

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA
SETOR DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

CAMILLA ALEXANDRA COSMOSKI CURY

PERFIL DE ESCOLHA DE ANTIMICROBIANOS POR MEDICOS VETERINARIOS
PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS OFTÁLMICAS EM CÃES NO PARANÁ

PONTA GROSSA

2019

CAMILLA ALEXANDRA COSMOSKI CURY

PERFIL DE ESCOLHA DE ANTIMICROBIANOS POR MEDICOS VETERINARIOS
PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS OFTÁLMICAS EM CÃES NO PARANÁ

Dissertação apresentada para obtenção
Do título de mestre na Universidade
Estadual de Ponta Grossa na área de Atenção
Interdisciplinar e da Saúde.

Orientadora: Prof.^a Dra. Marcia Thais Pochapski
Coorientador: Prof^o. Dr^o. Bruno Pedroso

PONTA GROSSA

2019

C982 Cury, Camilla Alexandra Cosmoski
Perfil de escolha de antimicrobianos por medicos veterinarios para o
tratamento de doenças oftálmicas em cães do Paraná / Camilla Alexandra
Cosmoski Cury. Ponta Grossa, 2019.
61 f.

Tese (Mestrado em Ciências da Saúde - Área de Concentração: Atenção
Interdisciplinar em Saúde), Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Orientadora: Profa. Dra. Marcia Thais Pochapski.
Coorientador: Prof. Dr. Bruno Pedroso.

1. Inquéritos e questionários. 2. Prescrições de medicamentos. 3. Drogas
veterinárias. 4. Médicos veterinários. I. Pochapski, Marcia Thais. II. Pedroso,
Bruno. III. Universidade Estadual de Ponta Grossa. Atenção Interdisciplinar em
Saúde. IV.T.

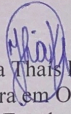
CDD: 636

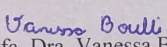
CAMILA ALEXANDRA COSMOSKI CURY

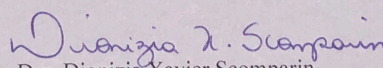
PERFIL DE ESCOLHA DE ANTIMICROBIANOS POR MÉDICOS
VETERINÁRIOS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS
OFTÁLMICAS EM CÃES NO PARANÁ

Dissertação apresentada para obtenção do título de mestre em Ciências da Saúde na
Universidade Estadual de Ponta Grossa, Área de Atenção Interdisciplinar em Saúde.

Ponta Grossa, 25 de junho de 2019.


Profª. Dra. Márcia Thais Pochapski – Orientador
Doutora em Odontologia
Universidade Estadual de Ponta Grossa


Profª. Dra. Vanessa Borelli
Doutora em Patologia Animal
CESCAGE


Profª. Dra. Dionizia Xavier Scarpain
Doutora em Ciências Biológicas
Universidade Estadual de Ponta Grossa

Dedico este trabalho a todos que de alguma forma
Me acompanharam nesta trajetória

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a minha mãe, por todo incentivo durante todos os anos de estudo. Agradeço ao meu irmão que sempre esteve ao meu lado. Ambos sempre me compreenderam e me auxiliaram sempre que necessitei.

Agradeço ao meu filho, Felipe, que sempre caminha comigo e me dá apoio necessário diariamente.

Minha orientadora, um agradecimento mais que especial que por muitas vezes me auxiliou em diferentes momentos e diferentes motivos e me fez caminhar até o final com determinação.

E um amplo agradecimento a todos que de alguma forma estiveram ao meu lado, me dando força e incentivo para continuar.

"Mesmo os profissionais experientes podem não perceber que prescrever antibióticos afeta não aquele paciente em questão, mas também o ambiente em que vive bem como todas as pessoas que nele habitam"

Autor desconhecido

RESUMO

O surgimento de bactérias multirresistentes é uma preocupação mundial. Medidas devem ser tomadas em todos os setores, não somente em relação ao paciente que necessita tomar antibiótico por motivo de alguma enfermidade, mas também nas prescrições antibióticas em animais que poderão desencadear toda uma reação em cadeia de resistência antibiótica. O objetivo desse trabalho foi realizar uma pesquisa, a partir de um questionário on-line, junto aos médicos veterinários do estado do Paraná, inscritos no Conselho Regional de Medicina Veterinária, como clínicos gerais ou especialistas na área de oftalmologia com o intuito de abordar a casuística oftálmica e tratamento das diferentes afecções da superfície ocular em cães, relacionando os métodos de diagnóstico e tratamento. Os resultados mostram a escassez da realização de exames complementares como citologia, cultura e antibiograma para o correto diagnóstico das enfermidades levando ao uso empírico de antibióticos para os tratamentos das mesmas. Os médicos veterinários especialistas em oftalmologia prezam pela correta posologia e possuem uma cautela em relação a prescrição de antibióticos quando comparada ao grupo dos médicos veterinários atuantes na clínica geral.

Palavras-chave: Inquéritos e Questionários; Prescrições de Medicamentos; Drogas Veterinárias; Médicos Veterinários.

ABSTRACT

The emergence of multiresistant bacteria is a worldwide concern. Measures must be taken in all sectors, not only in relation to the patient who needs to take antibiotics due to illness, but also in the antibiotic prescriptions in animals that can trigger a whole chain reaction of antibiotic resistance. The objective of this work was to conduct a survey, based on an online questionnaire, with the veterinary doctors of the state of Paraná, enrolled in the Regional Council of Veterinary Medicine, as general or specific clinicians in the area of ophthalmology in order to address the Ophthalmic casuistry and treatment of different conditions of ocular surface in dogs, relating the methods of diagnosis and treatment. The results show the scarcity of complementary tests such as cytology, culture and antibiogram for the correct diagnosis of the diseases leading to the empirical use of antibiotics for the treatments. The ophthalmology veterinarian specialists appreciate the correct dosage and are cautious about the prescription of antibiotics when compared to the group of veterinarians working in the general clinic.

Key words: Surveys and Questionnaires; Medication Prescriptions; Veterinary Drugs; Veterinary Doctors

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Distribuição dos profissionais Médicos Veterinários de acordo com a ocupação.	32
FIGURA 2 - Distribuição das principais doenças oftalmológicas em cães	33
FIGURA 3 - Distribuição em relação à prescrição de antibióticos no tratamento de diferentes condições clínicas oftalmológicas em cães	35
FIGURA 4 - Distribuição em relação ao uso de antibióticos no tratamento de diferentes doenças oftalmológicas em cães	36
FIGURA 5 - Prescrições diárias de antibióticos, (B) Distribuição em relação às formulações de antibióticos no tratamento de diferentes condições oftalmológicas em cães	37
FIGURA 6 - Distribuição em relação à realização de cultura bacteriana e citologia para o diagnóstico de diferentes condições oftalmológicas em cães.....	40

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	14
3	OBJETIVOS	30
4	MATERIAL E MÉTODO	31
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	32
6	CONCLUSÃO	41
	REFERENCIAS	42
	ANEXO A – QUESTIONARIO APLICADO	53
	ANEXO B – APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA	59

1 INTRODUÇÃO

Os antimicrobianos, fármacos milagrosos do século XX, são um tema para debate interminável devido ao seu amplo uso na medicina humana, veterinária e agricultura (BEOVIC, 2006; MARTINEZ, 2009). A resistência bacteriana aos antimicrobianos, um efeito colateral inevitável ao uso intenso destes fármacos é motivo de preocupação mundial devido ao aumento da frequência de seres humanos com infecções graves em unidades de terapia intensiva, com alto custo de tratamento e índice de mortalidade elevado (BEOVIC, 2006; GUARDABASSI; JENSEN; KRUSE, 2010) VAN DEN BOGAARD; STOBBERINGH, 2000; NORMANNO et al., 2007; KAUSS et al., 2007). Atualmente é aceito que o principal fator de risco é o seu uso crescente (VAN DEN BOGAARD; STOBBERINGH, 2000; MOYAERT et al., 2006).

A resistência bacteriana aos antimicrobianos é um problema mundial inevitável, irreversível, sendo uma consequência natural da adaptação da célula bacteriana à exposição aos antibióticos. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) a resistência é uma ameaça global à saúde pública e sua grande prevalência torna a situação ainda mais preocupante (WHO, 2001).

O uso intenso de antibióticos na medicina, odontologia, medicina veterinária, produção de alimentos para animais e na agricultura, tem contribuído drasticamente para o aumento na resistência e a não ser que medidas sejam tomadas para melhorar os esforços de prevenir infecções e mudar a forma como produzimos, prescrevemos e usamos antibióticos, perderemos uma ferramenta importante na saúde pública que é o uso desses fármacos (WENZEL; EDMOND, 2000).

Os antibióticos correspondem a 12% de todas as prescrições ambulatoriais. Isso gera dispêndio de 15% dos 100 bilhões de dólares gastos anualmente com medicamentos (PHELPS, 1989). Nos Estados Unidos há 160 milhões de prescrições escritas de antibióticos, correspondendo a 25 mil toneladas de antibióticos, das quais cerca de 50% destinam-se a pacientes e o restante é usado em animais, agricultura e aquicultura (WENZEL; EDMOND, 2000)

A prevalência das infecções e o consequente consumo dos medicamentos para tratá-las acarretam muitos erros de prescrição, relacionados a incerteza

diagnóstica e desconhecimento farmacológico (AVORN; SOLOMON, 2000). Há problemas de indicação, seleção e prescrição de antimicrobianos. Há ainda o uso de antibióticos como medicamentos sintomáticos. É comum o não reconhecimento de que antimicrobianos são medicamentos específicos e, portanto, só eficazes para determinados agentes infecciosos. Levantamentos realizados em 1996 e 1997 mostraram que médicos generalistas ingleses e médicos de família canadenses desconheciam as necessidades de antibióticos em rinite purulenta e faringite, respectivamente (SCHWARTZ, 1997).

Nos Estados Unidos, calcula-se que 50% dos usos sejam inadequados, correspondendo a tratamento desnecessário de bronquites, faringites e infecções de trato respiratório superior de etiologia viral (WENZEL; EDMOND, 2000; BELONGIA; SCHWARTZ, 1998). Cerca de 50% a 66% de todas as prescrições de antibióticos para crianças e adultos direcionam-se a tratamento de infecção de trato respiratório superior e bronquite, condições quase sempre de etiologia viral (AVORN; SOLOMON, 2000). Estima-se que somente 35% dos pacientes estejam infectados com *streptococos* do grupo A. Se isso fosse levado em conta e corrigido, haveria economia de 6 milhões de prescrições de antibióticos. Além disso, calcula-se que entre 10% e 50% das prescrições ambulatoriais de antibióticos sejam desnecessárias. (MATEU; MARTIN, 2001). Um estudo recente do centro de controle e prevenção de doenças, nos Estados Unidos, relatado no New England Journal of Medicine em 2013, expõe números chocantes: 4 em cada 5 norte americanos obtiveram de seus médicos uma receita para a compra de ao menos um antibiótico em 2010, provavelmente sem necessidade.

O conhecimento da antibioticoterapia e o uso terapêutico correto dos fármacos geram estratégias que facilitam com que o melhor resultado possível seja alcançado, tanto para protocolos terapêuticos profiláticos como para doenças infecciosas na clínica médica de pequenos animais (Benson 1974).

Nos últimos anos, o uso de antibióticos em animais de produção vem preocupando a população do mundo inteiro. A existência de uma crescente consciência ecológica mundial, bem como o aparecimento de cepas de bactérias multirresistentes (super bugs), agudizam a percepção dos consumidores de produtos de origem animais e a preocupação com o uso de antibióticos em animais

e nos seres humanos. Essa onda de preocupação chegou à prática da medicina de pequenos animais (Garg, Sharma et al. 1999).

Nos Estados Unidos, os antibióticos chegam a compreender 40% de todos os medicamentos prescritos pelos clínicos de pequenos animais. No Brasil, não há estatísticas precisas sobre essa prática, mas acredita-se que esses números são similares. Entretanto, sabe-se que, em muitos casos, a utilização de antibióticos seria completamente dispensável (Montiniani-Ferreira, 2018).

Além da falta de informação, o prescritor tem o desejo de satisfazer o paciente e sofre a pressão exercida pelos fabricantes que induzem o uso do que é mais novo e mais caro. As expectativas dos pacientes influenciam a prescrição médica. Os pacientes muitas vezes sentem-se no direito de receber um “remédio” que produza cura imediata. Algumas vezes, exigem medicamento injetável. Antibiótico é considerado como a panacéia universal. A falsa impressão de eficácia é reforçada nas infecções autolimitadas, como as virais (CARMELI, 1999).

A prescrição de antibiótico serve para encurtar a consulta (menor possibilidade de contágio, maior número de consultas por hora) e evitar nova consulta e realização de culturas diagnósticas (medida econômica dos planos de saúde) (AVORN; SOLOMON, 2000). Medo do litígio por erro ou displicência médica é fator concorrente de uso de antibióticos nos Estados Unidos (MATEU; MARTIN, 2001).

