

**UNIVERSIDADE DO ESTADO DE SANTA CATARINA – UDESC  
CENTRO DE CIÊNCIAS AGROVETERINÁRIAS – CAV  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL**

**THAÍS COELHO VALENTE**

**EFEITO TROMBOGÊNICO DA ENROFLOXACINA NA PERFUSÃO REGIONAL  
INTRAVENOSA EM EQUINOS**

**LAGES**

**2021**

**THAÍS COELHO VALENTE**

**EFEITO TROMBROGÊNICO DA ENROFLOXACINA NA PERFUSÃO REGIONAL  
INTRAVENOSA EM EQUINOS**

Dissertação apresentada ao curso de Pós-graduação em  
Ciência Animal, do Centro de Ciências Agroveterinárias da  
Universidade do Estado de Santa Catarina, como requisito  
parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciência  
Animal.

Orientador: Prof. Dr. Joandes Henrique Fonteque.

Coorientador: Dr. Leandro Américo Rafael.

**LAGES**

**2021**

**Ficha catalográfica elaborada pelo programa de geração automática da Biblioteca Setorial do CAV/UDESC,  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)**

Valente, Thaís Coelho  
Efeito Trombogênico da Enrofloxacin na Perfusão Regional  
Intravenosa em Equinos / Thaís Coelho Valente. -- 2021. 52 p.

Orientador: Joandes Henrique Fontequ  
Coorientador: Leandro Américo Rafael  
Dissertação (mestrado) -- Universidade do Estado de Santa Catarina,  
Centro de Ciências Agroveterinárias, Programa de Pós-Graduação ,  
Lages, 2021.

1. Infecção. 2. Claudicação. 3. Tratamento. 4. Cefálica. I.  
Henrique Fontequ, Joandes. II. Américo Rafael, Leandro. III.  
Universidade do Estado de Santa Catarina, Centro de Ciências  
Agroveterinárias, Programa de Pós-Graduação . IV. Título.

**THAÍS COELHO VALENTE**

**EFEITO TROMBROGÊNICO DA ENROFLOXACINA NA PERFUSÃO REGIONAL  
INTRAVENOSA EM EQUINOS**

Dissertação apresentada ao curso de Pós-graduação em  
Ciência Animal, do Centro de Ciências Agroveterinárias da  
Universidade do Estado de Santa Catarina, como requisito  
parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciência  
Animal.

**Banca Examinadora:**

Orientador: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. Joandes Henrique Fontequé  
UDESC

Coorientador: \_\_\_\_\_

Dr. Leandro Américo Rafael  
UFPel

Membros: \_\_\_\_\_

Profa. Dra. Ana Karina Couto Hack  
UDESC

Membros: \_\_\_\_\_

Profa. Dra. Grasiela Rossi de Bastiani  
UFSC

Lages, 24 de fevereiro de 2021.

Dedico este trabalho a Deus.

## AGRADECIMENTOS

Sou grata primeiramente a Deus, por me cuidar, iluminar e guiar pelo melhor caminho, Ele sabe o que faz e o que é o melhor para mim.

Agradeço a minha família, meus pais Maria de Lurdes Coelho Valente e Aldori Medeiros Valente e minhas irmãs Tásila Coelho Valente e Raissa Coelho Valente, pelo apoio em todas as minhas escolhas profissionais, vocês me motivam a ser cada dia melhor.

Aos meus avós Evanda Galindo Coelho e Nelson Coelho e todos da minha família que me incentivam e torcem verdadeiramente por mim, expresso aqui minha gratidão.

Ao meu orientador professor Dr. Joandes Henrique Fonteque, pela oportunidade, ensinamentos, discussões de caso clínico e condutas, apoio e amizade. Agradeço também por me proporcionar conhecimento não apenas clínico, mas a manifestação do caráter desde a residência.

Ao meu coorientador Dr. Leandro Américo Rafael, por aceitar a coorientação, pela disponibilidade de esclarecer dúvidas e auxiliar sempre que necessário, obrigada por toda a ajuda.

Ao CAV/UEDESC por ser literalmente a minha casa nesse período, além de proporcionar ensino de qualidade. Agradeço a todos os professores que contribuíram nessa caminhada, e todos os servidores que de maneira direta ou indireta tiveram alguma contribuição.

Ao Hospital de Clínicas Veterinárias (HCV) do CAV/UEDESC, pela disponibilidade de equipamentos, utilização do espaço para internamento dos animais mesmo estando fechado devido a pandemia.

A professora Dra. Mere Erica Saito e ao Laboratório de Patologia Clínica do CAV/UEDESC, pela disponibilidade de equipamento para processamento das amostras.

Ao prof. Dr. Marcelo Moreira e ao Núcleo de Tecnologia de Alimentos (NUTA) do CAV/UEDESC, pelo processamento das amostras e análise do líquido sinovial.

A minha amiga e colega do primeiro ano de mestrado M.V. Msc Laís Muniz Arruda Pereira, pelo apoio, incentivo e amizade.

Ao colega de mestrado e agora amigo M.V. Msc Felipe Eduardo Fiorin, pela parceria e amizade.

Agradeço também a residente do diagnóstico por imagem M.V. Thaís Sarria Viana por toda a ajuda e auxílio no uso do ultrassom.

Ao residente e amigo M.V. Rubens Peres Mendes e a Ellen Lara Miguel, que foram fundamentais para a realização da parte experimental, durante a pandemia, sem o apoio e ajuda de vocês isso não seria possível. Agradeço também a colega de mestrado M.V. Mirian Prevelato de Andrade que mesmo não sendo sua área, esteve disposta a ajudar.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal (PPGCA), pela oportunidade de desenvolver essa pesquisa.

A Fundação de Amparo a Pesquisa e Inovação do Estado de Santa Catarina (FAPESC) por possibilitar o desenvolvimento da pesquisa científica.

Ao estado de Santa Catarina e aos programas de bolsas PROMOP e FUMDES pela concessão das bolsas de estudos, uma no primeiro e outra no segundo ano, respectivamente.

A todos os tutores que se disponibilizaram em levar seus animais e confiaram em ceder para a realização do experimento.

Por fim meus agradecimentos aos cavalos, que para mim é a espécie mais encantadora e fascinante, sinto todo esforço recompensado ao proporcionar bem-estar e sanidade a eles.

Todas as vossas coisas sejam feitas com amor.  
1 Coríntios 16:14.

## RESUMO

A porção distal dos membros dos equinos é frequentemente afetada por processos sépticos gerando claudicação, muitas vezes irreversíveis. A perfusão regional intravenosa de antibióticos (PRIVA) é uma técnica utilizada como terapia adjunta, no tratamento de infecções sépticas, porém a utilização da enrofloxacin vem sendo questionada devido seu efeito vasculotóxico. O objetivo foi determinar o efeito trombogênico da enrofloxacin na perfusão regional intravenosa. Foram utilizados 10 equinos, machos e fêmeas, mestiços, adultos e hípidos. A perfusão regional foi realizada pelo acesso na veia cefálica, com o animal em posição quadrupedal, após sedação com detomidina. As avaliações termográficas e ultrassonográficas com doppler com foco na veia cefálica, foram realizadas nos momentos M0: antes da perfusão; M1: imediatamente após a retirada do torniquete e 30 minutos após a PRIVA; M2: 24 horas após e M3: 48 horas após a PRIVA. A veia cefálica foi cateterizada de forma asséptica, e o membro torácico direito (MTD) (tratamento) recebeu a infusão de enrofloxacin a 10% (1,5mg/kg) diluída em NaCl 0,9% até completar o volume de 20 ml; o membro torácico esquerdo (MTE) (controle) recebeu o mesmo volume com solução de NaCl 0,9%. Através das imagens ultrassonográficas obteve-se a medida do lumen venoso em todos os momentos e avaliou-se a integridade da veia cefálica com o teste de compressividade após a PRIVA. Os dados foram avaliados por meio do teste de normalidade. Para comparação entre os grupos controle e tratado foi utilizado o teste T para as variáveis paramétricas e o teste Mann Whitney para as não paramétricas. Para a comparação entre momentos foi utilizado a análise de variância de medidas repetidas (ANOVA RM) para as variáveis paramétricas e o teste de Friedman para as não paramétricas ( $P < 0,005$ ). Não houve diferenças no diâmetro da veia cefálica entre grupos controle e tratado, apenas entre momentos, sendo menor no M1 para os dois grupos. A termografia foi útil para detectar aumentos de temperatura no edema inflamatório e tromboflebite. O exame ultrassonográfico no modo-B e com doppler colorido, possibilitou avaliação da veia cefálica e identificação de trombo. Conclui-se que a enrofloxacin é segura para a realização da perfusão regional intravenosa de antibióticos em equinos.

**Palavras-chave:** Infecção. Claudicação. Tratamento. Cefálica.

## ABSTRACT

The distal portion of the limbs of the horses is often affected by septic processes causing lameness, often irreversible. Regional intravenous perfusion of antibiotics (PRIVA) is a technique used as adjunct therapy in the treatment of septic infections, however the use of enrofloxacin has been questioned due to its vasculotoxic effect. The objective was to determine the thrombogenic effect of enrofloxacin on regional intravenous perfusion. Ten horses, male and female, crossbred, adult and healthy, were used. Regional perfusion was performed by accessing the cephalic vein, with the animal in a quadrupedal position, after sedation with detomidine. Thermographic and ultrasound assessments with doppler focusing on the cephalic vein were performed at M0 moments: before the infusion; M1: immediately after removing the tourniquet and 30 minutes after PRIVA; M2: 24 hours after and M3: 48 hours after PRIVA. The cephalic vein was aseptically catheterized, and the right thoracic limb (RTL) (treatment) received an infusion of 10% enrofloxacin (1.5 mg / kg) diluted in 0.9% NaCl until the volume of 20 ml was completed; the left thoracic limb (LTL) (control) received the same volume with 0.9% NaCl solution. Through the ultrasound images, the measurement of the venous lumen was obtained at all times and the integrity of the cephalic vein was evaluated with the compressivity test after PRIVA. The data were evaluated using the normality test. For comparison between the control and treated groups, the T test was used for the parametric variables and the Mann Whitney test for the non-parametric ones. For the comparison between moments, analysis of variance of repeated measures (ANOVA RM) was used for the parametric variables and the Friedman test for the non-parametric ones ( $P < 0.005$ ). There were no differences in the diameter of the cephalic vein between control and treated groups, only between moments, being smaller in M1 for both groups. Thermography was useful to detect temperature increases in inflammatory edema and thrombophlebitis. The B-mode ultrasound examination and color doppler enabled evaluation of the cephalic vein and identification of a thrombus. It is concluded that enrofloxacin is safe for the performance of regional intravenous infusion of antibiotics in horses

Key words: Infection. Lameness. Treatment. Cephalic.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

**Figura 1.** Imagem termográfica do aspecto medial do antebraço esquerdo (controle) de um equino, com foco no terço médio, região da veia cefálica no momento após a PRIVA (M1), (A); Imagem termográfica do aspecto medial do antebraço direito (tratamento) de um equino com foco no terço médio, região da veia cefálica com aumento de temperatura, no momento após a PRIVA (M1), (B). Imagem termográfica do aspecto medial do antebraço esquerdo (controle) de um equino, com foco no terço médio, região da veia cefálica no momento 24h após a PRIVA (M2), (C). Imagem termográfica do aspecto medial do antebraço direito (tratamento) de um equino com foco no terço médio, região da veia cefálica com aumento de temperatura, no momento 24h após a PRIVA (M2) (D).....42

**Figura 1.** Imagem termográfica do aspecto medial do antebraço esquerdo (controle) de um equino, com foco no terço médio, região da veia cefálica no momento após 48h a PRIVA (M3), (E). Imagem termográfica do aspecto medial do antebraço direito (tratamento) de um equino com foco no terço médio, região da veia cefálica com aumento de temperatura, no momento 48h após a PRIVA (M3) (F).....42

**Figura 2.** Imagem ultrassonográfica, corte transversal, com foco na veia cefálica do membro torácico direito, antes da PRIVA (M0), medida da veia cefálica região medial: 4,84mm (A). Imagem ultrassonográfica, corte transversal, com foco na veia cefálica do membro torácico esquerdo, no M0, medida da veia cefálica região medial: 4,95mm (B). Imagem ultrassonográfica, corte transversal, com foco na veia cefálica do membro torácico direito, imediatamente após a PRIVA e retirada do torniquete (M1), evidencia-se redução na medida da veia cefálica região medial: 2,58mm (C). Imagem ultrassonográfica, corte transversal, com foco na veia cefálica, do membro torácico esquerdo, M1, evidenciando redução na medida da veia cefálica região medial: 3,71mm (D). Imagem ultrassonográfica, corte transversal, com foco na veia cefálica do membro torácico direito, 48h após a PRIVA (M3), evidenciando retorno de medida próximo ao M0 da veia cefálica região medial: 4,43mm (E). Imagem ultrassonográfica, corte transversal, com foco na veia cefálica do membro torácico direito, no M3 evidenciando medida da veia cefálica região medial, próxima a medida do M0, 4,54 mm (F).....44

**Figura 3.** Imagem ultrassonográfica com foco na veia cefálica do membro torácico direito de equino demonstrando integridade venosa antes da PRIVA (M0) (A). Imagem ultrassonográfica transversal com foco na veia cefálica do membro torácico direito de equino demonstrando discreto espessamento da parede venosa (seta azul) após a PRIVA (M1) com enrofloxacina a 10% na dose de 1,5mg/kg (B).....45

