

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**ANTIBIOTICOTERAPIA PARA INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS EM
EQUINOS**

Autor: Bárbara Alibio Moraes

**PORTO ALEGRE
2012/1**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**ANTIBIOTICOTERAPIA PARA INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS EM
EQUINOS**

Autor: Bárbara Alibio Moraes

**Monografia apresentada à Faculdade de
Veterinária como requisito parcial para
obtenção da Graduação em Medicina
Veterinária**

Orientador: Carlos Afonso de Castro Beck

Coorientador: Flávia Umpierre Bueno

PORTO ALEGRE

2012/1

RESUMO

Doenças respiratórias são comuns em cavalos, e são consideradas uma das razões mais frequentes para a administração de antimicrobianos. Por terem causas multifatoriais, os tratamentos recomendados são variáveis e é preciso uma base de conhecimentos referentes ao fármaco, ao paciente, ao tecido infectado e ao tipo de infecção para a escolha correta da terapêutica. É importante ter o conhecimento de que as penicilinas são amplamente utilizadas em tratamentos de infecções respiratórias em equinos, pois apresentam um bom espectro de ação, mas que, por exemplo, sua absorção oral não é efetiva e que pode causar sérias reações anafiláticas levando à dificuldade respiratória e/ou diarreia. Este trabalho tem como objetivo apresentar os diferentes fármacos utilizados no tratamento de infecções respiratórias em equinos, destacando suas interações farmacológicas, efeitos adversos, posologias e usos clínicos para auxiliar na escolha da terapêutica correta e sucesso do tratamento.

Palavras-chave: infecção respiratória, cavalos, antibióticos, tratamento.

ABSTRACT

Respiratory diseases are common in horses, and are considered one of the most frequent reasons for the administration of antimicrobials. By having multifactorial causes, treatments recommended are variable and you need a knowledge base related to the drug, the patient, the infected tissue and type of infection to the correct choice of therapy. It is important to have knowledge that penicillins are widely used in the treatment of respiratory infections in horses, because they present a wide spectrum of action, but, for example, its oral absorption is not effective and can cause severe anaphylactic reactions leading to difficulty respiratory and / or diarrhea. This work aims to present the different drugs used to treat respiratory infections in horses, highlighting their drug interactions, adverse effects, clinical uses and dosages for therapeutic help in choosing the correct and successful treatment.

Keywords: *respiratory infection, horses, antibiotics, treatment.*

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	6
2	TERAPÊUTICA ANTIMICROBIANA	8
3	ABSORÇÃO DOS FÁRMACOS	11
3.1	Administração Injetável	11
3.2	Administração Oral	12
3.3	Administração Pulmonar	13
3.4	Administração Local	14
4	ANTIBIOTICOTERAPIA PARA INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS EM EQUINOS	14
4.1	Penicilina G	14
4.1.1	Interações Farmacológicas	16
4.1.2	Efeitos Adversos.....	16
4.1.3	Posologia	17
4.1.4	Uso Clínico	18
4.2	Aminopenicilinas	18
4.2.1	Efeitos Adversos.....	20
4.2.2	Posologia	21
4.2.3	Uso Clínico	21
4.3	Gentamicina e Amikacina	22
4.3.1	Interações Farmacológicas	23
4.3.2	Efeitos Adversos.....	24
4.3.3	Posologia	25
4.3.4	Uso Clínico	26
4.4	Ceftiofur	26
4.4.1	Efeitos Adversos.....	27

4.4.2 Posologia	27
4.4.3 Uso Clínico	28
4.5 Sulfa e trimetoprim	28
4.5.1 Interações Farmacológicas	29
4.5.2 Efeitos Adversos	29
4.5.3 Posologia	31
4.5.4 Uso Clínico	31
4.6 Rifampicina	32
4.6.1 Interações Farmacológicas	33
4.6.2 Efeitos Adversos	33
4.6.3 Posologia	34
4.6.4 Uso Clínico	34
4.7 Metronidazol	35
4.7.1 Interações Farmacológicas	36
4.7.2 Efeitos Adversos	36
4.7.3 Posologia	36
4.7.4 Uso Clínico	36
4.8 Enrofloxacina	37
4.8.1 Interações Farmacológicas	38
4.8.2 Efeitos Adversos	38
4.8.3 Posologia	38
4.8.4 Uso Clínico	39
4.9 Tetraciclinas	39
4.9.1 Interações Farmacológicas	40
4.9.2 Efeitos Adversos	40
4.9.3 Posologia	41

4.9.4	Uso Clínico	41
4.10	Cloranfenicol	42
4.10.1	Interações Farmacológicas	43
4.10.2	Efeitos Adversos.....	43
4.10.3	Posologia	44
4.10.4	Uso Clínico	44
4.11	Eritromicina e Azitromicina	44
4.11.1	Interações Farmacológicas	46
4.11.2	Efeitos Adversos.....	46
4.11.3	Posologia	47
4.11.4	Uso Clínico	47
5	CONCLUSÃO	49
	REFERÊNCIAS	50

1 INTRODUÇÃO

Agentes antimicrobianos são compostos químicos que matam ou inibem o crescimento de microrganismos. Eles são naturalmente produzidos por microrganismos como fungos (p. ex., penicilina) e bactérias (p. ex., tetraciclina e eritromicina), ou podem ser produzidos de forma sintética (p. ex., sulfonamidas e fluoroquinolonas) ou semissintética (p. ex., amoxicilina, claritromicina e doxiciclina) (GUARDABASSI E KRUSE, 2010).

A introdução de agentes antimicrobianos em meados de 1930 (sulfonamidas) e em 1940 (penicilina) revolucionou a medicina humana por reduzir de maneira substancial as taxas de mortalidade e morbidade das doenças bacterianas (GUARDABASSI e KRUSE, 2010).

É amplamente conhecida a observação de Fleming do halo de inibição de crescimento das colônias de estafilococos que havia semeado horas antes em uma placa de ágar, que logo demonstrou ser devido à contaminação por esporos de *Penicillium notatum*. O pior que pode ocorrer a um microbiologista é a contaminação de sua placa por fungos. No entanto, Fleming não descartou a placa. Sua observação é o prólogo do que pouco tempo depois seria o começo da era dos antibióticos (ESTÉVEZ, 2002).

A utilização de antimicrobianos nos animais originou-se há mais de 50 anos, quando o resíduo excedente da fermentação da clortetraciclina provou melhorar o crescimento e a saúde animal (GUARDABASSI e KRUSE, 2010).

Ainda segundo Guardabassi e Kruse (2010), hoje se estima que mais da metade de todos os antimicrobianos produzidos mundialmente é utilizada nos animais.

A antibioticoterapia especificamente em equinos tem seus pontos desafiadores, visto que muitas drogas não têm praticidade de administração em cavalos. Devido ao tamanho desses animais algumas terapias acabam sendo inviáveis em relação a custos e alguns medicamentos não são absorvidos por via oral pelos mesmos (PAPICH, 2001). Como fermentadores no intestino posterior, os cavalos são particularmente sensíveis às consequências gastrintestinais adversas por administração de antimicrobianos (WEESE et al., 2010). Além disso, existem riscos de efeitos colaterais como, por exemplo,

nefrotoxicidade, bloqueio neuromuscular e ototoxicidade no caso dos aminoglicosídeos e casos de desenvolvimento de resistência a certos antibióticos (MCCLURE e MCCLURE, 2001).

Devido ao seu valor econômico e afetivo, combinações antimicrobianas e medicamentos dispendiosos que têm rara utilização em medicina veterinária são, com frequência, utilizados nos equinos (WEESE et al., 2010).

Apesar destes inconvenientes, uma terapêutica adequada é essencial para equinos com infecções respiratórias, que são comuns nesta espécie e são consideradas uma das razões mais frequentes para a administração de antimicrobianos. Por terem causas multifatoriais, os tratamentos recomendados são variáveis, logo, é de grande importância o conhecimento e compreensão das características de cada fármaco para cada faixa etária para a seleção da droga adequada.

2 TERAPÊUTICA ANTIMICROBIANA

O tratamento antimicrobiano sistêmico pode ser administrado via oral, através de água ou alimento adicionado de medicamento, ou por injeções – geralmente para iniciar-se o tratamento antimicrobiano, seguido por um tratamento sistêmico ou local. O tratamento antimicrobiano local inclui infusão intramamária no tratamento da mastite, tratamento intrauterino e tópico (na pele, no ouvido e no tratamento ocular) (GUARDABASSI E KRUSE, 2010).

Existem diferentes fatores referentes ao fármaco, ao paciente, ao tecido infectado e ao tipo de infecção, a considerar na eleição da antibioticoterapia (ARMENGOU, 2007). Segundo Spinoza (1999) e Lees e Aliabadi (2002) a prescrição de um antimicrobiano envolve a tríade: o agente etiológico, o antimicrobiano específico e o paciente. Cada um deles deve ser cuidadosamente analisado para o sucesso do tratamento do processo infeccioso.

De acordo com McClure e McClure (2001) existem seis fatores a se considerar na seleção de uma droga antimicrobiana:

- 1- Determine se a terapia antimicrobiana é necessária. Infecções leves e infecções localizadas podem não necessitar de terapia antimicrobiana.
- 2- Se o tratamento foi iniciado antes de se obter os resultados da cultura bacteriana, baseie a seleção do antibiótico no padrão de sensibilidade dos microrganismos mais prováveis na etiologia da doença. Se os resultados da cultura já estiverem disponíveis, as escolhas devem se basear em informações do antibiograma e da Concentração Inibitória Mínima (CIM).
- 3- Use um agente antimicrobiano com o espectro mais estreito de atividade que seja eficaz contra o (s) patógeno (s) ou suspeito (s). Essa prática limita os efeitos adversos sobre a flora normal e diminui a possibilidade de aquisição de resistência.
- 4- Selecione uma droga com a capacidade de alcançar concentrações terapêuticas no local de infecção.
- 5- Considere a toxicidade da droga e os fatores que aumentam essa toxicidade.

6- Considere o custo da terapia e a facilidade de administração.

Segundo Baggot e Prescott (1987), Spinosa (1999), Papich (2001), Armengou (2007) e Guardabassi e Kruse (2010), idealmente, a eleição do antibiótico deveria ser baseada no cultivo e antibiograma, que permitem decidir o tratamento específico. No entanto, em alguns casos (aqueles com limite econômico, casos leves ou de difícil cultivo pela localização da infecção) o cultivo não é realizado ou o resultado é pouco informativo e, assim, a decisão de qual antibiótico administrar se faz de maneira empírica. Além disso, mudanças no pH, localização da infecção, meio de cultivo e processamento da amostra, ou antibioticoterapia prévia, podem reduzir as probabilidades de êxito no cultivo (ARMENGOU, 2007).

Spinosa (1999) ainda acrescenta que quando não for possível identificar o agente etiológico, deve-se presumi-lo, com base em dados como quadro clínico, localização do processo infeccioso, faixa etária, achados epidemiológicos e laboratoriais. Indica-se então o antimicrobiano que, sabidamente, é capaz de atuar sobre o agente etiológico.

Quanto ao item três de McClure e McClure (2001), Spinosa (1999) tem uma posição diferente. Segundo a autora, a escolha do antimicrobiano deve ser fundamentada no conhecimento de suas propriedades e estas devem se aproximar daquelas do antimicrobiano ideal:

- Destruir o microrganismo (bactericida, fungicida), em vez de inibir o seu desenvolvimento (bacteriostático, fungistático)
- Possuir amplo espectro de ação (o que não recomendam MCCLURE e MCCLURE (2001))
- Ter alto índice terapêutico
- Exercer atividade em presença de fluidos do organismo (exsudato, pus, etc.)
- Não perturbar as defesas do organismo (síntese de anticorpos, migração de células de defesa)
- Não produzir reações de sensibilização alérgica
- Não favorecer o desenvolvimento de resistência bacteriana
- Distribuir-se por todos os tecidos e líquidos do organismo, em concentrações adequadas
- Poder ser administrado por diferentes vias (vias oral, parenteral e local)

- Preço acessível

Dowling (2004) cita que os sinais de algumas infecções específicas são tão óbvios que a necessidade de confirmação microbiológica é mínima; no entanto, para essas doenças de causa desconhecida ou atribuível a organismos com susceptibilidade antimicrobiana imprevisível, não existe um substituto para a cultura bacteriana e identificação do agente causador. Para estes organismos, a terapia inicial, enquanto se espera os resultados da cultura, deve incluir um agente antimicrobiano de largo espectro de ação, embora estes sejam, geralmente, mais tóxicos e mais caros.

A posologia e a duração do tratamento (não se deve suspender o tratamento imediatamente após a remissão dos sintomas) são fatores ligados ao antimicrobiano que devem ser cuidadosamente considerados na terapêutica (DOWLING, 2004).

As condições do paciente são também fundamentais para a escolha do antimicrobiano. De fato, idade, condições patológicas prévias (nefropatias, hepatopatias etc.), prenhez, fatores genéticos, entre outros, devem ser considerados quando da escolha de um antimicrobiano (SPINOSA, 1999).

