciar a pressão arterial, o bolus de fentanil foi realizado na mesma quantidade em todos os animais durante o mesmo intervalo de tempo, sendo assim isento de qualquer responsabilidade sobre a variação da pressão arterial.

Ainda neste contexto, foi estipulado um volume de administração igual dos antimicrobianos, além da padronização do tempo de aplicação dos tratamentos e da substância placebo para todos os grupos, sendo esse valor alcançado por meio de administração de solução de cloreto de sódio 0,9%, devido ao volume do grupo metronidazol (GM) ser consideravelmente maior, podendo levar a alterações dos resultados por alterações de volemia.

A solução de NaCl a 0,9% não promoveu alteração imediata e definitiva de parâmetros hemodinâmicos e afirma-se que quando há a necessidade de restabelecimento de tais parâmetros, deve-se utilizar a solução hipertônica de solução de cloreto de sódio (NaCl 7,5%) [18].

Diversos fármacos anestésicos de aplicação intravenosa, como por exemplo os agentes barbitúricos, cetamina e propofol e, em especial os anestésicos inalantes, reduzem a contratilidade cardíaca ao diminuir a entrada de cálcio através dos canais tipo L, tornando menor a liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático e a sensibilidade da troponina C ao cálcio, ocasionando em menor ativação do miofilamento e prejudicando o encurtamento do sarcômero [15]. O isoflurano, fármaco utilizado para a manutenção anestésica no estudo, provocou depressão cardiovascular dose dependente, principalmente causando diminuição na resistência vascular sistêmica.

O propofol é um agente de indução muito utilizado, que pode também ter efeitos colaterais cardiovasculares. Possui efeitos inotrópicos negativos que podem diminuir o débito cardíaco, bem como diminuir a atividade do nodo sinusal, o que diminui a frequência cardíaca e pressão sanguínea [13].

Ademais, outra classe de medicamentos utilizados foram os opióides, neste estudo especificamente, a morfina foi aplicada como medicação pré-anestésica, porém a maioria deles têm efeitos mínimos sobre o débito e ritmo cardíacos além da pressão arterial. Contudo, esses fármacos não estão isentos de efeitos colaterais dessa ordem. A bradicardia pode ocorrer, que é causada por estimulação vagal bulbar. Além disso, alguns opióides, em especial a morfina e a meperidina, podem provocar liberação de histamina, principalmente após aplicação intravenosa rápida, levando a vasodilatação e hipotensão [10].

O protocolo anestésico utilizado foi escolhido com o objetivo de não causar alterações hemodinâmicas que pudessem comprometer o estudo. Assim sendo, utilizou-se o GP (grupo placebo) de modo a excluir possíveis mudanças nos parâmetros avaliados induzidas pela anestesia. No GC (grupo ceftriaxona), os animais apresentaram queda na PAS e PAM após 30 min da administração do tratamento. Devido à metodologia do estudo, não foi possível avaliar as alterações durante mais tempo, já que a última aferição era realizada 30 min após a realização do antimicrobiano.

Contrariando os resultados da presente pesquisa, um estudo, utilizou dois outros medicamentos da mesma classe de antimicrobianos (cefalosporina) [14], e não encontrou alterações hemodinâmicas após 10 min da aplicação desses medicamentos em pacientes anestesiados com isoflurano. Da mesma forma, um estudo avaliou os efeitos toxicológicos, patológicos e teratogênicos em animais submetidos à aplicação de cefradina [8], antimicrobiano também pertencente à classe das cefalosporinas, e a aplicação intravenosa do medicamento, não apresentou alteração renal ou cardiovascular em cães anestesiados com infusão de pentobarbital sódico.

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

A temperatura corporal sofreu alterações em todos os grupos tratados além do grupo placebo, o que pode ser atribuído a outros fatores e não à administração dos antimicrobianos, pois exceto o GE, o GP foi o grupo que apresentou a queda mais precocemente

(T10) no valor da temperatura corporal. Fatores externos como a temperatura da sala cirúrgica, da fluidoterapia administrada, a utilização de colchão térmico e a condição de transporte do animal representaram fatores de interferência nos valores de temperatura encontrados.

Além disso, a administração de opióides afetaram diretamente o sistema termorregulador hipotalâmico e a hipotermia foi a resposta mais comum [10]. A hipotermia durante a anestesia pode estar associada à diminuição da atividade muscular causada por anestésicos, metabolismo e mecanismos termostáticos do hipotálamo [7].

