

PRINCÍPIOS DA ANTIBIOTICOTERAPIA EM MEDICINA VETERINÁRIA

Isabel Cristina Alves dos Santos²
Raimundo Vicente de Sousa¹
Gilcinéa de Cássia Santana¹

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

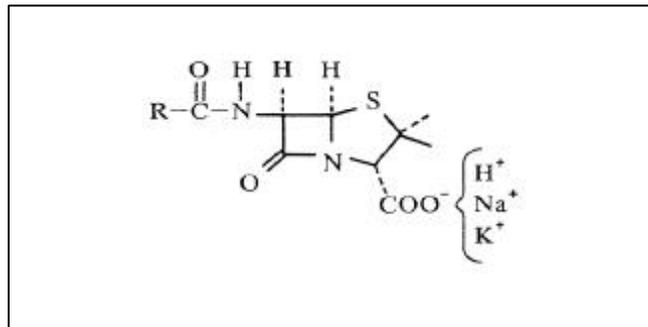


FIGURA 1 – Estrutura química primária da penicilina

- **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 (penicilinases), 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^a, 2^a e 3^a geração. Pela Figura 2 pode-se verificar a estrutura química das cefalosporinas.

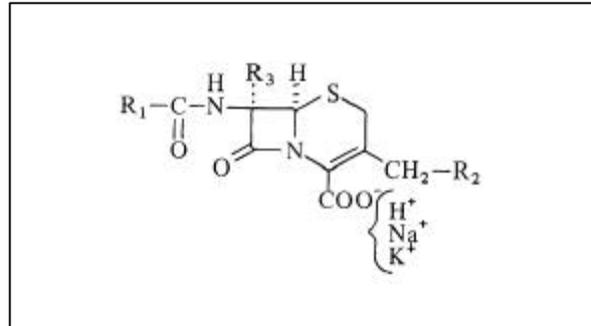


FIGURA 2 – Estrutura química primária das cefalosporinas

- 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.

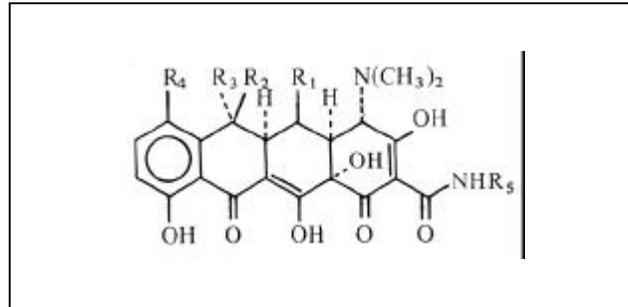


FIGURA 4 – Estrutura química principal das Tetraciclina

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.

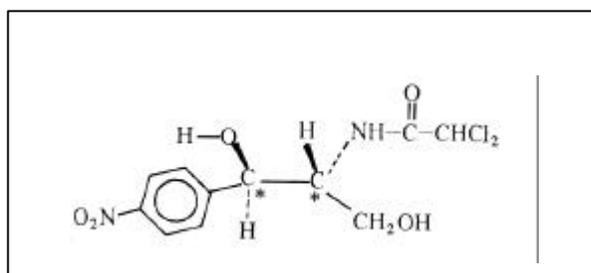


FIGURA 5 – Estrutura química do cloranfenicol

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 Ca^{+2} e o 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.

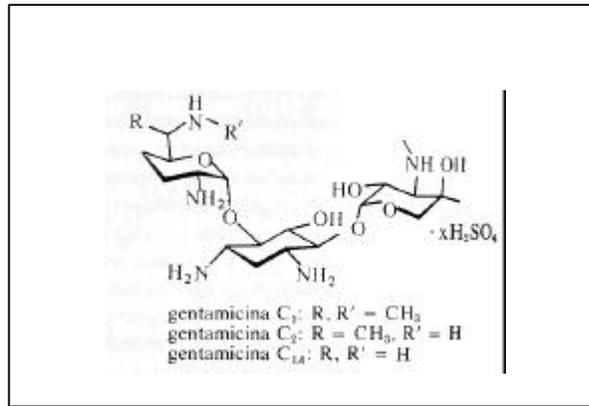


FIGURA 6 – Estrutura química principal do sulfato de gentamicina e seus radicais.

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.

Agente	Eqüinos	Cães	Cabras	Bovinos
	(t ½)	(t ½)	(t ½)	(t ½)
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.
