

ROGÉRIO MORCELLES DERETI

**“PRESCRIÇÃO DE ANTIBIÓTICOS EM INFECÇÕES DO TRATO  
RESPIRATÓRIO DOS EQÜINOS: COMPARAÇÃO ENTRE PRÁTICAS  
TERAPÊUTICAS, ORIENTAÇÕES POSOLÓGICAS CONTIDAS NAS BULAS  
E NA LITERATURA ESPECÍFICA”**

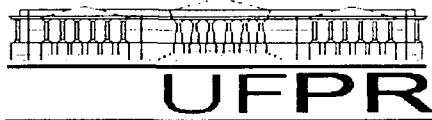
Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências Veterinárias, Curso de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Setor de Ciências Agrárias, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Ivan Deconto

Co-orientadora: Prof.<sup>a</sup> Lia Rieck

CURITIBA

2003



## PARECER

A Comissão Examinadora da Defesa de Dissertação do Candidato ao Título de Mestre em Ciências Veterinárias, Área Patologia Veterinária **ROGERIO MORCELLES DERETI** após a realização desse evento, exarou o seguinte Parecer:

- 1) A Tese, intitulada **“Prescrição de Antibióticos em Infecções do Trato Respiratório dos Eqüinos: Comparação entre Práticas Terapêuticas, Orientações Posológicas Contidas nas Bulas e na Literatura Específicas”** foi considerada, por todos os Examinadores, como um louvável trabalho, encerrando resultados que representam importante progresso na área de sua pertinência.
- 2) O Candidato se houve muito bem durante a Defesa de Dissertação, respondendo a todas as questões que foram colocadas.

Assim, a Comissão Examinadora, ante os méritos demonstrados pelo Candidato, atribuiu o conceito “A” concluindo que faz jus ao Título de Mestre em Ciências Veterinárias, Área Patologia Veterinária.

Curitiba, 06 de agosto de 2003.

Prof. Dr. IVAN DECONTO  
Presidente/Orientador

Prof. Dr. ANTONIO FELIPE PAULINO DE FIGUEIREDO WOUK  
Membro

Prof. Dr. RUDIGER DANIEL OLLHOFF  
Membro

**Para Suzana**

## AGRADECIMENTOS

Ao Professor Ivan Deconto, orientador não apenas neste trabalho, mas desde a graduação e no exercício da clínica de eqüinos; profissional cujos passos tento seguir, ser humano cujos valores compartilho; amigo.

Ao Professor Felipe Wouk, pelas importantes contribuições para a elaboração desta dissertação. A atenção a mim dedicada durante a graduação se renovou no mestrado, após 13 anos longe de Curitiba e da Universidade.

A co-orientadora, Professora Lia Rieck, pela generosidade e contribuições.

Aos Professores Geraldo Camilo Alberton, Paulo Roberto Dalsenter e Rüdiger Daniel Ollhoff pelas sugestões criteriosas dadas no exame de qualificação e quando da apresentação deste trabalho.

Ao Professor Metry Bacila pelo incentivo e exemplo.

Aos colegas que participaram do levantamento, sem os quais este trabalho não teria sido realizado.

Aos Colegas Antônio Carlos Bolino e José Ronaldo Garotti, respectivamente presidentes da ABRAVEQ – Associação Brasileira dos Veterinários de Eqüinos e da SOMEVE-PR – Sociedade dos Médicos Veterinários de Eqüinos do Paraná, que disponibilizaram os cadastros com os endereços dos seus associados.

A Maria Simone Utida dos Santos Amadeu, da Biblioteca do Setor de Ciências Agrárias, pela solicitude e revisão da consonância deste trabalho com as normas da UFPR.

À equipe da Agripet, especialmente ao Luciano dos Santos Duarte, pelo auxílio na reunião de materiais e pelo apoio.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE TABELAS E FIGURAS</b> .....	vii
<b>RESUMO</b> .....	viii
<b>ABSTRACT</b> .....	ix
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	1
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	4
2.1 OBJETIVO GERAL .....	4
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	4
<b>3 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	5
3.1 USO DE ANTIBIÓTICOS EM MEDICINA VETERINÁRIA .....	5
3.2 CRITÉRIOS FARMACOCINÉTICOS E FARMACODINÂMICOS PARA ESTABELECIMENTO DE DOSAGENS DE ANTIBIÓTICOS.....	9
3.3 RESISTÊNCIA BACTERIANA AOS ANTIBIÓTICOS .....	11
3.4 INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS NOS EQUÍNOS .....	14
3.4.1 Considerações gerais .....	14
3.4.2 Adenite infecciosa eqüina (Garrotilho).....	15
3.4.3 Pneumonias bacterianas em eqüinos adultos .....	18
3.4.3.1 Pneumonias bacterianas em potros .....	21
3.4.3.1.1 Pneumonia causada por <i>Rodococcus equi</i> .....	21
3.5 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS GRUPOS DE ANTIMICROBIANOS INDICADOS NO TRATAMENTO DAS INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS NOS EQUÍNOS.....	24
3.5.1 $\beta$ – Lactâmicos .....	24
3.5.2 Aminoglicosídeos .....	26
3.5.3 Macrolídios.....	27
3.5.4 Sulfonamidas .....	28
3.5.5 Trimetoprima.....	29
3.5.6 Tetraciclinas .....	30

3.5.7 Derivado Imidazólico – Metronidazol .....	31
3.5.8 Rifamicinas.....	31
<b>4 MATERIAL E MÉTODO.....</b>	<b>33</b>
4.1 MATERIAL .....	33
4.2 MÉTODO.....	37
<b>5 RESULTADOS.....</b>	<b>39</b>
<b>6 DISCUSSÃO.....</b>	<b>55</b>
<b>7 CONCLUSÕES.....</b>	<b>61</b>
<b>8 REFERÊNCIAS.....</b>	<b>63</b>
<b>9 DOCUMENTOS CONSULTADOS.....</b>	<b>69</b>
<b>10 ANEXO.....</b>	<b>71</b>

**LISTA DE TABELAS E FIGURAS**

FIGURA 1 PERCENTUAIS DE PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO SEGUNDO O TEMPO DE EXERCÍCIO PROFISSIONAL.....	39
FIGURA 2 DISTRIBUIÇÃO DE PERCENTUAIS DE PARTICIPAÇÃO DE DOCENTES, EX-DOCENTES E VETERINÁRIOS SEM EXPERIÊNCIA DE DOCÊNCIA, AGRUPADOS SEGUNDO O TOTAL E O TEMPO DE EXERCÍCIO PROFISSIONAL.....	40
TABELA 1 FREQUÊNCIA DE RECEITAS POR GRUPO DE 10, QUE INCLUEM PELO MENOS UM ANTIBIÓTICO .....	41
TABELA 2 FREQUÊNCIA RELATIVA DE PRESCRIÇÕES DE ANTIBIÓTICOS PARA INFECÇÕES DO TRATO RESPIRATÓRIO, FRENTE AO TOTAL DE PRESCRIÇÕES DE ANTIBIÓTICOS .....	42
TABELA 3 FORMAS DE PRESCRIÇÃO DE ANTIBIÓTICOS ISOLADOS E EM ASSOCIAÇÃO, PARA O TRATAMENTO DO GARROTILO, RELACIONADAS PELOS PARTICIPANTES DO ESTUDO .....	45
TABELA 4 FORMAS DE PRESCRIÇÃO DE ANTIBIÓTICOS ISOLADOS E EM ASSOCIAÇÃO, PARA O TRATAMENTO DAS PNEUMONIAS, RELACIONADAS PELOS PARTICIPANTES DO ESTUDO .....	49
FIGURA 3 FREQUÊNCIA RELATIVA (%) DE PRESCRIÇÕES DE ASSOCIAÇÕES EM CADA 10 PRESCRIÇÕES DE ANTIBIÓTICOS PARA O TRATAMENTO DE INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS NOS EQUINOS...	50
TABELA 5 ASSOCIAÇÕES DE ANTIBIÓTICOS RELACIONADAS PELOS PARTICIPANTES DO ESTUDO.....	51
FIGURA 4 NOMES COMERCIAIS MAIS CITADOS, SEGUNDO A ORDEM DE PREFERÊNCIA .....	53
TABELA 6 ANTIMICROBIANOS, DOSE, INTERVALO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO INDICADOS NAS BULAS DAS CINCO MARCAS COMERCIAIS MAIS CITADAS .....	54

## RESUMO

A utilização indiscriminada de antibióticos com fins terapêuticos em medicina humana e veterinária e o uso dessas drogas como promotores de crescimento para animais de produção têm sido relacionados à origem de cepas bacterianas multi-resistentes. Os eqüinos são freqüentemente acometidos por infecções respiratórias, sendo tratados com os mesmos antibióticos usados no homem. Além disso, compartilham o mesmo ambiente e muitos dos agentes causadores de infecções respiratórias em eqüinos podem ser isolados de pessoas. O presente estudo investigou os hábitos de prescrição de antibióticos para o tratamento de infecções respiratórias dos eqüinos e os comparou às recomendações da literatura específica e às orientações posológicas contidas nas bulas das apresentações comerciais mais citadas pelos participantes. Foram enviados questionários para 253 veterinários de eqüinos das regiões Sul e Sudeste do Brasil, junto com uma carta de apresentação, envelopes padronizados e selos para devolução. A participação foi espontânea, sem indução de respostas, e foi assegurada privacidade aos participantes. Houve 10% de retorno dos questionários e os resultados evidenciaram que na população estudada não há um padrão de prescrição de antimicrobianos. Os dados encontrados na literatura são contraditórios com as orientações contidas nas bulas e com as formas de prescrição relacionadas pelos participantes. Este estudo evidenciou que as práticas da população estudada e as orientações contidas nas bulas dos medicamentos estão defasadas em relação ao conceito de uso prudente preconizado pela OIE e frente ao conceito de uso racional de antimicrobianos.

**PALAVRAS-CHAVE :** Eqüinos, antibióticos, infecção respiratória, resistência bacteriana



## ABSTRACT

Undiscriminated antibiotic use on human and veterinary therapeutics and food production animals has been associated to the appearance of multiresistant bacterial strains. Horses frequently suffer from respiratory infections and are treated with the same drugs as humans. Furthermore, they share the same environment and sometimes the same infectious agents are isolated from people and horses. The proposal of this study was to investigate the antibiotic prescription practices in horses respiratory infections among equine practitioners and compare to the guidelines on specific literature and directions in the most cited medicines. Questionnaires on this problem were sent to 253 veterinarians from Brazilian South and Southeast regions. A total of 10% of the questionnaires were returned and the results show that in the studied population there is no antibiotic prescription pattern. The literature data, medicine directions and participants related practices are contradictory. This study gives evidence that the studied population and medicine directions are out-of-date to the OIE (Office International des Epizooties) concept of prudent antibiotic use and very distant to the rational antibiotic use approach, that recommends the adoption of pharmacokinetic and pharmacodynamic specific-species data to establish dosage regimens.

**KEY-WORDS:** Horses, antibiotic, respiratory disease, bacterial resistance.

## 1 INTRODUÇÃO

A resistência de diversas espécies de bactérias aos antibióticos é um tema que ocupa pesquisadores do mundo todo. O surgimento de cepas bacterianas multi-resistentes e o recrudescimento de doenças infecciosas antes consideradas controladas têm mobilizado investimentos de pesquisa nos campos da microbiologia, epidemiologia, imunologia, clínica e farmacologia, entre outros, para entendimento e controle do problema. Dada a importância da questão, as discussões a respeito deixaram a esfera acadêmica, ocuparam espaço nos noticiários e preocupam a população em geral.

A larga utilização de antibióticos em medicina veterinária tem despertado a consciência da necessidade de uma abordagem ampla para adequação e uso responsável destas drogas. É uma questão fundamental de interesse coletivo salvaguardar a eficácia terapêutica dos antibióticos agora e no futuro, mas, também, minimizar os possíveis riscos à saúde pública (VANDENBOGAARD, 1993). Alguns dados epidemiológicos tendem a demonstrar que o uso de antibióticos em animais aumenta o risco de resistência antibiótica no homem através da seleção, nos animais, de bactérias resistentes, patogênicas ou não, portadoras de plasmídios de resistência (ESPINASSE, 1993).

No Brasil, os estudos sobre resistência aos antibióticos usados em medicina veterinária estão focados primariamente no impacto sobre a produtividade dos animais destinados à alimentação humana, relevando possíveis consequências à saúde, posto que a principal ênfase é dada aos aspectos zootécnicos. Estes estudos são importantes, mas o crescimento da produção de alimentos de origem animal, o aumento no número de animais de companhia e o estreitamento do convívio com as pessoas ampliam a utilização dos antibióticos e tornam necessário o monitoramento do seu uso. Outra razão importante para nos ocuparmos da questão é econômica. O Brasil é um grande exportador de carnes e produtos animais e necessita de uma política de utilização de antibióticos compatível com as exigências e regulamentos internacionais, para que nossos produtos não sofram restrições de comercialização.

A opção pelo estudo dos hábitos prescritivos dos veterinários de eqüinos nas infecções do trato respiratório, como modelo para avaliação da utilização de antibióticos com objetivos terapêuticos em veterinária, justifica-se pelas seguintes razões:

- a) Alta frequência relativa dessas afecções e diversidade de espécies de bactérias que podem estar presentes em infecções, respiratórias ou não, tanto em seres humanos quanto nos cavalos (WARNER, 1996; BARWICK et al., 1998; HULSENE - EVERS et al., 2000; MLYNARCZYK et al., 2001; SÁENZ et al., 2001 ; DUIJKEREN et al., 2002);
- b) Utilização das mesmas drogas ou de similares em humanos e animais (GORBACH, MENSA e GATELL, 1997; CHRISTLEY et al., 2000; MAZZAGLIA et al., 2002);
- c) Abundância de informações disponíveis na literatura específica, permitindo um confronto claro entre estas e as práticas de prescrição.

A inclusão do cotejo com as recomendações posológicas contidas nas bulas das apresentações comerciais veterinárias presta-se a uma verificação da fidedignidade, uma vez que muitas dessas bulas apresentam as posologias de maneira generalizada, sem especificar, muitas vezes, a espécie animal. Exemplo disso é a forma de indicar o uso segundo o “tamanho” do animal: para “grandes” animais, tantos mililitros ao dia, para “pequenos”, outros tantos.

O conhecimento da atual situação de utilização dos antibióticos pelos veterinários de eqüinos poderá contribuir para o estabelecimento de condutas em acordo com parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos que assegurem o máximo aproveitamento do potencial terapêutico destas drogas e retardem o desenvolvimento de resistência pelas bactérias, dentro do escopo dos conceitos de uso prudente e racional. O desafio a ser vencido para a manutenção de um arsenal terapêutico eficaz no combate a infecções é o estabelecimento amplo de critérios para o uso dos antibióticos não apenas na medicina veterinária, mas também na humana (GUILLEMOT et al., 1998; DALHOFF, 2001; DELAMONICA et al., 2001; MAZZAGLIA et al., 2002; SHAPIRO, 2002; TRÉMOLIÈRES, 2003). É, portanto, uma questão de saúde pública frente a qual os

veterinários não podem se omitir. A comparação entre as práticas de prescrição dos veterinários de eqüinos, as orientações contidas nas bulas das formas farmacêuticas veterinárias e entre as informações disponíveis na literatura específica, pode ser um pequeno, mas importante passo para o conhecimento do problema.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Levantar informações sobre as práticas de prescrição de antibióticos em infecções do trato respiratório dos equinos por parte dos veterinários e avaliar a coerência entre estas práticas, as recomendações das bulas dos produtos mais citados e a literatura específica.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar a frequência de prescrições de antibióticos frente ao total de prescrições.
- Identificar a frequência de prescrições de antibióticos nos casos de afecções do aparelho respiratório, frente ao total de prescrições de antibióticos.
- Identificar quais os antibióticos mais prescritos, segundo o princípio ativo, nome comercial e indicações.
- Avaliar se as dosagens e esquemas de administração estão de acordo com as bulas dos produtos citados.
- Avaliar se as bulas estão coerentes com a literatura específica.
- Avaliar se as práticas de prescrição divergem das recomendações da literatura específica.
- Identificar quais as associações mais frequentemente utilizadas e sua coerência com as indicações citadas, bulas e literatura específica.

### 3. REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 USO DE ANTIBIÓTICOS EM MEDICINA VETERINÁRIA

Os antibióticos são utilizados em medicina veterinária com três propósitos: terapia, profilaxia e modulação da conversão alimentar. O maior risco decorrente para a saúde pública é o aumento da pressão de seleção que leva ao crescimento do “pool” de genes resistentes. O uso nutricional de antimicrobianos como conservantes e promotores de crescimento é regulamentado desde 1987 na Europa, por um conselho diretivo que orienta investigações sobre o potencial desses antimicrobianos em aumentar a taxa de resistência às drogas. No entanto, o uso terapêutico e profilático tem levado algumas vezes ao desenvolvimento de resistência. Por exemplo, o uso profilático de gentamicina e o uso terapêutico de quinolonas têm provocado a emergência de cepas de *Salmonellae sp.* resistentes (HELMUTH e PROTZ, 1997).

Algumas medidas têm sido preconizadas para a diminuição dos riscos que o uso indiscriminado de antibióticos em medicina veterinária pode trazer à saúde pública. É preciso reconhecer que antibióticos não são aceitáveis como compensação para baixos padrões de higiene ou para a erradicação de patógenos ambientais (HELMUTH e PROTZ, 1997).

ESPINASSE (1993) propôs que fossem reservados alguns antibióticos com potencial de “salva-vidas” para uso humano, em acordo com um código de boas práticas de uso de antibióticos em animais.

VANDENBOGAARD (1993) sugeriu o estabelecimento, por parte de veterinários e especialistas, de uma política de uso de antibióticos e a criação de um formulário, além do registro sistemático e análise dos padrões de resistência bacteriana (não apenas de patógenos, mas de flora fecal também) aos antibióticos em medicina veterinária. Além disso, deve-se informar regularmente esses dados aos veterinários e consultá-los constantemente sobre a eficácia das orientações do formulário na prática diária. VANDENBOGAARD (1993) considera fundamental monitorar e avaliar o impacto da

política e, se necessário, atualizar o formulário; promover a educação contínua dos profissionais e o desenvolvimento de um sistema de auditoria.

O aumento dos padrões de higiene, a estimulação da imunidade específica e inespecífica, o uso de probióticos com finalidades de exclusão competitiva e a criação de animais com resistência inata contra patógenos clinicamente importantes são medidas propostas para animais de produção (WIELER e BALJER, 1999). Estes mesmos autores defendem que a utilização terapêutica de antibióticos seja feita sob condições estritas e que algumas doenças, como diarreia, por exemplo, devam ser tratadas com medidas sintomáticas.

O uso de antibióticos em animais de produção do tipo 1, cujos produtos ou subprodutos são consumidos diretamente pelo homem, deve ser diminuído drasticamente e rapidamente. O banimento, na Alemanha, de promotores de crescimento que podem levar à resistência cruzada com antibióticos terapêuticos foi uma importante contribuição para a proteção dos consumidores (UNGEMACH, 1999).

Genericamente, a utilização de antibióticos em veterinária segue os mesmos princípios do uso em medicina humana. A eficácia clínica e cura bacteriana deve contrabalançar o risco de indução de resistência e de toxicidade, que pode ser devida aos efeitos diretos em células e tecidos ou aos efeitos indiretos de reações de hipersensibilidade. Aspectos adicionais relativos à medicina veterinária são o custo e a disponibilidade de drogas com indicações veterinárias autorizadas e, nos animais destinados a produção de alimentos, a presença de drogas e metabólitos em tecidos a serem ingeridos, como ovos, leite, músculos, fígado, rins, gordura e pele. A questão fundamental é sabermos se o uso de antibióticos em animais efetivamente resulta em seleção de bactérias resistentes que podem ser transferidas ao homem, causando infecções difíceis de tratar (LEES e ALIABADI, 2002). Apesar das citações anteriores, a questão permanece controversa e tem ocupado organismos internacionais há alguns anos. A ORGANIZAÇÃO INTERNACIONAL DE EPIZOOTIAS (OIE) e a ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS PARA ALIMENTAÇÃO E AGRICULTURA (FAO) patrocinaram em Paris, no mês de março de 1999, a conferência intitulada “O Uso de

Antibióticos em Animais – Garantindo a Proteção da Saúde Pública”, com a presença de 280 especialistas de 29 países. Três grupos de trabalho foram formados antes da Conferência e apresentaram seus relatórios, sobre os seguintes temas: Avaliação de Risco (Grupo 1), Uso Prudente de Antimicrobianos em Animais (Grupo 2) e Monitoramento de Resistência e Vigilância (Grupo 3). A exemplo de outras conferências, como a da Organização Mundial da Saúde em Berlim, 1997, e da União Européia em Copenhague, 1998, diversas recomendações foram propostas com o objetivo de preservar a utilidade dos antimicrobianos e resguardar a saúde pública de eventuais conseqüências do mau uso dessas drogas. Entre as recomendações estão a criação de um modelo de estimativa de riscos à saúde pública advindos do uso de antibióticos em animais, a criação de um sistema europeu de monitoramento de resistência aos antibióticos para bactérias com origem animal e a adoção do conceito de uso prudente de antibióticos, baseado nos seguintes princípios:

- a) Antibióticos devem ser utilizados com finalidade terapêutica em veterinária somente quando houver suspeita ou diagnóstico de infecção bacteriana primária ou secundária;
- b) Antibióticos devem ser usados sempre sob orientação e supervisão de um veterinário.
- c) Devem ser envidados esforços para diagnóstico acurado da doença a ser tratada. Isso pode envolver procedimentos laboratoriais e, mais especificamente, isolamento de patógenos e determinação da sua sensibilidade aos antibióticos. Entretanto, é necessário ter em mente a existência de infecções mistas, a dificuldade de cultivo de alguns patógenos, a variação nos resultados de testes de sensibilidade e o fato de que os valores das concentrações inibitórias mínimas (CIM ou MIC) nem sempre são preditivos da evolução dos tratamentos;
- d) A via de administração mais adequada deve ser escolhida levando-se em conta a praticidade no tratamento dos animais doentes;
- e) Quando um antibiótico é usado, deve ter um espectro de atividade apropriado, a dose deve ser adequadamente calculada e a estratégia terapêutica deve assegurar



que ele seja usado somente durante o tempo necessário. Quando administrado pela via oral através da água ou da ração, a proporção de inclusão deve ser calculada a partir das recomendações de dose por quilograma;

f) Quando antibióticos são utilizados deve ser feito aconselhamento sobre métodos de criação, higiene, nutrição e, quando possível, deve ser feita vacinação para controle de infecção em adição ao uso do antimicrobiano;

g) O uso de antibióticos deve ser adequadamente registrado e os registros devem ser conferidos com a quantidade dispensada. A manutenção de registros adequados deve ser parte integrante da garantia de qualidade;

h) Sempre que possível, antibióticos devem ser utilizados nos termos de suas indicações registradas. Isso assegura que todas as questões relativas a segurança, qualidade e eficácia sejam atendidas satisfatoriamente. O uso fora dessas condições deve se restringir a situações em que nenhum outro produto esteja disponível e o veterinário responsável deverá registrar as razões para este uso;

i) Quando promotores de crescimento autorizados são utilizados, eles devem ser parte de uma abordagem ampla de criação e manejo e não mascarar práticas inadequadas ou insuficientes. O uso terapêutico de antibióticos deve sempre considerar a presença concomitante do antibiótico promotor de crescimento.

