

Princípios da Utilização Prudente e Racional de Antimicrobianos em Animais

Luca Guardabassi e Hilde Kruse

1.1 INTRODUÇÃO

Ao longo da história, as doenças infecciosas têm sido uma grande ameaça à saúde humana e animal e uma proeminente causa de morbidade e mortalidade. A introdução de agentes antimicrobianos (Quadro 1.1) 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. Entretanto, logo foi observado que as bactérias podiam tornar-se resistentes aos antimicrobianos, e cepas resistentes emergiam logo após a introdução de novas drogas. A resistência é uma consequência natural e inevitável da utilização de agentes antimicrobianos. A exposição a antimicrobianos seleciona bactérias resistentes e resulta em desvantagem ecológica de bactérias suscetíveis. Esse fenômeno pode ser reproduzido com facilidade no laboratório cultivando uma população mista de bactérias na presença de uma droga antimicrobiana: de acordo com os princípios darwinianos de “sobrevivência do mais forte”, as cepas resistentes sobrepujarão suas homólogas suscetíveis, as quais serão mortas ou inibidas, dependendo do tipo e da concentração da droga. Devido a suas propriedades seletivas intrínsecas, os antimicrobianos têm perdido progressivamente sua eficácia na terapia de várias infecções bacterianas. A emergência e a disseminação da resistência bacteriana associadas com as dificuldades encontradas na descoberta de novos agentes antimicrobianos têm resultado em maiores desafios médicos e graves problemas de saúde pública.

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. Desde então, mudanças substanciais têm sido feitas na alimentação de animais de produção e na medicina de animais de companhia. A intensificação da alimentação de animais de produção tem levado a mudanças radicais no tamanho, na estrutura e no manejo das criações. Sistemas modernos de produção propiciam melhor controle de doenças, devido à melhoria de medidas higiênicas, mas têm tornado os animais mais vulneráveis a doenças, por causa da elevada densidade animal e de condições estressantes. Ao mesmo tempo, o número de animais de companhia tem aumentado substancialmente na sociedade moderna, com estes sendo tratados como membros das famílias, o que resulta em aumento nas despesas com cuidados veterinários e terapia antimicrobiana. Em parte, como resultado dessas mudanças, a utilização de antimicrobianos tornou-se disseminada tanto com os animais de produção como na medicina veterinária. Hoje estima-se que mais da metade de todos os antimicrobianos produzidos mundialmente é utilizada nos animais.

A resistência aos antimicrobianos se desenvolveu ao longo do tempo, antes da introdução dos agentes antimicrobianos na medicina humana e veterinária. Ela provavelmente surgiu milhões de anos atrás em bactérias produtoras de antibióticos vivendo no solo, e foi subsequentemente transferida para espécies bacterianas de interesse médico (1). As bactérias têm desenvol-

Quadro 1.1 Agentes antimicrobianos, antibióticos, desinfetantes e antissépticos

Agentes antimicrobianos ou, simplesmente, *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). Segundo a definição original do Prêmio Nobel S. A. Waksman, o termo *antibiótico* refere-se, somente, ao composto natural de origem microbiana. Entretanto, costuma ser utilizado como sinônimo para qualquer agente antimicrobiano tanto por profissionais como por leigos. Antimicrobianos dirigidos às bactérias são geralmente referidos como *agentes antibacterianos*, embora alguns deles (p. ex., sulfonamidas e tetraciclina) sejam também ativos contra protozoários. Alguns agentes antimicrobianos afetam igualmente células bacterianas, humanas ou animais, devido à falta de toxicidade seletiva, e podem ser utilizados em objetos inanimados (*desinfetantes*) ou em superfícies corporais externas (*antissépticos*).

vidos vários mecanismos para neutralizar a ação dos agentes antimicrobianos. O mais comum é a inativação enzimática da droga, a modificação ou a substituição do alvo da droga, a ativação do efluxo da droga e a redução da assimilação da droga (2). A resistência pode ser intrínseca ou adquirida por conjugação, transformação ou transdução (Quadro 1.2). Uma vez que distintos genes de resistência são agrupados, a transferência horizontal de um único elemento genético pode resultar em resistência das bactérias receptoras a múltiplos antimicrobianos não relacionados (*multirresistência*).

Independentemente da modalidade pela qual a resistência é adquirida, o uso de agentes antimicrobianos cria condições adequadas para a emergência e a disseminação de bactérias resistentes. Deve-se notar que a resistência a certos agentes antimicrobianos pode ser selecionada mesmo pela utilização de outro agente (Quadro 1.3). A disseminação da resistência antimicrobiana não respeita fronteiras filogenéticas ou ecológicas.

Quadro 1.2 Resistência intrínseca ou adquirida

Resistência intrínseca ou *natural* decorre de um fator inerente estrutural ou funcional, associado com espécies bacterianas, um gênero ou mesmo um grande grupo. Por exemplo, bactérias gram-negativas são intrinsecamente resistentes aos glicopeptídeos, porque sua membrana externa é impermeável a esses antibióticos. *Resistência adquirida* decorre de alterações genéticas no genoma bacteriano, as quais podem ser uma consequência de mutações ao acaso em genes próprios ou aquisição horizontal de genes exógenos. As bactérias podem adquirir genes de resistência pela captura de DNA (*transformação*), via bacteriófagos (*transdução*) ou pela transferência de célula para célula (*conjugação*). A conjugação é o mais importante mecanismo para a transferência de genes de resistência, devido à seu vasto espectro de hospedeiros e à localização frequente de genes de resistência em elementos conjugativos como plasmídeos e transposons. Em alguns casos, a resistência pode também resultar da combinação de eventos de mutação e de transferência de genes (p. ex., resistência a cefalosporina devido à extensão do espectro da β -lactamase).

A transmissão do animal para o homem pode ocorrer por vários meios, incluindo suprimentos de alimentos e água, bem como contato direto com animais e fezes. Genes de resistência podem ser transferidos entre bactérias que pertencem a espécies não relacionadas e originam distintos nichos ecológicos. Elementos genéticos móveis albergando genes de resistência podem com facilidade transferi-los horizontalmente entre bactérias de animais terrestres, peixes e humanos (3). Além disso, genes de resistência e bactérias resistentes podem se disseminar através das fronteiras geográficas pelo movimento de pessoas, animais, alimentos e alimentação. Isso implica que o uso de antimicrobianos em animais tem consequências para a situação da resistência em humanos, e os problemas de resistência em um país podem se expandir para outros. A resistência antimicrobiana em ambientes humanos ou não é interdependente em uma escala global. Assim, ao centrar-se nos problemas de resistência antimicrobiana, deve-se ter uma visão global e holística, que envolva diferentes setores e nichos ecológicos.

