

UTILIZAÇÃO RACIONAL DE ANTIMICROBIANOS NA CLÍNICA VETERINÁRIA

AUTORES

Roberto Carlos Nunes Ribeiro
Discente do curso de Medicina Veterinária UNILAGO
Acadêmico do curso de Pós Graduação em Farmacologia e Terapêutica Veterinária - FAVENI

Alessandra Maria CORTEZI
Deriane Elias GOMES
Docentes do curso de Medicina Veterinária UNILAGO

RESUMO

O uso racional de medicamentos em medicina veterinária tem inúmeros benefícios, como aumentar a eficácia, diminuindo os potenciais efeitos adversos, reduzindo o risco de resíduo da droga e o combate contra o desenvolvimento de resistência às drogas pelos micro-organismos. Neste artigo realizou-se um estudo retrospectivo com o objetivo de avaliar o atual uso racional de medicamentos veterinários tendo como base a literatura atual de pesquisadores do tema.

PALAVRAS - CHAVE

Antimicrobianos; Clínica veterinária; Medicamentos veterinários.

1. INTRODUÇÃO

O uso racional de medicamentos baseia-se no uso do medicamento certo, da dose certa e até mesmo do custo de acordo com definição da Organização Mundial de Saúde (OMS):

"uso racional de medicamentos quando pacientes recebem medicamentos apropriados para suas condições clínicas, em doses adequadas às suas necessidades individuais, por um período adequado e ao menor custo para si e para a comunidade" (AQUINO, 2008).

Porém, na prática clínica dos humanos e da medicina veterinária é muito grande a quantidade de antibióticos usados no mundo. Do mesmo modo, muitos cientistas trabalham intensamente na descoberta e síntese de novas drogas com amplo espectro antimicrobiano, ação mais forte e com um mais satisfatório perfil de segurança. A maioria das falhas durante a terapia antimicrobiana pode ocorrer quando os micro-organismos patogênicos é desconhecido e a combinação de dois ou mais medicamentos são administrados empiricamente. Para evitar estas falhas, confirmados clinicamente, são utilizadas combinações antimicrobianas mais eficazes (ADAMS, 2003).

Globalmente, mais da metade de todos os medicamentos são prescritos, dispensados ou vendidos inadequadamente e 50% dos pacientes humanos erram na hora de administrá-los. Este é mais um desperdício, caro e perigoso, tanto para a saúde do paciente individual, como para a população como um todo, que amplia o problema do uso indevido dos agentes antimicrobianos (BRASIL, 2012).

O uso irracional de medicamentos na medicina veterinária, bem como a necessidade de controle de seu uso, torna-se um problema ainda maior quando usado em animais de produção de alimentos. Neste caso, existe a possibilidade de que quantidades mínimas de drogas e seus metabólitos ou resíduos, que permanecem nos tecidos comestíveis ou em produtos de origem animal, como a carne, leite, ovos, mel, e induzem a certos efeitos nocivos em seres humanos, que são os potenciais consumidores de tais alimentos (BARROS, 2013).

Quando as drogas são usadas para melhorar a produtividade dos animais de alimentos destinados ao consumo humano, existe também a possibilidade de produzir efeitos adversos em humanos. Para evitar esse risco, é necessário usar medicamentos racionalmente, ou seja, usá-los apenas quando eles são realmente indicados e, da maneira certa, na hora certa, na dose certa e respeitando o período de sua retirada. Além disso, é necessário regularmente controlar a sensibilidade à agentes antimicrobianos e regular o resíduo de antimicrobianos comumente utilizados na prática veterinária (ADAMS, 2003; QUESSADA, 2010).

A respeito do uso de antimicrobianos na prática veterinária, este favorece o desenvolvimento de resistência intrínseca ou adquirida dos antimicrobianos, que é adquirida e desenvolvida devido ao uso generalizado e irracional das drogas, enquanto a resistência é o resultado das características intrínsecas estruturais ou funcionais, o que permite a tolerância de um determinado medicamento ou classe de antimicrobianos (SILVA, 2013).

A resistência a antimicrobianos é um problema crescente e, de fato, desenvolver novas drogas não pode ser a solução para este problema. Algumas das causas comuns que contribuem para o desenvolvimento de resistência aos antimicrobianos são o uso desnecessário de antimicrobianos, dose inadequada, insuficiente duração da terapia e a utilização de combinações de drogas antimicrobianas (MOTA, 2005).

Em humanos, as avaliações dos padrões de uso de drogas estão se tornando cada vez mais necessárias para promover o uso racional destes medicamentos. Estes indicadores são agora amplamente aceitos como um padrão global para a identificação de problemas e têm sido utilizados em países em desenvolvimento (GUARDABASSI e KRUSE, 2018).