A adoção do conceito de uso prudente, no entanto, é necessária, mas não suficiente. Existe a necessidade adicional de integrar informações farmacológicas e microbiológicas apropriadas para que existam novas abordagens científicas ao desenvolvimento dos esquemas de dosagem. O conceito mais adequado seria de uso racional, integrando as variáveis farmacocinéticas e farmacodinâmicas relativas a cada droga e espécie animal envolvida. Os dados seriam obtidos em experimentos *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*. A integração das informações farmacocinéticas e farmacodinâmicas derivadas dos estudos laboratoriais seria a base da seleção das dosagens a serem utilizadas em ensaios clínicos. Somente esses ensaios clínicos poderiam efetivamente correlacionar informações farmacodinâmicas (tanto a resposta clínica quanto a cura bacteriológica) com a farmacocinética obtida de uma parte da população clínica (LEES e ALIABADI, 2002).

### 3.2 CRITÉRIOS FARMACOCINÉTICOS E FARMACODINÂMICOS PARA O ESTABELECIMENTO DE DOSAGENS DE ANTIBIÓTICOS

A farmacocinética de uma determinada droga varia amplamente entre as espécies, como resultado de diferenças anatômicas, fisiológicas e bioquímicas. Além disso existem diferenças intra-espécie, particularmente entre animais sadios e doentes. As diferenças farmacocinéticas também ocorrem por acidente ou como resultado de diferenças de formulação de produtos. Em medicina veterinária, as bases para a seleção racional de esquemas de dosagem, integrando farmacocinética e farmacodinâmica, ainda são incipientes. Tem aumentado o reconhecimento de que os critérios adotados até hoje não foram capazes de originar esquemas ótimos de dosagem, ao mesmo tempo em que os novos critérios que têm sido propostos não têm obtido maiores mudanças nas exigências e orientações para obtenção de registro e autorização de comercialização na maioria dos países (LEES e ALIABADI, 2002).

Segundo LEES e ALIABADI (2002), a Inglaterra adota, desde meados dos anos 80, dois critérios que cobrem todas as classes de antimicrobianos. A farmacodinâmica é determinada pela concentração inibitória mínima capaz de inibir 90% das bactérias do espectro de atuação proposto para a droga (CIM 90). A farmacocinética é determinada administrando-se o produto formulado a animais sadios, na dose e via recomendada. Combinando-se os dois critérios resulta que a Concentração Plasmática Máxima ( $C_{max}$ ) deve ser pelo menos o dobro da CIM 90 e deve excedê-la durante pelo menos metade do intervalo entre doses. Os esquemas de dosagem assim estabelecidos são efetivos em muitos casos, mas podem ser insuficientes ou sub-ótimos para muitos grupos de antimicrobianos. Estes critérios foram formulados numa época em que se sabia menos sobre os tipos de ação antimicrobiana. Para as drogas antimicrobianas com ação tempo-dependente não são necessárias concentrações máximas que excedam a CIM 90 muitas vezes. A variável que melhor se correlaciona com o resultado da terapia nesses casos é o tempo em que a concentração da droga permanece acima da CIM 90. Para as drogas como aminoglicosídeos e fluorquinolonas a ação é concentração-dependente e em geral ocorre

um efeito pós-antibiótico sub-CIM significativo em bactérias susceptíveis. Os conhecimentos atuais indicam que a orientação relativa à relação  $C_{max}/CIM$  provavelmente está levando a dosagens em níveis sub-ótimos (CAZZOLA, 2000; LEES e ALIABADI, 2002). Tem sido reconhecida a necessidade de revisão dos esquemas de dosagem para aminoglicosídeos e fluorquinolonas (LEES e ALIABADI, 2002).

Variações na depuração e meia-vida de eliminação entre diferentes espécies são a regra e não a exceção (LEES e ALIABADI, 2002). Para as drogas cuja eliminação é predominantemente hepática e que têm menor grau de excreção renal (na maioria drogas solúveis em lipídios) a meia-vida de eliminação é altamente dependente da espécie. Em geral essas drogas têm meia-vida muito mais longa no homem do que nos eqüinos e ruminantes. Essas espécies são bem providas de enzimas do metabolismo oxidativo, especialmente do citocromo P450, levando a uma rápida depuração. Para muitas drogas lipossolúveis, o tempo de eliminação no cão é intermediário àquele do homem e o dos eqüinos e ruminantes. Deve-se notar, entretanto, que a magnitude das diferenças entre as espécies varia de droga para droga. Não é possível, portanto, transpor dados farmacocinéticos referentes a uma droga de uma espécie para outra, mesmo quando forem taxonomicamente próximas. Os esquemas de dosagem devem ser definidos para cada espécie em função da indicação para a qual o uso esteja sendo preconizado. Para as drogas pouco solúveis em lipídios (geralmente muito polares), incluindo as penicilinas e aminoglicosídeos, a eliminação é predominantemente renal ou por secreção biliar ativa e não varia significativamente entre as espécies de mamíferos. A lipossolubilidade relaciona-se também aos volumes de distribuição e penetração tecidual, assim como o percentual de ligação às proteínas plasmáticas também propicia diferenças farmacocinéticas entre as espécies. A idade, por sua vez, está relacionada às funções hepática e renal. Em animais idosos ocorre declínio funcional progressivo, enquanto os mais jovens, especialmente neonatos, não tendo atingido o potencial funcional completo, exigem ajustes de dosagem (LEES e ALIABADI, 2002).

### 3.3 RESISTÊNCIA BACTERIANA AOS ANTIBIÓTICOS

Define-se resistência bacteriana como a capacidade de um germe crescer *in vitro* em presença da mesma concentração atingida por uma determinada droga no sangue. Logo, verifica-se que o conceito de resistência e sensibilidade é relativo, pois as concentrações atingidas no sangue são inferiores às alcançadas em certos líquidos orgânicos, como a bile e a urina. Nesses líquidos, bactérias resistentes *in vitro* muitas vezes são sensíveis à droga em questão. Ao contrário, se uma bactéria sensível *in vitro* estiver localizada num tecido em que a droga não atinja concentrações adequadas, pode haver fracasso terapêutico (TAVARES, 1996).

Em termos gerais existem dois tipos de resistência aos antibióticos: natural ou adquirida. No primeiro caso, uma determinada bactéria é previamente resistente à droga em questão, normalmente devido a um mecanismo genético natural que protege a célula em relação ao mecanismo de ação do antibiótico. A resistência natural é um caráter hereditário comandado por genes cromossômicos, transmitido verticalmente às células filhas. No segundo caso a resistência surge a partir da transferência de genes de resistência entre bactérias a princípio sensíveis ao antibiótico em questão; ou por meio de mutação (TAVARES, 1996).

A resistência pode ser simples, quando o germe é resistente a uma só droga, ou múltipla, quando há resistência simultânea a duas ou mais drogas. A resistência cruzada ocorre quando um mesmo mecanismo bioquímico permite a resistência a diferentes drogas. A resistência cruzada ocorre mais freqüentemente entre antibióticos de uma mesma família, que têm um mesmo mecanismo de ação (TAVARES, 1996).

A transferência de genes ou fatores de resistência entre bactérias pode se dar por meio de plasmídios, de um plasmídio para outro ou para um cromossomo através dos transposons. Os transposons são segmentos de DNA que possuem uma seqüência de inserção em cada extremidade e que podem ser transpostos de um plasmídio para outro ou de plasmídios para cromossomos e vice-versa, independentemente do mecanismo de recombinação genética (“cross-over”). Os plasmídios, por sua vez, são elementos

genéticos extracromossômicos que se encontram livres no citoplasma. Eles são diferentes do cromossomo e podem se replicar por conta própria, carregando genes que codificam a resistência aos antibióticos. Os transposons não se replicam sozinhos e dependem de plasmídios para serem transferidos entre células. Grande parte da resistência aos fármacos observada na clínica é mediada por plasmídios, que são capazes de criar um tubo de conexão entre bactérias, através do qual eles próprios ou outros plasmídios e transposons podem passar, mecanismo conhecido como conjugação (TAVARES, 1996; RANG, DALE e RITTER, 2001).

Outro método de disseminação de resistência por plasmídios é a transdução, na qual um vírus bacteriano (bacteriófago) faz o transporte do plasmídio (RANG, DALE e RITTER, 2001). A transdução é um mecanismo de disseminação de resistência limitado, pois só ocorre entre bactérias da mesma espécie que tenham sido infectadas por um bacteriófago, enquanto a conjugação pode ocorrer entre espécies diferentes (TAVARES, 1996).

A transformação é um mecanismo de captação, por uma célula receptora, do DNA solúvel proveniente de parte ou de todo o cromossomo ou plasmídio liberado de uma célula doadora. É um processo viável de disseminação de resistência, mas dependente de condições ambientais e de interespecificidade de bactérias. A relevância clínica deste mecanismo não está definida (TAVARES, 1996).

As mutações espontâneas, por seu turno, têm uma taxa baixa em populações bacterianas, mais ou menos uma célula em dez milhões, diminuindo a relevância clínica desta forma de disseminação de resistência junto à maioria dos microorganismos. A questão é que a velocidade de replicação e o número de células numa infecção podem fazer com que ocorra reversão da sensibilidade ao antibiótico, especialmente em certas espécies de bactérias frente a algumas drogas, caso das infecções por estafilococos resistentes à meticilina e nas infecções causadas por micobactérias, particularmente a tuberculose (RANG, DALE e RITTER, 2001).

Um terceiro tipo de resistência bacteriana adquirida é a resistência induzida, que ocorre como resultado direto do uso de um antimicrobiano. O mecanismo postulado para

essa ocorrência é a indução enzimática, um fenômeno genético conhecido em diversos sistemas celulares, caracterizado pela produção de uma substância quando a célula é submetida à ação de outra substância. Desencadeia-se através da desrepressão de genes responsáveis pela produção de uma determinada enzima, quando um agente neutraliza a ação das substâncias repressoras da ativação do gene. Um exemplo deste tipo de resistência é a produção de penicilinases pelo *Staphylococcus aureus* (TAVARES,1996).

A resistência aos antimicrobianos processa-se através de mecanismos bioquímicos que anulam os efeitos deletérios das drogas sobre as bactérias. Os principais mecanismos bioquímicos são a inativação enzimática da droga, alteração da permeabilidade bacteriana à droga, alteração de sistemas de transporte na célula, retirada ativa da droga do meio intracelular, alteração no receptor da droga e modificação do sistema metabólico ativo para a droga e síntese de vias metabólicas alternativas (TAVARES,1996).

O uso terapêutico de antibióticos pode desencadear a resistência aos fármacos sempre que ocorram fatores predisponentes dos mecanismos de disseminação genética acima descritos (GOODMAN e GILMAN, 1987). Entre estes fatores temos:

- a) Escolha inadequada da droga em relação ao tipo de infecção;
- b) Doses insuficientes ou duração inadequada do tratamento;
- c) Associação inadequada de drogas;
- d) O Diagnóstico impreciso da causa da infecção;
- e) População bacteriana previamente selecionada;
- f) Imunodeficiência.

Diversas medidas são preconizadas para combater a resistência em populações bacterianas: reversão ao estado de sensibilidade primitiva por perda de fatores de resistência ou mutação, uso de altas concentrações do antibiótico, rodízio do uso de antibióticos em hospitais, uso de associação de antibióticos, descoberta de novas drogas, inibição do mecanismo bioquímico de resistência, limitação do uso de antibióticos como promotores de crescimento em animais e restrição ao uso de antibióticos. Esta última pode ser considerada a mais importante das medidas, devido ao impacto sobre a pressão

seletiva de microrganismos resistentes. As outras medidas propostas apresentam limitações de ordem prática ou se mostram ineficazes (TAVARES, 1996).

### 3.4 INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS NOS EQUÍNOS

#### 3.4.1. Considerações Gerais

O trato respiratório dos equinos apresenta características peculiares em relação às outras espécies de animais domésticos, sendo adaptado para atender necessidades metabólicas cujo espectro de variação vai de baixos níveis de exigência basais em relação ao volume corporal, até altas demandas de trocas gasosas durante esforços intensos de longa duração. Algumas dessas características, aliadas a condições ambientais e predisposições individuais, facilitam a instalação de processos infecciosos. Os pulmões dos cavalos não são subdivididos de fato, ao contrário dos pulmões dos bovinos, por exemplo. As denominações lobo diafragmático e apical, usadas para referência às grandes regiões dos pulmões, têm cunho topográfico. Apenas o lado direito apresenta uma pequena subdivisão, chamada de lobo acessório, que não constitui um lobo propriamente dito, uma vez que a circulação e a estrutura bronquial não podem ser isoladas e tem origem comum ao restante do órgão (BEADLE, 1989). Isso faz com que os pulmões sejam grandes “sacos”, afetados em toda a extensão por qualquer anormalidade, ao contrário dos bovinos, que podem ser acometidos por pneumonias localizadas em apenas um dos lobos. Além disso, as vias respiratórias terminais apresentam características intermediárias entre as dos caninos e dos bovinos, havendo intercomunicações parciais entre os alvéolos, chamadas poros de Cohn, que facilitam a disseminação de infecções pelo parênquima pulmonar.

Os equinos respiram exclusivamente pelas narinas e possuem um vasto espaço ventilatório em relação a outras espécies, com grandes diferenças de gradiente de pressão gasosa entre as porções extra e intra-torácica do trato respiratório. Qualquer impedimento ao fluxo normal do ar acarreta maior esforço ventilatório, alterações nas pressões dos

gases e na arquitetura dos tecidos moles das vias respiratórias (colapso dinâmico inspiratório) e comprometimento das funções de defesa, especialmente do sistema mucociliar. O acúmulo da secreção normal, produzida e eliminada continuamente pelo sistema mucociliar, é um dos fatores relacionados à ocorrência de pneumonias durante e após o transporte prolongado. Exercícios intensos também promovem alterações significativas nos gradientes pressóricos (BEADLE, 1989).

A superfície ventilatória do trato respiratório de um cavalo médio (500 kg) é estimada em mais de 2000 m<sup>2</sup>, expostos ao ambiente externo. Em muitos locais esta superfície é revestida por uma camada simples de células epiteliais, cujas defesas são constantemente desafiadas por partículas de poeira, vírus, bactérias e alérgenos. Os mecanismos de defesa contra essas agressões são complexos e incluem barreiras mecânicas, o sistema mucociliar, imunidade celular e humoral. Essas defesas funcionam muito bem quando o cavalo vive no campo aberto, mas resultam falhas quando os animais são mantidos em estábulos superlotados, com ventilação inadequada, expostos a grandes quantidades de partículas em suspensão potencialmente agressoras. Cavalos estabulados, que viajam frequentemente, submetidos a grandes esforços e demais fatores estressantes estão sujeitos a sofrer infecções respiratórias (DERKSEN, 1991; RAIDAL et al., 1997).

Abordaremos a seguir dois tipos de infecções respiratórias de alta prevalência nos eqüinos, em torno das quais concentramos nossas investigações sobre o uso de antibióticos em hípatria: adenite infecciosa eqüina (garrotilho) e pneumonias bacterianas.

#### 3.4.2 Adenite Infecciosa Eqüina (Garrotilho)

O garrotilho, nome mais utilizado para a adenite infecciosa eqüina, é uma doença do trato respiratório superior, contagiosa, causada pelo *Streptococcus equi*. Pode manifestar-se de três formas: típica, atípica e “bastarda” ou metastática. A forma de manifestação da doença depende da cepa de *Streptococcus equi* envolvida e da condição do sistema imunológico do animal. Febre, depressão, anorexia, descarga nasal e/ou ocular serosa a mucopurulenta e abscessos nos linfonodos maxilares, submandibulares e



retrofaringeanos são sinais clínicos da forma típica. O aumento dos linfonodos pode comprometer a respiração e a deglutição a ponto de causar asfixia e disfagia. Eventualmente ocorre tosse. Os linfonodos retrofaringeanos podem drenar externa ou internamente. Neste último caso possíveis complicações incluem pneumonia por aspiração ou empiema das bolsas guturais (BEECH e SWEENEY, 1991).

Na forma atípica a linfadenopatia é variável, mesmo em cavalos com descarga nasal purulenta abundante e os animais podem não se apresentar febris ou anoréxicos. Acomete normalmente cavalos mais velhos, que apresentam inflamação catarral da faringe, mas raramente abscedação de linfonodos. Esta forma pode ser devida à imunidade preexistente ou formas não encapsuladas de *S. equi*, menos patogênicas (AMES, 1995).

O garrotilho bastardo, ou metastático, é uma complicação das duas formas anteriores em que linfonodos que não os já citados são acometidos. Os abscessos podem ocorrer em qualquer local do corpo, embora as localizações mais freqüentes sejam os pulmões, mesentério, fígado, baço, rins e cérebro. Podem ocorrer abscessos cutâneos, artrite séptica e tenossinovite. Anemia, perda de peso e letargia são as seqüelas mais comuns nos casos crônicos. A prevalência da forma metastática é baixa, mas o tratamento é difícil e o prognóstico reservado. Uma das suspeitas da causa do garrotilho metastático é uma alteração no agente causador decorrente do uso de penicilina, que diminuiria a resposta imunológica do hospedeiro (AMES, 1995). Púrpura hemorrágica pode ser uma seqüela grave e muitas vezes fatal (BEECH e SWEENEY, 1991).

Eqüinos de qualquer idade podem ter garrotilho, embora cavalos entre 1 e 5 anos de idade sejam mais freqüentemente afetados. Os sinais clínicos aparecem entre 2 e 20 dias após a exposição ao agente causador, com período médio de incubação natural entre 3 e 10 dias. A infecção se dá por contato ou ingestão de secreções e a bactéria invade o organismo preferencialmente a partir do palato mole e da região das tonsilas. O garrotilho se dissemina diretamente entre os cavalos sendo que utensílios, alimentos, água e pessoas podem atuar como fômites, espalhando a doença. A prevalência é alta em rebanhos expostos a uma nova cepa ou que não tiveram contato com a doença. Nesses casos

ocorrem surtos de rápida eclosão, com morbidade próxima a 100%, mas a mortalidade é usualmente baixa. A morbidade em rebanhos com histórico anterior de contato com a doença gira em torno de 50% para animais de sobreano, diminuindo entre os animais com mais de 5 anos para cerca de 18%. Foi registrada a existência de animais portadores sadios eliminando a bactéria por até 10 meses, mas esta não é a regra. Considera-se animais em fase de incubação, ainda sem os sinais clínicos, como sendo a principal forma de introdução da doença nos rebanhos. O diagnóstico é baseado nos sinais clínicos e isolamento bacteriano, a partir de swabs nasais, preferíveis aos obtidos da faringe. Esfregaços de secreção permitem a visualização de cadeias de cocos, mas não a identificação da espécie (BEECH e SWEENEY, 1991).

O controle do garrotilho pode ser feito através de vacinação, embora os resultados sejam questionáveis (WALKER et al., 2002). Mesmo em rebanhos vacinados ocorre a eclosão de surtos. A falha vacinal pode ser atribuída a um desafio excessivo, duração limitada da imunidade ou estímulo de resposta imune não protetora. Cavalos vacinados podem desenvolver condições imuno-mediadas, tais como a púrpura hemorrágica, resultado da formação de complexos antígeno-anticorpo. No entanto, isso pode ocorrer da mesma forma com animais que estejam com a doença ou apenas tenham sido expostos ao agente. Miocardite pós-garrotilho e anemia crônica têm sido observados, esta última devido à ligação de complexos antígeno – anticorpo às células vermelhas, que acabam removidas pelo sistema retículo-endotelial. A miocardite deve-se ao ataque dos anticorpos contra a proteína M, que vão reagir também com a miosina do músculo cardíaco. A proteína M é um dos fatores de virulência do *S. equi*, através do qual ele evita a fagocitose pelos neutrófilos (AMES, 1995; HARRINGTON et al., 2002).

O tratamento do garrotilho é controverso e depende do estágio e gravidade da infecção. Os animais devem ser isolados e aqueles que apresentarem sinais clínicos iniciais, sem abscesso dos linfonodos, devem receber antibióticos. A droga de primeira escolha é a penicilina G procaína em dose de 22000 Unidades Internacionais por quilograma (UI/kg) por via intramuscular, duas vezes ao dia durante três a dez dias. Caso

haja sinais de abscedação dos linfonodos a recomendação é sustar a antibioticoterapia e promover a maturação do abscesso por meio de compressas quentes. Os antibióticos, em tais casos, podem prolongar o curso da doença. Eqüinos muito doentes ou que desenvolvem complicações devem ser tratados com antibióticos, mesmo que os abscessos estejam presentes (SWEENEY e REILLY, 2001).

Outras drogas e regimes de tratamento preconizados incluem a penicilina benzatina a cada 48 horas para cavalos expostos, devido ao menor número de injeções necessárias. Combinações de sulfonamidas e trimetoprima, ampicilina, oxitetraciclina e eritromicina podem ser usadas (AMES, 1995). Entretanto, foi sugerido que a associação sulfonamida e trimetoprima é menos efetiva do que a penicilina G ou a ampicilina (BEECH e SWEENEY, 1991).

### 3.4.3 Pneumonias Bacterianas em Eqüinos Adultos

As pneumonias bacterianas nos eqüinos são, em grande parte, secundárias às infecções virais. No entanto existem diversas bactérias consideradas causadoras primárias de infecções nos eqüinos: *Streptococcus zooepidemicus*, *Streptococcus equi*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella sp.*, *Staphylococcus sp.*, *Bordetella bronchiseptica*, *Actinobacillus equuli*, *Pasteurella sp.*, *Bacteroides spp.* e *Clostridium spp.* (TRAUB-DARGATZ, 1991).

A pneumonia bacteriana em cavalos adultos é causada principalmente pelo *Streptococcus zooepidemicus*,  $\beta$ -hemolítico, detectado nas membranas mucosas, pele e tecido tonsilar de cavalos normais. Ele invade rapidamente as mucosas lesionadas por infecção viral podendo provocar abscessos. Já o *S. equi*, causador do garrotilho, raramente provoca pneumonia. O *Streptococcus pneumoniae*, causador de pneumonia lobar em seres humanos, tem sido isolado de cavalos com sinais clínicos de doença respiratória e de portadores assintomáticos. Microrganismos gram-negativos podem complicar a pneumonia estreptocócica, sendo a *Pasteurella spp.* o agressor mais comum, seguido de *Klebsiella spp.*, *Escherichia coli* e *Bordetella bronchiseptica*. Cada vez mais anaeróbios

(especialmente *Bacteroides fragilis* e *Bacteroides melaninogenicus*) estão sendo reconhecidos como microorganismos associados à principal complicação da pneumonia bacteriana, a pleuropneumonia. Esses microrganismos não são isolados normalmente de aspirados traqueo-brônquicos de cavalos normais, devendo ser considerados significativos quando cultivados (WARNER, 1996).

Os principais sinais clínicos e sintomas de pneumonia bacteriana em eqüinos incluem febre, tosse, descarga nasal purulenta (nem sempre presente), inapetência, depressão, taquicardia, graus variáveis de taquipnéia e/ou dispnéia e, eventualmente, odor desagradável à expiração. Nem todos os sinais estão sempre presentes e a severidade é variável de acordo com o grau de comprometimento do parênquima pulmonar. A auscultação dos campos pulmonares pode revelar diversos tipos de ruídos indicando a presença e movimentação de secreções, especialmente se o animal for induzido a respirar profundamente, com auxílio de uma bolsa de reinalação. Ausência total de sons pode indicar consolidação ou abscedação pulmonar (TRAUB-DARGATZ, 1991).