Quadro 1.3 Seleção cruzada e cosseleção

A resistência a um agente antimicrobiano pode ser selecionada para outro agente conforme dois mecanismos: seleção *cruzada* e *cosseleção*. A seleção cruzada se refere à presença de um único gene de resistência ou mutação conferindo resistência a dois ou mais agentes antimicrobianos (*resistência cruzada*), em geral pertencendo à mesma classe antimicrobiana. A cosseleção deve-se à coexistência de distintos genes ou mutações na mesma cepa bacteriana que confere a resistência a diferentes classes de drogas (*corresistência*). Um exemplo de seleção cruzada é provido por certas drogas antimicrobianas licenciadas para uso em animais, como tilosina, avoparcina e enrofloxacina, as quais têm a habilidade de selecionar de forma cruzada para resistência de drogas estruturalmente relacionadas utilizadas na medicina humana, como eritromicina (macrolídeo), vancomicina (glicopeptídeo) e ciprofloxacina (fluoroquinolona), respectivamente. A tilosina e a tetraciclina, dois antibióticos bastante utilizados na produção de suínos, de modo similar, cosselecionam para resistência aos glicopeptídeos em enterococos suínos, uma vez que os genes que conferem resistência (*ermB* e *tetM*, respectivamente) são com frequência localizados em plasmídeo carregando o gene *vanA* de resistência aos glicopeptídeos. Da mesma forma, alguns metais pesados também têm o potencial de selecionar para resistência a agente antimicrobiano, devido ao fato de que genes codificando resistência a vários grupos de moléculas em geral coexistem na mesma estrutura genética. Por exemplo, o gene *tcrB*, que confere resistência ao sulfato de cobre, um metal pesado utilizado como suplemento alimentar em suínos e como um antisséptico em bovinos, teve sua localização recentemente descoberta, estando localizado próximo à extremidade anterior do *vanA* no plasmídeo do enterococos de origem suína. Altos níveis de cobre na alimentação têm mostrado cosseleção à resistência macrolídica e glicopeptídica de enterococos em suínos (4).

A resistência antimicrobiana é um problema de saúde pública global, e as crescentes evidências científicas indicam que esta é negativamente impactada pelo uso de antimicrobianos em humanos e animais (Capítulo 2). O objetivo deste livro é transformar os princípios gerais do uso prudente de antimicrobianos em um conjunto de diretrizes direcionadas à espécie e à doença específicas

para a utilização de antimicrobianos em animais, incluindo os para produção de alimentos, na medicina de grandes e pequenos animais e na aquicultura. A intenção dos editores é fornecer, aos profissionais da veterinária e estudantes, um guia prático e de fácil utilização de prescrição antimicrobiana. O livro pretende orientar os médicos veterinários ao uso prudente e racional de antimicrobianos e informá-los sobre a importância da preservação da eficácia de antimicrobianos críticos na medicina humana. Este primeiro capítulo introduz as modalidades pelas quais os agentes antimicrobianos são administrados para animais (Seção 1.2) e descreve a história e os princípios gerais do uso prudente e racional dos antimicrobianos (Quadro 1.4) (Seções 1.3 e 1.4). Sobretudo, fornece ao leitor informações necessárias para entender e interpretar as recomendações apresentadas nos capítulos seguintes (Seção 1.5).

1.2 USO DE ANTIMICROBIANOS EM ANIMAIS

Os agentes antimicrobianos podem ser administrados individualmente aos animais para tratamento (*terapia*) ou prevenção (*profilaxia*)

Quadro 1.4 Utilização racional e prudente dos antimicrobianos

Não há definições conclusivas em relação à utilização prudente e racional de antimicrobianos. Ambos os termos costumam ser utilizados para sugerir uma atitude responsável no uso dos antimicrobianos, objetivando minimizar o desenvolvimento e a disseminação da resistência antimicrobiana, ao mesmo tempo maximizando a eficácia terapêutica. Essa atitude e seus objetivos estão aplicados na medicina humana e veterinária. Muitas vezes, os termos prudente e racional são utilizados como sinônimos. Entretanto, referem-se a aspectos sutilmente diferentes. O *uso prudente* tem como meta global reduzir a utilização de antimicrobianos, com ênfase particular no uso de drogas de largo espectro e de extrema importância. O *uso racional* refere-se à administração racional de antimicrobianos em indivíduos com o propósito de otimizar a eficácia clínica, minimizando, por sua vez, o desenvolvimento de resistência.

de doenças. Na produção animal, os antimicrobianos também podem ser administrados para animais clinicamente sadios pertencentes a um mesmo rebanho/lote, animais com manifestações clínicas (uma forma de profilaxia chamada *metafilaxia*) ou para melhorar o crescimento animal (*promotor de crescimento*). A metafilaxia tende a ser utilizada durante surtos de doenças em aquicultura e em aves, mas também é usada em suínos e bovinos. As infecções são tratadas antes do aparecimento clínico, e o período de tratamento em geral é mais curto do que o tratamento terapêutico. O uso do termo “metafilaxia” é controverso, uma vez que essa palavra não existe no dicionário e refere-se a uma situação na qual antimicrobianos são utilizados para propósitos terapêuticos e profiláticos. Entretanto, os editores decidiram manter o termo no livro pois este é bem estudado pelas pessoas que trabalham com animais, sendo referido como uma forma particular de profilaxia na presença de doença.

Para o propósito de promoção de crescimento, drogas antimicrobianas são utilizadas como suplemento alimentar e continuamente administradas em doses subterapêuticas. O mecanismo pelo qual antimicrobianos promotores de crescimento exercem seus efeitos na eficiência alimentar e no ganho de peso não são ainda totalmente entendidos. Os dados mostram que os alegados benefícios do uso dos promotores de crescimento podem não ser percebidos nos sistemas modernos de produção e tendem a ser maiores em situações em que as condições higiênicas são insatisfatórias (5). Muitos autores concordam que os benefícios dos promotores de crescimento podem ser minimizados, se não anulados, pela melhora nas condições de higiene e de manejo, bem como por outras medidas objetivando o controle das doenças, como biossegurança e vacinação.

Entre os animais de produção, a medicação do lote é a única medida viável para tratar aves, enquanto o tratamento pode ser dado individualmente ou em grupo para suínos ou bovinos. O tratamento antimicrobiano sistêmico pode ser administrado via oral, através de água ou alimento medicado, 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. Com vistas à criação de peixes, o tratamento antimicrobiano é quase sempre administrado pela medicação da ração, embora algumas criações possam ser tratadas individualmente, por injeções ou imersões. Em animais de estimação, o tratamento antimicrobiano costuma ser administrado conforme o caso do indivíduo. Tratamentos sistêmicos são conduzidos oralmente, pela administração de tabletes/misturas ou por injeções. A terapia antimicrobiana local inclui os tratamentos de pele, orelha e olho.