2. REFERENCIAL TEÓRICO

Os antibióticos, compostos naturais, semissintéticos e sintéticos com atividade antimicrobiana, que podem ser administrados por via oral, parenteral ou tópica, são utilizados em medicina humana e veterinária para tratar e prevenir doenças e para outros fins, incluindo a promoção do crescimento em animais alimentares. A resistência aos antibióticos é tão antiga como os antibióticos, protegendo os organismos produtores de antibióticos de seus próprios produtos e outros organismos originalmente suscetíveis de seu ataque competitivo na natureza. Todos os antibióticos podem selecionar mutantes resistentes espontâneos e bactérias que adquiriram resistência por transferência de outras bactérias. Essas variantes resistentes, bem como espécies que são inerentemente resistentes, podem se tornar predominantes e se espalharem em populações de animais hospedeiros. Quanto mais usado um antibiótico, mais provavelmente são populações resistentes a desenvolver entre agentes patogênicos e entre bactérias comensais de um número crescente de animais em uma população exposta. No entanto, existe uma grande diversidade: enquanto algumas bactérias desenvolvem rapidamente resistência no indivíduo tratado, outras permanecem suscetíveis (COSTA, 1999).

A resistência aos antibióticos definida dessa maneira é um fenômeno microbiológico, que pode ou não ter implicações clínicas, dependendo dos parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos, quando aplicados a antibióticos específicos. No entanto, é de se destacar a resistência de baixo nível (diminuição da potência antibiótica dentro do intervalo clinicamente suscetível), pois pode ser um primeiro passo para a resistência clínica. Essas considerações sempre foram importantes nas definições de terapia antimicrobiana racional e foram reafirmadas por recentes solicitações de terapia prudente em medicina humana e veterinária (MOTA et al, 2005).

Na Europa, isso levou à proibição de vários promotores de crescimento de antibióticos como precaução, apesar do conselho do Comitê Científico de Nutrição Animal da União Europeia - SCAN de que não havia dados suficientes para sustentar a proibição (SCAN, 1998) e propôs-se a retirar o restante em 2006. Já nessa época existiam solicitações para uma aplicação mais ampla da proibição em outros locais do mundo, inclusive no Brasil (ESTADÃO, 2002). Regitano e Leal (2010) chamaram a atenção para as falhas lógicas, legais e morais inerentes ao "princípio da precaução", tomando como exemplo a proibição de antibióticos que promovem o crescimento na Europa. Nas palavras do residente do Conselho Federal de Medicina Veterinária - CFMV, Benedito Fortes de Arruda, "infelizmente existe uma resistência e poderemos chegar a não encontrar antibióticos que venham a combater bactérias resistentes, provenientes do uso indiscriminado do medicamento" (CRMV, 2015). Os efeitos potencialmente adversos das proibições são frequentemente ignorados.

Considerando que um risco teórico para a saúde humana surge do uso de antibióticos que promovem o crescimento, um exame independente dos fatos, livre de influência comercial ou política, mostra que o risco real é extremamente pequeno e pode ser zero em muitos casos. Por esta razão, e para tentar corrigir o que percebemos como um desequilíbrio, averiguamos o que existe em diversas literaturas sobre o tema para tentar extrair

os fatos com muita desinformação. Ao longo disso, tentamos estabelecer uma distinção entre eventos que acontecem, que podem acontecer, ou que não acontecem.

Na produção pecuária, o objetivo é limitar a progressão da doença na população, uma vez que a doença diminui o desempenho animal. O tratamento do rebanho é frequentemente indicado quando a doença é reconhecida pela primeira vez em uma pequena proporção dos animais. Por exemplo, uma das indicações para o uso de antibióticos em animais é o estresse físico envolvido, por exemplo, no movimento de animais em grande número. Considerando que os regimes de massa podem melhorar o desempenho animal e o bem-estar geral dos animais tratados, tais regimes resultam em aumento do uso de antimicrobianos (ADAMS, 2003). Os programas de tratamento em massa geralmente erguem o lado da administração de tratamento a indivíduos que não precisam (como ocorre na profilaxia em medicina humana), enquanto a limitação da terapia a casos clínicos reconhecidos erra ao lado do tratamento de retenção de alguns indivíduos que se beneficiariam. As tentativas de limitar a metafilaxia em massa aos animais individuais com maior probabilidade de se beneficiar, usando a temperatura retal como indicador clínico para o tratamento, geralmente não tiveram sucesso (AQUINO, 2018). Medidas mais sofisticadas do estado da doença estão sendo investigadas como um meio para melhorar os critérios de seleção de tratamento (BARROS, 2013).