Nos casos crônicos ocorre emagrecimento. A tosse pode ou não ser espontânea. A febre é intermitente nas pneumonias bacterianas, necessitando de várias determinações diárias para estabelecimento do pico. A frequência respiratória elevada é um parâmetro sensível, especialmente em repouso (WARNER, 1996).

Cavalos que relutam em tossir ou manifestam dor à inspiração, ao urinar, defecar, à percussão torácica, dificuldade de locomoção, membros anteriores abduzidos e edema sub-esternal, entre outros sinais clínicos, provavelmente apresentam comprometimento pleural. A pleurite ou pleurisia é a principal complicação das pneumonias bacterianas e o termo pleuropneumonia descreve acuradamente a doença nos cavalos, uma vez que esta espécie raramente tem na pleurite um evento primário, mas uma complicação de pneumonia bacteriana ou abscesso pulmonar (AMES, 1995).

O diagnóstico definitivo nas pneumonias bacterianas é obtido através de lavado transtraqueal e aspiração, que permite análise citológica, bacteriologia e pode orientar a escolha adequada de antibióticos com base em testes de sensibilidade (HODGSON E ROSE, 1995; SPEIRS, 1999).

Avaliações hematológicas dão idéia da gravidade e da evolução da infecção. As anormalidades mais freqüentes são leucocitose com neutrofilia, aumento do fibrinogênio sérico e da concentração de globulinas, especialmente em casos crônicos (HODGSON e ROSE, 1995).

O componente mais importante do manejo da pneumonia é a terapia antimicrobiana. Ela deve ser direcionada às bactérias Gram-positivas e Gram-negativas mesmo antes de isolamentos ou testes de sensibilidade. Penicilina G potássica (22000 UI/kg, via intravenosa, quatro vezes ao dia), penicilina G procaína (22000 UI/kg, via intramuscular, duas vezes ao dia) ou ampicilina sódica (11 a 22 mg/kg, IV ou IM, três a quatro vezes ao dia) combinadas com gentamicina (2.2mg/kg IV ou IM, três a quatro vezes ao dia) podem prover boa cobertura inicial. Cefotiofur (2 a 4 mg/kg, duas vezes ao dia) ou a associação sulfa e trimetoprima (15 a 30 mg/kg, via oral, duas vezes ao dia) também fornecem cobertura de amplo espectro. A escolha de antimicrobianos para prosseguimento da terapia deve ser feita com base no resultado da cultura e dos testes de sensibilidade (AMES,1995).

O tratamento pode ser iniciado com gentamicina (2 mg/kg, IV cada 12 horas) e penicilina cristalina (20000 UI / kg IV ou IM, cada 6 horas), substituindo-se a penicilina cristalina pela procaína (15000 a 20000 UI/kg, IM, cada 12 horas). Sulfonamida associada à trimetoprima (15 mg/kg do agente combinado, via oral, cada 12 horas) e cefotiofur são antibióticos adequados (HODGSON e ROSE, 1995).

A dose da associação sulfonamida mais trimetoprima pode variar de 15 a 30 mg/kg, via oral, quatro vezes ao dia. O estolato de eritromicina (25 mg/kg, duas a três vezes ao dia) pode ser útil em casos de abscessos pulmonares (AMES, 1995).

Antibióticos usados inicialmente incluem penicilinas, cefalosporinas, aminoglicosídeos e sulfonamidas potencializadas. Deve ser acrescentado um antimicrobiano efetivo contra anaeróbios sempre que houver halitose e áreas de acúmulo de gás associadas à efusão pleural, visíveis por ultrassonografia. Embora muitos anaeróbios sejam susceptíveis à penicilina, *Bacteroides fragilis*, patógeno freqüente nessas infecções, é capaz de produzir beta-lactamases que o tornam resistente. O

metronidazol costuma ser eficaz nesses casos. A dose de metronidazol é de 10 a 20 mg/kg, via oral, quatro vezes ao dia (BYARS e BECHT, 1991; AMES, 1995; CHAFIN e CARTER, 1997).

#### 3.4.3.1 Pneumonias bacterianas em potros

As pneumonias bacterianas são um problema comum em potros de todas as raças com menos de cinco a seis meses de idade. Múltiplos fatores contribuem para a incidência de pneumonias em potros, entre eles superpopulação, isolamento inadequado em relação aos animais em trânsito, ventilação ambiental inadequada, transporte, excesso de umidade ou clima excessivamente seco, acúmulo de aerossóis patogênicos, poeira, má nutrição, falta de abrigo frente a condições climáticas extremamente adversas, brutalidade no manejo, controle parasitário insuficiente e falha na transferência de imunidade passiva. A exemplo das pneumonias bacterianas em adultos, a doença nos potros é muitas vezes secundária a infecções virais como a influenza eqüina, herpes vírus eqüino, arterite viral e adenovírus eqüino. Entretanto, esses fatores não são determinantes para a infecção pelo *Rhodococcus equi*. *Streptococcus zooepidemicus* e *Rhodococcus equi* são as bactérias causadoras mais freqüentes de pneumonias primárias em potros. *Actinobacillus equuli* e *suis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Staphylococcus spp.* e *Salmonella spp.* são responsáveis pelas pneumonias secundárias à sepse generalizada em potros neonatos ou por pneumonias primárias em animais entre um e seis meses de idade, isoladamente ou em associação (AMES, 1995).

##### 3.4.3.1.1 Pneumonia causada por *Rhodococcus equi*

*Rhodococcus equi* é uma bactéria Gram-positiva, pleomórfica, intracelular, aeróbica obrigatória. Vive nas fezes e no solo, resiste à maioria das condições ambientais e substâncias químicas, sendo encontrada nos intestinos de muitos mamíferos normais,

inclusive nos eqüinos, nos quais são considerados flora gastrintestinal normal (BEECH e SWEENEY, 1991; SWEENEY e REILLY, 2001).

É uma causa freqüente de pneumonia abscedante em potros entre 1 e 6 meses de idade e mais raramente em cavalos adultos. A morbidade associada à doença varia entre 5 e 17% e a mortalidade pode chegar a 80%. A mortalidade é mais alta em potros acometidos por volta de dois meses de idade. Condições ambientais e de manejo têm grande importância na magnitude do desafio ao potro e afetam a prevalência da doença. As principais vias de infecção são o trato respiratório e digestivo (SWEENEY, 1993). Apesar disso, a ingestão da bactéria está relacionada a uma forma auto-limitante de doença intestinal e não há evidência de que a forma pulmonar de ocorrência natural se dê em consequência da disseminação hematogena a partir dos intestinos. O período de incubação pode variar de 10 a 21 dias (AMES, 1995).

A pneumonia por *R. equi* tem duas formas clínicas de ocorrência natural reconhecidas. A forma sub aguda é caracterizada por pneumonia piogranulomatosa miliar difusa, usualmente letal em poucos dias. Os animais afetados manifestam dispnéia, expiração com esforço abdominal marcante, taquipnéia, cianose, debilidade, ataxia, desorientação, temperatura variando entre 38,5<sup>0</sup> C e 40<sup>0</sup> C. A dispnéia pode impedir a sucção e alguns animais param de mamar. A auscultação pode revelar diversos tipos de estertores, indicando a presença de secreções e obstrução das vias aéreas ou tão somente aumento dos sons vesiculares. Apesar da presença de secreção nas vias aéreas inferiores, tosse e secreção nasal nem sempre ocorrem. Apesar do curso clínico agudo, as lesões são crônicas. Na forma crônica a pneumonia e eventualmente caquexia progridem por semanas e até meses, e os poucos sobreviventes podem ter fibrose pulmonar e diminuição da capacidade respiratória. Sinovite asséptica ativa e uveíte por deposição de complexos imunes podem acompanhar o quadro pulmonar, o que raramente ocorre com as manifestações intestinais. Eventualmente ocorre bacteremia, abscessos cutâneos ou osteomielite (BEECH e SWEENEY, 1991). A tosse pode ser desencadeada com o uso de bolsa de reinalação e a manipulação dos potros pode causar severa crise respiratória e colapso nos casos mais graves. A descarga nasal freqüentemente é muco-purulenta e sua

ausência em casos de comprometimento severo das vias aéreas inferiores deve-se à deglutição (AMES, 1995).

O diagnóstico pode ser feito através de aspirado traqueobronquial seguido de cultura e radiografias torácicas (BEECH e SWEENEY, 1991). As lesões apresentam um padrão predominante intersticial em potros afetados na forma subaguda ou menos grave. Nos casos mais graves um padrão alveolar com consolidação mal definida é observado. Lesões pulmonares nodulares, especialmente lesões solitárias e linfadenopatia são quase patognômicas. As lesões podem se tornar cavitárias (SWEENEY e REILLY, 2001).

O tratamento recomendado para a pneumonia causada por *R. equi* é a associação de eritromicina com rifampicina. Ambas são lipofílicas. A eritromicina é um macrolídeo que se concentra em fagócitos, bem absorvida por via oral. Causa irritação intestinal, cólica e diarreia em alguns animais. A dose recomendada é de 25 a 30 mg/kg quatro vezes ao dia na forma de estolato. A forma de estearato ou de fosfato deve ser administrada em dose de 37 mg/kg, via oral, duas vezes ao dia. A rifampicina tem ação sinérgica com a eritromicina e penetra em macrófagos, neutrófilos e material caseoso rapidamente. A dose recomendada é de 5 a 10 mg/kg, por via oral, duas vezes ao dia. A eritromicina associada a rifampicina pode ser administrada duas vezes ao dia. O uso isolado de rifampicina pode desenvolver resistência rapidamente (BEECH e SWEENEY, 1991; AMES, 1995; PRESCOTT, 1997; SWEENEY e REILLY, 2001). Foi relatada a ocorrência de colite em éguas cujos potros foram tratados com eritromicina, provavelmente por ingestão de metabólitos ativos excretados pelos potros (GUSTAFSSON et al.,1997). O tratamento é difícil devido a localização intracelular da bactéria e pode se estender de quatro a doze semanas (AMES,1995). PRESCOTT (1997) preconiza a manutenção do tratamento até que as radiografias torácicas e o nível de fibrinogênio estejam normais, o que pode levar de 4 a 9 semanas. Diversas outras drogas são ativas *in vitro* contra o *R. equi*, incluindo a gentamicina, penicilina e a associação sulfonamidas e trimetoprima, mas seu uso prático é limitado pela localização intracelular do microorganismo (BEECH e SWEENEY, 1991).



### 3.5 CARACTERÍSTICAS DOS ANTIMICROBIANOS INDICADOS NO TRATAMENTO DAS INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS DOS EQUÍNOS

Os grupos de antimicrobianos descritos a seguir são aqueles incluídos nos protocolos de tratamento citados anteriormente.

#### 3.5.1 $\beta$ -lactâmicos

Os antibióticos  $\beta$ -lactâmicos incluem as penicilinas, cefalosporinas, os monobactâmicos e os carbapenens. Os dois primeiros grupos são mais utilizados para o tratamento das infecções respiratórias dos equinos em nosso meio. Todos os antibióticos  $\beta$ -lactâmicos são bactericidas, interferindo na síntese da parede bacteriana dos microrganismos em divisão. Após unirem-se aos sítios de ligação na bactéria, que podem ser de sete ou mais tipos em diferentes microrganismos, inibem a enzima de transpeptidação que forma ligações cruzadas das cadeias peptídicas ligadas ao arcabouço do peptidoglicano. O evento bactericida final consiste na inativação de um inibidor de enzimas autolíticas na parede celular, levando à lise da bactéria. Alguns microrganismos possuem enzimas autolíticas defeituosas e são inibidos mas não sofrem lise – são descritos como tolerantes. O espectro de ação é variável, assim como a potência (RANG, DALE e RITTER, 2001).

As penicilinas foram os primeiros  $\beta$ -lactâmicos a serem descobertos. O núcleo básico das penicilinas é o ácido 6-aminopenicilânico, às vezes chamado grupo “penem”, que consiste num anel tiazolidínico ligado a um anel  $\beta$ -lactâmico dotado de um grupo amino secundário. Os substituintes da cadeia lateral neste grupo são os responsáveis pelas diferentes propriedades antibacterianas e farmacológicas de cada penicilina em particular. Além da benzilpenicilina e congêneres, as penicilinas podem ser divididas em penicilinas resistentes às  $\beta$ -lactamases, penicilinas de amplo espectro e penicilinas de espectro ampliado. Além do espectro, estas drogas diferem quanto à absorção no trato gastrointestinal (TAVARES, 1996; RANG, DALE e RITTER, 2001).

As penicilinas têm absorção variável pela via oral e podem ser administradas pelas vias intramuscular e intravenosa. Apresentam ampla distribuição nos líquidos corporais, penetrando nas articulações, nas cavidades pleural e pericárdica, na bile, na saliva, no leite e na placenta. Por serem insolúveis em lipídios, não penetram nas células dos mamíferos e conseqüentemente não atravessam a barreira hematoencefálica a não ser que as meninges estejam inflamadas. A eliminação das penicilinas é principalmente renal e ocorre com rapidez, sendo 90% excretada por via tubular. A meia-vida plasmática relativamente curta constitui um problema potencial no uso clínico da benzilpenicilina. Todavia, devido ao mecanismo de ação, a exposição intermitente à droga, em vez da exposição contínua, parece ser mais eficaz. Caso isso não seja possível, pode-se administrar uma preparação de liberação lenta como penicilina procaína ou benzatina (TAVARES, 1996; RANG, DALE e RITTER, 2001).

A resistência às penicilinas pode ocorrer pela produção de  $\beta$ -lactamases pelas bactérias, pela redução da permeabilidade da membrana externa (diminuindo a capacidade de penetração da droga) e pela ocorrência de sítios de ligação modificados (RANG, DALE e RITTER, 2001).

As cefalosporinas são idênticas às penicilinas em muitos aspectos, mas diferem em seu núcleo central, o ácido 7-amino-cefalosporânico, constituído de dois anéis: um deles  $\beta$ -lactâmico e o outro di-hidrotiazínico. Este núcleo passou a ser vulgarmente chamado de “cefem” ou “cefam”. As cefalosporinas derivam do ácido 7-amino-cefalosporânico e diferem entre si pelas laterais da molécula básica (TAVARES, 1996).

A classificação das cefalosporinas pode ser feita com base na sua cronologia de desenvolvimento, uma vez que o grupo descoberto inicialmente, chamado de primeira geração, deu origem à segunda geração e assim sucessivamente (RANG, DALE e RITTER 2001). É possível observar algumas diferenças farmacológicas e de espectro de ação entre as gerações (TAVARES, 1996), embora isso não signifique que as drogas da terceira geração sejam necessariamente “melhores” do que as da primeira. Tudo dependerá do microrganismo e da infecção em questão.

Algumas cefalosporinas podem ser administradas pela via oral, mas a maioria é de administração parenteral, tanto intramuscular quanto intravenosa em alguns casos. Algumas delas, como a cefoperazona, a cefotaxima, cefuroxima e ceftriaxona atravessam a barreira hematoencefálica. A excreção é predominantemente renal, em grande parte por secreção tubular, embora 40% da ceftriaxona e 75% da cefoperazona sejam eliminados pela bile. A resistência às cefalosporinas decorre principalmente de  $\beta$ -lactamases codificadas por plasmídios ou cromossomos. Quase todas as bactérias gram-negativas possuem um gene cromossômico que codifica uma  $\beta$ -lactamase que é mais ativa na hidrólise de cefalosporinas do que na das penicilinas (RANG, DALE e RITTER, 2001).

### 3.5.2 Aminoglicosídeos

Os aminoglicosídeos são antibióticos heterosídeos de estrutura química complexa, com ação bactericida, especialmente sobre bacilos gram-negativos. Atuam interferindo na síntese protéica e não são absorvidos por via oral. O primeiro deles foi a estreptomicina, isolada de um actinomiceto, seguida de uma série de antibióticos naturais com características semelhantes. O termo aminoglicosídeo não é o mais adequado, uma vez que outros antibióticos que não são incluídos no grupo também têm um açúcar contendo um grupo amino ligado por meio de uma ponte glicosídica a um outro fragmento químico. Por outro lado, todos os antibióticos com propriedades semelhantes à estreptomicina têm um grupamento aminociclitol, que pode ter diferentes origens estruturais. O termo mais adequado seria aminociclitóis, embora aminoglicosídeos seja a denominação consagrada (TAVARES,1996).

Os aminoglicosídeos compartilham características farmacocinéticas, toxicidade e atividade antimicrobiana semelhante. Exercem ação mínima contra microrganismos anaeróbios. Sua penetração através da membrana celular depende, em parte, do transporte ativo oxigênio-dependente por um sistema transportador poliamínico. O cloranfenicol bloqueia esse sistema de transporte. A ação bactericida dos aminoglicosídeos é potencializada por agentes que interferem na membrana celular. A resistência aos

aminoglicosídeos ocorre principalmente através da inativação por enzimas microbianas, sendo que a resistência decorrente da falta de penetração pode ser superada pelo uso concomitante de penicilina e/ou vancomicina. Os aminoglicosídeos são polióicos, altamente polares, não absorvíveis no trato gastrointestinal, administrados, em geral, por via intramuscular ou intravenosa. Não penetram nas células, não atravessam a barreira hematoencefálica, mas podem atravessar a placenta. Penetram no humor vítreo e atingem altas concentrações em secreções e nos líquidos corporais. A meia-vida plasmática é de 2-3 horas. A eliminação ocorre quase totalmente por filtração glomerular e 50 a 60% de uma dose é excretada inalterada até 24 horas após administração. As concentrações teciduais aumentam durante o tratamento. Havendo comprometimento da função renal, ocorre acúmulo rápido e aumento de efeitos tóxicos relacionados com a dose, especialmente nefro e ototoxicidade. O grupo dos aminoglicosídeos inclui, além dos já citados, a gentamicina, amicacina, tobramicina, netilmicina, neomicina e frameticina (TAVARES, 1996; RANG, DALE e RITTER, 2001).

### 3.5.3 Macrolídeos

Os antibióticos macrolídeos caracterizam-se pela presença de um anel lactônico macrocíclico em sua molécula, ao qual se ligam um ou mais açúcares. O grupo inclui a eritromicina, azitromicina, claritromicina, espiramicina, roxitromicina, tilosina, clindamicina, entre outros. Tem efeito bacteriostático ou bactericida, bloqueando a síntese protéica bacteriana no ribossomo. O local de ligação no ribossomo é o mesmo do cloranfenicol, de modo que a administração concomitante desta droga com macrolídeos pode gerar antagonismo competitivo. O espectro de ação dos macrolídeos abrange bactérias Gram-positivas e espiroquetas e alguns Gram-negativos, como *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella* e algumas clamídias, com variações específicas entre as substâncias do grupo. Os macrolídeos são administrados pela via oral, embora a eritromicina possa ser aplicada via parenteral, com grande risco de tromboflebite nas injeções intravenosas (RANG, DALE e RITTER 2001). A eritromicina

é uma base fraca, que facilmente forma sais e ésteres com ácidos orgânicos, sendo empregados, na terapêutica, além da eritromicina base, o estearato, propionato, lactobionato, etilsuccinato, glutarato, gluceptato e dietilcarbamato. Os ésteres minimizam o sabor amargo da eritromicina, mas são facilmente inativados em soluções ácidas, assim como a eritromicina base. A forma salina lauril sulfato do éster propionílico de eritromicina, conhecida como estolato, evita essa inativação, assim como envoltórios de dissolução entérica. A forma ativa da eritromicina é a base. Os ésteres necessitam de hidrólise para atuar. (TAVARES, 1996).

Os macrolídios se difundem rapidamente em todos os tecidos, incluindo líquido prostático e placenta, mas não atravessam a barreira hematoencefálica e têm pouca penetração no líquido sinovial. A meia-vida plasmática da eritromicina é de cerca de 90 minutos. Os macrolídios penetram nos fagócitos, no interior dos quais se concentram e têm inativação predominantemente hepática (RANG, DALE e RITTER 2001). A excreção biliar ativa faz com que as fezes tenham altas concentrações de eritromicina, ainda que uma parte da droga eliminada seja reabsorvida no intestino. O principal mecanismo bioquímico de resistência aos macrolídios é a alteração na unidade 50S do ribossomo bacteriano, onde a droga se liga para exercer seus efeitos sobre a síntese protéica, resultante de mutações cromossômicas ou da aquisição de plasmídios (TAVARES, 1996).

#### 3.5.4 Sulfonamidas

As sulfonamidas foram os primeiros agentes quimioterápicos que se mostraram capazes de deter uma infecção bacteriana. São derivados do enxofre e atuam interferindo na síntese do folato. Todas as sulfonamidas clinicamente úteis são derivadas da sulfanilamida, um análogo estrutural do ácido p-aminobenzóico que é essencial para a síntese do ácido fólico nas bactérias. O folato, por sua vez é necessário para a síntese dos precursores do DNA e do RNA, tanto nos mamíferos quanto nas bactérias. Enquanto os mamíferos obtêm o folato na dieta, as bactérias precisam sintetizá-lo. As sulfonamidas

competem com o ácido p-aminobenzóico (PABA) pela enzima diidroterato sintetase, inibindo o crescimento bacteriano. São drogas bacteriostáticas cujo efeito pode ser suplantado pela adição de PABA proveniente de algumas drogas com estrutura derivada e a presença de pus e produtos de degradação tecidual contendo timidina e purinas, que são utilizadas pelas bactérias para contornar a necessidade do ácido fólico. A resistência é comum, mediada por plasmídios e deve-se à síntese de uma enzima insensível à droga. As sulfonamidas são rapidamente absorvidas no trato gastrointestinal e atingem concentrações máximas em 4 – 6 horas. As drogas penetram a barreira hematoencefálica e atravessam a barreira placentária em concentrações variáveis segundo o tipo de sulfa. Têm boa penetração nos exsudatos inflamatórios. São metabolizadas principalmente no fígado e excretadas na urina. Administradas freqüentemente em conjunto com a trimetoprima, especialmente a sulfametoxazol, cuja associação é conhecida como cotrimoxazol, têm efeito sinérgico (TAVARES, 1996; RANG DALE e RITTER, 2001). O cotrimoxazol e outras sulfas associadas à trimetoprima, chegam a ter ação bactericida, dependendo do microorganismo infectante, da concentração das drogas e da composição do meio (TAVARES, 1996).

### 3.5.5 Trimetoprima

A trimetoprima é um derivado da pirimidina com estrutura semelhante à pteridina que compõe o folato, confundindo a enzima bacteriana diidrofolato redutase. A associação com as sulfas potencializa a ação bacteriana da trimetoprima, uma vez que a síntese do ácido fólico fica comprometida em dois pontos da cadeia (RANG, DALE e RITTER, 2001). O mecanismo bactericida está relacionado à síntese de tiamina e formação defeituosa da parede celular (TAVARES, 1996). Individualmente, a trimetoprima tem sua ação prejudicada pelo acúmulo de diidrofolatos e a associação com as sulfas, que inibem a síntese de folato, potencializa sua ação. A trimetoprima pode ser administrada pela via oral e parenteral, sendo totalmente absorvida no trato gastrointestinal, com ampla distribuição em todos os tecidos. Atinge concentrações

elevadas nos pulmões e nos rins e muito altas no líquido cefaloraquidiano. Quando administrada com sulfametoxazol, cerca de metade de cada droga é excretada até 24 horas após. Excretada principalmente via renal, por ser uma base fraca, sua eliminação aumenta com a redução do pH urinário (RANG, DALE e RITTER, 2001). A trimetoprima associa-se sinergicamente com a rifampicina e as polimixinas (TAVARES, 1996).