Antimicrobianos são indispensáveis a manutenção da saúde humana e animal, mas não são substâncias milagrosas. O uso inapropriado de antimicrobianos em seres humanos em muitos países também é um problema de difícil controle, pois é possível a compra destes medicamentos em farmácias e supermercados sem prescrição médica (BEOVIC, 2006). Assim, estima-se que 20 a 50% do uso de antimicrobianos em seres humanos e 40 a 80% em animais seja desnecessário ou altamente questionável (BEOVIC, 2006).

A noção de que a resistência aos antimicrobianos em seres humanos originou-se do uso de promotores de crescimento, sugerindo-se então que a eliminação do uso de antimicrobianos em animais seria em estratégia viável, e muito simplista, pois não considera a repercussão à saúde animal e humana, já que um exemplo dessa decisão, como o banimento do uso de antimicrobianos em animais

de produção aumentou a incidência de doenças do gado bovino na Dinamarca entre 1999 e 2001 (SINGER et al., 2003; MARTINEZ, 2009).

O relacionamento próximo que existe entre animais e o ser humano justifica que esforços coordenados e uma abordagem ecológica ampla sejam realizados incluindo a redução da eliminação destes agentes nos esgotos dos hospitais que deveriam ser tratados adequadamente (MARTINEZ, 2009; WEESE; DUIJKEREN, 2010).

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A resistência bacteriana aos antimicrobianos é problema mundial e cada vez mais preocupante devido à grande prevalência. Isso se reflete em uma dificuldade cada vez maior de tratamento (Hindley, Groth et al. 2016). Órgãos de grande poder mundial, como a Organização Mundial da Saúde, realizam congressos para se debater o assunto de resistência antibiótica e disponibilizam um endereço eletrônico exclusivo que aborda temas somente sobre a resistência antibiótica mundial <http://www.whooc.no/>. Ainda assim, é difícil estabelecer um caminho a ser traçado, mas é possível mensurar que o problema vem aumentando ano após ano.

A resistência microbiana refere-se a cepas de microrganismos que são capazes de multiplicar-se em presença de concentrações de antimicrobianos mais altas do que as que provém de doses terapêuticas dadas a humanos. O desenvolvimento de resistência é um fenômeno biológico natural que se seguiu à introdução de agentes antimicrobianos na prática clínica. O uso desmedido e irracional desses agentes tem contribuído para o aumento do problema. As taxas de resistência variam localmente na dependência do consumo de antimicrobianos (HART, 1998).

A resistência bacteriana é preocupação mundial, sendo objetivo das mais atuais publicações sobre antimicrobianos. Estes constituem os únicos medicamentos que influenciam não apenas o paciente em tratamento, mas todo o ecossistema onde ele está inserido, com repercussões potenciais profundas (AVORN; SOLOMON, 2000).

O uso de antibióticos em infecções virais leva ao aumento de resistência de *s. pneumoniae* e outros patógenos causadores de infecções na comunidade (HART, 1998). Bactérias não reconhecem fronteiras internacionais, de modo que a resistência bacteriana assume dimensão intercontinental (AUSTIN, KRISTINSSON; ANDERSON, 1999).

A chamada pressão antibiótica refere-se à relação entre extensão de uso de antibióticos e seleção de cepas resistentes e é um assunto polêmico (WENZEL; EDMOND, 2000; WANNMACHER, 1993). Há ainda evidência limitada que avalia se a redução de prescrição de antibiótico diminui o desenvolvimento de resistência

(BELONGIA, SCHWARTZ, 1998; SEPPALA, 1997). Um estudo dessa forma foi realizado na Finlândia em 1996, onde eficiente campanha diminuiu a resistência de *estreptococos* do grupo aos macrolídeos (19% em 1993 para 8,6% em 1996) (SEPPALA, 1997). A limitação de consumo só reduz a resistência microbiana quando é suficientemente ampla e se prolonga por tempo adequado (STEINKE; DAVEY, 2001). O emprego de medidas de saúde pública (vacinação, saneamento, cuidados com a água de uso) também pode lograr a redução da disseminação de infecções por germes resistentes (HOLLOWAY, 2003).

Após a introdução das fluoroquinolonas para uso em medicina veterinária nos anos 1990, houve evidência do aumento da resistência a essa classe de antimicrobianos em *salmonella spp.* isoladas de seres humanos, inclusive com similaridade genômica à amostras isoladas de animais (MATEU; MARTIN, 2001). Em crianças que nunca haviam recebido fluoroquinolona, isolou-se *escherichia coli* resistente à este antimicrobiano, sugerindo-se que o consumo de alimentos de origem animal era a fonte dessa resistência (MATEU; MARTIN, 2001).

Os cães e gatos também representam uma fonte potencial para a difusão de resistência antimicrobiana devido ao amplo uso destes agentes na rotina veterinária e ao contato muito próximo destes animais com os seres humanos, havendo estudos que relatam a transmissão de várias bactérias multiresistentes entre animais de estimação e seres humanos (GUARDABASSI; SCHWARZ; LLOYD, 2004; MOYAERT et al., 2006; UMBER; BENDER, 2009).

Na medicina humana, assim como na veterinária, o tratamento de qualquer infecção se dá, de forma ideal, após a realização de cultura e testes de sensibilidade dos microrganismos isolados aos principais agentes antimicrobianos, estabelecendo, assim, um diagnóstico definitivo e evitando o uso empírico de antibióticos. Uma vez identificado o patógeno e sua sensibilidade, recomenda-se escolher um antibiótico de menor espectro possível, mas que, obviamente, seja efetivo para combater o agente responsável pela infecção. O tempo de tratamento também deve ser o menor possível, para minimizar a exposição aos antibióticos (Gelatt 2013).

Os antimicrobianos são usados em suínos, bovinos, caprinos, ovinos e aves de forma terapêutica, profilática e para aumentar o crescimento, produção e eficiência alimentar dos animais que geram produtos para consumo humano, como

carne, leite e ovos, incluindo criações de peixes, camarões e moluscos (VAN DEN BOGAARD; STOBBERINGH, 2000; TEUBER, 2001; UNGEMACH; MÜLLER-BAHRDT; ABRAHAM, 2006) GUARDABASSI; JENSEN; KRUSE, 2010).

As justificativas para o uso de antimicrobianos em veterinária são a proteção do bem estar animal, prevenção da propagação epidêmica de doenças infecciosas, melhora da eficácia da produção animal, prevenção da transferência de zoonoses de animais aos seres humanos, segurança dos produtos de origem animal e prevenção de doenças de origem alimentar, assim, os antimicrobianos são fármacos vitais em medicina veterinária e dificilmente podem ser substituídos se não existirem alternativas viáveis (UNGEMACH MÜLLER-BAHRDT; ABRAHAM, 2006).

Os antimicrobianos em veterinária são usados de quatro maneiras:

1: terapêutica: com o objetivo de controlar uma infecção bacteriana existente.

2: metafilática: termo controverso, referindo-se ao uso com fins terapêuticos e profiláticos. Usada principalmente em animais de produção, onde grupos de 30.000 frangos de corte ou 100 suínos, por exemplo, recebem medicação na água ou ração, após um animal apresentar um sintoma de uma doença infecciosa, com o objetivo de reduzir o número de animais doentes/mortos ou a quantidade de antimicrobiano necessário para tratar um grande número de animais sintomáticos.

3: profilática: usada em indivíduo ou grupos. Em vacas leiteiras são usados antimicrobianos no fim do período de lactação pela via intramamária para prevenir mastite. Já a profilaxia cirúrgica é realizada da mesma maneira que na medicina humana, ou seja, é aplicado um antibiótico imediatamente antes do início do procedimento cirúrgico, para que níveis adequados do fármaco estejam atuando no momento da incisão cirúrgica (AIELLO et al., 2007; GUARDABASSI; JENSEN; KRUSE, 2010).

4: promotor de crescimento em animais de produção : antimicrobianos são usados como suplemento alimentar, continuamente, em doses subterapêuticas.

As principais doenças dos animais de produção tratados com antimicrobianos são as gastrentéricas, respiratórias, cutâneas e reprodutivas (TEUBER, 2001;

REGULA et al., 2009). No Reino Unido, o uso terapêutico em animais é três vezes maior que o uso como aditivo em rações, já na Holanda, a quantidade de antimicrobianos usada como promotor de crescimento foi a mesma que para fins terapêuticos (VAN DEN BOGAARD; STOBBERINGH, 2000).

Nos casos de mastite que acometem o gado leiteiro, os patógenos entéricos como *escherichia coli*, *salmonella spp* e os respiratórios como *pasteurella spp* e *haemophilus spp* são os microorganismos que mais comumente requerem terapia antimicrobiana (MULVEY et al., 2009; MATEU; MARTIN, 2001). Nessa situações, os antimicrobianos mais usados são amicacina, ampicilina, carbenicilina, cefalotina, florfenicol, gentamicina, sulfametoxazol-trimetoprima e tetraciclina (SRINIVISAN et al., 2007).

Considerando os equinos, os antimicrobianos são usados no tratamento de septicemia neonatal, infecções musculoesqueléticas, respiratórias, cutâneas, oculares, gastrintestinais e reprodutivas, além da profilaxia operatória. (ROBINSON; SPRAYBERRY, 2009). Em levantamento realizado em um hospital veterinário universitário no estado do Colorado (EUA) entre 1994 e 2001, 54% de neonatos hospitalizados recebem antimicrobianos, sendo prescrito o uso de penicilina/ampicilina em 39% dos casos (DARGATZ; TRAUB-DARGATZ, 2004).

Em 2002, 17,5% das vendas de produtos farmacêuticos na Europa para animais de companhia, foi de antimicrobianos (GUARDABASSI; SCHWARZ; LLOYD, 2004). Neste período, animais de companhia, equinos e outras espécies não utilizadas para alimentação consumiram 37% dos produtos farmacêuticos, sendo que os animais de companhia receberam 55% das cefalosporinas e 45% das fluorquinolonas usadas em todos os animais da Dinamarca, o que é preocupante quando se considera que existiam 1,2 milhão de cães e gatos, 23 milhões de suínos, 130 milhões de frangos e 1,2 milhão de bovinos, indicando antibioticoterapia excessiva em uma população pequena (UMBER; BENDER, 2009; MATEU; MARTIN, 2001). Nesses animais, os antimicrobianos são usados na prevenção e tratamento de doenças infecciosas, principalmente as infecções de pele, otite externa, infecções respiratórias, infecções do trato urinário, do trato gastrintestinal, feridas traumáticas e na profilaxia cirúrgica (GUARDABASSI; SCHWARZ; LLOYD, 2004; AIELLO et al., 2007; UMBER; BENDER, 2009 PEREIRA; BAHR ARIAS,

2002). As classes de antimicrobianos usados, em geral, incluem penicilinas, cefalosporinas, macrolídeos, lincosamidas, tetraciclina, sulfas potencializadas, aminoglicosídeos e fluorquinolonas (PEREIRA; BAHR ARIAS, 2002; GUARDABASSI; SCHWARZ; LLOYD, 2004; BAHR ARIAS et al., 2008).

Considerando a aquicultura, os antimicrobianos são usados em larga escala em fazendas de criação de peixes e camarões, visando o combate as doenças bacterianas e o uso profilático é adotado, principalmente em países sem regulamentação para o uso destes fármacos, sendo as fluorquinolonas as mais utilizadas (CARNEIRO et al., 2007; COSTA et al., 2008). Entretanto, devido a grande diversidade no setor de aquicultura, existem ainda dados insuficientes sobre as quantidades utilizadas, a variedade de agentes empregados e a farmacocinética e farmacodinâmica em varias espécies (GUARDABASSI; JENSEN; KRUSE, 2010).

No Chile, enquanto 10 toneladas de quinolonas são utilizadas na medicina humana por ano, quase 100 toneladas deste antimicrobiano são utilizadas na aquicultura, devido a doença de origem bacteriana pisciriquetsiose (MARTINEZ, 2009). Na Noruega, estima-se que o uso de antimicrobianos na criação de peixes é de 2g/t produzida, enquanto em outros países europeus o uso estimado seja de 10 a 100g/t (GUARDABASSI; JENSEN; KRUSE, 2010).

Apesar da maioria dos países não monitorar a prescrição e uso de antimicrobianos em animais (principalmente os de companhia, o cenário deve ser semelhante em outros países), agravado pelo fato que nestes animais são usados, também, antimicrobianos licenciados para uso humano, incluindo compostos de importância primária no tratamento de infecções em seres humanos (MARTIN, 2001; UMBER; BENDER, 2009; GUARDABASSI; SCHWARZ; LLOYD, 2004).

Nos anos de 1970 foi descrita a emergência de bactérias resistentes em animais devido ao uso clínico dos antimicrobianos em veterinária, mas pouca atenção foi dada a possibilidade dessa resistência tornar-se um problema importante, pois os dados disponíveis sobre o assunto eram escassos (MATEU; MARTIN, 2001). Existem inúmeros exemplos do aumento da resistência aos antimicrobianos em veterinária, em diversas espécies animais, sendo que muitos dos microorganismos apresentam resistência aos antimicrobianos de uso humano, o que é preocupante, pois as bactérias isoladas podem ser reservatório de genes

resistentes, com papel na disseminação desta resistência das bactérias patogênicas e comensais (SRINIVISAN et al., 2007).