Os efeitos de promoção do crescimento de antibióticos foram descobertos pela primeira vez na década de 1940, quando os frangos alimentados com subprodutos de fermentação com tetraciclina cresceram mais rapidamente do que aqueles que não foram alimentados com esses subprodutos (MAIORKA, 2001). Desde então, diversos agentes antimicrobianos foram encontrados para melhorar o ganho de peso médio diário e a eficiência da alimentação no gado em uma variedade de aplicações, e isto é conhecido como “promoção de crescimento”, segundo o mesmo autor.

Considerando que os mecanismos precisos de efeitos promotores do crescimento foram, e ainda são, muitas vezes desconhecidos, o conhecimento está melhorando, o benefício líquido da alimentação de antibióticos para o gado de produção de alimentos foi, e ainda é, mensurável. Esse benefício mensurável, juntamente com a segurança dos animais alvo demonstrável, a depuração de tecidos comestíveis e a evasão de resíduos, e a segurança ambiental são a base para a aprovação regulamentar de aplicações de promoção do crescimento de antibióticos na produção pecuária. Considerando que alguns efeitos favoráveis ao crescimento são mediados por alterações da microbiota intestinal normal, resultando em uma digestão mais eficiente de alimentos e metabolismo de nutrientes, outros são mediados por meio de patogênese e supressão de doenças e liberação do sistema imunológico (SANTOS et al, 2005).

Os autores acima mencionam, por exemplo, as taxas de pós-desmame aumentaram após as restrições do promotor do crescimento antimicrobiano na Suécia. Problemas semelhantes foram experimentados em muitas partes da Europa após a proibição do promotor do crescimento, exigindo o aumento do uso de antibióticos terapêuticos (SANTOS et al, apud Casewell et al, 2005), deixando claro que a supressão de doenças infecciosas é um efeito importante de promotores de crescimento.

3. O USO DE ANTIBIÓTICOS

Em geral, os seguintes critérios devem ser preenchidos antes do início do tratamento com antibióticos, como a presença comprovada de uma infecção bacteriana ou suspeita clínica bem fundamentada de

uma infecção bacteriana, em outras palavras, a presença de uma infecção viral, parasitária ou fúngica, que não vai responder à terapia antibiótica, deve ser excluída ou avaliada como sendo improvável. Considera-se improvável quando as defesas imunes do hospedeiro superem a infecção sem o uso de antibióticos. Estes critérios não se aplicam ao tratamento antibiótico profilático em relação a certas à procedimentos que serão vistos posteriormente (AQUINO, 2008).

Os antibióticos desempenham um papel importante na clínica e a escolha da preparação mais adequada é vital. Ao tratar uma infecção bacteriana a escolha do antibiótico deve ser baseada em uma expectativa de eficácia clínica, baixa toxicidade e a menor possível influência sobre a seleção de bactérias multirresistentes (REGITANO e LEAL, 2010).

No que diz respeito à escolha do antibiótico mais adequado, deve ser eleito entre uma escolha empírica e uma baseada no teste de sensibilidade. Esta distinção importante foi amplamente ignorada nas diretrizes atualmente disponíveis para uso de antibióticos veterinários. Clinicamente, a escolha inicial de um antibiótico geralmente é feita empiricamente. Quando uma infecção está causando dor ou desconforto, ou para infecções complicadas ou ameaçadoras de vida, o tratamento com antibiótico é geralmente iniciado antes dos resultados da cultura e testes de sensibilidade disponíveis. E o bem-estar do paciente pode depender da seleção do antibiótico ideal (REGITANO e LEAL, 2010).

Serão descritos os princípios gerais que regem o uso racional de antibióticos e estes são descritos com referência a fatores que influencia o seu uso na clínica veterinária, como a sensibilidade bacteriana, penetração em tecidos infectados, farmacocinética, farmacodinâmica, via de administração e duração do tratamento, a toxicidade, risco para o desenvolvimento da resistência e o custo.

3.1. SENSIBILIDADE BACTERIANA

A familiaridade com as bactérias (Gram-positivas, Gram-negativas, aeróbias e anaeróbias) que comumente causam infecções em diferentes sistemas de órgãos é um pré-requisito para o sucesso da terapia empírica com antibiótico. A citologia diagnóstica deve ser realizada sempre que possível, uma vez que a informação obtida pode ser usada para identificar os microrganismos envolvidos e, assim, orientar na escolha do antibiótico. Quando escolhida a preparação, o veterinário deve estar familiarizado com os padrões locais do antibiótico bacteriano, a resistência em animais de companhia e com a sensibilidade bacteriana típica à antibióticos particulares (DENOBILE e NASCIMENTO, 2004), conforme descrito na Tabela 1.