### 3.5.6 Tetraciclina

As tetraciclina são antibióticos bacteriostáticos de amplo espectro, que atuam ao inibir a síntese de proteínas após sua captação em microrganismos sensíveis por transporte ativo e ligação na unidade 30 S do ribossomo. O grupo inclui a tetraciclina, a oxitetraciclina, doxiciclina e minociclina. Quimicamente são derivados de hidrocarbonetos aromáticos polinucleares e o grupo apresenta propriedades farmacológicas comuns. Apresentam capacidade de se difundirem para dentro das células e de atuar em organismos que não tem parede celular, como as riquétsias. Além disso, têm ação sobre esferoplastos e protoplastos bacterianos que a penicilina é incapaz de destruir. Todavia, muitas cepas de microrganismos tornaram-se resistentes. A resistência pode ser adquirida ou mediada por plasmídios e transposons e, uma vez que os genes que controlam a resistência às tetraciclina estão associados aos genes que controlam a resistência à outros antibióticos, os microrganismos podem se tornar simultaneamente resistentes a diversas drogas. O mecanismo de resistência em geral se dá por alteração no sistema de transporte da célula, impedindo a droga de se acumular no interior. As proteínas de resistência que promovem o efluxo de tetraciclina em geral são preexistentes e induzíveis, sendo reguladas por um gene repressor (TAVARES, 1996)

As tetraciclina podem ser administradas pela via oral e parenteral. A absorção intestinal é incompleta e irregular e melhora se não forem ingeridos alimentos, especialmente leite e outros alimentos ricos em íons metálicos que formam complexos não absorvíveis com a droga. A absorção da doxiciclina e minociclina é quase completa. A distribuição das tetraciclina é ampla, atingindo todos os tecidos, penetrando na maioria

dos compartimentos líquidos, placenta e até o feto, exceção feita à barreira hematoencefálica, onde tem baixa penetração. A metabolização é feita parcialmente no fígado. A excreção pode ocorrer pelas vias biliar e renal, através de filtração glomerular. Insuficiência renal provoca acúmulo de tetraciclina, exceto da doxiciclina que é excretada no trato gastrointestinal (TAVARES, 1996 ; RANG , DALE e RITTER, 2001).

### 3.5.7 Derivado Imidazólico – Metronidazol

O metronidazol é um imidazólico, grupo de substâncias caracterizado pela presença de um núcleo cíclico pentagonal contendo dois átomos de nitrogênio. Introduzido em 1959, inicialmente na terapêutica da tricomoníase vaginal por via oral, teve imediatamente estabelecida sua atividade giardicida e amebicida. Em 1962 foi descoberta sua ação contra bactérias anaeróbias. O metronidazol tem alta potência contra a maioria dos cocos e bacilos anaeróbios e contra *Gardnerella vaginalis* e *Campylobacter fetus*. Seu mecanismo de ação resulta da ligação de produtos intermediários, provenientes de sua redução intracelular, com o DNA, formando complexos que inativam o DNA e bloqueiam sua replicação, impedindo sínteses enzimáticas, matando a célula. Sua ação sobre os anaeróbios deve-se à presença, nestes organismos, de um sistema de proteínas de baixo potencial de oxirredução, semelhante à ferridoxina, que reduz o metronidazol a produtos intermediários tóxicos. O metronidazol é absorvido por via oral, retal e intravenosa. Distribui-se por todos os líquidos e tecidos orgânicos sem exceção. Sofre metabolização hepática, é eliminado principalmente via urinária e parcialmente via biliar. Circula por aproximadamente 8 horas e não exige ajuste de dose para doentes renais, mas sim para os doentes hepáticos (TAVARES, 1996).

### 3.5.8 Rifamicinas

As rifamicinas ou rifocinas, grupo a que pertence a rifampicina, constituem uma família de antibióticos semi-sintéticos derivados da rifamicina B. Formados por



hidrocarbonetos aromáticos macrocíclicos, não apresentam analogia com outros grupos de antibióticos de uso clínico. São solúveis em pH ácido e em solventes orgânicos e apresentam grande difusão através de lipídios, atingindo altas concentrações no meio intracelular (TAVARES, 1996).

O mecanismo de ação da rifampicina é a ligação e inibição da RNA polimerase DNA-dependente nas células procarióticas, mas não nas eucarióticas. A rifampicina é considerada um dos mais ativos agentes antituberculosos conhecidos. É ativo contra a maioria das bactérias gram-positivas e muitas gram-negativas. Penetra nas células fagocíticas e pode destruir microrganismos intracelulares. Pode ocorrer desenvolvimento de resistência em uma única etapa, provavelmente por modificação química da RNA-polimerase, resultante de mutação cromossômica. A rifampicina é administrada via oral, distribuindo-se amplamente nos tecidos e líquidos corporais, alterando a coloração da saliva, escarro, lágrimas e suor para o laranja. Atinge 10 a 40 % de sua concentração sérica no líquido. Uma parte é excretada na urina e outra na bile e uma parte sofre ciclagem entero-hepática. O metabolismo é hepático, por desacetilação após sucessivas passagens. A meia-vida é de 1-5 horas, mas diminui ao longo do tratamento por indução das enzimas microsossomais hepáticas. Deve-se monitorizar as enzimas hepáticas antes e durante o tratamento (RANG, DALE e RITTER, 2001).

## **4 MATERIAL E MÉTODO**

### **4.1 MATERIAL**

- Carta de apresentação e questionários (ver abaixo)
- Bulas dos produtos
- Dados de revisão bibliográfica
- Selos postais e envelopes

## Carta de Apresentação

Prezado (a) Colega,

*Você está recebendo um questionário sobre a utilização de antibióticos para o tratamento de infecções do trato respiratório de eqüinos. Este questionário foi enviado para veterinários de todo o Brasil, numa correspondência exatamente igual a esta. Peço a gentileza de preenchê-lo conforme as instruções abaixo e de enviá-lo no envelope anexo, que já está etiquetado e selado. Os dados que forem levantados farão parte de um estudo sobre a utilização de antibióticos em Medicina Veterinária, realizado junto ao Curso de Pós-Graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Paraná. Faça questão de salientar que este é um estudo independente, sem finalidades comerciais, cujo objetivo é levantar informações sobre as práticas de prescrição de antibióticos nas infecções do trato respiratório dos eqüinos e avaliar a coerência entre estas práticas, a literatura específica e as recomendações contidas nas bulas das apresentações. O conhecimento da situação atual poderá ser útil para a discussão e estabelecimento de condutas para utilização dos antibióticos, assegurando o máximo aproveitamento do potencial terapêutico e o retardo do desenvolvimento de resistência pelas bactérias. Os resultados serão apresentados para publicação em revistas científicas e estarão disponíveis na biblioteca do Setor de Ciências Biológicas da UFPR.*

*Para participar, por favor siga as instruções abaixo:*

- 1- Responda as questões sobre posologia espontaneamente, como se estivesse fazendo uma prescrição no dia – a – dia. O objetivo da pesquisa só será atingido se soubermos como os veterinários realmente prescrevem antibióticos.
- 2- Cada questionário é individual e mesmo que você trabalhe em uma equipe, cada membro do grupo deverá responder o seu.
- 3- Não é necessário se identificar e nós não teremos como saber quem respondeu. Para que não haja distorção na amostragem e os dados sejam fidedignos, nos comprometemos com a privacidade e o sigilo dos participantes do estudo.
- 4- Envie o questionário até o dia 15/06/2002 impreterivelmente, para que possamos incluí-lo no estudo. Após o dia 01/07 estaremos tabulando as informações.
- 5- Utilize o envelope selado e etiquetado que acompanha esta carta, assegurando o retorno dos questionários, facilitando seu trabalho e assegurando a privacidade das suas respostas.

*Caso deseje algum esclarecimento, entre em contato pelo telefone (041) 9969-0708. Certo de sua compreensão e colaboração, anticipo agradecimentos. Sua participação é fundamental, pois é necessário o retorno do maior número possível de questionários para que os dados sejam representativos.*

Rogério M. Dereti  
CRMV/PR-4891

Lia Rieck  
Orientadora

**Questionário**

1) Quantas receitas, a cada dez emitidas em sua clínica, incluem pelo menos um antibiótico?

0     1-2     3-4     5-6     7-8     9-10

2) Quantas destas prescrições de antibióticos, a cada dez, são decorrentes de diagnósticos de infecção no trato respiratório de equinos?

0     1-2     3-4     5-6     7-8     9-10

3) No primeiro momento, sua opção é a prescrição de droga única ou de associações de antibióticos para o tratamento das infecções do trato respiratório dos equinos?

droga única     associação

4) Em cada grupo de 10 prescrições, quantas são feitas com o apoio de testes de sensibilidade microbiana aos antibióticos?

0     1-2     3-4     5-6     7-8     9-10

5) Quais os antibióticos, dosagens, intervalo, via de administração e a duração inicial de tratamento adotadas para cada uma das situações abaixo? Relacione por ordem de preferência de escolha das drogas. Caso haja apenas uma droga em alguma das indicações, deixe os espaços restantes em branco ou inutilize-os com um traço diagonal.

Diagnóstico	Droga	Dosagem	Intervalo de Administração	Via de Administração	Duração do tratamento
Garrotinho	1- 2- 3-				
Pneumonia	1- 2- 3-				
Outros (cite o mais freqüente em sua prática clínica)	1- 2- 3-				

6) Qual a freqüência do uso de associações de antibióticos para o tratamento de infecções do trato respiratório, por grupo de dez prescrições?

1-2     3-4     5-6     7-8     9-10



## 4.2 MÉTODO

- Foram enviados, através de carta registrada, 253 questionários para veterinários das regiões Sul e Sudeste, respectivamente 30 e 70% do total enviado, para serem respondidos e devolvidos pelo correio sem identificação do remetente, assegurando a privacidade dos profissionais. Cada questionário foi acompanhado de uma carta de apresentação do projeto e de envelope e selos para devolução, bem como instruções de envio.
- A participação foi espontânea, sem respostas induzidas e nenhuma comunicação adicional foi realizada após o envio dos questionários.
- Os questionários foram enviados em 07/06/2002 com devolução prevista para 25/06/2002 (data de postagem) e os resultados foram compilados em julho de 2002.
- O endereço dos veterinários foi obtido das relações de associados da Abraveq – Associação Brasileira de Veterinários de Equinos e da Someve-PR- Sociedade dos Médicos Veterinários de Equinos do Paraná. O Conselho Regional de Medicina Veterinária do Paraná forneceu alguns endereços de profissionais caracterizados em seus arquivos como clínicos de grandes animais.
- Os dados obtidos dos questionários devolvidos foram agrupados e tabulados de maneira a responder as perguntas do estudo, contidas nos objetivos.
- As perguntas 1 e 2 visavam, respectivamente, quantificar o total de prescrições de antibióticos sobre o total de receitas emitidas e o total de prescrições de antibióticos para infecções do trato respiratório.
- A pergunta 3 identificou a opção inicial de prescrição de droga única ou associação de antimicrobianos.
- A pergunta 4 tinha o objetivo de caracterizar o total de prescrições empíricas de antimicrobianos, sem especificar o diagnóstico.

- O objetivo da pergunta 5 foi caracterizar a conduta dos veterinários quando da opção por antimicrobiano não associado, frente aos dois diagnósticos sugeridos (garrotilho e pneumonias bacterianas) e a um diagnóstico de maior incidência na prática clínica do participante.
- A pergunta 6 identificou a frequência do uso de associações de antibióticos para o tratamento de infecções do trato respiratório. Os dados colhidos nesta questão foram comparados aos obtidos nas perguntas 3, 7 e 9.
- A pergunta 7 buscava a identificação das condutas dos clínicos quando da opção por associações de antibióticos, a exemplo da pergunta 5. Os dados obtidos nesta questão foram comparados às respostas da questão 5, para verificação de consistência.
- A questão 8 visava identificar a fonte de orientação adotada pelos clínicos para estabelecimento das posologias.
- A questão 9 buscava conhecer as apresentações comerciais mais prescritas, para cotejo com as informações obtidas nas perguntas 3, 5, 6 e 7 e comparação entre as orientações das bulas e da literatura consultada.
- As questões 10 a 14 visavam traçar o perfil dos veterinários participantes e corroborar os critérios de inclusão no estudo.
- As práticas relatadas pelos clínicos nos questionários foram comparadas às informações de compêndios de doenças respiratórias dos eqüinos e farmacologia, artigos publicados em periódicos científicos e às bulas das 5 marcas mais citadas.
- Os resultados foram agrupados segundo distribuição de frequência ou por citação, conforme os participantes relacionaram nos questionários.

## 5 RESULTADOS

Os resultados estão representados conforme a distribuição de frequências ou pelos números absolutos, dadas as características dos dados coletados.

Foram encaminhados 253 questionários, sendo que destes, dezenove (19) foram devolvidos pela Empresa de Correios e Telégrafos (ECT) devido a incorreções de endereço. Dos 234 restantes, retornaram para análise 24 questionários (10,25 %) e desses, um não pôde ser analisado, por ter sido enviado a um profissional não atuante em clínica, que optou por não responder as questões. Foram considerados válidos 23 questionários respondidos, perfazendo 9,83 % do total enviado. A maior parcela dos participantes do estudo, 50% do total, tinha mais de 10 anos de exercício na clínica veterinária. O total de participantes com mais de cinco anos de atividade clínica somou 81% (Figura 1). A maioria dos questionários válidos (73,9 %) era procedente da região Sudeste e os 26,1% restantes eram da região Sul.

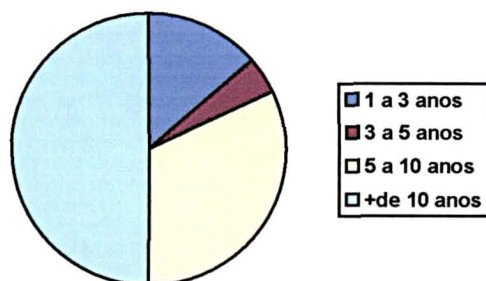


FIGURA 1 – PERCENTUAIS DE PARTICIPAÇÃO NO LEVANTAMENTO DE HÁBITOS DE PRESCRIÇÃO DE ANTIBIÓTICOS EM INFECÇÕES DO TRATO RESPIRATÓRIO DOS EQUINOS SEGUNDO O TEMPO DE EXERCÍCIO PROFISSIONAL, BRASIL - 2003.



A quantidade de participantes que exerce ou exerceu atividade docente foi de 55%, sendo 46% com mais de 10 anos de experiência em clínica e 38,5% com 5 a 10 anos de exercício clínico. Entre os 45% restantes dos participantes que nunca exerceram atividade docente, 60% tinham mais de 10 anos de experiência clínica (Figura 2).

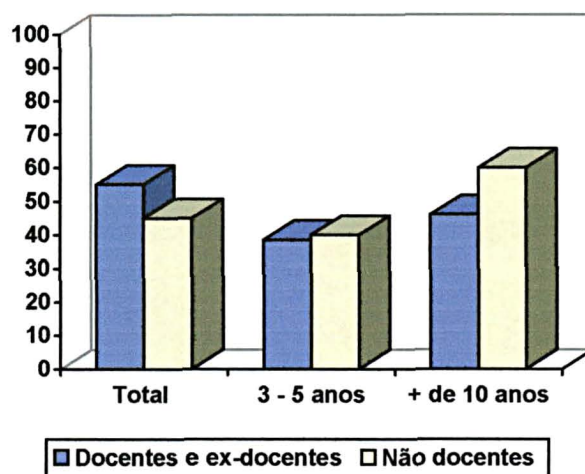


FIGURA 2 – DISTRIBUIÇÃO DE PERCENTUAIS DE PARTICIPAÇÃO DE DOCENTES, EX-DOCENTES E VETERINÁRIOS SEM EXPERIÊNCIA DE DOCÊNCIA, AGRUPADOS SEGUNDO O TOTAL E O TEMPO DE EXPERIÊNCIA PROFISSIONAL NA VETERINÁRIA, BRASIL - 2003.

Outro dado levantado foi o perfil de atuação profissional dos participantes. 73% definiram sua atividade profissional como clínica de eqüinos, 23% definiram-se como clínicos de grandes animais e um participante declarou como atividade predominante a clínica de animais silvestres. A fonte principal de orientações para prescrição, citada por 50 % dos participantes, foi a literatura específica seguida pela experiência pessoal.

Quando perguntados sobre quantas receitas, a cada dez emitidas, incluem pelo menos um antibiótico, 69,6% responderam que prescrevem em média entre 3 e 6 receitas contendo antibióticos. Esses dados podem ser observados na tabela 1.

TABELA 1 – FREQUÊNCIA DE RECEITAS POR GRUPO DE 10, PRESCRITAS POR VETERINÁRIOS DE EQUÍNOS, QUE INCLUEM PELO MENOS UM ANTIBIÓTICO, BRASIL – 2003.

NÚMERO DE PRESCRIÇÕES/ GRUPO DE 10	FREQUÊNCIA DE RESPOSTAS (N=23)	PERCENTUAL
1 - 2	6	26,1
3 - 4	8	34,8
5 - 6	8	34,8
7 - 8	1	4,3
9 - 10	0	0
TOTAL	N=23	100 %

A pergunta dois indicou que a maioria, 61%, prescreve entre 1 e 2 receitas de antibióticos para tratar infecções respiratórias nos equinos a cada grupo de 10 receitas contendo antimicrobianos. Na sequência, avaliamos que 21,7% dos participantes prescrevem entre 3 e 4 receitas contendo antibióticos para infecções respiratórias e o restante, 17,3%, prescreve entre 5 e 8 receitas para tratar especificamente infecções do trato respiratório dos equinos. Esses dados estão representados na tabela 2.

TABELA 2 – FREQUÊNCIA RELATIVA DE PRESCRIÇÕES DE ANTIBIÓTICOS PARA INFECÇÕES DO TRATO RESPIRATÓRIO, FRENTE AO TOTAL DE PRESCRIÇÕES DE ANTIBIÓTICOS EM VETERINÁRIA EQUINA, BRASIL – 2003.

NÚMERO DE PRESCRIÇÕES/ GRUPO DE 10	FREQUÊNCIA DE RESPOSTAS (N=23)	PERCENTUAL
1 - 2	14	61,0
3 - 4	5	21,7
5 - 6	3	13,0
7 - 8	1	4,3
9 - 10	0	0
TOTAL	N= 23	100 %

Quanto à utilização de droga única ou associação de antibióticos no primeiro momento do tratamento das infecções do trato respiratório (pergunta 3), a maioria, 65,2 %, declarou preferir a utilização de droga única, contra 34,8% que responderam prescrever associações como primeira opção.

Sobre a utilização de testes de sensibilidade microbiana aos antibióticos (pergunta 4), 52,2% declararam nunca utilizar este recurso para orientar a terapêutica antimicrobiana, enquanto 26,1% afirmaram utilizar em 10 a 20 % dos casos e ainda, 21,7% disseram utilizar os testes em 30-40% das prescrições.

Quanto à utilização dos antibióticos (perguntas 5 e 7), todos os questionários citaram o uso de penicilinas em pelo menos uma indicação. A ampicilina e amoxicilina, embora sejam penicilinas, foram relacionadas separadamente nos questionários e estão computadas também em separado.

Vinte dos 23 questionários (87%) traziam penicilinas como droga de primeira escolha para o tratamento do garrotinho, sendo que destes, quatro especificaram a penicilina benzatina como droga de escolha, três citaram a penicilina procaína e um questionário trazia a penicilina G potássica cristalina como primeira opção. A penicilina sódica foi citada uma vez, isoladamente, como droga de segunda escolha, em dose de 22

mil U.I./kg, via intravenosa, cada seis horas, durante 10 dias. Oito questionários indicaram os intervalos específicos de dosagem e administração para cada tipo de penicilina citado (Tabela 3). Os 12 questionários restantes (60% dos 20 que citavam penicilinas como primeira escolha na indicação garrotilho) não especificavam o tipo de penicilina. Desses 12, sete indicaram intervalos de dosagem com amplitude entre 15 mil e 50 mil Unidades Internacionais por quilograma (U.I./kg). Três questionários quantificaram a dosagem de penicilinas em frascos de apresentação comercial contendo várias penicilinas e estreptomicina, sem relacionar o peso do animal. Um dos respondedores citou 1ml/20kg de solução contendo penicilina e estreptomicina pronta para uso. Um questionário trazia a dosagem em miligramas por quilograma (mg/kg). A duração dos tratamentos variou entre cinco e dez dias, com média de sete dias, e o intervalo de administração foi de 12 até 48 horas.

A ampicilina foi citada duas vezes no tratamento do garrotilho: uma vez na dosagem de 15mg/kg, a cada 12 horas, via intravenosa ou intramuscular durante 10 dias, e uma vez na dosagem de 6 mg/kg, a cada 12 horas, via intravenosa, durante 6 dias, totalizando 8,7% das citações. Amoxicilina e Cefotiofur foram citados uma vez sem indicação de dosagem, via, intervalo de administração e duração do tratamento.

Sete dos 20 questionários que citaram a penicilina como tratamento de primeira escolha para o garrotilho incluíram a estreptomicina em associação e um deles considerou a dose da estreptomicina separadamente da penicilina, 30mg/kg . O restante daqueles que responderam referiram-se apenas à dosagem da penicilina. O intervalo, a via de administração e a duração do tratamento foram os mesmos adotados para as penicilinas. Outro aminoglicosídeo citado no tratamento do garrotilho foi a gentamicina, indicada três vezes associada a penicilinas e uma vez, isoladamente, como segunda escolha. A dosagem utilizada foi de 2 a 4 mg/kg, a cada 6-12 horas num caso e a cada 12 horas em outro, durante 7 dias. O terceiro questionário indicou o uso de 8mg/kg, uma vez ao dia, durante 10 dias. A citação de uso isolado não trazia dose, intervalo, via de administração e duração do tratamento.

A associação de sulfa e trimetoprima foi citada três vezes para o tratamento do garrotilho, duas vezes em uso isolado e uma vez associada à penicilina. Uma vez em dose de 1 frasco de uma apresentação comercial para 500 kg, a cada 48 horas, via intravenosa, durante quatro dias. Outra dosagem indicada foi de 30ml de solução para 450kg, a cada 12 horas, via intramuscular, durante cinco dias. Um terceiro questionário indicou a dosagem de 1ml/20kg de uma apresentação comercial, a cada 24 horas, via intramuscular, durante 5 dias. Esses dados estão apresentados na tabela 3.

TABELA 3 – FORMAS DE PRESCRIÇÃO DE ANTIBIÓTICOS ISOLADOS E EM ASSOCIAÇÃO, PARA O TRATAMENTO DO GARROTILO, RELACIONADAS POR 23 VETERINÁRIOS DE EQUÍNOS, BRASIL - 2003.

