

AVALIAÇÃO DO USO DE ANTIMICROBIANOS E SUAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM CÃES E GATOS HOSPITALIZADOS

*“EVALUATION OF ANTIMICROBIAL USE AND THEIR DRUG INTERACTIONS IN
HOSPITALIZED DOGS AND CATS”*

M. M. CHICUTI¹; G. G. S. PAIER¹; I. L. S. SENHORELLO²

RESUMO

Os antimicrobianos são amplamente utilizados na medicina veterinária, portanto são necessários critérios na hora da prescrição desses fármacos a fim de evitar a resistência bacteriana que se tornou uma grande preocupação tanto para a saúde humana quanto para a medicina veterinária, devido ao seu uso indiscriminado. Uma técnica muito utilizada na rotina, são as associações entre antimicrobianos, que combinam o mecanismo de ação de cada fármaco para se obter os efeitos desejados, acarretando nas interações medicamentosas. Porém, se utilizado de forma incorreta, essas interações podem ser prejudiciais para a saúde dos pacientes. O objetivo desse estudo foi analisar prontuários de pacientes caninos e felinos hospitalizados a fim de avaliar os critérios de seleção para o uso de antimicrobianos e suas associações. Foram analisados 112 prontuários, sendo eles 24 felinos e 88 caninos atendidos e hospitalizados no Hospital Veterinário “Prof. Ricardo Alexandre Rippler” da Universidade Vila Velha-UVV. O estudo demonstrou que o metronidazol foi o antimicrobiano mais utilizado em cães e a amoxicilina com clavulanato de potássio foi o mais utilizado nos felinos, além disso, a amoxicilina com clavulanato de potássio e metronidazol foi a associação mais observada em cães e gatos. A maior parte dos pacientes fizeram uso dos antibióticos de forma empírica, o que pode contribuir para a resistência microbiana. Além disso, foram encontradas algumas interações entre antimicrobianos de efeitos antagônicos, porém a maioria das associações foram realizadas de forma correta provocando efeito sinérgico no organismo dos pacientes. Conclui-se que o conhecimento sobre a utilização dos antimicrobianos na rotina da internação de cães e gatos é importante e com base nesses conhecimentos podemos aplicar medidas para atenuar a resistência aos antimicrobianos.

PALAVRAS-CHAVE: Infecção. Antimicrobianos. Interações medicamentosas. Resistência bacteriana.

SUMMARY

Antimicrobials are widely used in veterinary medicine, so criteria are needed when prescribing these drugs in order to avoid bacterial resistance, which has become a major concern for both human health and veterinary medicine, due to its indiscriminate use. A technique widely used in routine is the association between antimicrobials, which combine the mechanism of action of each drug to obtain the desired effects, resulting in drug interactions. However, if used incorrectly, these interactions can be harmful to the health of patients. The aim of this study was to analyze the medical records of hospitalized canine and feline patients in order to assess the selection criteria for the use of antimicrobials and their associations. 112 medical records were analyzed, of which 24 were cats and 88 canines treated and hospitalized at the “Prof. Ricardo Alexandre Rippler” from Universidade Vila Velha-UVV. The study showed that metronidazole was the most used antimicrobial in dogs and amoxicillin with potassium clavulanate was the most used in felines. Furthermore, amoxicillin with potassium clavulanate and metronidazole was the most observed association in dogs and cats. Most patients used antibiotics empirically, which may contribute to microbial resistance. In addition, some interactions were found between antimicrobials with antagonistic effects, but most associations were correctly performed, causing a synergistic effect in the patients' bodies. It is concluded that knowledge about the use of antimicrobials in the routine hospitalization of dogs and cats is important and based on this knowledge we can apply measures to mitigate antimicrobial resistance.

KEY-WORDS: Infection. Antimicrobials. Druginteractions. Bacterial resistance.

¹ ¹Discente do Curso de Medicina Veterinária da Universidade Vila Velha-UVV.

² ² Docente do Programa de Pós-graduação em Ciência Animal da Universidade Vila Velha-UVV-autor de correspondência: igor.senhorello@uvv.br

INTRODUÇÃO

Os antimicrobianos por definição são drogas capazes de inibir o crescimento de micro-organismos, logo, são utilizadas para tratar ou prevenir doenças bacterianas ou infecciosas (WEESE et al., 2015). Na medicina veterinária esses medicamentos são considerados ferramentas essenciais para a saúde e bem-estar dos animais, porém se utilizados indiscriminadamente podem gerar resistência no organismo afetando diretamente a variabilidade na susceptibilidade a diferentes drogas antimicrobianas (MORLEY et al., 2005). Na prática clínica, o desenvolvimento da resistência pode ser adquirido ou intrínseco, a adquirida se dá devido ao uso irracional e generalizado das drogas e a intrínseca se dá devido as características intrínsecas estruturais ou funcionais da bactéria (SILVA, KNÖBL & MORENO, 2013).

Para o uso controlado e prudente de antibióticos os médicos veterinários devem atender alguns critérios, como levar em consideração o agente etiológico presente e as individualidades de cada paciente, avaliar o espectro de ação do fármaco escolhido, a via de administração, o tempo de tratamento necessário e a dose terapêutica utilizada, visto que algumas drogas em altas doses podem ser tóxicas para o paciente (AQUINO, 2008).