Atenção também deve ser dada ao estado imunológico do animal e ao tipo de infecção, uma vez que drogas bacteriostáticas têm um efeito mais lento e dependem de um sistema imunológico ativo para controlar a infecção e, portanto, não são adequadas para o tratamento de infecções agudas com risco de vida ou para os animais imunossuprimidos (GUARDABASSI e KRUSE, 2010).

Uma vez tomada a decisão, sobre bases fundamentadas, de que a terapia é necessária, o problema seguinte a resolver é decidir qual o fármaco apropriado, que dose deverá ser administrada, em que formulação, por qual via e durante quanto tempo (LEES e ALIABADI, 2002).

Segundo Guardabassi e Kruse (2010) a via de administração deve ser considerada a fim de minimizar o impacto do tratamento antimicrobiano sobre o desenvolvimento de resistência. Deve-se dar preferência ao tratamento local em lugar do sistêmico quando a infecção está localizada e acessível aos produtos tópicos (p. ex., olhos, orelhas, úbere e feridas infectadas). Quando o tratamento sistêmico é necessário na produção animal, injeções intravenosas e intramusculares são preferíveis à administração via oral, para evitar distúrbios da flora intestinal normal. Além disso, a

medicação via alimentação e, em menor grau, na água, pode resultar na ingestão insuficiente pelos animais doentes, devido à perda de apetite, reduzindo, assim, os efeitos da medicação e aumentando os riscos de desenvolvimento de resistência. Riscos adicionais associados à administração oral incluem a distribuição heterogênea da droga na alimentação, interferência de ingredientes alimentares consumidos sobre a atividade de drogas e manipulação ou dosagem da droga equivocadas por parte do proprietário.

Uma consideração adicional é a responsabilidade do uso de antimicrobianos de última geração, frente aos quais as bactérias não desenvolveram resistências importantes; estes deveriam ser reservados para aqueles casos em que a vida do animal está ameaçada (LEES e ALIABADI, 2002).

3 ABSORÇÃO DOS FÁRMACOS

3.1 Administração Injetável

Muitas soluções injetáveis podem ser administradas por via intravenosa (IV), o que proporciona concentrações elevadas para os tecidos rapidamente (PAPICH, 2001). A concentração desejada de um fármaco no sangue é obtida com grande precisão e rapidez (BERTONE, 2004).

Bertone (2004) acrescenta ainda que, as soluções irritantes podem ser dadas desta maneira, uma vez que as paredes dos vasos sanguíneos são relativamente insensíveis a fármacos que são altamente irritantes quando administradas por outras vias. A principal responsabilidade da administração intravenosa é de que as reações adversas são mais prováveis de ocorrer uma vez que as concentrações elevadas do fármaco são alcançadas rapidamente, tanto no plasma quanto nos tecidos.

A administração intramuscular (IM) também é adequada para muitas drogas, embora a dor e lesão do músculo pela injeção possam ser um inconveniente importante (PAPICH, 2001). As drogas em solução aquosa são absorvidas rapidamente após a injeção intramuscular, embora varie dependendo de fatores tais como o fluxo sanguíneo no local da injeção (BERTONE, 2004).

Entre as desvantagens deste tipo de administração inclui-se a falta de praticidade em certas situações clínicas, a impossibilidade de retirar a dose, uma vez esta administrada, a necessidade inevitável de se utilizar uma técnica asséptica, a possibilidade de toxicidade com certos fármacos devido aos efeitos agudos de altas concentrações transitórias e a possibilidade de causar vasculites locais ou trombos no caso de preparações pouco solúveis em plasma (MARTÍN-JIMÉNEZ, 2002).

Tal como nos bovinos, o local da injeção IM também afeta a absorção do fármaco. Em estudos em que diferentes locais musculares foram comparados, as injeções no músculo do pescoço de cavalos mostraram uma absorção mais rápida e completa do fármaco em comparação com injeções nos músculos glúteos ou isquiotibiais (semitendíneo) (PAPICH, 2001).

Segundo Bertone (2004), o sexo também afeta a absorção, sendo mais lenta em fêmeas, devido à maior quantidade de gordura subcutânea do que nos machos, uma vez que a gordura é um tecido relativamente pouco perfundido, retardando a absorção do fármaco.

Fármacos não irritantes podem ser administrados por via subcutânea. A taxa de absorção pode ser suficientemente constante e lenta para proporcionar um efeito duradouro (BERTONE, 2004).

3.2 Administração Oral

A absorção oral é baixa para muitos fármacos em cavalos. Fármacos como as aminopenicilinas (ampicilina, amoxicilina), cefalosporinas, e antibióticos macrolídeos não são absorvidos tão rapidamente ou, em maior extensão, quando comparados com a administração destes fármacos em pequenos animais ou humanos (PAPICH, 2001).

A forma de absorção da maioria dos fármacos é por difusão passiva; conseqüentemente, a absorção pelo trato gastrointestinal é favorecida quando a droga está ionizada, na sua forma mais lipofílica (BERTONE, 2004).

Papich (2001) cita que a disponibilidade sistêmica de amoxicilina em cavalos adultos é apenas 2-10%. Mesmo que a absorção oral destes fármacos seja deficiente em cavalos adultos, pode haver uma vantagem na administração por esta via em potros

porque eles parecem exibir uma maior absorção oral, sendo um pouco melhor, em torno de 36-42%. O Cefadroxil também mostrou relativamente boa absorção oral em potros com uma disponibilidade sistêmica média de 58% e maior meia-vida terminal em relação ao IV, mas a absorção oral foi pobre e inconsistente em cavalos adultos.

Segundo Bertone (2004), em geral, a absorção de ácidos fracos é ótima em ambientes ácidos do estômago enquanto que ambientes relativamente alcalinos do intestino delgado facilitam a absorção de bases fracas.

Ésteres e sais de eritromicina também melhoraram a absorção oral em cavalos. Base de eritromicina administrada a cavalos é rapidamente degradada em metabólitos inativos no estômago e intestino de equinos e a disponibilidade sistêmica da eritromicina é pobre. No entanto, se a eritromicina é administrada como um éster pró-fármaco tal como o estolato de eritromicina, ela é absorvida como éster intacto e convertida para o fármaco ativo após a absorção. A absorção oral também é melhorada se a eritromicina é administrada como um sal de fosfato, que resiste à degradação no estômago e intestino e é absorvida como eritromicina ativa (BERTONE, 2004).

A alimentação inibiu a absorção oral de eritromicina microencapsulada em cavalos em comparação com a administração em animais em jejum. A administração oral de drogas que contêm cátions (Fe, Al) irá inibir significativamente a absorção oral de fluoroquinolonas (e.g., enrofloxacin). Os componentes que podem conter estes cátions são antiácidos, sucralfato (Carafate), suplementos de ferro, e melão (BERTONE, 2004).

3.3 Administração Pulmonar

Segundo Bertone (2004) os fármacos podem ser administrados diretamente no trato respiratório para ação no, ou através do epitélio pulmonar e membranas mucosas.

O acesso à circulação sistêmica é relativamente maior e mais rápido após a administração por essa via, porque a área da superfície pulmonar é grande. A solução farmacológica pode ser administrada como aerossol por inalação. A vantagem desta rota de administração é a quase instantânea absorção de drogas para a corrente sanguínea evitando o efeito hepático de primeira passagem e efeito local da droga no caso de

doença pulmonar. Segundo Silva et al. (2001) essa via de administração ainda permite a utilização de uma dosagem menor, além de diminuir a incidência de efeitos colaterais da toxicidade sistêmica. Essa técnica tem sido utilizada com aminoglicosídeos, penicilina de largo espectro ou cefalosporinas para o tratamento das infecções pulmonares por *Pseudomonas*.

3.4 Administração Local

Drogas são aplicadas topicamente principalmente para efeitos locais, no entanto, esta via pode ser usada para administrar medicamentos para ação sistêmica. Poucas drogas penetram facilmente na pele intacta. A absorção de drogas que penetram na pele é proporcional à área de superfície sobre a qual elas são aplicadas e à sua solubilidade lipídica. Aumento do fluxo sanguíneo cutâneo também aumenta a absorção. A toxicidade sistêmica pode tornar-se evidente quando substâncias altamente lipossolúveis são absorvidas através da pele (BERTONE, 2004).

4 ANTIBIOTICOTERAPIA PARA INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS EM EQUINOS

Doenças respiratórias são comuns em cavalos, e consideradas uma das razões mais frequentes para a administração de antimicrobianos. As causas são multifatoriais, os tratamentos recomendados são variáveis e os clínicos devem lembrar que a maioria das doenças respiratórias em cavalos não é infecciosa, ou é viral e não requer tratamento antimicrobiano (WEESE et al., 2010).

4.1 Penicilina G

A penicilina G pertence ao grupo dos B-lactâmicos, antibióticos bactericidas que atuam na parede celular bacteriana bloqueando um passo crítico em sua síntese (GRAUMLICH, 2003). Essa é a mais potente das penicilinas naturais e a única deste grupo utilizada em terapêutica (SPINOSA, 1999). As penicilinas naturais são as drogas

de escolha para infecções estreptocócicas e são inativadas por b-lactamases (MCCLURE e MCCLURE, 2001).

A penicilina G é inativada pelo pH ácido do estômago, chegando apenas 15% do medicamento administrado por via oral na sua forma ativa no duodeno, sendo rapidamente absorvidos e por esta razão é usada exclusivamente por vias parenterais (SPINOSA, 1999 e GRAUMLICH, 2004). É utilizada nas formas cristalina sódica e potássica para administração intravenosa, intramuscular ou subcutânea e procaína e benzatina para administração intramuscular ou subcutânea de ação prolongada, permitindo administrações com intervalos maiores - a cada 12 horas segundo McClure e McClure (2001), sendo a procaína de absorção mais rápida (MARTÍN-JIMÉNEZ, 2002).

Estas penicilinas têm curto espectro de ação, atuando primariamente sobre bactérias gram-positivas aeróbicas e anaeróbicas (SPINOSA, 1999 e MCCLURE e MCCLURE, 2001). É ativa frente a bactérias aeróbias que incluem os estreptococos b-hemolíticos, *Bacillus anthracis*, *Actinomyces*, *Corynebacterium*, *Erysipelothrix* e *Listeria monocytogenes* (MARTÍN-JIMÉNEZ, 2002).

Ainda segundo Martín-Jiménez (2002), estas penicilinas também apresentam eficácia frente a anaeróbios obrigatórios, como *Clostridium*, *Fusobacterium* e algumas espécies do gênero *Bacteroides*, sem incluir *Bacteroides fragilis* e certas espécies do gênero *Pasteurella* e outros Gram-negativos como *Haemophilus somnus* e segundo (VADEN e RIVIERE, 2001) também *Haemophilu influenzae*. McClure e McClure (2001) acrescentam que estafilococos, enterococos e *Clostridium difficile* apresentam resistência significativa e crescente às penicilinas que atuam ainda em espécies de *Actinobacillus*, embora em dosagens maiores e mais frequentes. Wilson (2001) afirma ainda que a penicilina G também não atua frente a alfa-*Streptococcus* sp e *Rhodococcus equi*. Penicilinas naturais não atuam frente à *Pseudomonas* e a maioria das Enterobacteriaceae (VADEN E RIVIERE, 2001) e Martín-Jiménez (2002) acrescenta ao grupo resistente espécies dos gêneros *Bordetella* e *Campylobacter*.

De acordo com Vaden e Riviere (2001), esta penicilina ainda atua contra *Peptococcus* e *Peptostreptococcus* e também contra a maioria das espiroquetas, incluindo *Leptospira* e *Borrelia burgdorferi*.

4.1.1 Interações Farmacológicas

É bem conhecida a sinergia entre a penicilina e os antibióticos aminoglicosídeos (gentamicina, amikacina, etc.). Também há sinergia da penicilina com inibidores da β -lactamase e já foi descrita a interação entre a procaína de formulações de ação prolongada e as sulfamidas, onde a procaína converte-se em ácido *p*-aminobenzóico (PABA), que é um precursor da formação de ácidos nucleicos nas bactérias e isto pode interferir na ação inibitória da síntese de ácidos nucleicos que realizam as sulfamidas (MARTÍN-JIMÉNEZ, 2002).

4.1.2 Efeitos adversos

O efeito adverso mais conhecido é a reação alérgica que ocorre pela administração do fármaco a animais previamente sensibilizados e que é mais comum quando se utiliza a via parenteral ao invés da via oral (nas penicilinas que são administradas oralmente), mas que, segundo Wilson (2001), é rara em cavalos, mas pode causar sérias reações anafiláticas levando à dificuldade respiratória e/ou diarreia. Em certas espécies de herbívoros, como coelhos, hamsters e cavalos (nessa espécie principalmente por via oral), pode-se observar em algumas ocasiões uma proliferação de comensais intestinais do gênero *Clostridium*. Finalmente, foram descritos casos de excitação em cavalos devido ao componente procaína. Wilson (2001) acrescenta que essas reações têm duração de até 5 minutos e se caracterizam por excitação, atividade de apreensão, e às vezes morte, que foram observadas durante ou logo após injeções IM de penicilina G procaína (PPG), sendo mais comuns após vários dias de terapia, particularmente se um local de aplicação é usado repetidamente. Essas reações podem refletir uma administração acidental do fármaco IV ou reação de procaína livre.