DROGAS	NÚMERO DE CITAÇÕES	DOSAGEM	INTERVALO DE ADMIN. (HORAS)	VIA DE ADMIN.	DURAÇÃO DO TRATAMENTO (DIAS)
PENICILINAS (SEM ESPECIFICAR)	8	15 – 50 mil U.I./kg	12 – 48	IM	5 – 10
PENICILINA BENZATINA	4	15 – 48 mil U.I./kg	48	IM	5 – 10
PENICILINA PROCAÍNA	3	15 – 20 mil U.I./kg	12 – 24	IM	7
PENICILINA G POTÁSSICA	2	30 – 40 mil U.I./kg	6	IM/IV	7 – 10
PENICILINA SÓDICA	1	22 mil U.I./kg	6	IV	10
PENICILINA (SEM ESPECIFICAR)	3	“FRASCOS DE APRESENTAÇÃO”	12 – 48	IM	5 – 7
PENICILINA + ESTREPTOM.	5	Consideraram só a dose de penicilina (20 mil a 50 mil U.I./kg)	12 – 48	IM	5 – 10
PENICILINA + ESTREPTOM.	1	1 ml /20kg da associação	12	IM	5
PENICILINA + ESTREPTOM.	1	50 mil U.I. /kg 30mg/kg	24	IM	10
PENICILINA + GENTAMICINA	3	20 – 50 mil U.I./kg 2 – 8 mg/kg	8 – 24 6 – 24	– –	7 – 10
SULFA + TRIMETOPRIMA	2	1 frasco/500 kg 30ml/ 450 kg	48 12	IV IM	4 5
SULFA + TRIMETOPRIMA + PENICILINA	1	1ml/20kg 20 mil U.I./kg	24	–	6
GENTAMICINA	1	–	–	–	–
AMPICILINA	2	6 mg/kg 15mg/kg	12 12	IV IV/IM	6 10
AMOXICILINA	01	–	–	–	–
CEFTIOFUR	01	–	–	–	–

Para o tratamento da pneumonia, as penicilinas, citadas genericamente, foram relacionadas nove vezes como tratamento isolado de primeira escolha e uma vez como terceira escolha. As dosagens, intervalo de administração e via foram as mesmas utilizadas para o tratamento do garrotilho. Quatro questionários especificaram o tipo de penicilina, uma vez a penicilina benzatina, uma vez penicilina procaína, uma vez a penicilina G potássica e uma vez a penicilina G sódica, com as respectivas dosagens, intervalos de administração e duração do tratamento. As associações da penicilina com outras drogas no tratamento das pneumonias serão discutidas adiante. Outros beta-lactâmicos citados na indicação pneumonia foram cefalosporinas (como grupo), ceftiofur e ampicilina. O ceftiofur foi indicado em dosagens variando de 1 a 4 mg/kg, com média de 2mg/kg. Duas citações do ceftiofur foram como primeira opção, três vezes como segunda opção e três vezes como terceira escolha no tratamento das pneumonias. O ceftiofur foi citado em 8 dos 23 questionários, correspondendo a 34,8% do total, sendo 8,7% como droga de primeira escolha, não associado. O ceftiofur foi citado em seis associações diferentes, sendo duas com sulfa e trimetoprima, uma vez com metronidazol, uma vez com amoxicilina, uma vez com penicilina e uma vez com amicacina. A ampicilina foi citada quatro vezes (17,4%) como droga de primeira escolha, não associada, para o tratamento de pneumonias. A dosagem variou entre 10 e 20 mg/kg, com média de 15 mg/kg. A duração preconizada do tratamento variou entre sete e quinze dias, com média de 10 dias. O intervalo de administração entre oito e doze horas e a via de administração mais utilizada foi a intravenosa. A ampicilina foi associada à gentamicina em três questionários.

O aminoglicosídeo mais citado foi a gentamicina, relacionada 18 vezes no tratamento das pneumonias, sendo em onze das citações associada às penicilinas, uma vez ao metronidazol, três vezes associada à ampicilina e uma vez à sulfa, sem especificação do tipo, e uma à eritromicina. A dosagem média de gentamicina foi de 5,5 mg/kg, com extremos de 2 e 10 mg/kg. A dosagem mais citada foi de 6,6 mg/kg. A duração média de tratamento foi de dez dias. A estreptomicina foi citada isoladamente uma vez e em associação em outros sete questionários. Em duas ocasiões foi especificada a dosagem de

estreptomicina utilizada no tratamento da pneumonia, 30mg/kg e 12mg/kg, respectivamente. A amicacina foi citada quatro vezes no tratamento das pneumonias. Como segunda opção não associada foi citada uma vez; em associação com ceftiofur, duas vezes, e com ampicilina, uma vez. As doses indicadas foram de 6mg/kg (duas vezes) e 7mg/kg (uma vez). Um questionário indicou a dose de 500mg. O intervalo de administração variou entre 8 e 12 horas, e a via de administração preferida foi intravenosa. A duração de tratamento foi no mínimo sete e no máximo dez dias.

A associação sulfa e trimetoprima foi indicada três vezes como primeira opção no tratamento das pneumonias, três vezes como segunda alternativa e duas vezes como terceira. As dosagens variaram entre 10mg/kg e 100mg/kg, nos quatro casos em que o critério adotado foi mg/kg. Outros critérios foram 1 frasco/500kg, 30ml/450kg, 20ml, 1ml/20kg. Um dos questionários não trazia a posologia utilizada. Os intervalos de administração variaram entre 12 e 48 horas, a via de administração mais usada foi intravenosa e duração do tratamento variou de dois até 16 dias. As associações citadas foram com penicilina, penicilina e estreptomicina e ceftiofur, com intervalo de administração igual para todas as drogas, variando entre 12 e 24 horas.

A rifampicina foi citada em associação com a eritromicina em dois questionários. Um deles indicando a dose de 25mg/kg, três a quatro vezes ao dia, para a eritromicina, e de 5 a 10mg/kg duas vezes ao dia, para a rifampicina. Via de administração oral para ambas as drogas e duração de tratamento de vinte a trinta dias. O segundo questionário preconizava as mesmas dosagens, via oral, com intervalo de administração de 12 horas e duração do tratamento de 10 dias. A eritromicina foi citada uma vez associada à gentamicina, sem especificação de dosagem.

O metronidazol foi citado em associação ao ceftiofur e a gentamicina, sempre na dose de 15mg/kg, via oral, de seis em seis horas. Um dos questionários citou o intervalo de administração de 12 horas como alternativa ao de seis horas. A duração do tratamento proposta foi de sete dias em um caso e de 21 dias no mínimo em outro.

O enrofloxacino foi citado três vezes, sempre como terceira opção de uso isolado, uma vez em dosagem de 2m/kg, via intramuscular, cada 24 horas, durante sete dias. Outra



citação foi de 15 ml, via intramuscular a cada 24 horas, durante sete a catorze dias. Uma terceira citação indicou apenas a via intramuscular.

O cloranfenicol foi citado uma vez, como terceira opção de uso isolado no tratamento de pneumonias. A dose preconizada foi de três gramas, via intravenosa, cada 24 horas, durante dez dias. Estes dados estão demonstrados na tabela 4.

TABELA 4 – FORMAS DE PRESCRIÇÃO DE ANTIBIÓTICOS ISOLADOS E EM ASSOCIAÇÃO, PARA O TRATAMENTO DAS PNEUMONIAS, RELACIONADAS POR 23 VETERINÁRIOS DE EQUÍNOS, BRASIL - 2003.

DROGAS	NÚMERO DE CITAÇÕES	DOSAGEM	INTERVALO DE ADMIN. (HORAS)	VIA DE ADMIN.	DURAÇÃO DO TRATAMENTO (DIAS)
PENICILINAS (SEM ESPECIFICAR)	9	15 – 50 mil U.I./kg	12 – 48	IM	10
PENICILINA BENZATINA	1	40 – 50 mil U.I./kg	12 – 24	IM	10
PENICILINA G POTÁSSICA	1	30 – 40 mil U.I./kg	6	IM – IV	
PENICILINA SÓDICA	1	20 mil U.I. /kg	6 – 8	IV	7
CEFTIOFUR	8	1 – 4 mg/kg	24	IM – IV	5 – 10
CEFALOSPORINAS	2	–	–	–	–
AMPICILINA	4	10 – 20 mg/kg	8 – 12	IM – IV	7 – 15
PENICILINA + GENTAMICINA	11	15 – 50 mil U.I./kg 2 – 10 mg/kg	12 – 24 6 – 24	IM IM – IV	7 – 14 7 – 14
GENTAMICINA (OUTRAS CITAÇÕES)	7	2 – 10 mg/kg	6 – 24	IM – IV – ORAL	7 – 14
AMICACINA	4	6 – 7 mg/kg e 500mg	8 – 12	IV	7 – 10
ESTREPTOMICINA	8	–	–	–	–
SULFA + TRIMETOPRIMA	3	1 frasco/500 kg 30ml/450 kg 20 ml	48 12	IV IM	4 5
SULFA + TRIMETOPRIMA	4	10 – 100 mg/kg	12 – 48	IV	2 – 16
SULFA + TRIMETOPRIMA	1	–	–	–	–
ERITROMICINA + RIFAMPICINA	2	25 mg/kg 5 – 10 mg/kg	6 – 8 e 12	ORAL	20 – 30 e 10
METRONIDAZOL	2	15 mg/kg	6 e 12	ORAL	7 e 21
ENROFLOXACINO	3	2 mg/kg e 15 ml	24	IM	7 e 7 – 14
CLORANFENICOL	1	3 g	24	IV	10

Quando questionados sobre a frequência do uso de associações de antibióticos sem especificação do tipo de infecção respiratória, observamos que, do total das respostas, 39,1% indicaram a utilização de associações em 3 a 4 prescrições de antibióticos realizadas para o tratamento de infecções no trato respiratório, a cada dez receitas emitidas. 21,7% dos questionários indicaram prescrever 1-2 receitas para cada 10 emitidas usando associações de antibióticos. Estes dados estão representados na figura 3.

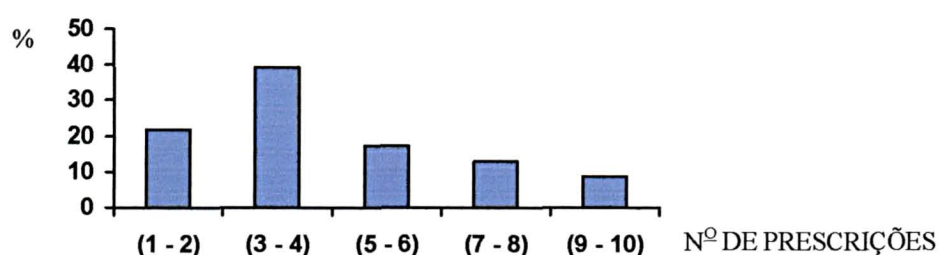


FIGURA 3 – FREQUÊNCIA RELATIVA (%) DE PRESCRIÇÕES DE ASSOCIAÇÕES EM CADA 10 PRESCRIÇÕES DE ANTIBIÓTICOS PARA O TRATAMENTO DE INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS NOS EQUINOS (N=23), BRASIL - 2003.

Foi também solicitado no questionário que os participantes indicassem as duas associações de drogas mais frequentemente utilizadas na prática clínica para o tratamento do garrotilho, da pneumonia e para outras indicações mais encontradas (questão sete). Dos 23 questionários válidos, 18 não indicaram a utilização de associações para o tratamento de garrotilho. Entre os cinco questionários restantes, a associação mais citada para o tratamento do garrotilho foi da penicilina com estreptomicina, presente em 3 questionários. Penicilina, estreptomicina e gentamicina associadas foram citadas apenas uma vez, assim como penicilina e estreptomicina associadas à sulfá e à trimetoprima, e finalmente a associação de penicilina com gentamicina. Na indicação do uso de associações para o tratamento da pneumonia, seis participantes não responderam a questão, embora tenham indicado o uso de associações na questão cinco. No entanto,

apenas dois deles indicaram preferência por associações de drogas num primeiro momento (pergunta três).

A tabela 5 traz as associações de antibióticos para o tratamento das pneumonias, tais como foram relacionadas pelos participantes do estudo. A associação mais citada foi a penicilina com gentamicina, seguida da associação ampicilina com gentamicina.

TABELA 5 – ASSOCIAÇÕES DE ANTIBIÓTICOS RELACIONADAS POR 23 VETERINÁRIOS DE EQUÍNOS, BRASIL – 2003.

ASSOCIAÇÃO	NÚMERO DE CITAÇÕES (n=29)
PENICILINA + GENTAMICINA	9
PENICILINA + ESTREPTOMICINA + GENTAMICINA	2
AMPICILINA + GENTAMICINA	3
AMPICILINA + AMICACINA	1
CEFTIOFUR + AMICACINA	1
PENICILINA + ESTREPTOMICINA	1
PENICILINA + ESTREP. + SULFA + TRIMETOPRIMA	2
PENICILINA + SULFA + TRIMETOPRIMA	1
CEFTIOFUR + SULFA + TRIMETOPRIMA	2
AMOXICILINA + CEFTIOFUR	1
ERITROMICINA + GENTAMICINA	1
SULFA + TRIMETOPRIMA	1
ERITROMICINA + RIFAMPICINA	2
GENTAMICINA + METRONIDAZOL	1
CEFTIOFUR + METRONIDAZOL	1

Ao considerarmos as respostas por grupo de antibióticos utilizados em associação, temos predominância da associação  $\beta$ -lactâmicos (penicilinas, amoxicilina, ampicilina e ceftiofur) e aminoglicosídeos (estreptomicina, gentamicina e amicacina) – vide quadro 5. Considerando o número total de associações citadas (n=29), a participação da associação entre  $\beta$ -lactâmicos e aminoglicosídeos no tratamento das pneumonias foi de 64,3%.

Seis questionários trouxeram pelo menos um nome de apresentação comercial nas questões cinco e/ou sete, nas quais era solicitado o nome do princípio ativo (droga). Desses seis, dois responderam usando apenas os nomes comerciais do medicamento prescrito. Na questão nove, que solicitava os nomes comerciais dos três antibióticos mais prescritos pela ordem de preferência (figura 4), associações de penicilinas com estreptomicina foram citadas 29 vezes como primeira, segunda ou terceira opção de marcas; 20 vezes como primeira marca prescrita e, em 6 questionários, foram citadas mais de uma vez entre as três marcas mais prescritas. Um dos questionários citou três marcas destas associações como os três antibióticos mais prescritos. Os nomes entre parênteses após as marcas citadas referem-se aos fabricantes ou seus representantes no Brasil. A marca Agrovvet (Novartis Saúde Animal Ltda.) foi citada 16 vezes, onze como primeira opção, três como segunda e duas vezes como a terceira marca. Pentabiótico (Fort Dodge Saúde Animal Ltda.) teve seis citações como primeira marca, duas como segunda e uma como terceira, totalizando 9 citações. Penfort (Ouro Fino Ltda.), Agropen (Virbac Ltda.), Pencivet (Intervet S.A.) e Pulmodrazin (Pearson Ltda.), tiveram uma citação cada. A gentamicina foi citada treze vezes, sendo sete como segunda opção e seis na terceira. A marca Gentocin (Schering-Plough S.A.) foi a gentamicina mais citada, seis vezes na segunda posição e quatro vezes na terceira, com dez citações no total. Outras marcas citadas foram Gentatec (Chemitec Ltda.), Gentaflex (Pearson Ltda.) e o genérico Sulfato de Gentamicina, sem indicar o laboratório. A associação sulfa mais trimetoprima teve 11 citações sendo nove para a marca Borgal (Intervet S.A.), duas vezes como primeira escolha, seis como segunda e uma como terceira. Outras marcas citadas foram Trissulfim (Ouro Fino Ltda.) e Tribrissem (Coopers Brasil Ltda.). As cefalosporinas tiveram sete citações na questão nove, quatro com Excenel (Pharmacia Brasil) como terceira opção, uma com Excenel na primeira posição, uma citação de Keflex (Eli Lilly do Brasil Ltda.) e uma de Minoxel (Lapisa Ltda.) junto com Excenel como terceira marca mais prescrita. Outras marcas citadas foram Flagyl (Aventis Pharma S.A.), Flotril (Schering-Plough S.A.), Eritrex (Aché S.A.), Rifaldin, Reverin Plus (Intervet S.A.), Amplivet (?), Amplacilina (Eurofarma Laboratórios Ltda.) e Oxitetraciclina, com uma citação cada,

como segunda ou terceira opção. A marca Pen & Strep (Lavizoo Ltda.) foi citada uma vez.

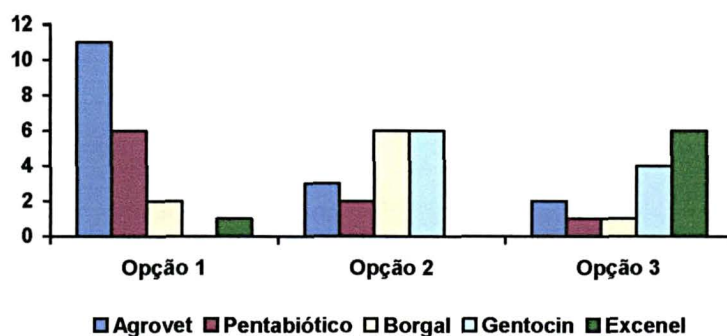


FIGURA 4 – NOMES COMERCIAIS DE ANTIBIÓTICOS MAIS CITADOS POR CLÍNICOS DE EQÜINOS (N=23), SEGUNDO A ORDEM DE PREFERÊNCIA. NOVARTIS SAÚDE ANIMAL LTDA, FORT DODGE SAÚDE ANIMAL LTDA, INTERVET S.A., INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA SCHERING-PLOUGH S.A. E PHARMACIA BRASIL SÃO OS PROPRIETÁRIOS DAS MARCAS.

A tabela 6 relaciona a posologia de acordo com a orientação contida nas bulas das apresentações para grandes animais, das cinco marcas mais citadas pelos participantes do estudo. As bulas dos produtos podem ser consultadas no anexo.

TABELA 6 – ANTIMICROBIANOS, DOSE, INTERVALO DE ADMINISTRAÇÃO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO INDICADOS NAS BULAS DAS CINCO MARCAS MAIS CITADAS PELOS PARTICIPANTES.

MARCA	ANTIMICROBIANO	DOSE	INTERVALO DE ADMIN.	VIA DE ADMIN.
AGROVET 5000000	BENZILPENICILINAS PROCAÍNA E POTÁSSICA, SULFATO DE ESTREPTOMICINA	1 ml/30 kg ou 8333 UI de BENZILPENICILINA e 3,33 mg de ESTREPTOMICINA / kg	24 – 36 HORAS	IM
AGROVET PS	PENICILINA G PROCAÍNA, SULFATO DE ESTREPTOMICINA	1 ml/ 20 kg ou 10000 UI de PENICILINA G	24 HORAS	IM
AGROVET PLUS	PENICILINA G PROCAÍNA , SULFATO DE DIIDROESTREPTOMICINA	1ml/20 kg ou 10000 UI de PENICILINA G e 4 mg de ESTREPTOMICINA / kg	–	IM
PENTABIÓTICO VETERINÁRIO	BENZILPENICILINAS BENZATINA, PROCAÍNA E POTÁSSICA, SULFATOS DE DIIDROESTREPTOMICINA E ESTREPTOMICINA (BASE)	POTROS – 6 ml/ 100 kg	–	IM
PENTABIÓTICO VETERINÁRIO REFORÇADO	BENZILPENICILINAS BENZATINA, PROCAÍNA E POTÁSSICA, DIIDROESTREPTOMICINA BASE (SULFATO) E ESTREPTOMICINA BASE (SULFATO)	POTROS – 5 ml / 100 kg ou 12000 U.I. de PENICILINA/ kg e 5 mg de ESTREPTOMICINA E DIIDROESTREPTOMICINA	REPETIR APLICAÇÃO NO QUINTO DIA	IM
BORGAL	SULFADOXINA + TRIMETOPRIMA	10 a 15 mg/ kg ou EQUÍNOS ADULTOS – 20 a 30 ml POTROS – 5 a 15 ml	DOSE ÚNICA	IV PREFERENCIALMENTE ou IM
GENTOCIN	SULFATO DE GENTAMICINA	10ml/100kg ou 4mg/kg	24 HORAS	IM ou SC
EXCENEL 4 g	CEFTIOFUR SÓDICO	2 mg/kg	24 HORAS	IM

## 6 DISCUSSÃO

O número de participantes do estudo, 10% do universo pesquisado, pode ser considerado baixo, mas suficiente em termos percentuais para os objetivos propostos e coerente com os resultados de levantamentos de resposta espontânea (KOTLER, 1993). O número de participantes das regiões Sul e Sudeste foi proporcional ao número de questionários enviados a cada uma.

A quantidade de participantes que exerce ou exerceu atividade docente, 55%, é significativa tendo em vista que do universo pesquisado de 234 profissionais, 10% participaram do estudo. Dos restantes 45% dos participantes que nunca tiveram atividade docente, 60% tinham mais de 10 anos de formados. No cômputo geral, 50% dos participantes tinham mais de 10 anos de atividade clínica. Esses números são indício de que a preocupação com a forma de utilização dos antibióticos e a conseqüente motivação em participar de um levantamento desta natureza aumentam com o tempo de atividade profissional e com o exercício da docência. Essa informação aumenta em relevância se considerarmos que o tempo de atividade clínica e títulos acadêmicos não são critérios para filiação a nenhuma das entidades representativas dos veterinários de eqüinos, origem de 97,5% da população pesquisada. Esta, portanto, não era composta em sua maioria por professores ou ex-professores. Em contrapartida, fica evidente que 90% dos veterinários que receberam o questionário, por quaisquer razões possíveis, não colocam o tema em questão em suas prioridades práticas, uma vez que não responderam ao estudo. Os problemas gerados pela forma de utilização dos antibióticos, embora sejam expostos nos meios de comunicação leigos e sejam objeto de discussão nos meios profissionais relacionados, parecem não mobilizar os veterinários fora do ambiente acadêmico ou, pelo menos, grande parte dos formados com experiência clínica de até 10 anos. Curiosamente, são estes profissionais que deveriam ter sido mais expostos às discussões acadêmicas dos últimos dez anos, período em que os problemas ligados à inadequada utilização dos antibióticos se exacerbaram em todo o mundo.



A utilização total de antibióticos sobre o total de prescrições pode chegar a 60% para 69,6% dos veterinários. No total, as afecções do trato respiratório respondem por uma parcela que pode variar entre 10 e 40% dos casos para 82,6% dos veterinários (Tabela 2). Considerando-se os patógenos envolvidos nessas infecções e as drogas utilizadas no tratamento, comuns em grande parte aos seres humanos e aos animais, esses números reforçam a importância do estabelecimento de critérios de prescrição e de um sistema de vigilância, conforme os conceitos de uso prudente (OIE, 1999) e racional de antibióticos (LEES e ALIABADI, 2002). Some-se a isto o fato de que os testes de sensibilidade aos antimicrobianos não fazem parte da rotina em mais da metade dos casos, temos um cenário propício à disseminação de cepas bacterianas resistentes.

Outra situação relacionada à disseminação de resistência é o uso indiscriminado de associações. Embora 65,2 % dos participantes tenham respondido preferir a utilização de droga única na questão três, as marcas mais citadas como primeira escolha na questão nove foram de associações de penicilinas e estreptomicina, seguidas pela associação sulfadoxina e trimetoprima (Tabela 1). A estreptomicina não teve a dose indicada na maioria das prescrições e algumas bulas trazem a recomendação de dosagem da especialidade farmacêutica com referência apenas à penicilina contida. Mesmo em relação às diferentes penicilinas, as bulas não fazem referência às dosagens e intervalos de administração adequados a cada uma delas (vide anexo). A contradição entre as respostas das questões três e nove sugere que muitos veterinários prescrevem associações sem se aperceberem do fato, embora a associação em questão, entre penicilinas e a estreptomicina, um aminoglicosídeo, tenha efeito sinérgico, o que, em tese, seria um fator de segurança. Este levantamento, no entanto, não teve o objetivo de correlacionar as práticas de prescrição com o sucesso terapêutico e a ocorrência de resistência bacteriana.