Algumas bactérias, como por exemplo a *Pasteurella multocida* e a *Streptococcus canis*, têm sensibilidades previsíveis e podem ser tratadas seletivamente com penicilinas de espectro estreito. Da mesma forma, a maioria dos patógenos intracelulares devem ser gerenciados com tetraciclina, e a grande maioria dos anaeróbios são sensíveis à penicilina e à clindamicina. O teste de sensibilidade é recomendado para bactérias patogênicas cuja sensibilidade não pode ser predita. Variações na sensibilidade aos antibióticos em diário de populações bacterianas tornam vital o conhecimento dos padrões de resistência locais. Este conhecimento é necessário para manter a corrente por amostragem regular para a cultura e testes de sensibilidade (DENOBILE e NASCIMENTO, 2004).

Tabela 1 - Tratamento Antibiótico Empírico considerando o local infectado no animal

Local infeccionado	Provável agente infeccioso	Antibiótico a ser administrado
--------------------	----------------------------	--------------------------------

Trato respiratório ou alimentar, hospital	<i>Klebsiella</i>	Amicacina, enrofloxacina, cefazolina
Cavidade oral, trato urogenital	<i>Streptococcus</i>	Penicilinas
Trato genito-urinário	<i>Proteus</i>	Amoxicilina-clavulanato, amicacina, cefazolina
Pele, osteomielite, discepondilite, trato urogenital	<i>Escherichia coli</i>	Amoxicilina-clavulanato, cefasloporinas, gentamicina, oxacilina, trimetoprim, sulfatomexazol
Trato respiratório, abscessos	<i>Bacterioides fragilis</i>	Amoxicilina-clavulanato
Trato urogenital ou alimentar, ferimentos traumáticos	<i>Escherichia coli</i>	Amoxicilina-clavulanato, cefazolina, gentamicina, eurofloxacina, amicacina
Queimaduras, trato respiratório	<i>Pseudomonas</i>	Ticarcilina, ciprofloxacina
Trato respiratório, infecções de tecidos moles em felinos	<i>Pasteurella</i>	Amoxicilina, ampicilina, cefazolina, cloranfenicol

Fonte: HARARI (2004)

MOTA et al, 2005 descreveram os resultados de uma investigação feita na Dinamarca sobre a resistência aos antibióticos em estudo clínicos isolados em cães e felinos (gatos) com relatos de sensibilidade e padrões de resistência para *Escherichia coli*, *Staphylococcus pseudintermedius*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus Canis*, *Proteus* e *Pasteurella* em casos isolados durante o período de 2000 a 2005, mostrados na Tabela 2, em que n corresponde a quantidade de animais pesquisados.

Tabela 2 – Resistência a antibióticos em casos relatos em estudo na Dinamarca entre os anos de 2000 a 2005

Antibiótico	Resistência ao medicamento em cães (%) n = 499	Resistência ao medicamento em cães e gatos (%) n= 799
Ampicilina	26/19	26/19
Amoxicilina-clavulanato	4/5	4/5
Cefazolina	5/6	5/6
Cloranfenicol	5/6	5/6
Gentamicina	3/2	3/2
Amicacina	3/2	1
Eurofloxacina	3/4	3/4
Trimetoprim	-	-

Fonte: MOTA (2005)

As características de resistência para todos os antibióticos são idênticas tanto para cães como gatos, com exceção da Amicacina, que nos gatos apresentaram uma resistência maior. Aproximadamente 30% dos isolados são resistentes para Ampicilina. Isto significa que 7 em cada 10 pacientes podem teoricamente ser tratados com Amoxicilina, enquanto que as preparações de espectro mais amplos Amoxicilina/Clavulanato deve ser eleita em 9 de cada 10 pacientes. Deve-se acrescentar que a prevalência da resistência à Cefazolina e outros antibióticos é esperado para ser um pouco menor na prática. Isto se dá devido ao fato de que os veterinários tendem a submeter amostras de recorrentes de piodermas em casos mais frequentes do que nos casos descomplicados, que são repetidamente geridos empiricamente sem cultura e teste de sensibilidade. Os autores demonstraram também que em um estudo de cães na Suécia mostrou que a prevalência de resistência bacteriana, incluindo a resistência à clindamicina, foi significativamente maior em estafilococos isolados de piodermas recorrentes em comparação não recorrentes.