Os antimicrobianos utilizados nos animais em geral são os mesmos ou estão estreitamente relacionados aos antimicrobianos usados em humanos. As tetraciclina constituem a classe de antimicrobianos quantitativamente mais usadas em animais, seguida por macrolídeos, pleuromutilins, lincosamidas, penicilinas, sulfonamidas, aminoglicosídeos, fluoroquinolonas, cefalosporinas e fenicóis (6). Os tipos de agentes utilizados em humanos e animais varia entre os países. Na Dinamarca, as penicilinas respondem por cerca de 70% de todas as dosagens para humanos, enquanto a prescrição mais utilizada em suínos são os macrolídeos (70%) e a tetraciclina (21%) (7). Na Noruega, em 2004, preparações puras de penicilina representaram 43 e 42% do total de antimicrobianos utilizados em humanos e animais terrestres, respectivamente; tetraciclina, somente 17 e 3%, respectivamente (8). Diferenças qualitativas e quantitativas podem ser observadas entre distintas espécies ou grupos de animais, inclusive dentro do mesmo país. Por exemplo, dados da Dinamarca mostram que uma grande proporção de preparações contendo aminopenicilinas com ácido clavulânico, cefalosporina e fluoroquinolonas usadas na prática veterinária são administradas em pequenos animais (9). No mundo todo, há marcada diferença em relação a regulação, disponibilidade de mercado, distribuição e utilização de produtos antimicrobianos em veterinária (Capítulo 5). Em muitos países, drogas licenciadas para uso humano são administradas para animais, e produtos veterinários são utilizados em espécies animais para as quais a bula não indica como apropriados (*off-label use*).

As drogas mais utilizadas atualmente, ou no passado, como promotores de crescimento incluem macrolídeos (tilosina e espiramicina), polipeptídeos (bacitracina), glicolipídeos (bambermicina), estreptograminas (virginiamicina), glicopeptídeos (avoparcina), quinoxalinas (carbadox e olaquinox), everninomicinas (avilamicina) e ionóforos (monensina e salinomicina). A distinção entre uso profilático ou promotor de crescimento nem sempre é clara, uma vez que os promotores de crescimento também contribuem para a prevenção de certas doenças e podem ser administrados com essa proposição. Muitos países permitem a utilização de antimicrobianos também como promotores de crescimento em doses subterapêuticas. Nos Estados Unidos, agentes antimicrobianos como a penicilina, eritromicina, tilosina e tetraciclina são aprovados para ambas as utilizações, promoção de crescimento e terapêutica. Na Europa, a legislação para uso como promotores de crescimento originou-se do relatório de Swann (10), e os produtos para uso terapêutico não são autorizados para promoção de crescimento.

Devido à atenção científica internacional e à documentação abordando os riscos de saúde pública associados com o uso dos promotores de crescimento na criação animal, muitos países, incluindo os da União Europeia, têm banido ou estão em processo de eliminação desse uso. Tal diretriz está de acordo com as recomendações propostas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2000 (11) e endossadas pela Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação (Food and Agriculture Organization; FAO) e pela Organização Internacional de Epizootias (OIE) em 2003 (12) (Seção 1.3). Os efeitos sobre o consumo total de antimicrobianos que resultou da proibição de utilização de promotores de crescimento em 1995 foram investigados na Dinamarca (7). O consumo total de agentes antimicrobianos em animais de produção foi reduzido à metade, no período compreendido entre 1994 (206 toneladas) e 2004 (101 toneladas). Apesar de um aumento acentuado do consumo de agentes antimicrobianos utilizados na terapia também ter sido observado, com 48 toneladas utilizadas em 1996 e 101 toneladas utilizadas em 2003, é provável que o aumento observado desde 2000 seja devido a uma epidemia da “síndrome da refugagem” ou síndrome multissistêmica do

definhamento do leitão desmamado (*post-weaning multisystemic wasting syndrome*; PMWS) em suínos. Na Noruega e na Suécia, a proibição de uso de promotores de crescimento não foi seguida por um aumento na utilização terapêutica de agentes antimicrobianos (13).

Na maioria dos países, é muito difícil coletar boas informações sobre o consumo de agentes antimicrobianos para a veterinária e promotores de crescimento para animais. Dados quantitativos são muito raros, e as estimativas estão disponíveis apenas para poucos países. Nos Estados Unidos, o consumo de antimicrobianos em animais mostrou um evidente aumento entre 1951 e 1978 (14). A produção total de aditivos em alimentos para animais cresceu de 110 toneladas em 1951 para 5.580 toneladas em 1978, e um aumento ainda mais acentuado foi observado para a utilização terapêutica em humanos e animais, que aumentou de 580 para 6.080 toneladas durante o mesmo período. A Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos (European Agency for the Evaluation of Medical Products; EMEA) estimou o montante de agentes antimicrobianos utilizados para produzir a mesma quantidade de carne em diferentes países da União Europeia em 1997 (15). Ainda que esses dados devam ser interpretados com cautela, diferenças substanciais foram observadas entre os diferentes países, sugerindo que há espaço para a redução do uso de antimicrobianos.

1.3 HISTÓRIA DO USO PRUDENTE DE ANTIMICROBIANOS

Durante os últimos 40 anos, tem havido controvérsia sobre o impacto da utilização de agentes antimicrobianos em animais na resistência antimicrobiana em medicina humana. A utilização de antimicrobianos promotores de crescimento nos animais criou um debate acalorado. O principal obstáculo para determinar se as bactérias resistentes provenientes de origem animal apresentam uma importante ameaça para a saúde humana é a dificuldade em rastrear todos os passos, do animal à doença humana. Essa questão é complicada pelo fato de que os animais e os humanos recebem o mesmo tipo de antimicrobianos, sendo colonizados por bactérias comuns ou espécies estreitamente relacionadas, e seus ambientes não são separados. Mesmo que

a polêmica de certa forma continue, hoje, em geral é reconhecido e bem documentado que o uso de antimicrobianos em animais pode ter um impacto sobre a saúde pública (Capítulo 2). As seções seguintes descrevem o processo histórico que leva ao reconhecimento de riscos à saúde humana e à consequente formulação dos princípios da prudente utilização de antimicrobianos.

1.3.1 O relatório Swann

A preocupação com a possível influência do uso de antimicrobianos em animais sobre a saúde humana levou à nomeação do Comitê Misto sobre a utilização de antibióticos na pecuária e Medicina Veterinária na Grã-Bretanha em 1968. A tarefa dessa comissão, presidida por M. M. Swann, era obter informações sobre a utilização atual e potencial de antimicrobianos em produção animal e medicina veterinária, com especial referência à resistência antimicrobiana, considerando as implicações para a produção animal e à saúde humana e animal, e fazer recomendações para o uso de antimicrobianos. O relatório Swann (10) recomenda que agentes antimicrobianos sejam excluídos da alimentação animal (a menos que especificamente prescritos para tal uso), se forem usados como agentes terapêuticos em medicina humana ou veterinária, ou se forem associados com o desenvolvimento de resistência cruzada a drogas usadas em humanos. Esse documento foi o fundamento para o desenvolvimento da política em matéria de utilização prudente de agentes antimicrobianos e da regulamentação sobre o uso de antimicrobianos em muitos países.

