

USO PRUDENTE DE ANTIMICROBIANOS

Pontos-chave

- Os antimicrobianos são importantes ferramentas de trabalho do médico veterinário no sentido de auxiliar a garantir o bem-estar animal, a saúde dos animais de produção e, conseqüentemente, a saúde do consumidor final.
- Com as atuais mudanças na sociedade e os apelos do consumidor moderno, as abordagens terapêuticas em produção animal tendem a sofrer grandes mudanças.
- Pela sua importância e relevância o Uso Prudente de Antibióticos é vital para a produção animal. E para o seu real sucesso são necessários:
 - Diagnóstico clínico preciso (médico veterinário)
 - A escolha do melhor antimicrobiano para o controle da enfermidade (médico veterinário)
 - Testes de sensibilidade antimicrobiana (médico veterinário/laboratórios de diagnóstico)
 - Uso estrito de bula em termos de indicação, via de aplicação, dose, freqüência de tratamento e período de retirada (médico veterinário/produtor)
- Produtos com **extra-longa ação** e usados pela via injetável permitem o uso do conceito da **metafilaxia**, uma abordagem terapêutica com alta eficiência e em linha com os conceitos de uso prudente.

Os antibióticos são importantes ferramentas para os veterinários protegerem a saúde e o bem-estar dos animais de produção. Por mais de 50 anos, os antimicrobianos têm sido usados no tratamento dos animais, para prevenir e controlar as infecções bacterianas. Também têm sido usados com sucesso para melhorar o ganho de peso e a conversão alimentar dos animais. De uma forma geral, os antibióticos são parte importante no sistema de manejo que garante a saúde e o bem-estar dos animais, e pela sua importância é imperativo que eles sejam usados de uma maneira PRUDENTE.

Vários são os sinônimos para uso prudente, incluindo responsável, apropriado e judicioso. Todos são similares e são intercambiáveis dentro da discussão de uso dos antimicrobianos e do desejo de se

proteger a saúde dos animais e a dos seres humanos. Na prática os três principais objetivos quando se pensa em uso prudente são:

- 1) Prevenção de resíduos violativos em alimentos para consumo humano.
- 2) Maximizar a eficácia dos antibióticos.
- 3) Minimizar o desenvolvimento de bactérias resistentes aos antimicrobianos.

Prudência

Do latim *prudēntia*. Qualidade da pessoa que age com moderação e comedimento, de forma a evitar tudo aquilo que acredita ser fonte de erro ou de dano. A primeira das virtudes cardeais. (Dicionário da Língua Portuguesa, Aurélio Buarque de Holanda Ferreira).

É importante ter em mente que uso prudente não significa o não uso de antimicrobianos. Uso prudente tem seu sentido melhor descrito quando se busca evitar o uso excessivo, indiscriminado e incorreto de antimicrobianos. Atualmente existem quatro abordagens terapêuticas para uso de antimicrobianos em animais de produção que têm suas diferenças relacionadas aos objetivos de uso, dose e duração do tratamento:

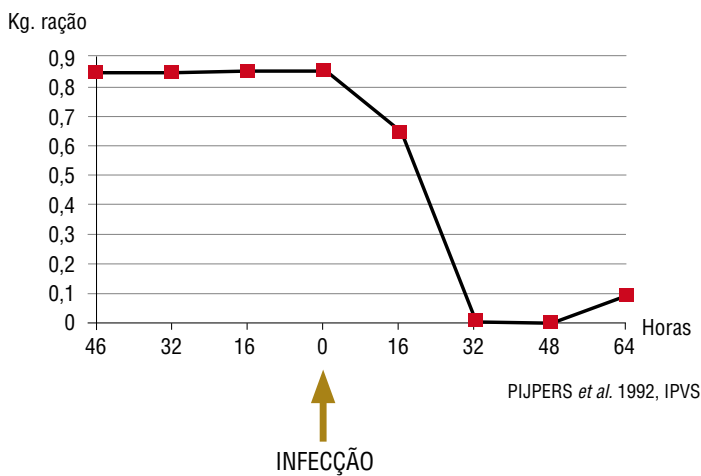
- 1) Promotor/Aditivo de crescimento (melhorar o crescimento e conversão alimentar).
- 2) Profilático (prevenir de forma individual ou grupal antes da doença ocorrer).
- 3) Metafilático (prevenir na forma de tratamento grupal assim que a doença ocorrer).
- 4) Terapêutico (tratar de forma individual ou grupal os animais doentes).