Muitos cavalos desenvolvem dor muscular e miosite focal durante tratamentos prolongados com PPG IM. Também podem desenvolver níveis mensuráveis de anticorpos anti-penicilina da classe IgM de importância limitada após o tratamento com penicilina. Alguns cavalos também produzem anticorpos IgG, que se ligam à superfície

de eritrócitos e, como consequência, o teste de Coombs para anemia hemolítica imuno-mediada resulta positivo, o que pode ser grave e com risco de morte, mas que geralmente se resolve quando o tratamento com penicilina é interrompido (WILSON, 2001).

Reações à penicilina G potássica são frequentemente observadas quando esta formulação é administrada IV, particularmente quando a administração é rápida. As reações observadas durante ou após a administração incluem balançar/esfregar da cabeça, estalar de lábios, ranger de dentes, salivação, lacrimejamento, aumento do borborigmo, cólica leve/agitação, e passagem de fezes moles/líquidas. Os sinais frequentemente recorrem com doses subsequentes, mas normalmente podem ser eliminados com administração do fármaco por infusão ao longo de pelo menos 30 minutos. Reações semelhantes não foram relatadas com administrações IV rápidas de penicilina G sódica ou ampicilina sódica (WILSON, 2001).

As injeções de penicilina procaína nessa espécie podem provocar um resultado positivo no teste de procaína com até duas semanas de duração (MARTÍN-JIMÉNEZ, 2002).

4.1.3 Posologia

Segundo Martín-Jiménez (2002) as doses variam muito dependendo da formulação, da espécie e da enfermidade a ser tratada, mas em geral para penicilina sódica ou potássica as vias de administração são a intramuscular (IM) ou a intravenosa (IV) em doses de 20.000 a 50.000 U/kg a cada 4 a 6 horas. Para penicilina procaína por via IM ou subcutânea (SC) em doses de 22.000 a 70.000 U/kg a cada 12 a 24 horas. No tratamento de infecções estreptocócicas a dose pode ser menor, mas em outras infecções, como as ocasionadas por espécies do gênero *Actinomyces*, se chegou a utilizar dose de até 100.000 U/kg. Wilson (2001) relata dose de 10.000 a 40.000 UI/kg no mesmo período de horas para penicilinas sódica ou potássica e não recomenda o uso da penicilina G benzatina devido às baixas concentrações plasmáticas alcançadas. Papich (2001) indica doses de 20.000 U/kg a cada 6 a 8 horas, IV, para penicilina

potássica e sódica e 20.000 a 24.000 U/kg a cada 12 a 24 horas, IM, para a penicilina procaína.

4.1.4 Uso Clínico

Em cavalos se utiliza para o tratamento da faringite estreptocócica equina produzida por *Streptococcus equi*, especialmente na fase aguda da enfermidade. É indicada como primeira escolha no tratamento de pneumonias por *S. equi* subesp. *Zooepidemicus*, *Staphylococcus*, *Actinobacillus*, *E. coli*, *Klebsiella* spp. e outros, empiema de bolsa gutural, abscesso pulmonar, pleuropneumonias causadas pelos mesmos agentes das pneumonias e ainda anaeróbicos e garrotilho (WEESE et al., 2010). Borges et al. (2005) relata o caso de um equino com empiema e timpanismo de bolsa gutural consequente ao garrotilho em que foi realizada a cultura com antibiograma detectando a presença de *Streptococcus* beta-hemolítico, confirmando a suspeita de Garrotilho sensível à penicilina. Foi utilizado então no tratamento penicilina (20.000 UI/kg b.i.d) e sulfato de dihidroestreptomicina (5 mg/kg b.i.d) juntamente com cirurgia para drenagem da secreção mucopurulenta das bolsas guturais e o animal se recuperou bem.

Sweeney et al. (2005) indica o uso da benzilpenicilina tópica e sistêmica para o tratamento de infecções por *S. equi* nas bolsas guturais, indicando inclusive uma solução de gelatina/penicilina.

4.2 Aminopenicilinas

As aminopenicilinas são derivados semi-sintéticos que possuem um grupo amino livre em seu núcleo (VADEN e RIVIERE, 2001).

As aminopenicilinas foram se convertendo com os anos em fármacos de uso popular na medicina veterinária devido ao seu maior espectro de ação, que inclui bactérias gram-positivas e gram-negativas, à sua facilidade para administração oral, baixo custo e praticamente ausência de toxicidade. Neste grupo de fármacos encontram-

se a amoxicilina, a ampicilina e os ésteres pró-fármacos hetacilina, pivampicilina, bacampicilina e talampicilina (MARTÍN-JIMÉNEZ, 2002).

Ampicilina e amoxicilina são suscetíveis à inativação por b-lactamases e são ligeiramente menos ativas do que a penicilina G contra bactérias gram-negativas suscetíveis (WILSON, 2001). Já Dowling (2004) afirma que as aminopenicilinas são capazes de penetrar a camada externa das bactérias gram-negativas melhor do que a penicilina G e que a amoxicilina é superior à ampicilina em relação a essa capacidade.

Quando introduzidas no mercado apresentaram um espectro de ação muito maior do que a Penicilina G contra bactérias gram-negativas incluindo *E. coli*, *Proteus mirabilis*, e *Salmonella* sp, em virtude de sua melhor capacidade de penetração na membrana externa das bactérias gram-negativas (WILSON, 2001 e MCCLURE e MCCLURE, 2001). Já Dowling (2004) afirma que as aminopenicilinas não são usualmente efetivas contra *S. aureus*, *Klebsiella*, *Proteus* e *Pseudomonas*. Podem também apresentar um aumento na atividade contra enterococos e *Listeria* spp (MCCLURE e MCCLURE, 2001).

O espectro de ação das aminopenicilinas não só inclui gram-positivas, como também estreptococos, estafilococos, bacilos e clostrídios, assim como a maioria dos microrganismos anaeróbios, com exceção de *Bacteroides* produtores de b-lactamase (MARTÍN-JIMÉNEZ, 2002).

Infelizmente, devido ao seu uso disseminado, houve desenvolvimento de resistência contra microrganismos gram-negativos, particularmente devido à síntese de b-lactamases pelas bactérias (MARTÍN-JIMÉNEZ, 2002), de modo que o espectro de atividade da ampicilina não é tão amplo como era originalmente (MCCLURE e MCCLURE, 2001).

A rápida administração IV de ampicilina sódica é bem tolerada, sendo uma clara vantagem em relação à penicilina G potássica (WILSON, 2001). Segundo Martín-Jiménez (2002) a biodisponibilidade destes fármacos por essa via é alta, em torno de 100%. No entanto existem diferenças associadas ao tipo de formulação como, por exemplo, o trihidrato de ampicilina administrado aos cavalos por via IV, que atinge concentrações plasmáticas inferiores às obtidas com ampicilina sódica por via IM (MARTÍN-JIMÉNEZ, 2001), pois, segundo Wilson (2001) as formulações tanto do

trihidrato de ampicilina, quanto do trihidrato de amoxicilina, foram concebidas para administração IM, tendo efeito semelhante ao da penicilina G procaína e essas baixas concentrações limitam seu espectro de ação. Além disso, o trihidrato de amoxicilina é irritante quando administrado por via IM e, por essas razões, penicilina G procaína ou ceftiofur são preferíveis quando a administração IM de antibióticos b-lactâmicos é indicada.

Segundo Martín-Jiménez (2002) e Dowling (2004) as aminopenicilinas são estáveis em meio ácido gástrico e sua biodisponibilidade por via oral diminui na presença de alimento, o que para Graumlich (2004) não interfere na biodisponibilidade da amoxicilina, somente da ampicilina que, conseqüentemente, deve ser dada com o estômago vazio, e, mesmo sem sua presença, a absorção por essa via é pobre em equinos e ruminantes, com uma biodisponibilidade em torno de 5 a 10%.

Após a administração oral, a ampicilina é mais rapidamente absorvida quando misturada à água ou soluções de glicose, do que quando adicionada ao leite ou ao seu substituto (VADEN e RIVIERE, 2001). No caso da ampicilina, os novos derivados pivampicilina e bacampicilina atenuam em parte esta circunstância de baixa disponibilidade. Após a sua absorção oral, estes ésteres se hidrolisam, liberando ampicilina. Assim a biodisponibilidade da pivampicilina oral em cavalos é de 31%, enquanto que o da bacampicilina é de 39% (MARTÍN-JIMÉNEZ, 2002).

As aminopenicilinas se distribuem larga e rapidamente pela maioria dos tecidos, com exceção dos olhos e das glândulas sexuais acessórias. A penetração através do fluido sinovial é alta. Distribuem-se pobremente através do fluido cerebrospinal a menos que as meninges estejam inflamadas (DOWLING, 2004 e GRAUMLICH, 2004). Interações Farmacológicas: A combinação destes fármacos com inibidores de b-lactamases proporciona um maior espectro de ação frente microrganismos gram-negativos e é, portanto, recomendado em infecções causadas por *E. coli*, *Klebsiella* e *Proteus* (MARTÍN-JIMÉNEZ, 2002).

4.2.1 Efeitos Adversos

São similares aos da penicilina, mas, também, a administração oral destes fármacos pode causar vômitos e diarreia em um número pequeno de animais. A diarreia aparece com mais frequência nos animais tratados com ampicilina por via oral, em comparação com a amoxicilina, devido a sua menor absorção e, portanto, à sua interação com o meio intestinal de uma maior quantidade do antibiótico (MARTÍN-JIMÉNEZ, 2002). O trihidrato de ampicilina administrado por via IM pode causar reações locais em cavalos como calor, dor e/ou inchaço (DOWLING, 2004), o que descreve também Wilson (2001) para o trihidrato de amoxicilina.

4.2.2 Posologia

Papich (2001) sugere doses para a ampicilina de 6,6 mg/kg a 10-20 mg/kg a cada 6 a 8 horas IM ou IV, sendo que doses acima de 25 a 40 mg/kg a cada 6 a 8 horas tem sido usadas para infecções refratárias. Dowling (2004) também sugere dose de 10-20 mg/kg. Wilson (2001) acrescenta que a ampicilina sódica administrada IV tem um tempo de meia-vida de menos de 1 hora, portanto, doses de 10 a 40 mg/kg a cada 6 a 8 horas são recomendadas, dependendo da suscetibilidade do organismo infectante. Para a amoxicilina, Papich (2001) indica doses de 10-20 mg/kg IM, o que também indica Martín-Jiménez (2002) para a administração oral, sendo o intervalo sugerido de 8 a 12 horas e para a IM ou SC a indicação é de 11-22 mg/kg com intervalo de 8 a 12 horas.

4.2.3 Uso Clínico

Carmona, López e Giraldo (2008) relataram um caso de um equino com abscessos pleurais causados por *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus* spp. beta-hemolítico que, antes da realização do antibiograma, já havia sido tratado com penicilina G procaína com estreptomicina, penicilina G sódica com gentamicina e sulfa associada ao trimetoprim. Após o citológico, que demonstrou bactérias gram-positivas, foi utilizado ceftiofur e fenilbutazona havendo melhora, mas após o resultado do bacteriológico demonstrando a presença dos dois microrganismos já citados, o ceftiofur foi substituído pela ampicilina (25 mg/kg, IV, a cada 6 h) e gentamicina (7 mg/kg, IV, a cada 24 h), que juntamente com a drenagem, lavagem com desinfetante e uso de DMSO nos abscessos resultou na cura do paciente.

4.3 Gentamicina e Amikacina

A gentamicina pertence ao grupo dos fármacos aminoglicosídeos que exercem um efeito bactericida em bactérias suscetíveis, interferindo na síntese de proteína ribossômica (WILSON, 2001).

A absorção de todos os aminoglicosídeos a partir do trato gastrointestinal é muito baixa, por esta razão só se utiliza esta via para o tratamento de infecções intestinais. O tratamento de outras infecções requer a utilização da via parenteral, sendo a absorção por via IM ou SC muito rápida e na maioria dos casos os sais de sulfato são a formulação mais empregada (LEMOS, 2002). Segundo Dowling (2004) e Papich (2001) a gentamicina é aprovada somente para utilização intrauterina em equinos, mas outras vias de administração não aprovadas (IV, IM, SC e intra-articular) são usadas frequentemente.

Pela sua necessidade de oxigênio para desenvolver sua função bactericida são antibióticos totalmente inativos para bactérias anaeróbicas. Os aminoglicosídeos usados mais comumente na clínica equina são a gentamicina, que é o mais econômico e mais extensamente usado, e a amikacina, que tem uma menor capacidade tóxica sobre o rim, mas possui um preço mais elevado e, por isso, é reservada para o tratamento de animais de menor peso (potros neonatos sépticos) ou como segunda opção em adultos com infecções sensíveis à amikacina e resistentes a outros antibióticos (ARMENGOU, 2007).