O governo britânico implementou as recomendações dadas pela comissão Swann em 1971. Antimicrobianos foram oficialmente classificadas em dois grupos. O primeiro era composto por agentes aprovados para uso em rações animais como promotores de crescimento, e incluiu bacitracina, virginiamicina e bambermicinas. O segundo era composto por agentes com fins terapêuticos, cujo uso era restrito à prescrição por um médico ou veterinário. Dessa forma, doses subterapêuticas foram banidas na utilização de antimicrobianos terapêuticos. Outros países da Europa Ocidental e o Japão também seguiram as recomendações dadas no relatório Swann. Em

contraste, no entanto, nenhuma nova legislação foi promulgada nos Estados Unidos ou no Canadá. O uso de antimicrobianos como aditivos continua livre na América do Norte, pois é considerado boa prática de gestão em saúde animal. Em 2005, a Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos retirou a aprovação da enrofloxacin em aves, devido ao risco à saúde pública relativo ao desenvolvimento de resistência às quinolonas em *Campylobacter*. Essa ação representa a primeira vez que um antimicrobiano foi retirado nos Estados Unidos por causa da preocupação com a resistência.

1.3.2 Atividades relevantes da FAO, da OIE e da OMS

Nos últimos anos, tornou-se claro que a contenção da resistência aos antimicrobianos, como uma consequência da complexidade e da multiplicidade de dimensões do problema da resistência antimicrobiana, depende de uma abordagem holística, transversal e internacional. Os grupos humano, animal e vegetal têm uma responsabilidade partilhada e um papel nos esforços para prevenir e minimizar a seleção para resistência antimicrobiana tanto para uso humano quanto não humano de antimicrobianos. O gerenciamento de riscos à saúde humana a partir do uso não humano de antimicrobianos e as consequentes bactérias resistentes exigem colaboração interdisciplinar nacional e internacional. Assim, desde 1997, a OMS em colaboração com a FAO e a FAO em colaboração com a OIE convocaram uma série de consultas dirigidas ao uso não humano de antimicrobianos e à associação da resistência antimicrobiana e possíveis problemas de saúde pública.

Em 1997, a OMS convocou uma reunião em Berlim para abordar o impacto médico do uso de antimicrobianos em alimentos animais (16). Nessa reunião, concluiu-se que há provas diretas de que o uso de antimicrobianos em animais seleciona sorotipos de *Salmonella* não tifoides resistentes aos antimicrobianos. Essas bactérias foram transmitidas aos humanos por alimentação ou contato direto com os animais. Notavelmente, os peritos recomendam gestão dos riscos em nível do produtor, através da utilização prudente de antimicrobianos. Devido

à importância das fluoroquinolonas na saúde humana e à preocupação em saúde pública do crescente aumento de resistência a elas, especialmente em *Salmonella* e *Campylobacter*, a OMS convocou uma reunião em Genebra, em 1998, para discutir o uso de quinolonas em animais produtores de alimentos e o potencial impacto sobre a saúde humana (17). Os participantes concordaram que o uso de antimicrobianos seleciona para resistência e que *Salmonella*, *Escherichia coli* e *Campylobacter* resistentes no abastecimento alimentar representam um risco à saúde pública. Concluiu-se que a utilização de fluoroquinolonas na alimentação de animais levou ao aparecimento de *Campylobacter* resistentes e de *Salmonella* com reduzida suscetibilidade às fluoroquinolonas.

Consciente de que a resistência antimicrobiana é um problema multifatorial e, portanto, exige uma abordagem multidisciplinar, a OMS, com a participação da FAO e da OIE, convocou em 2000, uma consulta a peritos que desenvolveu os princípios globais da OMS para a contenção da resistência antimicrobiana em animais destinados à alimentação humana (11). O objetivo desses princípios globais é minimizar os impactos negativos em saúde pública da utilização de antimicrobianos em animais produtores de alimentos e prever sua utilização segura e eficaz em medicina veterinária. Os princípios fornecem um quadro de recomendações para reduzir o abuso e o uso indevido de antibióticos nos alimentos para animais e para proteger a saúde humana, os quais são parte de uma estratégia global da OMS para a contenção da resistência antimicrobiana. Entre outros, os princípios globais salientaram que os antimicrobianos promotores de crescimento que pertencem às classes de agentes utilizados (ou apresentados para aprovação) em humanos e animais devem ser encerrados rapidamente, na ausência de risco com base em avaliações, e que avaliações de risco de todos os antimicrobianos promotores do crescimento devem ser mantidas. Foi destacada a importância do estabelecimento de programas nacionais de vigilância da resistência antimicrobiana em bactérias de animais, alimentos de origem animal e para uso de antimicrobianos em alimentos para animais e humanos. Em novembro de 2002, a OMS convocou um painel internacional de pe-

ritos multidisciplinares independentes em Foulum, Dinamarca, para analisar as possíveis consequências para a saúde humana, a saúde animal e o bem-estar, o impacto ambiental, a produção animal e a economia nacional resultantes do programa da Dinamarca para o término do uso de antimicrobianos promotores de crescimento em animais de produção de alimentos, especialmente suínos e frangos (18). A revisão mostrou que é possível, pelo menos para alguns sistemas de produção animal, abandonar o uso de antimicrobianos promotores de crescimento na produção animal, sem qualquer aumento significativo no uso terapêutico ou qualquer perda considerável de produtividade.

O Codex Alimentarius é um organismo sob a égide da FAO e da OMS que desenvolve procedimentos, orientações e matérias relacionados a alimentos, tais como códigos de procedimentos no âmbito da comissão de programas de padronização em alimentos da FAO/OMS. Seus principais propósitos são proteger a saúde dos consumidores e assegurar práticas comerciais justas no comércio alimentar internacional. O Comitê Executivo da Comissão do Codex Alimentarius, em 2001, recomendou que a FAO, a OMS e a OIE convocassem uma consulta multidisciplinar de peritos para aconselhar a comissão sobre os riscos à saúde humana associados com a utilização de antimicrobianos na agricultura, incluindo a aquicultura e a medicina veterinária. Como resposta, a FAO, a OMS e a OIE, conjuntamente, convocaram uma abordagem em duas fases que consistiu de duas oficinas de peritos. A primeira oficina, ocorrida em dezembro de 2003, em Genebra, conduziu uma avaliação científica dos riscos decorrentes da resistência antimicrobiana advinda do uso de antimicrobianos em animais e formulou recomendações e opções para ações futuras na gestão de riscos (19). A segunda oficina, realizada em março de 2004, em Oslo, Noruega, considerou a ampla gama de possíveis opções de gestão dos riscos da resistência microbiana a partir do uso não humano de antimicrobianos (12).

