

# PRINCÍPIOS DA ANTIBIOTICOTERAPIA EM MEDICINA VETERINÁRIA

Isabel Cristina Alves dos Santos<sup>2</sup>  
Raimundo Vicente de Sousa<sup>1</sup>  
Gilcinéa de Cássia Santana<sup>1</sup>

## 1 – INTRODUÇÃO

Os antibióticos são substâncias químicas produzidas por microorganismos (fungos, bactérias, actinomicetos). Essas substâncias são capazes de destruir ou impedir o crescimento dos microorganismos patogênicos.

O uso de antibióticos para o tratamento de doenças é mais antigo do que se pensa. Os chineses já conheciam, há mais de 2.500 anos, os benefícios do uso da casca de soja mofada em furúnculos, abscessos e infecções similares. Existem vários relatos médicos que descrevem o tratamento padrão para algumas infecções, como, por exemplo, o uso de terra e plantas, os quais provavelmente teriam a presença de microorganismos.

---

1. Professores do Departamento de Medicina Veterinária da UNIVERSIDADE FEDERAL DE LAVRAS(UFLA) Caixa Postal 37, 37.200-000 – Lavras – MG.

2. Médica Veterinária

Atualmente se tem conhecimento de várias drogas sintéticas que possuem efeito similar ao dos antibióticos. A cada dia que passa, substâncias novas, destinadas ao uso como antimicrobianos, são lançadas no mercado e, apesar do esforço que se tem feito no sentido de descrever a farmacologia dessas drogas, muitas informações não estão disponíveis. Grande parte das informações encontradas na literatura são conflitantes, mas há um consenso quando se credita a crescente necessidade do desenvolvimento de novas drogas à má utilização das já existentes. O mau uso, vale ressaltar, está intimamente relacionado à falta de informação das pessoas que utilizam as substâncias antimicrobianas na prática clínica.

Com este trabalho objetivou-se fornecer alguns subsídios para estudantes de graduação e para os profissionais que atuam nas diversas áreas da veterinária, bem como naquelas áreas ligadas à produção animal.

## **2 - CONCEITOS BÁSICOS COM RELAÇÃO AOS ANTIMICROBIANOS**

### **2.1. Quimioterápicos**

Denominam-se quimioterápicos as drogas usadas na terapia antimicrobiana, as quais são produzidas quimicamente em laboratórios ou extraídas

---

de plantas. Porém, o conceito de quimioterapia é mais abrangente e se estende também ao tratamento de neoplasias.

As sulfonamidas, trimetoprim, ácido nalidíxico, ácido pipemídico, nitrofuranos e amprólio são exemplos dos principais quimioterápicos usados em medicina veterinária.

## **2.2. Antibióticos**

Denominam-se antibióticos as drogas usadas para o mesmo fim dos quimioterápicos, porém, produzidas por microrganismos ou seus equivalentes sintéticos, que têm a capacidade de, em pequenas doses, inibir o crescimento ou destruir os microrganismos.

Penicilinas, cefalosporinas e tetraciclina são exemplos dos principais antibióticos usados em medicina veterinária.

## **2.3 Drogas bactericidas**

As drogas bactericidas são capazes de provocar a morte do agente infeccioso, independentemente do estado imunológico do organismo e, por isso, são indicadas com mais frequência. Exemplos:

- Aminoglicosídeos
  - Quinolonas
-

- Polimixinas
- Penicilinas
- Cefalosporinas
- Bacitracina
- Rinfamicina

#### **2.4 Drogas bacteriostáticas**

As drogas bacteriostáticas não eliminam o agente etiológico, apenas o inibem, não permitindo a evolução do estado infeccioso. A eliminação do microrganismo depende da competência da defesa do organismo doente, devendo, portanto, estar o animal em condições imunológicas perfeitas.

Exemplos de drogas bacteriostáticas:

- Sulfonamidas
  - Macrolídeo
  - Trimetoprim
  - Lincomicina / Clindamicina
  - Cloranfenicol
  - Ácido Pipemídico / Ácido Nalidíxico
-

- Tetraciclina
- Nitrofurantoína

## **2.5 Bactérias Gram positivas X Gram negativas**

A denominação de Gram-negativo e Gram-positivo se deve ao tipo de coloração usada. As bactérias Gram-positivas se coram de azul-violeta pela coloração de Gram, ao passo que as bactérias Gram-negativas só se coram de rosa-avermelhado pela fucsina.

As bactérias Gram-positivas possuem maior quantidade de peptidoglicano, um composto polimérico que forma uma estrutura rígida ao redor da membrana citoplasmática. Apesar disso, a parede das células Gram-negativas é quimicamente mais complexa. As paredes dos organismos Gram-positivos possuem menor quantidade de aminoácido.

O conteúdo lipídico das bactérias Gram-negativas é consideravelmente maior que o dos organismos Gram-positivos. Um constituinte da parede celular da bactéria Gram-negativa, o lipopolissacarídeo, determina a antigenicidade, a toxicidade e a patogenicidade desses microrganismos.

