

Antibióticos e anti-inflamatórios na bovinocultura de corte

Marcos Malacco – gerente de serviço veterinário da Unidade de Pecuária da Ceva Saúde Animal

A bovinocultura é importante e pujante atividade pecuária no Brasil, com participação econômica importante na geração de empregos e divisas. Em termos numéricos o rebanho bovino brasileiro é o maior do mundo com cerca de 200 milhões de cabeças. O Brasil se destaca ainda na exportação de carne bovina, sendo o maior exportador mundial.

Como em qualquer das atividades pecuárias, na bovinocultura também é necessário o estabelecimento de cuidados para manutenção da saúde, bem-estar e produtividade em caráter preventivo. Neste caso, é de grande importância a elaboração criteriosa de calendários sanitários preventivos contra as principais enfermidades, baseados na situação epidemiológica da fazenda, quando deverão ser respeitadas as categorias de animais existentes, os sistemas de criação, as épocas do ano, os manejos habituais e os riscos de ocorrência destas enfermidades. Nesse quesito, o papel do médico veterinário é fundamental.

Infelizmente, mesmo que todos os critérios sejam seguidos quanto ao calendário sanitário elaborado e executado, no processo de produção pecuário surgem situações, onde a intervenção medicamentosa é fundamental para manutenção da saúde e, conseqüentemente, da sobrevivência. Assim podem surgir infecções e/ou inflamações que devem ser prontas e eficazmente controladas para reduzir ao máximo os prejuízos, proporcionar melhor bem-estar e retorno do animal tratado ao processo produtivo.

Antibióticos

São medicamentos empregados para tratamento de infecções. Estas infecções ocorrem quando microrganismos patogênicos (causadores de doenças) invadem e/ou vencem os mecanismos de defesa naturais do organismo, multiplicando-se e causando danos que podem culminar com a morte dos animais. Existem várias classes de antibióticos que apresentam características distintas, com indicações relacionadas as estas características. Dentre as classificações desses medicamentos antimicrobianos temos:

- **Quanto aos efeitos sobre as infecções**
 - **Bactericidas:** destroem as bactérias
 - **Bacteriostáticos:** reduzem a velocidade de multiplicação bacteriana proporcionando condições para que a infecção seja debelada pelos mecanismos de defesa do organismo.

- **Quanto ao espectro de ação:** a forma mais comum nesta classificação baseia-se na coloração que uma determinada colônia bacteriana adquire após ser exposta a Coloração de Gram, cujo corante empregado contém um álcool, o metanol e dois corantes, o cristal violeta (violeta de genciana) e a fucsina. Assim as colônias bacterianas que fixam o cristal violeta se coram em azul-violeta e são denominadas Gram positivas. Já aquelas que após serem tratadas com metanol perdem a capacidade de fixar o cristal violeta e se coram em púrpura, avermelhadas, sendo denominadas Gram negativas.
 - **Espectro restrito:** controlam as infecções causadas por bactérias Gram positivas ou Gram negativas. As penicilinas naturais podem ser citadas como exemplo de antibióticos que controlam especialmente as bactérias Gram positivas. Já a estreptomicina, por exemplo, geralmente controla infecções por bactérias Gram negativas. No mercado existem formulações comerciais com a combinação destes antibióticos, cujo principal objetivo é o aumento do espectro de ação.
 - **Ampla espectro:** são antibióticos que controlam infecções determinadas tanto por bactérias Gram positivas, quanto Gram negativas. Como exemplos podemos citar o florfenicol, a marbofloxacin, dentre outros.
- **Quanto a farmacodinâmica:** relaciona-se com a necessidade de manutenção de quantidades efetivas do antimicrobiano no organismo para que o efeito desejado ocorra. Assim temos:
 - **Tempo-dependentes:** necessitam de aplicações repetidas a intervalos regulares para manutenção de níveis desejados necessários para controle das infecções, ou seja, a eficácia é dependente do tempo de exposição. Exemplo: penicilinas e cefalosporinas.
 - **Concentração-dependentes:** após a aplicação alcançam altas concentrações no local da infecção e a eficácia é relacionada a quantidade que chega neste local. Neste caso o número de aplicações é reduzido, podendo ser única.
 - **Efeito pós-antimicrobiano (EPA):** é uma característica importante de alguns antibióticos. Neste caso, após o alcance de concentrações necessárias ou acima destas para controle da infecção, eles continuam atuando na supressão da colônia bacteriana mesmo em concentração mais baixas que aquelas necessárias para a máxima eficácia. Isso contribui para um menor número de aplicações necessárias ou até mesmo a aplicação de dose única. Exemplos: a tilosina um macrolídeo e a tulatromicina pertencente a uma outra classe de macrolídeos, o florfenicol um anfenicol.