A reaplicação dos antimicrobianos durante os procedimentos cirúrgicos é considerada uma forma de profilaxia. O tempo ideal para a reaplicação ainda é bastante discutido pela literatura e ainda não há um consenso. Na Medicina Humana, a reaplicação durante a cirurgia deve ser realizada depois de ultrapassada duas vezes a meia-vida do fármaco utilizado para que a concentração plasmática e tissular seja mantida ideal até o momento da síntese [20]. A reaplicação deve ocorrer em cirurgias que ultrapassem 4 h de duração ou em caso de grande perda sanguínea [25]. Já na Medicina Veterinária, a indicação de reaplicação de antimicrobianos ocorre em procedimentos cirúrgicos com o uso de implantes, de 90 min de duração, limpo-contaminados e contaminados, a cada 2 h depois da primeira aplicação, enquanto durar o procedimento. Neste trabalho, esta conduta não se fez necessária, visto que as cirurgias de OSH foram eletivas, com duração máxima de 50 min. Além disso, todas as feridas cirúrgicas estavam enquadradas no grupo das feridas limpas.

## CONCLUSÃO

Concluiu-se que todos os antimicrobianos estudados podem ser utilizados na terapia profilática em cadelas, em doses recomendadas pela literatura, pois as alterações observadas são passíveis de correção e podem ser facilmente controladas por um anestesista qualificado.

O antimicrobiano que não apresentou alterações cardiorrespiratórias e hemodinâmicas após aplicação intravenosa nas cadelas anestesiadas com isoflurano foi o metronidazol, por isso sua administração foi considerada mais segura quando comparada com enrofloxacina e ceftriaxona, nas condições deste estudo, porém sua indicação é pontual, ficando restrita aos casos de infecções por agentes anaeróbicos.

#### MANUFACTURERS

- <sup>1</sup>Isofarma Industrial Farmacêutica Ltda. Eusébio, CE, Brazil.  
<sup>2</sup>Fresenius Kabi Brasil Ltda. Barueri, SP, Brazil.  
<sup>3</sup>Eurofarma Laboratórios S.A. São Paulo, SP, Brazil.  
<sup>4</sup>Laboratórios Vencofarma do Brasil Ltda. Londrina, PR, Brazil.  
<sup>5</sup>Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda. Itapira, SP, Brazil.  
<sup>6</sup>Baxter Hospitalar Ltda. São Paulo, SP, Brazil.  
<sup>7</sup>Astrazeneca do Brasil Ltda. Cotia, SP, Brazil.  
<sup>8</sup>Abbott Laboratórios do Brasil Ltda. Rio de Janeiro, RJ, Brazil.  
<sup>9</sup>Takaoka Anestesia. São Paulo, SP, Brazil.  
<sup>10</sup>BD Ltda. Curitiba, PR, Brazil.  
<sup>11</sup>Dixtal Biomédica e Tecnologia. São Paulo, SP, Brazil.  
<sup>12</sup>Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. São Paulo, SP, Brazil.  
<sup>13</sup>Ouro Fino Saúde Animal. Cravinhos, SP, Brazil.  
<sup>14</sup>Laboratório Ibase Ltda. Porto Alegre, RS, Brazil.  
<sup>15</sup>GraphPad® Software. San Diego, CA, USA.

**Acknowledgements.** Os autores agradecem o Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinária (FCAV) da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Campus de Jaboticabal-SP pela estrutura física e equipamentos utilizados para a realização do experimento e o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela Bolsa de Mestrado concedida (P.R.S. Gomide).

**Ethical approval.** O trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA- protocolo 8221/2014) da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV) da Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho” (UNESP), Campus de Jaboticabal.