Os aminoglicosídeos têm ação essencialmente contra gram-negativos, embora algumas bactérias do gênero *Staphylococcus* sejam sensíveis a eles (ARMENGOU, 2007), em uma extensão ligeiramente maior para a amikacina (WILSON, 2001). Segundo Dowling (2004), os novos aminoglicosídeos como a gentamicina e a tobramicina são indicados para o tratamento de infecções por *Pseudomonas* spp. e na medicina veterinária, esses agentes são importantes para o tratamento de infecções causadas por patógenos entéricos como *E. coli*, mas pelo seu potencial nefrotóxico sua utilidade se torna limitada, dispondo-se atualmente de antibióticos alternativos, como as fluoroquinolonas ou as cefalosporinas de última geração, igualmente eficazes e com

menor toxicidade (LEMOS, 2002). A gentamicina é mais ativa do que a amikacina contra os organismos não-entéricos, como *Actinobacillus* sp e *Pasteurella* sp (WILSON, 2001). Ainda segundo Wilson (2001), seu espectro de ação inclui Enterobacteriaceae e também alguns *Mycobacterium* sp e *Mycoplasma* sp. Dowling (2004) informa ainda que a gentamicina em concentrações de 10 – 15 µg/ml é efetiva contra bactérias mais resistentes como *Pseudomonas*, *Klebsiella* e *Proteus* spp.

A amikacina tem um espectro de atividade maior contra Enterobacteriaceae, mas a MIC para organismos que são suscetíveis a gentamicina é frequentemente duas a quatro vezes menor do que a da amikacina, indicando que a gentamicina é mais potente. A dose recomendada de gentamicina é, portanto, cerca de um terço da que é utilizada para a amikacina (WILSON, 2001).

A atividade antimicrobiana de um aminoglicosídeo é aumentada em um ambiente alcalino. Eles também se ligam e são inativados pelo material liberado pela decomposição dos glóbulos brancos do sangue e por esta razão são geralmente ineficazes no ambiente ácido, hiperosmolar e anaeróbico de abscessos (DOWLING, 2004).

4.3.1 Interações Farmacológicas

Segundo Dowling (2004), sua ação contra estreptococos é mais efetiva quando combinada com um antibiótico B-lactâmico. Wilson (2001) explica essa interação ao citar que os antibióticos B-lactâmicos causam danos à parede celular bacteriana facilitando o transporte dos aminoglicosídeos para o interior da célula. Segundo Dowling (2004) essa vantagem também se estende para a ação sobre enterococos, *Pseudomonas* spp. e outras bactérias gram-negativas, entretanto Lemos (2002) afirma que a administração conjunta com cefalosporinas pode produzir um incremento da nefrotoxicidade.

A ticarcilina se liga com as moléculas aminoglicosídicas *in vivo* e pode diminuir a toxicidade dos aminoglicosídeos após uma sobredosagem acidental. A suplementação com ferro aumenta o risco de nefrotoxicidade e ototoxicidade (DOWLING, 2004).

A gentamicina também tem sinergismo com trimetoprima-sulfamida contra *E. coli* e *Klebsiella pneumoniae* e o bloqueio neuromuscular gerado pode aumentar o efeito dos bloqueadores neuromusculares em casos de anestesia geral. Pode interagir também com alguns diuréticos que atuam na alça de Henle, como a furosemida ou o ácido etacrínico, aumentando a nefrotoxicidade. É incompatível com a heparina, a hidrocortisona e a norepinefrina (LEMOS, 2002).

A combinação de um b-lactâmico como a penicilina ou ceftiofur com um aminoglicosídeo é utilizada frequentemente no tratamento de infecções que causam pneumonias em adultos. Utilizada para o tratamento de pneumonia e pleuropneumonia combinada com penicilina (ARMENGOU, 2007).

4.3.2 Efeitos Adversos

São tóxicos para os rins, especialmente em animais hipovolêmicos ou aos que estão recebendo algum outro fármaco nefrotóxico como a fenilbutazona. A administração única diária com uma dose superior reduz o risco de toxicidade renal sem afetar negativamente seu efeito antibiótico já que é um fármaco concentração-dependente e com um importante efeito pós-antibiótico (ARMENGOU, 2007) e segundo Dowling (2004) dietas com alto teor de proteína também protegem contra o desenvolvimento de nefrotoxicidade por aumentar a taxa de filtração glomerular e fluxo sanguíneo renal e por competirem com os aminoglicosídeos pelos receptores fosfolipídicos nas células tubulares renais. Por atravessarem facilmente a placenta, podem ser perigosos também para os rins dos fetos (DOWLING, 2004).

Também podem causar destruição das células sensitivas da cóclea e do aparelho vestibular e paralisia neuromuscular (LEMOS, 2002) e causar ototoxicidade que é reconhecidamente infrequente em cavalos (PAPICH, 2001).

Segundo Dowling (2004) existem vários fatores de risco para nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos, como a terapia prolongada, acidose metabólica e distúrbios eletrolíticos, depleção de volume, terapia concomitante com fármacos nefrotóxicos, doença renal pré-existente e concentrações plasmáticas elevadas.

Clinicamente, a nefrotoxicidade mais comumente se manifesta como um aumento assintomático nas concentrações de creatinina sérica 7 a 10 dias após o início do tratamento, mas geralmente é reversível após a interrupção do mesmo (DOWLING, 2004).

Segundo Lemos (2002) o dano das células vestibulares é mais provável de ocorrer com a utilização da gentamicina, enquanto a amikacina causa mais frequentemente alterações cocleares.

Bloqueio neuromuscular é um raro efeito colateral dos aminoglicosídeos, relacionado ao bloqueio da acetilcolina no receptor nicotínico colinérgico e é mais frequentemente visto como depressão respiratória e apneia quando agentes anestésicos são administrados concomitantemente com estes fármacos (DOWLING, 2004), ocorrendo em maior frequência com o uso da amikacina e da gentamicina e pode ser tratado através da administração IV de uma solução a 10 % de gluconato cálcico (LEMOS, 2002).

Segundo Wilson (2001) a amikacina e a gentamicina causam irritação quando administradas pela via IM, portanto a administração IV é preferível.

4.3.3 Posologia

Lemos (2002) indica para os dois as doses de 20 – 40 mg/kg a cada 8 a 12 horas para administração oral em casos de infecções intestinais e 5 – 20 mg/kg a cada 12 a 24 horas pelas vias IM e SC. Riviere e Spoo (2001) indicam 2 mg/kg a cada 8h ou 4,2 mg/kg a cada 8 a 12 horas IV ou IM para a gentamicina e 4,4 a 11 mg/kg IM para a amikacina. Papich (2001) indica as doses de 10 mg/kg IM ou IV a cada 24 horas para a amikacina e 4 a 6,8 mg/kg IV ou IM a cada 24 horas para a gentamicina. Dowling (2004) indica a dose de 5 – 7 mg/kg para a gentamicina e de 6 mg/kg para a amikacina IV, IM ou SC uma vez por dia. Weese et al. (2010) indicam a dose de 6,6 mg/kg para a gentamicina e de 10 mg/kg IV ou IM a cada 24 horas para a amikacina. Já Spinosa (1999) indica 4 – 8 mg/kg IM ou SC de 8 a 12 horas para a amikacina e 2 – 4 mg/kg IV, IM ou SC de 6 a 8 horas para a gentamicina.

4.3.4 Uso Clínico

A gentamicina e a amikacina são utilizadas para o tratamento de infecções respiratórias em forma de aerossol (LEMOS, 2002). Segundo Belknap (2004) os aminoglicosídeos são frequentemente utilizados em pneumonia bacilar causada por microrganismos gram-negativos. São indicadas como primeira escolha para o tratamento de pneumonias causadas por *Bordetella bronchiseptica* (WEESE et al., 2010).

4.4 Ceftiofur

O ceftiofur pertence ao grupo das cefalosporinas, antibióticos bactericidas que atuam impedindo a síntese da parede bacteriana (SPINOSA, 1999), o mesmo mecanismo de atuação das penicilinas, mas as cefalosporinas são mais resistentes às defesas bacterianas e é a única formulação aprovada para veterinária (DOWLING, 2004).

Segundo Wilson (2001) e Martín-Jiménez (2002) esse fármaco pertence mais especificamente às cefalosporinas de terceira geração, que possuem o maior espectro de ação contra bactérias gram-negativas por possuírem certa estabilidade na presença de beta-lactamase (DOWLING, 2004), porém são menos ativas, mas ainda com uma boa atividade, principalmente o Ceftiofur (MARTÍN-JIMÉNEZ, 2002), contra bactérias gram-positivas, com exceção de enterococos e *Listeria* spp. (SPINOSA, 1999 e DOWLING, 2004), mas considerando o custo destes fármacos e seu caráter de fármaco de segunda linha em casos de resistência a outros fármacos, não parece a eleição mais imediata para infecções causadas por bactérias gram-positivas (MARTÍN-JIMÉNEZ, 2002). Já Dowling (2004) cita que o ceftiofur é comercializado como uma “nova” geração de cefalosporina, uma vez que não se enquadra claramente no esquema de classificação anterior e Martín-Jiménez o encaixa no grupo de cefalosporinas de terceira geração, mas também cita a informação anterior.

A absorção das cefalosporinas é rápida através da administração IM ou SC e irregular por VO em equinos e o ceftiofur apresenta uma meia-vida de 3 – 5 horas,

relativamente mais longa do que as outras cefalosporinas (DOWLING, 2004), podendo-se administrá-lo uma vez ao dia (MARTÍN-JIMÉNEZ, 2002).

Em geral, as cefalosporinas têm atividade antibacteriana frente a estafilococos produtores de B-lactamase e bactérias gram-negativas, como as enterobactérias. Somente algumas cefalosporinas de terceira geração têm atividade frente à *Pseudomonas aeruginosa*, não incluindo o ceftiofur, e não são eficazes no tratamento de infecções por enterococos e estafilococos resistentes à meticilina ou *Rhodococcus equi* (MARTÍN-JIMÉNEZ, 2002). Segundo Wilson (2001), o ceftiofur atua em muitos anaeróbicos, incluindo *Clostridium* sp e *Fusobacterium* sp e *Pasteurella* sp e *Streptococcus* B-hemolítico são altamente suscetíveis.

O ceftiofur é instável em solução e deve ser reconstituído antes da dosagem. Depois de reconstituído, ele deve ser usado no prazo de 12 horas, se mantido à temperatura ambiente, mas pode ser mantido por até 7 dias refrigerado ou até 8 semanas congelado (WILSON, 2001).

4.4.1 Efeitos Adversos

Muitos dos efeitos adversos produzidos são os mesmos das penicilinas. As cefalosporinas atravessam a placenta, mas aparentemente não causam efeitos adversos no feto (DOWLING, 2004). Diarréia e colite pseudomembranosa podem ocorrer em equinos tratados com doses maiores do que as contidas no rótulo do fármaco e um leve desconforto e irritação no local da injeção com a administração repetida (WILSON, 2001). As cefalosporinas atualmente disponíveis são consideradas potencialmente nefrotóxicas, quer através da deposição de complexos imunes na membrana basal glomerular ou como um efeito direto que leva a necrose tubular aguda. No entanto, estudos em animais mostraram que as cefalosporinas protegem contra a nefrotoxicidade (DOWLING, 2004).

4.4.2 Posologia

Martín-Jiménez (2002) indica a dose de 2,2 – 4,4 mg/kg IM, assim como Wilson (2001) e Armengou (2007), acrescentando ainda a dose de 4,4 mg/kg para casos de *E. coli*, ou SC a cada 12 a 24 horas. Vaden e Riviere (2001) indicam a dose de 1 mg/kg IM a cada 24 horas. Papich (2001) indica 2,2 mg/kg IM a cada 12 horas ou 11 mg/kg por dia IM. Silva et al. (2001) indica a dose de 2 mg/kg a cada 12 a 24 horas para uso por inalação pela nebulização.

4.4.3 Uso Clínico

Segundo Dowling (2004) o uso das cefalosporinas de terceira geração é normalmente restrito a infecções bacterianas causadas por múltiplas estirpes fármaco-resistentes. É atualmente aprovada para o tratamento de infecções estreptocócicas em cavalos. Segundo Weese et al. (2010) o ceftiofur é a segunda escolha para o tratamento de pneumonias bacterianas, empiema de bolsa gutural, pleuropneumonias e garrotinho.

4.5 Sulfa e Trimetoprim

As sulfas são compostos químicos com amplo espectro de ação que em concentrações terapêuticas são bacteriostáticas e em concentrações altas são bactericidas, mas nesse caso podem causar graves reações adversas ao hospedeiro e por isso são frequentemente utilizadas em associação com trimetoprim, uma diaminopirimidina, para potencializar sua ação antimicrobiana (SPINOSA, 1999), alterando a síntese de proteínas e os mecanismos de replicação microbiana (MARTÍN-JIMÉNEZ, 2002). Ainda segundo Martín-Jiménez (2002), as combinações mais comuns em Medicina Veterinária são as de trimetoprim com sulfadiazina ou com sulfametoxazol.