- **Potência:** nesse aspecto temos dois conceitos. O primeiro é a Concentração Bactericida Mínima (CBM) utilizado nos antimicrobianos bactericidas e corresponde aquela concentração necessária para matar (lisar) as bactérias sensíveis. O outro é a Concentração Inibitória Mínima (CIM) empregado em medicamentos bacteriostáticos e mesmo bactericidas, que aquela concentração necessária para inibir a multiplicação na colônia bacteriana. Neste último caso temos a CIM₉₀ e a CIM₅₀ de acordo com a concentração necessária para inibir em 90% ou mais de 50% a velocidade de multiplicação bacteriana.

Na tabela 1 a seguir temos os principais grupos de antimicrobianos empregados em medicina veterinária e algumas de suas características:

Grupos	Representantes	Ação	Farmacodinâmica	EPA
β-lactâmicos	• Penicilinas • Cefalosporinas	• Bactericidas	• Tempo-dependentes	• Não
Tetraciclina	• Oxitetraciclina	• Bacteriostáticos	• Tempo-dependentes	• Sim
Macrolídeos	• Tilosina • Tilmicosina	• Bacteriostáticos	• Tempo-dependentes	• Sim
Anfenicóis	• Florfenicol	• Bacteriostáticos	• Tempo-dependentes	• Sim
Triamiliídeos	• Tulatromicina	• Bacteriostáticos	• Tempo-dependentes	• Sim
Aminoglicosídeos	• Estreptomicina	• Bactericidas	• Concentração-dependente	• Sim
Fluorquinolonas	• Marbofloxacin	• Bactericidas	• Concentração-dependentes	• Sim

Mesmo antibióticos cuja ação seja principalmente bacteriostática, dependendo da espécie bacteriana, da formulação e das concentrações alcançadas no foco da infecção após a aplicação, podem ter comportamento bactericida. Também dentro dos grupos podemos ter representantes de espectro restrito ou de amplo espectro.

▪ Emprego dos antibióticos

Como anteriormente mencionado, os antibióticos são utilizados para combater infecções. Nesse aspecto, é muito importante seguir algumas recomendações importantes como mencionado na Tabela 2 a seguir:

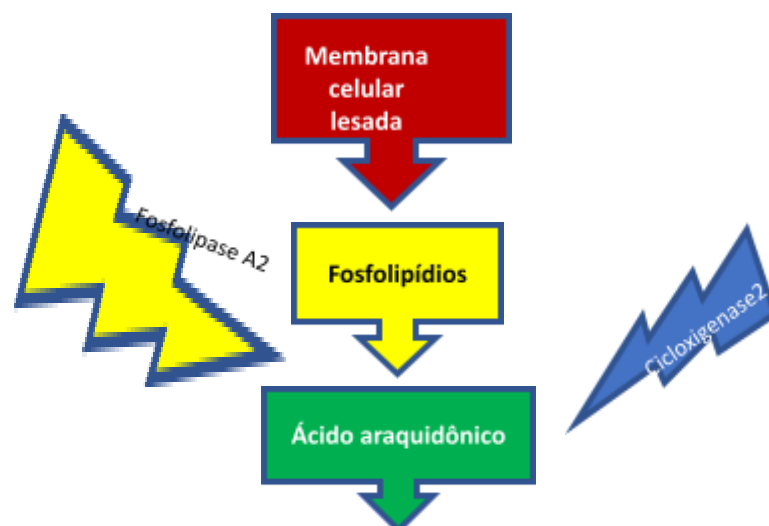
Cuidados	Benefícios
• Diagnóstico adequado	• Verificação da necessidade ou não de tratamento antibiótico; • Rapidez no início de controle da infecção e retorno ao bem-estar e produção;