Ao se deparar com um caso de infecção bacteriana, a escolha do antibiótico deve ser baseada na sua eficácia clínica, baixa toxicidade, menores chances de seleção de bactérias multirresistentes e sempre que possível realizar o antibiograma para a obtenção do máximo de informações possíveis para identificar os micro-organismos envolvidos e tratar o paciente corretamente, além disso, o médico veterinário deve possuir conhecimentos sobre as bactérias mais comuns em determinadas regiões do corpo do animal, afim de escolher o melhor antibiótico para infecções específicas, caso não tenha resultados de cultura e antibiograma (MORAES, 2011).

A profissão médica veterinária precisa reconhecer os grandes desafios constantes em relação a resistência bacteriana e sua evolução na prática clínica, gerando iniciativas para retardar a progressão dessa resistência, os esforços precisam ser amplos, multifatoriais e incorporados a rotina, em coletivo é preciso agir para que aconteça maior dissipação de informações sobre esse assunto e conseqüentemente diminuir o uso indiscriminado, irregular e perigoso dos antimicrobianos em animais de companhia (AVMA, 2015).

Uma ferramenta terapêutica amplamente utilizada na prática veterinária são as associações entre antibióticos, pois cada um vai agir de uma forma para se obter o efeito desejado. Contudo, essa prática eleva o índice de interações medicamentosas, que podem ser benéficas ou acarretar antagonismo, prejudicando a ação de um ou de ambos os medicamentos. Além disso, pode ocorrer essas interações medicamentosas dos antimicrobianos com outras classes de medicamentos (MORLEY et al., 2005).

As interações envolvendo antimicrobianos frequentemente resultam de alterações na absorção do antimicrobiano no trato gastrointestinal ou alterações no metabolismo hepático ou renal e na eliminação das drogas

administradas concomitantemente (HORN & HANSTEN, 1995).

Por essa razão, é necessário haver uma compreensão das interações medicamentosas mais comuns e clinicamente significativas que envolvem agentes antibacterianos, permitindo assim ao médico veterinário evitar reações adversas e melhorar o tratamento dos pacientes. Com isso, o objetivo desse estudo foi avaliar os critérios de utilização de antimicrobianos em cães e gatos hospitalizados, bem como, analisar as associações utilizadas.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisados prontuários de pacientes caninos e felinos hospitalizados no Hospital Veterinário “Prof. Ricardo Alexandre Hippler” da Universidade Vila Velha-UVV. O período de coleta dos dados foi de seis meses, iniciando em dezembro de 2020 e finalizando em maio de 2021.

Primeiramente, dados como espécie, idade, peso e raça foram tabulados, afim de identificação dos pacientes. Em seguida, foram registrados os diagnósticos presuntivos ou definitivos, sinais clínicos, o uso ou não de antimicrobianos, incluindo classe, dose, frequência e via de administração.

Os critérios para utilização (leucocitose, cultura, antibiograma, e febre) dos antimicrobianos foram tabulados e caso houvesse associações entre antimicrobianos essas eram registradas.

Para coleta dos dados e padronização do estudo, foram confeccionadas duas tabelas no Microsoft Excel®, divididos entre cães e gatos, para posterior análise. As informações foram dispostas de forma descritiva quanto a frequência dos eventos e ainda para a análise de proporções foram elaboradas as tabelas de contingências. Os dados de associação dos antimicrobianos foram dispostos quanto a frequência dos eventos e confrontados com dados do sistema de referência on-line de medicamentos Micromedex® para controle das interações. As mesmas foram classificadas como sinergismo e antagonismo, sendo as interações aditivas não consideradas.

RESULTADOS

Foram analisados um total de 112 prontuários de pacientes hospitalizados atendidos no HV-UVV, sendo eles 24 felinos e 88 caninos, os resultados obtidos foram descritos em formato de tabela para melhor visualização dos dados.

Os pacientes caninos descritos no presente estudo foram segmentados de acordo com sua raça, sendo a mais observada os SRD (sem raça definida) (40%), em seguida, Pinscher (9%), Yorkshire Terrier (9%) e Shih-tzu (9%). A média de idade descrita em cães foi de 8 anos, sendo que foram inclusos pacientes com faixa etária de 1 mês a 16 anos. Os animais que utilizaram antimicrobianos em suas respectivas prescrições somam 74 cães (84%), sendo que 14 cães (16%) não fizeram uso de antibióticos..

Nos 84% dos cães que fizeram uso de antimicrobianos se observou que os três antibióticos mais utilizados de acordo com todos os casos e afecções foram

o Metronidazol (28,2%), Ceftriaxona (25,3%) e Enrofloxacina (15,9%). O presente estudo também demonstrou que o sistema mais afetado nos caninos foi o Hemolinfático com 15% (21 cães), seguido do Reprodutor

com 14% (20 cães) e do Osteomuscular 14% (21 cães). Alguns dos animais participantes do estudo apresentaram mais de um local de afecções clínicas, com isso, cada afecção apresentada foi contada como uma (Tabela 01).