A primeira oficina de peritos, realizada em Genebra, concluiu que há evidências claras de consequências adversas para a saúde humana, devido a organismos resistentes resultante do uso não humano de antimicrobianos (ver também o Capítulo 2). A rota de origem alimentar foi re-

conhecida como a principal via de transmissão de bactérias resistentes e genes de resistência do alimento animal aos humanos. No entanto, reconheceu-se que existem outras vias de transmissão. Evidências científicas disponíveis mostram que a utilização de antimicrobianos em horticultura, aquacultura e animais de companhia também pode resultar na propagação de bactérias resistentes e de genes de resistência a humanos. A oficina concluiu que os resíduos de antibióticos em alimentos, nos regimes regulamentares atuais, representam um risco significativamente menor para a saúde humana do que o risco relacionado com a resistência antimicrobiana. O seminário recomendou a implementação dos princípios globais da OMS para a contenção da resistência antimicrobiana em animais destinados a alimentos. Também se recomendou seguir as orientações da OIE sobre a utilização responsável e prudente de antimicrobianos para estabelecer programas nacionais de vigilância da utilização de antimicrobianos em animais e da resistência antimicrobiana nas bactérias a partir de alimentos e animais, bem como para implementar estratégias para evitar a transmissão de bactérias resistentes dos animais para os humanos através da cadeia alimentar e a disseminação de bactérias resistentes a agentes antimicrobianos de extrema importância na medicina humana (19).

A segunda oficina de peritos, em Oslo, ressaltou que é possível reduzir a necessidade de antimicrobianos na agricultura e na aquacultura por meio de rigorosa implementação de boas práticas na agricultura, incluindo bons cuidados com os animais e boas práticas veterinárias (12). Foi salientada a necessidade de uma rápida implementação dos princípios estabelecidos nas orientações da OMS e OIE por parte de governos e demais partes interessadas. Foi recomendado que uma força tarefa Codex/OIE fosse criada para desenvolver opções de gestão de risco para a resistência antimicrobiana relacionada ao uso não humano de antimicrobianos. O seminário destacou que os riscos associados a esse uso específico devem ser parte da avaliação para a segurança humana em relação às decisões reguladoras de antimicrobianos veterinários e devem ser identificadas aquelas classes de antimicrobianos “de extrema importância” para o homem e os animais. Em seguida, a OMS convocou, em 2005 e 2007, dois seminários

de peritos para abordar a identificação de antimicrobianos de extrema importância para humanos (Capítulo 4). A OIE identificou os antimicrobianos que são considerados críticos para a saúde animal. As duas listas estão atualmente sendo discutidas por peritos internacionais.

1.4 UTILIZAÇÃO PRUDENTE E RACIONAL DE ANTIMICROBIANOS: ABORDAGEM GLOBAL E PRINCÍPIOS BÁSICOS

A fim de minimizar o possível impacto do uso de antimicrobianos em animais sobre a saúde pública e animal, várias organizações internacionais, como a OMS, a OIE, a FAO e a Comissão da União Europeia, nos últimos anos têm enfatizado a importância da utilização prudente e racional de antimicrobianos em animais. Esta tem sido reconhecida pelas associações profissionais como a Associação Mundial de Veterinária (World Veterinary Association; WVA), a Federação Internacional dos Produtores Agrícolas (International Federation of Agricultural Producers; IFAP), a Federação Mundial da Indústria de Saúde Animal (World Federation of Animal Health Industry; COMISA), a Federação dos Veterinários da Europa (FVE), o Colégio Americano de Medicina Veterinária Interna (American College of Veterinary Internal Medicine; ACVIM) e as Associações Americanas de Médicos Veterinários (American Veterinary Medical Associations; AVMA), bem como autoridades nacionais e internacionais. Todas essas entidades têm enfatizado, em menor ou maior grau, que a utilização antimicrobiana prudente é importante, não só para salvaguardar a eficácia das drogas antimicrobianas em medicina veterinária, mas, mais ainda, para evitar o aparecimento e a disseminação de fenótipos resistentes indesejáveis em patógenos zoonóticos, bem como em bactérias comensais que podem ser transmitidas entre animais e humanos. Nas seções seguintes, um conjunto de princípios básicos identificados como importantes para a execução da utilização prudente e racional dos antimicrobianos é listado e discutido. Esses princípios dão ênfase à utilização de antimicrobianos na prática veterinária, e não levam em consideração medidas governamentais como licenciamento e controle, que estão sob a respon-

sabilidade das agências reguladoras nacionais competentes. Na formulação desse conjunto de princípios, uma atenção especial foi dedicada a abordar tanto os benefícios para a saúde animal quanto as consequências para a saúde pública.

1.4.1 Prevenção de doenças como uma ferramenta para reduzir o uso de antimicrobianos

É de extrema importância que o uso de antimicrobianos não seja visto de forma isolada do controle da infecção. A melhor maneira de minimizar a necessidade e a utilização de antimicrobianos e, assim, auxiliar na contenção da resistência antimicrobiana é por meio da prevenção da doença. Prevenir é melhor do que remediar, não só em relação à resistência antimicrobiana, mas também sob a perspectiva de bem-estar animal e, a longo prazo, sob um ponto de vista econômico. O sucesso de controle da doença depende de uma abordagem holística, abrangendo produção, manejo, nutrição, bem-estar dos animais e vacinação. Planos de controle de infecção deverão ser implementados em todas as instalações animais e práticas veterinárias, incluindo as que trabalham com animais de companhia. A rotina de uso profilático dos antimicrobianos nunca deve ser usada como substituta para a gestão da saúde. Em relação ao cirurgião veterinário, costuma ser desnecessário administrar antimicrobianos nos procedimentos de rotina cirúrgica, já que técnicas assépticas e medidas de higiene podem substituir a necessidade de agentes antimicrobianos na maioria dos casos.

Um excelente exemplo de como a utilização de antimicrobianos em animais pode ser drasticamente reduzida pela introdução de medidas adequadas para a prevenção de doenças é fornecido pela Noruega. Nesse país, a taxa anual de utilização de agentes antimicrobianos em veterinária em animais terrestres diminuiu gradualmente para 40% de 1995 a 2001. Desde então, a utilização anual manteve-se em um nível relativamente constante. Essa redução significativa decorre de uma campanha de organizações profissionais entre criadores de animais implementada em meados de 1990. A campanha focou a medicina veterinária preventiva e a utilização prudente de agentes antimicrobianos. No que diz

respeito à aquicultura, que representa uma das principais indústrias no país, a utilização anual de agentes antimicrobianos em criações de peixes diminuiu 98% entre 1987 e 2004. Durante o mesmo período, a produção total de peixes teve um drástico aumento, indicando que a saúde pública e animal pode ser salvaguardada sem afetar o lucro econômico para as partes interessadas. Essa significativa diminuição na utilização de agentes antimicrobianos na aquicultura norueguesa foi atribuída, em especial à introdução de vacinas eficazes, bem como a uma melhor gestão da saúde (8).