Nos Estados Unidos, observou-se a alteração do padrão de resistência da *Escherichia coli* de vacas com mastite havendo resistência a dois ou mais antimicrobianos em diferentes combinações, sendo a maioria dos isolados resistentes à ampicilina (98,4%) e muitos à estreptomicina (40,3%), sulfisoxazol (34,1%) e tetraciclina (24,8%). Com relação aos antimicrobianos de uso humano, constatou-se resistência à aztreonam (97,7%), cefaclor (89,9%) e cefuroxima (22,5%) – todas foram sensíveis à ciprofloxacina (SRINIVISAN et al., 2007).

Os resultados dos estudos são diferentes em vários países, e nem sempre o uso do antimicrobiano e promotores de crescimento está relacionado a resistência aos antimicrobianos. Por exemplo, na União Europeia, estudou-se a suscetibilidade antimicrobiana de isolados intestinais de *escherichia coli*, *salmonella spp*, *campylocabcter spp* e *enterococcus spp* de frangos, suínos e gados da Alemanha, França, Itália, Irlanda, Reino Unido, Dinamarca, Espanha e Holanda, constatando-se variação na resistência entre antimicrobianos, bactérias e hospedeiros nos diferentes países. Observou-se resistência baixa ou ausente da *escherichia coli* e da *salmonella spp* a novos antimicrobianos como cefepima, cefotaxima e ciprofloxacina, usados em humanos com microorganismos multirresistentes, enquanto que resistência aos antimicrobianos mais antigos, como ampicilina, tetraciclina e sulfametoxazol-trimetoprima, mais utilizadas em veterinária, foi alta (SRINIVISAN et al., 2007).

As consequências do uso de antimicrobianos em pequenos animais não diferem da medicina humana e a quantidade e padrão de uso determinam as taxas de desenvolvimento de resistência, sendo que vários estudos retrospectivos na Europa e Estados Unidos reportam aumento na prevalência de resistência em diferentes bactérias isoladas de animais de companhia (RANTALA et al., 2004; GUARDABASSI, SCHWARZ, LLOYD, 2004; CARRILHO et al., 2007). Programas de monitoramento nacional da resistência antimicrobiana geralmente não analisam os dados em cães e gatos na maioria dos países, porém o interesse no estudo da resistência nesses animais aumentou devido ao surgimento de bactérias

multirresistentes, como *staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) (GUARDABASSI; JENSEN; KRUSE, 2010).

A realidade, contudo, é que a maioria dos clínicos e cirurgiões com frequência opta pela forma empírica, sem o auxílio da cultura do agente, empregando antibióticos de amplo espectro. A opção pela forma empírica, por si só não deve ser considerada errada, uma vez que o conhecimento prévio das principais bactérias isoladas em cada sítio de infecção em cada espécie e do mecanismo de ação de cada antibiótico disponível possibilita que essa filosofia terapêutica ganhe um adjetivo e se torne racional (Leis and Costa 2018).

Observou-se em geral, aumento da resistência à antimicrobianos em pequenos animais, de acordo com o maior ou menor uso do produto; em *staphylococcus* coagulase-positivo isolados de infecções da pele, orelhas e mucosa de cães no período de 1980 – 1996 no Reino Unido, houve aumento da resistência a penicilina de 69 para 89%, enquanto a resistência a oxitetraciclina permaneceu constante em 40% (GUARDABASSI; SCHWARZ; LLOYD, 2004). Na Finlândia, em um estudo que comparou 22 cães com distúrbios dermatológicos tratados com diversos antimicrobianos em relação a 56 cães não tratados, constatou-se que havia *staphylococcus spp* multirresistentes à sulfametoxazol-trimetoprima, penicilina e lincosamidas no grupo tratado (RANTALA et al., 2004). Neste estudo a resistência da *escherichia coli* e *enterococcus spp* foi baixa nos animais tratados e não tratados, não se detectando *enterococcus faecium* resistente a vancomicina, um antimicrobiano hospitalar de uso restrito (RANTALA et al., 2004).

Em Aracaju/SE pesquisou-se a ocorrência de *staphylococcus spp* em 55 amostras colhidas de otites de cães, constatando-se sensibilidade a teicoplanina (100%), imipenem (100%) e vancomicina (91%), de uso hospitalar restrito a seres humanos. A sensibilidade foi menor à cefalexina (89%), e amoxicilina/ácido clavulânico (89%), sendo os antimicrobianos menos eficazes a neomicina (61%), sulfa/trimetoprima (44%) e clindamicina (16%). Em 17% dos isolados detectou-se *staphylococcus spp* resistente à oxacilina (TUNON; SILVA; FAIERSTEIN, 2008).

Em 14% das amostras oriundas de infecções respiratórias, oculares, uterinas e feridas de equinos na Dinamarca, obteve-se o isolamento de *staphylococcus* coagulase-negativa (MOODLEY; GUARDABASSI, 2009). Em pequenos animais e

equinos, assim como seres humanos, as infecções pós-operatórias são uma complicação comum, aumentando o tempo de internamento, o custo do tratamento e a mortalidade (GUARDABASSI; SCHWARZ; LLOYD, 2004; AIELLO et al., 2007; MOODLEY; GUARDABASSI, 2009). As infecções nosocomiais tem sido reconhecidas crescentemente em medicina veterinária e, assim como na medicina humana, os patógenos mais comumente identificados são os cocos gram-positivos como espécies de *staphylococcus spp* e *enterococcus*, membros da família *enterobacteriaceae* e bastonetes gram-negativos não-fermentativos como *acinetobacter* e *pseudomonas spp* (AIELLO et al., 2007; UMBER; BENDER, 2009). Em um estudo conduzido em um centro cirúrgico veterinário, bactérias multirresistentes gram-positivas (como *staphylococcus spp* e *streptococcus spp*) e gram-negativas (como *pseudomonas spp* e *proteus spp*), foram responsáveis por infecções hospitalares causando os mesmos problemas encontrados na medicina humana (AIELLO et al., 2007).

As infecções hospitalares mais comumente relatadas em seres humanos são as relacionadas as infecções por cateter, do trato urinário, respiratórias e do sítio cirúrgico (UMBER; BENDER, 2009). Em animais de companhia, as infecções do sítio cirúrgico são a forma mais comum de infecção e os fatores relacionados as infecções nosocomiais em seres humanos estão se tornando comuns nos hospitais veterinários, como o uso de dispositivos invasivos, implantes ortopédicos, período de hospitalização prolongada, imunossupressão e uso indiscriminado de antimicrobianos (AIELLO et al., 2007; GARCIA et al., 2007; CARRILHO et al., 2007; BAHRI ARIAS et al., 2008; UMBER; BENDER, 2009).

O uso intenso de antimicrobianos em hospitais, fazendas e na agricultura leva a liberação de dois tipos de resíduos em grande quantidade nos ecossistemas naturais: os antimicrobianos e os genes de resistência, o que pode influenciar a população de microorganismos destes locais (MARTINEZ, 2009). Alguns ecossistemas, como efluentes de hospitais humanos e fazendas, sofrem liberação constante de antimicrobianos, o que pode modificar a atividade metabólica da microbiota, sendo que alguns tipos de antimicrobianos não são biodegradáveis, permanecendo longo período no ambiente (KÜMMERER, 2004; MARTINEZ, 2009).

Na aquicultura, os antimicrobianos adicionados a água podem levar a formação de resíduos que contaminam água, solo e consumidores. Relata-se a presença e persistência destes compostos nos peixes utilizados para consumo humano e nos sedimentos ambientais, em quantidade suficiente para inibir crescimento bacteriano (KÜMMERER, 2004; CARNEIRO et al., 2007).

Outra fonte de antimicrobianos nos tanques de peixes nestas fazendas é a utilização de dejetos de animais para adubação do plâncton que serve de alimento para peixes filtradores, como a tilápia. Assim, os excrementos de animais podem veicular resíduos de antimicrobianos ou bactérias resistentes para o ambiente aquícola, que por sua vez podem se inserir na cadeia alimentar humana por meio do pescado contaminado e transferir genes de resistência as bactérias da microbiota indígena ou potencialmente patogênicas para seres humanos (CARNEIRO et al., 2007).

É importante lembrar que, assim como os antimicrobianos originam-se de microorganismos do meio ambiente, vários genes resistentes atualmente presentes em bactérias patogênicas já existiam em bactérias primitivas (MARTINEZ, 2009). Em ambientes primitivos como o núcleo profundo do gelo da Groelândia, águas não contaminadas da Antártida e subsuperfície terrestre, já foram isoladas bactérias com genes resistentes a antimicrobianos, o que mostra a ubiquidade destes microorganismos (MARTINEZ, 2009).

A resistência aos antimicrobianos é um problema do ecossistema em que os genes de resistência e bactérias resistentes migram constantemente entre os diversos meios e, em alguns estudos, comprovou-se que a resistência nos animais originou-se das estações de tratamento de esgoto (SINGER et al., 2003). As atividades comerciais e o transporte entre países também justificam a presença de bactérias resistentes em populações remotas humanas e animais, incluindo espécies silvestres e aves que não receberam antimicrobianos (MARTINEZ, 2009).

Dentro da oftalmologia veterinária, os antibióticos tópicos são prescritos com frequência para quase todos os pacientes com conjuntivite, em especial por clínicos gerais. Essa abordagem seria apropriada, no entanto, apenas em alguns casos, como para o tratamento das conjuntivites bacterianas primárias, que são um tanto raras nos cães, para úlceras de córnea ou quando o objetivo é apenas limitar o

crescimento excessivo da microbiota bacteriana conjuntival normal enquanto a causa primária é simultaneamente abordada por outra modalidade terapêutica medicamentosa e/ou cirúrgica (Gerding and Kakoma 1990).

O hábito de se prescrever antibióticos de forma exagerada, toda vez que as conjuntivites são observadas sem uma busca da causa primária da inflamação, embora muito comum, deve ser evitado (Lin and Petersen-Jones 2007).

A popularização da prescrição excessiva de antibióticos tópicos para doenças da superfície ocular provavelmente se deve a aparente resposta a terapia que pode ocorrer em algumas doenças oftálmicas, sem que a causa principal esteja sendo tratada (Petersen-Jones and Crispin 2002). Uma ceratoconjuntivite branda causada por disfunção do filme lacrimal, denominada ceratoconjuntivite seca, poderá melhorar substancialmente enquanto o paciente é tratado com colírios antibióticos. A melhora deve-se, em maior grau, a propriedade lubrificante do veículo no qual o colírio antibiótico foi produzido e, em menor grau, a redução do crescimento excessivo da microbiota, que ocorreu justamente devido ao distúrbio do filme lacrimal (Montiani-Ferreira. 2018).

A superfície ocular é rica em nutrientes e conseqüentemente um ambiente favorável à colonização por diferentes microrganismos. A essa população microbiana, frequentemente encontrada na superfície ocular, dá-se o nome então de microbiota indígena ou microbiota ocular normal. A superfície anterior da esclera e posterior das pálpebras são revestidas por uma fina membrana transparente e protetora denominada conjuntiva (Greenhall 1982). A conjuntiva atua como barreira natural à entrada de microrganismos, seja patogênico ou não, e tem a função de proteção mecânica do bulbo ocular. Trata-se da membrana mucosa mais exposta do organismo e mantém a relação direta com o meio externo. A conjuntiva pode ser comparada a um nódulo linfático evertido, constituindo-se em um mecanismo de defesa bem desenvolvido que facilita uma rápida resposta à invasão microbiana. Ainda, a atividade de troca de células, que se dá a cada cinco a sete dias, inibe a invasão de microrganismos que ali residem (Ishil, Freitas et al. 2011).

Nem todos os microrganismos encontram um ambiente favorável ao colonizar um hospedeiro. Alguns falham em estabelecer uma interação e outros podem colonizar por períodos variáveis. Por isso, essa microbiota pode ser classificada em:

microrganismos residentes, transitórios e patogênicos (Reem, Van Balen et al. 2014). A microbiota do saco conjuntival também possui organismos residentes, transitórios e patogênicos oportunistas.

A microbiota residente consiste em microrganismos não invasivos, que conseguem se estabelecer por um período longo e indefinido. Eles são considerados habitantes normais da conjuntiva e córnea e podem ser isolados em amostras vindas de superfície ocular em elevado número (Mouney, Stiles et al. 2015). Os agentes que têm permanência temporária na superfície ocular e não conseguem estabelecer uma colonização efetiva, seja por competição com outros organismos ou por não conseguir superar o sistema de defesa do hospedeiro, são classificados como transitórios (Dave, Toma et al. 2011). Geralmente esses microrganismos são adquiridos do meio ambiente que cerca o hospedeiro. Para classificar os microrganismos da conjuntiva em residentes ou transitórios, aconselha-se acompanhar um indivíduo fazendo várias culturas, em diferentes períodos (LoPinto, Mohammed et al. 2015). Apesar da maioria dos agentes da microbiota não causarem danos ao hospedeiro, alguns são capazes de induzir o aparecimento de processos infecciosos. Estes processos são desencadeados, na grande parte, por um desequilíbrio entre o hospedeiro e o agente infeccioso, ou seja, em uma oportunidade especial de fraqueza, estresse, lesão ou ineficiência do sistema imune do hospedeiro (Dave, Toma et al. 2011).