Tabela 01 - Variáveis clínico-patológicas em relação aos casos de pacientes caninos com afecções clínicas e cirúrgicas que foram hospitalizados no HV-UVV.

| Variável Clínica | | No.de cães | % | Média (intervalo) |
|----------------------------|---|------------|-------|----------------------|
| Raça | SRD | 35 | 40% | |
| | Pinscher | 8 | 9% | |
| | Yorkshire Terrier | 8 | 9% | |
| | Shih-tzu | 8 | 9% | |
| | Poodle | 5 | 6% | |
| | Outros | 24 | 27% | |
| | Idade (meses/anos) | | | |
| Uso de Antimicrobiano | Sim | 74 | 84% | |
| | Não | 14 | 16% | |
| Antimicrobianos utilizados | | | | |
| | Metronidazol | 39 | 28,3% | |
| | Ceftriaxona | 35 | 25,4% | |
| | Enrofloxacina | 22 | 16,0% | |
| | Amoxicilina com clavulanato de potássio | 21 | 15,2% | |
| | Doxiciclina | 13 | 9,4% | |
| | Cefazolina | 4 | 2,9% | |
| | Sulfametoxazol com trimetoprima | 1 | 0,7% | |
| | Cefalexina | 1 | 0,7% | |
| | Ampicilina | 1 | 0,7% | |
| | Gentamicina | 1 | 0,7% | |
| Afecções | Hemolinfático | 21 | 15% | |
| | Reprodutor | 20 | 14% | |
| | Osteomuscular | 20 | 14% | |
| | Gastrointestinal | 16 | 11% | |
| | Tegumentar | 14 | 10% | |
| | Renal | 12 | 8% | |
| | Respiratório | 9 | 6% | |
| | Urinário | 8 | 6% | |
| | Hepático | 7 | 5% | |
| | Endócrino | 5 | 4% | |
| | Nervoso | 5 | 4% | |
| | Cardiovascular | 4 | 3% | |

Afecções; sistema afetado ou área.

Os felinos hospitalizados também foram segmentados de acordo com sua raça, sendo que 92% foram os SRD (sem raça definida), seguidos do Persa com 4% e do Pelo Curto Brasileiro com também 4%, obtendo a média de idade de 5 anos entre os pacientes atendidos, sendo estudados felinos de 1 ano a 11 anos (Tabela 02).

Com relação ao uso de antimicrobianos, 83% dos felinos que fizeram uso dos antimicrobianos e os três antibióticos mais utilizados foram a Amoxicilina com clavulanato de potássio com 39% (11 gatos), seguido do

Metronidazol com 36% (10 gatos) e da Doxiciclina com 14% (4 gatos). O presente estudo evidenciou que o sistema mais comprometido nos felinos foi o Urinário, que correspondeu a 26% dos casos (9 gatos), seguido do Hemolinfático em 15% (5 gatos) e sistema Hepatobiliar com também 15% (5 gatos). Alguns dos animais participantes do presente estudo apresentaram mais de um local de afecções clínicas, com isso, cada afecção apresentada foi contada como uma (Tabela 02).

Tabela 02 - Variáveis clínico-patológicas em relação aos casos de pacientes felinos com afecções clínicas e cirúrgicas que foram hospitalizados no HV-UVV.

| Variável Clínica | | No. de felinos | Porcentagem | Média (intervalo) |
|----------------------------|---|-----------------------|--------------------|--------------------------|
| Raça | SRD | 22 | 92% | |
| | Persa | 1 | 4% | |
| | Pelo Curto Brasileiro | 1 | 4% | |
| Idade (meses/anos) | | | | 5 (12-11) |
| Uso de Antimicrobiano | Sim | 20 | 83% | |
| | Não | 4 | 17% | |
| Antimicrobianos utilizados | Amoxicilina com clavulanato de potássio | 11 | 39% | |
| | Metronidazol | 10 | 36% | |
| | Doxiciclina | 4 | 14% | |
| | Cefazolina | 2 | 7% | |
| | Ceftriaxona | 1 | 4% | |
| | | | | |
| Afecções | Urinário | 9 | 26% | |
| | Hemolinfático | 5 | 15% | |
| | Hepatobiliar | 5 | 15% | |
| | Gastrointestinal | 4 | 12% | |
| | Osteomuscular | 4 | 12% | |
| | Renal | 3 | 8% | |
| | Respiratório | 2 | 6% | |
| | Tegumentar | 2 | 6% | |

Afecções; sistema afetado ou área.

Os principais critérios para a escolha dos antimicrobianos em cães e gatos foram, em 34% dos casos através do diagnóstico confirmado ou suspeita de infecção bacteriana, seguidos de presença de leucocitose em hemograma com 31%, doenças imunossupressoras que compreendem doenças infecciosas virais com 19%, o uso profilático pós-cirúrgico com 7% e aumento da temperatura corporal (febre) com 5%. Além disso, foi instituído o uso sem critério para 3 animais, compreendendo 2% dos animais que utilizaram antibióticos (Tabela 03).

Em relação os animais que fizeram uso de antimicrobianos durante a hospitalização no HV-UVV sendo eles 74 cães e 20 gatos, os exames de cultura obtidos em sua maioria foram feitos com swab de secreções, líquido cavitário ou culturas fúngicas. Em cães foram realizadas 15 culturas e em gatos 4 culturas, já no exame de antibiograma foram observados que 11 cães e 2 gatos que apresentaram crescimento bacteriano em cultura prévia. A diferença quantitativa de animais que realizaram cultura e não realizaram antibiograma se deu devido ao não crescimento de bactérias em algumas culturas que foram realizadas.

Tabela 03 - Critérios para o uso de antimicrobianos em cães e gatos.

| Critérios | N | % |
|--|----------|----------|
| Infecção bacteriana confirmada ou suspeita | 51 | 34% |
| Leucocitose | 47 | 31% |
| Doenças imunossupressoras | 29 | 19% |
| Febre | 8 | 5% |
| Profilático | 11 | 7% |
| Sem critério | 3 | 2% |

Logo, pode-se observar que de 74 caninos, 20,27% realizaram cultura e 14,86% realizaram antibiograma, já nos felinos, 20% realizaram cultura e 10% realizaram antibiograma. A porcentagem total de animais

que realizaram o exame de cultura foi de 21,21% e de animais que realizaram antibiograma representou 13,82% (Tabela 04).