3.2. PENETRAÇÃO DO ANTIBIÓTICO NO TECIDO INFECTADO

A perfusão adequada do tecido é necessária antes que a difusão do antibiótico no tecido infectado possa ocorrer, por isso as concentrações de antibióticos efetivas não podem, portanto, ser garantidas nas extremidades dos doentes com choque hipovolêmico. Também pode ser difícil para atingir concentrações ativas de antibióticos em abscessos e tecido de granulação. Certos tipos de tecido não permitem a pronta difusão de antibióticos no sangue do tecido devido à presença de membranas lipídicas nas paredes capilares, assim como existem barreiras nos olhos, próstata e os brônquios (ADAMS, 2003).

Um número limitado de antibióticos lipofílicos é capaz de penetrar nessas barreiras e, em alguns casos, podem ser concentrados nos tecidos por trás deles. Fatores locais, como por exemplo, a presença de pus ou necrose no tecido, pode reduzir o efeito de um antibiótico inativando-o. A escolha de outros medicamentos administrados em conjunto deve levar em conta os antibióticos para assegurar a concentração efetiva da preparação no local da infecção (ADAMS, 2003).

3.3 FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA

A farmacologia da terapia antibiótica pode ser dividida em duas áreas principais: farmacocinética (Pk) e farmacodinâmica (Pd). Os fatores farmacocinéticos são a dosagem, intervalo de dosagem, via de aplicação, absorção, distribuição e eliminação em relação ao tempo determinam a preparação e concentração de soro e, conseqüentemente, a sua concentração nos tecidos e nos fluidos extracelulares. Já os fatores farmacodinâmicos descrevem a relação entre as concentrações de soro e o farmacológico e a possível toxicologia da preparação (BENNET, 2016).

Os antibióticos podem ser divididos em três agrupamentos principais com base nos parâmetros que melhor preveem a sua capacidade clínica, conforme demonstrado na Tabela 3, onde C_{max} = Concentração máxima, MIC = Mínima concentração inibidora, T = Tempo e AUC = Área da curva:

- 1) aqueles com atividade dependente da concentração;

- 2) aqueles com atividade dependente do tempo;
- 3) aqueles com atividade dependente de concentração e de tempo.

Tabela 3 – Classificação de antibióticos baseados nos parâmetros Pk e Pd

Tipos de antibiótico	Exemplos	Farmacologia	Parâmetros de Pk/Pd
Atividade dependente da concentração	Aminoglicosídeos, Fluoroquinolonas, Metronidazol	Máxima concentração de antibiótico	C_{max}/MIC
Atividade dependente do tempo	Cefalosporinas, Carbapenens, Penicilinas, Tetraciclinas	Máximo tempo de concentração para a concentração de antibiótico que exceder o MIC	$T > MIC$
Atividade dependente de concentração e de tempo	Azitromicina, Clindamicina, Eritromicinas	Maximiza a quantidade de antibiótico ao longo do tempo	AUC/MIC

Fonte: BENETT (2016)

Para antibióticos do grupo 1, como os fluoroquinolonas e aminoglicosídeos, um aumento no efeito é visto quanto maior for a concentração de antibióticos em relação aos patógenos com concentração mínima de inibição (C_{Max}/MIC). Na prática, isso significa que o antibiótico deve ser dado em altas doses para maximizar o efeito. Para antibióticos no segundo grupo, como penicilinas e cefalosporinas, é a duração do tempo no qual a concentração de antibióticos no local de infecção exceda: MIC ($T > MIC$) que determina o efeito da dosagem. Para estes antibióticos é importante que eles sejam prescritos em intervalos regulares. O terceiro grupo de antibióticos, como por exemplo a clindamicina, exibem uma combinação e de tempo dependente da concentração e do tempo, descritas pela área da curva de concentração (AUC) em relação ao MIC (AUC/MIC). Nestes casos, tanto a dose como o intervalo entre as doses são importantes para maximizar o efeito. O leitor interessado deve se encaminhar para textos farmacológicos normalizados para uma discussão mais aprofundada destes temas (BENETT, 2016).

3.4. VIA DE APLICAÇÃO

A via de aplicação deve assegurar concentrações ativas de antibiótico no local da infecção e na medida do possível, limitar a exposição de outros sistemas ao antibiótico, a fim de minimizar o desenvolvimento da resistência da flora bacteriana normal. O tratamento local de pioderma superficial e da otite externa podem atingir altas concentrações do ingrediente ativo no local de infecção sem que afete a flora normal em outro local. Quando as concentrações elevadas são desejáveis, a intravenosa é o tratamento recomendado. O parenteral será necessário em doenças caracterizadas com vômitos ou regurgitação (TAVARES, 2013).