O uso de antimicrobianos como **promotor de crescimento/aditivo** tem sido desencorajado em produção animal, sendo que na Europa o mesmo já foi banido e mesmo nos EUA há crescentes restrições quanto ao seu uso. Isso se deve ao fato dos antimicrobianos serem usados de forma constante e em baixas dosagens, o que fere os princípios do uso prudente no que diz respeito ao desenvolvimento de resistência bacteriana. Para esta abordagem tem sido recomendada a utilização de drogas específicas e restritas somente para este uso.

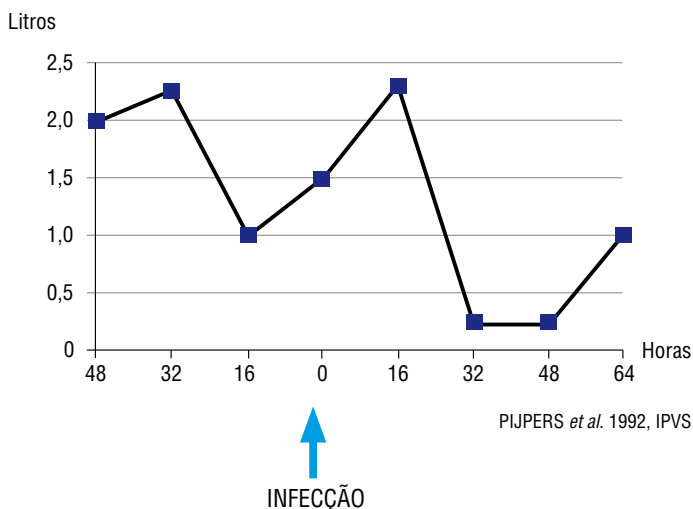
Já o uso **profilático** tem sido amplamente usado em animais de produção visando à prevenção da ocorrência de doenças. Este tipo de tratamento normalmente é utilizado via ração e/ou via água. O tratamento profilático é questionável nos animais que já estão doentes ou infectados, pois não consomem água e ração em quantidades suficientes, e já estão disseminando o agente na população (ver figuras 1 e 2). Desta forma, não há prevenção correta de ocorrência futura da doença.

Além disso, normalmente são usados para este propósito dosagens abaixo das doses terapêuticas recomendadas, muitas vezes com base em conhecimento empírico e não científico.

Consumo de alimentos após infecção experimental (figura 1):



Consumo de água após infecção experimental (figura 2):



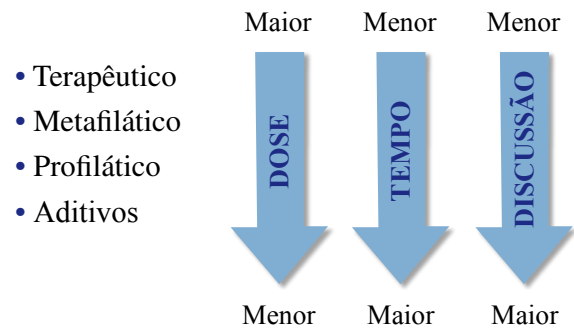
O uso **metafilático** de antimicrobianos tem sido uma das abordagens terapêuticas que tem aumentado por ser menos questionável, pelos excelentes resultados clínicos e por prevenir a disseminação das doenças dentro da população. É uma abordagem que usa as doses e duração de tratamento da abordagem terapêutica. E também é conhecida como **tratamento de animais em risco** ou ainda **tratamento de animais em contato**.

Finalmente o uso **terapêutico** dos antimicrobianos visa ao trata-

mento terapêutico individual ou grupal de animais doentes. Deve ter preferencialmente uso pela via injetável, uma vez que os animais doentes têm consumo de alimentos e de água comprometidos (ver figuras 1 e 2).

De acordo com o uso prudente de antimicrobianos, há maiores discussões quanto à abordagem de uso de antimicrobiano quando as doses são sub-terapêuticas (menores) e o uso é prolongado ou constante (ver figura 3).

Abordagens terapêuticas atuais (figura 3):



A prevenção de resíduos violativos

A prevenção de resíduos violativos na carne de suínos é parte vital do esforço do uso prudente de antibióticos.