**Figura 4.** Imagem ultrassonográfica transversal com doppler colorido do aspecto medial do antebraço direito de um equino com foco no terço médio, demonstrando sinal de doppler positivo, das veias cefálica, veia e artéria mediana (A) no momento antes da PRIVA (M0). Imagem ultrassonográfica da mesma região com compressividade demonstrando colapamento venoso (B) no momento antes da PRIVA (M0).....49



## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1.** Medidas de médias e desvios-padrão de temperatura em graus celsius (°C) do aspecto medial do membro torácico na região do terço médio do rádio, com foco na veia cefálica, nos momentos M0 (antes da PRIVA), M1 (30 minutos após a PRIVA), M2 (24 horas após a PRIVA) e M3 (48 horas após a PRIVA).....42

**Tabela 2.** Medidas de médias e desvios-padrão do diâmetro do lumen da veia cefálica de equino em milímetros (mm), das regiões, proximal, média e distal, nos cortes longitudinal e transversal, nos momentos M0 (antes da PRIVA), M1 (30 minutos após a PRIVA), M2 (24h após a PRIVA) e M3 (48h após a PRIVA).....46

## LISTA DE ABREVIATURAS

CEUA	Comitê de Ética no Uso de Animais
G	Gauge
°C	Graus Celsius
h	horas
HPLC	High performance liquid chromatography
Kg	Kilograma
LTL	Left toracic limb
MIC	Concentração inibitória mínima
MTD	Membro torácico direito
MTE	Membro torácico esquerdo
mL	Mililitro
mg	Miligrama
mm	milímetros
PRMIO	Perfusao regional de membros intraóssea
PRIVA	Perfusão regional intravenosa de antimicrobiano
RTL	Right toracic limb
VC	Veia cefálica

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>18</b>
<b>2 OBJETIVOS</b>	<b>19</b>
2.1 OBJETIVO GERAL	19
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
<b>3 HIPÓTESES</b>	<b>20</b>
<b>4 REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>21</b>
4.1 INFECÇÕES SINOVIAIS EM EQUINOS	21
4.1.1 Sinais clínicos	22
4.1.2 Diagnóstico	22
4.1.2 Tratamento	23
<b>4 PERFUSÃO REGIONAL</b>	<b>24</b>
4.2.1 Seleção do antimicrobiano	25
4.2.2 Técnica	26
4.2.3 Acesso venoso	27
4.2.4 Tipos de torniquete	28
4.2.5 Efeitos adversos	29
<b>5 USO DA ENROFLOXACINA EM EQUINOS</b>	<b>30</b>
<b>6 REFERÊNCIAS</b>	<b>32</b>
<b>7 EFEITO TROMBOGÊNICO DA PERFUSÃO REGIONAL INTRAVENOSA COM ENROFLOXACINA EM EQUINOS</b>	<b>36</b>
<b>7.1 INTRODUÇÃO</b>	<b>37</b>
<b>7.2 MATERIAL E MÉTODOS</b>	<b>40</b>
7.2.1 Local	40
7.2.2 Animais	40
7.2.3 Exame Físico	40
7.2.4 Exame Termográfico e Avaliação das imagens	40
7.2.5 Exame Ultrassonográfico e avaliação das imagens	41
7.2.6 Perfusão Regional Intravenosa (PRIVA)	42
7.2.7 Análise Estatística	42
7.2.8 Comitê de Ética	42

7.2.9 RESULTADOS .....	43
7.3.1 DISCUSSÃO .....	49
7.3.2 CONCLUSÃO .....	55
7.3.3 REFERÊNCIAS .....	58

## 1 INTRODUÇÃO

A extremidade distal dos membros dos equinos juntamente com suas estruturas sinoviais são frequentemente afetadas por processos sépticos bacterianos (RICHARDSON et al., 2012). A porta de entrada para as bactérias pode ser uma ferida, procedimentos cirúrgicos ou injeção intra-sinovial (SCHNEIDER et al., 1992).

Na presença de infecções bacterianas, o fluxo sanguíneo e a perfusão da extremidade distal dos membros podem estar diminuídos, limitando a eficácia de drogas antimicrobianas administradas por via sistêmica (FIORELLO et al., 2008). A erradicação precoce da infecção é essencial e está intimamente ligada ao prognóstico (CARSTANJEN et al., 2010; HARVEY et al., 2016).

A prática de perfusão regional de antimicrobiano (PRIVA) consiste na administração de baixas doses de antimicrobiano numa região que será isolada da circulação sistêmica por um torniquete. É recomendada para o tratamento de processos sépticos na extremidade distal dos membros, tendo como principal objetivo a obtenção de altas concentrações do fármaco no local afetado (RUBIO-MARTÍNEZ et al., 2012; KEARNEY, 2015).

Os antimicrobianos utilizados são principalmente os aminoglicosídeos, entretanto o uso desse grupo farmacológico vem sendo reduzido, devido o surgimento de resistência bacteriana (CLARK et al., 2008). Visando ampliar a utilização da PRIVA em equinos diferentes grupos farmacológicos vêm sendo pesquisados, como por exemplo as fluorquinolonas (MEYER, 2009; KELMER et al., 2012).

A enrofloxacin tem excelente ação contra algumas bactérias isoladas na extremidade distal de equinos, contudo possui baixa ação contra bactérias anaeróbias. Entretanto são escassos os trabalhos que avaliaram seu uso na PRIVA, sendo alguns associados à sua ação vasculotóxica (BERTONE et al., 2000). A PRIVA em equinos apesar de ser uma técnica descrita há cerca de 30 anos, é ainda alvo de pesquisas e artigos de revisão, visando ampliar e otimizar sua utilização (OREFF et al., 2016; SCHADE et al., 2019; RUBIO-MARTÍNEZ, 2020).

O objetivo do trabalho foi avaliar o efeito trombogênico da enrofloxacin após a PRIVA na veia cefálica de equinos hígidos, através da ultrassonografia com doppler e termografia regional.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o efeito trombogênico da perfusão regional em equinos, após uma aplicação de 20ml de solução contendo enrofloxacina a 10% na dose de 1,5mg/kg, na veia cefálica do membro torácico direito.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar por meio ultrassonográfico o diâmetro do lúmen da veia cefálica na região proximal, média e distal do rádio, antes e após a perfusão regional e correlacionar com alterações compatíveis com flebite ou tromboflebite.
- Avaliar a temperatura local na região a ser perfundida, antes (controle) e após a perfusão regional, por meio da termografia, e analisar se há correlação com alterações vasculares.
- Avaliar, por meio do exame físico, ultrassonográfico e termográfico as possíveis lesões e frequência de sua ocorrência na veia cefálica na região médio proximal do rádio de equinos hígidos, submetidos a protocolo de perfusão regional intravenosa com 20ml de solução com enrofloxacina a 10%.

### **3 HIPÓTESES**

- Não será encontrado trombose venosa após a administração de enrofloxacin no acesso da veia cefálica dos equinos.
- A ultrassonografia simples será útil para mensuração do calibre venoso (veia cefálica). A dopplermetria será um método fidedigno para avaliação do fluxo venoso antes e após a perfusão regional.
- A termografia será um método auxiliar que facilitará a avaliação do efeito inflamatório local e trombogênico, através do aumento de temperatura local, assim como a possível formação trombogênica confirmada pela redução do padrão colorimétrico termográfico na região do vaso.

## 4 REVISÃO DE LITERATURA

### 4.1 INFECÇÕES SINOVIAIS EM EQUINOS

A infecção sinovial da porção distal dos membros de equinos incluindo articulações, bainhas tendíneas e bursas é comum, devido a disposição anatômica das estruturas sinoviais nessas regiões de mínima ou nenhuma cobertura muscular (LUGO; GAUGHAN, 2006).

As estruturas mais afetadas incluem a bursa do navicular, articulações interfalangeanas distais e proximais, articulações metacarpo e metatarso falangeanas, bainha digital, articulação tarsocrural, bursa calcânea e bainha tarsal (BAXTER, 2004).

Artrite séptica está entre as infecções com maior potencial danoso podendo levar a óbito, entretanto, se a infecção for eliminada antes que ocorra lesão articular irreversível, é possível a recuperação completa. A erradicação precoce da infecção é de suma importância para o retorno à função atlética (CARSTANJEN et al., 2010; HARVEY et al., 2016).

Para melhor compreensão da etiopatogenia das infecções sinoviais sépticas, a história clínica completa é importante. Durante a anamnese muitas vezes pode-se obter informações sobre a provável origem da infecção (LUGO; GAUGHAN, 2006).

Potros geralmente são afetados por artrite séptica, após a distribuição sistêmica de bactérias de um local distante da articulação afetada, como por exemplo, pulmões e tecidos remanescentes umbilicais (LUGO; GAUGHAN, 2006). Já nos equinos adultos, a porta de entrada mais comum de bactérias para compartimentos sinoviais são as feridas traumáticas, adjacentes ou que se comunicam diretamente com alguma estrutura sinovial (LUGO; GAUGHAN, 2006; LUDWIG, HARREVELD, 2018).

A infecção sinovial pode comprometer o retorno a atividade atlética dos equinos e até mesmo a vida. Os graus de respostas inflamatórias e imunológicas dependem de fatores como a idade do equino, estado imunológico, presença de doença sinovial preexistente, virulência e concentração do microorganismo infectante e duração da infecção (CARSTANJEN et al., 2010; HARVEY et al., 2016).

#### *4.1.1 Sinais clínicos*

O exame físico deve ser minucioso e avaliar todos os sistemas e tecidos orgânicos (LUGO; GAUGHAN, 2006). Os sinais clínicos de inflamação sinovial (sinovite), podem ser parecidos com os sinais de infecção sinovial (sinovite séptica) (LUDWIG; HARREVELD 2018).

Cavalos com artrite séptica sem injúrias visíveis externamente apresentam claudicação exacerbada com ausência de apoio do membro e de início agudo. Animais com lesão articular aberta, apresentam claudicação de grau variável, possivelmente pelo extravasamento de líquido sinovial. Por esta razão não aumenta a pressão intra-articular que é a principal causa de dor nesses casos. Claudicação severa pode ser observada mais tarde, quando a capsula articular cicatrizar sem que o processo séptico seja resolvido (CARSTANJEN et al., 2010).

A estrutura sinovial ou articulação infectada apresentará efusão, aumento de temperatura e dor (CARSTANJEN et al., 2010). Além disso alterações como taquicardia, taquipnéia e febre, podem ser observadas em equinos com infecções sépticas sinoviais (SCHNEIDER et al., 1992; RIETMANN et al., 2004).

#### *4.1.2 Diagnóstico*

O diagnóstico é baseado na história clínica, achados do exame físico e exames complementares. Em casos de ferida próxima a estrutura sinovial, se houver dúvidas quanto a contaminação, diversas técnicas podem ser úteis, como exploração com sonda ou punção sinovial para injeção de solução estéril e observar se há comunicação sinovial com o meio externo (LUGO; GAUGHAN 2006; CARSTANJEN et al., 2010).

Exames radiográfico e ultrassonográfico revelam aumento de volume em tecidos moles circunvizinhos, efusão articular e presença de corpo estranho (CARSTANJEN, 2010). A artrografia demonstra o trajeto e a participação ou não de estruturas sinoviais (LAMB, 1991).

A cintilografia nuclear, tomografia computadorizada e ressonância magnética são raramente utilizadas para avaliar as estruturas sinoviais, mas podem ser úteis para localizar a infecção ou inflamação. Essas modalidades de imagem podem ajudar a determinar se a claudicação é causada por sinovite crônica e osteoartrite ou se ainda há infecção (EASLEY et al., 2011; LUDWIG; HARREVELD, 2018).

Além disso exames laboratoriais como, o hemograma pode revelar leucocitose, neutrofilia, hiperfibrinogenemia e hiperproteinemia (SCHNEIDER et al., 1992).

A análise do líquido sinovial inclui avaliação da aparência macroscópica (coloração, turbidez, viscosidade), concentração de proteína total, contagem de células nucleadas e citologia, pode apresentar alterações físicas como fluido serosanguinolento, e químicas como pH inferior a 6,9, aumento de proteína total ( $> 2,5$  mg/dL), glicose, lactato, além de acentuada celularidade com presença de 90% de neutrófilos (LUGO; GAUGHAN, 2006; STEEL, 2008).

A cultura do líquido sinovial e a identificação dos microrganismos representam a confirmação definitiva da infecção, e associada ao teste de sensibilidade são de extrema importância para a eleição do antimicrobiano a ser utilizado (LUGO; GAUGHAN, 2006).

#### *4.1.2 Tratamento*

Sempre que uma estrutura sinovial estiver exposta ou for afetada, o tratamento agressivo deve ser iniciado o mais rápido possível (LUGO; GAUGHAN, 2006).

O tratamento de infecções bacterianas sinoviais e ortopédicas é um desafio na medicina equina, pois leva a alterações de fluidos, acúmulo de fibrina e proliferação de microrganismos. O tratamento comumente necessita de terapias multimodais, sendo a eficácia terapêutica e o custo benefício sempre levados em consideração entre os médicos veterinários (KEARNEY, 2015; LUDWIG; HARREVELD, 2018).

São objetivos do tratamento a resolução rápida da infecção, redução da inflamação, controle da dor e restauração das funções fisiológicas sinoviais normais (RUBIO-MARTÍNEZ, 2006; CARSTANJEN et al., 2010). Para combater bactérias patogênicas, altas concentrações de agentes antimicrobianos são necessárias nessas regiões (LUGO; GAUGHAN, 2006).

A administração de antibioticoterapia sistêmica é um método pouco efetivo para o tratamento de infecções na extremidade distal dos membros, devido ao pobre suprimento sanguíneo regional que tende a estar prejudicado durante a ocorrência destas afecções (WHITEHAIR et al., 1992).