**Declaration of interest.** The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of paper.

#### REFERENCES

- 1 Albarellos G.A., Kreil V.E. & Landoni M.F. 2007.** Pharmacokinetics of ceftriaxone after intravenous, intramuscular and subcutaneous administration to domestic cats. *Journal of Veterinary Pharmacology Therapeutics*. 30(4): 345-352.
- 2 Alexander J.W. & Alexander N.S. 1976.** The influence of route of administration on wound fluid concentration of prophylactic antibiotics. *The Journal of Trauma*. 16(6): 488- 495.
- 3 Busk P., Jacobsen S. & Martinussen T. 2010.** Administration of perioperative penicillin reduces post-operative serum amyloid a response in horses being castrated standing. *Veterinary Surgery*. 39(5): 638-643.
- 4 Chanoit G.P., Schneider M., Woehrl F. & Lefebvre H.P. 2005.** Effect of marbofloxacin on cardiovascular variables in healthy isoflurane-anesthetized dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 66(12): 2090-2094.
- 5 Fernandes A.T., Fernandes M.O.V. & Filho N.R. 2000.** *Infecção Hospitalar e suas Interfaces na Área de Saúde*. São Paulo: Atheneu, 1812p.
- 6 Haskins S.C. 2014.** Monitoração de pacientes anestesiados. In: Lumb & Jones (Eds). *Anestesiologia e Analgesia Veterinária*. São Paulo: Roca, pp.582-615.
- 7 Hassert G.L., DeBaecke P.J. Kulesza J.S., Traina V.M., Sinha D.P. & Bernal E. 1973.** Toxicological, pathological, and teratological studies in animals with cephradine. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 3(6): 682-685.
- 8 Hubbell J.A., Muir W.W. & Robertson J.T. & Sams R.A. 1987.** Cardiovascular effects of intravenous sodium penicillin, sodium cefazolin, and sodium citrate in awake and anesthetized horses. *Veterinary Surgery*. 16(3): 245-250.
- 9 Lamont L.A. & Mathews K.A. 2014.** Opióides, anti-inflamatórios não esteroidais e analgésicos adjuvantes. In: Lumb & Jones (Eds). *Anestesiologia e Analgesia Veterinária*. São Paulo: Roca, pp.270-305.
- 10 Liu Y.H., Chu Y. & Wu Y.C. 2011.** Single-dose antimicrobial prophylaxis in transoral surgical lung biopsy: a preliminary experience. *Surgical Endoscopy*. 25(12): 3912-3917.
- 11 Martinez M., McDermott P. & Walker R. 2006.** Pharmacology of the fluoroquinolones: A perspective for the use in domestic animals. *The Veterinary Journal*. 172(1): 10-28.
- 12 Moorer J.D., Towle-Millard H.A., Gross M.E. & Payton M.E. 2013.** Effects of Ampicillin/Sulbactam and Enrofloxacin on the Blood Pressure of Isoflurane Anesthetized Dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 49(5): 293-300.
- 13 Morgan M.R., Gaynor J.S. & Monnet E. 2000.** The Effects of Sodium Ampicillin, Sodium Cefazolin, and Sodium Cefoxitin on Blood Pressures and Heart Rates in Healthy, Anesthetized Dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 36(2): 111-114.
- 14 Muir W.W. 2014.** Sistema cardiovascular. In: Lumb & Jones (Eds). *Anestesiologia e Analgesia Veterinária*. São Paulo: Roca, pp.69-131.

- 15 Nascimento J.W.L., Omosako C.E., Carmona M.J., Auler Junior J.O. & Santos S.R.C.J. 2003. Micrométodo para quantificação de cefuroxima em plasma através da cromatografia líquida de alta eficiência. Aplicação na profilaxia de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 39(3): 265-272
- 16 Oleskovicz N., Moreno J.C.D., Guirro E.C.P., Valadão C.A.A. & Fantoni D.T. 2009. Efeitos cardiovasculares da anestesia dissociativa na reposição volêmica com colóide e solução hipertônica em cães: avaliação biotelemétrica. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 61(1): 27-34.
- 17 Papich M.G. & Riviere J.E. 2003. Fármacos antimicrobianos fluorquinolônicos. In: Adams H.R. (Ed). *Farmacologia e Terapêutica em Veterinária*. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, pp.758-759.
- 18 Polk H.C.J.R. & Christmas A.B. 2000. Prophylactic antibiotics in surgery and surgical wound infection. *The American Surgeon*. 66(2): 105-111.
- 19 Pukacz M., Kienzle B., Braum J. 2009. Simple minimally invasive technique for ovariohysterectomy in the dog. *Veterinary Record*. 165: 688-690.
- 20 Rebuelto M., Albarellos G., Ambros L., Kreil V., Montoya L., Bonafine R., Otero P. & Hallu R. 2002. Pharmacokinetics of ceftriaxone administered by the intravenous, intramuscular or subcutaneous routes to dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology Therapeutics*. 25(1): 73-76.
- 21 Takayama S., Hirohashi M. & Kato M. 1995. Toxicity of quinolone antimicrobial agents. *Journal of Toxicology Environmental Health*. 45(1): 1-45.
- 22 Uckay I., Hoffmeyer P., Lew D. & Pittet D. 2013. Prevention of surgical site infections in orthopaedic surgery and bone trauma: state-of-the-art update. *Journal of Hospital Infection*. 84(1): 5-12.