Nunca em momento algum de nossa história foram os consumidores de produtos de origem animal tão exigentes quanto à qualidade daquilo que ingerem. Pela magnitude que tem alcançado, essa preocupação acabou mesmo por se transformar em uma das maiores barreiras enfrentadas por nosso país no tocante à exportação de produtos pecuários.

Duas são as grandes preocupações levantadas pelos consumidores e pelas instituições que os defendem: 1) os resíduos de medicamentos veterinários (incluindo-se aqui aqueles dos antimicrobianos) presentes na carcaça dos animais tratados poderiam desencadear efeitos indesejáveis ou de natureza tóxica e 2) esses resíduos, depois de ingeridos, poderiam desequilibrar a microbiota do trato gastrointestinal (TGI) desencadeando doenças e, até mesmo, o aparecimento de bactérias resistentes.

Essas questões têm sido objeto de profundas análises por parte das autoridades sanitárias nacionais (MAPA e Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA) e internacionais, muito especialmente, pelo *Codex alimentarius* da FAO/OMS, pela *European Medical Evaluation Agency* (EMEA) da União Européia e pelo *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos da América.

Há que lembrar sempre que não existem medicamentos “genéricos” aprovados no Brasil pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) para uso, como tal, em medicina veterinária. Assim, os medicamentos disponíveis no mercado para uso em suinocultura podem não ter bioequivalência estatisticamente comprovada com o medicamento de referência ou original instituído para um determinado tipo de tratamento.

De modo geral, esses medicamentos ditos similares ou “genéricos” apresentam concentrações diferentes do antimicrobiano, veículos diferentes, purezas diferentes, procedências diferentes e, entre tantas outras diferenças, processos de fabricações diferentes.

Esses fatos implicam na possibilidade de que existam diferenças de farmacocinética, de farmacodinâmica e de períodos de carência para um mesmo princípio ativo contemplado em duas formulações medicamentosas diferentes, isto é, para um mesmo antimicrobiano presente em dois produtos comerciais diferentes.

A maximização da eficácia dos antimicrobianos

A maximização da eficácia dos antimicrobianos requer o uso do antimicrobiano correto para a bactéria alvo. A identificação da bactéria alvo requer um acurado diagnóstico clínico que deva ser sustentado por testes de diagnósticos e pela experiência clínica do veterinário. Após a identificação da bactéria alvo, um antimicrobiano deve ser selecionado baseado nas informações correntes de farmacologia e princípios de terapêutica, e é imprescindível seguir as indicações registradas nas bulas. A cultura bacteriana e teste de sensibilidade aos antimicrobianos são ferramentas importantes no processo de seleção dos antimicrobianos. Após a seleção da droga é necessário o uso da dose correta (dose e frequência de uso), duração do tratamento e a via de administração.

A minimização do desenvolvimento de resistência bacteriana

A administração de antimicrobianos em seres humanos ou em suínos carrega risco para a seleção de bactérias que se tornam resistentes aos mesmos. Diz-se que uma bactéria é resistente a um determinado tipo de antimicrobiano quando o microorganismo é capaz de crescer *in vitro* em presença da concentração máxima que esse antimicrobiano alcança no sangue e/ou nos tecidos.

Verifica-se, assim, que o conceito de resistência e sensibilidade é muito relativo, sendo enunciado em função das concentrações de um antibiótico passíveis de serem encontradas no sangue e/ou nos tecidos após sua administração. A minimização do desenvolvimento de resistência bacteriana aos antimicrobianos tem como alvo proteger a saúde dos animais e dos seres humanos. É comumente aceito que o uso de antimicrobianos eventualmente resulta no desenvolvimento ou na expressão de resistência aos mesmos pelas bactérias.

Se os animais ou os seres humanos forem infectados por estas bactérias que tenham resistência aos antimicrobianos, há maiores riscos à saúde e à recuperação dos pacientes. Com o objetivo de minimizar o desenvolvimento de resistência, os veterinários devem usar os antimicrobianos corretos com a abordagem apropriada e quando for benéfico ao animal.

As bactérias que trazem maiores riscos são:

Salmonella Typhimurium DT 104.

Salmonella Newport MDR.

Resistentes às cefalosporinas de 3ª geração.

Campylobacter jejuni.

Resistentes às fluoroquinolonas.

Gram positivos comensais do trato gastrointestinal.

Streptococcus faecalis (predominância humana).

Algumas cepas específicas de *E. coli*.