Segundo Wilson (2001), essa associação tem uma atividade de amplo espectro contra muitas bactérias gram-negativas e gram-positivas aeróbicas, com exceção de *Pseudomonas* sp, *Mycoplasma* sp e a maioria dos isolados de *Klebsiella* sp e segundo Martín-Jiménez (2002) também *Enterococcus*. Segundo Dowling (2004) também é usualmente ativa contra estreptococos, estafilococos, *C. perfringens* e alguns

Fusobacterium e *Bacteroides* spp., *Nocardia* spp. e algumas bactérias gram-negativas, incluindo cepas de *E. coli* e *Shigella*, *Samonella*, *Pasteurella* e *Proteus* spp. Martín-Jiménez (2002) ainda acrescenta à lista certos protozoários, como os coccídios, *Bacillus*, *Brucella*, *Cryptosporidium*, *Listeria*, *Erysipelothrix*, *Chlamydia*, *Toxoplasma*, *Proteu*, *Haemophilus* e *Pneumocystis carinii*.

A farmacocinética do trimetoprim e sulfonamidas está bem combinada em seres humanos, mas em cavalos a rápida eliminação do trimetoprim leva à persistência mais prolongada da sulfonamida, resultando em uma proporção do fármaco acima da ideal nos locais da infecção e por esta razão essa associação deve ser administrada pelo menos duas vezes por dia em cavalos (WILSON, 2001).

Essa combinação é vantajosa porque é relativamente não tóxica para as células de mamíferos e é menos provável para selecionar bactérias resistentes (DOWLING, 2004).

A absorção de trimetoprim e sulfonamidas a partir do trato gastrointestinal em equinos é boa, embora a absorção de trimetoprim seja reduzida substancialmente pela alimentação e a das sulfonamidas seja retardada (WILSON, 2001 e DOWLING, 2004). Sulfametoxazol é frequentemente coadministrado com trimetoprim em uma relação fixa de 1:5 (trimetoprim a sulfametoxazol). O pico de concentração no plasma é alcançado em 1 a 4 horas após administração oral e 1 a 1,5 horas após a administração IV. Neste momento, a relação no plasma é de 1:20, que é a mais eficaz para a produção de um efeito sinérgico contra a maioria dos agentes patogênicos suscetíveis (MILLER-HJELLE, SOMARAJU e HJELLE, 2004).

4.5.1 Interações Farmacológicas

Segundo Dowling (2004), a fenilbutazona pode aumentar as concentrações plasmáticas da sulfonamida, a procaína pode reduzir sua atividade antimicrobiana e aumentar o risco de diarreia e a rifampicina aumenta a taxa de eliminação do trimetoprim e, por esta razão, eles não devem ser utilizados concomitantemente.

4.5.2 Efeitos Adversos

Neutropenia reversível sem desvio à esquerda foi observada durante os cursos prolongados de tratamento. Isso provavelmente decorre da supressão da síntese de ácido fólico e é resolvida após a suspensão da terapia. A suplementação com ácido folínico sob a forma de levedura de cerveja pode acelerar ainda mais a resolução (WILSON, 2001).

Não deve ser administrada com anticoagulantes cumarínicos (ex. warfarina), pois pode aumentar a toxicidade do mesmo e tampouco com depressores da medula óssea, pois podem aumentar os efeitos leucopênicos e trombocitopênicos (DOWLING, 2004).

As combinações trimetoprim/sulfonamidas são geralmente pensadas para perturbar minimamente a flora gastrointestinal de equinos, portanto, colite associada a antibióticos e diarreia não são comumente encontradas. No entanto, colite pseudomembranosa grave e morte têm sido observadas com esta combinação. Fatores geográficos, alimentares e outros, tais como tratamento prévio com outros antibióticos ou estresse cirúrgico, podem influenciar a flora do cólon (particularmente *Clostridium difficile*) e predispor cavalos ao desenvolvimento de colite pseudomembranosa (WILSON, 2001).

Presume-se que os animais têm a mesma tendência, como seres humanos, para desenvolver os sinais da deficiência de folato durante a administração prolongada ou com doses elevadas de antagonistas do ácido fólico e os sinais dessa deficiência incluem agranulocitose, anemia megaloblástica e trombocitopenia (DOWLING, 2004).

Tremores, excitação, ataxia, colapso e raras mortes foram encontradas durante ou pouco tempo após a administração IV de ambas as formulações aprovadas, as de solução aquosa e suspensão aquosa de trimetoprim/sulfadiazina, particularmente quando o ritmo de administração é rápido (WILSON, 2001).

Segundo Dowling (2004), o risco de defeitos congênitos deve ser considerado quando se utiliza essa associação para o tratamento de fêmeas prenhes. Pode ocorrer ainda a cristalização das sulfonamidas nos rins ou na urina de animais desidratados ou pela administração de altas doses, que segundo Martín-Jiménez (2002) pode levar a

obstrução do trato urinário, o que pode ser minimizado pela manutenção de um alto fluxo de urina e pela sua alcalinização.

A utilização concomitante de detomidina e formulações IV de trimetoprim deve ser evitada, pois esta combinação tem sido associada com arritmias, hipotensão e morte (WILSON, 2001). Armengou (2007) acrescenta que a administração oral é preferível porque já foram descritas complicações cardiovasculares como hipotensão e reações de choque anafilático com a administração IV. Martín-Jiménez (2002) ainda cita alguns outros efeitos adversos como reações alérgicas, hepatite, alterações da tireóide e queratoconjuntivite seca.

4.5.3 Posologia

Wilson (2001) indica a dose de 15 – 24 mg/kg IV a cada 8 a 12 horas para soluções aquosas injetáveis e 20 – 30 mg/kg duas vezes por dia (BID) para a administração oral. Papich (2001) indica 25 mg/kg de sulfonamida com 5 mg/kg de trimetoprim, totalizando 30 mg/kg, para via oral a cada 12 a 24 horas. Armengou (2007) indica 15 mg/kg IV a cada 12 horas e 20 – 30 mg/kg VO a cada 12 a 24 horas. Weese et al. (2010) indica 24 – 30 mg/kg IV ou VO a cada 12 horas, devendo a administração IV ser de forma lenta. Martín-Jiménez (2002) indica 5 – 25 mg/kg VO a cada 24 horas e 4 – 20 mg/kg IV ou IM a cada 24 horas para a combinação com sulfadiazina e 5 – 25 mg/kg VO a cada 12 horas e 2,5 – 12,5 mg/kg IV a cada 12 horas para a combinação com sulfametoxazol.

4.5.4 Uso Clínico

Segundo Weese et al. (2010) essa associação é indicada como segunda escolha para o tratamento de pneumonias bacterianas e abscessos pulmonares e como última opção para tratamento de pneumonias bacterianas, combinada com aminoglicosídeos, e garrotilho. Segundo Martín-Jiménez (2002), também pode ser utilizada para o tratamento de infecções respiratórias agudas, como a faringite estreptocócica e infecções por *E. coli* e *Actonibacillus*.

Donaldson et al. (1998) relatam um caso de pneumonia intersticial e fibrose pulmonar em um equino onde foi administrada gentamicina (2,2 mg/kg IV q.i.d) e penicilina potássica (22.000 iu/kg IV q.i.d) nos primeiros 12 dias de hospitalização antes da realização do aspirado traqueobronquial e da biópsia percutânea pulmonar. Sem resultados através do tratamento e pela falta de evidência de etiologia bacteriana ele foi suspenso, mas a terapia com sulfametoxazol associada ao trimetoprim foi iniciada, pois segundo os autores, na fase aguda da doença pulmonar intersticial fármacos antimicrobianos são recomendados para prevenir infecções bacterianas secundárias.

4.6 Rifampicina

A rifampicina é um derivado semissintético que pertence ao grupo das rifamicinas, que são moléculas complexas derivadas de *Ammycolatopsis* (*Streptomyces* segundo Somaraju (2004), e *Nocardia* segundo Papich e Riviere (2001) *mediterranei* e é a mais amplamente utilizada em medicina veterinária (LEES e ALIABADI, 2002).

Atua suprimindo a síntese de RNA por inibição seletiva da RNA polimerase dependente de DNA em organismos susceptíveis e não tem efeito sobre a enzima de mamíferos (DOWLING, 2004). Segundo Spinosa (1999), as rifamicinas têm ação primariamente bacteriostática, porém observa-se efeito bactericida devido ao fato dos microrganismos apresentarem sensibilidade a concentrações muito baixas destes antibióticos.

A biodisponibilidade da rifampicina através da administração VO é de 40 – 70 % em equinos e é reduzida se for dada com a alimentação, mas os regimes de dosagens atuais compensam isso (DOWLING, 2004).

Segundo Dowling (2004) a meia-vida da rifampicina é de 6 – 8 horas em equinos adultos e de 17 horas em potros, mas repetidas doses podem diminuir esta meia-vida através da indução de enzimas hepáticas, o que também pode afetar o metabolismo de fármacos administrados concomitantemente.

Deste grupo, é a que possui o maior espectro de ação, que, segundo Lees e Aliabadi (2002) é considerado intermediário, atuando sobre bactérias gram-positivas e

gram-negativas, estafilococos produtores de penicilinase e tendo ainda alguma atividade sobre vírus e fungos (SPINOSA, 1999). Segundo Wilson (2001), a rifampicina atua mais especificamente sobre gram-positivos aeróbicos, a maioria dos gram-positivos e gram-negativos anaeróbicos e alguns gram-negativos aeróbicos não entéricos. Segundo Lees e Aliabadi (2002), também possuem atividade frente à *Chlamydia*, *Rickettsiae*, *Haemophilus*, *Brucella*, microrganismos intracelulares como *S. aureus* na mastite bovina, *Rhodococcus equi*, *Corynebacterium pseudotuberculosis* e alguns protozoários e poxvírus. Papich e Riviere (2001) acrescentam ainda *Mycobacterium* spp., *Streptococcus equi* e *Neisseria* spp.

A resistência bacteriana cromossômica desenvolve-se com relativa facilidade (SPINOSA, 1999) e por esta razão a rifampicina é utilizada sempre combinada com outros antimicrobianos (LEES e ALIABADI, 2002).

4.6.1 Interações Farmacológicas

Segundo Dowling (2004) a indução enzimática microsossomal pode encurtar a meia-vida da rifampicina e diminuir as concentrações de concomitantes administrações de cloranfenicol, corticosteroides, itraconazol, cetoconazol, warfarina e barbitúricos. Lees e Aliabadi (2002) citam que a combinação com trimetoprim comumente conduz à sinergia, e, por exemplo, no tratamento de *Rhodococcus equi*, a associação de rifampicina com eritromicina e benzilpenicilina é sinérgica. Segundo Papich e Riviere (2001) pode ocorrer sinergismo com a anfotericina B para uso contra alguns fungos, particularmente *Saccharomyces cerevisiae*, *Histoplasma capsulatum*, várias espécies de *Aspergillus* e *Blastomyces dermatitidis*.

Wilson (2001) cita que a rifampicina tem sido utilizada com sucesso em combinação com a gentamicina em sua clínica para o tratamento de pneumonia por *R. equi* em potros.

4.6.2 Efeitos Adversos

A rifampicina mancha de vermelho tudo com que entra em contato, além disso, equinos tratados com este fármaco podem apresentar urina, fezes, lágrimas, suor e saliva da mesma coloração, mas isto não tem qualquer efeito prejudicial (DOWLING, 2004). Segundo Lees e Aliabadi (2002), ela é potencialmente imunossupressora, pode provocar hepatotoxicidade em altas doses e já foi relatada irritação após administração IM. Papich e Riviere (2001) que, embora raro, a rifampicina pode ainda induzir trombocitopenia, anemia hemolítica, anorexia, vômito e diarreia, que segundo Wilson (2001) não é de grande preocupação, mas no caso de diarreia explosiva pode ocorrer rápida perda de sódio, potássio e cloreto, o que pode ser uma ameaça à vida do animal e tem sido observada tanto em adultos quanto em potros quando a rifampicina é utilizada juntamente com eritromicina, penicilina G ou sulfa associada ao trimetoprim.

Ainda segundo Wilson (2001) suspensões constituídas de cápsulas orais têm um gosto ruim, mesmo quando misturadas com melão ou xarope de milho. Os cavalos podem ser relutantes para engolir a dose administrada e esse mau gosto da rifampicina restante na boca pode causar anorexia nos cavalos durante a terapia, por isso é importante administrar o medicamento o mais para trás da língua possível e certificar-se de que o cavalo engoliu. A lavagem da boca antes da alimentação reduz este efeito negativo sobre o apetite, como com outros medicamentos administrados por via oral em cavalos. E ainda pode causar uma falsa elevação em concentrações de algumas enzimas hepáticas mensuradas em analisadores químicos automáticos e pode afetar a eliminação de outros fármacos metabolizados pelo fígado.