Quanto à escolha das drogas frente às indicações (garrotilho e pneumonia), os participantes estão alinhados com os tratamentos para o garrotilho propostos na literatura consultada (SONEA, 1987; BEECH e SWEENEY, 1991; HODGSON e ROSE, 1995; AMES, 1995; PRESCOTT, 1997; SWEENEY e REILLY, 2001) . Houve predominância das prescrições de penicilinas, embora desnecessariamente associadas à estreptomicina,

contida nas marcas mais citadas. A posologia, no entanto, é muito variável quanto a dosagem, intervalo de administração e duração do tratamento, conforme pode ser observado no quadro 3. A maioria, 60%, não especificou o tipo de penicilina utilizada e a forma de indicação das dosagens apresentou grandes discrepâncias entre as respostas e, conseqüentemente, com a literatura consultada. Também aí temos situações facilitadoras para o desenvolvimento de resistência nas populações bacterianas, seja pelo uso de subdosagem ou de superdosagem, duração insuficiente do tratamento, intervalo inadequado de dosificação e outras condições que permitem a disseminação dos mecanismos de resistência (GOODMANN e GILMANN, 1987; TAVARES, 1996; RANG, DALE e RITTER, 2001). Os tratamentos propostos para as pneumonias apresentaram as mesmas discrepâncias que os tratamentos propostos para o garrotilho (BEECH e SWEENEY, 1991; TRAUB-DARGATZ, 1991; SWEENEY, 1993; HODGSON e ROSE, 1995; AMES, 1995; PRESCOTT, 1997; MCCLURE e MCCLURE, 2001; SWEENEY & REILLY, 2001), em relação à posologia das drogas utilizadas (Tabela 4). A escolha das drogas, no entanto, segue os critérios propostos na literatura, de promoção de uma cobertura de amplo espectro, especialmente devido à não utilização dos testes de sensibilidade e à conseqüente terapêutica empírica. A escolha, pelos participantes, das penicilinas e outros  $\beta$ -lactâmicos como primeira opção isolada justifica-se pela possibilidade de associação com diferentes grupos de antibióticos nos casos refratários. No entanto, o uso intencional de associações logo no primeiro momento teve predominância para o tratamento de pneumonias, ao contrário do tratamento do garrotilho. A associação mais citada entre grupos de antibióticos, entre aminoglicosídeos e  $\beta$ -lactâmicos para o tratamento das pneumonias, especialmente penicilinas e gentamicina, é coerente com a literatura consultada (TAVARES, 1996; PRESCOTT, 1997; MCCLURE e MCCLURE, 2001; RANG, DALE e RITTER, 2001), embora a associação penicilina e estreptomicina seja a mais utilizada, ainda que não intencionalmente, conforme mostra o cruzamento dos dados das questões três e nove. O quadro 5 relaciona as associações citadas pelos participantes na questão sete, ou na cinco, quando ficou explícita a intenção de prescrever uma associação, e quais as drogas escolhidas. Este

critério foi adotado para agrupar as respostas tendo em vista que muitos questionários traziam como primeira escolha para tratamento não associado, na questão 5, uma determinada droga, e como segunda escolha uma outra que seria citada associada à primeira, na questão sete, esta sim, específica sobre associações. Pode-se inferir que, na questão cinco, a droga citada como segunda escolha não seria utilizada isoladamente nestes casos. Desta maneira, foi possível obter as informações sobre as associações utilizadas intencionalmente e não incidentalmente. Pode-se observar nas tabelas 3 e 4 a grande variação na posologia, a despeito da predominância da associação aminoglicosídeos e  $\beta$ -lactâmicos.

A tabela 6 mostra as recomendações posológicas contidas nas bulas das apresentações utilizadas para equinos, das cinco marcas mais citadas pelos participantes do estudo. Salvo pequenas diferenças, as bulas não se enquadram no conceito de uso racional (LEES e ALIABADI, 2002), uma vez que as dosagens e intervalos de administração são apresentados genericamente, sem discriminar a indicação, e agrupando as espécies pelo porte. As bulas são insuficientes em relação às recomendações de uso prudente (OIE, 1999) e são divergentes em relação ao conceito de uso racional, que propõe a utilização de variáveis farmacodinâmicas e farmacocinéticas espécie específicas (LEES e ALIABADI, 2002). As bulas não são claras ou são incompletas em relação ao intervalo de administração frente a diferentes espécies e indicações. As bulas das apresentações contendo associação de penicilinas apresentam a dosagem do medicamento dividindo a soma total das unidades internacionais de todas as penicilinas pelo peso do animal. Todas as penicilinas competem pelos mesmos sítios de ligação na parede bacteriana e dependem das mesmas proteínas plasmáticas para transporte, além de serem eliminadas pela mesma via. No entanto, elas têm diferentes níveis de afinidade química pelos receptores, pelas proteínas plasmáticas e diferentes distribuições teciduais em função de diferenças estruturais (TAVARES, 1996; RANG, DALE e RITTER, 2001). Sabe-se que uma das formas de ocorrência de antagonismo entre drogas é a administração concomitante de drogas que competem pelo mesmo sítio de ação ou mecanismo de transporte, ou inibem os mesmos mecanismos de permeabilidade celular e depressão da

resistência a enzimas (MCCLURE e MCCLURE, 2001). Ainda assim, nas bulas dessas associações de penicilinas é dito que as diferenças farmacocinéticas entre elas decorrem de diferenças de absorção a partir do local da injeção, resultando em diferentes meias-vidas plasmáticas e concentrações teciduais (vide anexo), o que anularia os mecanismos de antagonismo acima descritos. Além disso, estas associações de penicilinas não levam em conta as diferenças de intervalo de administração de cada uma, mesmo porque estão todas misturadas numa mesma forma farmacêutica. Diante do exposto, a posologia para o tratamento de infecções respiratórias nos eqüinos indicada nas bulas difere da literatura específica, conforme mostra a revisão bibliográfica contida na seção 3 deste trabalho.

As citações de nomes comerciais onde eram solicitados nomes de drogas, nas perguntas cinco e sete, em seis questionários, evidenciam que muitas vezes a escolha do antibiótico é uma questão de familiaridade com a marca e que, nesses casos, o prescritor lembra antes da marca que da droga a ser prescrita. Nos casos em que esta familiaridade foi precedida do conhecimento profundo da droga contida e das características da especialidade farmacêutica não há maiores riscos de prescrição inadequada. Do contrário, se a escolha for feita em função apenas da exposição da marca, temos o risco de utilização inadequada dos antimicrobianos. Até mesmo naqueles casos em que a citação foi feita pelo nome do princípio ativo, as discrepâncias entre as formas de prescrição sugeridas pelos veterinários (tabelas 3 e 4), as bulas dos produtos (tabela 6 e anexos) e a literatura consultada (seção 3) indicam que estamos mais próximos da segunda alternativa.

Os resultados deste levantamento indicam que as práticas de prescrição de antibióticos no tratamento das infecções respiratórias dos eqüinos, as recomendações posológicas das bulas e a literatura consultada divergem entre si. Isso pode ser observado pela impossibilidade de uso de provas estatísticas não paramétricas adequadas, devido às inconsistências entre as fontes dos dados. Não foi possível calcular, por exemplo, médias e desvios-padrão para dosagens utilizadas para cada droga citada. Isso fez com que a apresentação dos resultados fosse na forma de distribuição de frequências em algumas situações ou pelo número de citações em outras. A julgar pelos dados obtidos, estamos distantes dos conceitos de uso prudente e, mais ainda, do uso racional de antibióticos no

tratamento das infecções respiratórias dos eqüinos. Surge então a pergunta: e quanto à utilização de antibióticos em outras indicações e especialidades da medicina veterinária, serão as mesmas as condições?

A discussão mais importante deste trabalho é, portanto, a necessidade de avaliação ampla e detalhada dos hábitos de prescrição de antibióticos na Medicina Veterinária, não somente para estabelecimento de normas e de um sistema de farmacovigilância abrangente no que toca às prescrições. Há que se considerar também outro aspecto fundamental da questão, não abordado neste trabalho, que é o da dispensação, venda e utilização dos antibióticos sem responsabilidade técnica efetiva, uma vez que as mesmas drogas utilizadas em medicina humana e veterinária são de livre acesso à utilização desinformada pela população em geral. Outro aspecto relevante é a necessidade de avaliarmos adequadamente as taxas de sucesso terapêutico e a frequência de resistência bacteriana frente às práticas adotadas pelos clínicos. Considerando-se a frequência de utilização de testes de sensibilidade aos antimicrobianos, independentemente do tipo de infecção (pergunta 4), não são conhecidos sequer os patógenos mais comuns em nosso meio.

Para que se implemente o conceito de uso racional de antibióticos é necessário que as variáveis farmacocinéticas e farmacodinâmicas relativas a cada espécie sejam conhecidas. Abre-se aí um vasto campo de estudos e um desafio, pois cabe aos veterinários liderarem o esforço para disciplinar o uso dos antibióticos em animais, juntamente com outras classes de profissionais de saúde, pois trata-se de um problema de saúde pública. Este esforço passa pela pesquisa farmacológica, pelo desenvolvimento de uma cultura de uso responsável destas drogas desde a graduação e entre os profissionais atuantes e, portanto, pelo enfoque no ensino de farmacologia terapêutica, além da criação e aplicação de legislação adequada para prescrição, dispensação e venda. Sem estes esforços conjugados e paralelos, o país corre o risco de ficar a descoberto em diversas áreas terapêuticas, em saúde pública e, comercialmente, poderá sofrer prejuízos sempre que a presença de alguma doença infecciosa ou de resíduos de antibióticos nos alimentos forem obstáculos para a exportação de produtos de origem animal.

## 7 CONCLUSÕES

Existe coerência apenas pontual entre as práticas veterinárias de prescrição de antibióticos nas infecções respiratórias dos eqüinos, a literatura consultada e as orientações das bulas das apresentações comerciais das drogas mais prescritas. Esta coerência diz respeito à escolha das drogas utilizadas no tratamento das duas indicações pesquisadas, adenite eqüina (garrotilho) e pneumonias bacterianas.

Quanto as dosagens, intervalo de administração e duração do tratamento, em uso isolado ou de associações de antibióticos, as práticas de prescrição, as recomendações das bulas e a literatura são contraditórias.

As bulas são insuficientes frente às recomendações da literatura consultada, uma vez que não apresentam informações detalhadas sobre a forma de utilização para cada espécie animal e nos diferentes tipos de infecções.

Tendo em vista as considerações acima, a conclusão final deste trabalho é a seguinte: na população pesquisada, em relação ao tratamento da adenite eqüina (garrotilho) e das pneumonias bacterianas dos eqüinos, as práticas de prescrição de antibióticos adotadas pelos veterinários, as recomendações da literatura específica e as bulas dos produtos são divergentes entre si e contraditórias com as recomendações de uso prudente preconizadas pela OIE e frente ao conceito racional de dosagem dos antimicrobianos.

Este levantamento evidencia, portanto, as seguintes necessidades: maiores investigações quanto à forma de utilização dos antibióticos nas diversas áreas da medicina veterinária, de revisão no enfoque do ensino nos cursos de veterinária, de adoção de programas de educação continuada pelas associações de especialistas e a necessidade de discussão e revisão constante das práticas de prescrição de antibióticos. Esta última, talvez a mais premente delas, depende da implantação de um serviço de vigilância farmacológica e epidemiológica eficaz, além do controle da dispensação e venda de antibióticos, pois de nada adianta a revisão das práticas e estabelecimento de padrões de

prescrição pelos veterinários se o acesso aos antibióticos pela população leiga continuar indiscriminado. Além disso, embora não seja objetivo deste levantamento, é importante destacar que a julgar pelos estudos referenciados neste trabalho, também em medicina humana se faz necessário disciplinar as práticas de prescrição e utilização de antibióticos.

## 8 REFERÊNCIAS

AMES, T.; in: KOBLUK, AMES & GEOR. **The Horse – Diseases & Clinical Management**. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1995. Vol. 1, p. 219 – 231.

BARWICK, R. S. et al. Epidemiologic features of equine *Leptospira interrogans* of human significance. **Preventive Veterinary Medicine**, Amsterdam, v. 36, n. 2, p.153 – 165, 1998.

BEADLE, R. E.; Respiratory Sistem. In: JONES, W. E. **Equine Sports Medicine**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1989. P. 59 – 84.

BEECH, J.; SWEENEY, C. R. In: BEECH, J. **Equine Respiratory Disorders**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1991. P. 181 - 198.

BYARS, T. D. ; BECHT, J. L. Pleuropneumonia. IN: **Veterinary Clinics Of North America – Respiratory Disease: Medicine and Surgery**. Philadelphia: W. B. Saunders, 1991. P. 63 – 77.

CAZZOLA, M. Parenteral antibiotic therapy in the treatment of low respiratory tract infections: strategies to minimize the development of antibiotic resistance. **Pulmonary Pharmacology & Therapeutics**, London, v. 13 , n. 6, p. 249 – 256, 2000.

CHAFFIN, K.M. , CARTER, G. K. Bacterial Pleuropneumonia In: ROBINSON, E. N. **Current Therapy in Equine Medicine**. Philadelphia: W. B. Saunders, 1997. P. 449 – 452.



CHRISTLEY, R. M.; ROSE, R. J.; HODGSON, D.R. et al. Attitudes of Australian veterinarians about the cause and treatment of lower-respiratory-tract disease in racehorses. **Preventive Veterinary Medicine**, Amsterdam, v. 46, n.3, p. 146 – 159, 2000.

DALHOFF, K. Worldwide guidelines for respiratory tract infections: community-acquired pneumonia. **International Journal of Antimicrobial Agents**, Shannon, v. 18, n. 1, p. 39 – 44, 2001.

DELLAMONICA, P. et al. How to organize antibiotic prescription. **International Journal of Antimicrobial Agents**, Shannon, v. 18, n. 3, p. 299 – 303. 2001.

DERKSEN, F. J.; Applied Respiratory Physiology. In: BEECH, J. **Equine Respiratory Disorders**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1991. P. 1 - 21.

DUIJKEREN van, E. et al. Serotypes, phage types and antibiotic susceptibilities of *Salmonella* strains isolated from horses in The Netherlands from 1993 to 2000. **Veterinary Microbiology**, Amsterdam, v. 86, n. 3, p. 203 – 212, 2002.

ESPINASSE, J. Responsible use of antimicrobials in Veterinary Medicine. **Veterinary Microbiology**, Amsterdam, v.35, n. 3-4, p. 289-301, 1993.

GOODMAN & GILMAN; **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**, Rio de Janeiro: Guanabara- Koogan, 1987.

GORBACH, S. L.; MENSA, J.; GATELL, J. M. **Pocket Book of Antimicrobial Therapy & Prevention**. Baltimore: Willians and Wilkins, 1997.

GUILLEMOT, D. et al. Inappropriateness and variability of antibiotic prescription among French office-based physicians. **Journal of Clinical Epidemiology**, New York, v. 55, n.1, p. 61 - 68, 1998.

GUSTAFSSON, A. et al. The association of erithromycin ethylsuccinate with acute colitis in horses in Sweden. **Equine Veterinary Journal**, Suffolk, v. 29, n. 4, p. 314 – 318, 1997.

HARRINGTON, D. J. et al. The molecular Basis of *Streptococcus equi* Infection and Disease. **Microbes and Infection**, Edinburg, v. 4, n. 4, p. 501-510, 2002.

HELMUTH R; PROTZ, D; How to modify conditions limiting resistance in bacteria in animals and other reservoirs. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 24, n. 1, p.136-138, 1997.

HODGSON, D. R. ; ROSE, R. J. **Manual Clínico de Equinos**. Ciudad de Mexico: Macgraw-Hill, 1995. P. 185 – 201.

HULSENE – EVERS, H. P. M. G. et al. The case history of a HIV patient with a *Rodococcus equi* pneumonia. **The Netherlands Journal of Medicine**, Amsterdam, v. 57, n. 1, p. 25 – 29, 2000.

KOTLER, P. **Administração de Marketing**. São Paulo: Atlas, 1993. P.148 – 151.

LEES, P ; ALIABADI, F. Rational dosing of antimicrobial drugs: animal versus humans. **International Journal of Antimicrobial Agents**, Shannon, v. 19, p. 264 – 284, 2002.

MAZZAGLIA, G. et al. Exploring the variability in prescribing profiles among paediatricians from two different areas of Italy. **Pharmacological Research**, London, v. 45, n. 5, p. 369 – 374, 2002.

MCCLURE, J. T.; MCCLURE, J. J. Terapia Antimicrobiana. IN: SAVAGE, C. J. **Segredos em Medicina de Equinos**. Porto Alegre: Artmed, 2001. P. 358 – 375.

MLYNARCZYK, G. et al. Epidemiological aspects of antibiotic resistance in respiratory pathogens. **International Journal of Antimicrobial Agents**, Shannon, n. 18, p. 497 – 502, 2001.

OFFICE INTERNATIONAL DES EPIZOOTIES – **The Use of Antibiotics in Animals – Ensuring the Protection of Public Health - Summary and recommendations from the European Scientific Conference, 24-26 March, 1999, in Paris**. Summary Report of Groups 1, 2, 3 and 4.

PRESCOTT, J. F. Antimicrobial drug selection for lower airway infection. IN: ROBINSON, N. E. **Current Therapy in Equine Medicine**. Philadelphia: W. B. Saunders, 1997. P. 454 –458.

RAIDAL, S. L. et al. Antibiotic prophylaxis of lower respiratory tract contamination in horses confined with head elevation for 24 or 48 Hours. **Australian Veterinary Journal**, Artamon, v. 75, n. 2, p. 126 – 131, 1997.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M. **Farmacologia**, Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2001.

SÁENZ, Y. et al. Antibiotic resistance in *Escherichia coli* isolates obtained from animals, foods and humans in Spain. **International Journal of Antimicrobial Agents**, Shannon, v. 18, n. 4, p. 353 – 358, 2001.

SHAPIRO, E. Injudicious antibiotic use: an unforeseen consequence of the emphasis on patients satisfaction? **Clinical Therapeutics**, Belle Mead, v. 24, n. 1, p. 197 – 204, 2002.

SONEA, I. M. Strangles. IN: ROBINSON, N. E. **Current Therapy in Equine Medicine**. Philadelphia: W. B. Saunders, 1987. P. 590 –592.

SPEIRS, V. C. **Exame Clínico dos Equinos**. Porto Alegre: Artmed, 1999. P. 37 – 79.

SWEENEY, C. R.; Pneumonia nos Equinos. IN: SMITH, B. **Tratado de Medicina Interna de Grandes Animais**. São Paulo: Manole, 1993. P. 531-533.

SWEENEY, C. R.; REILLY, L. K.; Sistema Respiratório. . IN: SAVAGE, C. J. **Segredos em Medicina de Equinos**. Porto Alegre: Artmed, 2001. P. 142 – 151.

TAVARES; W. **Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Infeciosos**. São Paulo: Atheneu, 1996.

TRAUB- DARGATZ, J. L. Bacterial Pneumonia. IN: **Veterinary Clinics Of North America – Respiratory Disease: Medicine and Surgery**. Philadelphia: W. B. Saunders, 1991. P. 53 - 60.

TRÉMOLIÉRES, F.; Quels sont les déterminants des comportements des prescripteurs d'antibiotiques? **Médecine et Maladies Infectieuses**, Paris, v. 33, n. 1, p. 73 – 85, 2003.

VANDENBOGAARD, A.E.J.; A Veterinary Antibiotic Policy – A personal view on the

perspectives in the Netherlands. **Veterinary Microbiology**, Amsterdam, v.35, n. 3-4, p. 303-312, 1993.

UNGEMACH F.R.; Use of antibiotics in Veterinary Medicine – Consequences and prudent

use. **Tierärztliche Praxis Ausgabe Grosstiere Nutztiere**, Stuttgart, v. 27, n.6, p. 335-340, 1999.

WALKER, J. A. et al. Construction of stable non-mucoid deletion mutant of the *Streptococcus equi* pinnacle vaccine strain. **Veterinary Microbiology**, Amsterdam, v. 89, p. 311- 321, 2002.

WARNER, A. E.; Pneumonia Bacteriana. In: SMITH, B. P. **Tratado de Medicina Interna de Grandes Animais**. São Paulo: Manole, 1996. P. 517- 526.

WIELER LH; BALJER G.; Antibiotics and the problem of antibiotic resistance: hygienic and immunological alternatives. **Tierärztliche Praxis Ausgabe Grosstiere Nutztiere**, Stuttgart, v.27, n.6, p. 341-347, 1999.

## 9 DOCUMENTOS CONSULTADOS

ANDERSON, B.H. et al. The disposition of gentamicin in equine plasma, synovial fluid and lymph. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 18, n. 2, p. 124 – 131, 1995.

CLARKE, A. F. Stable Environment in Relation to the Control of Respiratory Diseases. IN: HICKMAN, J. **Horse Management**. London: Academic Press, 1987. P. 125 – 171.

FERNÁNDEZ, G. M. et al. The interaction of cefotaxime with the serum albumin of several mammalian species. **Comparative Pharmacology and Toxicology**, New York, v. 100, n. 3, p. 413 – 415, 1991.

FOLZ, S.D. et al. Treatment of respiratory-infections in horses with ceftiofur sodium. **Equine Veterinary Journal**, Suffolk, v.24, n. 4, p.300 – 304, 1992.

GODBER, L. M. et al. Pharmacokinetics, nephrotoxicosis, and *in vitro* antibacterial activity associated with multiple (3 times) daily gentamicin treatment in horses. **American Journal of Veterinary Research**, Schaumburg, v. 56, n. 5, p. 613 – 618, 1995.

HORPOOL, L. J. I. et al. Disposition of penicillin – G sodium following intravenous and oral administration to *Equidae*. **British Veterinary Journal**, London, v. 151, n. 4, p. 401 – 412, 1995.

JAGLAN, P. S. et al. Concentration of ceftiofur metabolites in the plasma and lungs of horses following intramuscular treatment. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 17, n. 1, p. 24 – 30, 1994.

MAIR, T. S.; DIVERS, T. J. **Self-Assesment Colour Review of Internal Medicine**. London: Manson Publishing, 1997.

PEIRÓ, R. P. et al. Pneumonia em potros causada pelo *Rhodococcus Equi*. **Revista de Educação Continuada do CRMV-SP**. São Paulo, v. 5, fascículo 1, p. 73 – 86, 2002.

SCHWARZ, S. et al. Tetracycline resistance in *staphylococcus spp.* from domestic animals. **Veterinary Microbiology**, Amsterdam, v. 63, n. 2 – 4, p. 217 – 227, 1998.

SCHWARZ, S. et al. Use of antimicrobial agents in veterinary medicine and food animal production. **International Journal of Antimicrobial Agents**, Shannon, v. 17, n. 6, p. 431 – 437, 2001.

## 10 ANEXO

**AGROVET® 5.000.000**  NOVARTIS

**USO VETERINÁRIO**  
Para uso intramuscular

**FÓRMULA** - cada frasco-ampola contém:  
Benzilpenicilina procaina ..... 3.750.000 U.I.  
Benzilpenicilina potássica ..... 1.250.000 U.I.  
Estreptomicina base (sulfato) ..... 2.000 mg  
Acompanhado de diluente estéril, em ampolas de 15 mL

**AGROVET 5.000.000** é uma combinação de penicilinas com estreptomocina, indicado no tratamento de uma gama de doenças infecciosas provocadas por germes Gram-positivos e Gram-negativos. A benzilpenicilina potássica é imediatamente absorvida, ao passo que a absorção da benzilpenicilina procaina é lenta. Os diferentes graus de absorção obtidos após uma única dose alcançam e mantêm níveis sanguíneos de penicilina, eficazes durante 24 a 36 horas. O uso simultâneo de penicilina e estreptomocina produz uma ação sinérgica que supera a atividade terapêutica resultante do emprego isolado de cada um desses antibióticos.