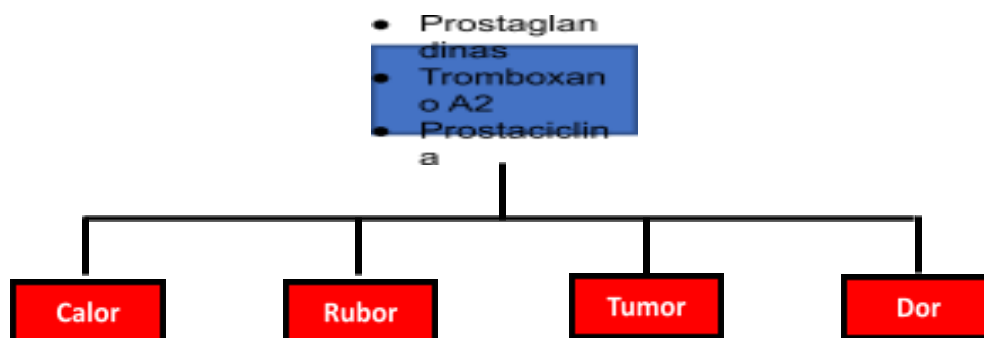
	• Evitar excesso de exposição de bases inadequadas e seleção de cepas bacterianas resistentes.
• Respeitar a dose, os intervalos entre tratamentos e a via de aplicação indicada	• Eficiência; • Redução de riscos para desenvolvimento de resistência bacteriana; • Segurança aos animais tratados.
• Respeitar os períodos de carência indicados	• Segurança para os alimentos de origem animal; • Evitar descarte e prejuízos industriais.

Anti-inflamatórios

São medicamentos indicados para tratamento de inflamações, que podem acompanhar ou não as infecções. É importante mencionar que o processo inflamatório é uma resposta do organismo a uma agressão na tentativa de reparação do dano sofrido por aquela agressão. Há participação de várias células especializadas e determinadas substâncias que são responsáveis pelos sinais clássicos como calor, rubor (avermelhamento), tumor (inchaço) e dor. Dependendo da continuidade e da intensidade de resposta do organismo podemos ter consequências como a perda de função e/ou o agravamento da situação o que pode comprometer a sobrevivência.

Dentre as substâncias que participam do processo inflamatório temos algumas enzimas denominadas Cicloxigenases. Dentre as cicloxigenases, temos uma que é importante nos mecanismos fisiológicos orgânicos, a Cicloxigenase 1 ou COX-1 que, por isso é denominada fisiológica. Esta enzima protege a mucosa gastrointestinal contra as secreções que participam dos processos digestivos naturais, atua no fluxo renal e no sistema cardiovascular protegendo-os. Já a de origem inflamatória é denominada Cicloxigenase 2 ou COX-2 e é produzida após o processamento do ácido araquidônico que por sua vez é liberado após a participação de uma outra enzima, a Fosfolipase A2, sobre substâncias liberadas das membranas celulares que sofreram a lesão, denominadas fosfolipídios. O metabolismo do ácido araquidônico dá origem a substâncias denominadas eicosanóides (prostaglandinas ou PG's; tromboxano A2 ou TBA-2; prostaciclina ou PGI₂. A seguir temos um esquema simplificado:





Portanto os eicosanóides são os responsáveis pelo surgimento dos sinais clássicos da inflamação.