1.4.2 Diagnóstico preciso e teste de suscetibilidade antimicrobiana

O uso empírico de antimicrobianos deve ser evitado sempre que possível, e os antimicrobianos devem ser prescritos de preferência com base em diagnóstico laboratorial e teste de suscetibilidade antimicrobiana. Seu uso deve ser sempre baseado na análise do caso clínico, no diagnóstico de uma infecção bacteriana e na seleção de um agente antimicrobiano clinicamente eficaz. Os antimicrobianos devem ser utilizados apenas quando é conhecido ou fortemente suspeito que a doença é causada por bactérias, uma vez que os vírus não são sensíveis à terapia antibacteriana. O ideal é que o agente etiológico infeccioso seja identificado em relação à espécie e sua suscetibilidade antimicrobiana seja determinada antes de iniciar a terapia antimicrobiana. No entanto, em certas situações, como quando o animal está gravemente doente ou se há um surto com alta mortalidade ou rápida disseminação, a terapia pode ser iniciada com base no diagnóstico clínico (tratamento empírico). Os padrões de resistência de determinados patógenos animais, tais como *Pasteurellaceae*, *Bordetella bronchiseptica*, *Actinobacillus*, estreptococos β -hemolíticos e *Erysipelothrix rhusiopathiae*, podem ser previstos com relativa certeza e, em geral, o uso da penicilina G é suficiente para curar as infecções causadas por esses microrganismos. Por outro lado, os padrões de suscetibilidade de outras bactérias, como estafilococos, *E. coli* e *Salmonella* dificilmente podem ser previstos. Para essas bactérias, o teste de suscetibilidade costuma ser recomendado, se possível antes do início do tratamento antimicrobiano.

A coleta de dados locais sobre a suscetibilidade aos antimicrobianos é o primeiro passo para a utilização antimicrobiana racional. A resistência aos antimicrobianos deve ser monitorada ao longo do tempo no rebanho ou no hospital, e os dados devem ser mantidos em registros pertinentes. Se estiver disponível, os dados nacionais também são importantes para orientar a escolha dos antimicrobianos. O monitoramento revela o surgimento de novas tendências de resistência antimicrobiana, sendo essencial para embasar a escolha adequada de medicamentos para tratamentos empíricos. O teste de suscetibilidade antimicrobiana deve ser feito de acordo com padrões internacionalmente reconhecidos. Uma ampla gama de métodos padronizados está disponível no momento, como o do Clinical Laboratory and Standards Institute (CLSI), nos Estados Unidos, o da British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC), o do Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM), o do Swedish Reference Group for Antibiotics (SRGA) e o do Deutsches Institut für Normung (DIN). Se a clínica veterinária não tem o potencial humano e econômico dos recursos necessários para executar o ensaio padronizado de teste de suscetibilidade aos antimicrobianos, amostras clínicas devem ser enviadas para um laboratório confiável de diagnóstico.

1.4.3 Justificativa para o uso de antimicrobianos

Antes de iniciar a terapia antimicrobiana, mesmo no caso de um diagnóstico correto, o médico deve verificar se essa terapia é justificada. Nenhum tratamento é uma alternativa possível, por exemplo, em uma situação na qual a doença pode ser controlada por outros meios, como a erradicação no caso de uma grave doença infecciosa animal ou o abate de uma vaca velha com mastite recorrente. O ideal é que apenas animais doentes sejam tratados, e o tratamento deve ser tão individual quanto possível. No entanto, no caso de avicultura e criação de peixes, isso não é prático, e o tratamento em massa é aceito após um diagnóstico relevante. A metafilaxia, na qual os animais saudáveis do ponto de vista clínico são tratados juntamente com os seus "pares" doentes, deve ser evitada. A

profilaxia deve ser mínima. Apesar de alguns usos profiláticos poderem ser justificados sob o ponto de vista médico, por exemplo, em relação à cirurgia prolongada ou de eleição, muitas vezes a profilaxia é usada para neutralizar rotinas não higiênicas ou mal manejadas. Essa prática é imprudente e, em alguns países, até mesmo ilegal.

1.4.4 Escolha de um produto antimicrobiano e via de administração adequada

Do ponto de vista estritamente clínico, quatro fatores devem ser considerados ao selecionar um agente antimicrobiano: eficácia clínica, toxicidade para o hospedeiro, risco de desenvolvimento de resistência e efeitos adversos sobre a flora comensal. A eficácia clínica exige não só que o patógeno seja suscetível à droga selecionada, mas também que a droga seja capaz de penetrar e ser ativa no local da infecção. 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. Outros fatores relacionados ao hospedeiro, tais como prenhez, idade e alergias, também devem ser considerados, a fim de evitar efeitos indesejáveis na saúde do animal.

O espectro de atividade do medicamento, sua importância na medicina humana e a via de administração são os fatores mais importantes para executar a utilização prudente e racional de antimicrobianos. Atenção deve ser dada às potenciais consequências na saúde pública de resistência a antimicrobianos em questão. Em geral, antimicrobianos de estreito espectro e mais antigos, se apropriados e disponíveis, devem ter a preferência sobre as drogas de largo espectro. Antimicrobianos de largo espectro exercem uma pressão seletiva sobre um maior número de microrganismos que os antimicrobianos de estreito espectro e, portanto, são mais propensos a selecionar e propagar resistência. Antimicrobianos de extrema importância na medicina humana (ver Capítulo 4) devem ser utilizados apenas se justificados. Na

opinião dos editores, alguns aminoglicosídeos (gentamicina e ampicilina), cefalosporinas (cefadroxil, cefalexina, cefazolina, ceftiofur e cefquinoma) e fluoroquinolonas (enrofloxacin, danofloxacin, difloxacin, ibafloxacin, orbifloxacin, marbofloxacin e sarafloxacin) devem, na medida do possível, ser evitados no setor veterinário, devido a sua importância crucial na medicina humana. Tendo em vista o recente aparecimento de amostras de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA) em animais, penicilinas antiestafilocócicas (cloxacilina, dicloxacilina e nafcilina) só devem ser consideradas para o tratamento de infecções causadas por estafilococos produtores de penicilinase. Drogas ou combinações de antimicrobianos de largo espectro devem, em geral, ser utilizadas apenas se justificadas pelo perfil de resistência do patógeno, pela natureza da doença (p. ex., curso agudo e alta mortalidade), e pelo valor econômico ou afetivo do animal. Como regra, o uso de combinações de antimicrobianos deve ser evitado, devido ao seu largo espectro de atividade, aumento do potencial de desenvolvimento de resistência e possível antagonismo farmacológico. A única exceção são as sulfonamidas, que, em geral, são combinadas com diaminopirimidinas (trimetoprima, baquiloprima e ormetoprima), devido ao efeito sinérgico entre essas duas classes antimicrobianas. O uso de outras combinações sinérgicas de antimicrobianos, como as que existem entre penicilinas e aminoglicosídeos, deve ser evitado em animais, por causa de sua importância no tratamento de infecções hospitalares agudas em humanos causadas por enterococos e estreptococos. É um fato bem estabelecido que tratamentos combinados ou sequenciais com drogas bacteriostáticas e bactericidas produzem um efeito antagônico.