**INDICAÇÕES:**

**AGROVET 5.000.000** é indicado no tratamento de infecções causadas por bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, susceptíveis às penicilinas e à estreptomocina, que acometem os tratos respiratório, geniturinário, gastrointestinal, pele e tecidos moles.

**BOVINOS**

Fases iniciais do carbúnculo hemático (*B. anthracis*) e carbúnculo sintomático (*C. chauvoei*), diarreia dos bezeros causadas por *E. coli* - *Salmonella* spp, septicemia hemorrágica (*Pasteurella bovisseptica*), difteria (*Actinomyces necrophorus*), actinomicose (*Actinomyces bovis*), edema maligno (*Clostridium septicum*), processos piogênicos (*Streptococcus* spp - *A. pyogenes*), mastites por *Streptococcus* spp - *Staphylococcus* spp - *A. pyogenes* - *E. Coli* - *Pseudomonas aeruginosa*, Pasteurelose (*P. multocida* - *P. haemolytica*), metrites (*Streptococcus* spp), actinobacilose (*Actinobacillus lignieresii*), onfaloflebite (*Streptococcus* spp), Pielonefrite (*C. renale*).

**EQUÍNOS**

Enfermidades respiratórias causadas por *Streptococcus equi*, *E. coli*, *Corynebacterium equi*, *Streptococcus zooepidemicus*, *Pasteurella* spp e *Klebsiella* spp, septicemia hemorrágica (*Pasteurella* spp), tétano (*Clostridium tetani*), vaginites (*Streptococcus* spp), garrotilho (*Streptococcus equi*), onfaloflebite (*Streptococcus genitalium*), diarreia aguda (*Salmonella* spp), pleuro-pneumonia (*Streptococcus* spp - *Pasteurella* spp).

**SUÍNOS**

Disenteria por *Vibrio jejuni*, septicemia hemorrágica (*Pasteurella* spp), erisipela (*Erysipelothrix rhusiopathiae*), diarreia dos leitões, enterite (*Salmonella choleraesuis*), pneumonia contagiosa (*Pasteurella multocida*), metrites por *Streptococcus* spp - *Staphylococcus* spp.

**OVINOS E CAPRINOS**

Pasteurelose dos ovinos (*Pasteurella haemolytica*), entente dos cordeiros (*Salmonella typhimurium*), pododermatite (*F. nodosus*), fases iniciais do carbúnculo sintomático (*Clostridium chauvoei*) e carbúnculo hemático (*B. anthracis*), edema maligno

(*Clostridium septicum*), mastite por *Streptococcus* spp e *Staphylococcus* spp.

**CANINOS E FELINOS**

Gastroenterites, metrites (*Streptococcus* sp), e pneumonia (*Streptococcus* sp.; *Pasteurella* sp.). Para evitar contaminações bacterianas no pré ou pós-operatório. Infecções que se associam à cinomose e à hepatite.

**INDICAÇÕES COMPLEMENTARES:****Profilaxia cirúrgica**

Fica a critério do médico veterinário o uso profilático do produto. Recomenda-se iniciar o tratamento diário, pelo menos 24 horas antes da intervenção cirúrgica, interrompendo-o, caso não haja complicações pós-operatórias, 2-3 dias após a cirurgia.

**MODO DE USAR E DOSES:**

**AGROVET 5.000.000** deve ser administrado pela via intramuscular profunda, recomenda-se não injetar mais do que 10 mL em cada local.

**BOVINOS, EQUÍNOS, SUÍNOS, OVINOS E CAPRINOS**

1 mL para cada 30 kg de peso corporal, ou seja, 8.333 UI de benzilpenicilina e 3.33 mg de sulfato base de estreptomocina por kg de peso corporal.

**CANINOS E FELINOS**

1 a 2 mL como dose diária durante 3 a 5 dias.

O tratamento com este antibiótico deve continuar, na maioria dos casos, por um período de 48 horas após o desaparecimento dos sintomas e a normalização do apetite. As doses diárias poderão ser alteradas conforme critério do Médico Veterinário.

**PRECAUÇÕES:**

Em raras ocasiões podem ocorrer reações de hipersensibilidade ao produto. Caso sejam verificadas, recomenda-se ministrar medicações adequadas como a epinefrina ou anti-histaminicos.

**CARÊNCIA**

Leite - 3 dias      Carne - 30 dias

**APRESENTAÇÃO:**

O produto é apresentado em caixas com 25 e 50 frascos acompanhados de 15 mL de diluente estéril.

**Venda sob prescrição e aplicação  
sob orientação do Médico Veterinário**

Licenciado no Ministério da Agricultura sob o nº 190/75  
Responsável técnico: Dr. Izone F. Corrêa - CRMV/SP nº 0706

Fabricado por:  
**NOVARTIS SAÚDE ANIMAL LTDA.**  
Av. Prof. Vicente Rao, 90  
04706-900 - São Paulo - SP  
CNPJ: 02.804.404/0001-63  
Indústria Brasileira      OFAG

**EM CASO DE EMERGÊNCIA LIGUE:  
(0xx11) 542 0340, PLANTÃO 24 HORAS**

Informações comerciais: (0xx11) 532 7332, horário comercial  
Informações técnicas: (0xx11) 532 7327, horário comercial



**AGROVET® PS**
 **NOVARTIS**
**USO VETERINÁRIO**  
 Pronto para uso

Antibiótico à base de benzilpenicilina procaina e sulfato de diidroestreptomicina, em suspensão estéril, pronta para uso intramuscular.

**FÓRMULA:**

Cada 100 mL contém:  
 Benzilpenicilina procaina (1000 UI/mg) ..... 20.000.000 UI  
 Diidroestreptomicina (sulfato) - 750 mg/g ..... 25 g  
 Veículo q.s.p. .... 100 mL

**INDICAÇÕES:**

**AGROVET PS** é indicado para o tratamento das infecções causadas por microorganismos sensíveis a benzilpenicilina e a diidroestreptomicina, nos animais domésticos.

A benzilpenicilina atua rapidamente contra cocos e bacilos Gram-positivos. Igualmente é ativa contra cocos Gram-negativos, como *Neisseria*, ou seja, contra o meningococo e o gonococo.

Atua também nas infecções causadas por bactérias pertencentes ao grupo  $\alpha$   $\beta$  hemolítico e estreptococos não hemolíticos. Os estreptococos, pneumococos e estafilococos são extremamente sensíveis.

Apresentam-se também sensíveis: *Staphylococcus aureus*, não produtores de penicilinase, *Gonococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Haemophilus influenzae*, *Proteus mirabilis*, bactérias anaeróbias (clostrídios estreptococcus anaeróbios e bacteróides), *Bacteroides fragilis*, *Actinomyces pyogenes*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Actinomyces bovis*, *B. abortus*, *B. anthracis*, *Clostridium tetani*, *Pasteurella* spp., *E. Coli*, *Campylobacter*, *Fusobacterium necrophorum*, *M. tuberculosis*.

A diidroestreptomicina é um valioso agente terapêutico em função de sua eficácia contra bactérias Gram-negativas.

Aumenta também a atividade de outras drogas que só são ativas contra bactérias Gram-positivas.

É particularmente eficaz contra *Pasteurella*, *Shigella*, *Salmonella*, *Brucella*, *Haemophilus*, *Klebsiella* e *Mycobacterium*.

**AGROVET PS**, é um valioso agente terapêutico para o tratamento das enfermidades infecciosas, que mais comumente ocorrem em medicina veterinária.

Mastites por *Streptococcus* e *A. pyogenes*, processos piogênicos (*Streptococcus pyogenes*), edema maligno (*Clostridium septicum*, *C. novyi*), carbúnculo sintomático (*Clostridium chauvoei*), enterotoxemia, gangrena (*Clostridium perfringens*), nemoglobinúria (*C. haemoliticum*), tétano (*C. tetani*), pielonefrite (*Corynebacterium renale*), carbúnculo bacteriano (*B. anthracis*), pasteureiose (*P. multocida*), necrobacilose (*Fusobacterium necrophorum*), actinomicose (*Actinomyces bovis*), septicemia hemorrágica (*Pasteurella* spp.), leptospirose (*Leptospira* spp.), listeriose (*Listeria monocytogenes*), garrotilho (*Streptococcus equi*).

**INDICAÇÕES COMPLEMENTARES:**

O produto é também indicado para uso profilático antes e depois das cirurgias, a critério do médico veterinário.

**MODO DE USAR E DOSES:**

O produto apresenta-se para pronto uso.

Agite bem antes de usar.

Administrar por via intramuscular (IM), diariamente, por 3 a 5 dias.

Recomenda-se a continuidade do tratamento por 48 horas após o desaparecimento dos sintomas.

**BOVINOS, EQUINOS, BEZERROS, OVINOS, CAPRINOS E SUÍNOS ADULTOS:**

Administrar **AGROVET PS** na dose de 1 mL para cada 20 kg de peso corporal, correspondentes a 10.000 UI de benzilpenicilina procaina por kg de peso vivo.

**LEITÕES E CÃES:**

Administrar **AGROVET PS** na dose de 0,5 mL do produto para cada 10 kg de peso vivo, correspondentes a 20.000 UI de benzilpenicilina procaina por kg de peso vivo.

**GATOS:**

Administrar **AGROVET PS** na dose de 0,1 mL do produto para cada kg de peso vivo, correspondentes a 20.000 UI de benzilpenicilina procaina por kg de peso vivo.

**CONTRA-INDICAÇÕES:**

Evidências de sensibilidade a qualquer dos antibióticos que compõem a formulação.

**CARÊNCIA:**

Leite - 3 dias após a última aplicação

Carne - 30 dias

**CONSERVAÇÃO E VALIDADE:**

Conservar em lugar seco, fresco e ao abrigo da luz solar direta. Fora do alcance de crianças. Em sua embalagem original se mantém estável por 24 meses.

**APRESENTAÇÃO:**

Frascos contendo 10; 25 ou 50 mL do produto.

Licenciado no Ministério da Agricultura sob o nº 4.681 em 08/06/94

Responsável Técnico: Dr. Izone F. Corrêa - CRMV-SP nº 0706

**Venda sob prescrição e aplicação  
sob orientação do Médico Veterinário**

Fabricado por:

**NOVARTIS SAÚDE ANIMAL LTDA.**

Av. Prof. João Vialliolo Quero, 2111

06421-300 - Barueri - SP

CNPJ: 00.820.120/0004-88

Indústria Brasileira

**EM CASO DE EMERGÊNCIA LIGUE:**

**(0xx11) 5542 0340, PLANTÃO 24 HORAS**

Informações comerciais: (0xx11) 5532 7332, horário comercial

Informações técnicas: (0xx11) 5532 7327, horário comercial

Cod. 561.131.N

© Marca Registrada da NOVARTIS ANIMAL HEALTH INC., Basileia, Suíça

OFAC

508462 GUBR  
010**BORGAL®**

USO VETERINÁRIO

**Sulfadoxina e Trimetoprima Injetável**

Para a terapêutica de infecções por agentes Gram-positivos e Gram-negativos, sensíveis à Sulfadoxina e Trimetoprima.

**BORGAL®** é um quimioterápico composto de duas substâncias ativas, que interferem, com ação bloqueadora, em dois pontos distintos na biossíntese das bactérias e potenciam reciprocamente seu efeito até o bactericida.

**Fórmula**

Cada 100 mL contém:

Sulfadoxina . . . . .	20,00 g
Trimetoprima . . . . .	4,00 g
Veículo q.s.p. . . . .	100,00 ml

**Indicações**

Doenças infecciosas bacterianas primárias e infecções bacterianas secundárias no decurso de doenças provocadas por vírus em bovinos, eqüinos, suínos, ovinos e cães, tais como:

**• BOVINOS**

Pneumonia e Infecções respiratórias (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus spp*); Enterites (*Escherichia coli*, *Salmonella spp*); Actinobacilose (*Actinobacillus spp*); listeriose (*Listeria spp*); Nefrites, Abscessos, Piodermítes, Cistites (*Streptococcus spp*, *Staphylococcus spp*, *Corynebacterium spp*, *Klebsiella spp*, *Proteus mirabilis*); Mastites (*Enterobacter aerogenes*, *Streptococcus spp*, *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium pyogenes*); Onfaloflebite (*Streptococcus spp*, *Staphylococcus spp*); Pododermatite (*Fusobacterium necrophorum*, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus spp*).

**• EQÜINOS**

Pneumonia e Infecções respiratórias (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus spp*); Enterites (*Escherichia coli*, *Salmonella spp*); Nefrites, Abscessos, Piodermítes, Cistites (*Streptococcus spp*, *Staphylococcus spp*, *Corynebacterium spp*, *Klebsiella spp*, *Proteus mirabilis*); Mastites (*Enterobacter aerogenes*, *Streptococcus spp*, *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium pyogenes*); Onfaloflebite (*Streptococcus spp*, *Staphylococcus spp*).

**• SUÍNOS**

Enterites (*Escherichia coli*, *Salmonella spp*); Broncopneumonia (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp*, *Klebsiella spp*); Poliartrite Infecciosa (*Haemophilus parasuis*); Erisipela (*Erysipelotrix rhusiopathiae*); Rinite atrófica (*Bordetella bronchiseptica*); Síndrome MMA (*Staphylococcus spp*, *Streptococcus spp*, *Corynebacterium spp*); Nefrites, Metrites, Cistites, Abscessos (*Staphylococcus spp*, *Streptococcus spp*, *Corynebacterium pyogenes*); Pododermatite; (*Fusobacterium necrophorum*, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus spp*).

**• OVINOS / CAPRINOS**

Broncopneumonia (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp*, *Klebsiella spp*); Enterites (*Shigella spp*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp*); Pneumonia (*Pasteurella multocida*, *Haemophilus spp*); Actinobacilose (*Actinobacillus spp*); Nefrites, Cistites, Mastites, Abscessos, Piodermítes, (*Streptococcus spp*, *Staphylococcus spp*, *Corynebacterium pyogenes*, *Pseudomonas spp*, *Proteus spp*); Foot-Root (*Fusobacterium necrophorum*).

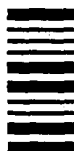
**• CÃES**

Enterites (*E. coli*, *Salmonella spp*); Pneumonia (*Pasteurella sp*, *Klebsiella spp*); Metrite (*Klebsiella spp*, *Staphylococcus spp*, *Streptococcus spp*); Artrite (*E. coli*, *Salmonella spp*); Feridas infecciosas (*Staphylococcus sp*, *Streptococcus spp*, *E. coli*) na prevenção das infecções pós-cirúrgicas e pós-parto.

**• AVES**

**BORGAL®** é indicado na profilaxia e tratamento curativo das infecções bacterianas por germes Gram-positivos e Gram-negativos sensíveis ao espectro da Sulfadoxina/Trimetoprima: Calibacilose, Cólera Aviária (Pasteurelose), Tifo Aviário (*Salmonella gallinarum*), Púlorose (*Salmonella pullorum*).

Para prevenir as infecções secundárias por vírus. No tratamento auxiliar das complicações da Doença Crônica Respiratória – DCR (*Mycoplasma spp*). No tratamento da Coriza Infecciosa (*Haemophilus gallinarum*) e suas complicações.



**Posologia e Modo de Usar**

A dose de referência para todos os animais é de 10-15 mg/kg de peso, em relação ao teor de princípio ativo de **BORGAL®**.

**Injetável**

Espécie	Dosagem (mL)	Nº doses
Bovinos e eqüinos adultos	20 - 30 mL	UNICA
Bovinos, bezerros e potros	5 - 15 mL	UNICA
Vitelas	3 - 5 mL	UNICA
Porcas	8 - 12 mL	UNICA
Suínos de engorda	5 - 8 mL	UNICA
Leitões	1 - 2 mL	UNICA
Ovinos adultos	3 - 5 mL	UNICA
Cordeiros	0,5 - 1 mL	UNICA
Poedeiras comerciais e matrizes	0,1 mL/kg peso	2 doses com intervalo de 24 horas
Cães	0,25 mL/3,75 kg 0,50 mL/7,5 kg 1,00 mL/15 kg	UNICA

**Aplicação**

- Bovinos – vias endovenosa, intramuscular e subcutânea
- Eqüinos – de preferência por via endovenosa, podendo ser usado também à via intramuscular
- Suínos: vias endovenosa, intramuscular, subcutânea e oral
- Ovinos – vias endovenosa e intramuscular
- Cães – vias intramuscular, endovenosa e subcutânea
- Aves – via intramuscular

**Advertência**

Em casos esporádicos, a solução do produto conservada a baixas temperaturas pode apresentar pequenos cristais, facilmente elimináveis mediante ligeiro aquecimento em banho-maria.

**Período de Carência**

Carne - 5 dias.

Leite para consumo humano – 24 horas ou uma ordenha.

**Apresentação**

Frasco-ampola de vidro âmbar com 5, 10 e 50 mL

Venda sob prescrição e aplicação sob orientação do Médico Veterinário.

Licenciado no Ministério da Agricultura sob o nº 7.570 em 29/11/00.

**Técnico Responsável no Brasil**

Dr. Mario Hussne - CRMV - SP nº 0681

**Proprietário e Fabricante**

Intervet International GmbH

Feldstraße – 1a

D-85716 Unterschleißheim

Deutschland

**Representante exclusivo no Brasil e Importador**

Intervet S.A.

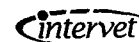
Rua Coronel Bento Soares - 530

12730 - 340 Cruzeiro – SP.

CNPJ. 33.017.104/0002-49

Produto Importado

© Marca Registrada



# Excenel<sup>®</sup>

# PHARMACIA

## Uso Veterinário

Para uso intramuscular em bovinos, suínos e eqüinos, uso intramuscular ou subcutâneo em aves e uso subcutâneo em cães.

### Fórmula

Frasco de 1 g com diluente de 20 mL: Cada 20 mL contém:	Ceftiofur sódico .....	1 g
	Veículo q.s.p. ....	20 mL
Frasco de 1 g com diluente de 80 mL: Cada 80 mL contém:	Ceftiofur sódico .....	1 g
	Veículo q.s.p. ....	80 mL
Frasco de 4 g com diluente de 80 mL: Cada 80 mL contém:	Ceftiofur sódico .....	4 g
	Veículo q.s.p. ....	80 mL

Excenel contém o sal sódico de ceftiofur, um antibiótico com largo espectro de ação, pertencente ao grupo das cefalosporinas. É ativo contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, incluindo cepas produtoras de beta-lactamase. Como outras cefalosporinas, ceftiofur é bactericida "in vitro", interferindo na síntese da parede bacteriana.

### Indicações

**Bovinos:** tratamento de pneumonias e febre do transporte (*Pasteurella haemolytica*, *P. multocida*, *Haemophilus somnus*) e enterites (*Salmonella* spp).

**Suínos:** tratamento e controle da doença respiratória bacteriana (pleuropneumonia e pneumonia bacteriana suína) associada a *Actinobacillus (Haemophilus) pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, enterites (*Salmonella choleraesuis*), meningoencefalite (*Streptococcus suis* tipo 2) e infecções genitourinárias.

**Aves:** controle da mortalidade na primeira semana, associada a *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* susceptíveis ao ceftiofur.

**Eqüinos:** tratamento de infecções respiratórias bacterianas associadas a *Streptococcus zooepidemicus*, *Streptococcus equi*, *Pasteurella* spp, *Staphylococcus* spp e *Escherichia coli*.

**Cães:** tratamento de infecções urinárias associadas a *Escherichia coli* e *Proteus mirabilis*.

### Doses e modo de usar

Retirar o diluente com uma seringa estéril. Injetar o conteúdo total do diluente no frasco com o pó estéril e agitar.

Para o frasco de 1 g com diluente de 80 mL, injetar apenas 20 mL do diluente no frasco com o pó estéril e agitar. Retornar a solução ao frasco com diluente.

### Posologia

Administrar na dose de 1 - 3 mg de Ceftiofur / kg de peso, ou a critério do Médico Veterinário. Repetir o tratamento após intervalo de 24 horas por 3 dias consecutivos. Administrar por via intramuscular em bovinos, suínos e eqüinos, por via intramuscular ou subcutânea em aves e por via subcutânea em cães.

**Bovinos** (1 mg/kg de peso corporal)

Frasco de 1 g com 20 mL ou frasco de 4 g com 80 mL: 1 mL da solução reconstituída (50 mg de ceftiofur) para cada 50 kg de peso corporal.

Frasco de 1 g com 80 mL: 2 mL da solução reconstituída (25 mg de ceftiofur) para cada 25 kg de peso corporal.

Fazer uma aplicação a cada 24 horas, durante 3 dias consecutivos.

### Suínos

**Suínos pós-desmame** (1 mg / Kg de peso corporal)

Frasco de 1 g com 20 mL ou frasco de 4 g com 80 mL: 1 mL da solução reconstituída (50 mg de ceftiofur) para cada 50 Kg de peso corporal. Repetir o tratamento após intervalo de 24 horas por 3 dias consecutivos.

**Suínos em aleitamento** ( 2 mg/Kg de peso corporal)

Frasco de 1 g com 80 mL: 1 mL da solução reconstituída (12,5 mg de ceftiofur) para cada 5 Kg de peso corporal. O programa de aplicação será a critério do Médico Veterinário.

As dosagens e o tempo de tratamento podem ser modificados de acordo com a gravidade do caso (temperatura, frequência respiratória, etc.) ou recomendação do Médico Veterinário.

**Aves**

Administrar na dose de 2 mg/Kg de peso corporal.

Para pintos de 1 dia: Administrar na dose de 0,08 a 0,20 mg/pinto, por injeção subcutânea, na região da nuca.

Para frascos de 1 g com 20 mL e frascos de 4 g com 80 mL: Administrar 1 mL da solução reconstituída para cada 625 pintos de 1 dia de vida ou 1,6 mL/1000 pintos.

**Eqüinos**

Administrar na dose de 2,0 a 4,0 mg/Kg peso corporal, a cada 24 horas. Deve-se administrar um volume máximo de 10 mL em cada local de injeção. O tratamento deve ser continuado por 48 h após o desaparecimento dos sintomas.

**Cães**

Administrar por via subcutânea, na dose de 2 mg/ Kg peso corporal, a cada 24 horas ( para frascos de 1 g reconstituídos com 80 mL de diluente: administrar 1 mL de solução reconstituída para cada 6 Kg de peso vivo). O tratamento deve ser continuado por 5 a 14 dias, a critério do Médico Veterinário.

**Contra-indicações**

O uso de EXCENEL é contra-indicado para animais hipersensíveis a droga.

**Advertências**

Penicilinas e Cefalosporinas podem causar reações alérgicas em indivíduos sensíveis. Exposições tóxicas a alguns antimicrobianos, inclusive Ceftiofur, podem provocar reações alérgicas moderadas ou graves em alguns indivíduos.

Exposições repetidas ou prolongadas podem induzir à sensibilização. Evitar contato direto do produto com a pele, olhos, boca e roupas.

Pessoas com hipersensibilidade conhecida a penicilina ou cefalosporinas devem evitar contato com o produto.

Em caso de acidentes oculares, lavar os olhos com bastante água por 15 minutos. Em acidentes tópicos, lavar a pele com água e sabão. Retirar a roupa contaminada. Se ocorrerem reações alérgicas (erupção na pele, urticária, dificuldade respiratória), procurar cuidados médicos.

**Precauções**

Ainda não foi estabelecida a segurança do ceftiofur em cães reprodutores ou cadelas gestantes.

**Período de carência**

Não há necessidade de período de retirada antes do abate ou ordenha, quando utilizado nas dosagens recomendadas.