3.5. DURAÇÃO DO TRATAMENTO

A maioria das infecções em animais respondem adequadamente com 5 a 10 dias de terapia com antibióticos. Em geral, o tratamento antibiótico deve continuar por 1 ou 2 dias além da boa resposta com os sinais clínicos. Infecções crônicas, infecções cutâneas, osteomielite, infecções em animais imunodeprimidos e infecções com patógenos intracelulares muitas vezes requerem períodos de tratamento acentuadamente mais longos e como regra geral o tratamento deve continuar por 1 a 2 semanas além da resposta de sinais clínicos (TAVARES, 2013).

É importante que o tratamento não seja ser mais longo do que o necessário, pois se o tratamento prolongado é empregado, são aconselhadas reavaliações regulares do processo da doença e sobre as extensões ativas de tratamento (TAVARES, 2013).

4. RISCO DE DESENVOLVIMENTO DE RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS COM RELEVÂNCIA PARA OS SERES HUMANOS E ANIMAIS

De acordo com Arias e Carilho (2012) é bem conhecido da medicina humana e da veterinária que o uso das fluoroquinolonas e das cefalosporinas de terceira geração aumenta o desenvolvimento da resistência na *E. coli* e nos *Stafilococcus*, ambos altamente relevantes clinicamente. E ainda existe um risco real de que estas e outras bactérias multirresistentes vão se espalhar no futuro se não forem limitados o uso das fluoroquinolonas e das cefalosporinas agora. De acordo com as autoras a resistência a estas drogas já aumentou acentuadamente nos últimos 10 anos e o desenvolvimento da resistência a ambas é relativamente elevado em animais domésticos quando comparados com outras populações animais.

A Figura 1 classifica os antibióticos disponíveis em ordem de sua significância para a medicina humana e veterinária. Este sistema pode ajudar o veterinário a escolher um antibiótico com base no risco de propagação da resistência aos antibióticos. O uso correto deste sistema de priorização exige conhecimento das propriedades clínicas do efeito do medicamento e das diferentes interações farmacológicas dos antibióticos, incluindo suas habilidades para se concentrarem no local da infecção. Esta pirâmide de antibióticos também pode ser usada para escolher entre várias preparações com o mesmo resultado clínico esperado para o tratamento de uma dada infecção (HARARI, 2004). Antibióticos particularmente de elevado risco de resistência e com poucas ou nenhuma alternativa terapêutica em seres humanos foram colocados na camada superior da pirâmide. Medicamentos com baixo risco de causar resistência foram colocados na base da pirâmide. Antibióticos não licenciados para uso em animais domésticos estão destacados em vermelho.

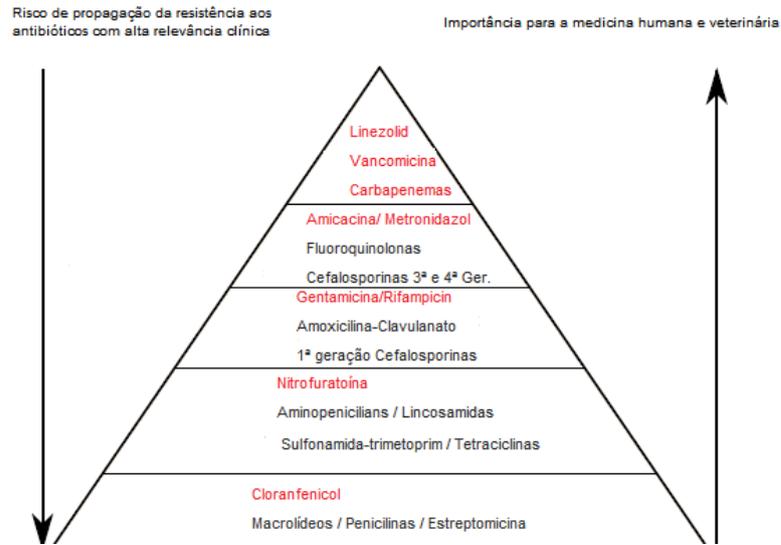


Figura 1 - Classificação dos antibióticos sistêmicos baseados na importância clínica em humanos e medicina veterinária e o risco de propagação de resistência antibiótica de alta relevância clínica.

Fonte: HARARI (2004).

Os antibióticos foram divididos em 5 categorias com base na sua relevância crítica para o ser humano juntamente com o risco de desenvolvimento e propagação de resistência de alta relevância clínica em animais domésticos. A primeira categoria compreende os antibióticos com um espectro estreito e um risco limitado para o desenvolvimento e propagação de bactérias em animais domésticos (por exemplo, penicilina, macrolídeos e estreptomicina) e antibióticos que não são utilizados para o tratamento sistêmico em seres humanos (por exemplo, cloranfenicol) (TAVARES, 2009).