---

### **3 - CLASSIFICAÇÃO DAS DROGAS SEGUNDO OS SEUS MECANISMOS DE AÇÃO**

#### **3.1 Drogas que atuam inibindo a síntese da parede microbiana**

As bactérias, leveduras e plantas apresentam um envoltório externo à membrana citoplasmática denominado parede celular. Bactérias desprovidas de parede celular sofrem lise osmótica, portanto, é vital a presença dessa estrutura. As drogas que impedem a formação da parede microbiana causam a morte da bactéria. Exemplos:

##### Antibióticos Beta-lactâmicos

- a) Penicilinas naturais
- b) Penicilinas semi-sintéticas
- c) Cefalosporinas

##### Antibióticos Não Beta-lactâmicos

- a) Bacitracina
  - b) Vancomicina
  - c) Cicloserina
-

### **3.2 Drogas que Interferem nas Atividades Vitais dos Microrganismos**

As drogas que atuam na membrana citoplasmática interferem na atividade microbiana. A membrana citoplasmática possui uma permeabilidade seletiva; caso haja alterações físico-químicas nessa membrana, a saída e a entrada de elementos vitais à célula estarão comprometidas, podendo levar à morte bacteriana. Exemplos dessas drogas:

- Polimixina
- Anfotericina
- Nistatina
- Colistina

### **3.3 Drogas que interferem na síntese de proteína.**

As drogas que interferem na síntese de proteínas o fazem de forma reversível ou irreversível, conforme se observa abaixo:

A) Atuação irreversível: As drogas que atuam irreversivelmente possuem efeito bactericida, pois fazem com que a codificação da proteína aconteça de maneira anormal, formando-se proteínas anômalas. Exemplos de algumas drogas que atuam dessa forma:

---

- a) Estreptomicina
- b) Gentamicina
- c) Canamicina
- d) Neomicina
- e) Rifocina

B) Atuação reversível: As drogas que atuam dessa forma interferem em uma das fases da síntese protéica, secundariamente às atividades de crescimento microbiano, como a formação de peptídeos com atividade enzimática. Possuem efeito bacteriostático. Exemplos de drogas que atuam dessa maneira:

- a) Cloranfenicol
- b) Tetraciclina
- c) Macrolídeos (eritromicina, espiramicina e etc.)

### **3.4 Drogas que Interferem na Duplicação do Cromossomo (DNA)**

O DNA cromossômico é formado por duas cadeias de nucleotídeos. Na divisão celular, as cadeias separam-se e uma nova cadeia complementar é formada a cada uma das antigas. Existem várias drogas que impedem a du-

---



plicação cromossômica, porém, somente algumas não apresentam toxicidade à célula animal. As mais usadas comercialmente são:

- Quinolonas
- Novobiocina
- Grisiofulvina

#### **4 - PRINCÍPIOS A SEREM SEGUIDOS PARA O USO DE ANTIBIÓTICOS**

O uso clínico de antibióticos exige o conhecimento de uma série de noções básicas e princípios gerais que permitam o seu emprego racional e a obtenção dos resultados satisfatórios. Alguns desses princípios são:

- a) Indicação específica.
  - b) Ser tão precoce quanto possível
  - c) Conhecimento do espectro antimicrobiano e mecanismo de ação.
  - d) Posologia adequada às necessidades.
  - e) Controle bacteriológico rígido.
  - f) Associação antibiótica somente quando necessária.
  - g) Terapia antibiótica dirigida.
-

- h) Tratamento local somente com antibióticos tópicos.
- i) Análise crítica dos critérios de seleção.

### **5 - CRITÉRIOS NA ESCOLHA DO ANTIBIÓTICO**

Existem vários tipos de antibióticos, cada um com uma atividade específica. Para que a droga usada tenha a eficácia que se pretende, é necessário conhecimento de alguns critérios. Os principais pontos a serem seguidos são:

- a) Conhecimento do agente etiológico.
  - b) Boa tolerância pelo animal, não possuindo efeito imunodepressor.
  - c) Ação e efeito antimicrobiano seletivo.
  - d) Manutenção dos seus efeitos bactericidas, sem chances para a bactéria desenvolver resistência.
  - e) Amplo espectro de ação do antibiótico.
  - f) Sensibilidade do microrganismo à droga. (Pode-se usar o Antibio-grama para se obter essa informação).
  - g) Atoxicidade para o organismo animal.
  - h) Ação bactericida preferencialmente.
-

- i) Alta concentração da droga no local da infecção.
- j) Ser excretado ou metabolizado regularmente pelo organismo.
- l) Baixo custo de produção e facilidade de aquisição.

## **6 - CAUSAS DE INSUCESSO TERAPÊUTICO**

Quando o tratamento não é bem sucedido, as possíveis causas que podem ser apontadas são:

- a) Indicação incorreta - quando o antibiótico não possui ação efetiva sobre o agente causador da doença.
  - b) Antibiótico ineficaz - em certos casos, parece que os microrganismos da flora normal inibem a ação do antibiótico, não permitindo que esse atue de maneira específica sobre o microrganismo responsável pela infecção.
  - c) Dosagem imprópria o que pode Induzir à resistência bacteriana.
  - d) Imunossupressão do organismo doente - o antibiótico e o hospedeiro agem em resposta conjunta contra o patógeno.
  - e) Mudança do agente etiológico.
-

f) Presença de corpos estranhos, como pontos de sutura, fragmentos ósseos e outros objetos sujeitos a infecções localizadas. Esses corpos estranhos podem predispor a focos de bacteremia, tornando o tratamento mais difícil.

g) Nas infecções circunscritas como abscessos pulmonares, abscessos intra-abdominais e piometra, só se chega ao sucesso terapêutico após a drenagem dos mesmos.

h) Quando o pH do local não é adequado para a ação do antibiótico. Em locais onde há processos inflamatórios e nas infecções urinárias, em que, dependendo da espécie animal, o pH prejudica a ação dos antibióticos. Muitos antibióticos funcionam melhor em meio alcalino ou neutro, o que corresponde aos valores de pH urinário dos herbívoros, ao passo que os carnívoros possuem um pH urinário ácido, atuando de forma contrária.