Uma combinação de antibióticos sistêmicos e regionais e/ou intra-sinoviais, lavagem articular/sinovial, desbridamento da ferida se estiver presente, e medicamentos analgésicos e

antiinflamatórios são frequentemente necessários para o combate das infecções sinoviais (LUDWIG; HARREVELD, 2018).

A lavagem artroscópica é uma excelente opção terapêutica pois permite a remoção direcionada de fibrina ou material estranho, visualização de estruturas sinoviais e desbridamento de lesões ósseas ou de tecidos moles. Além disso, a visualização das estruturas sinoviais ajuda determinar o prognóstico (JOYCE, 2007).

Para isso, a utilização de antimicrobianos sistêmicos e loco regionais como na perfusão regional, são frequentemente realizados em associação ao tratamento de infecções ortopédicas.

#### **4 PERFUSÃO REGIONAL**

A perfusão regional intravenosa de antimicrobiano (PRIVA) é uma terapia adjunta eficaz para o tratamento de condições sépticas que acometem a extremidade distal dos equinos. Trata-se de uma modalidade terapêutica simples, de baixo custo e com excelentes resultados (RUBIO-MARTÍNEZ et al., 2012; KEARNEY, 2015). O objetivo da PRIVA é atingir concentrações antimicrobianas acima da concentração inibitória mínima (MIC) no tecido infectado, e evitar altas concentrações sistêmicas, prevenindo possíveis efeitos colaterais (CRUZ et al., 2006; LUGO; GAUGHAN, 2006).

A técnica consiste na infusão de baixas doses de antimicrobiano, por via intravenosa ou intraóssea. Um torniquete posicionado proximalmente no membro, leva a distensão da vascularização regional. O antimicrobiano injetado distalmente, alcança altas doses regionalmente através da difusão retrógrada (ORSINI et al., 2004; RUBIO-MARTÍNEZ et al., 2006).

Além de perfundir a região, expandindo-se para os tecidos adjacentes (tecidos moles, ossos e líquido sinovial), atinge ainda os tecidos pouco vascularizados onde as bactérias são protegidas de antimicrobianos sistêmicos circulantes (RUBIO-MARTÍNEZ et al., 2006).

A PRIVA é indicada para o tratamento de diversas infecções sépticas, sejam ósseas como osteíte e osteomielite, articular, ou infecções tendíneas e de tecidos moles, sinovite e bursite. É aplicável exclusivamente para regiões abaixo ou a altura do rádio, carpo e tarso, e articulação tíbio-társica (KRAUS, 2006; RUBIO-MARTÍNEZ et al., 2006).

Também pode ser indicada como meio profilático após procedimentos cirúrgicos, e para o tratamento de feridas com cicatrização por segunda intenção (PILLE et al., 2005).

#### 4.2.1 Seleção do antimicrobiano

Como pré-requisito o antimicrobiano deve possuir indicação para administração intravenosa, ser biodisponível, solúvel em água e ter a possibilidade de ser diluído em soluções isotônicas como NaCl 0,9% e ringer com lactato (CRUZ et al., 2006). Deve ainda ser efetivo contra os organismos mais comumente identificados nas infecções sépticas dos equinos como enterobactérias, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Pseudomonas* spp. e anaeróbias obrigatórias (CARSTANJEN et al., 2010).

A eficácia de um antimicrobiano depende das propriedades físico-químicas da droga e das características biológicas da bactéria alvo. Fatores no local da infecção, como pH, carga bacteriana, fases de crescimento bacteriano e a presença ou ausência de oxigênio influenciam a ação do antimicrobiano (DOWLING, 2004).

Os antimicrobianos são classificados por suas propriedades farmacológicas em duas principais categorias: dependentes da concentração e dependentes do tempo. Isso é clinicamente importante na administração de antimicrobianos por métodos locais, como perfusão regional intravenosa ou intraóssea ou medicação intra-articular, em que os medicamentos dependentes da concentração são mais benéficos (DOWLING, 2004; LUGO; GAUGHAN, 2006).

Com drogas dependentes de concentração, quanto mais altas as concentrações alcançadas no tecido alvo, maior é o efeito de combater a infecção bacteriana (DOWLING, 2004). Em geral, aminoglicosídeos, fluoroquinolonas e metronidazol são considerados dependentes da concentração, enquanto os  $\beta$ -lactâmicos, macrolídeos e vancomicina são considerados dependentes do tempo (DOWLING, 2004).

Os antimicrobianos que já foram usados na perfusão regional em equinos, na pesquisa ou de maneira empírica, incluem amicacina, gentamicina, ceftiofur, cefazolina, cefotaxamina, cloranfenicol, enrofloxacina, marbofloxacina, eritromicina, ampicilina, penicilina potássica, imipiném, ticarcilina e vancomicina (PILLE et al., 2005; CRUZ et al., 2006; RUBÍO-MARTÍNEZ et al., 2006; KELMER et al., 2012).

Os aminoglicosídeos são os mais habituais na perfusão regional (BRUMBAUGH, 2005). A amicacina demonstra grande eficácia contra patógenos gram-positivos e gram-negativos em problemas ortopédicos de equinos, por isso seu uso deve ser reservado aos casos em que sua

necessidade foi confirmada. Já o uso da gentamicina tem sido reduzido devido ao surgimento de resistência bacteriana (CLARK et al., 2008).

As fluoroquinolonas, como a enrofloxacina e marbofloxacina, normalmente têm excelente atividade contra bactérias gram negativas e algumas gram positivas como *Staphylococcus* spp, *Mycoplasma* spp, e *Pseudomonas* spp. (BROWN, 1996; BERTONE et al., 2000). O uso da enrofloxacina na PRIVA ainda está sob análise, por isso, a sua indicação deve ser cautelosa, até que mais estudos sejam realizados (LUGO; GAUGHAN, 2006).

A enrofloxacina é uma fluorquinolona com efeito comprovado em animais. É caracterizada pela atividade antimicrobiana e distribuição desejável para o tratamento de infecções ortopédicas na porção distal do membro dos equinos (PARRA-SANCHEZ, 2006). O uso da enrofloxacina oral e injetável é utilizado (ELLEBROCK et al., 2020), entretanto, há poucos estudos sobre a sua utilização na PRIVA devido ao seu efeito vasculotóxico (RUBIO-MARTÍNEZ, et al., 2012).

Sempre que possível, a escolha do fármaco deve ser baseada nos resultados de cultura e antibiograma (RUBIO-MARTÍNEZ, et al., 2006). Entretanto, a indicação é que o tratamento de cavalos com infecções sépticas na extremidade distal dos membros, seja sempre iniciado antes mesmo dos resultados microbiológicos (SCHNEIDER, 1992).

#### 4.2.2 Técnica

Para realização da PRIVA, após antissepsia e aplicação de um torniquete, uma veia superficial é canulada com um scalp ou catéter. A manutenção de catéter intravenoso por até sete dias evita a venopunção repetida e facilita a perfusão (KELMER, 2009). A via intra-arterial foi utilizada com anfotericina B para tratamento de pitiose equina, porém essa via não é indicada na rotina clínica, pois esta associada à lesão endotelial severa (WORSTER, et al., 2000).

Na perfusão regional de membros intraóssea (PRMIO) a solução é administrada diretamente na cavidade medular óssea após o acesso com parafuso cortical (RUBIO-MARTÍNEZ, et al., 2006). Esta técnica é mais frequentemente utilizada em potros neonatos, onde a desidratação grave causa colapso dos vasos periféricos e impossibilita o acesso venoso (LEVINE, 2014).

Para ambas as vias de aplicação, a solução pode ser administrada manualmente em bolus, com fluxo lento e controlado, geralmente 2ml/min ou através de bomba de infusão convencional (RUBIO-MARTÍNEZ et al., 2006).

Quanto ao volume total utilizado existem algumas divergências. Pode-se utilizar um volume alto o suficiente para aumentar a pressão intravascular resultando em difusão de drogas suficiente para debelar a infecção (RUBIO-MARTÍNEZ et al., 2006). Porém, volumes menores, como de 10ml alcançaram maiores concentrações no líquido sinovial, quando comparados com 30 e 60ml (HYDE et al., 2013).

Para a realização da perfusão regional faz-se necessário o uso de anestesia geral ou sedação, devido o desconforto promovido pelo torniquete. Para a realização com o equino em posição quadrupedal, mediante sedação, a técnica pode ser realizada com ou sem bloqueios perineurais. Uma alternativa para reduzir o desconforto causado pelo torniquete é a adição de anestésico local, como lidocaína 2% ou mepivacaína 2% ao volume final da solução administrada regionalmente (MATTSON et al., 2004; RUBIO-MARTÍNEZ et al., 2012; RAFAEL et al., 2014).

A anestesia geral pode ser mais confortável e segura para o clínico e controla melhor a dor resultante da administração. No entanto, é aplicável somente para equinos que já seriam submetidos a alguma cirurgia ortopédica, pois ambas podem ser realizadas ao mesmo tempo durante a anestesia (RUBIO-MARTÍNEZ, et al., 2006).

#### *4.2.3 Acesso venoso*

As paredes venosas são compostas por três túnicas: a íntima, a média e a adventícia. A túnica íntima é a camada mais interna do vaso e é formada por uma única camada de epitélio pavimentoso simples, chamada de endotélio, apoiadas em uma camada subendotelial composta de tecido conjuntivo frouxo, podendo apresentar células musculares lisas ocasionais dispersas (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

Possuem também válvulas semilunares formadas por projeções da membrana interna do vaso cobertas por células endoteliais e tecido conjuntivo rico em fibras elásticas (KIERSZENBAUM, 2002; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

Para a realização da PRIVA preconiza-se o acesso a uma veia superficial próxima ao local da infecção. As veias comumente utilizadas no aspecto distal dos membros são as veias digitais palmares ou plantares, metacarpianas ou metatarsianas e proximalmente veias cefálicas ou veias safenas (KELMER et al., 2016).

A venopunção repetida torna-se difícil devido a lesão ao endotélio venoso que pode levar a flebite ou tromboflebite. Por isso a viabilidade na manutenção do cateter venoso por até sete dias tem sido avaliada (KELMER et al 2009; KELMER et al., 2012). As veias cefálica e safena são facilmente acessadas devido seu maior diâmetro e, portanto, mais utilizadas para a colocação de catéteres (KELMER et al., 2009).

Nos equinos, a veia cefálica é um vaso superficial que se origina a partir da união das veias palmar medial e radial, medialmente ao carpo. Inicia-se na região distal do rádio pela face medial, comunicante em projeção caudal com a veia mediana, ascende à porção proximal do membro torácico, chegando à porção distal da escápula com conexão final com a veia jugular. Concorre na drenagem da região com a veia cefálica acessória, que tem origem a partir da porção distal do rádio e unem-se na região da articulação úmero-radio-ulnar (BUDRAS; SACK; RÖCK, 2009; KÖNIG et al., 2011).

#### *4.2.4 Tipos de torniquete*

O torniquete é em uma faixa circunferencial, aplicada com pressão em volta do membro, e tem o objetivo de promover o isolamento vascular da região anatômica de interesse (ALKABES et al., 2011).

Diferentes tipos de torniquete são disponíveis, como, torniquete tubular, torniquete pneumático e faixa ou bandagem de Smarsh. O torniquete deve ocluir o fluxo venoso e arterial e manter o fármaco circulando na região acometida (ORSINI et al., 2004; RUBIO-MARTÍNEZ, et al., 2006).

O torniquete deve ser selecionado de acordo principalmente com o local a ser acessado, via de infusão e características individuais do paciente. A escolha adequada do torniquete bem como seu correto posicionamento no animal são fatores que influenciam a eficácia da técnica (RUBIO-MARTÍNEZ, et al., 2006; ALKABES et al., 2011).

O torniquete deve ser fixado próximo ao local infectado, dependendo da localização do foco séptico. Dois torniquetes podem ser aplicados, um acima e um abaixo do foco séptico, e a solução será administrada entre eles (NAVARRE et al., 1999).

O torniquete deve promover uma pressão maior que a pressão sistólica, e sua aplicação é operador dependente, exceto o torniquete pneumático (ORSINI et a., 2004; RAFAEL et al., 2014).

Quando usado acima do boleto, no metacarpo ou metatarso, a bandagem de Smarsh (torniquete de borracha larga) é mais eficaz do que o torniquete pneumático (ALKABES et al., 2011).

Contudo, o torniquete pneumático colocado acima do carpo demonstrou maior eficácia comparado ao torniquete de borracha (LEVINE et al., 2009). Em vários estudos farmacocinéticos realizados utilizando as veias cefálica e safena, altas concentrações terapêuticas de antimicrobianos foram obtidas no boleto usando os dois tipos de torniquete (KELMER et al., 2013; OREFF et al., 2016).

#### *4.2.5 Efeitos adversos*

Vários estudos investigaram efeitos clínicos, segurança, distribuição, farmacocinética, eficácia, vias e formas de administração dos antimicrobianos habitualmente usados para o tratamento de infecções ortopédicas em equinos (RUBIO-MARTÍNEZ et al., 2006; PARKER et al., 2010; KELMER, et al., 2012; BIASUTTI et al., 2020; RUBIO-MARTÍNEZ, 2020).

A ocorrência e a distribuição das lesões como hematoma e flebite após a utilização da PRIVA é relatada, entretanto com baixa frequência (RUBIO-MARTÍNEZ, et al., 2012). Sinais como leve aumento de volume no local de cateterização, sensibilidade à palpação e tromboflebite com perda da patência venosa foram relatados após 48 horas de cateterização (KELMER, 2009).

RUBIO-MARTÍNEZ et al. (2012), em estudo retrospectivo de casos, observaram menor frequência de complicações (12,26%) ao utilizarem scalp, quando comparados com os resultados de KELMER et al. (2012) que mantiveram por sete dias cateteres de politetrafluoroetileno ou poliuretano, fixados nas veias cefálica e safena os quais observaram complicações em 27% dos membros.