A via de administração deve também 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 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 agricultor. Nas instalações aquícolas, onde as drogas antimicrobianas são introduzidas diretamente no ambiente aquático, fatores farmacológicos como biodisponibilidade de drogas, estabilidade e toxicidade para organismos aquáticos no ambiente circunvizinho também devem ser considerados, no intuito de minimizar o impacto ambiental. Em todas as circunstâncias, os médicos veterinários somente devem prescrever formulações antimicrobianas que sejam aprovadas para a espécie e a indicação em questão. A utilização fora de indicação deve ser excepcional e sempre sob a responsabilidade profissional do médico veterinário. Em particular, essa prática deve ser limitada aos casos em que nenhum outro produto adequado está disponível.

1.4.5 Posologia adequada

O regime de posologia adequada (dose, intervalo de dose e duração do tratamento) é de fundamental importância para garantir a utilização racional antimicrobiana. É essencial administrar os antimicrobianos em conformidade com a posologia recomendada, para minimizar a falha terapêutica, explorar o potencial de eficácia da droga e cumprir o regime de carência. Cada classe de antimicrobiano tem as próprias propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas, que são expressas quando a posologia recomendada é aplicada. Doses baixas, aumento do intervalo das doses e redução da duração do tratamento pode levar ao recrudescimento da infecção e aumentar o risco de seleção de organismos resistentes. Por outro lado, o período de tratamento nunca deve ser prolongado sem necessidade, pois pode afetar

o período de carência e ampliar os efeitos adversos sobre a flora comensal. A dosagem indicada no rótulo de instruções de formulações antimicrobianas veterinárias é determinada com base nas concentrações antimicrobianas obtidas no soro de animais saudáveis. No entanto, como já mencionado, a ingestão medicamentosa pode ser bastante reduzida nos animais doentes, devido à perda de apetite. Com base nessas considerações, os níveis de dosagem mais altos recomendados nas instruções do medicamento devem ser escolhidos com o objetivo de minimizar o risco de desenvolvimento de resistência (Capítulo 6). Além disso, os efeitos tóxicos devem ser levados em consideração, e as instruções da rotulagem deve ser sempre seguidas rigorosamente no que se refere às instruções dos prazos de carência e armazenamento.

Um aspecto importante do uso abusivo de antimicrobianos é o não cumprimento do tratamento (abandono). Inquéritos entre pacientes humanos têm demonstrado que, ao contrário das expectativas médicas, o abandono do tratamento parece ser comum em todo o mundo. Os pacientes muitas vezes omitem uma ou mais doses de um tratamento antimicrobiano, ou interrompem o tratamento antes do final (20). Esse fenômeno facilita do surgimento de cepas resistentes durante o tratamento, devido à baixa concentração ou à baixa exposição antimicrobiana atingida nos tecidos corporais. É provável que ocorra falta de conclusão de tratamentos antimicrobianos prescritos também em medicina veterinária, já que, normalmente, os antimicrobianos são administrados aos animais doentes por um terceiro. Assim, os veterinários têm o importante papel de informar agricultores, gerentes ou proprietários dos animais sobre a necessidade de respeitar a dosagem prescrita.

1.4.6 Aspectos éticos relacionados a prescrição e fornecimento (dispensação) de medicamentos antimicrobianos

A utilização prudente e racional dos antimicrobianos deve ser considerada como uma importante questão ética na profissão veterinária. Os veterinários têm a obrigação ética de utilizar e prescrever, quando indicados, antimicrobia-

nos adequados para curar infecções em seus pacientes, contribuindo, assim, para a saúde e o bem-estar dos animais. Além disso, por razões de saúde pública, os veterinários têm a responsabilidade de adoção da utilização prudente e racional de antimicrobianos. Eles também têm a importante função de informar agricultores e proprietários ou gerentes sobre os potenciais efeitos na saúde pública associados ao uso imprudente ou irracional de antimicrobianos em animais e ensiná-los o correto manuseio e administração de produtos antimicrobianos.

Foi recentemente indicado que o lucro da venda de agentes antimicrobianos impacta de forma negativa sobre as práticas da prescrição (21). Essa hipótese é baseada na observação de que o uso de antimicrobianos é maior nos países onde são fornecidos/disponibilizados pelos veterinários e a venda direta de droga gera uma parte significativa dos seus rendimentos. O montante de antimicrobianos prescritos pode ter significativa redução, eliminando os benefícios econômicos associados à dispensação de medicamentos veterinários. A discussão sobre se a dispensação de antimicrobianos em animais deve ser atribuída a outras figuras profissionais ou entidades não está dentro do âmbito deste livro. No entanto, vale lembrar que o excesso de prescrição ou prescrição desnecessária de produtos antimicrobianos caros constituem uma evidente prática não ética na profissão veterinária.

1.5 NECESSIDADE DE SUBSTITUIR PRINCÍPIOS GERAIS POR DIRETRIZES PRÁTICAS

Os princípios básicos indicados na seção anterior e as orientações gerais para antimicrobianos comumente disponíveis em documentos oficiais e em páginas de organizações nacionais e internacionais são de grande valor, como parte da estratégia global para a limitação do surgimento e da propagação de resistência aos agentes antimicrobianos em animais. No entanto, antes da publicação deste livro, com a exceção de iniciativas nacionais esporádicas, um guia para veterinários sobre a escolha de agentes antimicrobianos para tratamento de infecções específicas dos animais não estava disponível internacionalmente. O

livro tira proveito das recentes iniciativas internacionais sobre a utilização prudente de agentes antimicrobianos nos animais (Seção 1.3). Os antimicrobianos destinados ao uso na terapia médica de humanos e aqueles para o tratamento de doenças em animais estão agora sendo delineados e discutidos pela comunidade mundial de saúde.

Neste livro, especialistas reconhecidos internacionalmente em microbiologia, farmacologia e medicina veterinária foram convidados para elaborar orientações específicas de antimicrobianos para espécies e doenças em animais (Capítulos 7 a 12). A seleção de autores especializados para os diversos capítulos levou em consideração a multidisciplinaridade e a distribuição geográfica. As orientações apresentadas neste livro não necessariamente refletem as tendências atuais na prescrição e utilização de antimicrobianos. Sempre que necessário e viável, melhorias visam preservar a eficácia de medicamentos importantes na medicina humana. Ao interpretar as orientações, deve-se ter em mente padrões locais de uso de antimicrobianos, tanto em humanos como em animais. De fato, a frequência de uso e a importância clínica de um agente antimicrobiano em medicina humana podem variar de maneira considerável, dependendo do país. Além disso, também existem diferenças geográficas significativas em relação aos modelos de resistência de ambos os patógenos, humanos e veterinários.