A maioria dos organismos da microbiota conjuntival não é considerada patogênica desde que haja a integridade da conjuntiva e do epitélio corneano. Se ocorrer a quebra da barreira de proteção da superfície ocular, como uma abrasão corneana, microrganismos residentes e transitórios podem infiltrar no estroma corneano e resultar em uma úlcera de córnea ou ainda, em casos de lesão da conjuntiva, causar uma conjuntivite bacteriana (Mino de Kaspar, Shriver et al. 2003).

A microbiota indígena da superfície ocular desempenha um papel fundamental na manutenção da sua saúde, prevenindo o desenvolvimento de agentes potencialmente patogênicos (Stern, Schemmer et al. 1983). Essa microbiota também interfere na invasão de microrganismos uma vez que consegue privá-los de nutrientes, além de secretar substâncias com propriedades antimicrobianas (Tajima, Sinjyo et al. 2013).

A conjuntivite bacteriana em cães é uma doença prevalente e a conduta terapêutica entre os clínicos gerais não é padronizada. Diagnósticos empíricos, métodos indutivos para se determinar a doença e, muitas vezes, a escolha do antimicrobiano não é escalonada. Dessa forma acabam sendo prescritas drogas de amplo espectro para se tentar solucionar o problema rapidamente.

Afecções oculares de importância em medicina veterinária, como ceratite ulcerativa, ceratoconjuntivite seca e conjuntivite são exemplos de enfermidades que favorecem como porta de entrada para colonização de microrganismos patogênicos, que, de forma rápida e progressiva pioram o quadro e agravam a doença ocular. (Leigue et al., 2016).

A ceratite ulcerativa, constitui-se em uma das afecções oculares mais comuns em cães e torna-se presente quando ocorre uma solução de continuidade no epitélio da córnea, que pode evoluir para exposição estromal. Clinicamente, os animais apresentam dor, que é demonstrada através de lacrimejamento, blefarospasmo, fotofobia, hiperemia conjuntival, edema de córnea e, possivelmente, miose (LAUS, 2009). O diagnóstico é baseado na avaliação clínica verificando-se os sinais clínicos oftálmicos, por meio da magnificação das estruturas oculares e pelo uso de corantes específicos como a fluoresceína ou rosa bengala (Gelatt et al., 2007). Quando os pacientes se apresentam de fato com conjuntivite bacteriana, raramente são utilizados métodos para confirmar o diagnóstico, assim como para confirmar o agente etiológico.

Algumas enfermidades como as blefarites, ceratites ulcerativa e não ulcerativas e as endoftalmites também passam pelos consultórios e acabam por receber diagnósticos e terapêuticas errôneas concomitantemente (GELLAT, 2003). A correta identificação do agente etiológico, além de possibilitar um tratamento mais eficiente nas infecções oculares, direciona a antibioticoterapia empírica e também a antibioticoterapia profilática tópica nos casos cirúrgicos consequentemente evita-se o uso abusivo ou errôneo de antibióticos. A terapia antibacteriana deve seguir uma utilização discriminada, a fim de evitar seu uso desnecessário, o que pode desenvolver resistência bacteriana. Assim, a escolha do antibiótico deve ser racional – considerando-se seu espectro de ação e sua habilidade em atingir o local de infecção – e em concentração efetiva contra a bactéria envolvida. Deve-se, ainda,

estabelecer a via de administração e a duração empiricamente ou de forma específica. A escolha empírica envolve agentes de infecções oculares simples, que não necessitem de análise microbiológica. Já em infecções crônicas e graves, o isolamento bacteriano e testes de sensibilidade antimicrobiana podem ser necessários (Laus, 2009). Já, Gelatt, 2003, preconiza que todos os diagnósticos oftálmicos devem passar por cultura e antibiograma pois fornecem informação útil para o estabelecimento do diagnóstico e determinação da terapia antimicrobiana adequada em muitas doenças corneanas e conjuntivais.

As conjuntivites bacterianas em cães são em sua maioria causadas por *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus B-hemolíticos* e *pseudomonas aeroginosas* que são justamente as cepas que costumam ter maiores prevalências de resistência antibiótica (Hindley, Groth et al. 2016). Em estudos realizados, percebemos que a susceptibilidade dos isolados mostram elevadas taxas de resistência a alguns dos principais ativos utilizados na terapêutica. A identificação de multirresistência vem reforçar a importância do uso racional dos antimicrobianos assim como a utilização em rotina diária a realização de culturas microbianas e testes de resistência a agentes antimicrobianos, podendo assim dessa forma, optar pela terapêutica mais adequada em cada caso tratado.

A resistência antimicrobiana das bactérias em Medicina Veterinária cresce em todo o mundo, e o uso excessivo e inapropriado de antimicrobianos é considerado um dos mais importantes fatores que influenciam este fenômeno (Lloyd, 2007).

O impacto das práticas veterinárias de prescrição oftalmológica na resistência aos antimicrobianos é desconhecida e não foi adequadamente documentada (Wang, Pan & Zhang, 2008). A monitorização de resistências antimicrobianas nos isolados bacterianos em veterinária é de extrema importância, pois a resistência nos patógenos animais pode conduzir a falhas no tratamento em pacientes individuais e pode colocar em risco zoonótico o dono.

A antibioticoterapia tópica é sugerida nos casos de contaminação bacteriana secundária (CRISPIN, 2002), preconizando-se a gentamicina ou cloranfenicol (SLATTER, 2005). Infere-se que o uso de tobramicina é preconizado em alguns casos de ceratoconjuntivite seca devido ao seu amplo espectro de ação, semelhante ao da gentamicina, porém englobando mais microrganismos, e por apresentar

menor toxicidade às células epiteliais corneais em comparação com a gentamicina (TOLAR, et al., 2006), mesmo porque a ceratoconjuntivite seca predispõe à formação de úlceras de córnea (KIM et al., 2009).

Apesar de só ser preconizado o uso de antibióticos em úlceras profundas, muitos veterinários participantes deste estudo fazem uso esporádico em úlceras superficiais. Em estudo retrospectivo realizado por KIM et al., (2009), a ceratoconjuntivite seca foi a causa predominante de ceratites ulcerativas.

Deve-se considerar que animais que apresentam ceratoconjuntivite seca podem apresentar deficiência na produção de enzimas antibacterianas, fatores de crescimento e fatores nutricionais normalmente presentes no filme lacrimal apresentando resultados positivos à cultura e antibiograma de amostras (WHITLEY, 2000). Entretanto, após início do tratamento para a ceratoconjuntivite seca, com o restabelecimento ou a melhora da qualidade da superfície ocular, a presença desses microrganismos diminui, tornando desnecessária a antibioticoterapia profilática. Mediante suspeitas de infecção secundária ou exacerbação do crescimento bacteriano na superfície ocular a cultura e o antibiograma são de valor diagnóstico e mediante sinais clínicos inespecíficos, a ceratoconjuntivite seca pode ser erroneamente diagnosticada como conjuntivite bacteriana (GIULIANO & MOORE, 2007).

Acredita-se que o uso tão frequente de antibióticos ocorre de forma profilática, de forma a controlar possíveis infecções bacterianas secundárias, porém pode contribuir para um aumento na resistência bacteriana a essas medicações tópicas. A conjuntiva responde a insultos através de reações como hiperemia, descarga ocular, blefarospasmo e quemose (WHITLEY, 2000).

A conjuntiva normal de cães apresenta microrganismos, e a flora conjuntival normal pode estar alterada em cães com várias doenças, como em casos de ceratite ulcerativa, em que é possível se isolar mais bactérias da conjuntiva do que em cães com olhos saudáveis possivelmente devido a uma diminuição das defesas oculares (PRADO et al., 2005). A conjuntivite infecciosa não é comum em cães e na maioria dos casos, a conjuntivite bacteriana se desenvolve secundariamente a anormalidades da pálpebra ou à ceratoconjuntivite seca (HENDRIX, 2013).

A conjuntivite deve ser corretamente diagnosticada através de exame oftálmico completo, e exames complementares, como citologia, cultura e antibiograma e tratada com antibióticos específicos à susceptibilidade bacteriana presente no animal (HENDRIX, 2013). Uma grande variedade de antibióticos pode ser utilizada a depender dos resultados da cultura e antibiograma, como cloranfenicol, bacitracina, neomicina e polimixina, tobramicina e gentamicina (HENDRIX, 2013).

Os médicos veterinários fazem uso de tobramicina, e, além desta, muitos fazem uso esporádico de ciprofloxacina. Infere-se que o uso desta medicação é devido ao seu amplo espectro de ação a muitas bactérias normais da flora conjuntival de cães, especialmente as causadas por bactérias gram-negativas (HENDRIX, 2013). Infere-se também, que se o uso de antibióticos deve ser feito quando há de fato causa infecciosa, e o diagnóstico dessa pode ser auxiliado por cultura e antibiograma, associados aos sinais clínicos. É imperativo que se exclua demais causas que podem espelhar conjuntivites bacterianas, já que esta não é uma afecção frequente em cães, como por exemplo conjuntivite alérgica, conjuntivite folicular, ceratoconjuntivite seca, que é a causa mais comum de conjuntivite bacteriana secundária (HENDRIX, 2013).

Os sinais clínicos de “conjuntivite”, especialmente a hiperemia, devem ser diferenciados de afecções como ceratoconjuntivite seca, úlcera de córnea, glaucoma e uveíte, já que animais que apresentam tais afecções podem apresentar vermelhidão na superfície ocular (MARTIN, 2009).

Agentes antibacterianos são prescritos de forma profilática para o tratamento de diferentes afecções da superfície ocular, a exemplo de conjuntivites e ceratites bacterianas e ulcerativas, e eventualmente na ceratoconjuntivite seca (CRISPIN, 2002; GOULD, 2002). A profilaxia preconiza o conhecimento do espectro de atividade do fármaco em relação aos possíveis microrganismos que podem se desenvolver naquele local, bem como a possibilidade de desenvolvimento de resistência, reações adversas ou toxicidades.

Os antibióticos apresentam mecanismos de ação distintos, os quais, combinados com sua concentração, podem ter efeito bactericida ou bacteriostático (CLODE, 2013). A permeabilidade da córnea é um fator determinante na eficiência

de medicamentos tópicos e pode ser descrita como concentração ocular tecidual máxima, sendo mensurada em microgramas por milímetros (BENSON, 1974, SLATTER, 2005). A habilidade em atingir a câmara anterior requer propriedades lipofílicas e hidrofílicas, para que atravesse o epitélio e endotélio e o estroma, respectivamente. Formulações lipossolúveis tendem a atravessar o epitélio corneano mais rapidamente (YAGCI et al., 2007). Embora existam relatos em animais sobre reações alérgicas e efeitos colaterais com o uso de antibióticos, a córnea geralmente é pouco afetada pela aplicação tópica (BURSTEIN, 1980).

A penetração corneana do fármaco pode ser influenciada por uma córnea intacta ou lesionada/inflamada (SARTORI et al., 1995). Danos à estrutura da córnea podem afetar o transporte de fármacos no olho e o epitélio lesionado favorece a penetração na córnea, embora não necessariamente aumente os níveis do medicamento dentro deste tecido (BENSON, 1974; DIAMOND et al., 1995). Já as concentrações intraoculares atingidas pelos antibióticos são dependentes da concentração do fármaco e do tempo de contato com a superfície de absorção, além da toxicidade e a reações adversas (STERN et al., 1983, SARTORI et al., 1995; CLODE, 2013).

Estudos conduzidos em coelhos demonstraram que antibióticos penetram mais córneas lesionadas do que córneas intactas, evidenciando que a remoção do epitélio aumenta a penetração tecidual (BENSON, 15 1974). A utilização de antibióticos tópicos em concentrações usuais não retarda a reepitelização da córnea, mas o aumento da concentração pode retardar a sua regeneração (PETROUTSOS et al., 1983). As afecções da superfície ocular, como as ceratites ulcerativas, recebem antibioticoterapia tópica de forma profilática, em casos de úlceras superficiais não infectadas, ou terapêutica, quando infectadas (SLATTER, 2005), já que estas podem evoluir para perfuração ocular e endoftalmite caso não tratadas (SLATTER & DIETRICH, 2003).

A antibioticoterapia oftálmica, a exemplo da empregada em enfermidades sistêmicas, tem sido usada de forma indiscriminada, resultando em potenciais resistências aos fármacos normalmente utilizados (GOLDSTEIN et al., 1999).

3 OBJETIVOS

O objetivo foi deste trabalho foi avaliar, entre médicos veterinários clínicos gerais e especialistas em oftalmologia, no estado do Paraná a abordagem dos problemas oftálmicos em cães, explorando as condutas para diagnóstico e terapêutica.

Abordar os médicos veterinários em relação as prescrições dos antimicrobianos, posologias recomendadas para os antimicrobianos, assim como o uso de exames complementares para o correto diagnóstico das enfermidades oculares, e analisar comparativamente esses dados entre os dois grupos abordados.