Os efeitos trombogênicos da gentamicina após a PRIVA na veia cefálica, foram avaliados por meio da ultrassonografia e termografia, e mostrou-se segura em equinos (RAFAEL et al., 2014).

Após a PRIVA com enrofloxacin na veia cefálica, relatou-se edema perivascular e celulite leve em três de sete animais (PARRA-SANCHEZ et al., 2006).

O efeito adverso mais comumente citado após a perfusão regional intraóssea é inflamação leve e não dolorosa dos tecidos moles no local de infusão, que se resolve ao longo do tempo sem intervenção clínica (SCHEUCH, 2002). Osteonecrose progressiva, fratura patológica e

osteomielite foram relatadas após a prática intraóssea com o uso da gentamicina na dose sistêmica (PARKER, 2010).

## 5 USO DA ENROFLOXACINA EM EQUINOS

A enrofloxacinina é um antimicrobiano da família das fluoroquinolonas, metabolizada no fígado, sendo seu principal metabolito ativo a ciprofloxacina. Apresenta amplo espectro de ação, contra bactérias gram-negativas e gram-positivas (BROWN, 1996).

Normalmente têm excelente atividade contra estafilococos e *Pseudomonas* spp, (RUBIO-MARTÍNEZ et al., 2006). As fluoroquinolonas agem rapidamente de forma concentração dependente (DOWLING, 2004).

A enrofloxacinina é usada para o tratamento de cavalos com artrite séptica e osteomielite ou quando a administração de antimicrobianos em longo prazo é necessária (BERTONE et al., 2000). Mostrou-se segura para o uso em éguas prenhes por via oral e intravenosa, sem efeitos adversos nas éguas ou potros (ELLERBROCK et al., 2020). DESCRIVER ALTERAÇÕES NA ESPERMATOGÊNESE E ART POTROS.

A via de administração oral é preferível em cavalos que requerem o uso de antimicrobiano a longo prazo, devido a facilidade de administração em comparação com a via intravenosa. Uma formulação de gel oral do produto injetável para bovinos, demonstrou produzir concentrações sanguíneas suficientes para debelar infecções causadas por diversos patógenos em equinos, e não causou nenhum efeito prejudicial em animais hípidos (BERTONE et al., 2000).

A dose recomendada de enrofloxacinina é de 5 mg/kg de peso corporal por via intravenosa, ou 7,5 mg/kg de peso corporal por via oral, ambas a cada 24h, sendo essas doses eficazes para o tratamento de organismos suscetíveis em ambas as categorias (ELLEBROCK et al., 2020).

A utilização da enrofloxacinina na PRIVA em equinos vem sendo questionada, devido seu efeito vasculotóxico (RUBIO-MARTÍNEZ et al., 2006). Vasculite foi relatada em três de sete animais após a PRIVA em equinos ao avaliar-se as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas da enrofloxacinina. Estes efeitos foram relacionados ao extravasamento venoso do fármaco, houve resolução dos sinais clínicos sem tratamento em até 48h (PARRA-SANCHEZ et al., 2006).

Em animais jovens em desenvolvimento o uso rotineiro da enrofloxacin não é recomendado devido a preocupações com danos à cartilagem (CORLEY; HOLLIS, 2009). Como antimicrobianos de amplo espectro com boa penetração e alta eficácia contra infecções gram-negativas, as fluoroquinolonas têm uma grande quantidade de propriedades desejáveis para uso em neonatos. A marbofloxacin foi usada em 50 potros neonatais e jovens e não causou nenhuma alteraçoão articular ou outros efeitos adversos, embora haja o risco teórico de artropatia, degeneraçoão da placa de crescimento entre outros (CORLEY; HOLLIS, 2009).

No Brasil não existe até o momento apresentaçoão comercial de enrofloxacin para o uso exclusivo em equinos. Para a administraçoão intravenosa em cavalos utiliza-se a formulaçoão injetável de bovinos (EPSTEIN, 2004), e essa prática mostrou-se segura em equinos adultos (BERTONE et al., 2000).

## 6 REFERÊNCIAS

- ALKABES, S.B., et al. Comparison of two tourniquets and determination of amikacin sulfate concentrations after metacarpophalangeal joint lavage performed simultaneously with intravenous regional limb perfusion in horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 72, n.5, p. 613–619, 2011.
- BAXTER G.M. Management of wounds involving synovial structures in horses. **Clinical Techniques in Equine Practice** v.3, 204 – 214, 2004.
- BERTONE, A.L. et al. Effect of long-term administration of an injectable enrofloxacin solution on physical and musculoskeletal variables in adult horses. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.217, n.15, p.14–21, 2000.
- BIASUTTI, S.A., et al. A review of regional limb perfusion for distal limb infections in the horse. **Equine Veterinary Education**, <https://doi.org/10.1111/eve.13243>.
- BUDRAS, K. D., SACK, W. O., RÖCK, S. **Anatomy of the horse**. Thoracic limb. Hannover: Schlütersche Verlagsgesellschaft mb H&Co., 2009. cap. 2, p. 4-15.
- BRUMBAUGH, G.W. Use of antimicrobials in wound management. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**. v.21, n.1, p 63–75, 2005.
- CARSTANJEN, B., BOEHART S., CISLAKOVAL M. Septic arthritis in adult horses. **Polish Journal of Veterinary Sciences**, v. 13, n. 1, p. 201-212, 2010.
- DENOIX, J.M. **Diagnosis and Management of Lameness in the Horse: Ultrasonographic Examination of Joints**. In: Ross, M.V, Dyson S.J. WB Saunders, St. Louis, 2003, cap. 17. p.189-194.
- CLARK, C. et al. Bacterial isolates from equine infections in western Canada (1998–2003). **The Canadian Veterinary Journal**, v. 49, n. 2, p.153-170, 2008.
- CRUZ, A. M., RUBIO-MARTÍNEZ, L., DOWLING, T. New antimicrobials, systemic distribution, and local methods of antimicrobial delivery in horses **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 22, n. 2, p. 297-322, 2006.
- DOWLING, P.M. Antimicrobial therapy. In: Bertone J., Hospool L., Eds. **Equine Clinical Pharmacology**. St. Louis (MO): WB Saunders, 2004, p. 13-47.
- EASLEY J.T, BROKKEN M.T, ZUBROD C.J, et al. Magnetic resonance imaging findings in horses with septic arthritis. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 52, n.4, p. 402-408, 2011.

ELLERBROCK, R.E. Pharmacokinetics of intravenous and oral administration of enrofloxacin to the late-term pregnant and non-pregnant mares. **Equine Veterinary Journal**, v.52, n.3. p.464-470, 2020.

EPSTEIN, K., et al. Pharmacokinetics, stability, and retrospective analysis of an oral gel formulation of the bovine injectable enrofloxacin in horses. **Veterinary Therapeutics: Research in Applied Veterinary Medicine**, v.5, n.2, 155-167, 2004.

HARVEY, A., KILCOYNE, I., BYRNE, B. A., NIETO, J. Effect of dose on intra-articular amikacin sulfate concentrations following intravenous regional limb perfusion in horses. **Veterinary Surgery**, v. 45, n. 8, p. 1077–1082, 2016.

HYDE, R.M. et al. The influence of perfusate volume on antimicrobial concentration in synovial fluid following intravenous regional limb perfusion in the standing horse. **Canadian Veterinary Journal**, v. 54, n.4, p. 363–367. 2013.

JUNQUEIRA, L.C., CARNEIRO, J. Sistema circulatório, In: **Histologia básica: Texto e atlas**, 12.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. Cap 11, p.199-216.

JOYCE J. Injury to synovial structures. **Veterinary Clinics: Equine Practice**, v. 23, n.1; p.103-116, 2007.

KEARNEY, C. What is the most effective way to perform intravenous regional perfusion? **Equine Veterinary Education** v.27, n.8, p.442-443, 2015.

KELMER, G., CATASUS, C.T., SAXTON, A.M., ELLIOTT, S.B. Evaluation of indwelling intravenous catheters for the regional perfusion of the limbs of horses. **Veterinary Record**, v.165, n.17, p.4-8, 2009.

KELMER, G. et al. Indwelling cephalic or saphenous vein catheter use for regional limb perfusion in 44 horses with synovial injury involving the distal aspect of the limb. **Veterinary Surgery**, v.41, n.8, p.938-943, 2012.

KELMER, G. et al. Evaluation of regional limb perfusion with erythromycin using the saphenous, cephalic, or palmar digital veins in standing horses. **Journal Veterinary Pharmacology Therapeutics**, v.36, n.5, p.434-440, 2013.

KELMER, G. Regional limb perfusion in horses. **Veterinary Record**, v.178, n.23, p.581-584, 2016.

KIERSZENBAUM, A. L., TRES, L.L. **Histology and cell biology: a introduction to pathology: Cardiovascular system**. Missouri: Mosby, 2002. cap.12, p. 321-338.

KÖNIG, H. E.; RUBERTE, J.; LIEBICH, H. G. **Anatomia dos animais domésticos: Órgãos do sistema cardiovascular**. In: KÖNIG, H. E.; LIEBICH, H. G, 4.ed. Porto Alegre: Artmed, 2011. cap. 12, p. 461-494.

KRAUS, B.M. Lacerations involving synovial structures: Initial treatment and novel therapy for infectious arthritis/tenosynovitis. **Clinical Techniques in Equine Practice**, v.5, n.2, p.82-92, 2006.

LAMB, C.R. Contrast radiography of equine joints, tendons sheaths and draining tracts. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v.7, n.2, 7, p.241-257, 1991.

LEVINE, D.G., EPSTEIN, K.L., NEELIS, D.A., ROSS, M.W. Effect of topical application of 1% diclofenac sodium liposomal cream on inflammation in healthy horses undergoing intravenous regional limb perfusion with amikacin sulfate. **American Journal of Veterinary Research**, v.70, n.11, p.1323-1325, 2009.

LEVINE, D.G. Regional perfusion, intraosseous, and resuscitation infusion techniques. In: ORSINI, J.A., DIVERS, T.J. **Equine Emergencies Treatment and Procedures**: WB Saunders, 2014, 4 ed., cap.5, p. 16-18.

LUDWIG, E.K, HARREVELD, P.D.V. Equine wounds over synovial structures. **Veterinary Clinics: Equine Practice**, v.34, n.3, p.575-590, 2018.

LUGO, J., GAUGHAN, E.M. Septic arthritis, tenosynovitis, and infections of hoof structures. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v.22, n.2, p.363-388, 2006.

MATTSON, S., et al. Intraosseous gentamicin perfusion of the distal metacarpus in standing horses. **Veterinary Surgery**, v.33, n.2, p.180-186, 2004.

MEYER, S.S. et al. Pharmacokinetics of intravenous ceftiofur sodium and concentration in body fluids of foals. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.32, n.4, p.309-316, 2009.

NAVARRE, C.B. et al. Ceftiofur distribution in plasma and joint fluid following regional limb injection in cattle. **Journal Veterinary Pharmacology Therapeutics**, v.22, n.1, p.13-19, 1999.

OREFF G.L., et al., The effect of perfusate volume on amikacin concentration in the metacarpophalangeal joint following cephalic regional limb perfusion in standing horses. **Veterinary Surgery**, v.45, n.5, p.625-630, 2016.

ORSINI, J. A., ELCE, Y. KRAUS, B. Management of severely infected wounds in the equine patient. **Clinical Techniques in Equine Practice**, v. 3, n.2, p.225-236, 2004.

PARKER, R.A. et al. Osteomyelitis and osteonecrosis after intraosseous perfusion with gentamicin **Veterinary Surgery**, v.39, n.5, p.644-648, 2010.

PARRA-SANCHEZ, A. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of enrofloxacin and low dose of amikacin administered via regional intravenous limb perfusion in standing horses. **American Journal of Veterinary Research**, v.67, n.10, p.1687-1695, 2006.

PILLE, F. et al. Synovial fluid and plasma concentrations of ceftiofur after regional intravenous perfusion in the horse. **Veterinary Surgery**, v.34, n.6 p.610-617, 2005.

- RAFAEL, L.A. et al. Avaliação do efeito trombogênico da perfusão regional intravenosa com gentamicina em equinos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.66, n.497, p.1449-1456, 2014.
- RUBIO-MARTÍNEZ, L.M., CRUZ, A.M. Antimicrobial regional limb perfusion in horses. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.228, n.5, p.706-712, 2006.
- RUBIO-MARTÍNEZ L.M. et al. Clinical use of antimicrobial regional limb perfusion in horses: 174 cases (1999–2009). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.241, n.12, p.1650-1658, 2012.
- SCHADE, J. et al., Perfusão regional do membro com antimicrobianos em equinos. **Revista de Ciências Agroveterinárias**. v.18, n.2, 2019.
- SCHNEIDER, R.K., et al. A retrospective study of 192 horses affected with septic arthritis/tenosynovitis. **Equine Veterinary Journal**, v.24, n.6, p.436-442, 1992.
- SCHEUCH, B.C., VAN, H.L.M., WILSON, W.D, et al. Comparison of intraosseous or intravenous infusion for delivery of amikacin sulfate to the tibiotarsal joint of horses. **American Journal Veterinary Research**, v.63, n.3, p.374–380, 2002.
- STEEL C.M. Equine synovial fluid analysis. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice** 2008;24: 437–54.
- WHITEHAIR, K.J., BLEVINS, W.E., FESSLER, J.F. et al. Regional perfusion of the equine carpus for antibiotic delivery. **Veterinary Surgery**, v.21, n.4, p.279–285, 1992.
- WORSTER, A.A., LILLICH, J.D., COX, J.H. Pythiosis with bone lesions in a pregnant mare. **Journal of the American Veterinary Medical Association**; v.216, n.11, p.1795–1798, 2000.