---

## 7 - DESCRIÇÃO DOS PRINCIPAIS ANTIMICROBIANOS

### 7.1 Antibióticos - Beta Lactâmicos

A) Penicilina: Descoberta por Fleming em 1929, foi o primeiro antibiótico a ser usado. A penicilina natural é obtida por fermentação do fungo *Penicilium* e até hoje permanece como um excelente antimicrobiano frente a inúmeras infecções. A partir do momento em que se descobriu o seu núcleo central, uma série de derivados foi obtida em laboratório, constituindo o grupo das penicilinas semi-sintéticas.

As penicilinas interferem na síntese da parede celular. A não-formação da parede celular implica na perda da integridade celular e a sua conseqüente ruptura leva a bactéria à morte. Efeito tipicamente bactericida. Os microrganismos Gram-positivos são mais sensíveis a esse grupo de antibióticos.

Os sais de penicilina, como a Penicilina G procaínica, possuem absorção e excreção lenta, assegurando 12 ou 24h, pelo menos, de níveis plasmáticos desejáveis. Raramente o antibiótico atinge o cérebro. A excreção é essencialmente renal, mas pode-se encontrar pequena quantidade na bile e fezes.

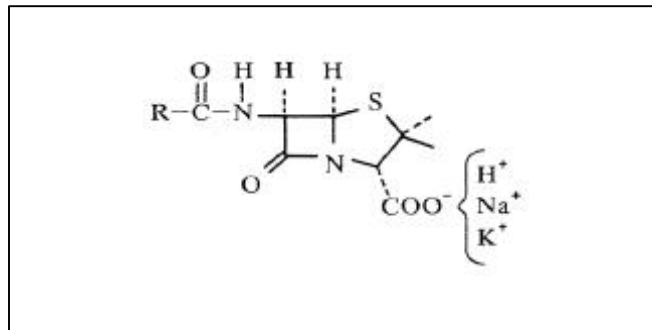
De acordo com seu mecanismo de ação, a sua toxicidade é baixa para as células animais. Reações alérgicas e anafiláticas podem surgir em cães e

---

cavalos principalmente, sendo raras em ruminantes. Pela figura 1 pode-se ver a estrutura básica das penicilinas.

As penicilinas são classificadas em:

- a) Penicilina G cristalina
- b) Penicilina G procaínica
- c) Penicilina G benzatinica
- d) Penicilina semi-sintética
- e) Penicilina V



**FIGURA 1** – Estrutura química primária da penicilina

- **PENICILINA G CRISTALINA** - Curta duração

O seu uso se restringe a doenças graves, que exigem doses altas de penicilina e uso contínuo, como no controle das mastites bovinas estafilocó-

cicas e estreptocócicas (não produtoras de penicilinase), cistites e pielonefrites causadas pelo *Corynebacterium renale*, etc.

A via intramuscular para a penicilina G cristalina não é muito aconselhável por ser fortemente dolorosa.

- **PENICILINA G PROCAÍNICA**

É indicada no tratamento de infecções de moderada ou de pequena gravidade, causadas por germes sensíveis à penicilina como, actinomicose, listeriose, pneumonias, faringites, difteria, otites, abscessos e na profilaxia do tétano.

- **PENICILINA G BENZATÍNICA**

É de uso exclusivamente intramuscular, sendo lentamente absorvida e só atinge níveis séricos eficientes oito horas após a aplicação e mantendo-se até por cerca de 7 a 10 dias em baixos níveis. Indicada nas faringites, broncopneumonias, pneumonias e como complementação terapêutica do tratamento de certas doenças, em que se empregam penicilinas de absorção mais rápida.

---

- PENICILINAS SEMI-SINTÉTICAS

Produzidas em laboratório pela adição de diferentes radicais à estrutura original das penicilinas naturais. São divididas em três grupos: penicilinas semi-sintéticas antiestafilocócicas, as de amplo espectro e as de curto espectro.