4 MATERIAL E MÉTODO

Nesta presente pesquisa foi realizada uma abordagem através de questionário on-line para os veterinários cadastrados como clínicos gerais ou especialistas na área de oftalmologia no Conselho Regional de Medicina Veterinária do Paraná – CRMV-PR. Foram realizadas perguntas sobre a área de atuação, rotina de atendimento na área de oftalmologia, métodos diagnósticos e de tratamento, escolha do antimicrobiano, forma de administração, posologia, droga de 2ª escolha, quais as enfermidades oftálmicas mais atendidas em seus consultórios assim como a opção por exames complementares no auxílio da escolha do antimicrobiano para o tratamento, ou seja, se optavam por exames de cultura, antibiograma e de citologia na rotina. O questionário (anexo I) foi constituído de 20 perguntas objetivas.

Inicialmente aplicamos o questionário a 35 profissionais, em dois momentos distintos, para a validação do questionário, visto que não existia questionário validado nesta área em pesquisas científicas.

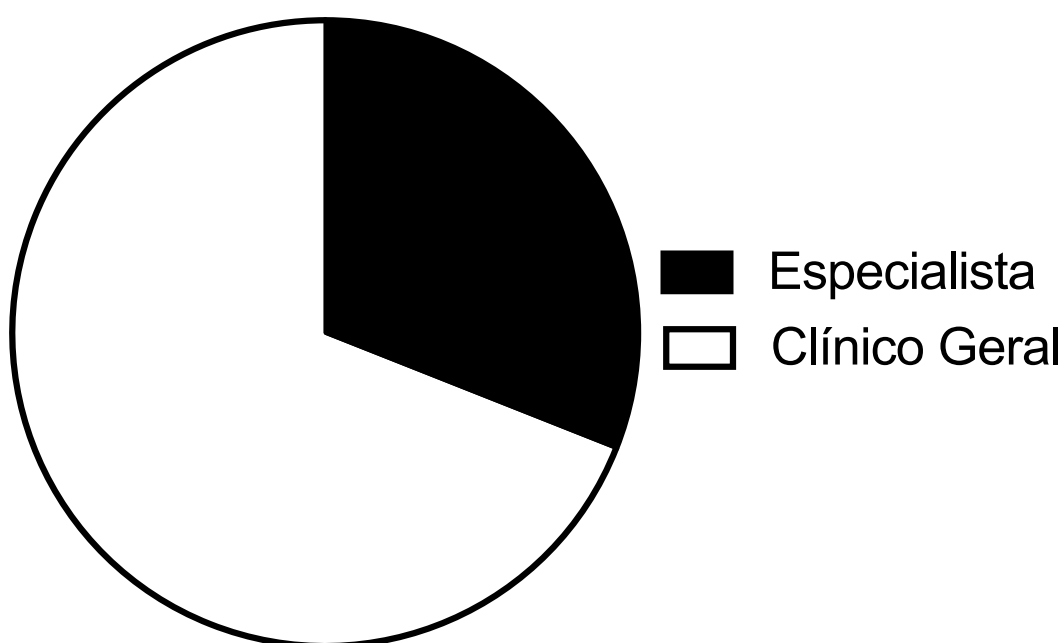
Para a pesquisa oficial, foram incluídos na base de dados 397 questionários integralmente respondidos.

A análise dos dados foi realizada utilizando estatística não-paramétrica. Para as variáveis qualitativas nominais, a comparação das diferentes associações em relação aos problemas oftálmicos de cães foi feita utilizando o teste Qui-quadrado (χ^2). A única variável contínua discreta (posologia diária de antibiótico) não obteve distribuição normal (teste de Kolmogorov-Smirnov, $p < 0,0001$), sendo assim foi comparado com o teste de Mann-Whitney. O nível de significância adotado foi de 5% ($p \leq 0,05$). Todos os cálculos foram realizados com dois programas de estatística (IBM® SPSS® 21.0 Statistics, IBM Corp., Armonk, NY, USA e GraphPad Prism® version 7.00 for Windows, GraphPad Software, La Jolla California USA).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Considerando os 397 questionários incluídos no estudo, a maior parte dos médicos veterinários atua exclusivamente na clínica geral de pequenos animais 274 - (69%), enquanto 123 (31%) dos profissionais atuam na área específica de oftalmologia clínica de pequenos animais, (figura 1 – Fig.1).

Fig. 1 - Distribuição dos profissionais Médicos Veterinários (n=397) de acordo com a ocupação. Especialistas (Oftalmologia Veterinária) e Clínicos Gerais

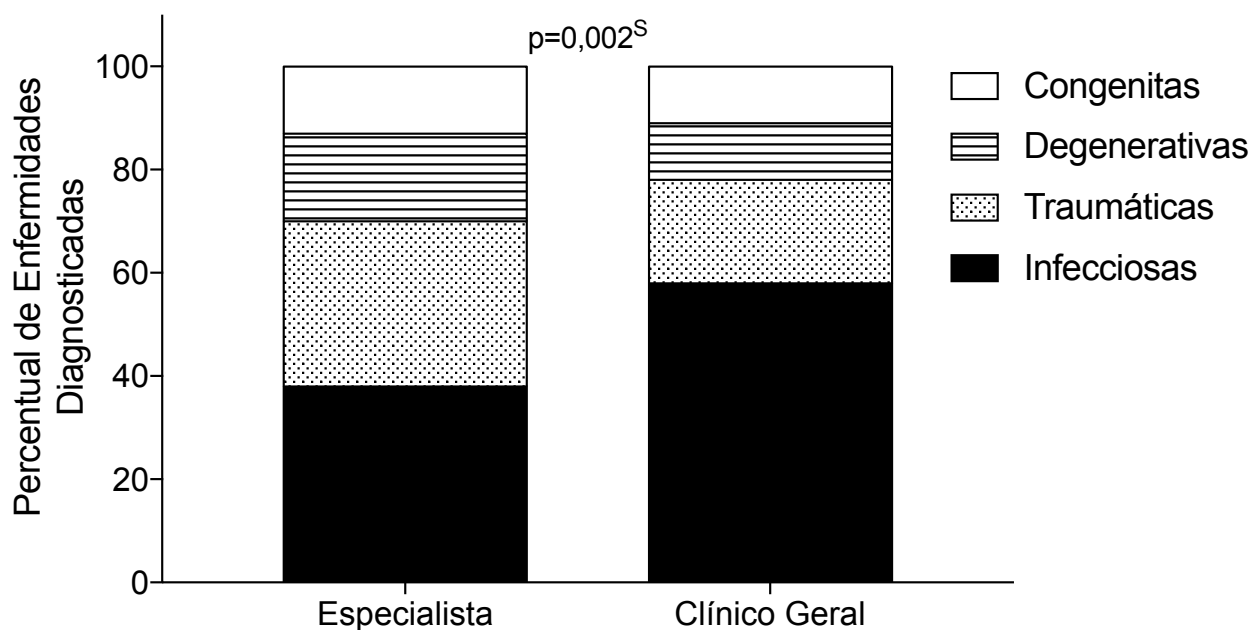


Em um segundo momento, perguntamos aos profissionais sobre sua casuística de atendimento no âmbito da oftalmologia veterinária, onde agrupamos as doenças em congênitas; doenças degenerativas; doenças de origem traumática e as doenças infecciosas (Fig.2).

O grupo de médicos especialistas classificou como as enfermidades de maior incidência as infecciosas com 38% dos casos, traumáticas 32%; degenerativas 17% e as congênitas 13%; enquanto os clínicos gerais apontaram as doenças infecciosas com 58%, traumáticas 20%, degenerativas com 11% e congênitas 11%.

Devemos considerar que os casos de úlceras corneais, uma das doenças oculares mais comuns em cães e gatos, podem ser englobadas em mais de um grupo de classificação. Elas são caracterizadas pela perda do epitélio corneal com ao menos um pouco de perda estromal, podendo estas serem simples, quando há cicatrização sem complicações ou infecções, ou podem ser complicadas, quando apresentam cicatrização demorada, com processos infecciosos ou outras alterações (PONTES et al., 2008; KERN, 1990). As ceratites ulcerativas são doenças que melhor respondem ao tratamento dentro todas as doenças oftálmicas tratáveis (WHITLEY, 2000). As causas incluem traumas e infecções, como ceratites bacterianas, ceratoconjuntivite seca e alterações conformacionais como distiquíase e triquíase (KIM et al., 2009; KERN, 1990).

Fig. 2 - Distribuição das principais doenças oftalmológicas em cães diagnosticadas por Médicos Veterinários Especialistas (n=123) e Clínicos Gerais (n=274). (n=397 de acordo com a ocupação). Especialistas (Oftalmologia Veterinária) e Clínicos Gerais.
^S Diferença significativa (teste χ^2)



Na sequência do questionário, perguntamos aos profissionais, as suas prescrições de antibiótico para as diferentes enfermidades oftalmológicas.

Abordamos sobre a ceratoconjuntivite seca, conjuntivite, secreção ocular e profilaxia em cirurgias corneanas. Em todas as situações pudemos observar que o clínico geral prescreve uma quantidade maior de antibióticos para todas as enfermidades quando comparado ao grupo dos veterinários oftalmologistas (Fig. 3)

Iniciando com a ceratoconjuntivite seca, considerando os especialistas, 24% deles responderam que usam às vezes, enquanto 54% às vezes, e 22% nunca utilizam antibiótico nesta enfermidade. Entre os clínicos gerais, 42% sempre utilizam, 50% às vezes e 8% nunca utilizam antibiótico nesta enfermidade. Podemos observar uma diferença significativa na abordagem da terapêutica entre os grupos nesta enfermidade.

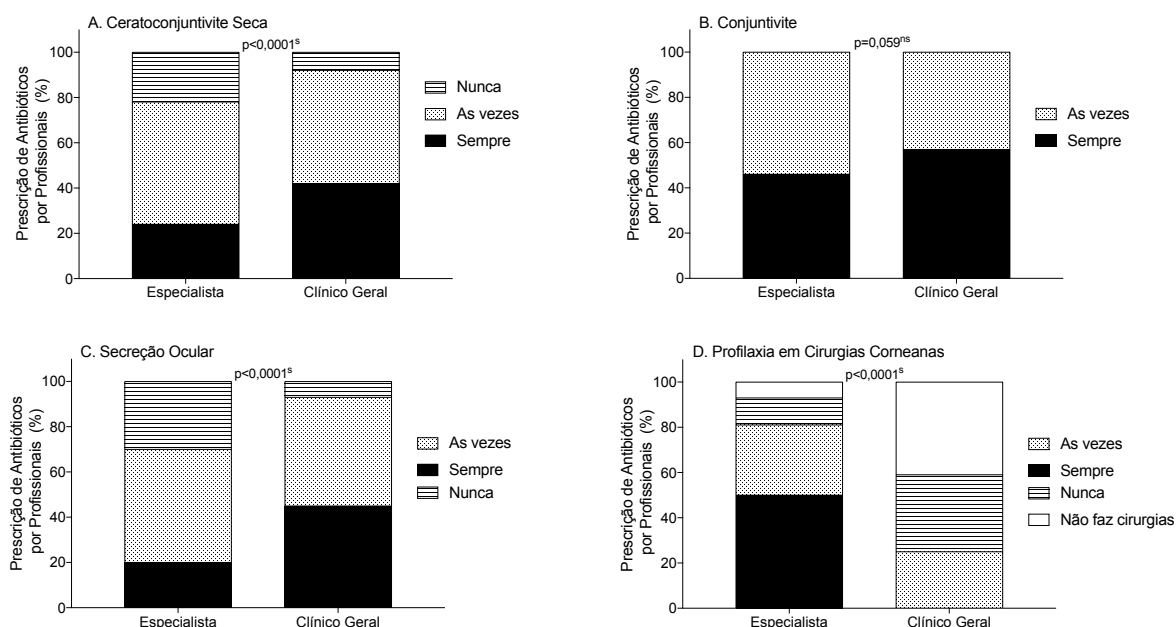
Para o tratamento de conjuntivite, 46% dos especialistas sempre utilizam algum antibiótico e 54% respondeu que indica às vezes. O médico veterinário geral sempre indica o antibiótico (57%) e 43% às vezes realiza a indicação.

Nos casos de animais com secreção ocular, 20% dos especialistas sempre indicam antibiótico, 50% às vezes e 30% nunca indica este tipo de medicação. Entre os veterinários gerais, 45% sempre prescreve, 48% às vezes e 7% nunca prescreve.

Na abordagem para a prescrição de antibióticos na profilaxia de cirurgias corneanas, 50% dos especialistas sempre prescrevem antibióticos, 31% às vezes e 12% responderam que nunca, enquanto tivemos um grupo de 7% que respondeu que não realiza esse tipo de procedimento cirúrgico. Para o clínico geral, obtivemos 41% respondendo que não realiza esse procedimento cirúrgico, 25% às vezes e 34% nunca prescrevem. Podemos concluir que o médico veterinário especialista trabalha em uma postura de cautela para as cirurgias de superfície ocular em relação a infecções bacterianas, zelando pela saúde da superfície ocular em comparação ao grupo de médicos veterinários clínico geral.

Antibióticos tópicos administrados em pré-operatório reduzem a quantidade de bactérias nas pálpebras e conjuntivas, dependendo da opção e posologia (STARR, 1983). Embora não tenha sido elencada pelos médicos veterinários na profilaxia cirúrgica, a gentamicina pode ser utilizada devido ao seu espectro bacteriano, que engloba grande parte da flora ocular normal (STARR, 1983). Entretanto, a tobramicina, de ação semelhante, possui maior segurança e menor toxicidade sobre a córnea (TOLAR et al., 2006).