No universo dos medicamentos anti-inflamatórios temos os denominados esteroides ou esteroidais representados pelos corticoides, e os não esteroides ou não esteroidais (AINE's). Os anti-inflamatórios esteroides inibem a ação da Fosfolipase A₂, determinando o bloqueio da síntese do ácido araquidônico. Já os AINE's atuam inibindo a ação da cicloxigenase, impedindo a síntese das prostaglandinas (PGD₂; PGE₂; PGF_{2α}), tromboxano A₂ (TBA-2) e da prostaciclina (PGI). Assim o emprego tanto de anti-inflamatórios esteroidais ou não esteroidais contribuem para reduzir o processo inflamatório. Entretanto os corticoides apresentam alguns efeitos adversos como imunossupressão, retenção de líquidos no organismo, hiperglicemia e podem causar aborto em fêmeas gestantes.

Quando avaliamos os AINE's temos diferenças entre seus efeitos na inflamação e no organismo. A grande maioria atua bloqueando tanto a COX-1 (fisiológica) quanto a COX-2. Isso faz com que sua utilização possa resultar em efeitos indesejáveis principalmente no trato gastrointestinal resultando em irritação da mucosa e até mesmo úlceras. Também temos alguns que são denominados preferenciais COX-2, pois atuam principalmente bloqueando a ação dessa enzima e os seletivos que agem bloqueando basicamente a COX-2. A tabela 3 abaixo mostra alguns representantes dos AINE's empregados em veterinária de grandes animais e seu principal mecanismo de ação:

AINE	Inibição
Diclofenaco sódico	COX-1 e COX-2
Flunixin Meglumine	COX-1 e COX-2
Cetoprofeno	COX-1 e COX-2
Meloxicam	Preferencial COX-2
Firocoxib*	Seletivo COX-2

Firocoxib*: formulações disponíveis para uso em equinos.

Aqueles AINE's com ação sobre a COX-1 e COX-2 trazem maior risco para a ocorrência de reações adversas e não devem ser usados por mais de 3 até 5 aplicações consecutivas

Quando deveremos usar terapia antibiótica e anti-inflamatória associadas?

Na clínica de bovinos existem determinadas situações onde o emprego da antibioticoterapia junto a anti-inflamatórios é de grande importância para o sucesso do

tratamento, retorno ao bem-estar e recuperação do animal. Podemos citar, por exemplo as infecções respiratórias, as pododermatites e mastites clínicas severas.

Na pecuária bovina de corte, especialmente nos confinamentos, as infecções respiratórias (“pneumonias”) são enfermidades de grande preocupação. Elas podem ser determinadas principalmente por irritação nas vias respiratórias superiores que proporcionam a multiplicação de microrganismos, especialmente de bactérias que ocorrem ou vivem naturalmente nestes locais. Dentre essas bactérias temos aquelas da Família Pasteurellaceae com destaque para a espécie *Mannheimia haemolytica*, que pode invadir o trato respiratório inferior e causar infecção severa, comprometendo a sobrevivência dos animais infectados. Nos casos da mannheimiose a liberação de substâncias nocivas quando da multiplicação bacteriana ou mesmo sua destruição pelo sistema imune, agrava o processo inflamatório. Por isso nestes casos é de fundamental importância o emprego de antibióticos potentes e com baixos níveis de resistência como o florfenicol, além de anti-inflamatórios potentes e que determinem o mínimo de efeitos colaterais como o meloxicam (AINE preferencial COX-2). Se o produto empregado for de dose única, ainda traz o benefício de menor estresse e menos mão de obra durante a terapia necessária.

Nas infecções dos pés e cascos mais uma vez o uso combinado de antibióticos específicos junto a anti-inflamatórios também tem grande valia, especialmente se o anti-inflamatório empregado tiver alta potência analgésica e anti-inflamatória.