A segunda categoria contém antibióticos com um espectro um pouco mais amplo e um risco limitado para propagação da resistência e de alta relevância em animais domésticos e para os seres humanos (aminopenicilinas, lincosaminas, tetraciclina, sulfonamidas e nitrofurantoína). As cefalosporinas de primeira geração e a amoxicilina-clavulanato são colocadas na terceira categoria devido ao seu espectro mais amplo do que as aminopenicilinas e porque o seu uso pode incentivar a seleção de bactérias multirresistentes (TAVARES, 2009).

A rifampicina é cada vez mais utilizada como uma medicação alternativa para o tratamento de infecções humanas de SARM (*staphylococcus aureus* resistente à metilina). A gentamicina também está incluída neste grupo devido à sua importância no tratamento de infecções humanas, tais como endocardite. O risco de propagação à resistência aos antibióticos que pode levar à falha de tratamento é ainda maior na quarta categoria, que consiste em cefalosporinas de terceira geração, fluoroquinolonas, amicacinas e metronidazol. Estes antibióticos devem ser utilizados com cautela, tanto para preservar a seu efeito na clínica em medicina veterinária como para evitar a seleção de bactérias resistentes com alta relevância clínica e potencial de zoonose. Já o metronidazol foi colocado neste grupo porque é fundamental no gerenciamento de *Clostridium difficile* nas infecções em hospitais humanos. A quinta categoria compreende as drogas mais críticas, nomeadamente as carbapenemas, vancomicina e linezolid. O uso destes antibióticos deve ser restringido a casos raros de graves de infecções pois podem apresentar multirresistência e a casos que não podem ser geridos de outra forma (TAVARES, 2009).

Idealmente, os antibióticos da parte superior da pirâmide não devem ser usados na prática clínica animal. O seu uso pode ser considerado no caso de infecções severas em animais que representem alto impacto na economia, sejam de alto valor estimativo, mas este uso deve ser excepcional e seguir cuidadosamente a consideração destes critérios:

- A infecção deve representar de risco de vida ou estar causando sofrimento grave;
- A infecção deve ser documentada pela cultura bacteriana;
- Resistência a todos os outros antibióticos disponíveis mais baixos na pirâmide documentados por testes de sensibilidade em um laboratório reconhecido;
- Deve haver uma expectativa razoável de recuperação após o tratamento;
- Especialistas em microbiologia e medicina interna devem ser consultados com visando alternativas de outras abordagens para o tratamento.

O uso de carbapenemas, linezolida e vancomicina será minimizado se os critérios acima forem seguidos. As restrições na sua utilização preservarão estes antibióticos de sua efetividade para uso em medicina humana contra infecções severas e infecções causadas por bactérias multirresistentes.

5. CONCLUSÃO

Embora os dados para uso de antibióticos não estejam completos para animais domésticos, é claro que os antibióticos de amplo espectro, tais como amoxicilina-clavulanato, cefalosporinas de terceira geração e fluoroquinolonas são usados muito mais frequentemente em cães e gatos do que em animais de produção.

A pesquisa dos autores demonstra claramente que a aplicação das diretrizes normativas de tratamento pode resultar em reduções acentuadas na utilização destes antibióticos, enquanto a evolução do uso de antibióticos demonstra claramente que é necessária uma abordagem semelhante.

A escolha da preparação, sua via de aplicação e o tempo do tratamento têm também influência direta sobre o custo do tratamento. Geralmente, o preço da maioria dos antibióticos licenciados para uso veterinário não tem uma decisão que influencie a sua escolha. Porém, os custos devido a sua ineficácia ou ao tratamento incorreto pode ser significativo. Normalmente, uma estratégia de tratamento racional e bem planejada vai provar ser a mais satisfatória, tanto em termos financeiros e de eficiência.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMS, R. H. **Farmacologia e terapêutica em veterinária**. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

AQUINO, D. S. Por que o uso racional de medicamentos deve ser uma prioridade? **Ciênc. saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 13, supl. p. 733-736, abr. 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232008000700023&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 15 jan 2018.

BARROS, R. W. C. B. **Uso responsável de medicamentos veterinários na produção animal - Parte I.** 2013. Disponível em: < <https://www.milkpoint.com.br/artigos/producao/uso-responsavel-de-medicamentos-veterinarios-na-producao-animal-parte-i-82934n.aspx?r=1982911765#>> Acesso em 15 jan 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Uso racional de medicamentos: temas selecionados.** Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. 156 p. Disponível em: < http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/uso_racional_medicamentos_temas_selecionados.pdf> Acesso em: 15 jan 2018.