4.6.3 Posologia

Dowling (2004) indica a dose de 5 – 10 mg/ kg VO uma vez ao dia. Spinosa (1999) sugere 10 – 20 mg/kg VO uma vez ao dia. Papich (2001) indica 10 mg/kg VO a cada 24 horas. Armengou (2007) indica a mesma dose de Papich (2001) ou 5 - 10 mg/kg VO a cada 12 horas. Weese et al. (2010) indica 10 mg/kg VO a cada 12 a 24 horas. Wilson (2001) recomenda 2,5 – 7,5 mg/kg VO a cada 12 horas, apresentando biodisponibilidade em torno de 70 %.

4.6.4 Uso Clínico

Segundo Dowling (2004), a rifampicina é mais ativa em pH ácido, tornando-se uma escolha racional para o tratamento de focos sépticos e infecções granulomatosas. É o antimicrobiano de primeira eleição para o tratamento da tuberculose e também é utilizada para o tratamento de infecções por *Rhodococcus equi* geralmente associada com a eritromicina (LEES e ALIABADI, 2002). Weese et al. (2010) cita como última opção para o tratamento de abscessos pulmonares a rifampicina combinada com algum macrolídeo. Já Wilson (2001) afirma que uma das principais indicações do uso da rifampicina em equinos é para o tratamento de abscessos internos causados por *Corynebacterium* sp e *Streptococcus* sp e Armengou (2007) cita que pelas suas características químicas, a rifampicina tem uma grande facilidade para penetrar e atua no interior de abscessos e pode-se combiná-la com um B-lactâmico para atuar em infecções por outros gram-positivos que causem abscessos.

4.7 Metronidazol

O metronidazol é um composto nitroimidazólico heterocíclico, com estrutura química semelhante aos nitrofuranos e, assim como o mecanismo de ação deles, o do metronidazol não está perfeitamente esclarecido (SPINOSA,1999). Já segundo Wilson (2001), assim como os outros nitroimidazólicos, o metronidazol atua causando a quebra extensiva em cadeias de DNA e inibindo a enzima de reparação do DNA.

Pode ser administrado por via oral, onde é bem e rapidamente absorvido em equinos (MCCLURE e MCCLURE, 2001), alcançando uma biodisponibilidade de 58 – 91 % (DOWLING, 2004), IV, sendo este preparado caro e sua administração devendo ser lenta e isso torna seu uso limitado, e ainda pode-se optar pela administração via retal duplicando a dose (ARMENGOU, 2007) como rota alternativa quando lesões orais ou no esôfago impedem e administração oral (WILSON, 2001).

Seu estreito espectro de ação inclui quase todas as bactérias anaeróbicas e muitos protozoários (WILSON, 2001). É usado no tratamento de infecções causadas por bactérias anaeróbicas, principalmente *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Peptococcus*,

Peptostreptococcus e *Bacteroides*. Também possui ação em protozoários como *Trichomonas*, *Giardia* e *Entamoeba histolytica* (SPINOSA, 1999). Segundo Dowling (2004), o metronidazol tem pouco efeito sobre a maioria das bactérias gram-positivas e gram-negativas aeróbicas, pois essas bactérias carecem da via redutiva necessária para gerar os radicais livres citotóxicos de vida curta que provocam danos ao DNA e outras macromoléculas intracelulares, mas é altamente efetivo contra as anaeróbicas, incluindo *B. fragilis* que é resistente à penicilina.

4.7.1 Interações Farmacológicas

Metronidazol é compatível com penicilinas e aminoglicosídeos quando usado para tratar infecções polimicrobianas (WILSON, 2001).

4.7.2 Efeitos Adversos

Segundo Dowling (2004) pode ocorrer neurotoxicidade em doses recomendadas de metronidazol em uso prolongado ou em altas doses e os sinais incluem ataxia, letargia, anorexia, nistagmo e convulsões, mas animais afetados podem se recuperar com terapia de suporte. Também tem sido demonstrado seu potencial teratogênico em animais de laboratório e por isso deve ser evitado em fêmeas prenhes.

Wilson (2001) acrescenta ainda que perturbações gastrointestinais e diarreia têm sido observadas em algumas ocasiões.

4.7.3 Posologia

Armengou (2007) indica a dose de 10 – 20 mg/kg VO a cada 6 a 8 horas. Papich (2001) indica 10 mg/kg VO a cada 12 horas. Weese et al. (2010) indica 20 – 25 mg/kg VO a cada 6 horas ou 20 mg/kg pela via retal. Wilson (2001) recomenda 20 – 25 mg/kg VO a cada 8 a 12 horas ou 15 mg/kg a cada 6 horas e 20 mg/kg a cada 8 a 12 horas para a via parenteral.

4.7.4 Uso Clínico

Segundo Armengou (2007) as situações clínicas em que o metronidazol é mais frequentemente utilizado são as infecções por *Clostridium* spp ou em pleuropneumonias, nas quais é sempre recomendado dar cobertura para bactérias anaeróbicas.

4.8 Enrofloxacin

A enrofloxacin pertence ao grupo das fluorquinolonas, agentes antimicrobianos sintéticos que atuam diretamente no núcleo da célula bacteriana inibindo a DNA- girase bacteriana ou topoisomerase, resultando em uma configuração espacial anormal do DNA, o que leva à sua degradação por autolisinas bacterianas, sendo considerada então um fármaco bactericida (DOWLING, 2004). Segundo Spinosa (1999) a enrofloxacin é uma quinolona de segunda geração, que passaram a ser consideradas fluorquinolonas e é exclusivamente de uso veterinário.

A administração IV de enrofloxacin é bem tolerada pelos equinos, é rapidamente e bem absorvida pelo trato gastrointestinal de monogástricos e pré-ruminantes, tendo biodisponibilidade de 50 – 60 % em equinos e a administração IM é bem absorvida, mas é irritante (DOWLING, 2004). As doses altas administradas com intervalos prolongados produzem melhores resultados que a administração frequente em um regime fracionado (LEES e ALIABADI, 2002).

As fluorquinolonas possuem uma boa cobertura para gram-negativos e gram-positivos, mas não para anaeróbicos e devem ser usados como alternativa para infecções resistentes ou com antibiograma conhecido (ARMENGOU, 2007). Atuam sobre *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa* (SPINOSA, 1999), *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Rickettsia* spp., estreptococos e estafilococos sendo particularmente efetivas contra patógenos entéricos gram-negativos, incluindo algumas cepas resistentes às cefalosporinas e aminoglicosídeos (DOWLING, 2004). Lees e Aliabadi (2002) citam ainda que as fluorquinolonas atuam ainda sobre *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mannheimia haemolytica* e *Pasteurella multocida* e que uma vantagem desses fármacos

é que não destroem os enterococos intestinais comensais e Wilson (2001) adiciona aos suscetíveis *Ehrlichia* sp.

4.8.1 Interações Farmacológicas

Existe sinergia mínima entre as fluorquinolonas e os B-lactâmicos ou aminoglicosídeos contra bactérias entéricas gram-negativas. São antagonistas ao cloranfenicol ou à rifampicina devido à inibição da síntese de autolisina bacteriana após a administração concomitante de inibidores da síntese de proteínas bacterianas (DOWLING, 2004). Outras interações descritas em seres humanos incluem sua menor absorção na presença de antiácidos que contenham magnésio ou alumínio, assim como a administração simultânea de sucralfato (LEES e ALIABADI, 2002).

4.8.2 Efeitos Adversos

Administrações crônicas de altas doses de fluorquinolonas causam lesões nas cartilagens articulares de filhotes de cães e artropatia tem sido documentada em potros de 2 semanas de idade que receberam enrofloxacin VO a uma dose de 10 mg/kg, mas isso não foi observado em cavalos adultos que receberam enrofloxacin IV em até 25 mg/kg por 3 semanas (DOWLING, 2004). Também foram descritos tonturas, cefaleias, náuseas e convulsões com a administração de altas doses (LEES e ALIABADI, 2002) e a utilização das fluorquinolonas é contra-indicada em fêmeas prenhes (SPINOSA, 1999). Segundo Wilson (2001) algumas formulações de enrofloxacin não são recomendadas para administração IM, pois provocam reações teciduais inaceitáveis. Wilson (2001) ainda cita ataxia e outros sinais neurológicos durante ou através da rápida administração IV em bolus de altas doses (15 mg/kg ou mais).

4.8.3 Posologia

Dowling (2002) indica a dose de 5 – 10 mg/kg IV ou VO uma vez ao dia. Spinosa (1999) indica 2,5 mg/kg VO a cada 12 horas. Armengou (2007) recomenda 5 –

7,5 mg/kg IV ou IM a cada 24 horas ou 7,5 – 10 mg/kg VO a cada 24 horas. Papich (2001) indica a mesma dosagem VO que Armengou (2007) e 5 mg/kg IV ou IM a cada 24 horas. Weese et al. (2010) recomenda 5 mg/kg IV a cada 24 horas, 7,5 – 10 mg/kg PO a cada 24 horas e a mesma dose IV para infecções por *Pseudomonas*. Wilson (2001) indica a dose de 5 – 5,5 mg/kg IV SID ou 4 mg/kg VO BID ou 7,5 mg/kg VO SID.

4.8.4 Uso Clínico

Weese et al. (2010) indica como última opção a enrofloxacinina para o tratamento de pneumonias e pleuropneumonias causadas por determinados microrganismos.

4.9 Tetraciclina

As tetraciclina são obtidas a partir de várias espécies de *Streptomyces* e é um dos grupos clássicos de antibióticos de amplo espectro que atuam como agentes bacteriostáticos inibindo a síntese de proteínas nas células bacterianas (LEMOS, 2002). Derivados de tetraciclina incluem clortetraciclina, oxitetraciclina, doxiciclina e minociclina (DOWLING, 2004).

Segundo Lemos (2002) e Armengou (2007), não é recomendada a utilização das tetraciclina em equinos devido à sua potencial toxicidade, no entanto, elas são os antibióticos de eleição para o tratamento da febre causada por *Ehrlichia* e as pleurites por micoplasmas, sendo o único derivado recomendado nestes casos o cloridrato de oxitetraciclina, administrado por via IV lentamente. Segundo Dowling (2004), são usadas em equinos a oxitetraciclina e a doxiciclina, sendo a oxitetraciclina o fármaco de escolha para a febre Potomac equina causada por *Ehrlichia risticii* e a erliquiose equina causada pela *E. equi*.

A maioria das tetraciclina pode ser administrada por VO, embora se utilize também as vias IM e IV, sendo a via IM utilizada unicamente com a tetraciclina e a oxitetraciclina, já que as demais provocam abscessos estéreis e a IV devendo ser realizada de forma lenta para evitar efeitos adversos (LEMOS, 2002). Estes antibióticos são parcialmente absorvidos a partir do estômago e do trato gastrointestinal superior.

Alimentos prejudicam a absorção de todas as tetraciclina, exceto da doxiciclina e minociclina que é melhorada pela sua presença (O'CONNOR, 2004).

As distintas tetraciclina variam em sua lipossolubilidade, o que determina sua diferente distribuição nos tecidos e sua taxa de eliminação, e permite estabelecer três grupos em função da duração do efeito: curto (clortetraciclina, oxtetraciclina, tetraciclina), intermediário (demeclociclina, metaciclina) ou extenso (doxiciclina, minociclina) (LEMOS, 2002).

As tetraciclina são efetivas contra bactérias gram-negativas, tanto aeróbicas quanto anaeróbicas, assim como contra gram-positivas, e inclusive contra alguns protozoários, atuando sobre *Clostridium*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* e *Listeria* (LEMOS, 2002). Seu espectro de ação inclui ainda *Rickettsia*, *Coxiella*, *Mycoplasma* e *Chlamydia* spp.

A resistência à tetraciclina aumentou entre pneumococos e gonococos, o que limita seu uso no tratamento de infecções causadas por estes organismos (O'CONNOR, 2004).

4.9.1 Interações Farmacológicas

As tetraciclina são incompatíveis com a utilização de antibióticos B-lactâmicos e cloranfenicol, assim como com qualquer preparado que contenha concentrações elevadas de cálcio, magnésio e sódio. A administração simultânea de corticosteroides pode causar uma elevação anormal de compostos nitrogenados no sangue (azotemia) devido ao aumento do catabolismo e a combinação com polimixinas é sinérgica. A doxiciclina tem também efeitos sinérgicos com a rifampicina e a estreptomicina para o tratamento da brucelose (LEMOS, 2002).