## 7 ENROFLOXACINA É SEGURA NA PERFUSÃO REGIONAL INTRAVENOSA EM EQUINOS

### RESUMO

A porção distal dos membros dos equinos juntamente com suas estruturas sinoviais são frequentemente afetadas por processos sépticos, e podem resultar em acentuados graus de claudicação, muitas vezes irreversíveis. A perfusão regional intravenosa de antimicrobiano (PRIVA) é um tratamento complementar efetivo frente a essas infecções. Diferentes fármacos têm sido testados, porém a utilização da enrofloxacin vem sendo questionada devido seu efeito vasculotóxico. O objetivo foi avaliar o efeito trombogênico da enrofloxacin na perfusão regional intravenosa em equinos. Foram utilizados 10 equinos, machos e fêmeas, mestiços, adultos e hípidos. A perfusão regional foi realizada pelo acesso na veia cefálica, com o animal em posição quadrupedal, após sedação com detomidina. As avaliações termográficas, ultrassonográficas com doppler com foco na veia cefálica foram realizadas nos momentos M0: antes da perfusão; M1: imediatamente após a retirada do torniquete e 30 minutos após a PRIVA; M2: 24 horas após e M3: 48 horas após a PRIVA. Os membros torácicos foram divididos em dois grupos e a veia cefálica foi cateterizada de forma asséptica. O membro torácico direito (MTD) (tratamento) recebeu a infusão de enrofloxacin a 10% (1,5mg/kg) diluída em NaCl 0,9% até completar o volume de 20 ml e o membro torácico esquerdo (MTE) (controle) recebeu o mesmo volume com solução de NaCl 0,9%. Através das imagens ultrassonográficas obteve-se a medida do lumen venoso em todos os momentos e avaliou-se a integridade da veia cefálica com o teste de compressibilidade após a PRIVA. Os dados foram avaliados por meio do teste de normalidade. Para comparação entre os grupos controle e tratado foi utilizado o teste T para as variáveis paramétricas e o teste Mann Whitney para as não paramétricas. Para a comparação entre momentos foi utilizado a análise de variância de medidas repetidas (ANOVA RM) para as variáveis paramétricas e o teste de Friedman para as não paramétricas ( $P < 0,005$ ). Não houve diferenças no diâmetro da veia cefálica entre grupos controle e tratado, apenas entre momentos, sendo menor no M1 para os dois grupos. O exame ultrassonográfico no modo-B e com doppler colorido, possibilitou avaliação da veia cefálica e identificação de trombo. A termografia foi útil para detectar aumentos de temperatura no edema inflamatório e tromboflebite. Apenas um animal desenvolveu tromboflebite no MTD, a qual se

resolveu em 48h. Conclui-se que a enrofloxacin pode ser utilizada com segurança na PRIVA em equinos com poucos efeitos adversos.

Palavras chave: Infecção, claudicação, tratamento, cefálica.

## 7 ENROFLOXACIN SAFE IN REGIONAL INTRAVENOUS PERFUSION IN HORSES

### RESUMO

The distal portion of the equine limbs together with their synovial structures are often affected by septic processes, and can result in marked degrees of lameness, often irreversible. Regional intravenous antimicrobial perfusion (PRIVA) is an effective complementary treatment for these infections. Different drugs have been tested, but the use of enrofloxacin has been questioned due to its vasculotoxic effect. The objective was to evaluate the thrombogenic effect of enrofloxacin on regional intravenous infusion in horses. Ten horses, male and female, crossbred, adult and healthy, were used. Regional perfusion was performed by accessing the cephalic vein, with the animal in a quadrupedal position, after sedation with detomidine. Thermographic and ultrasound assessments with doppler focusing on the cephalic vein were performed at M0 moments: before the infusion; M1: immediately after removing the tourniquet and 30 minutes after PRIVA; M2: 24 hours after and M3: 48 hours after PRIVA. The thoracic limbs were divided into two groups and the cephalic vein was aseptically catheterized. The right thoracic limb (LTR) (treatment) received an infusion of 10% enrofloxacin (1.5mg / kg) diluted in 0.9% NaCl until the volume of 20 ml was completed and the left thoracic limb (LTL) (control) received the same volume with 0.9% NaCl solution. Through the ultrasound images, the measurement of the venous lumen was obtained at all times and the integrity of the cephalic vein was evaluated with the compressivity test after PRIVA. The data were evaluated using the normality test. For comparison between the control and treated groups, the T test was used for the parametric variables and the Mann Whitney test for the non-parametric ones. For the comparison between moments, analysis of variance of repeated measures (ANOVA RM) was used for the parametric variables and the Friedman test for the non-parametric ones ( $P < 0.005$ ). There were no differences in the diameter of the cephalic vein between control and treated groups, only between moments, being smaller in M1 for both groups. The B-mode ultrasound examination and color doppler enabled evaluation of the cephalic vein and identification of a thrombus. Thermography was useful to detect temperature increases in inflammatory edema and thrombophlebitis. Only one animal developed thrombophlebitis in the RTL, which resolved in 48 hours. It is concluded that enrofloxacin can be used safely in PRIVA in horses with few adverse effects.

Key words: Infection, lameness, treatment, cephalic.

## 7.1 INTRODUÇÃO

A perfusão regional de antimicrobianos (PRIVA), é uma modalidade terapêutica efetiva e amplamente utilizada em equinos, para combater infecções ortopédicas que afetam a extremidade distal dos membros (BIASUTTI et al., 2020).

Entre os fármacos empregados na PRIVA, os aminoglicosídeos são os mais amplamente utilizados (BRUMBAUGH, 2005). Entretanto, o uso desse grupo farmacológico tem sido reduzido devido ao surgimento de resistência bacteriana (CLARK et al., 2008). Por isso, novas opções terapêuticas vêm sendo testadas.

A Enrofloxacin também é um antimicrobiano com vastos estudos sobre a presença de resistência bacteriana devido ao uso indiscriminado na bovinocultura (CROSBY et al., 2018). Contudo, a ideia de administração na forma de PRIVA faz com que o fármaco tenha potencial e eficácia melhor do que sua administração parenteral tradicional (RUBIO-MARTÍNEZ; CRUZ, 2006).

Apresenta amplo espectro de ação, contra bactérias gram-negativas e gram-positivas (BROWN, 1996). Entretanto, seu uso na PRIVA em equinos vem sendo questionado devido ao seu efeito vasculotóxico (RUBIO-MARTÍNEZ; CRUZ, 2006). Vasculite foi observada após a PRIVA com enrofloxacin provavelmente devido ao extravasamento da solução para o espaço perivascular (PARRA-SANCHEZ et al., 2006).

Dentre os efeitos adversos após a PRIVA estão sinais como, edema no local de cateterização, sensibilidade à palpação e flebite ou tromboflebite com perda da patência venosa e hematoma (KELMER 2009; RUBIO-MARTÍNEZ et al., 2012).

Qualquer uma das alterações que compreendem a Tríade de Virchow, sendo a alteração da parede vascular, a alteração do fluxo sanguíneo e a alteração dos componentes sanguíneos (KUMAR et al. 2010) podem levar a formação de trombose venosa.

O objetivo deste trabalho foi avaliar por meio do exame físico, ultrassonográfico, dopplermetria e termográfico o efeito trombogênico da enrofloxacin após a PRIVA na veia cefálica de equinos.

## 7.2 MATERIAL E MÉTODOS

### 7.2.1 Local

O experimento foi realizado no Hospital de Clínicas Veterinárias (HCV) do Centro de Ciências Agroveterinárias (CAV) da Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), no município de Lages-SC.

### 7.2.2 Animais

Foram avaliados 10 equinos mestiços, adultos ( $12,0 \pm 7,6$  anos; 4 a 20 anos), sendo sete fêmeas (70%) e três machos castrados (30%). Os animais foram provenientes do Programa de Extensão Amigo do Carroceiro (CAV/UDESC), do Centro Ambiental de Lages, e de proprietários particulares. Os proprietários dos equinos foram elucidados quanto a natureza da pesquisa e receberam para a sua apreciação e assinatura um Termo de Autorização e Consentimento Livre Esclarecido. Dessa forma, os animais foram incluídos no projeto somente mediante consentimento dos seus proprietários.

Os membros torácicos dos animais foram divididos em dois grupos, sendo o torácico direito considerado o tratado, e recebeu enrofloxacina a 10%, na dose de 1,5mg/kg (Chemitril®; Chemitec), e o torácico esquerdo o controle, que recebeu solução de NaCl 0,9%, ambos com acesso na veia cefálica totalizando 20ml de solução infundida.

Os animais foram avaliados em quatro momentos: antes da PRIVA (M0), imediatamente após a retirada do torniquete (M1), 24 horas após a PRIVA (M2) e 48 horas após a PRIVA (M3).

### 7.2.3 Exame Físico

Foram aferidos a frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), temperatura retal, motilidade intestinal e coloração das mucosas. Além de inspeção para observação a integridade da veia cefálica.

### 7.2.4 Exame Termográfico e Avaliação das imagens

A avaliação termográfica foi realizada utilizando ambos os membros, com câmera termográfica Flir E-40, com software flir tools. Os membros foram tricotomizados 24h antes do início das avaliações, na região medial do antebraço, para possibilitar a posterior avaliação ultrassonográfica. Durante os três dias de avaliação os animais permaneceram estabulados para minimizar os efeitos ambientais.

O aparelho foi calibrado em todos os momentos de avaliação conforme a temperatura ambiente e umidade relativa do ar. As imagens foram capturadas com o distanciamento de 2m, de maneira ordenada das regiões, dorsal e medial dos membros, na região média do antebraço. As temperaturas obtidas em cada momento, foram comparadas entre os membros e com o momento zero (M0) antes da perfusão regional, de cada membro. Realizados sempre pela mesma pessoa.

#### 7.2.5 Exame Ultrassonográfico e avaliação das imagens

O exame ultrassonográfico (US) foi realizado da região média do antebraço, por meio do aparelho de ultrassom portátil Ultra medic® 9V, equipado com sonda linear array, multifrequencial (10,0–5,0MHz), no modo tradicional e de mapeamento Doppler em Cores.

Para garantir melhor acoplamento acústico a tricotomia (lâmina 40) foi realizada no aspecto medial do antebraço, seguida pela lavagem com água e sabão. Foi utilizado álcool 50% sobre a pele com o auxílio de uma compressa em associação com uma camada espessa de gel, para evitar a deformação do diâmetro de lumen venoso. Os equinos indóceis e aqueles que não permitiram a realização de qualquer etapa da preparação ou do exame foram previamente sedados com cloridrato de detomidina (10-40µg/kg; IV).

Obtiveram-se as medidas do lúmen venoso nos segmentos proximal, médio e distal da veia cefálica no aspecto medial do antebraço, nos momentos antes da PRIVA (M0), imediatamente após a retirada do torniquete e 30 minutos após a PRIVA (M1), 24 horas (M2) e 48 horas após (M3) a PRIVA.

Cada segmento venoso foi classificado em “compressível com sinal Doppler positivo”, “parcialmente ou não compressível com sinal Doppler positivo” e “não compressível com sinal Doppler negativo” e recebeu o valor de 0, 1 e 2, respectivamente. A classificação seguiu: (0) há o colapso total das paredes da veia quando a pressão é aplicada, (1) colapso parcial do

vaso, trombo oclui o vaso parcialmente, (2) não há fluxo sanguíneo, trombo oclui todo o vaso e quando se faz a pressão as paredes do vaso não colabam (RAFAEL et al., 2014).

As avaliações e mensurações ultrassonográficas foram realizadas por um único operador com o mesmo aparelho ultrassonográfico e no mesmo ambiente em todos os momentos, objetivando reduzir variações.

#### 7.2.6 Perfusão Regional Intravenosa de Antimicrobiano (PRIVA)

Para a realização da PRIVA o animal foi mantido em posição quadrupedal, após sedação com cloridrato de detomidina (10-40 $\mu$ g/kg; IV). O torniquete foi posicionado com o uso de faixa elástica de Smarsh de 12 cm de largura na região proximal dos dois membros torácicos, aproximadamente 25 a 30 cm acima do osso carpo acessório.

A parte medial dos membros torácicos foi preparada assepticamente utilizando iodo polividona degermante e álcool 70%. Posteriormente um cateter periférico calibre 22G BD Angiocath® de polietileno foi posicionado na veia cefálica, com o acoplamento de um extensor de equipo de 120cm. A solução foi infundida no membro torácico direito que recebeu a solução contendo enrofloxacina a 10% na dose de 1,5mg/kg diluída em NaCl 0,9% até completar o volume de 20ml, o membro torácico esquerdo (controle), recebeu a solução de NaCl 0,9% totalizando 20ml.

A solução foi infundida manualmente e o tempo foi padronizado em cinco minutos com taxa de infusão de 4ml/min. O animal permaneceu com o torniquete por 30 minutos, e posteriormente iniciavam-se as avaliações termográfica e ultrassonográfica, respectivamente, sendo este considerado o momento M1.

#### 7.2.7 Análise Estatística

Os dados foram avaliados por meio do teste de normalidade Shapiro-Wilk. Para comparação entre os grupos controle e tratado foi utilizado o teste T para as variáveis paramétricas e o teste Mann Whitney para as não paramétricas. Para a comparação entre momentos foi utilizado a análise de variância de medidas repetidas (ANOVA RM) para as variáveis paramétricas e o teste Friedman para as não paramétricas ( $P < 0,005$ ).

### 7.2.8 Comitê de Ética

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), sob número de protocolo 7502021219.