B) Penicilinas Antiestafilocócicas

São resistentes às betalactamases (penicilinasas), sendo utilizadas no tratamento de infecções por estafilococos produtores de penicilinase; portanto, são resistentes à penicilina. Exemplos:

- Oxacilina
- Cloxacilina
- Dicloxacilina

C) Penicilinas de amplo espectro

Distribuem-se bem por todo organismo, inclusive no líquido, placenta e feto. Sua eliminação se dá por via urinária em níveis elevados. É inativa para estafilococos produtores de betalactamase. Exemplos:

- Ampicilina
  - Amoxicilina
  - Hetacilina
-



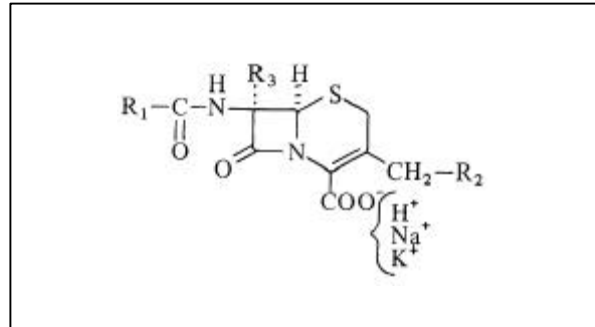
#### D) Penicilina V

Quimicamente, a penicilina V é a fenoximetil-penicilina, e a principal diferença em relação à penicilina G é de natureza farmacocinética, pois é resistente ao pH estomacal, podendo ser administrada por via oral. É ativa sobre microrganismos Gram positivos, cocos Gram negativos e espiroquetas. Diferentemente da penicilina G, não tem ação sobre bacilos Gram negativos, com exceção de cepas do *Haemophilus*. É inativada pela enzima betalactamase.

### 7.2 CEFALOSPORINAS

As cefalosporinas são antibióticos enquadrados dentro do conceito de drogas betalactâmicas, pois possuem similaridade estrutural com as penicilinas. A cefalosporina C é extraída de um fungo do gênero *Cephalosporium* e foi, a partir dela, que se deu origem aos vários outros antibióticos que pertencem a esse grupo. Elas foram introduzidas na década de 1950, pelo fato de as penicilinas não serem mais efetivas contra estafilococos. São classificadas em cefalosporinas de 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup> geração. Pela Figura 2 pode-se verificar a estrutura química das cefalosporinas.

---



**FIGURA 2** – Estrutura química primária das cefalosporinas

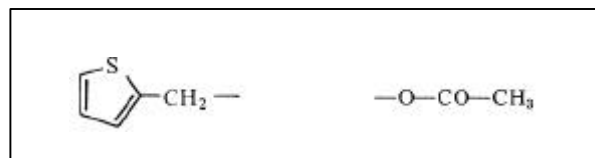
- CEFALOSPORINAS DE PRIMEIRA GERAÇÃO:

Apresentam estreito espectro de ação antimicrobiana, atuam sobre bactérias Gram-positivas e são ativas contra estafilococcus produtores de penicilinase. Na Figura 3 pode-se ver os radicais substituintes para a formação da cefalotina. São exemplos de cefalosporinas de primeira geração:

- a) cefadroxil
- b) cefazolina
- c) cefapirina
- d) cefradina

e) cefalexina

f) cefalotina



**FIGURA 3** – Radicais para a formação da cefalotina

- **CEFALOSPORINAS DE SEGUNDA GERAÇÃO:**

São um pouco menos ativas do que as de primeira geração contra bactérias Gram-positivas; porém, têm maior atividade contra bactérias entéricas Gram-negativas. Exemplos:

a) cefamandol

b) cefoxitina

c) cefaclor

- **CEFALOSPORINAS DE TERCEIRA GERAÇÃO**

Possuem o maior espectro de ação contra bactérias Gram-negativas, inclusive apresentando certa estabilidade na presença de penicilinase, porém são menos ativas contra bactérias Gram-positivas. Exemplos:

---

- a) cefotaxima
- b) moxalactama
- c) cefoperazona
- d) ceftriaxona
- e) ceftazidima

A vantagem das cefalosporinas em medicina veterinária é sua atividade bactericida contra cocos Gram-positivos e bacilos Gram-negativos, que são clinicamente importantes. Essas drogas também estão livres de propriedades tóxicas, porém, o custo limita sua ampla utilização, principalmente para animais de produção.

Apenas quatro cefalosporinas são eficientemente absorvidas após administração oral: cefalexina, cefadroxil, cefradina e cefaclor. A administração parenteral é pelas vias intramuscular ou endovenosa, as quais são preferidas porque minimizam a frequência de dor e irritação no local da injeção.

As cefalosporinas são primariamente excretadas pelo rim e, como a maioria das drogas, no caso de insuficiência renal, a dose deve ser reduzida. Uma exceção é a cefoperazona, a qual é primariamente eliminada na bile.

---

### 7.3 SULFONAMIDAS

São agentes antimicrobianos, bacteriostáticos e em altas concentrações possuem efeito bactericida, mas nessas condições, podem causar graves reações adversas ao hospedeiro. São muito difundidas na medicina veterinária. Inibem o crescimento bacteriano, interferindo na utilização do ácido p-aminobenzóico (PABA) por parte dos microrganismos.

De uma maneira geral, apresentam grande espectro de ação, atingindo bactérias Gram-positivas e negativas, mas existem microrganismos que não requerem ácido fólico para o crescimento ou podem usar o ácido fólico pré-formado, e esses são, portanto, resistentes às sulfonamidas.

As sulfonamidas são classificadas de acordo com suas características farmacocinéticas como se segue:

- SULFONAMIDAS SISTÊMICAS

São sulfas que quando administradas irão agir no organismo animal de uma maneira generalizada e não local. São divididas em:

A) *Sulfas de ação curta*: sulfisoxazol, sulfametizol, sulfaclopiridazina, sulfadiazina, sulfacetamida, sulfamerazina, sulfametazina.