4.9.2 Efeitos Adversos

Segundo Lemos (2002), a administração rápida IV de tetraciclina pode provocar colapso cardiovascular, provavelmente devido à fixação de cálcio pelas mesmas, o que pode levar também à deposição no tecido ósseo e dentes (SPINOSA,

1999), necrose local quando administrada por via IM, vômitos após a administração VO, capacidade de alteração da microflora intestinal e efeitos tóxicos sobre as células hepáticas e renais, levando respectivamente à infiltração gordurosa e necrose em túbulos proximais (SPINOSA, 1999). Essa necrose também é descrita por Dowling (2004) através da administração de altas doses de oxitetraciclina, juntamente com endotoxemia, desidratação e/ou nefropatia por pigmento. Também podem causar, principalmente as mais lipofílicas (doxiciclina e minociclina), alterações digestivas, com frequência com quadros de diarreia e sobreinfecções por leveduras, fungos e bactérias resistentes, sendo os equinos especialmente suscetíveis podendo inclusive causar nos mesmos colite grave e esse seria um motivo de evitar seu uso nestes animais. Doxiciclina é contra-indicada em fêmeas prenhes e o uso de oxitetraciclina pode causar fotodermatites (LEMOS, 2002).

4.9.3 Posologia

Lemos (2002) sugere a dose de 20 mg/kg IM a intervalos de 48 horas durante 4 – 8 dias para a doxiciclina e minociclina. Weese et al. (2010) indica a dose de 10 mg/kg VO a cada 12 horas ou 20 mg/kg VO a cada 24 horas e de 6,6 mg/kg IV de forma lenta a cada 12 a 24 horas. Papich (2001) recomenda 10 mg/kg VO a cada 12 horas para a doxiciclina e 3,5 mg/kg a cada 12 horas ou mais de 10 mg/kg a cada 24 horas IV ou IM. Armengou (2007) indica 10 mg/kg a cada 12 horas ou 20 mg/kg a cada 24 horas por VO para a doxiciclina e 3,5 mg/kg IV a cada 12 horas ou 10 mg/kg IV ou IM a cada 24 horas para a oxitetraciclina.

4.9.4 Uso Clínico

Devido ao seu amplo espectro, as tetraciclinas são especialmente úteis para o tratamento de infecções bacterianas mistas. Atualmente está especialmente indicada para o tratamento de infecções causadas por alguns micoplasmas, sendo a doxiciclina e a minociclina mais efetivas que as tetraciclinas clássicas para esses casos pelo seu caráter mais lipofílico, o que as permite alcançar concentrações intracelulares

superiores, assim como chegar mais facilmente aos tecidos. Também são indicadas para o tratamento de pneumonias causadas por *Pasteurella* (LEMOS, 2002) e são a segunda opção para o tratamento de pneumonias causadas por *Bordetella bronchiseptica* (WEESE et al., 2010). Armengou (2007) cita que seu uso é limitado a infecções em que o antibiograma realmente não deixe outra opção terapêutica ou em infecções concretas por *Rickettsias*.

4.10 Cloranfenicol

O cloranfenicol é um antibiótico de amplo espectro originalmente isolado de *Streptomyces venezuelae*, embora atualmente se obtenha mediante síntese química (LEMOS, 2002). Atua inibindo a síntese proteica dos microrganismos sensíveis, ligando-se à subunidade 50 S e interferindo na formação do peptídeo pelo bloqueio da enzima peptidiltransferase (SPINOSA, 1999). Um de seus análogos, o florfenicol, de menor toxicidade, é utilizado, sobretudo para o tratamento de infecções respiratórias em bovinos, e também tem aplicações em aquicultura (LEMOS, 2002).

É um antibiótico bacteriostático de amplo espectro que atua sobre gram-positivos e alguns gram-negativos, incluindo também bactérias anaeróbicas (ARMENGOU, 2007). Segundo Dowling (2004) atuam sobre estreptococos, estafilococos, *Haemophilus*, *Salmonella*, *Pasteurella*, *Brucella* spp. e *Mycoplasma* spp. Já o florfenicol é ativo contra cepas resistentes ao cloranfenicol de *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* e *Proteus*. Os dois são ativos ainda contra *Rickettsia*, *Chlamydia* e *Hemobartonella* spp.

Segundo Lemos (2002) o cloranfenicol e seus derivados têm um espectro de ação similar ao das tetraciclinas, mas sempre que possível elas devem ser utilizadas devido a sua menor toxicidade, porém, devido a suas propriedades farmacocinéticas, este antibiótico é mais efetivo que as tetraciclinas no tratamento das infecções do Sistema Nervoso Central (SNC), infecções oculares profundas causadas por bactérias gram-positivas, infecções por anaeróbicos como *Bacteroides fragilis*, infecções prostáticas por bactérias gram-negativas e salmoneloses sistêmicas.

É bem absorvido pelo trato gastrointestinal de monogástricos, por mucosas e pele (ARMENGOU, 2007 e LEMOS, 2002). Não é administrado em equinos pela via IV devido a sua curta meia-vida, o que impede a obtenção de concentrações plasmáticas terapêuticas e sua administração IM está associada com dor severa em equinos e não é recomendada (DOWLING, 2004).

4.10.1 Interações Farmacológicas

Sua ação bacteriostática pode inibir a ação bactericida dos antibióticos B-lactâmicos e não devem ser utilizados conjuntamente. Segundo Dowling (2004) o cloranfenicol é um inibidor da enzima hepática microsomal e reduz a depuração dos fármacos que são metabolizados pelas mesmas enzimas e também prolonga o efeito farmacológico de certos fármacos como barbitúricos, sendo descrito inclusive efeitos mortais em cães tratados conjuntamente com cloranfenicol e doses baixas de fenobarbital (LEMOS, 2002). Pode provocar degeneração muscular em algumas espécies por sua utilização conjuntamente com ionóforos como a monensina (LEMOS, 2002).

Dowling (2004) cita que o cloranfenicol pode antagonizar a atividade das penicilinas e dos aminoglicosídeos, também não deve ser administrado com as fluoroquinolonas, pois inibe a síntese de proteínas interferindo na produção de autolisinas responsáveis pela lise celular após a interferência das fluoroquinolonas no superenrolamento do DNA e o cloranfenicol ainda age no mesmo local que os macrolídeos.

4.10.2 Efeitos Adversos

Segundo Lemos (2002), este antibiótico provoca poucos efeitos secundários, mas os que aparecem podem ser graves, sendo o mais importante as discrasias sanguíneas. Em baixa incidência pode produzir anemia aplásica nos humanos que o manipulam ou ingerem e por este motivo seu uso em humanos e animais foi proibido (ARMENGOU, 2007). Este antibiótico atravessa facilmente a placenta, por isso não é

recomendada a sua utilização em fêmeas prenhes, tampouco no período de lactação, pois foram descritos efeitos teratogênicos (LEMOS, 2002).

O cloranfenicol pode inibir a síntese de proteínas nas células dos mamíferos e pode suprimir a produção de anticorpos se dado antes de um estímulo antigênico podendo afetar a resposta à vacinação e por esta razão não é recomendado realizar nenhum tipo de imunização dos animais durante o tratamento com este antibiótico (LEMOS, 2002 e DOWLING, 2002).

4.10.3 Posologia

Dowling (2004) indica a dose de 45 – 60 mg/kg IV, IM, SC ou VO TID ou QID. Lemos (2002) recomenda 25 – 50 mg/kg VO, IM ou IV a cada 12 a 24 horas. Spinosa (1999) indica como dose de ataque 50 mg/kg VO ou IM a cada 8 a 12 horas com dose de manutenção de 30 – 50 mg/kg. Papich (2001) e Weese et al. (2010) indicam 35 – 50 mg/kg VO a cada 6 a 8 horas.

4.10.4 Uso Clínico

Segundo Papich e Riviere (2001) o cloranfenicol tem sido utilizado para tratar infecções bacterianas do trato respiratório, porque podem ter uma melhor penetração através da barreira sangue-brônquio em secreções respiratórias e fluido de revestimento respiratório do que os antibióticos mais polares ou menos lipofílicos.

4.11 Eritromicina e Azitromicina

A eritromicina e a azitromicina pertencem ao grupo dos macrolídeos, um numeroso grupo de antibióticos produzidos por diversas espécies de *Streptomyces* que atuam bloqueando a síntese de proteínas mediante a inibição da translocação por união reversível da subunidade ribossômica de 50 S (LEMOS, 2002). Os antibióticos macrolídeos incluem a eritromicina, a claritromicina, a azitromicina, a tilosina, a tilmicosina e a tiamulina (DOWLING, 2004).

O espectro de ação dos macrolídeos pode ser considerado intermediário; são ativos contra bactérias gram-positivas e micoplasmas e possuem boa atividade contra bactérias anaeróbicas, sendo as bactérias gram-negativas aeróbicas resistentes (SPINOSA, 1999). São efetivos contra vários microrganismos, incluindo *Mycoplasma* spp., *H. influenzae*, *Streptococcus* sp (incluindo *S. pyogenes* e *S. pneumoniae*, o último já apresentando aumento na resistência), estafilococos, gonococos e *Legionella pneumophila* (O'CONNOR, 2004). Também atuam sobre estafilococos, estreptococos, *Campylobacter jejunii*, *Clostridium* spp., *R. equi* e *Chlamydia* (DOWLING, 2004).

Segundo Lemos (2002) a maioria dos macrolídeos é bem absorvida por via gastrointestinal ou parenteral, mas a presença de alimento modifica de forma notável a biodisponibilidade de todas as preparações e a eritromicina é inativada pelo ácido gástrico, devendo ser administrada em apresentações com revestimento que se dissolva no intestino ou em forma de ésteres (especialmente o estolato e o etilsuccinato).

A eritromicina e outros antibióticos macrolídeos são às vezes utilizados como alternativa ao uso das penicilinas quando estas falham ou quando elas causam alguma reação alérgica (PAPICH e RIVIERE, 2001).

A eritromicina foi obtida a partir de culturas de *Streptomyces erythreus* (SPINOSA, 1999) e possui espectro de ação frente à gram-positivas muito limitado. Usualmente é considerada bacteriostática, mas em altas doses pode tornar-se bactericida. É ativa contra gram-positivos aeróbicos (*R. equi* é altamente suscetível), alguns *Actinobacillus* sp e *Pasteurella* sp, algumas bactérias anaeróbicas, incluindo *Clostridium* sp, *Bacteroides* sp (exceto *B. fragilis*) e alguns *Fusobacterium* sp. Apresentam suscetibilidade intermediária *Ehrlichia* sp e *Bordetella* sp, sendo o *Mycoplasma* sp resistente à eritromicina (WILSON, 2001).

Formulações de eritromicina são altamente irritantes quando administradas por via IM e não são usadas em equinos. Estearato de eritromicina e fosfato de eritromicina produzem picos de concentrações plasmáticas mais rapidamente do que as formulações de éster após administração VO (DOWLING, 2004).

A azitromicina é um derivado sintético da eritromicina e é considerada um macrolídeo de última geração (SPINOSA, 1999) ou um azálido segundo Armengou (2007) e Papich e Riviere (2001). São muito mais estáveis frente ao pH ácido, oferecem

uma elevada biodisponibilidade (40 – 60 %) através de sua administração oral, uma semi-vida plasmática muito maior e alcançam concentrações muito mais altas nos tecidos, que podem ser 10 – 100 vezes maiores que no plasma (LEMOS, 2002).

Possui um maior espectro de ação, sendo capaz de atuar contra microrganismos gram-negativos (SPINOSA, 1999) e tem a vantagem de permanecer por mais tempo nos leucócitos, principalmente nos que se situam no parênquima pulmonar (ARMENGOU, 2007).

4.11.1 Interações Farmacológicas

As alquilxantinas (ex. teofilina, aminofilina), utilizam o mesmo sistema enzimático que os macrolídeos, de modo que a administração concomitante dos mesmos leva a uma duplicação da concentração de alquilxantinas e da toxicidade. Não é recomendada também a administração concomitante com outros macrolídeos, lincosamidas, cloranfenicol ou florfenicol devido ao mecanismo de ação similar (DOWLING, 2004). Pode potencializar o efeito de outros fármacos e está especialmente contraindicada sua administração conjunta com carbamazepina, corticosteroides, digoxina, teofilina e warfarina, sendo este efeito quase inexistente nos novos macrolídeos. Sua combinação com benzilpenicilina e rifampicina tem efeitos sinérgicos contra alguns microrganismos gram-positivos (LEMOS, 2002).

4.11.2 Efeitos Adversos

Segundo Dowling (2004), os macrolídeos estão associados com colite em equinos, por isso sua utilização geralmente é limitada à eritromicina VO. Armengou (2007) cita que o uso da eritromicina está cada vez mais limitado devido à hipertermia que causa nos potros tratados, que segundo Dowling (2004) ocorre em função da redução da resposta termorregulatória normal, risco de colite por *Clostridium* spp nas mães que entram em contato com o antibiótico por ingestão das fezes do potro ou por beber e comer das mesmas fontes, assim como o aumento das resistências detectadas em colônias patogênicas de *R. equi*. Alguns macrolídeos estão associados com

supercrescimento bacteriano no cólon e pode ocorrer diarreia grave e potencialmente fatal em equinos (DOWLING, 2004), Lemos (2002) explica que isso ocorre pela administração VO, levando a náuseas, vômitos e a diarreia, apesar de todas serem leves, exceto nos equinos adultos, onde podem ser graves.