Os autores deste capítulo acreditam que a utilização prudente e racional de antimicrobianos é parte das boas práticas veterinárias. Reconhecer a importância dos agentes antimicrobianos para a saúde humana e animal e a necessidade de preservar sua eficácia é um aspecto importante na profissão veterinária. No entanto, a utilização prudente e racional de antimicrobianos não deve ser considerada uma limitação da liberdade em clínicas veterinárias, e as orientações apresentadas neste livro não devem ser tidas como um substituto para o julgamento do veterinário. Tal profissional deve adotar os princípios da medicina baseada em evidências ao tomar decisões sobre o cuidado dos animais, incluindo a prescrição de antimicrobianos. Este livro foi concebido para promover educação veterinária e proporcionar aos

médicos veterinários um guia útil no qual essas evidências são conflitantes ou inexistentes. Espera-se poder contribuir para uma maior sensibilização do problema de resistência entre os veterinários e auxiliar no equilíbrio de suas obrigações éticas relativas à saúde pública e animal.

REFERÊNCIAS

1. Aarestrup, F.M. (2006). The origin, evolution and global dissemination of antimicrobial resistance. In *Antimicrobial Resistance in Bacteria of Animal Origin* (ed. Aarestrup, F.M.). ASM Press, American Society for Microbiology, Washington DC, p. 339–60.
2. Guardabassi, L., Courvalin, P. (2006). Modes of antimicrobial action and mechanisms of bacterial resistance. In *Antimicrobial Resistance in Bacteria of Animal Origin* (ed. Aarestrup, F.M.). ASM Press, American Society for Microbiology, Washington DC, p. 1–18.
3. Kruse, H., Sorum, H. (1994). Transfer of multiple drug resistance plasmids between bacteria of diverse origins in natural microenvironments. *Appl. Environ. Microbiol.* 60: 4015–21.
4. Hasman, H., Kempf, I., Chidaine, B. et al. (2007). Copper resistance in *Enterococcus faecium*, mediated by the *tcrB* gene, is selected by supplementation of pig feed with copper sulphate. *Appl. Environ. Microbiol.* 72: 5784–9.
5. Barug, D., de Jong J., Kies, A.K., Versteegen, M.W.A. (eds.) (2006). *Antimicrobial Growth Promoters: Where Do We Go From Here?* Wageningen Academic Publishers, The Netherlands.
6. Schwarz, S., Chaslus-Dancla, E. (2001). Use of antimicrobials in veterinary medicine and mechanisms of resistance. *Vet. Res.* 32: 201–25.
7. Anonymous (2005). *DANMAP 2004 – Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark*. Statens Serum Institut, Danish Veterinary and Food Administration, Danish Medicines Agency and Danish Institute for Food and Veterinary Research; Copenhagen. Disponível em http://www.danmap.org/pdf/files/Danmap_2004.pdf
8. NORM/NORM-VET (2005). *Usage of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in Norway*. Tromsø/Oslo 2006. ISSN:1502-2307. Disponível em http://www.ventist.no/nor/tjenester/publikasjoner/norm_norm_vet_rapporten
9. Guardabassi, L., Schwarz, S., Lloyd, D.H. (2004). Pet animals as reservoirs of antimicrobial resistant bacteria. *J. Antimicrob Chemother.* 54: 321–23.

10. Swann Report (1969). Joint Committee on the Use of Antibiotics in Animal Husbandry and Veterinary Medicine. Report. HMSO, London. Presented to Parliament in November 1969.
11. World Health Organization (2000). *WHO Global principles for the containment of antimicrobial resistance in animals intended for food*. Report of a WHO Consultation with the participation of the Food and Agriculture Organization of the United Nations and the Office International des Epizooties, Geneva, Switzerland, 5–9 June 2000. Geneva, WHO. Disponivel em http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/WHO_CDS_CSR_APH_2000.4.pdf
12. World Organisation for Animal Health, World Health Organization, and Food and Agriculture Organization of the United Nations (2004). *Joint FAO/OIE/WHO 2nd Workshop on Non-human Antimicrobial Usage and Antimicrobial Resistance: Management Options*, 15–18 March 2004, Oslo, Norway. Disponivel em <http://www.who.int/foodsafety/publications/micro/en/exec.pdf>
13. Grave, K., Jensen, V.F., Odensvik, K. et al. (2006). Usage of veterinary therapeutic antimicrobials in Denmark, Norway and Sweden following termination of antimicrobial growth promoter use. *Prev. Vet. Med.* 75: 123–32.
14. Black, W.D. (1984). The use of antimicrobial drugs in agriculture. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 62: 1044–8.
15. European Agency for the Evaluation of Medical Products (1999). *Antibiotic resistance in the European nion associated with therapeutic use of veterinary medicines*. Report and qualitative risk assessment by the committee for veterinary medicinal products. 14 July. Disponivel em <http://www.emea.europa.eu/htmls/vet/swp/srantimicrobial.htm>
16. World Health Organization (1997). *The medical impact of the use of antimicrobials in food animals*. Report of a WHO, Meeting, Berlin, Germany, 13–17 October 1997. Geneva, WHO. <http://www.who.int/emc/diseases/zoo/oct97.pdf>
17. World Health Organization (1998). *Use of quinolones in food animals and potential impact on human health: report and proceedings of a WHO meeting, Geneva, Switzerland, 2–5 June 1998*. Geneva. Disponivel em [http://whqlibdoc.who.int/hq/1998/WHO-EMC_ZDI_98.12_\(p1-p130\).pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/1998/WHO-EMC_ZDI_98.12_(p1-p130).pdf)
18. World Health Organization (2003). *Impact of antimicrobial growth promoter termination in Denmark*. The WHO international review panel's evaluation of the termination of the use of antimicrobial growth promoters in Denmark. 6–7 November 2002, Foulum, Denmark. Disponivel em <http://www.who.int/salmsurv/links/gssamrgrowthreportstory/en>
19. World Organisation for Animal Health World, Health Organization, and Food and Agriculture Organization of the United Nations (2004). *Joint First FAO/OIE/WHO expert workshop on non-human antimicrobial asage and antimicrobial resistance: scientific assessment*, Geneva, 1–5 December 2003. Disponivel em <http://www.who.int/foodsafety/publications/micro/en/report.pdf>
20. Pechère, J.C., Cenedese, C., Muller, O. et al. (2002). Attitudinal classification of patients receiving antibiotic treatment for mild respiratory tract infections. *Int. J. Antimicrob. Ag.* 20: 399–406.
21. Grave, K., Wegener, H. C. (2006). Comment on: Veterinarians profit on drug dispensing. *Prev. Vet. Med.* 77: 306–8.