B) *Sulfas de ação intermediária*: sulfametoxazol, sulfafenazol.

C) *Sulfas de ação Longa*: sulfametoxipiridazina, sulfadimetoxina, sulfadoxina, sulfametildiazina, sulfametoxipirazina.

---

- SULFONAMIDAS PARA USO ORAL E AÇÃO INTESTINAL

As que drogas citadas a seguir atuam no aluz do intestino quando administradas por via oral, sendo elas: sulfaguanidina, ftalilsulfatiazol, succinilsulfatiazol, ftalilsulfacetamida, salicilazosulfapiridina, nitrosulfadiazol.

- SULFONAMIDAS DE USO TÓPICO

O Sulfisoxazol e a sulfacetamida são destinadas ao uso tópico.

Com exceção daquelas sulfonamidas preparadas para atuarem localmente, como as sulfas de ação entérica, que não são absorvidas, a administração oral das sulfas resulta em absorção, podendo a taxa de absorção variar enormemente entre elas, dependendo do tipo de sulfa utilizada. Outro fator fundamental a se considerar, com relação à taxa de absorção, é a espécie animal. Assim, as aves são os animais que mais rapidamente absorvem esse quimioterápico, seguindo-se os cães e gatos. Os eqüinos e suínos colocam-se numa posição intermediária e os ruminantes apresentam lenta absorção. A privação de água e a estase ruminal diminuem a absorção, enquanto o exercício aumenta.

A absorção das sulfas em locais como o útero, glândula mamária e pele lesada, de uma maneira geral, é pequena, entretanto, pode ser suficiente para produzir toxicidade em animais sensíveis.

---

As sulfas distribuem-se por todos os tecidos, atravessando inclusive a barreira hematoencefálica e placentária.

Após a absorção, distribuição e, em alguns casos, transformação metabólica, as sulfonamidas são eliminadas na urina, fezes, bile, suor e lágrimas. Entretanto, o rim está primariamente envolvido na excreção dessas drogas.

A cristalização das sulfonamidas nos túbulos renais pode ocorrer quando há concentração da droga dentro dos líquidos tubulares e o pH da urina diminuir. Essa cristalúria, precipitação de metabólitos acetilados na urina, pode ser evitada mediante a ingestão de quantidade abundante de água e manutenção da urina alcalina. Existe maior probabilidade de ocorrer em carnívoros, em razão da natureza ácida da urina. O uso de preparações hidrossolúveis também diminui sua incidência.

#### **7.4 TRIMETOPRIM**

A descoberta dessa substância proporcionou a possibilidade de cura para diversas infecções, pois, em associação com a sulfa, sua ação torna-se muito eficaz.

O trimetoprim atua inibindo uma enzima responsável pela obtenção do ácido tetraidofólico. Possui uma grande afinidade somente com enzima bacteriana, sendo, assim, um quimioterápico bastante seguro.

---

Há um vantajoso efeito sinérgico na associação de sulfa com trimetoprim, pois esses medicamentos atuam em etapas diferentes na formação do ácido tetraidofólico. Outra vantagem dessa associação é a menor incidência de resistência bacteriana; além disso, ao contrário do uso isolado de qualquer um desses quimioterápicos, a associação de sulfa e trimetoprim possui efeito bactericida de amplo espectro. A mais comumente encontrada é trimetoprim com sulfametoxazol.

Nas infecções urinárias, não há nenhum sinergismo entre as duas drogas, devendo-se administrar trimetoprim isolado.

O trimetoprim sofre absorção total no trato gastrointestinal, distribui-se amplamente pelos tecidos e líquidos corporais (atinge altas concentrações nos pulmões, nos rins e no líquido cefaloraquidiano). Como o trimetoprim é uma base fraca, sua eliminação pelos rins aumenta com a diminuição do pH urinário.

## **7.5 TETRACICLINAS**

São classificadas como antibiótico de largo espectro de ação antimicrobiana. Atuam sobre bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, Clamídias, Riquetsias e até sobre alguns protozoários.

As tetraciclina inibem a síntese protéica dos microrganismos sensíveis, ligando-se aos ribossomas e impedindo a fixação do RNA transportador.

---



A grande maioria das tetraciclinas é absorvida por via oral; porém, muitos fatores interferem nessa via de administração, comprometendo a biodisponibilidade do antibiótico. O local onde ocorre a absorção é o intestino delgado, e uma pequena quantidade pode ser captada pela mucosa estomacal de monogástricos. A administração oral com alimentos derivados do leite, preparações vitamínicas, antiácidos e catárticos diminui a absorção da maioria das tetraciclinas, em virtude da formação de sais insolúveis.