Conservar o produto sob refrigeração entre 2°C e 8°C e fora do alcance de crianças. Após sua reconstituição, o produto deverá ser mantido por 7 dias à temperatura de 4°C ou por 12 horas até 30°C. Quando congelado o produto reconstituído poderá ser mantido por 6 semanas. Recomenda-se apenas um descongelamento.

Venda sob prescrição, orientação e aplicação de Médico Veterinário.

Licenciado no Ministério da Agricultura sob nº 3982 em 28/04/92.

**Apresentação**

Excenel é disponível em frasco com 1 g de ceftiofur sódico acompanhado de frasco com 20 mL ou 80 mL de diluente e frasco com 4 g de ceftiofur sódico acompanhado de frasco com 80 mL de diluente.

**Proprietário e Fabricante**

Pharmacia & Upjohn Company  
Kalamazoo - Michigan - EUA  
Resp. técnica: Janice L. Castelnovo  
Produto Importado 01/02 GEM BU 1220 A

**Representante exclusivo no Brasil, importador e distribuidor**

Pharmacia Brasil Ltda. - Faz. São Francisco, Paulínia, SP  
CNPJ: 71.699.490/0006-19  
Resp. técnico: Modesto J. Moreira - CRMV-SP nº 2012




BU 1220 A

# Gentocin\*

USO VETERINÁRIO  
Solução Aquosa para injeção  
intramuscular ou subcutânea



## COMPOSIÇÃO

**GENTOCIN\*** é uma solução aquosa para uso intramuscular ou subcutâneo que contém em cada mL:

Gentamicina (como sulfato) ..... 40 mg  
Excipiente q.s.p. .... 1 mL

A gentamicina e uma mistura de antibióticos do grupo dos aminoglicosídeos: apresenta-se como um pó branco amarelado de reação básica, solúvel em água e muito estável em solução. Este antibiótico é produzido pelo *Micromonospora purpurea*. A atividade antibacteriana da gentamicina estende-se desde bactérias gram-negativas como *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus indol negativas* e *positivas*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Aerobacter aerogenes* e *Neisseria*, até microrganismos gram-positivos como o *Staphylococcus* e *Streptococcus*. Uma hora após a injeção intramuscular, das doses recomendadas, a gentamicina alcança níveis séricos bactericidas. Estes níveis mantêm-se de seis a doze horas. Apenas 30% da dose aplicada conjugam-se às proteínas séricas e são liberadas à medida que a droga é excretada através dos glomérulos. Uma grande concentração da forma ativa do antibiótico é encontrada na urina. Cinquenta e cem por cento da gentamicina é excretada pela urina e uma pequena quantidade pela bile.

O sulfato de gentamicina administrado em ratos, na dose de 20mg/kg durante 24 dias e em gatos, na dose de 10 mg/kg por 40 dias, não provocou efeitos tóxicos. No cão, na dose de 13,2 mg/kg 6 vezes por semana, durante três semanas, não causou nenhuma alteração renal detectável. Em doses maiores, pode-se observar alteração da função renal.

## INDICAÇÕES

**GENTOCIN** é indicado para o tratamento de infecções, causadas por microrganismos sensíveis à gentamicina, nos animais domésticos.

## MODO DE USAR

Através das vias intramuscular ou subcutânea.

## DOSAGEM

**Equinos:** 10 mL para cada 100 kg de peso vivo, por via intramuscular.

**Bovinos:** 10 mL para cada 100 kg de peso vivo, por via intramuscular.

**Caprinos:** 1 mL para cada 10 kg de peso vivo, por via intramuscular.

**Caninos e Felinos:** 0,50 mL para cada 5 kg de peso vivo, por via intramuscular.

As doses acima citadas deverão ser aplicadas a cada 24 horas.

## CONTRA-INDICAÇÃO

Recomendamos que, em animais com má função renal, deve-se usar a metade da dose indicada para pacientes com perfeita função renal. Quando a vida do animal estiver em risco e necessitar tratamento com doses elevadas, deve-se ter o cuidado de fazer teste de função renal.

Nas doses recomendadas, não se observou sintomas de ototoxicidade ou nefrotoxicidade.

## GENTOCIN NA AVICULTURA

**INDICAÇÕES:** **GENTOCIN** é recomendado na prevenção da mortalidade precoce nos pintos de 1 dia e frangos jovens causada por bactérias suscetíveis à Gentamicina incluindo *S. aureus*, *E. coli*, *Enterobacter sp.*, *Proteus sp.*, *Salmonella sp.* e *Pseudomonas sp.*

A dose deve ser aplicada debaixo da pele solta na parte superior do pescoço no ponto intermediário entre a cabeça e a base do pescoço.

mL GENTOCIN	Nº DE PINTOS TRATADOS
10	2.000
50	10.000
100	20.000

## APRESENTAÇÕES

Estojo com frascos de 10, 50 e 100 mL.

Conservar em local fresco e seco, ao abrigo dos raios solares, fora do alcance de crianças.

Venda sob prescrição do Médico Veterinário.

PROPRIETÁRIO E FABRICANTE  
**IND. QUÍM. E FARM. SCHERING-PLOUGH S/A.**

 Schering-Plough  
Veterinária

Licenciado no Ministério da Agricultura  
sob o nº 21 em 14/01/1.974

Resp. Técnico: Leonidas Resende  
CRMV RJ - 4.557

Est. dos Bandeirantes, 3.091 - Rio de Janeiro - RJ  
CNPJ(MF): 33.060.740/0001-72

Indústria Brasileira  
\*Marca de Fábrica

 Central de Atendimento 0800-117788  
Cx. Postal 18388 - CEP 04626-970

BUAB  
41/015.7.00.01 L-122

FORT DODGE

## Pentabiótico\* Veterinário Reforçado

### Uso Veterinário

#### Antiféccioso de amplo-espectro Suspensão Injetável

#### INFORMAÇÃO TÉCNICA

**PENTABIÓTIICO VETERINÁRIO REFORÇADO** reúne em sua composição cinco antibióticos com ação predominantemente bactericida. Este fato confere um sinergismo de ação a combinação destes antibióticos.

As Penicilinas agem preferencialmente sobre germes Gram-positivos, enquanto que as Estreptomicinas agem sobre germes Gram-negativos. A combinação de antibióticos presente em **PENTABIÓTIICO VETERINÁRIO REFORÇADO** permite conseguir uma rápida absorção no local da injeção devido a Benzilpenicilina potássica. Ao mesmo tempo, ocorre absorção lenta da Benzilpenicilina benzatina.

Nestas condições, o animal que está sendo tratado recebe uma rápida e duradoura presença da substância antimicrobiana no plasma sanguíneo. Com isto, temos um ataque imediato à infecção e proteção prolongada ao animal, evitando doses repetidas em curtos espaços de tempo, como ocorre com outros antimicrobianos.

As penicilinas agem pela influência que exercem na biossíntese e na estrutura da parede celular dos microrganismos.

A absorção das penicilinas é geralmente rápida, atingindo taxas de concentração superiores a 90% no plasma sanguíneo em poucas horas, com exceção da Benzilpenicilina benzatina, que apresenta absorção retardada e se mantém na corrente circulatória até sete dias após a aplicação. Sessenta a 90% das Benzilpenicilinas são eliminadas na urina dentro das seis primeiras horas; ocorrendo também eliminação de traços no leite.

A Estreptomicina e seu produto de redução, a Diidroestreptomicina, são classificadas como aminoglicosídeos.

Seu efeito predominante se dá em germes Gram-negativos. Elas não inibem a síntese peptídica, porém alteram o ribossomo, de modo que o mecanismo responsável pela sequência dos aminoácidos na cadeia polipeptídica também fique prejudicado.

A absorção é rápida, atingindo nível máximo entre trinta e noventa minutos. As Estreptomicinas são eliminadas na urina em até 24 horas após a injeção intramuscular.

A associação de Penicilinas e Estreptomicinas é reconhecida cientificamente e tem por objetivo:

- Ampliar o espectro bacteriano.
- Evitar o aparecimento de resistência.
- Reduzir a toxicidade.

#### FÓRMULA:

Cada frasco-ampola (8,6 g) com pó contem:	
Benzilpenicilina benzatina.....	3.000.000 UI
Benzilpenicilina procaina.....	1.500.000 UI
Benzilpenicilina potássica.....	1.500.000 UI
Diidroestreptomicina base (sulfato).....	1.250 mg
Estreptomicina base (sulfato).....	1.250 mg
Ampola com diluente água destilada esteril.....	15 ml

#### INDICAÇÕES TERAPÉUTICAS

**PENTABIÓTIICO VETERINÁRIO REFORÇADO** tem ação sobre os seguintes gêneros de microrganismos

- Streptococcus, Pneumococcus, Staphylococcus, Gonococcus, Meningococcus, Bacillus, Clostridium, Actinomyces, Corynebacterium, Leptospira, Brucella, Escherichia, Haemophilus, Mycobacterium, Pasteurella, Salmonella, Listeria, Pseudomonas, Proteus, Erysipelothrix, Campylobacter.
- PENTABIÓTIICO VETERINÁRIO REFORÇADO** é indicado nas seguintes afecções:

- BRUCELOSE (*Brucella*)
- DIARREAS (*Escherichia, Salmonella, Proteus*)
- MASTITES (*Streptococcus, Bacillus, Escherichia, Staphylococcus, Pasteurella, Corynebacterium*)
- ACTINOMICOSE (*Actinomyces*)
- CARBUNCULO (*Bacillus, Clostridium*)
- TUBERCULOSE (*Mycobacterium*)
- RINITES (*Escherichia, Corynebacterium, Pasteurella, Pseudomonas*)
- PNEUMONIAS (*Pasteurella, Haemophilus, Pneumococcus, Streptococcus*)
- MENINGITE (*Streptococcus, Meningococcus*)
- LEPTOSPIROSE (*Leptospira*)
- VIBRIOSE (*Campylobacter*)
- ARTRITE (*Streptococcus*)
- ABORTOS (*Brucella, Leptospira, Listeria, Actinobacillus, Staphylococcus, Pasteurella*)
- ERISPELA (*Erysipelothrix*)

**PENTABIÓTIICO\* VETERINÁRIO REFORÇADO** pode ser utilizado em bovinos, equinos, ovinos, caprinos, suínos, cães e gatos.

#### POSOLOGIA

Após feita a suspensão do Pentabiótico Veterinário Reforçado, o frasco ficará com um volume de 25 ml, contendo 240.000 U das Penicilinas e 100 mg de Estreptomicina e Diidroestreptomicina por ml.

A dose média para bezeros e potros é de 5 ml para cada 100 kg de peso vivo, o que corresponde a 12.000 U das Penicilinas por kg e 5 mg de Estreptomicina e Diidroestreptomicina por kg.

Para ovinos, caprinos e suínos, usar a dose média de 6 ml para 100 kg de peso, o que corresponde a 14.000 U das Penicilinas por kg e 6 mg de Estreptomicina e Diidroestreptomicina por kg.

Para cães e gatos, usar 0,5 ml para 5 kg de peso, o que corresponde a 24.000 U das Penicilinas por kg e 10 mg de Estreptomicina e Diidroestreptomicina por kg.

É recomendada uma segunda dose após 5 dias da primeira, mesmo tendo desaparecido os sintomas clínicos, evitando assim a permanência de infecções subclínicas.

O uso profilático do medicamento deverá ficar a critério do Médico Veterinário.

#### PREPARAÇÃO DA SUSPENSÃO E VIA DE APLICAÇÃO

A suspensão deve ser feita com todo o volume do diluente cuja ampola acompanha o frasco com o pó.

1. Tirar o disco metálico que está sobre a rolha de borracha.
2. Desinfetar a rolha de borracha com álcool.
3. Usando seringa provida de agulha cujo calibre não seja inferior a 0,8 mm, injetar o diluente no frasco.
4. Retirar a agulha e agitar energicamente o frasco até obter completa homogeneização da suspensão.
5. Injetar um pouco de ar no frasco e retirar o volume desejado de suspensão.
6. Aplicar a injeção por via intramuscular profunda, puxando o êmbolo antes de injetar o medicamento, para se certificar de que nenhum vaso sanguíneo foi atingido.

#### PERÍODO DE CARÊNCIA E RESTRIÇÕES DE USO

Bovinos, caprinos e ovinos	: 30 dias para o abate
	: 3 dias para o leite
Suínos	: 30 dias para o abate

Usar somente em gado de corte adulto, não em vacas leiteiras lactantes

#### CONTRA-INDICAÇÕES

Alergia à penicilina e nefrite com perda funcional superior a 75%.

#### REAÇÕES ADVERSAS

Fenômenos alérgicos devido às penicilinas não ocorrem nos animais com a mesma frequência com que se observa no homem. No entanto, embora raros, estes fenômenos não podem ser totalmente descartados.

Ruminantes e suínos podem apresentar dispnéia e agitação.

Cães podem apresentar convulsões, vômitos e diarreia.

Equinos apresentam dispnéia e sinais nervosos.

Os choques anafiláticos devido à penicilina são raríssimos em animais.

A Estreptomicina e a Diidroestreptomicina, quando associados, têm seus efeitos ototóxicos reduzidos. Tais efeitos só podem ser observados em cães e gatos tratados com altas doses por períodos longos de tempo.

#### PRECAUÇÕES

Os choques anafiláticos em animais devido à penicilina são raros, no entanto, o Médico Veterinário deve estar atento à possibilidade de ocorrência.

**CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO:** mantenha sempre os frascos-ampola do medicamento ao abrigo do calor, da luz e umidade. Uma vez preparada a suspensão, esta manterá a sua potência por até sete dias se guardada em temperatura de 3°C a 6°C.

#### APRESENTAÇÃO

**PENTABIÓTIICO VETERINÁRIO REFORÇADO:** caixa com 24 frascos-ampola acompanhados de 24 ampolas de diluente.

**PENTABIÓTIICO** é apresentado em três formulações para melhor atender as necessidades terapêuticas de cada caso e, assim, sem prejuízo de eficiência, evitar desperdício ou erros na dosagem.

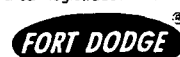
**VENDA SOB PRESCRIÇÃO E APLICAÇÃO SOB ORIENTAÇÃO MÉDICO VETERINÁRIO.**

Responsável Técnico: Dr. B. O. Antunes de Oliveira  
Médico Veterinário - CRMV-SP nº 0926

Licenciado no Ministério da Agricultura sob o nº 2.376, em 30/12/85.

Data da Fabricação, Nº da Partida e  
Data de Vencimento: Vide cartucho ou Rótulo.

\*Marca Registrada, autorizada a



**FORT DODGE Saúde Animal Ltda.**  
Rua Luiz Fernando Rodriguez, 1701 - V. Boa Vista  
CEP 13065-858 - Campinas - SP - SAC 0800-169965  
CGC: MF 43.588.045/0001-31 - Indústria Brasileira

FORT DODGE

## Pentabiótico\* Veterinário

### Uso Veterinário

#### AntiInfeccioso de amplo-espectro Suspensão Injetável

##### INFORMAÇÃO TÉCNICA

PENTABIÓTICO VETERINÁRIO reúne em sua composição cinco antibióticos com ação predominantemente bactericida. Este fato confere um sinergismo de ação à combinação destes antibióticos.

As Penicilinas agem preferencialmente sobre germes Gram-positivos, enquanto que as Estreptomicinas agem sobre germes Gram-negativos.

A combinação de antibióticos presente em PENTABIÓTICO VETERINÁRIO permite conseguir uma rápida absorção no local da injeção devido a Benzilpenicilina potássica. Ao mesmo tempo, ocorre absorção lenta da Benzilpenicilina benzatina.

Nestas condições, o animal que está sendo tratado recebe uma rápida e duradoura presença da substância antimicrobiana no plasma sanguíneo. Com isto, temos um ataque imediato à infecção e proteção prolongada do animal, evitando doses repetidas em curtos espaços de tempo, como ocorre com outros antimicrobianos.

As Penicilinas agem pela influência que exercem na biossíntese e na estrutura da parede celular dos microrganismos.

A absorção das Penicilinas é geralmente rápida, atingindo taxas de concentração superiores a 90% no plasma sanguíneo em poucas horas, com exceção da Benzilpenicilina benzatina, que apresenta absorção retardada e se mantém na corrente circulatória até sete dias após a aplicação. Sessenta a 90% das Benzilpenicilinas benzatinas são eliminadas na urina dentro das seis primeiras horas; ocorrendo também eliminação de traços no leite.

A Estreptomicina e seu produto de redução, a Didroestreptomicina, são classificadas como aminoglicosídeos.

Seu efeito predominante se dá em germes Gram-negativos. Elas não inibem a síntese peptídica, porém alteram o ribossomo, de modo que o mecanismo responsável pela sequência dos aminoácidos na cadeia polipeptídica também fique prejudicado.

A absorção é rápida, atingindo nível máximo entre trinta e noventa minutos. As Estreptomicinas são eliminadas na urina em até 24 horas após a injeção intramuscular.

A associação de Penicilinas e Estreptomicinas é reconhecida cientificamente e tem por objetivo:

- Ampliar o espectro bacteriano.
- Evitar o aparecimento de resistência.
- Reduzir a toxicidade.

Fórmula:	VETERINÁRIO
Cada frasco-ampola com pó contém:	
Benzilpenicilina benzatina.....	1.200.000 UI
Benzilpenicilina procaina.....	600.000 UI
Benzilpenicilina potássica.....	600.000 UI
Didroestreptomicina base (sulfato).....	500 mg
Estreptomicina base (sulfato).....	500 mg
Ampola com diluente água destilada esteril.....	6 ml

##### INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

PENTABIÓTICO VETERINÁRIO tem ação sobre os seguintes gêneros de microrganismos:

- Streptococcus, Pneumococcus, Staphylococcus, Gonococcus, Meningococcus, Bacillus, Clostridium, Actinomyces, Corynebacterium, Leptospira, Brucella, Escherichia, Haemophilus, Mycobacterium, Pasteurella, Salmonella, Listeria, Pseudomonas, Proteus, Erysipelothrix, Campylobacter.

PENTABIÓTICO VETERINÁRIO é indicado nas seguintes afecções:

- BRUCELOSE (*Brucella*)
- DIARREIAS (*Escherichia, Salmonella, Proteus*)
- MASTITES (*Streptococcus, Bacillus, Escherichia, Staphylococcus, Pasteurella, Corynebacterium*)
- ACTINOMICOSE (*Actinomyces*)
- CARBÚNCULO (*Bacillus, Clostridium*)
- TUBERCULOSE (*Mycobacterium*)
- RINITES (*Escherichia, Corynebacterium, Pasteurella, Pseudomonas*)
- PNEUMONIAS (*Pasteurella, Haemophilus, Pneumococcus, Streptococcus*)
- MENINGITE (*Streptococcus, Meningococcus*)
- LEPTOSPIROSE (*Leptospira*)
- VIBRIOSE (*Campylobacter*)
- ARTRITE (*Streptococcus*)
- ABORTOS (*Brucella, Leptospira, Listeria, Actinobacillus, Staphylococcus, Pasteurella*)
- ERISÍPELA (*Erysipelothrix*)

PENTABIÓTICO VETERINÁRIO pode ser utilizado em bovinos, eqüinos, ovinos, caprinos, suínos, cães e gatos.

##### POSOLOGIA

Após feita a suspensão do Pentabiótico Veterinário, o frasco ficará com um volume de 10 ml, contendo 240.000 U das Penicilinas e 100 mg de Estreptomicina e Didroestreptomicina por ml.

A dose média para bovinos e potros é de 6 ml para cada 100 kg de peso vivo, o que corresponde a 12.000 U das Penicilinas por kg e 5 mg de Estreptomicina e Didroestreptomicina por kg.

Para ovinos, caprinos e suínos, usar a dose média de 5 ml para 100 kg de peso, o que corresponde a 14.000 U das Penicilinas por kg e 6 mg de Estreptomicina e Didroestreptomicina por kg.

Para cães e gatos, usar 0,5 ml para 5 kg de peso, o que corresponde a 24.000 U das Penicilinas por kg e 10 mg de Estreptomicina e Didroestreptomicina por kg.

É recomendada uma segunda dose após 5 dias da primeira, mesmo tendo desaparecido os sintomas clínicos, evitando assim a permanência de infecções subclínicas.

O uso profilático do medicamento deverá ficar a critério do Médico Veterinário.

##### PREPARAÇÃO DA SUSPENSÃO E VIA DE APLICAÇÃO

A suspensão deve ser feita com todo o volume do diluente cuja ampola acompanha o frasco com o pó.

1. Tirar o disco metálico que está sobre a rolha de borracha.
2. Desinfetar a rolha de borracha com álcool.
3. Usando seringa provida de agulha cujo calibre não seja inferior a 0,8 mm, injetar o diluente no frasco.
4. Retirar a agulha e agitar energicamente o frasco até obter completa homogeneização da suspensão.
5. Injetar um pouco de ar no frasco e retirar o volume desejado de suspensão.
6. Aplicar a injeção por via intramuscular profunda, puxando o êmbolo antes de injetar o medicamento, para se certificar de que nenhum vaso sanguíneo foi atingido.

##### PERÍODO DE CARÊNCIA E RESTRIÇÕES DE USO

Bovinos, caprinos e ovinos : 30 dias para o abate

: 3 dias para o leite

Suínos : 30 dias para o abate

Usar somente em gado de corte adulto, não em vacas leiteiras lactantes.

##### CONTRA-INDICAÇÕES

Alergia a penicilina e nefrite com perda funcional superior a 75%.

##### REAÇÕES ADVERSAS

Fenômenos alérgicos devido às penicilinas não ocorrem nos animais com a mesma frequência com que se observa no homem. No entanto, embora raros, estes fenômenos não podem ser totalmente descartados.

Ruminantes e suínos podem apresentar dispnéia e agitação.

Cães podem apresentar convulsões, vômitos e diarreia.

Eqüinos apresentam dispnéia e sinais nervosos.

Os choques anafiláticos devido a penicilina são raríssimos em animais.

A Estreptomicina e a Didroestreptomicina, quando associados, têm seus efeitos ototóxicos reduzidos. Tais efeitos só podem ser observados em cães e gatos tratados com altas doses por longos períodos de tempo.

##### PRECAUÇÕES

Os choques anafiláticos em animais devido à penicilina são raros, no entanto, o Médico Veterinário deve estar atento à possibilidade de ocorrência.

**CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO:** mantenha sempre os frascos-ampola do medicamento ao abrigo do calor, da luz e umidade. Uma vez preparada a suspensão, esta manterá a sua potência por até sete dias se guardada em temperatura de 3°C a 6°C.

##### APRESENTAÇÃO

PENTABIÓTICO VETERINÁRIO: caixa com 25 frascos-ampola acompanhados de 25 ampolas de diluente.

PENTABIÓTICO é apresentado em três formulações para melhor atender as necessidades terapêuticas de cada caso e, assim, sem prejuízo de sua eficiência, evitar o desperdício ou erros na dosagem.

PRESCRIÇÃO E APLICAÇÃO SOB ORIENTAÇÃO DO MÉDICO VETERINÁRIO.

Responsável Técnico: Dr. B. O. Antunes de Oliveira

Médico Veterinário - CRMV-SP nº 0926

Licenciado no Ministério da Agricultura sob o nº 1.804, em 09/08/62.

Data da Fabricação: Nº da Partida e

Data de Vencimento: Vide cartucho ou Rótulo.

\*Marca Registrada, autorizada a

**FORT DODGE**

FORT DODGE Saúde Animal Ltda.

Rua Luiz Fernando Rodriguez, 1701 - V. Boa Vista  
CEP 13065-858 - Campinas - SP - SAC 0800-189988  
CGC: MF 43.588.045/0001-31 - Indústria Brasileira

FD 03047