Tabela 04 – Análise quantitativa de culturas e antibiogramas realizados em caninos e felinos hospitalizados no HV-UVV.

| Uso de Antimicrobianos | | Cultura | Antibiograma | Cultura % | Antibiograma % |
|-------------------------------|----|----------------|---------------------|------------------|-----------------------|
| Cães | 74 | 15 | 11 | 20,27 | 14,86 |
| Gatos | 20 | 4 | 2 | 20 | 10 |
| Total | 94 | 19 | 13 | 20,21 | 13,82 |

Foi realizado o estudo comparativo das interações medicamentosas em relação a associação dos antimicrobianos utilizados nos pacientes caninos e felinos hospitalizados, segmentando as interações e classificando-

as em sinergismo e antagonismo, isto é, se sua interação é ou não recomendada (Tabela 05), bem como a frequência de utilização dessas interações (Tabela 06).

Tabela 05 - Interações medicamentosas em relação a associação de antimicrobianos utilizados em cães e gatos hospitalizados no HV-UVV.

| Interação | Associação |
|--------------------|---|
| Sinergismo | Amoxicilina com clavulanato de potássio Metronidazol Amoxicilina com clavulanato de potássio + Enrofloxacina Amoxicilina com clavulanato de potássio + Ceftriaxona Ampicilina + Metronidazol Doxiciclina + Metronidazol Ceftriaxona + Metronidazol Cefazolina +Metronidazol Enrofloxacina +Metronidazol Sulfametoxazol + Trimetoprim |
| Antagonismo | Enrofloxacina + Doxiciclina Ceftriaxona + Doxiciclina Amoxicilina com clavulanato de potássio + Doxiciclina |

Tabela 06 - Frequência de associações entre antimicrobianos em cães e gatos hospitalizados no HV-UVV.

| Associações utilizadas | Nº | % |
|--|-----------|------------|
| Amoxicilina com clavulanato de potássio + Enrofloxacina | 1 | 2 |
| Amoxicilina com clavulanato de potássio + Metronidazol | 15 | 30 |
| Ampicilina + Metronidazol | 1 | 2 |
| Ceftriaxona + Metronidazol | 7 | 14 |
| Ceftriaxona + Enrofloxacina | 4 | 8 |
| Doxiciclina + Metronidazol | 2 | 4 |
| Enrofloxacina + Doxiciclina | 2 | 4 |
| Sulfametoxazol + Trimetoprim | 1 | 2 |
| Amoxicilina e clavulanato de potássio + Enrofloxacina + Metronidazol | 1 | 2 |
| Amoxicilina e clavulanato de potássio + Ceftriaxona + Metronidazol | 1 | 2 |
| Amoxicilina e clavulanato de potássio + Doxiciclina + Enrofloxacina | 1 | 2 |
| Ceftriaxona + Enrofloxacina + Metronidazol | 7 | 14 |
| Doxiciclina + Enrofloxacina + Metronidazol | 1 | 2 |
| Amoxicilina e clavulanato de potássio + Ceftriaxona + Doxiciclina + Enrofloxacina | 1 | 2 |
| Amoxicilina e clavulanato de potássio + Ceftriaxona + Enrofloxacina + Metronidazol | 1 | 2 |
| Ceftriaxona + Doxiciclina + Enrofloxacina + Metronidazol | 3 | 6 |
| Total: | 50 | 100 |

Observou-se que as três principais interações mais utilizadas na rotina dos cães e gatos hospitalizados foram Amoxicilina com clavulanato de potássio associado ao Metronidazol (30%), Ceftriaxona associada a Enrofloxacina e Metronidazol (14%) e Ceftriaxona associada ao Metronidazol (14%).

Dentre todos os animais participantes do presente estudo, não foi encontrado ou informado em nenhum dos prontuários dos pacientes os resultados ou pedidos de PCR.

DISCUSSÃO

No presente estudo, 84% dos cães e 83% dos gatos fizeram uso de antimicrobianos em seus respectivos tratamentos. Visto que a resistência microbiana é uma ameaça mundial e o número de prescrições na rotina são elevadas, é necessário compreender os critérios utilizados pelos médicos veterinários na hora da prescrição para fazer o uso de maneira mais segura (AVMA, 2015).

Uma frequência elevada na prescrição de antibióticos em cães e gatos também foi observada em outros estudos (TEBUG et al., 2021; SCHNEPF et al., 2021). Schnepf et al. (2021) avaliaram a prescrição de antimicrobianos em um hospital veterinário universitário na Alemanha e observaram que mais de 50% dos cães e gatos receberam antibióticos nos anos de 2017 e 2018. Portanto, fica evidente a necessidade de um controle maior na prescrição desses fármacos, visando frear o aumento da resistência bacteriana.

Animais que estão clinicamente acometidos devem ser tratados de acordo com sua necessidade. A eficácia clínica do antibiótico, possível toxicidade para o

paciente, risco do desenvolvimento da resistência antimicrobiana e os efeitos adversos são alguns pontos para a escolha correta do antimicrobiano a ser utilizado (GUARDABASSI, 2010). O estudo buscou compreender quais desses critérios são levados em consideração na hora da prescrição desses fármacos na rotina médica veterinária.