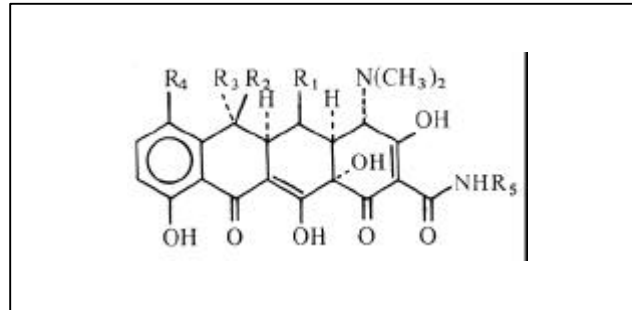
Após a absorção, as tetraciclinas distribuem-se amplamente pelo organismo, atingindo concentrações significativas na pele, pulmão, rins, músculos, fígado, globo ocular e líquidos orgânicos, podendo difundir-se pela placenta. A barreira hematoencefálica não é atravessada de maneira significativa.

A administração intramuscular é irritante, não sendo adequada, embora o cloridrato de oxitetraciclina seja indicado para a aplicação parenteral.

Todas as tetraciclinas, exceto a minociclina e a doxiciclina, são excretadas na sua forma ativa pela urina, ou em menor proporção pela bile.

As tetraciclinas causam irritação tecidual. Esse efeito pode provocar manifestações gastrointestinais (náuseas, vômitos e diarreias), quando administrados por via oral. Em razão da ligação com o cálcio, podem provocar arritmias cardíacas e deposição em tecido ósseo e dentes; por isso, evita-se a administração de tetraciclinas em animais jovens ou em fase de crescimento, e em fêmeas gestantes. A figura 4 mostra a estrutura química básica das tetraciclinas.

---



**FIGURA 4** – Estrutura química principal das Tetraciclina

## 6.6 CLORANFENICOL

É considerado um antibiótico de largo espectro de ação, atuando sobre bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, riquétsias, espiroquetas e micoplasma.

O cloranfenicol inibe a síntese protéica das células bacterianas, sem, contudo, deixar de interferir nas células da medula óssea dos mamíferos, apresentando, assim, alta toxicidade.

É administrado preferencialmente pela via oral, porém, nos ruminantes, é inativado pela flora ruminal. A via parenteral pode ser utilizada quando a droga se apresentar na forma de succinato monossódico. Aparece na maioria dos tecidos dentro de meia a uma hora após a administração oral. Atinge

as maiores concentrações no fígado, na bile e nos rins e penetra rapidamente nos tecidos do olho, apresentando grande eficiência em infecções oculares. O cloranfenicol difunde-se nos líquidos cerebrospinal e pleural, atravessando também a placenta.

A biotransformação ocorre no fígado, sofrendo conjugação com o ácido glicurônico, para, posteriormente, ser excretado pelos rins, e uma parte considerável é eliminada na forma ativa pela urina.

O cloranfenicol não está aprovado pelo FDA (*Food and Drug Administration*), uma organização americana responsável pela fiscalização de alimentos e medicamentos. O FDA não liberou o cloranfenicol para uso em animais produtores de alimento, em razão de sua tendência em produzir anemia aplásica em determinadas pessoas susceptíveis.

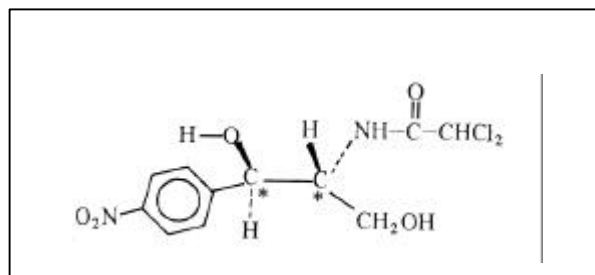
A recomendação veterinária para o cloranfenicol na Grã-Bretanha tem-se restringido ao uso oftálmico e ao tratamento sistêmico de grandes e pequenos animais, uma vez que estudos laboratoriais e clínicos mostraram não existir outro antibiótico que pudesse ser efetivo. (*British Veterinary Association 1976*). Nos Estados Unidos, nunca foi permitido o uso de cloranfenicol para animais de produção. Na Austrália, não é permitida nenhuma quantidade de resíduos de cloranfenicol no alimento. Sendo, então, proibido qualquer tipo de administração nos animais de produção. O cavalo tem sido recentemente incluído como animal de produção e, conseqüentemente, o uso

---

de cloranfenicol oftálmico ou sistêmico não é permitido nessa espécie na Austrália.

Recentemente lançou-se no mercado uma nova molécula derivada do tiafenicol, o Florfenicol, que possui maior espectro de ação pela substituição do grupo hidroxila do carbono 3, por um átomo de flúor, e com maior segurança por causa da substituição do grupo para nitro por um radical metil-sulfonil, diminuindo a possibilidade do aparecimento de anemia aplásica.

Recentemente o Ministério da Agricultura proibiu a utilização do cloranfenicol em animais de produção no Brasil, em virtude do potencial de toxicidade dos resíduos presentes nos produtos destinados ao consumo humano. O mesmo órgão veio, mais recentemente, proibir a utilização também em eqüinos e determinar o recolhimento de todos os produtos à base de cloranfenicol das prateleiras das lojas de produtos veterinários. A Figura 5 mostra a estrutura do cloranfenicol.