Fig. 3 - Distribuição em relação à prescrição de antibióticos no tratamento de diferentes condições clínicas oftalmológicas em cães, considerando Médicos Veterinários Especialistas (n=123) e Clínicos Gerais (n=274). ^S Diferença significativa, ^{NS} Diferença não significativa (teste χ^2)



No presseguimento das perguntas, abordamos em relação a classe de medicamento utilizada para tratar ulcera superficial, ulcera profunda, ceratoconjuntivite seca e conjuntivite. Dentro deste questionamento, na conjuntivite observamos uma conduta próxima sobre a prescrição dos antimicrobianos entre os dois grupos abordados (Fig. 4).

Considerando o uso da classe antibiótica nas diferentes enfermidades, iniciamos o questionamento pelas úlceras superficiais. Obtivemos 45% dos especialistas utilizando quinolonas, 36% prescrevendo aminoglicosídeos e 19% não utilizando antibióticos. Enquanto no grupo de clínicos gerais, 83% utilizam quinolonas, 16% aminoglicosídeos e 1% não utiliza antibióticos.

Nas úlceras profundas, 91% utilizam quinolonas, 7% aminoglicosídeos, e 2% não utilizam. Para os clínicos gerais, 76% prescrevem quinolonas e 24% aminoglicosídeos.

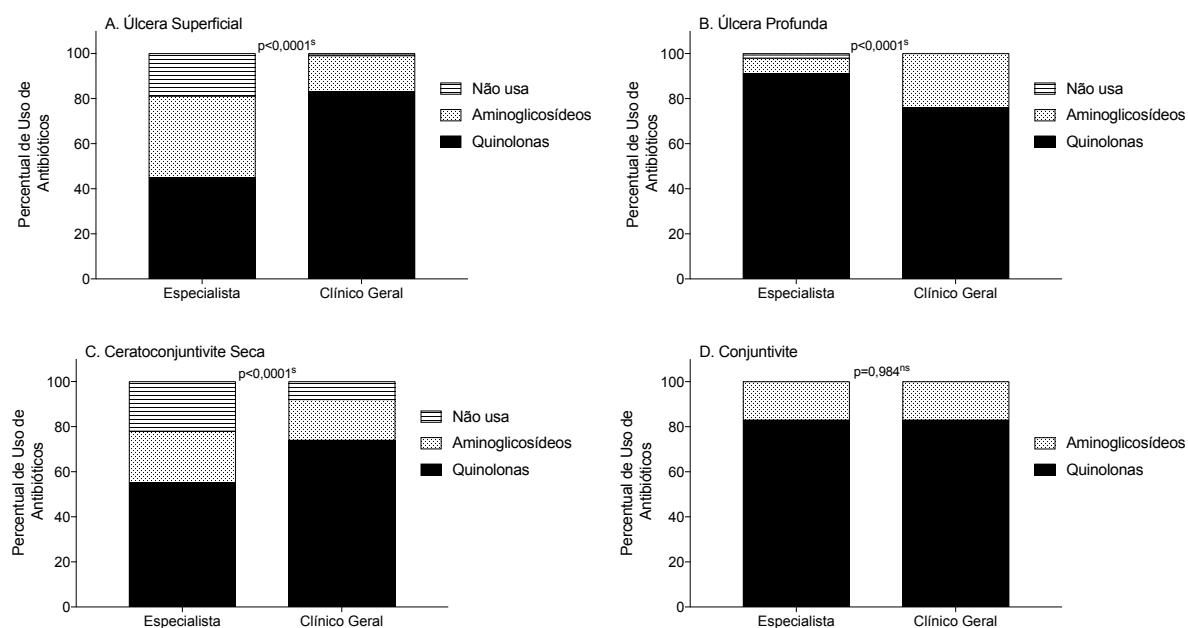
Nos casos de ceratoconjuntivite seca, 55% dos especialistas prescrevem as quinolonas, 23% aminoglicosídeos e 22% não prescrevem antibióticos para esta

enfermidade. Os clínicos gerais, 74% prescrevem quinolonas, 18% aminoglicosídeos e 8% não utilizam antibióticos.

Nas conjuntivites, médicos veterinários especialistas 83% quinolonas, 17% aminoglicosídeos; para os clínicos gerais 83% prescrevem as quinolonas, 17% aminoglicosídeos.

Na rotina de médicos veterinários, tanto aqueles que atuam exclusivamente na oftalmologia veterinária quanto aqueles que atuam na clínica geral, notam-se variações no emprego da antibioticoterapia da superfície ocular, observando-se a preferência pela tobramicina e fluorquinolonas de maneira geral. Tais fármacos tem sido empregados mesmo nos casos que dispensam, inicialmente, a antibioticoterapia, como casos de secreção ocular de causa indeterminada e a ceratoconjuntivite seca (CRISPIN, 2002). O uso indiscriminado de antibióticos na superfície ocular de cães favore o estabelecimento da resistência bacteriana a antibióticos de utilização rotineira, como já demonstrado por estudos anteriores (GOLDSTEIN et al. 1999).

Fig. 4 - Distribuição em relação ao uso de antibióticos no tratamento de diferentes doenças oftalmológicas em cães, considerando Médicos Veterinários Especialistas (n=123) e Clínicos Gerais (n=274). ^S Diferença significativa, ^{NS} Diferença não significativa (teste χ^2)

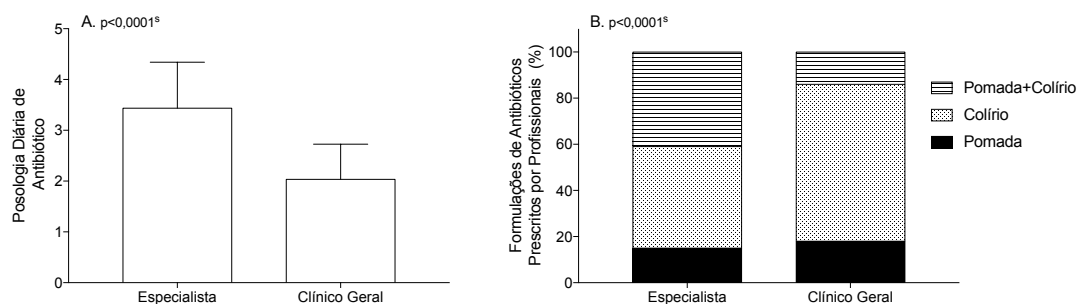


Para a posologia de antimicrobianos, os clínicos gerais prescrevem um número de instilações diárias de antimicrobiano menores quando comparado ao grupo de especialistas. E os veterinários especialistas preferem a associação de pomada e colírios para os tratamentos oftálmicos, enquanto o clínico geral prescreve na maioria dos casos colírios (Fig 5).

Em uma abordagem sobre a posologia de prescrição de antibióticos, 75% dos especialistas responderam que prescrevem no mínimo 4 vezes ao dia enquanto o clínico geral os mesmos 75% responderam que prescrevem 2 vezes ao dia somente. Sobre a formulação da medicação prescrita, os médicos veterinários especialistas 15% prescrevem pomada, 44% colírios e 41% utiliza da associação das duas formulações. Os médicos veterinários clínicos gerais, 18% prescrevem pomadas, 68% colírios, 14% associam pomada com colírio.

As prescrições realizadas pelos veterinários do estudo estão em conformidade com condições adequadas de escolhas dos antimicrobianos, mas percebemos que os clínicos gerais prescrevem uma posologia baixa diária de antimicrobiano em relação ao ideal.

Fig. 5 - A). Média e desvio padrão do número de prescrições diárias de antibióticos, considerando nas diferentes condições oftalmológicas em cães, considerando Médicos Veterinários Especialistas (n=123) e Clínicos Gerais (n=274). ^S Diferença significativa (teste de Mann-Whitney). (B) Distribuição em relação às formulações de antibióticos no tratamento de diferentes condições oftalmológicas em cães, considerando Médicos Veterinários Especialistas (n=123) e Clínicos Gerais (n=274). ^S Diferença significativa (teste χ^2)



Em relação aos exames complementares nas diferentes enfermidades, podemos perceber que para os médicos veterinários oftalmologistas solicitam mais exames complementares quando comparado aos clínicos gerais para todas as enfermidades questionadas no estudo (Fig. 6).

Considerando os profissionais especialistas, 46% solicitam cultura, 37% cultura e antibiograma e 17% não solicitam nenhum exame complementar nas úlceras profundas. No grupo dos clínicos gerais, 35% fazem cultura, 14% cultura e antibiograma enquanto 42% não solicitam nenhum exame complementar nas úlceras profundas, corroborando com Ollivier (2003). Em análises da microflora dos olhos de cães, espécies gram-positivas são predominantes, e a maior parte das bactérias isoladas são consideradas não-patogênicas, caracterizando-as com oportunistas, isto ocorre como resultado de alguma afecção ocular (KUDIRKIENE et al., 2006).

No estudo, observamos uma aceitação média para os dois grupos em relação a solicitação de exames complementares, que por relações de resistência antimicrobiana, estes exames deveriam acompanhar o profissional diariamente em todos os casos. Percebemos que os especialistas solicitam mais exames em todos os casos questionados comparativamente ao clínico geral.

Quando abordados sobre a ceratoconjuntivite seca e exames complementares, 32% dos médicos especialistas solicitam cultura, 53% cultura e antibiograma e 15% não solicitam nenhum exame. Considerando os médicos veterinários clínicos gerais, 51% pedem exame de cultura, 18% cultura e antibiograma e 29% não utilizam nenhum exame complementar. A ceratoconjuntivite seca é uma doença caracterizada por deficiência qualitativa ou quantitativa da produção lacrimal que pode ter etiologia variada, sendo a apresentação imunomediada a mais frequente em cães (GIULIANO & MOORE, 2007; SLATTER, 2005; CRISPIN, 2002). Os sinais clínicos incluem blefaroespasma, secreção mucoide e mucopurulenta, vascularização corneal e pigmentação, córnea dessecada, opacificada, eritema conjuntival e ulceração crônica em casos graves (SLATTER, 2005).

Nos casos insatisfatórios e insucessos de tratamentos, 32% dos especialistas pedem cultura, 53% pedem cultura e antibiograma e 15% não solicitam nenhum exame. Enquanto aos clínicos gerais 53% solicitam cultura, 18% realizam cultura e antibiograma e 29% não solicitam exames complementares.

A resposta insatisfatória a terapia inicial leva a um questionamento quanto a susceptibilidade do microrganismo ao medicamento utilizado, bem como ao

mecanismo de resistência a múltiplos antibióticos, fator cada vez mais preocupante (PINNA et al., 1999, DOUGHERTY & MCCULLEY, 1984). Acredita-se que a utilização rotineira deste recurso diagnóstico possa mostrar um painel dos agentes etiológicos mais envolvidos nas afecções da superfície ocular de cães em nosso país, bem como determinar protocolos terapêuticos mais efetivos. Tais fatores certamente sobrepõem-se às dificuldades relacionadas a tais exames, como o custo adicional e, eventualmente a demora no resultado.