### 7.2.9 RESULTADOS

Não foram observadas alterações nos parâmetros vitais ao exame físico dos animais durante a realização do experimento (dados não apresentados).

No geral, o protocolo de sedação utilizado mostrou-se eficiente para conter os animais, durante os 30 minutos de permanência do torniquete, entretanto, quatro animais (4/10; 40%) necessitaram de sedação adicional com metade da dose inicial de detomidina.

Houve pequena dificuldade para a colocação do catéter venoso na veia cefálica, em três (3/10; 30%) animais. Nesses casos fez-se necessário a venopunção repetida para posicionamento do catéter, devido reações exacerbadas e movimento de retirada do membro. Em um animal (1/10; 10%) utilizou-se bloqueio local de pele (1,5ml; lidocaína 2%) para posicionamento do catéter devido ao comportamento indócil. A venopunção repetida ocorreu, em dois animais que perderam a viabilidade do cateter antes do início da PRIVA, principalmente por obstrução do cateter. Nesse caso, o cateter foi retirado, instituído crioterapia por cinco minutos e, se não houvesse edema local, nova venopunção era realizada. Um animal (1/10; 10%) ficou 24h em espera após a falha na cateterização.

Não houve diferença de temperatura entre os membros controle e tratamento durante todos os momentos de avaliação. Entre momentos houve diferença para o membro controle, sendo o M0 diferente dos demais momentos, e, M1 diferente de M2. A maior variação de temperatura ocorreu no M1 (30 minutos após a PRIVA) bilateralmente (Tabela 1). Um animal desenvolveu tromboflebite e apresentou aumento de temperatura local quando comparada ao membro contralateral em todos os momentos após a PRIVA (Figura 1).

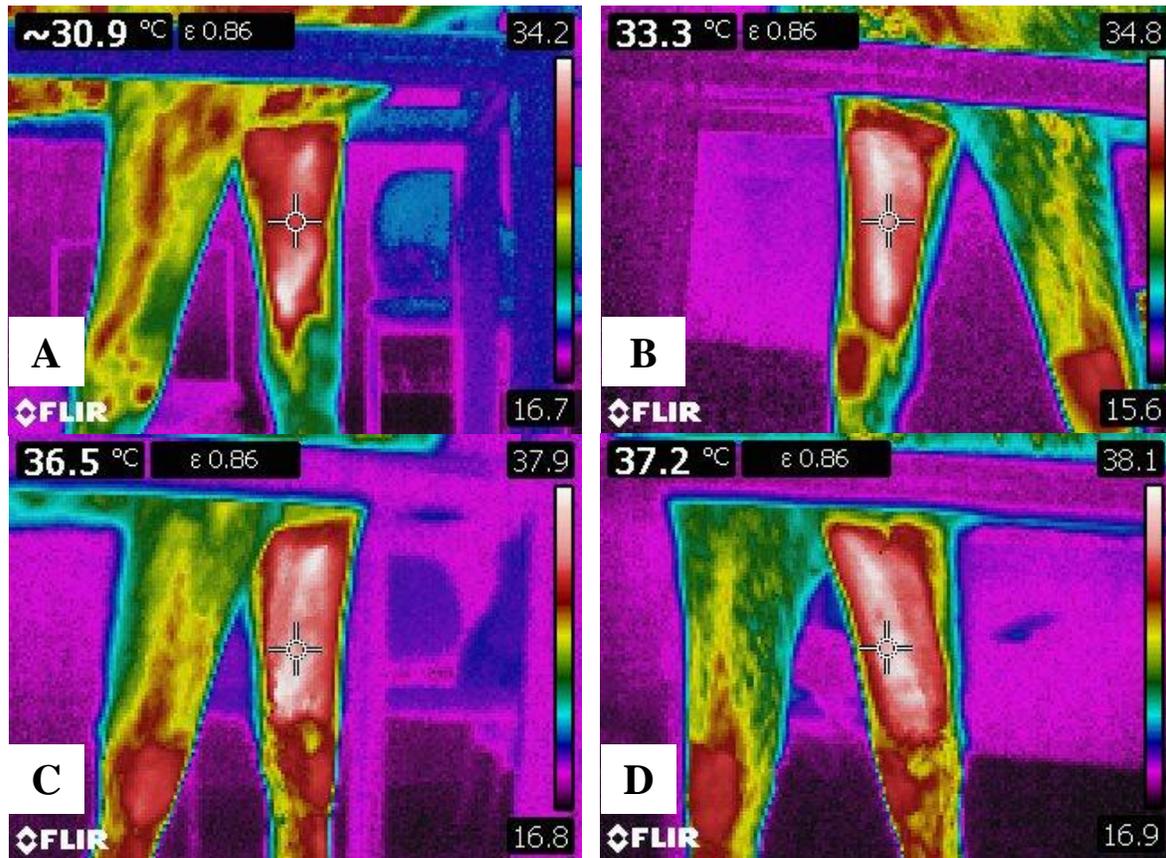
O exame ultrassonográfico possibilitou avaliar a veia cefálica em diferentes momentos, antes da PRIVA (M0), imediatamente após a retirada do torniquete (M1), 24h após a PRIVA (M2)

e 48h após a PRIVA (M3). O diâmetro médio do lúmen da veia cefálica nos segmentos distal, médio e proximal não mostrou diferença entre os grupos (Tabela 2).

**Tabela 1.** Médias e desvios-padrão da temperatura em graus celsius (°C) do aspecto medial do membro torácico na região do terço médio do rádio dos equinos, com foco na veia cefálica, nos momentos M0 (antes da PRIVA); M1 (30 minutos após a PRIVA); M2 (24h após a PRIVA) e M3 (48h após a PRIVA) após a perfusão regional com antibiótico (PRIVA) enrofloxacina 10% (1,5mg/Kg).

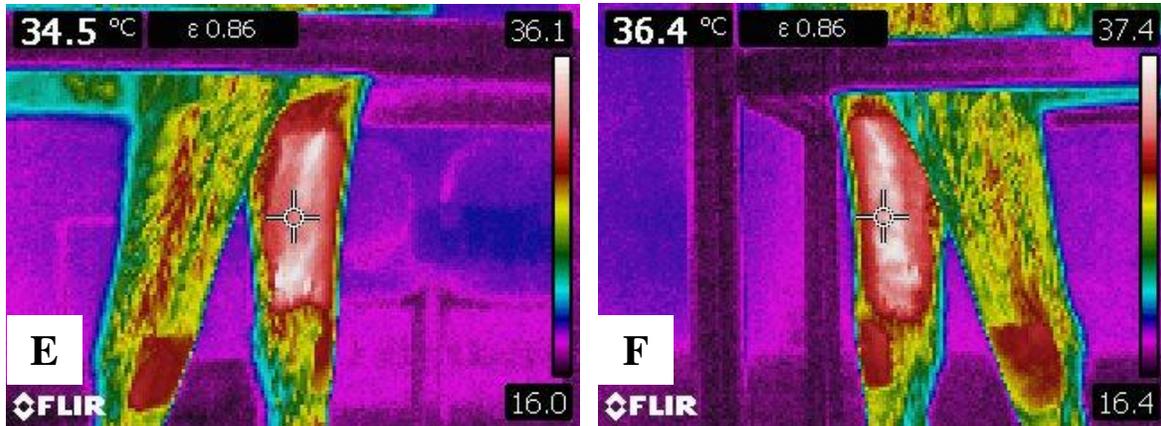
Grupos	Momentos			
	M0 (Antes da PRIVA)	M1 (30 min após a PRIVA)	M2 (24h após a PRIVA)	M3 (48h após a PRIVA)
Controle	33,1±1,4 <sup>Ac</sup>	33,0±2,6 <sup>Ab</sup>	35,2±1,5 <sup>Aa</sup>	34,6±1,4 <sup>Aab</sup>
Tratamento	34,0±2,0 <sup>Aa</sup>	33,8±3,0 <sup>Aa</sup>	35,6±1,2 <sup>Aa</sup>	35,2±1,3 <sup>Aa</sup>

Letras maiúsculas comparam entre grupos e letras minúsculas entre momentos. Fonte: elaborada pela autora, 2020. Letras diferentes indicam diferença e as letras iguais demonstram que não houve diferença significativa ( $P < 0,005$ ).



**Figura 1.** Imagem termográfica do aspecto medial do antebraço esquerdo (controle) de um equino, com foco no terço médio, região da veia cefálica no momento após a perfusão regional com antibiótico (PRIVA) enrofloxacina 10% (1,5mg/Kg) (M1), (A); Imagem termográfica do aspecto medial do antebraço direito (tratamento) de um equino com foco no terço médio, região da veia cefálica com aumento de temperatura, no momento após a PRIVA (M1), (B). Imagem termográfica do aspecto medial do antebraço esquerdo (controle) de um equino, com foco no terço médio, região

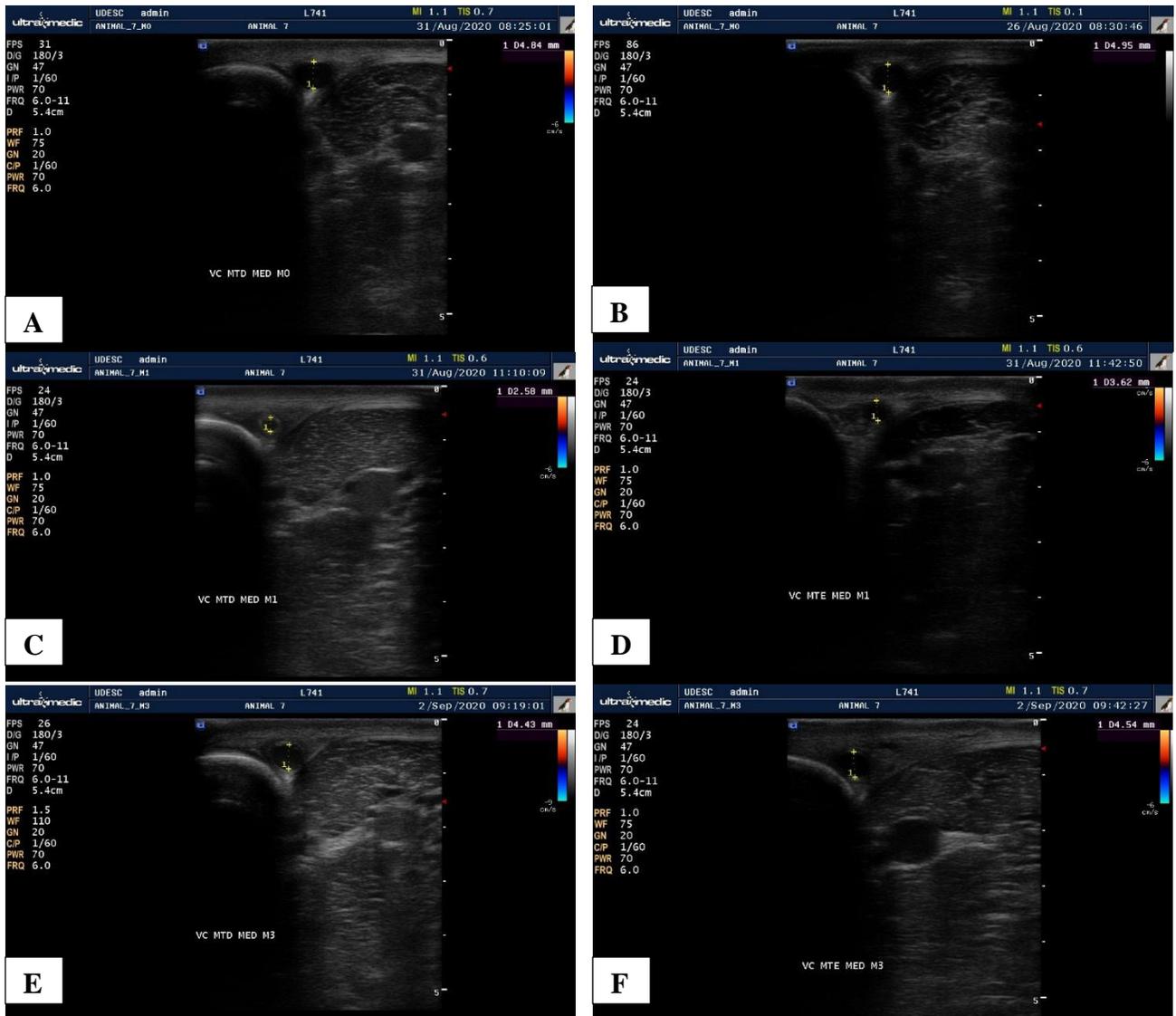
da veia cefálica no momento 24h após a PRIVA (M2), (C). Imagem termográfica do aspecto medial do antebraço direito (tratamento) de um equino com foco no terço médio, região da veia cefálica com aumento de temperatura, no momento 24h após a PRIVA (M2) (D).



**Figura 1.** Imagem termográfica do aspecto medial do antebraço esquerdo (controle) de um equino, com foco no terço médio, região da veia cefálica no momento após 48h a após a perfursão regional com antibiótico (PRIVA) enrofloxacina 10% (1,5mg/Kg) PRIVA (M3), (E). Imagem termográfica do aspecto medial do antebraço direito (tratamento) de um equino com foco no terço médio, região da veia cefálica com aumento de temperatura, no momento 48h após a PRIVA (M3) (F).

Entretanto, houve diferença entre momentos bilateralmente, observando-se redução do diâmetro do lúmen venoso nas regiões proximal, média e distal em todos os animais no M1. Essa diferença não se manteve até o 48h após a PRIVA (M3), voltando as medidas basais após 24h após a PRIVA(M2) (Figura 2 A, B, C, D, E, F).