Segundo Lemos (2002) a utilização do estolato de eritromicina pode provocar em algumas ocasiões o aparecimento de hepatite colestásica devido a uma reação de hipersensibilidade a esta preparação, mas a reação desaparece com a suspensão do tratamento e a maioria dos macrolídeos provoca dor aguda durante sua administração IM e tromboflebite durante sua administração IV, especialmente se realizada de forma rápida ou em doses elevadas.

4.11.3 Posologia

Armengou (2007) indica a dose de 25 mg/kg VO a cada 6 a 8 horas de estolato de eritromicina. Papich (2001) indica 10 mg/kg a cada 24 horas para a primeira semana e em seguida a cada 48 horas de azitromicina para o tratamento de *R. equi*, mas ressalta que esta dose é apenas sugestiva, pois ainda não foi testada a sua eficácia e indica a dose de 25 mg/kg VO a cada 6 horas para *R. equi* de estolato de eritromicina e 37,5 mg/kg a cada 12 horas ou 25 mg/kg VO a cada 8 horas da mesma e também de fosfato de eritromicina. Weese et al. (2010) recomenda 10 mg/kg VO a cada 24 horas por 5 dias e após a cada 48 horas para a azitromicina e 25 mg/kg VO a cada 6 horas de estolato de eritromicina e 37,5 mg/kg VO a cada 12 horas de fosfato de eritromicina. Dowling (2004) indica 25 mg/kg VO uma vez ao dia para a eritromicina.

4.11.4 Uso Clínico

Segundo Armengou (2007) a azitromicina tem grande eficácia para combater infecções por *R. equi* e a eritromicina também, mas combinada com a rifampicina. O autor ainda cita que a combinação da mesma com rifampicina aumenta a penetração nos abscessos. Weese et al. (2010) cita os macrolídeos como primeira escolha para o tratamento de pneumonia em potros em conjunto com a rifampicina, como segunda

escolha em pneumonias e pleuropneumonias e como última opção para o tratamento de pneumonias bacterianas por determinados microrganismos como *Staphylococcus*, *Actinobacillus* e *Bordetella bronchiseptica* e abscessos pulmonares combinado com a rifampicina.

Morley et al. (1996) relatam um caso de um equino com pericardite e pleurite por *Mycoplasma felis*, onde inicialmente foi utilizada sulfa associada ao trimetoprim e penicilina G sódica, ceftiofur sódico e metronidazol e eritromicina VO que levou à diarreia, então foi substituída por eritromicina IV (5 mg/kg q.i.d durante 1 hora em 3,6 litros de solução salina) que no dia 11 foi aumentada para 7,5 mg/kg. Com esta última terapia o equino se recuperou bem.

5 CONCLUSÃO

Doenças respiratórias são comuns em cavalos, e são consideradas uma das razões mais frequentes para a administração de antimicrobianos. Por terem causas multifatoriais, os tratamentos recomendados são variáveis e é preciso uma base de conhecimentos para a escolha correta da terapêutica.

Em casos iniciais, onde ainda não se tenha resultados de culturas e antibiograma, podem-se utilizar antibióticos de amplo espectro com base no conhecimento do clínico sobre possíveis agentes causadores sensíveis a determinados fármacos. Porém, hoje em dia, com o aumento das resistências por parte de agentes aos diferentes fármacos utilizados, a escolha específica de um antibiótico de acordo com a sensibilidade do microrganismo é de grande importância.

Temos disponíveis diferentes métodos de diagnóstico simples e seguros, que nos fornecem as informações necessárias para auxílio na escolha correta da terapêutica antimicrobiana e que devem ser utilizados pelo clínico para obter sucesso no tratamento dos equinos.

A antibioticoterapia é sim de grande importância para o tratamento de diversas afecções respiratórias em equinos, mas temos que ter em mente que nem sempre ela é o suficiente para a recuperação total do paciente. É de extrema importância combinar o tratamento com antibióticos com repouso adequado, ventilação adequada dos estabelecimentos dos animais, cuidados com a alimentação, com exercícios e tratamentos cirúrgicos ou com outros fármacos quando necessário.

REFERÊNCIAS

- ARMENGOU, L. Antibioterapia en medicina equine. *Equinus: Medicina y cirugía equina*, n. 18, p. 20 – 30, 2007.
- BAGGOT, J. D.; PRESCOTT, J. F. Antimicrobial selection and dosage in the treatment of equine bacterial infections. *Equine Veterinary Journal, USA*, v. 19, n. 2, p. 92 – 96, 1987.
- BELKNAP, S. Aminoglycoside Antibiotics. In: CRAIG, C. R.; STITZEL, R. E. *Modern Pharmacology With Clinical Applications*. 6 ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. cap. 46, pag. 538 – 543.
- BERTONE, J. J. Basic principles of veterinary pharmacology for equine practitioners. In: BERTONE, J. J.; HORSPOOL, L. J. I. *Equine Clinical Pharmacology*. USA: Saunders, 2004. cap. 1, pag. 1 – 11.
- BORGES, M. C. et al. Timpanismo e empiema de bolsa guttural consequente a garrotilho. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas, Salvador*, v. 4, n. 2, p. 125 – 130, mai./ago. 2005.
- CARMONA, J. U.; LÓPEZ, C.; GIRALDO, C. E. Abscesos pleurales producidos por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus* spp. beta-hemolítico como secuela de . *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias, Manizales*, v. 21, p. 590 – 596, nov. 2008.
- DONALDSON, M. T. et al. Interstitial pneumonia and pulmonary fibrosis in a horse. *Equine Veterinary Journal, USA*, v. 30, n. 2, p. 173 – 175, 1998.
- DOWLING, P. M. Antimicrobial therapy. In: BERTONE, J. J.; HORSPOOL, L. J. I. *Equine Clinical Pharmacology*. USA: Saunders, 2004. cap. 2, pag. 12 – 47.

- ESTÉVEZ, R. J. Origen de las sustancias medicamentosas. In: LÓPEZ, L. M. B.; LANDONI, M. F.; MARTÍN-JIMÉNEZ, T. *Farmacología y Terapéutica Veterinaria*. Madrid: Mc Graw Hill/Interamericana, 2002. cap. 1, pag. 3 – 19.
- GÓRNIK, S. L. Quimioterápicos. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 2. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. cap. 36, pag. 379 – 388.
- GRAUMLICH, J. F. β -Lactam Antibiotics. In: CRAIG, C. R.; STITZEL, R. E. *Modern Pharmacology With Clinical Applications*. 6 ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. cap. 45, pag. 526 – 537.
- GUARDABASSI, L.; KRUSE, H. Princípios da Utilização Prudente e Racional de Antimicrobianos em Animais. In: GUARDABASSI, L.; JENSEN, L. B.; KRUSE, H. *Guia de Antimicrobianos em Veterinária*. Porto Alegre: Artmed, 2010. cap. 1, pag. 17 – 29.
- LEES, P.; ALIABADI, F. S. Antimicrobianos que inibem la función de los ácidos nucleicos. In: LÓPEZ, L. M. B.; LANDONI, M. F.; MARTÍN-JIMÉNEZ, T. *Farmacología y Terapéutica Veterinaria*. Madrid: Mc Graw Hill/Interamericana, 2002. cap. 37, pag. 484 – 492.
- LEMONS, M. L. Antimicrobianos que inibem la síntesis de proteínas. In: LÓPEZ, L. M. B.; LANDONI, M. F.; MARTÍN-JIMÉNEZ, T. *Farmacología y Terapéutica Veterinaria*. Madrid: Mc Graw Hill/Interamericana, 2002. cap. 36, pag. 468 – 483.
- MARTÍN-JIMÉNEZ, T. Antimicrobianos que actúan em la pared bacteriana. In: LÓPEZ, L. M. B.; LANDONI, M. F.; MARTÍN-JIMÉNEZ, T. *Farmacología y Terapéutica Veterinaria*. Madrid: Mc Graw Hill/Interamericana, 2002. cap. 35, pag. 455 – 467.

MARTÍN-JIMÉNEZ, T. Sulfamidas y diaminopirimidinas. In: LÓPEZ, L. M. B.; LANDONI, M. F.; MARTÍN-JIMÉNEZ, T. Farmacología y Terapéutica Veterinaria. Madrid: Mc Graw Hill/Interamericana, 2002. cap. 34, pag. 447 – 454.

MCCLURE, J. T.; MCCLURE, J. J. Terapia Antimicrobiana. In: SAVAGE, C. J. Segredos em Medicina de Equinos Respostas necessárias ao dia – a – dia: na clínica, no campo, em exames orais e escritos. Porto Alegre: Artmed, 2001. cap. 21, pag. 358 – 375.

MILLER-HJELLE, M. A.; SOMARAJU, V.; HJELLE, J. T. Synthetic Organic Antimicrobials: Sulfonamides, Trimethoprim, Nitrofurans, Quinolones, Methenamine. In: CRAIG, C. R.; STITZEL, R. E. Modern Pharmacology With Clinical Applications. 6 ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. cap. 44, pag. 515 – 525.

MORLEY, P. S. et al. Pericarditis and pleuritis caused by *Mycoplasma felis* in a horse. Equine Veterinary Journal, Canada, v. 28, n. 3, p. 237 – 240, 1996.

O'CONNOR, R. P. Tetracyclines, Chloramphenicol, Macrolides, and Lincosamides. In: CRAIG, C. R.; STITZEL, R. E. Modern Pharmacology With Clinical Applications. 6 ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. cap. 47, pag. 544 – 551.

PAPICH, M. G.; RIVIERE, J. E. Chloramphenicol and Derivatives, Macrolides, Lincosamides, and Miscellaneous Antimicrobials. In: ADAMS, H. R. Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 8 ed. Iowa: Blackwell Publishing, 2001. cap. 44, pag. 868 – 897.

PAPICH, M. G. Current Concepts in Antimicrobial Therapy for Horses. AAEP Proceedings, v. 47, p. 94 – 102, 2001.

PAPICH, M. G.; RIVIERE, J. E. Fluoroquinolone Antimicrobial Drugs. In: ADAMS, H. R. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 8 ed. Iowa: Blackwell Publishing, 2001. cap. 45, pag. 898 – 917.

RIVIERE, J. E.; SPOO, J. W. Aminoglycoside Antibiotics. In: ADAMS, H. R. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 8 ed. Iowa: Blackwell Publishing, 2001. cap. 43, pag. 841 – 867.

RIVIERE, J. E.; SPOO, J. W. Sulfonamides. In: ADAMS, H. R. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 8 ed. Iowa: Blackwell Publishing, 2001. cap. 40, pag. 796 – 817.

RIVIERE, J. E.; SPOO, J. W. Tetracycline Antibiotics. In: ADAMS, H. R. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 8 ed. Iowa: Blackwell Publishing, 2001. cap. 42, pag. 828 – 840.

SILVA, M. B. et al. Aerossolterapia nas doenças respiratórias em equinos. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, São Paulo, v. 38, n. 2, p. 88 – 96, 2001.

SOMARAJU, V. Drugs Used in Tuberculosis and Leprosy. In: CRAIG, C. R.; STITZEL, R. E. *Modern Pharmacology With Clinical Applications*. 6 ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. cap. 49, pag. 557 – 566.

SPINOSA, H. S. Antibióticos: Aminoglicosídeos, Polimixinas, Bacitracina e Vancomicina. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. *Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária*. 2. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. cap. 38, pag. 396 – 399.

SPINOSA, H. S. Antibióticos Beta-Lactâmicos: Penicilinas e Cefalosporinas. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada à**

Medicina Veterinária. 2. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. cap. 37, pag. 389 – 395.

SPINOSA, H. S. Antibióticos: Macrolídeos, Lincosamidas, Rifamicinas, Fosfomicina e Novobiocina. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIAC, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária.** 2. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. cap. 40, pag. 405 – 408.

SPINOSA, H. S. Antibióticos: Tetraciclina, Cloranfenicol e Análogos. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIAC, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária.** 2. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. cap. 39, pag. 400 – 404.

SWEENEY, C. R. et al. Streptococcus equi Infections in Horses: Guidelines for Treatment, Control, and Prevention of Strangles. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 19, p. 123 – 134, 2005.

VADEN, S. L.; RIVIERE, J. E. Penicillins and Related β -Lactam Antibiotics. In: ADAMS, H. R. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics.* 8 ed. Iowa: Blackwell Publishing, 2001. cap. 41, pag. 818 – 827.

WEESE et al. Orientações para o Uso de Antimicrobianos em Equinos. In: GUARDABASSI, L.; JENSEN, L. B.; KRUSE, H. **Guia de Antimicrobianos em Veterinária.** Porto Alegre: Artmed, 2010. cap. 10, pag. 201 – 222.

WILSON, W. D. Rational Selection of Antimicrobials for Use in Horses. **AAEP Proceedings**, v. 47, p. 75 – 93, 2001.