**FIGURA 5** – Estrutura química do cloranfenicol

## 7.7 AMINOGLICOSÍDIOS

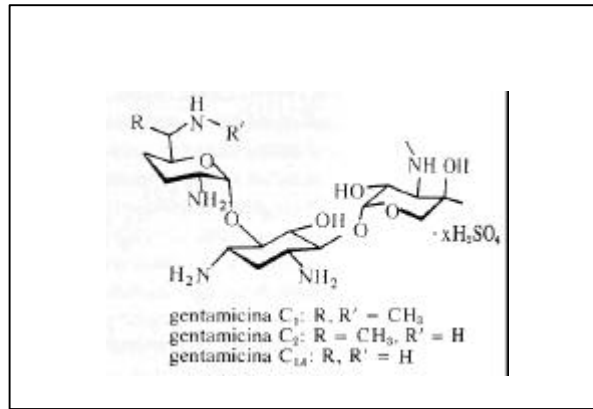
Os aminoglicosídeos formam um importante grupo de antibióticos, dos quais se destacam a estreptomicina, gentamicina, ampicilina, tobramicina, sisomicina, canamicina, neomicina e netimicina. São bactericidas, agem interferindo na síntese protéica bacteriana, promovendo a formação de proteínas defeituosas. São ativos contra bastonetes Gram-negativos, principalmente enterobacteriáceas, *Pseudomonas* e *Serratia*.

A absorção dos aminoglicosídeos no trato digestivo é desprezível; porém, são ativos na luz intestinal, quando administrados por via oral. Por essa razão, são administrados por vias parenterais para o tratamento de infecções sistêmicas. Distribuem-se bem pelos tecidos, a partir do local da injeção. Cátions como  $\text{Ca}^{+2}$  e o  $\text{Mg}^{+2}$ , e o meio anaeróbico, impedem a penetração do aminoglicosídeo na célula bacteriana, impedindo sua ação.

A excreção renal é feita por filtração glomerular, eliminando o agente na sua forma ativa. A ocorrência de nefropatia pode provocar níveis altos de aminoglicosídeos na circulação, favorecendo a toxicidade.

Os efeitos tóxicos mais comuns desses antibióticos são a nefrotoxicidade e a ototoxicidade. A figura 6 mostra a estrutura principal da estreptomicina.

---



**FIGURA 6** – Estrutura química principal do sulfato de gentamicina e seus radicais.

## 7.8 MACROLÍDIOS

Os antibióticos macrolídios são caracterizados pela presença de um anel lactona macrocíclico em sua estrutura química e apresentam um espectro de ação limitado. Em medicina veterinária, os principais macrolídios de aplicação terapêutica são a eritromicina, tilosina, espiramicina e o tiamulim.

São ativos contra bactérias Gram-positivas e micoplasma, e possuem boa atividade contra bactérias anaeróbias. Agem impedindo a síntese protéica, sendo bacteriostáticos.

Os macrolídios são bastante lipossolúveis, atravessando as barreiras celulares com facilidade. São bem absorvidos, quando administrados por via oral, biotransformados no fígado e parte pode ser eliminada de forma íntegra



*Primeira geração:* ácido nalidíxico, flumequina e o ácido oxonílico.

*Segunda geração (fluorquinolonas):* enrofloxacin, norfloxacin, ciprofloxacin e pefloxacin.

As quinolonas são antimicrobianos bactericidas e sua atividade se relaciona à inibição da enzima DNA girase, impedindo o enrolamento da fita de DNA. Essas drogas não inibem a atividade dessa enzima nos mamíferos.

A via oral é a principal via de administração, e o pico máximo de concentração sérica das quinolonas varia de acordo com a espécie animal.

O grau de biotransformação das quinolonas é bastante variável. O ácido nalidíxico, em sua maior parte, é excretado na urina como um conjugado inativo; por outro lado, as fluorquinolonas são parcialmente biotransformadas, sendo excretadas na urina e na bile em altas concentrações como substância ativa.

Têm sido descritos danos à cartilagem articular de cães jovens e potros, com a utilização de qualquer fluorquinolona; portanto, é contraindicada para animais nessa faixa etária. Cristalúria em carnívoros tratados por longos períodos com fluorquinolona também foi observada.

## **8 - ASSOCIAÇÕES DOS PRINCIPAIS ANTIMICROBIANOS**

A associação de antimicrobianos deve refletir o conhecimento do médico veterinário e não a prática condenável de se tentar atingir o agente eti-

---



ológico ao acaso. Portanto, sempre que possível, deve-se evitar a associação de antimicrobianos, restringindo-a a situações especiais.

### **8.1 SINERGISMO**

Exemplos de associações de caráter sinérgico, ou seja, que possuem melhor efeito quando administrados em conjunto.

- a) aminoglicosídeo + penicilina (estreptomicina + penicilina)
- b) aminoglicosídeo + cefalosporina
- c) ácido nalidíxico + aminoglicosídeo
- d) sulfa + trimetoprim
- e) aminoglicosídeo + tetraciclina
- f) cloranfenicol + polimixina
- g) polimixina + sulfa
- h) rifamicina + trimetoprim

### **8.2 ANTAGONISMO**

Exemplos de associações de caráter antagônico, ou seja, que possuem pior efeito quando administrados em conjunto.