No grupo tratamento, seis animais (6/10; 60%) apresentaram vasculite, caracterizada pelo espessamento da parede venosa (Figura 4) evidenciado principalmente no corte transversal, na região média e distal, os quais permanecerem presentes por tempos variáveis, alguns desapareceram até 24h após a PRIVA (M2) e, outros mantiveram-se até 48h após a PRIVA (M3).



**Figura 2.** Imagem ultrassonográfica, corte transversal, com foco na veia cefálica do membro torácico direito, antes da perfusão regional com antibiótico (PRIVA) enrofloxacina 10% (1,5mg/Kg) PRIVA (M0), medida do lumen da veia cefálica região medial: 4,84mm (A). Imagem ultrassonográfica, corte transversal, com foco na veia cefálica do membro torácico esquerdo, no M0, medida do lumen da veia cefálica região medial: 4,95mm (B). Imagem ultrassonográfica, corte transversal, com foco na veia cefálica do membro torácico direito, imediatamente após a PRIVA e retirada do torniquete (M1), evidencia-se redução na medida do lumen da veia cefálica região medial: 2,58mm (C). Imagem ultrassonográfica, corte transversal, com foco na veia cefálica, do membro torácico esquerdo, M1, evidenciando redução na medida do lumen da veia cefálica região medial: 3,71mm (D). Imagem ultrassonográfica, corte transversal, com foco na veia cefálica do membro torácico direito, 48h após a PRIVA (M3), evidenciando retorno de medida do lumen próximo ao M0 da veia cefálica região medial: 4,43mm (E). Imagem ultrassonográfica, corte transversal, com foco na veia cefálica do membro torácico direito, no M3 evidenciando medida do lumen da veia cefálica região medial, próxima a medida do M0, 4,54 mm (F).



**Figura 3.** Imagem ultrassonográfica com foco na veia cefálica do membro torácico direito de equino demonstrando integridade venosa antes da PRIVA (M0) (A). Imagem ultrassonográfica transversal com foco na veia cefálica do membro torácico direito de equino demonstrando discreto espessamento da parede venosa (seta azul) após a PRIVA (M1) com enrofloxacina a 10% na dose de 1,5mg/kg (B).

**Tabela 2.** Medidas de médias e desvios-padrão do diâmetro do lumen da veia cefálica de equino em milímetros (mm), das regiões, proximal, média e distal, nos cortes longitudinal e transversal, nos momentos M0 (antes da PRIVA), M1 (30 minutos após a PRIVA), M2 (24h após a PRIVA) e M3 (48h após a PRIVA) após a perfusão regional com antibiótico (PRIVA) enrofloxacina 10% (1,5mg/Kg)

Variável	Grupos	Momentos			
		M0 Antes da PRIVA	M1 30 min após a PRIVA	M2 24h após a PRIVA	M3 48h após a PRIVA
<b>VC proximal longitudinal</b>	Controle	4,39±0,66 <sup>Aac</sup>	3,64±1,47 <sup>Abc</sup>	4,49±0,95 <sup>Aa</sup>	4,84±1,80 <sup>Aa</sup>
	Enrofloxacina	4,28±1,06 <sup>Aa</sup>	3,26±0,83 <sup>Abcd</sup>	3,86±0,76 <sup>Aac</sup>	4,17±1,0 <sup>Aad</sup>
<b>VC medial longitudinal</b>	Controle	4,78±0,93 <sup>Aa</sup>	3,51±1,67 <sup>Ab</sup>	4,91±1,15 <sup>Aa</sup>	4,87±1,09 <sup>Aa</sup>
	Enrofloxacina	4,74±0,51 <sup>Aa</sup>	3,26±1,0 <sup>Abc</sup>	4,12±1,28 <sup>Aac</sup>	4,47±0,89 <sup>Aa</sup>
<b>VC distal longitudinal</b>	Controle	4,30±0,64 <sup>Aa</sup>	3,01±1,65 <sup>Ab</sup>	4,42±1,32 <sup>Aa</sup>	4,95±1,17 <sup>a</sup>
	Enrofloxacina	4,51±0,36 <sup>Aa</sup>	3,22±0,93 <sup>Ab</sup>	4,31±1,03 <sup>Aa</sup>	4,38±0,78 <sup>a</sup>
<b>VC proximal transversal</b>	Controle	4,50±1,49 <sup>Aa</sup>	3,41±1,58 <sup>Ab</sup>	4,09±1,25 <sup>Aadf</sup>	4,44±1,30 <sup>Acfa</sup>
	Enrofloxina	4,13±0,99 <sup>Aabcd</sup>	3,39±0,91 <sup>Ad</sup>	3,86±0,77 <sup>Ad</sup>	4,56±0,94 <sup>Aa</sup>
<b>VC medial transversal</b>	Controle	4,69±0,90 <sup>Aa</sup>	3,15±1,31 <sup>Ab</sup>	4,48±1,05 <sup>Aa</sup>	4,73±0,93 <sup>Aa</sup>
	Enrofloxacina	4,35±0,67 <sup>Aa</sup>	3,03±0,67 <sup>Ab</sup>	4,07±0,97 <sup>Aad</sup>	4,18±0,69 <sup>Aac</sup>
<b>VC distal transversal</b>	Controle	4,52±1,39 <sup>Aa</sup>	2,93±1,66 <sup>Abc</sup>	4,19±1,29 <sup>Aac</sup>	4,50±1,40 <sup>Aa</sup>
	Enrofloxacina	4,59±0,86 <sup>Aa</sup>	3,15±1,24 <sup>Ab</sup>	4,19±1,06 <sup>Aac</sup>	4,14±1,14 <sup>Aad</sup>

VC = Veia cefálica.

Letras diferentes indicam diferença e as letras iguais demonstram que não houve diferença significativa (P<0,005).

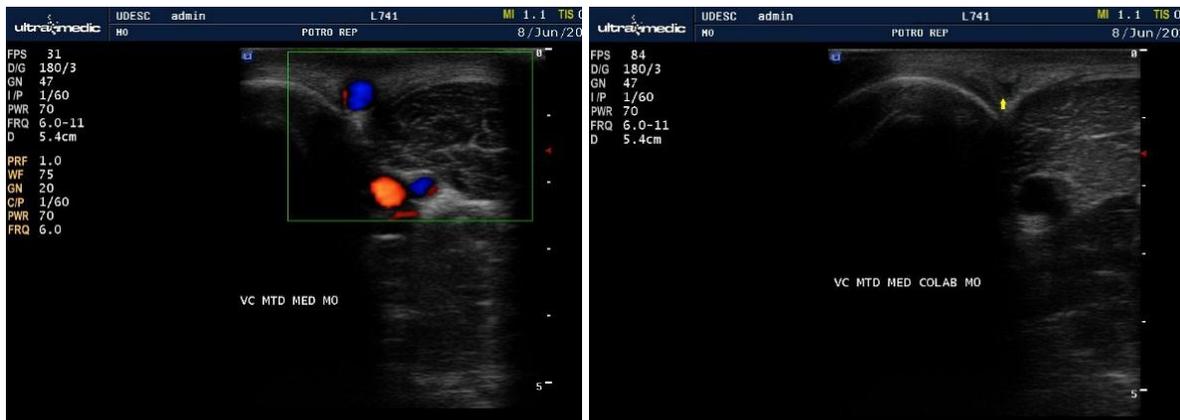
Letras maiúsculas comparam entre grupos e letras minúsculas comparam entre momentos.

Fonte: elaborada pela autora, 2020.

Os achados ultrassonográficos em cores foram fidedignos e mostraram diferença em apenas um animal (1/10; 10%) entre os grupos quanto ao escore trombótico, sendo o único animal que desenvolveu tromboflebite (Gráfico 1). Nove animais (9/10; 90%) apresentaram escore zero, ou seja, máxima compressibilidade do vaso e sinal Doppler positivo em todos os momentos.

**Grafico 1.**

Classificação do segmento venoso de acordo com a compressividade e sinal de doppler positivo após a perfusão regional com antibiótico (PRIVA) enrofloxacina 10% (1,5mg/Kg) em equinos. Compressível com sinal de doppler positivo (0), parcialmente ou não compressível com sinal doppler positivo (1) e não compressível com doppler negativo (2). Coluna representa o número de animais, linha representa o grau de compressividade.



**Figura 4.** Imagem ultrassonográfica transversal com doppler colorido do aspecto medial do antebraço direito de um equino com foco no terço médio, demonstrando sinal de doppler positivo, das veias cefálica, veia e artéria mediana (A) no momento antes da PRIVA (M0). Imagem ultrassonográfica da mesma região com compressividade demonstrando colabamento venoso (B) no momento antes da PRIVA (M0).

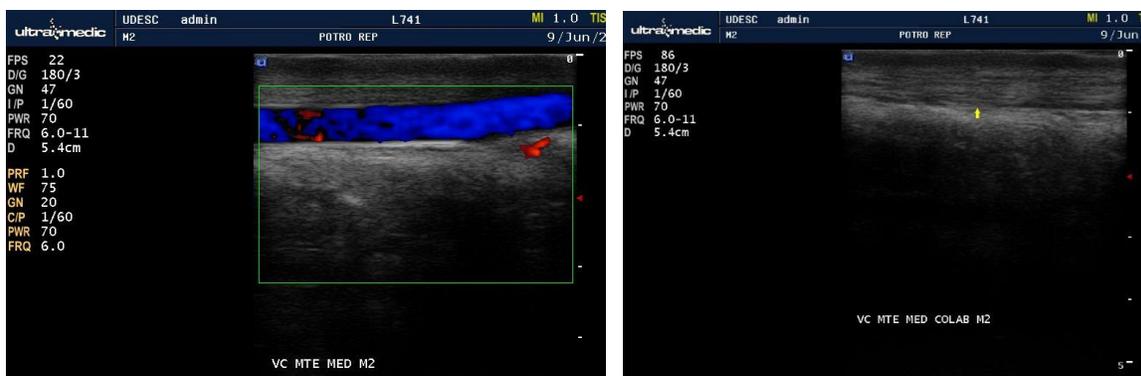


Figura 5. Imagem ultrassonográfica longitudinal com doppler colorido do aspecto medial do antebraço esquerdo de um equino com foco no terço médio, demonstrando sinal de doppler positivo, da veia cefálica (A). Imagem ultrassonográfica da mesma região com pressão da probe sobre a veia cefálica demonstrando colabamento venoso.

### 7.3.1 DISCUSSÃO

Quatro animais (4/10; 40%) movimentaram-se durante a permanência do torniquete após a PRIVA e necessitaram de sedação adicional com metade da dose de detomidina. A movimentação de alguns cavalos comumente ocorre durante a PRIVA, exigindo sedação adicional ou liberação mais precoce do torniquete (ARISTIZABAL et al., 2014; MAHNE et al., 2014).

O desconforto promovido pelos animais poderia ter sido reduzido adicionando anestésico ao perfusato ou através do bloqueio perineural, entretanto, não se utilizou técnicas anestésicas, para evitar a influência de outros fármacos nas avaliações após a PRIVA (RUBIO-MARTÍNEZ, et al, 2006; KELMER et al., 2016).

No entanto, Mahne et al., (2014) revelaram que anestésico adicionado ao perfusato não impediu o movimento apresentado pelos equinos. Maior conforto pode ser observado em equinos submetidos a PRIVA com o uso de bloqueios perineurais (MAHNE et al., 2014; KELMER et al., 2016).

O local de posicionamento do torniquete foi relacionado ao grau de desconforto em bovinos. Quanto maior a cobertura muscular na região, maior o desconforto apresentado (RODRIGUES et al., 2010). Pacientes humanos também relataram maior desconforto com o torniquete posicionado na região do braço quando comparada ao antebraço (MAURY et al., 2002). O grau de desconforto depende do local da colocação do torniquete e tem relação direta com a cobertura muscular, sendo maior na região de maior musculatura (MAURY et al., 2002; RODRIGUES et al., 2010). Tais relatos justificam o desconforto observado nos animais desse estudo, pois a região onde foi colocado o torniquete possui grande cobertura muscular, diferente das regiões distais do membro.

Os animais ficaram contidos após a PRIVA até a retirada do torniquete. Aqueles que se apresentavam inquietos receberam repique de sedativo normalmente com metade da dose inicial, para evitar a movimentação. O movimento do membro durante o tempo de permanência do torniquete após a PRIVA é um problema comum (PILLE et al., 2005), e diminui a eficácia da técnica através do extravasamento do perfusato para a circulação sistêmica (MAHNE et al., 2014; KELMER et al., 2016).

O acesso venoso na veia cefálica é tão efetivo quanto ao da veia digital palmar, além de ser facilmente realizado devido seu maior diâmetro o que torna mais aplicável para catéteres

(KELMER et al., 2009; KELMER et al., 2013). A maioria dos estudos mais recentes de PRIVA utilizaram acesso na veia cefálica, sendo o acesso venoso proximal o local preferido para a colocação de cateteres (ARISTIZABAL et al., 2016; KILCOYNE et al., 2016; OREFF et al., 2016).

O acesso venoso foi realizado com cateter 22 G BD Angiocatch® de polietileno, entretanto, um cateter de maior calibre, como o 20 G, poderia ter facilitado a infusão (KELMER et al., 2012). O uso de agulhas de menor diâmetro é recomendado, pois causam menos danos ao endotélio venoso o que é importante quando perfusões repetidas forem realizadas. Ao usar agulhas de menor calibre, no entanto, a injeção rápida do perfusato deve ser evitada para impedir o extravasamento da solução (CRUZ, 2006).