Para a prescrição correta de antibióticos, é fundamental a identificação do patógeno, pois assim o médico veterinário pode prescrever um antimicrobiano adequado para seu paciente, capaz de combater a infecção e diminuir as chances de resistência microbiana. Porém, a escolha desses fármacos também pode ser feita de forma empírica, baseada na história clínica do animal, sinais clínicos e anamnese, não havendo informação fidedigna acerca da identificação e susceptibilidade do microrganismo, aumentando o risco de falha terapêutica (AVMA, 2015). Além disso, quando uma infecção está causando dor ou desconforto, ou em casos de infecções complicadas e ameaçadoras de vida, o tratamento com antibiótico é geralmente iniciado antes dos resultados da cultura e testes de sensibilidade disponíveis. E o bem-estar do paciente pode depender da seleção do antibiótico ideal (REGITANO & LEAL, 2010).

No presente estudo observamos uma baixa quantidade de exames confirmatórios, como cultura e antibiograma, portanto a maior parte das prescrições de antimicrobianos estava associada a uma suspeita de doença bacteriana, e assim, podemos inferir que o uso empírico foi a maioria dos casos, o que não é o ideal.

A decisão de iniciar tratamento antimicrobiano deve ser tomada quando há evidências de infecção por meio de dados clínicos (picos febris, presença de secreção

purulenta), laboratoriais (hemograma com leucocitose e desvio à esquerda) e/ou de imagem sugestiva (MOTA et al., 2010). O estudo demonstrou que o principal critério para prescrição de antibióticos em casos clínicos onde não há exames específicos para isolamento de bactérias, se deu através da resposta leucocitária do organismo do paciente em hemograma completo onde observou-se presença de leucocitose, que é considerado um marcador de processo infeccioso. Porém esse indicativo não revela o agente etiológico envolvido, e com isso vem a necessidade de exames específicos.

É importante ter cautela na prescrição de antibióticos baseado apenas em alterações hematológicas, pois há outras doenças como imunomediadas hematológicas ou sistêmicas, inflamatórias, neoplásicas que fazem diagnóstico diferencial com quadros infecciosos, podendo cursar com febre, alterações laboratoriais e clínicas semelhantes, nos quais antimicrobianos são prescritos mesmo sem infecção ocorrendo falha terapêutica e contribuindo para a resistência bacteriana (MOTA et al., 2010). Um estudo caso-controle realizado na África do Sul evidenciou que cães com doenças inflamatórias e babesiose, apresentaram leucocitose de moderada a grave (WELTAN et al., 2008). Um outro estudo avaliando ocorrência de leucocitose neutrofílica extrema reportou uma variedade de doenças infecciosas e inflamatórias (doenças imunomediadas e neoplásicas) cursando com leucocitose e que muitos pacientes com doenças não infecciosas apresentavam febre, não sendo esse um parâmetro que diferiu entre doenças infecciosas e não infecciosas (ZICCARDI et al., 2022).

Outra ideia errônea na qual devemos nos atentar é que a eficácia no tratamento das infecções é maior com o uso de antimicrobiano de amplo espectro, isso pode levar a situações como destruição da microbiota intestinal provocando diarreia e intolerância ao medicamento, estimular o surgimento de bactérias multirresistentes e infecções por mais de um agente, além de resultar em insucesso no tratamento e gerar aumento de custos para a instituição (MOTA et al., 2010). Podemos destacar o uso dos antibióticos Amoxicilina + clavulanato de potássio, Ceftriaxona, Enrofloxacina e Doxiciclina como os mais utilizados em cães e gatos do presente estudo, sendo esses classificados como de amplo espectro e essa característica pode incentivar ainda mais à seleção de bactérias multirresistentes, por isso sempre que possível deve-se realizar cultura e antibiograma, bem como levar em consideração o sistema acometido com possíveis microrganismos envolvidos (TAVARES, 2009).

Os antibióticos mais utilizados identificados na rotina clínica dos animais hospitalizados do HV-UVV foram: Metronidazol (28,2% em cães e 36% em gatos), Ceftriaxona (25,3% em cães), Enrofloxacina (15,9% em cães), Amoxicilina com clavulanato de potássio (39% em gatos) e Doxiciclina (14% em gatos). Um estudo realizado na Austrália em 2018 com

222.069 cães e 37.732 gatos mostrou resultados similares sobre os antimicrobianos mais utilizados em cães e gatos. Segundo Hardefeldt et al. (2018), os antibióticos mais utilizados em cães foram amoxicilina com clavulanato de potássio (34%), cefalexina (19%) e metronidazol (10%), nos gatos o mais utilizado também foi

o amoxicilina com clavulanato de potássio (33%), seguido de cefovecina (29%) e Doxiciclina (8%). Isso demonstra a necessidade de estudos a cerca da resistência bacteriana a esses fármacos, visto que os mesmos têm sido utilizados com bastante frequência em diversos lugares do mundo.

O Metronidazol é um antibiótico comumente usado, pertencente à classe de antibióticos nitroimidazol, tem sido usado como antibiótico há várias décadas, com propriedades antiparasitárias adicionais que o diferenciam de muitas outras drogas antibacterianas, permitindo tratar uma ampla variedade de infecções (SPINOSA, GÓRNIAC & BERNARDI, 2017). A enrofloxacina faz parte das fluorquinolonas e a Ceftriaxona é uma cefalosporina de terceira geração, e de acordo com Arias e Carrilho (2012) o uso desses fármacos aumentam o desenvolvimento da resistência na *Escherichia coli* e nos *Staphylococcus* sp., ambos altamente relevantes clinicamente. E ainda existe um risco real de que estas e outras bactérias multirresistentes vão se espalhar no futuro se não forem limitados o uso das fluoroquinolonas e das cefalosporinas agora. De acordo com as autoras a resistência a estas drogas já aumentou acentuadamente nos últimos 10 anos e o desenvolvimento da resistência a ambas é relativamente elevado em animais domésticos quando comparados com outras populações animais.