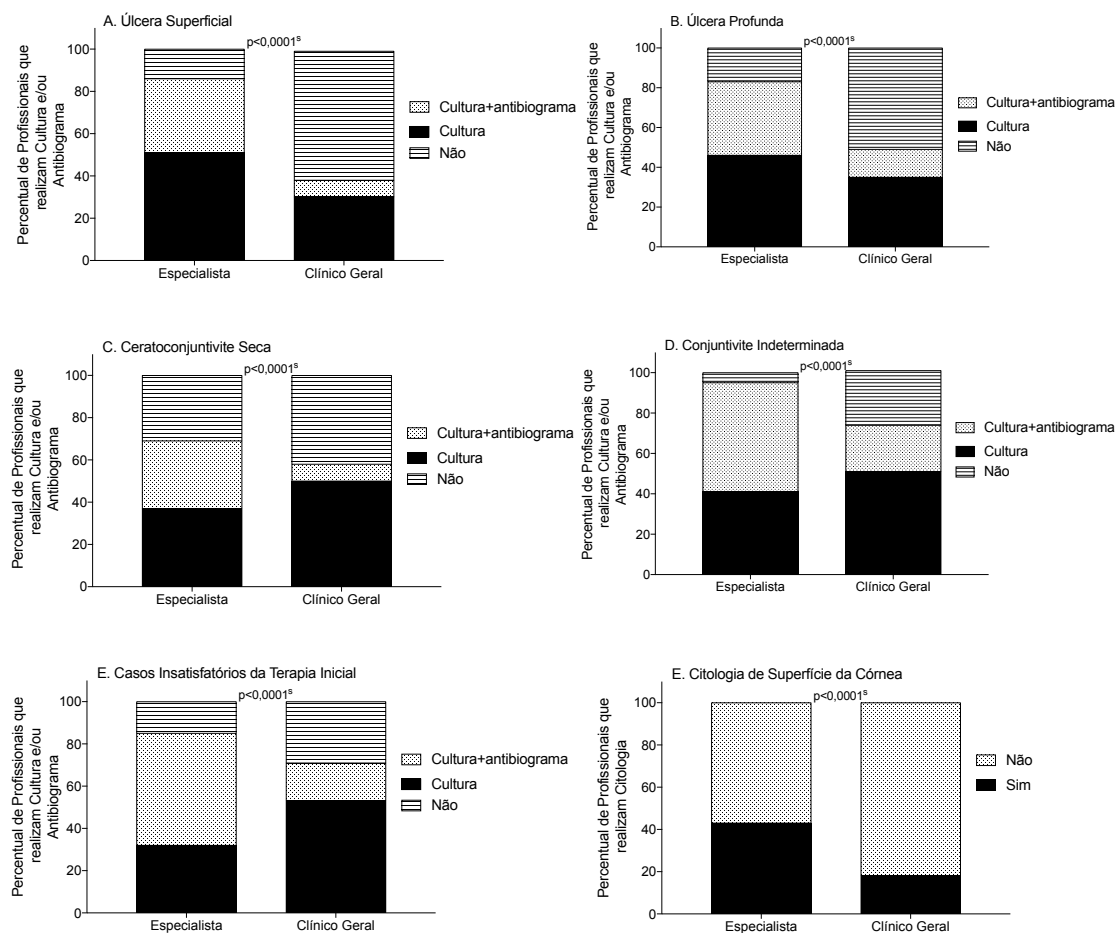
Apenas 18% dos clínicos gerais que participaram do estudo costumam realizar citologia corneal enquanto no grupo de especialistas, 43% usufrui deste exame complementar. A realização de citologia conjuntival e corneana é de importante ajuda diagnóstica e pode fornecer dados importantes rapidamente, que podem direcionar o tratamento inicial (TOMIMATSU & BELFORT JR., 1997)

Com o presente estudo, observamos o quanto o conhecimento correto sobre as enfermidades, sobre a terapêutica adequada dentro de cada enfermidade e a solicitação de exames complementares são desconhecidos pelos clínicos gerais.

O uso profilático e terapêutico de antibióticos na superfície ocular de cães pode ser de grande utilidade em muitas afecções, como em úlceras de córnea, e é bastante utilizado por médicos veterinários, como o presente estudo mostrou. Os médicos veterinários fazem uso de antibióticos em muitas afecções, por mais que estas nem sempre apresentem quadro infeccioso ou necessidade profilática de antibioticoterapia, então pode-se inferir que está havendo, de maneira geral, uso indiscriminado de colírios antibióticos, especialmente em afecções como ceratoconjuntivite seca e secreções oculares de causa indeterminada.

Concomitantemente, a realização de cultura e antibiograma, assim como da citologia corneal, não faz parte da rotina de grande parte dos médicos veterinários, salvo em casos em que concluir, portanto, que a realização de tais exames diagnósticos de maneira rotineira poderiam contribuir para uma diminuição no uso indiscriminado de antibióticos, além de guiar melhor o médico veterinário a um diagnóstico definitivo.

Fig. 6 - Distribuição em relação à realização de cultura bacteriana e citologia para o diagnóstico de diferentes condições oftalmológicas em cães, considerando Médicos Veterinários Especialistas (n=123) e Clínicos Gerais (n=274).^S Diferença significativa (teste χ^2)



6 CONCLUSÃO

Os antibióticos prescritos e as posologias recomendadas pelo médico veterinário especialista, apresenta uma postura conservativa e as recomendações mais adequadas conforme a literatura recomenda.

Somente percebemos semelhança nos casos de prescrições para conjuntivite que os dois grupos ficam próximos nas escolhas.

A solicitação de exames complementares por ambos os grupos é baixa, mas o grupo de médicos veterinários especialistas se sobressai com mais solicitações.

Quando analisamos a falta de solicitação de exames complementares, estamos falando na prescrição de antibiótico de forma empírica.

REFERENCIAS

AIELLO, G.; BATTAGLIA, L.; BAHRI ARIAS, M. V.; FREITAS, J. Determinação dos índices de infecção hospitalar em um centro cirúrgico universitário veterinário de pequenos animais. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 35, s. 2, p. 354s-356s, 2007.

AUSTIN, D. J.; KRISTINSSON, K. G.; ANDERSON, R. M. The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance. **Proc Natl Acad Sci USA**, [S.l.], v. 96, p. 1152-1156, 1999.

AVORN, J.; SOLOMON, D. H. Cultural and economic factors that (mis)shape antibiotic use: the nonpharmacologic basis of therapeutics. **Ann Intern Med**, [S.l.], v. 133, p. 128-135, 2000.

BAHRI ARIAS, M. V. B.; BATTAGLIA, L. A.; AIELLO, G.; CARVALHO, T. T.; FREITAS, J. C. Identificação da suscetibilidade antimicrobiana de bactérias isoladas de cães e gatos com feridas traumáticas contaminadas e infectadas. **Semina: Ciências Agrárias**, Londrina, v. 29, n. 8, p. 861-874, 2008.

BELONGIA, E. A.; SCHWARTZ, B. Strategies for promoting judicious use of antibiotics by doctors and patients. **BMJ**, [S.l.], v. 317, p. 668-671, 1998.

BENSON, H. Permeability of Topically Applied Drugs. **Arch Ophthalmology**, Palo Alto v. 91, n.4, p.313-327, 1974.

BEOVIC, B. The issue of antimicrobial resistance in human medicine. **International Journal of Food Microbiology**, Amsterdam, v. 112, n. 3, p. 280-287. 2006.

BLONDEAU, J.M.; Fluorquinolones: mechanism of action, classification and development of resistance. **Survey of Ophthalmology**, v. 49, n.2, p. S73-S78, 2004.

BURSTEIN, N.L. Corneal Cytotoxicity of Topically Applied Drugs, Vehicles and Preservatives. **Survey of Ophthalmology**, Stanford, v. 25, n. 1, p.15-30, 1980

ÇAÇA, I.; UNLU, K.; ARI, S.; SAKALAR, Y.B. Therapeutic Effect of Culture and Antibiogram in Bacterial Corneal Ulcers. **Annals of Ophthalmology**. Diyarbakir, v. 37, n.3, p.191-194, 2005

CALLEGAN, M.C., HOBDEN, J.A., Hill J.M., INSLER, M.S., O'CALLEGHAN, R.J. Topical Antibiotic Therapy for the Treatment of Experimental *Staphylococcus Aureus* Keratitis. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v.33, n.11, p.3017-3023, 1992

CARMEI, Y. et. al. Emergence of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of risks associated with different antipseudomonal agents. **Antim Agents Chemother**, [S.l.], v. 43, p. 1379-1382, 1999.

Carmeli, Y., Eichelberger, K., Soja, D., Dakos, J., Venkataraman, L., DeGirolami, P., Samore, M. **Failure of quality control measures** , 1999

CARNEIRO, D. O.; FIGUEIREDO H. C. P.; PEREIRA JUNIOR, D. J.; LEAL, C. A. G.; LOGATO, P. V. R. Perfil de susceptibilidade de bactérias isoladas em diferentes sistemas de cultivo de tilápia-do-nilo (*Oreochromis niloticus*). **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 59, n. 4, p. 869-876, 2007.

CARRILHO, C. M. D. de M.; GRION, C. M. C.; BONAMETTI, A. M.; MEDEIROS, E. A. S.; MATSUO, T. Multivariate analysis of the factors associated with the risk of pneumonia in intensive care units. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 11, n. 3, p. 339-344. 2007.

CLASSEN, D. C. et. al. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. **JAMA**, [S.I.], v. 266, p. 2847-2851, 1991.

CLODE, A. Clinical Pharmacology and Therapeutics. In: In: GELATT, K.N.; CRISPIN, S. The lacrimal system. In: PETERSEN-JONES, S.; CRISPIN, S. **BSAVA manual of small animal ophthalmology**. 2 ed. England: BSAVA, 2002, cap. 6, p. 105-123.

CHIN, N. X.; NEU, H. C.. Ciprofloxacin, a quinolone carboxylic acid compound active against aerobic and anaerobic bacteria. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. Nova York, v. 25, n. 3, p. 319-326, 1984.

COSTA, R. A.; HITZSCHKY, G.; SILVA, G. C.; SILVA, R. H.; VIEIRA, F.; SAMPAIO, S. S. Susceptibilidade "in vitro" a antimicrobianos de estirpes de *Vibrio* spp isoladas de camarões (*Litopenaeus vannamei*) e de água de criação destes animais provenientes de uma fazenda de camarões no Ceará – nota prévia. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v. 45, n. 6, p. 458-462, 2008.

CUTARELLI PE, LASS H, LAZARUS HM, et al. Topical fluoroquinolones: antimicrobial activity and in vitro corneal epithelial toxicity. **Curr Eye Res** 1991; Cleveland, v. 10, n.6, p. 557-563

DARGATZ, D. A.; TRAUB-DARGATZ, J. L. Multidrug-resistant *Salmonella* and nosocomial infections. **Veterinary Clinics of North America-Equine Practice**, Philadelphia, v. 20, n. 3, p. 587-60, 2004.

DAVE, S. B., H. S. TOMA and S. J. KIM (2011). "Ophthalmic antibiotic use and multidrug-resistant staphylococcus epidermidis: a controlled, longitudinal study." **Ophthalmology** 118(10): 2035-2040.

DAVIS, R.; BRYSON, H.M. Levofloxacin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy. **Drugs Evaluation**, Auckland, v. 47, n.4, p. 677-700, 1994.

DAVIS, S.D.; SARFF, L.D.; HYNDIUK, R.A.; Topical tobramycin therapy of experimental *Pseudomonas* keratitis. **Arch Ophthalmology**, Milwaukee, v.96, p.123-125,.

DE JONG, A.; BYWATER, R.; BUTTY, P.; DEROVER, E.; GODINHO, K.; KLEIN, U.; MARION, H.; SIMJEE, S.; SMETS, K.; THOMAS, V.; VALLÉ, M.; WHEADON, A. A pan-European survey of antimicrobial susceptibility towards human-use antimicrobial drugs among zoonotic and commensal enteric bacteria isolated from healthy food-producing animals. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, London, v. 63, n. 4, p. 733-744, 2009.

DIAMOND, J.P.; WHITE, L.; LEEMING J.P.; HOH, H.B.; EATSY, D.L. Topical 0.3% ciprofloxacin, norfloxacin, and ofloxacin in treatment of bacterial keratitis: a new method for comparative evaluation of ocular drug penetration. **British Journal of Ophthalmology**, Bristol, v. 79, p. 606-609. 1995

DONNENFELD, E.D.; SCHRIER, A.; PERRY, H.D.; AULICINO, T.; GOMBERT, M.E.; SNYDER, R.; Penetration of topically applied ciprofloxacin, norfloxacin, and ofloxacin into the aqueous humor. **Ophthalmology**, v. 101, n. 5, p. 902-905, 1994

FUKUDA M; SASAKI, K In vitro topically applied fluoroquinolone penetration into anterior chamber. **Nippon Ganka Gakkai Zasshi**, Ishikawa-ken, v.99, p.532-536,1995.

FUSCO, M.A.; VIEIRA, J.B.; RAMOS, M.T.; PIRES, N.R. Resultados de testes de cultura e antibiograma em seis casos de úlcera corneana em equinos. **Archives of veterinary Science**, Rio de Janeiro, v. 11, n. 3, p. 56-59, 2007.

GRAHN, B.H.; SANDMEYER, L.S.; Diseases and Surgery of the Canine Nasolacrimal System. In: GELATT, K.N.; GILGER, B.C. KERN, T.J. **Veterinary Ophthalmology**, 4 ed. Ames, Blackwell Publishing, 2007. cap. 12, p. 618-632.,

GUARDABASSI, L.; JENSEN, L. B.; KRUSE, H. **Guia de antimicrobianos em veterinária**. Porto Alegre: Artmed, 2010. 268 p.

GELATT, KIRK N. Manual de Oftalmologia Veterinaria/ Kirk N. Gellat; 594 pag; [tradução da 3. Ed da versão americana Cintia Godoy; revisão científica Gentil Ferreira]. – Barueri, SP: Manole, 2003.

GELATT, K. N. (2013). Essentials of veterinary ophthalmology, John Wiley & Sons. Gerding, P. A. and I. Kakoma (1990). "Microbiology of the Canine and Feline Eye." Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice **20**(3): 615-625.

GIULIANO, E.A.; MOORE, C.P.; Diseases and Surgery of the Canine Lacrimal Secretory System. In: GELATT, K.N.; GILGER, B.C. KERN, T.J. **Veterinary Ophthalmology**, 4 ed. Ames, Blackwell Publishing, 2007. cap. 13, p. 633-661.

GOULD, D. Ophthalmic Drugs. In: PETERSEN-JONES, S.; CRISPIN, S. BSAVA manual of small animal ophthalmology. 2a ed. Inglaterra: BSAVA, 2002, cap. 3, p. 50-59.

GOLDSTEIN, M.H.; KOWALSKI, R.P.; GORDON, Y.J. Emerging Fluorquinolone Resistance in Bacterial Keratitis. **Ophthalmology**, Pittsburgh, v.106, n.7, p. 1313-1318, 1999.