Protocolos e Guias de Uso Prudente de Antimicrobianos

Nos últimos dez anos vários guias de uso prudente de antimicrobianos foram feitos para uso em medicina humana e em medicina veterinária e em vários países. Em 1999, a American Association of Swine Veterinarians (AASV), equivalente a Abraves (Associação Brasileira dos Veterinários Especialistas em Suínos) desenvolveu e publicou um documento intitulado “Basic Guidelines of Judicious Therapeutic Use of Antimicrobials in Pork Production”, ou seja, Guia Básico de Uso Prudente de Antimicrobianos na Produção de Suínos. Esse guia foi direcionado aos veterinários. Esta iniciativa tem auxiliado muito na redução dos problemas associados ao uso inadequado dos antimicrobianos nos EUA.

Recomendações Gerais de Uso Prudente de Antimicrobianos na Produção de Suínos

Os veterinários devem proteger a saúde dos animais e a saúde pública quando no exercício de sua profissão. Devem estar comprometidos com o uso do conhecimento científico para o bem da sociedade.

Quando uma condição ameace a saúde e o bem-estar animal é preciso estabelecer um diagnóstico clínico correto com base na experiência clínica e com o uso de técnicas apropriadas de diagnóstico.

Uma vez estabelecido que será instituída terapia antimicrobiana, o veterinário deverá ter por meta: otimizar a eficácia terapêutica, minimizar os riscos de desenvolvimento de resistência bacteriana e proteger a saúde pública.

Também é recomendável que o veterinário:

- Suporte o desenvolvimento de conhecimento científico que dê bases ao uso prudente de antimicrobianos.
- Apóie esforços educacionais sobre o uso prudente de antimicrobianos.
- Preserve a eficácia terapêutica dos antimicrobianos.
- Assegure a atual e futura disponibilidade de antimicrobianos de uso veterinário.

Princípio do Uso Prudente de Antimicrobianos

- 1) Estratégias preventivas, tais como manejo e higiene, rotinas de monitoramento e imunização devem ser realizadas com o intuito de minimizar o uso de antimicrobianos na criação dos animais de produção. Para isso o veterinário deve reconhecer o papel de cada um dos seguintes fatores nas causas das doenças:

- **Genética**
 - Fonte Genética.
 - Predisposição Genética.
 - **Nutrição**
 - Disponibilidade e qualidade da água.
 - Proteína.
 - Energia.
 - Micronutrientes.
 - Micotoxinas.
 - **Instalações**
 - Espaço.
 - Ventilação.
 - Temperatura.
 - **Manejo**
 - Densidade animal.
 - Apropriadas medidas de biossegurança.
 - Isolamento e adaptação adequada de animais de reposição.
 - Apropriado processo de limpeza, desinfecção e secagem das instalações.
 - Uso do sistema tudo dentro e tudo fora.
 - **Saúde**
 - Status imune dos animais.
 - Dinâmica do rebanho e status de saúde do plantel.
 - Presença de importantes infecções concorrentes.
 - Fonte dos suínos (exemplo: fonte única ou múltiplas fontes) e seu impacto.
- 2) O primeiro passo é o estabelecimento de um diagnóstico correto da doença em questão com base em conhecimentos clínicos e em testes de diagnósticos.
 - a. O diagnóstico preciso inclui a caracterização do agente etiológico.
 - b. Deve sempre considerar a ocorrência de parasitoses, micotoxicoses, desbalanços nutricionais e infecções virais concorrentes.
 - c. Agentes bacterianos secundários podem requerer terapia antimicrobiana.
 - 3) Utilizar cultura e teste de susceptibilidade bacteriana aos antimicrobianos para suportar a decisão de escolha dos antimicrobianos quando for clinicamente relevante. Os veterinários devem usar referências apropriadas e procedimentos apropriados para a correta interpretação dos resultados de susceptibilidade, tais como as publicações do CLSI - Clinical Laboratory Standards Institute - Instituto de Padronização de Laboratórios Clínicos (antigo NCCLS).
 - 4) Antes da decisão pelo uso de terapia antimicrobiana, outras opções terapêuticas devem ser consideradas. Exemplos: acidificação da ração e água, terapia com eletrólitos e terapia de suporte (exemplo: antipiréticos).
 - 5) Antimicrobianos representam uma poderosa opção terapêutica. O uso terapêutico deve ser confinado à indicação clínica apropriada. A prescrição de antimicrobianos e uso de produto de forma não indicada em bula não deve ser usada.
 - 6) Antimicrobianos que sejam importantes no tratamento de infecções refratárias dos humanos ou medicina veterinária somente devem ser usados em animais após análise minuciosa e por uma boa justificativa. Considerar o uso de outro antimicrobiano para a terapia.
 - 7) Dar preferência aos antimicrobianos de uso veterinário estrito em detrimento aos de uso em medicina humana.
 - 8) O período de retirada dos antimicrobianos sempre deve ser considerado no momento da sua escolha.
 - 9) Os veterinários são responsáveis em trabalhar com as pessoas que cuidam dos animais. Por isso é seu papel informar aos mesmos sobre o uso prudente de antimicrobianos e devem ser muito cuidadosos com a orientação na forma de uso dos produtos, devendo documentar a prescrição de maneira clara, objetiva e simples.
 - 10) Orientar os operadores que estão em contato com os animais e que fazem o tratamento sobre todas as medidas de segurança de trabalho pertinentes à sua proteção pessoal.
 - 11) A exposição terapêutica aos antimicrobianos deve ser minimizada tratando os animais somente pelo tempo necessário e de acordo com as recomendações de bula.
 - a. Exposição terapêutica envolve dose e duração.
 - b. O uso contínuo em casos crônicos e casos clínicos não responsivos deve ser desencorajado.
 - 12) Limitar o uso de antimicrobianos para os animais doentes ou animais em risco (metafilaxia), sempre visando tratar o menor número possível de animais.
 - a. Considerar as taxas de morbidade e mortalidade do grupo quando decidir ou não pelo tratamento individual ou grupal.
 - b. Considerar o histórico do rebanho para o uso terapêutico dos antimicrobianos no controle e prevenção de doenças.
 - c. Quando estes fatores são apropriadamente avaliados a terapia de prevenção é considerada como uso prudente.
 - 13) Minimizar a contaminação ambiental com os antimicrobianos sempre que possível (mensurar a quantidade de antibiótico utilizado por cabeça produzida deve ser uma busca constante dos médicos veterinários).
 - a. Medicação via ração ou água deve ser corretamente ajustada para obter a dose desejada, para evitar desperdício e contaminação do meio ambiente.
 - b. Cuidados com as embalagens que devem ter destino apropriado.
 - 14) Acurado registro de informações sobre o tratamento e os resultados dos mesmos. Para a anotação devem ser registrados: nome do produto, resultado do tratamento, partida do medicamento, nome do tratador, tipo de uso e validade do produto.

Conclusões

Por tudo quanto exposto, depreende-se que o uso inadequado de antimicrobianos, isto é, a não observância das instruções de uso prudente ou daquelas contidas na bula dos medicamentos que os contemplem ou, ainda, o desrespeito aos critérios estabelecidos pelo *Codex alimentarius* para resíduos de antimicrobianos em tecidos de suínos pode representar não apenas uma ameaça à saúde dos animais tratados e àquela dos consumidores de produtos derivados desses animais, como também um objeto de “não conformidade” em relação aos padrões de qualidade exigidos pelo consumidor moderno.

Nunca é demais lembrar que métodos modernos e cada vez mais sensíveis para detecção de resíduos de medicamentos veterinários são rotineiramente usados para checar a qualidade dos produtos de origem animal nos portos de desembarque das mercadorias que exportamos e que o achado de uma “não conformidade residual” pode resultar no embargo de toda a partida exportada, na devolução do produto ao país de origem e, o que é pior, no fechamento daquele mercado (ainda que temporariamente) para os exportadores do país infrator. Ou ainda pode desencadear queda de consumo dentro do mercado interno, o que pode ser fator desencadeante de crise no setor.

Que o uso inadequado de ontem evidencie um antagonismo gritante em relação à moderna visão de terapia antimicrobiana em suinocultura e que tal percepção conduza mais à reflexão do que se deve fazer do que à qualificação ou às justificações de eventuais usos inadequados. Afinal de contas, como nos legou a inteligência de La Rochefoucauld: “*As falhas devem entrar na concepção das virtudes, como os venenos na composição dos remédios.*” Que assim seja.