Nosso estudo demonstrou que em apenas 20,27% dos cães e 20% dos gatos foi realizado cultura, 14,86% dos cães e 10% dos gatos antibiograma, ou seja, a prescrição de antibióticos pelos médicos veterinários na maior parte dos casos foi baseada na suspeita clínica e nos agentes mais prováveis da infecção. Vale ressaltar que o PCR não foi um método de diagnóstico utilizado em nenhum paciente, mesmo aqueles com suspeita de hemoparasitose (erliquiose e micoplasmose). Por se um método mais assertivo e confirmatório no diagnóstico dessas doenças deve mais utilizado na rotina clínica, afim de evitar terapia ineficaz (MORLEY et al., 2005).

De acordo com Guardabassi (2010) o uso empírico dos antibióticos deve ser evitado sempre que possível, utilizando os mesmos apenas em casos que haja suspeita ou confirmação que a doença seja causada por bactérias. Esses resultados nos mostram a necessidade de critérios mais assertivos para utilização de antimicrobianos em cães e gatos hospitalizados, visto que o ideal é a comprovação da infecção bacteriana através do isolamento da bactéria.

Além disso, esse estudo também analisou as associações entre antibióticos utilizados na rotina do HV-UVV. Essas associações são frequentemente realizadas tanto na medicina humana como na medicina veterinária, com o intuito de obter melhores resultados nos tratamentos de infecções provocadas por bactérias. Porém, nem toda associação trará efeito benéfico, em consequência disto, cada caso deve ser analisado individualmente, considerando a relação risco-benefício de cada associação terapêutica para cada paciente (QUEIROZ et al., 2011).

É de extrema importância o conhecimento do médico veterinário sobre o tipo de interação que ocorre entre os fármacos associados, interações essas que podem ser classificadas em sinergismo ou antagonismo. Segundo Oliveira (1986) sinergismo ocorre quando um medicamento intensifica os efeitos de outro, ocorrendo uma potencialização, ou seja, a presença simultânea dos

dois medicamentos no organismo provoca efeito maior do que a soma de seus efeitos isolados. Quando um medicamento diminui os efeitos de outro, dizemos que ocorre bloqueio, inibição ou antagonismo. Portanto é necessário o conhecimento prévio do médico veterinário sobre essas interações e quais as associações de antibiótico são viáveis na prescrição para se obter sucesso terapêutico.

No estudo, as associações antagonistas encontradas foram a Enrofloxacin + Doxiciclina, a Ceftriaxona + Doxiciclina e por último a Amoxicilina com clavulanato de potássio + Doxiciclina. A Doxiciclina faz parte das tetraciclina e possuem atividade bacteriostática, já a Enrofloxacin faz parte das fluorquinolonas e juntamente com a ceftriaxona, que é uma cefalosporina e com a Amoxicilina, uma penicilina, fazem parte dos bactericidas. Os bactericidas agem matando o microrganismo e os bacteriostáticos inibem a multiplicação dos microrganismos sem mata-los, ou seja, apenas controlam o crescimento bacteriano e a eliminação do microrganismo ocorre pelo sistema imune do paciente (MOTA et al., 2010).

A administração concomitante de tetraciclina e antibióticos penicilina pode diminuir os efeitos terapêuticos das penicilinas. Os antibióticos bactericidas como as penicilinas requerem uma divisão ativa das bactérias para inibirem a síntese da parede celular, o que não acontece na presença dos bacteriostáticos como as tetraciclina (HAMDY, 2008), por isso a Amoxicilina e Doxiciclina sofrem antagonismo.

A Doxiciclina é um fármaco que utiliza a via renal como sua principal forma de eliminação, portanto, ao ser administrada concomitantemente com agentes que causam diminuição da função renal, que é o caso da Ceftriaxona, pode diminuir a sua taxa de excreção, se acumular no organismo e resultar em níveis séricos mais elevados, causando efeitos adversos e toxicidade (BONATE, REITH & WEIR, 1998).

O estudo constatou associações entre três e até quatro antimicrobianos, sendo que em quase todos os casos essas associações contavam com dois ou mais antibióticos de amplo espectro. Um dos critérios para uma prescrição segura é a escolha de antimicrobianos seletivos, ou seja, de estreito espectro. A terapia com associações de antibióticos de amplo espectro é um dos principais fatores para o desenvolvimento da resistência bacteriana, além de facilitarem o surgimento de superinfecções, ou seja, uma nova infecção provocada por organismos fármacos resistentes, visto que quando se faz uso dessa terapia, observamos uma diminuição da flora bacteriana residente e conseqüentemente, a diminuição da defesa do organismo contra microrganismos oportunistas. Portanto, é necessário atenção e cautela na prescrição e associação desses fármacos, visto que essa terapia empregada de maneira errada, traz várias desvantagens para o paciente e para a sociedade (AVMA, 2015; MAKITA et al., 2021; SCHNEPF et al., 2021).