---

- a) penicilina + macrolídios
- b) penicilina + lincosamidas
- c) macrolídio + cloranfenicol
- d) lincosamina + macrolídios
- e) lincosamina + cloranfenicol
- f) macrolídio + tetraciclina
- g) novobiocina + tetraciclina
- h) penicilina + tetraciclina
- i) penicilina + cloranfenicol
- j) cefalosporina + canamicina
- k) penicilina + sulfa

## **9. RESISTÊNCIA MICROBIANA A DROGAS**

Em virtude da resistência, há sempre necessidade de se criar novos antibióticos. Logo nos primeiros anos da década de 1950, observou-se que a penicilina não era mais efetiva contra estafilococos; então, outros antibióticos foram introduzidos, incluindo cefalosporina, estreptomicina e novobiocina e,

---

para esses antibióticos, em pouco tempo de administração também se observou o mesmo fenômeno de resistência bacteriana.

A causa disso vem do uso abusivo e indiscriminado de antibióticos, o que seleciona bactérias geneticamente resistentes. A falta de exames bacteriológicos e de testes laboratoriais de sensibilidade leva o clínico a erros na indicação de antimicrobianos e favorece os agentes infecciosos.

Os meios de resistência são vários e sempre há novas descobertas. Os mecanismos mais conhecidos são: mutação nos cromossomos durante a divisão celular; mutação de um gene ou múltiplos genes selecionados, o mecanismo de resistência extracromossômica em que uma estrutura citoplasmática inteira (plasmídeo) é permutada, além do mecanismo de arranjos de genes que conferem resistência plasmidiana às drogas.

A importância clínica da resistência é relevante. Se não mudarmos o conceito de que a resistência pode ser barrada pela introdução de novas bases terapêuticas e não nos empenharmos a descobrir novos recursos, uma simples epidemia estafilocócica poderá matar milhares de pessoas.

Algumas medidas relativamente simples poderiam auxiliar, como a busca de uma antibioticoterapia adequada, a prescrição de antibióticos somente quando realmente necessários, o uso correto das doses e uma maior fiscalização para impedir que pessoas inabilitadas possam adquirir essas drogas sem orientação de um profissional capacitado. Outras medidas a serem adotadas seria o uso restrito de antibióticos em animais de produção, como

---

já acontece no Reino Unido, retirada temporária de certos antibióticos do mercado, quando o número de bactérias resistentes se tornasse excessivo, e o controle de resistência por meio de resultados obtidos no campo da genética.

Os tempos de meia-vida de alguns fármacos comumente utilizados são mostrados na tabela 1.

**TABELA 01** – Tempos de meia-vida em diferentes espécies de alguns agentes antimicrobianos comumente utilizados.

<b>Agente</b>	<b>Eqüinos</b>	<b>Cães</b>	<b>Cabras</b>	<b>Bovinos</b>
	<b>(t ½)</b>	<b>(t ½)</b>	<b>(t ½)</b>	<b>(t ½)</b>
Penicilina G	0,64	0,50	0,41	0,70
Ampicilina	1,00	0,80	-	0,95
Gentamicina	1,85	1,25	-	-
Kanamicina	1,80	0,97	-	-
Amikacina	1,70	1,00	-	-
Cloranfenicol	0,92	3,20	1,47	3,50
Metronidazol	3,92	-	-	2,85
Eritromicina	1,0	-	-	2,00
Trimetoprim	3,16	1,50	0,67	4,60
Sulfadiazina	3,64	5,63	-	2,50
Sulfadoxina	14,2	-	6,40	10,8
Oxitetraciclina	9,6	6,00	3,42	4,00
Sulfametazina	9,80	16,8	6,0	8,20
Tilosina	-	0,90	1,30	1,60

**t ½ = meia vida em horas**

## 10. BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- BAYER, S.A. **Antibioticoterapia**. Informe técnico. Produtos Veterinários. São Paulo, 1993.
- BOOTH, N.H.; McDONALD, L. M. **Farmacologia e terapêutica em veterinária**. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992. 997p.
- COSTA, S. O. P. **Aspectos genéticos e clínicos da resistência bacteriana a drogas**. Belo Horizonte, 1979. 98p.
- FERREIRA, F.M. **Antibioticoterapia em pequenos animais**. São Paulo: Ícone, 1997. 214p.
- FERREIRA, P. M.; PESSOA, J. M. **Antibioticoterapia em medicina veterinária**. Belo Horizonte: UFMG. Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária, 1988. 57p.
- GOODMAN L. S.; GILMAN, A. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. 1232p.
- KOROIKOVAS, A.; BURCKHALTER, J. H. **Química farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988. 783p.
- PAIVA NETTO, J. V. **Antibióticos e quimioterápicos em medicina veterinária**. Rio de Janeiro: Livraria Atheneu, 1989. 181p.
- PELCZAR, M. J.; REID, R.; CHANE, E. C. S. **Microbiologia**. São Paulo: Mcgrow-Hill do Brasil, 1980 v.1, 566p.
- PRADO, F. C. et al. **Atualização terapêutica**. 13. ed. São Paulo: Artes Médicas, 1985. 277p.
-

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J.M. **Farmacologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997. 692p.

SILVA, P. **Farmacologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994. 1450p.

SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. 454p.

TAVARES, W. **Manual de Antibióticos para Estudantes de Medicina**. 2. ed. Rio de Janeiro: Ateneu, 1976. 76p.

---