COSTA, D. M. L. Ototoxicidade dos antibióticos aminoglicosídeos e sistema eferente: comparação entre a administração aguda e crônica com a gentamicina e os efeitos agudos de outros antibióticos. **Revista HCPA**, v. 19, n. 2, p. 186-196, 1999. Disponível em: <http://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/h6AZHORXHqwlB8d_2013-6-13-15-42-16.pdf> Acesso em: 19 fev 2018.

CRMV. **OIE faz campanha sobre o uso responsável de antibióticos.** 2015. Disponível em: < <http://www.crmv-mt.org.br/index.php/noticias/1037-oie-faz-campanha-sobre-o-uso-responsavel-de-antibioticos>> Acesso em 19 fev 2018.

DENOBILO, M.; NASCIMENTO, E. S. Validação de método para determinação de resíduos dos antibióticos oxitetraciclina, tetraciclina, clortetraciclina e doxiciclina, em leite, por cromatografia líquida de alta eficiência. **R. Bras. Ci. Farm.**, 40:209-218, 2004. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-93322004000200010> Acesso em: 20 fev 2018.

ESTADÃO. **Ministério proíbe uso de antibiótico em aves e suínos.** 2002. Disponível em: < <http://economia.estadao.com.br/noticias/geral,ministerio-proibe-uso-de-antibiotico-em-aves-e-suinos,20020506p29470>> Acesso em 19 fev 2018.

GUARDABASSI, L.; KRUSE, H. **Princípios da Utilização Prudente e Racional de Antimicrobianos em Animais.** 2018. Disponível em: < https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/38474445/Antimicrobianos.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWO WYYGZ2Y53UL3A&Expires=1517962661&Signature=Tv1mKqrVjr7aJgAGGZu85L54rQA%3D&response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DPrincipios_da_Utilizacao_Prudente_e_Raci.pdf> Acesso em: 16 jan 2018.

HARARI, J. **Cirurgia em pequenos animais.** Rio de Janeiro: Artmed, 2004

MAIORKA, A. et al. Utilização de Prebióticos, Probióticos ou Simbióticos em Dietas para Frangos. *Rev. Bras. Cienc. Avic., Campinas*, v. 3, n. 1, p. 75-82, jan. 2001. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-635X2001000100008&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 19 fev 2018

BENNET, J. E. et al. in: **Mandell, Douglas e os princípios e a prática de Bennett de doenças infecciosas.** Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. pp 263-277.

MOTA, R. A. et al. Utilização indiscriminada de antimicrobianos e sua contribuição a multirresistência bacteriana. 2005. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v. 42, n. 6, p. 465-470. Disponível em: < [file:///C:/Users/aluci_000/Downloads/26406-30677-1-PB%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/aluci_000/Downloads/26406-30677-1-PB%20(1).pdf)> Acesso em 19 fev 2018.

OLIVEIRA, J. F. P. et al. Nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos. **Braz J Cardiovasc Surg.** 2006; 21(4): 444-452. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/bjcvsv/21n4/a15v21n4.pdf>> Acesso em: 19 fev 2018.

QUESSADA, A. M. et al. Uso de medicamentos sem prescrição médico-veterinária. 2010. **Veterinária Notícias.** v. 16, n. 1. Disponível em: < <http://www.seer.ufu.br/index.php/vetnot/article/view/18908>> Acesso em: 15 jan 2018.

REGITANO, J. B.; LEAL, R. M. P. Comportamento e impacto ambiental de antibióticos usados na produção animal brasileira. **Rev. Bras. Ciênc. Solo**, Viçosa, v. 34, n. 3, p. 601-616, June 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-06832010000300002&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 19 fev 2018

SANTOS, E. C. et al. Uso de aditivos promotores de crescimento sobre o desempenho, características de carcaça e bactérias totais do intestino de frangos de corte. **Ciênc. agrotec.**, Lavras, v. 29, n. 1, p. 223-231, Feb. 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-70542005000100028&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 20 fev 2018.

SCAN. Report of the Scientific Committee for Animal Nutrition on the Efficacy and Risk for Users of the Therapeutic Macrolides Antibiotics Tylosin and Spiramycin Used as Feed Additives. 1998. **Office for EC Publications, Luxembourg**. Disponível em: <https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/animal-feed_additives_rules_scan-old_report_out06.pdf> Acesso em 19 fev 2018.

SILVA, K. C. et al. Resistência a antimicrobianos em medicina veterinária: mecanismos e agentes bacterianos de maior impacto em saúde humana. 2013. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**. V. 50. N. 13. Disponível em: <<http://www.revistas.usp.br/bjvras/article/view/64538>> Acesso em: 15 jan 2018.

TAVARES, W. **Antibióticos e quimioterápicos para o clínico**. 5ª edição. São Paulo: Editora Atheneu, 2013.