O estudo mostrou que o Metronidazol é um dos antibióticos mais utilizados nas associações, o que corrobora com o que foi descrito por Castela (2013), que os antibióticos mais frequentemente utilizados em administração concomitante são Amoxicilina e ácido clavulânico, Ampicilina e Metronidazol.

Em gatos, as afecções mais comuns foram no sistema urinário e o antibiótico mais utilizado foi a Amoxicilina com clavulanato de potássio, e segundo Moraes (2011) os antibióticos de eleição para o tratamento de infecções urinárias são amoxicilina com ácido clavulânico e as cefalosporinas.

CONCLUSÃO

Para evitar o avanço da resistência bacteriana, é necessário cautela na prescrição desses fármacos, visto que eles são amplamente utilizados tanto na área clínica quanto na área cirúrgica, o ideal é que seu uso seja baseado no conhecimento dos agentes infecciosos por meio do isolamento bacteriano e uso de testes de sensibilidade antimicrobiana. Contudo, esse estudo mostrou que a maior parte dessas administrações são feitas de formas empíricas, levando em considerações outros fatores para a escolha dos antimicrobianos. O estudo também concluiu que as associações entre antibióticos estão sendo utilizadas em sua grande maioria de forma correta, sendo encontradas poucas associações de efeitos antagonistas, porém devemos nos atentar às associações entre antibióticos de amplo espectro, pois esse é um fator importante na evolução da resistência bacteriana. O médico veterinário deve sempre buscar conhecimento acerca dos critérios do uso de antibióticos e sobre suas associações, diante disso, nossos resultados demonstram que ações educativas no âmbito hospitalar podem ser realizadas afim de contribuir com uso racional dos antimicrobianos.

AGRADECIMENTOS

A equipe do Hospital Veterinário da UVV, o setor de internação e a equipe da recepção que colaboraram nessa pesquisa.

REFERÊNCIAS

- ARIAS, M. V. B.; CARRILHO, C. M. D. M. [2012]. Resistência antimicrobiana nos animais e no ser humano. Há motivo para preocupação?. **Semina: Ciências Agrárias**, v.33, n.2, p.775-790, 2012. Available in: <https://www.uel.br/revistas/uel/index.php/semagrarias/article/viewFile/7753/10478> Accessed on: 07 June 2021
- AVMA, Task Force for Antimicrobial Stewardship in Companion Animal Practice. Antimicrobial stewardship in companion animal practice. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.246, n.3, p.287-288, 2015.
- AQUINO, D. S. [2008]. Por que o uso racional de medicamentos deve ser uma prioridade? **SciELO: Ciência & Saúde Coletiva**, v.13, p.733-736, 2008. Available in: <https://www.scielo.br/j/csc/a/ZqY8ZMrdQnVZNtdLNjQsFvM/abstract/?lang=pt>. Accessed on: 09 June 2021.
- BONATE, P. L.; REITH, K.; WEIR, S. Drug interactions at the renal level. Implications for drug development. **Clinical pharmacokinetics**, v.34, p.375-404, 1998.