Literatura Consultada

1. Spinosa, H: Considerações gerais sobre o uso de antimicrobianos. In: Spinosa, H; Górniak, SL & Bernardi, MM (Eds) *Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, (4ª ed), 2006, pp433-439.
2. Spinosa, H; Ito, NMK; Miyaji, CI; Lima, EA & Okabayashi, S: Antimicrobianos: Considerações Gerais. In: Palermo-Neto, J; Spinosa, H & Górniak, SL (Eds) *Farmacologia Aplicada à Avicultura*. Roca, São Paulo, (1ª ed), 2005, pp87-103.
3. Pfizer Animal Health: *Draxxin™ (tulathromycin) Injectable solution*. Supplemental Registratiom Dossier. Vol I. Michigan, 2006, 25 pp.
4. Evans, NA: Tulatromycin: An overview of a new triamilide antimicrobial for livestock respiratory disease. *Vet. Ther. Res. App. Vet. Med.* 6:83-95, 2005.
5. Barcellos, DESN & Sobestiansky, J(Eds): *Uso de antimicrobianos em suinocultura*. Art. e Impresses Especiais, (1ª ed), Goiânia, 1998, 108 pp.
6. Spinosa, H; Górniak, SL & Bernardi, MM (Eds) *Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, (4ª ed), 2006, pp 453-482.
7. Titze, RA & Palermo-Neto, J: Uso de antimicrobianos em avicultura e o desenvolvimento de resistência bacteriana. In: Palermo-Neto, J; Spinosa, H & Górniak, SL (Eds) *Farmacologia Aplicada à Avicultura*. Roca, São Paulo, (1ª ed), 2005, pp 161-173.
8. Levy, SB: Microbial resistance to antibiotics. *Lancet* 2: 83-88, 1985.
9. Schwar, S & Chaslus-Dancla, E: Use of antimicrobials in veterinary medicine and mechanisms of resistance. *Vet. Res.* 32: 201-225, 2001.
10. Murray, BB & Moellering, RC: Patterns and mechanisms of antibiotic resistance. *Med. Clin. N Amer* 62: 899-923, 1978.
11. Trabulsi, LR. (ed) *Microbiologia*. (2ª ed) Atheneu, Rio de Janeiro, 1986.
12. Titze, RA & Palermo-Neto, J: Antimicrobianos como aditivos em animais de produção. In: Spinosa, H; Górniak, SL & Bernardi, MM (Eds) *Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, (4ª ed), 2006, pp 641-658.
13. Prescott, JF & Baggot, JD (Eds.). *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. (1ª ed) Blackwell Scientific Publications, Boston, 1988, pp 17-69.
14. Palermo-Neto, J: Considerações gerais sobre o uso de agentes que alteram a produção animal. In: Spinosa, H; Górniak, SL & Bernardi, MM (Eds) *Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, (4ª ed), 2006, pp 587-595.
15. Palermo-Neto, J: Resíduos de medicamentos veterinários em carne de frango e ovos. In: Palermo-Neto, J; Spinosa, H & Górniak, SL (Eds) *Farmacologia Aplicada à Avicultura*. Roca, São Paulo, (1ª ed), 2005, pp 287-302.
16. Palermo-Neto, J: *Avaliação de risco no desenvolvimento de resistência bacteriana aos antimicrobianos em medicina veterinária*. In: Anais do 3º Simpósio de Resistência Bacteriana aos antimicrobianos. Rio de Janeiro, 2006, 23 pp.
17. Hurd, HS; Doores S; Hayes D; Mathew A; Maurer J; Silley P; Singer RS & Jones RN: Public health consequences of macrolide use in food animals: a deterministic risk assessment. *J. Food Protec* 67: 980-9992, 2004.
18. Renshaw, D; Palermo-Neto, J: Panorama internacional do uso de medicamentos e de aditivos . In: Palermo-Neto, J; Spinosa, H & Górniak, SL (Eds) *Farmacologia Aplicada à Avicultura*. Roca, São Paulo, (1ª ed), 2005, pp 319-336.

“A prudência é a filha mais velha da sabedoria.”

(Victor Hugo)

Confiabilidade para mercados
onde a **segurança** é tudo.



©Copyright - Laboratórios Pfizer Ltda. 2007 - Todos os direitos reservados. Cód. 290950 - BT04 - 2007



Saúde para uma vida melhor

Laboratórios Pfizer Ltda. - Divisão de Saúde Animal - 0800 011 19 19 - www.pfizersaudeanimal.com.br