O tempo de infusão foi padronizado em 5ml/ min, e considerado adequado para infundir o volume de 20ml. A velocidade de infusão é influenciada pelo calibre do cateter, por isso entende-se que seria facilitada reduzindo a pressão durante a injeção com o uso de um catéter 20 G. Cox et al., (2017) utilizaram taxa de 10,25 ml/min para injetar 60ml de ceftiofur utilizando escalpe 23G na veia digital.

Quanto ao volume de solução administrado ainda não há um consenso. O volume de infusão utilizado foi de 20mL, nos membros torácicos. Hyde et al., (2013), alcançaram concentrações efetivas de antimicrobianos no líquido sinovial com 10mL na PRIVA, sugerindo que volumes menores causam menor vazamento do perfusato pelo torniquete.

Oreff et al., (2016) após a PRIVA na veia cefálica, observaram maior concentração de amicacina no líquido sinovial com 100ml quando comparado com 30 e 60ml. Entretanto entre 30 e 60ml não houve diferença. Provavelmente volumes insuficientes para a PRIVA proximal e a variabilidade individual dos animais pode ter levado ao extravasamento do perfusato.

O resultado de variabilidade encontrada na concentração farmacológica no líquido sinovial foi relacionado ao uso de uma dose fixa de amicacina, e, ao volume do perfusato, que foram instituídos independentemente do peso do animal (OREFF et al., 2016). Para minimizar esses efeitos, utilizou-se a dose de acordo com o peso do animal, sendo apenas o volume total fixo em 20 ml.

A dose recomendada de enrofloxacin injetável para equinos é de 5mg/kg, e 7,5 mg/kg, por via oral, foi usada em éguas prenhes sem efeitos adversos (ELLERBROCK, 2020). A dose da enrofloxacin na PRIVA, ainda não se tem conhecimento. Utilizou-se a dose de 1,5mg/kg, conforme Parra-Sanchez et al., (2006), os quais obtiveram concentrações maiores que a MIC 0,5

$\mu\text{g/mL}$  por até 24h no sangue e líquido sinovial da articulação radiocarpica, e 36h após na cavidade medular do terceiro metacarpo.

O uso da enrofloxacin na PRIVA vem sendo questionado e há poucos estudos sobre a sua utilização devido ao seu efeito vasculotóxico (RUBIO-MARTÍNEZ et al., 2012). Edema perivascular e celulite leve foram relatados em três de sete animais que receberam a PRIVA na veia cefálica (PARRA-SANCHEZ et al., 2006).

Quatro de dez animais (4/10; 40%) desenvolveram edema perivascular após a PRIVA com enrofloxacin, e um animal desenvolveu tromboflebite. Dois animais (2/10; 20%) apresentaram edema no membro controle após a PRIVA (M1), e foi atribuída a movimentação durante a permanência do torniquete.

Rafael et al., (2014) avaliando o efeito trombogênico da gentamicina na veia cefálica após a PRIVA, utilizou a termografia como ferramenta complementar. Entretanto, não observaram diferenças em temperaturas no aspecto medial e dorsal do antebraço entre membros controle (solução fisiológica) e tratado (gentamicina), pois não houve a formação de trombo.

Na presente pesquisa, comparou-se as medidas aferidas de temperatura no aspecto medial do antebraço com foco central, comparando os membros tratamento e controle, objetivando encontrar diferença de temperatura caso houvesse tromboflebite ou processo inflamatório local.

Na presença de trombose, o membro acometido teria temperatura elevada em relação ao contralateral, mas em poucos casos o foco quente corresponderia ao local exato do trombo (SHAYDAKOV et al., 2017).

Entre os animais que apresentaram temperatura assimétrica, o aumento de temperatura foi relacionado à edema subcutâneo local em quatro animais (4/10; 40%) e tromboflebite em apenas um animal (1/10; 1%).

A influência ambiental foi minimizada mantendo os animais em baias durante quatro dias iniciando pelo menos 12 horas antes do início do experimento. A baia era mantida fechada, evitando correntes de ar. Entretanto, houve grande variação térmica relacionada a época do ano, chegando a temperaturas próximas de  $0^{\circ}\text{C}$ . Basile et al., (2010) recomendaram que a temperatura ambiente esteja na faixa de 20 a  $30^{\circ}\text{C}$ , para não interferir significativamente no padrão de temperatura do tecido.

Acredita-se que a ampla variação térmica da pele se deu devido à manipulação do membro, principalmente no M1, imediatamente após a retirada do torniquete e 30 minutos após a PRIVA.

Neste momento, o membro ainda se apresentava úmido devido a antissepsia prévia a PRIVA. A recomendação é que a região em que será realizada a medição de temperatura esteja limpa e seca (BASILE et al., 2010). Apesar da grande variação, a termografia foi uma ferramenta útil para detectar aumento de temperatura em casos de edema subcutâneo inflamatório e no caso de tromboflebite.

O exame ultrassonográfico foi realizado no modo-B e doppler em cores e possibilitou avaliar a veia cefálica em diferentes momentos, antes da PRIVA (M0), imediatamente após a retirada do torniquete (M1), 24h (M2) e 48h após PRIVA (M3).

O diâmetro médio do lúmen da veia cefálica nos segmentos distal, médio e proximal não mostrou diferença entre os grupos. Entretanto, houve diferença entre momentos. Observou-se redução do diâmetro lúmen venoso nas regiões proximal, media e distal em todos os animais imediatamente após a retirada do torniquete (M1), vistos no corte transversal e longitudinal em modo-B. Essa diferença não se manteve até 24h após a PRIVA (M2), retornando as medidas basais. Achados semelhantes foram encontrados por Rafael et al., (2014).

As variações discretas nas mensurações do lumen venoso, podem ter sofrido influência da localização superficial da veia cefálica, o que interfere no posicionamento e pressão do transdutor (WONGAUMNUAYKUL et al., 2006; RAFAEL et al., 2014).

No grupo tratamento, seis animais (6/10; 60%) apresentaram espessamento da parede venosa, evidenciado principalmente no corte transversal em modo-B, na região média e distal, os quais permanecerem presentes por tempos variáveis. Alguns desapareceram até 24h após a PRIVA (M2), e outros se mantiveram até 48h (M3). Tal achado justifica-se, pois sabe-se que a perfusão regional do membro pode resultar em irritação perivascular e vascular, e inflamação levando a edema no local da administração (SANTISCHI et al., 1998; LEVINE et al., 2009; LALLEMAND et al., 2013; RAFAEL et al., 2014).

O doppler deve ser associado a imagens em modo-B, com compressão ao vaso (BAXTER et al., 1990). A avaliação ultrassonográfica com compressão em modo-B auxilia no diagnóstico de trombos, visto que esses apresentam ecogenicidade variável, e podem apresentar características anecóicas e sem alterações na luz do vaso, impedindo sua visualização direta (CRONAN, DORFMAN, 1991).

Observou-se ausência de sinal Doppler em um animal o qual apresentou tromboflebite. A ausência de sinal Doppler, em um determinado segmento de um vaso ou em parte dele, pode sugerir

oclusão, trombose ou estenose, uma vez descartada a possibilidade de artefato de técnica (NAKAMURA et al., 2008; SOLANO et al., 2010).

Kelmer et al., (2009) também encontraram tromboflebite após a PRIVA na veia cefálica perfundida com eritromicina e veia safena com amicacina. As veias perderam a patência, desenvolveram aumento de volume rígido próxima ao cateter e leve secreção de exsudato purulento no local da punção venosa. No atual experimento, após a tromboflebite, a veia cefálica não perdeu a patência, sua integridade regressou com até 48 horas após a PRIVA (M3) e apresentou-se totalmente integra quatro dias após a PRIVA.

O tratamento para os animais que apresentaram alterações como edema local ou tromboflebite incluíram hidroterapia (ducha) uma vez ao dia durante cinco minutos, aplicação de bandagem compressiva e massagem com DMSO-gel durante os dias de experimento (KELMER et al., 2009). Todos tiveram resolução clínica até o terceiro dia de experimento (M3), e foram acompanhados por pelo menos mais 24 horas até a alta hospitalar.

### 7.3.2 CONCLUSÃO

Conclui-se que uma aplicação enrofloxacin na dose de 1,5 mg/kg diluída em solução de NaCl a 09% na PRIVA em equinos, causou poucos efeitos adversos. Seu uso pode ser considerado para o tratamento de infecções ortopédicas sensíveis a enrofloxacin, na extremidade distal dos membros de equinos.



### 7.3.3 REFERÊNCIAS

BAXTER, G.M., McKECHNIE, S., DUFFY, P. Colour Doppler ultrasound in deep venous thrombosis" a comparison with venography. **Clinal Radiology.**, v.42, n.1, p.32-36, 1990.

BIASUTTI, S.A., et al. A review of regional limb perfusion for distal limb infections in the horse. **Equine Veterinary Education**, <https://doi.org/10.1111/eve.13243>.

BROWN, S.A. Fluoroquinolones in animal health. **Journal of the Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.19, n.1, p.1–14, 1996.

BRUMBAUGH, G.W. Use of antimicrobials in wound management. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**. v.21, n.1, p 63–75, 2005.

CRUZ, A.M., RUBIO-MARTÍNEZ, L., DOWLING, T. New antimicrobials, systemic distribution, and local methods of antimicrobial delivery in horses. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v.22, n.2, p.297-322, 2006.

CLARK, C. et al. Bacterial isolates from equine infections in western Canada (1998–2003). **The Canadian Veterinary Journal**, v.49, n.2, p.153-170, 2008.

CROSBY, S. et al., Comparative efficacy of enrofloxacin to that of tulathromycin for the control of bovine respiratory disease and prevalence of antimicrobial resistance in *Mannheimia haemolytica* in calves at high risk of developing bovine respiratory disease. **Journal of Animal Science**, v.96, n.4, p. 1259-1267, 2019.

ELLERBROCK, R.E. Pharmacokinetics of intravenous and oral administration of enrofloxacin to the late-term pregnant and non-pregnant mares. **Equine Veterinary Journal**, v.52, n.3, p.464-470, 2020.

HYDE, R.M. et al. The influence of perfusate volume on antimicrobial concentration in synovial fluid following intravenous regional limb perfusion in the standing horse. **Canadian Veterinary Journal**, v.54, n.4, p.363–367, 2013.

KELMER, G., CATASUS. C.T., SAXTON, A.M.; ELLIOTT, S.B. Evaluation of indwelling intravenous catheters for the regional perfusion of the limbs of horses. **Veterinary Record**, v.165, n.17, p.4-8, 2009.

KELMER, G. et al. Indwelling cephalic or saphenous vein catheter use for regional limb perfusion in 44 horses with synovial injury involving the distal aspect of the limb. **Veterinary Surgery**, v.41, n.8, p.938-943, 2012.

KELMER, G. et al. Evaluation of regional limb perfusion with erythromycin using the saphenous, cephalic, or palmar digital veins in standing horses. **Journal Veterinary Pharmacology Therapeutics**, v.36, n.5, p.434-440, 2013.

KELMER, G. Regional limb perfusion in horses. **Veterinary Record**, v.178, n.23, p.581-584, 2016.

KUMAR, D.R. et al. Virchow's contribution to the understanding of thrombosis and cellular biology. **History of Medicine**, v.8, n.3-4, p.168-172, 2010.

LALLEMAND, E. et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and local tolerance at injection site of marbofloxacin administered by regional intravenous limb perfusion in standing horses. **Veterinary Surgery**, v.42, n.6, p.649-657, 2013.

MAURY, A.C., ROY, W.S. A prospective, randomized, controlled trial of forearm versus upper arm tourniquet tolerance. **Journal of Hand Surgery**, v.27, n.4, p.359-360, 2002

NAKAMURA, H., INOGE, Y., KUDO, T., KURIHARA, N., SUGANO, N., IWAI, T. Detection of venous emboli using Doppler ultrasound. **Europe Society of Vascular Surgery**, v.35, n.1, p.96-101, 2008.

OREFF, G.L. et al. The effect of perfusate volume on amikacin concentration in the metacarpophalangeal joint following cephalic regional limb perfusion in standing horses. **Veterinary Surgery**, v.45, n.5, p.625-630, 2016.

PARRA-SANCHEZ, A. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of enrofloxacin and low dose of amikacin administered via regional intravenous limb perfusion in standing horses. **American Journal of Veterinary Research**, v.67, n.10, p.1687-1695, 2006.

PILLE, F. et al. Synovial fluid and plasma concentrations of ceftiofur after regional intravenous perfusion in the horse. **Veterinary Surgery**, v.34, n.6, p.610-617, 2005.

RAFAEL, L.A. et al. Avaliação do efeito trombogênico da perfusão regional intravenosa com gentamicina em equinos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.66, n.497, p.1449-1456, 2014.

RODRIGUES, C.A., HUSSNI, C.A., NASCIMENTO, E.S. et al. Pharmacokinetics of tetracycline in plasma, synovial fluid and milk using single intravenous and single intravenous regional doses in dairy cattle with papillomatous digital dermatitis. **Journal Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.33, p.363-370, 2010.

RUBIO-MARTÍNEZ, L.M., CRUZ, A.M. Antimicrobial regional limb perfusion in horses. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.228, n.5, p.706-712, 2006.

RUBIO-MARTÍNEZ, L.M. et al. Clinical use of antimicrobial regional limb perfusion in horses: 174 cases (1999-2009). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.241, n.12, p.1650-1658, 2012.

SHAYDAKOV, M.E., DIAZ, J.A. Effectiveness of infrared thermography in the diagnosis of deep vein thrombosis: an evidence-based review. **Journal of Vascular Diagnostics and Interventions** v.2017, n.5, p.7-14, 2017.

SOLANO, J. et al. Doppler ultrasound signal spectral response in the measurement the blood flow turbulence caused by stenosis. **Physics Procedia**, v.1, n.3, p.605-613, 2010.