- CASTELA, HAGB. **Contribuição para o estudo da utilização terapêutica de antibióticos na clínica de animais de companhia**. Lisboa: Universidade técnica de Lisboa, 2013. 83p. Dissertação (Mestrado integrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária, 2013.
- GIGUÈRE, S.; PRESCOTT, J. F.; BAGGOT, J. D.; WALKER, R. D.; DOWLING, P. M.. Terapia Antimicrobiana: em Medicina Veterinária. In: WALKER, R. D.; GIGUÈRE, S. (Ed.) **Princípios de Seleção e Uso de Medicamento Antimicrobiano**. 4.ed. São Paulo: ROCA, 2010. P.107-118.
- GUARDABASSI, L.; JENSEN, L. B.; KRUSE, H.. Guia de Antimicrobianos em Veterinária. In: GUARDABASSI, L.; KRUSE, H. (Ed.) **Princípios da Utilização Prudente e Racional de Antimicrobianos em Animais**. 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010. p.17-29.
- HAMDY, E. Stockley 's Drug Interactions: Eighth Edition. In: HAMDY, E. (Ed.) **Antibacterials**. 8 ed. Chicago: Pharmaceutical Press, 2008. p.332-336
- HARDEFELDT, L. Y.; SELINGER, J.; STEVENSON, M. A.; GILKERSON, J. R.; CRABB, H.; BILLMAN-JACOB, H.; THURSKY, K.; BAILEY, K. E.; AWAD, M.; BROWNING, G. F.. Population wide assessment of antimicrobial use in dogs and cats using a novel data source - A cohort study using pet insurance. **Veterinary microbiology**, v.225, p.34-39, 2018.
- HEUER, O. E.; JENSEN, V. F.; HAMMERUM, A. M. Antimicrobial Drug Consumption in Companion Animals. **Emerging Infectious Diseases**, v. 11, n. 2, p. 344-345, 2005.
- HORN, J. R.; HANSTEN, P. D. Drug interactions with antibacterial agents. **Journal of Family Practice**. v.41, n.1, p.81-90, 1995.
- MAKITA, K.; SUGAHARA, N.; NAKAMURA, K.; MATSUOKA, T.; SAKAI, M.; TAMURA, Y. [2021]. Current Status of Antimicrobial Drug Use in Japanese Companion Animal Clinics and the Factors Associated With Their Use. **Frontiers in Veterinary Science**, v.8, 2021. Available in: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2021.705648/full>>. Accessed on: 09 June 2021.
- MORAIS, H. A. [2011]. Empiric antibiotic therapy (Proceedings). Available in: <<https://www.dvm360.com/view/empiric-antibiotic-therapy-proceedings-0>>. Accessed on: 09 June 2021.
- MORLEY, P. S.; APLEY, M. D.; BESSER, T. E.; BURNEY, D. P.; FEDORKA-CRAY, P. J.; PAPICH, M. G.; TRAUB-DARGATZ, J. L.; WEESE, J. S. [2005]. Antimicrobial Drug Use in Veterinary Medicine: ACVIM Consensus Statement. **Journal Veterinary Internal Medicine**, v.19, p.617-629, 2005. Available in: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1939-1676.2005.tb02739.x>>. Accessed on: 09 June 2021.
- MOTA, L. M.; VILAR, F. C.; DIAS, L. B. A.; NUNES, T. F.; MORIGUTI, J. C. [2010]. Uso racional de antimicrobianos. **Portal de Revistas da USP – Medicina (Ribeirão Preto)**, v.43, n.2, p.164-172, 2010. Available in: <<https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/175>>. Accessed on: 09 June 2021.
- OLIVEIRA, D. S. [1986]. Interação medicamentosa: parte II. **Caderno de Farmácia**, v.2, n.2, p.97-110, 1986. Available in: <https://www.saudedireta.com.br/docsupload/1339872421CdF_v2_n2_p097_110_1986.pdf>. Accessed on: 09 June 2021.
- QUEIROZ, H. E. O.; WERNER, R. P. B.; PORTELA, A. S.; RAMOS, A. T.; SIMÕES, M. O. S.; LEAL, A. A. F. Avaliação de interações medicamentosas em prescrições de um hospital especializado em cardiologia. **Latin American Journal of Pharmacy**, v.30, n.9, p.1803-1807, 2011.
- REGITANO, J. B.; LEAL, R. M. P. [2010]. Comportamento e impacto ambiental de antibióticos usados na produção animal brasileira. **Rev. Bras. Ciênc. Solo**, v.34, n.3, p.601-616, 2010. Available in: <<https://www.scielo.br/j/rbcs/a/dDjDvwX4QkSpBJVdrv6WrkN/?lang=pt#:~:text=Nas%20cria%C3%A7%C3%B5es%20animais%2C%20os%20antibi%C3%B3ticos,et%20al.%2C%202007>>. Accessed on: 09 June 2021.
- RIBEIRO, R. C. N.; CORTEZI, A. M.; GOMES, D. E. [2018]. UTILIZAÇÃO RACIONAL DE ANTIMICROBIANOS NA CLÍNICA VETERINÁRIA. **Revista Científica UNLAGO**, v.1, n.1, 2018. Available in: <<https://revistas.unilago.edu.br/index.php/revista-cientifica/article/view/127>>. Accessed on: 09 June 2021.
- REIS, A. G.; GUIMARÃES, P. M.; ATIQUÊ, T. S. C.; FURINI, A. A. C.. Análise de potenciais interações medicamentosas em prescrições de um hospital veterinário do noroeste paulista como ferramenta do serviço de farmácia hospitalar para reduzir suas reais manifestações. **Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences**, v.33, n.2, p.291-298, 2012.
- SCHNEPF, A.; KRAMER, S.; WAGELS, R.; VOLK, H. A.; KREIENBROCK, L. [2021]. Evaluation of antimicrobial usage in dogs and cats at a veterinary teaching hospital in Germany in 2017 and 2018. **Frontiers in Veterinary Science**, v.8, 2021. Available in: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2021.689018/full>>. Accessed on: 09 June 2021.
- SILVA, K. C.; KNÖBL, T.; MORENO, A. M. [2013]. Resistência a antimicrobianos em medicina veterinária: mecanismos e agentes bacterianos de maior impacto em saúde humana. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v.50, n.13, 2013. Available in: <<https://www.revistas.usp.br/bjvras/article/view/64538>>. Accessed on: 09 June 2021.

SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017, p.1-972.

TAVARES, W. **Antibióticos e Quimioterápicos para o Clínico**. São Paulo: Atheneu, 2009, p.1-824.

TEBUG, S. F.; MOUCHIE, M. M. M.; ABIA, W. A.; TENO, G.; TIAMBO, C. K.; MOFFO, F.; AWAH-NDUKUM, J. Antimicrobial use and practices by animal health professionals in 20 sub-Saharan African countries. **ScienceDirect – Preventive Veterinary Medicine**, v.186, 2021.

WEESE, J.; GIGUÈRE, S.; GUARDABASSI, L.; MORLEY, P. S.; PAPICH, M.; RICCIUTO, D. R.; SYKES, J. E. [2015]. ACVIM Consensus Statement on Therapeutic Antimicrobial Use in Animals and Antimicrobial Resistance. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.29, p.487-498, 2015. Available in: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jvim.12562>>. Accessed on: 09 June 2021.

WELTAN, Sandra M.; LEISEWITZ, Andrew L.; GODDARD, Amelia. A case-controlled retrospective study of the causes and implications of moderate to severe leukocytosis in dogs in South Africa. **Veterinary clinical pathology**, v.37, n.2, p.164-172, 2008.

ZICCARDI, C.; COHN, L. A.; JANACEK, B.; GROSS, J.; NAFE, L.; GROBMAN, M.. Etiology and outcome of extreme neutrophilic leukocytosis: A multi-institutional retrospective study of 269 dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.36, n.2, p.541-548, 2022.