GREENHALL, A. M. (1982). House bat management. Jamestown, ND, Northern Prairie Wildlife Research Center Online. **Resource Publication 143**.

HART, C. A. Antibiotic resistance: an increasing problem? **BMJ**, [S.I.], v. 316, p. 1255-1256, 1998.

HINDLEY, K. E., A. D. GROTH, M. KING, K. GRAHAM AND F. M. BILLSON (2016). "Bacterial isolates, antimicrobial susceptibility, and clinical characteristics of bacterial keratitis in dogs presenting to referral practice in Australia." **Vet Ophthalmology** **19**(5): 418-426.

HENDRIX, D.V.H. Diseases and Surgery of the Canine Conjunctiva and Nictitating Membrane. In: GELATT, K.N.; GILGER, B.C. KERN, T.J. **Veterinary Ophthalmology**, 5 ed. Ames, Blackwell Publishing, 2013. cap. 17, p. 945-975.

HENDRIX, D.V.H.; WARD, D.A.; BARNHILL, M.A. Effects of Antibiotics on morphologic characteristics and migration of canine corneal epithelial cells in tissue culture. **American Journal of Veterinary Research**, Knoxville, v. 62, n. 10, p.1664-1669, 2001.

HOLLOWAY, K. WHO activities to contain antimicrobial resistance and promote Drug and Therapeutic Committees. Geneva: **World Health Organization**, Department of Essential Drugs and Medicines Policy, 2003.

ISHIL, J. B., J. C. FREITAS AND M. V. B. ARIAS (2011). "Resistencia de bacterias isoladas de caes e gatos no hospital veterinario da universidade estadual de londrina (2008-2009)." **Pesquisa Veterinaria Brasileira** **31**: 533-537.

JENSEN, H.; ZEROUALA, C.; CARRIER, M.; SHORT, B.; Comparison of Ophthalmic Gatifloxacin 0.3% and Ciprofloxacin 0.3% in Healing of Corneal Ulcers Associated with *Pseudomonas aeruginosa*-Induced Ulcerative Keratitis in Rabbits. **Journal of ocular pharmacology and therapeutics**.Quebec, v. 21, n. 1, p.36-43, 2005.

KAUSS, I. A. M.; BONAMETTI, A. M.; GRION, C. M. C.; NUNES, L. B.; THOMAZINI, M. C.; CARRILHO, C. M. D. M.; CARDOSO, L. T. Q. Evaluation of the source of infection in patients with severe sepsis. In: **Fourth International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine for Latin America**. *Critical Care*, São Paulo, v. 11, p. 27, 2007. p. 27. Suplemento 3. Disponível em: <www.biomedcentral.com/content/pdf/cc5839.pdf>. Acesso em: 15 ago. 2011.

KERN, T.J. Ulcerative Keratitis. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Cornell, v. 20, n. 3, p. 643-666, 1990

KIM, J.Y.; WON, H.J; JEONG,, S.W.; A retrospective study of ulcerative keratitis in 32 dogs. **Intern J Appl Res Vet Med**, Seoul, v. 7, n. 1, p 27-31, 2009.

- KOCH, H.R.; KULUS S.C.; ROESSLER, M.; ROPO, A.; GELDSETZER, K. Corneal penetration of fluoroquinolones: aqueous humor concentrations after topical application of levofloxacin 0.5% and ofloxacin 0.3% eyedrops. **J Cataract Refract Surg.** Bonn, v. 31, n.7, p. 1377-1385, 2005.
- KUDIRKIENE, E.; ZILINSKAS, H.; SIUGZDAITE, J. Microbial Flora do the dog eyes. **Veterinarija ir zootechnika**, Kaunas, v. 34, n. 56, 2006.
- KÜMMERER, K. Resistance in the environment. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, London, v. 54, n. 2, p. 311-320, 2004.
- LAUS, JOSÉ LUIZ. Oftalmologia clinica e cirúrgica em cães e em gatos/ **José Luiz Laus.**; 230 pag; – São Paulo: Roca, 2007.
- LEIS, M. L. AND M. O. COSTA. "Initial description of the core ocular surface microbiome in dogs: Bacterial community diversity and composition in a defined canine population." **Vet Ophthalmology, 2018**
- LIN, C. T. AND S. M. PETERSEN-JONES. "Antibiotic susceptibility of bacterial isolates from corneal ulcers of dogs in Taiwan." **J Small Anim Pract** 48(5): 271-274, 2017.
- LLOYD, D. H. Reservoirs of antimicrobial resistance in pet animals. **Clinical Infectious Disease** 2007; 2: S148-S152
- LOPINTO, A. J., H. O. MOHAMMED AND E. C. LEDBETTER (2015). "Prevalence and risk factors for isolation of methicillin-resistant Staphylococcus in dogs with keratitis." **Vet Ophthalmology** 18(4): 297-303.
- MARTIN, C.L. Problem-Based Management of Ocular Emergencies. In: **Ophthalmic Disease in Veterinary Medicine**, 1 ed., Manson, 2009 cap. 4, p. 93,104. 2009
- MARTINEZ, J. L. Environmental pollution by antibiotics and by antibiotic resistance determinants. **Environmental Pollution**, Amsterdam, v. 157, n. 11, p. 2893-2902, 2009.
- MATEU, E.; MARTIN, M. Why is anti-microbial resistance a veterinary problem as well? **Journal of Veterinary Medicine Series B-Infectious Diseases and Veterinary Public Health**, Berlin, v. 48, n. 8, p. 569-581, 2001.
- MATHER, R.; KARENCHAK, L.M.; ROMANOWSKI, R.G.; KOWALSKI, R.P. Fourth generation fluorquinolones: new weapon in the arsenal of ophthalmic antibiotics. **American Journal of Ophthalmology**, v. 133, n. 4, p.463-466, 2002
- MONK, J.P., CAMPOLI-RICHARDS, D.M. Ofloxacin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. **Drugs**, Auckland, v. 33,n.4, p. 346-391, 1987

MCISAAC, W. J.; GOEL, V. Sore throat management practices of Canadian family physicians. **Fam Pract**, [S.l.], v. 14, p. 34-39, 1996.

MINO DE KASPAR, H., E. M. SHRIVER, E. V. NGUYEN, P. R. EGBERT, K. SINGH, M. S. BLUMENKRANZ AND C. N. TA (2003). "Risk factors for antibiotic-resistant conjunctival bacterial flora in patients undergoing intraocular surgery." **Graefes Arch Clin Exp Ophthalmology** **241**(9): 730-733.

MONTIANI-FERREIRA F. Antibioticoterapia em pequenos animais. In: Associação Nacional de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais; Der Nardo AB, Roza MR, organizadores. **PROMEvet Pequenos Animais: Programa de Atualização em Medicina Veterinária: Ciclo 4**. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2018. P.9-42. (Sistema de Educação Continuada a Distância; v.2)

MOODLEY, A.; GUARDABASSI, L. Clonal spread of methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci among horses, personnel and environmental sites at equine facilities. **Veterinary Microbiology**, Amsterdam, v. 137, n.3, p. 397-401, 2009.

MOSHIRFAR, M.; MIRZAIAN, G.; FEIZ, V.; KANG, P.C.; Case Reports: Fourth-generation fluorquinolone-resistant bacterial keratitis after refractive surgery. **J Cataract Refract Surg**, Utah, v. 32. n.3, p.515-518, 2006

MOONEY, M. C., J. STILES, W. M. TOWNSEND, L. GUPTILL AND J. S. WEESE (2015). "Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus* spp. in the conjunctival sac of healthy dogs." **Veterinary Ophthalmology** **18**(2): 123-126.

NORMANNO, G.; CORRENTE, M.; LA SALANDRA, G.; DAMBROSIO, A.; QUAGLIA, N. C.; PARISI, A.; GRECO, G.; BELLACICCO, A. L.; VIRGILIO, S.; CELANO, G. V. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in foods of animal origin product in Italy. **International Journal of Food Microbiology**, Amsterdam, v. 117, n. 2, p. 219-222, 2007.

O'BRIEN, T.P.; SAWUSCH, M.R.; DICK, J.D.; GOTTSCH, J.D. Topical Ciprofloxacin Treatment of *Pseudomonas* Keratitis in Rabbits. **Arch Ophthalmology**, Baltimore, v. 106, n. 10, p. 1444-1446, 1988.

OFFICE OF TECHNOLOGY ASSESSMENT. Impacts of antibiotic-resistant bacteria: (OTA-H-629). Washington DC: US Government Printing Office, 1995.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. Red de vigilancia a los antibióticos en las Américas enfrenta su uso excesivo e inapropiado. Disponível em: <http://www.paho.org/spanish/dpi/> press. Acesso em: 29 mar. 2001.

OSATO, M.S.; JENSEN, H.G.; TROUSDALE, M.D.; BOSSO, J.A.; BORMANN, L.R.; PHARM, D.; FRANK, J.; AKERS, P. The comparative in vitro activity of ofloxacin and selected ophthalmic antimicrobial agents against ocular bacterial isolates. **American Journal of Ophthalmology**, Irvine, v. 108, n.4, p. 380-386, 1989.

PARKS, D.J.; ABRAMNS, D.A.; SARFARAZI, F.A.; KATZ, H.R.. Comparison of

- Topical Ciprofloxacin to Conventional Antibiotic Therapy in the Treatment of Ulcerative Keratitis. **American Journal of Ophthalmology**, Baltimore, v.113, n.4, p.471-477, 1993.
- PAWAR, P.; KATARA, R.; MISHRA, S.; MAJUMDAR, D.K. Topical Ocular Delivery of Fluorquinolones. **Expert Opinion on Drug Delivery**, Punjab, v. 10, n.5, p.691-711, 2013.
- PEREIRA, A. M.; BAHRI ARIAS, M. V. Manejo de feridas em cães e gatos. Revisão. **Revista Clínica Veterinária**, São Paulo, v. 7, n. 38, p. 33-42, 2002.
- PETROUTSOS, G.; GUIMARÃES, R.; GIRAUD, J.; POULIQUEN, Y.; Antibiotics and Corneal Epithelial Wound Healing. **Arch Ophthalmology**, Paris, v.101, n.10, p. 1775- 1778, 1983.
- PINNA, A.; ZANETTI, S.; SOTGIU, M.; SECHI, L.A.; FADDA, G.; CARTA, F.; Identification and antibiotic susceptibility of coagulase negative staphylococci isolated in corneal/external infections. **British Journal of Ophthalmology**, Sassari, v.83, p.771-773, 1999.
- PHELPS, C. E. Bug/drug resistance: sometimes less is more. **Med Care**, [S.I.], v. 27, p. 194-203, 1989.
- PONTES, KC.S.; BORGES, A.P.B.; DUARTE, T.S.; MORATO, G.L.; ZAVAN, V.; ELEOTÉRIO, R.B.; CARLO, E.C.; Membrana amniótica canina utilizada como bandagem em úlcera superficial de córnea de coelhos – aspectos clínicos. **Arqu. Bras. Med. Vet. Zootec.** Belo Horizonte, v.60, n. 5, p. 1069-1074, 2008.
- PRADO, M.R.; ROCHA, M.F.G.; BRITO, E.H.S.; GIRÃO, M.D.; MONTEIRO, A.J.; Teixeira, M.F.S.; Sildrim, J.C. Survey of bacterial microorganisms in the conjunctival sac of clinically normal dogs and dogs with ulcerative keratitis in Fortaleza, Ceará, Brazil. **Veterinary Ophthalmology**, Fortaleza, v.1, n.8, p. 33-37, 2005.
- RANTALA, M.; LAHTI, E.; KUHALAMPI, J.; PERSONEM, S.; JÄRVINEN, A. K.; SAIJONMZAA- KOULUMIES, L.; HONKANEN-BUZALSKI, T. Antimicrobial resistance in *Staphylococcus spp.*, *Escherichia coli* and *Enterococcus spp.* in dogs given antibiotics for chronic dermatological disorders, compared with non-treated control dogs. **Acta Veterinaria Scandinavica**, Copenhagen, v. 45, n. 1-2, p. 37-45, 2004.
- REEM, R. E., J. VAN BALEN, A. E. HOET AND C. M. CEBULLA (2014). "Screening and characterization of *Staphylococcus aureus* from ophthalmology clinic surfaces: a proposed surveillance tool." **Am J Ophthalmol** **157**(4): 781-787 e782.
- REGULA, G.; TORRIANI, K.; GASSNER, B.; STUCKI, F.; MÜNTENER, C.R. Prescription patterns of antimicrobials in veterinary practices in Switzerland. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, London, v. 63, n. 4, p. 805-811, 2009.

ROBINSON, N. E.; SPRAYBERRY, K. A. *Current therapy in equine medicine*. 6. ed. St Louis: Saunders Elsevier, 2009. 1104 p.

ROBERT, P.Y.; ADENIS, J.P.; Comparative Review of Topical Ophthalmic Antibacterial Preparations. **Drugs**, v. 61, n.2, p.175-185, 2001.

ROBERTSON, S.M.; CURTIS, M.A.; SCHLECH, B.A.; RUSINKO, A; OWEN, G.R.; DEMBINSKA, O; LIAO, J; DAHLIN, D.C. Ocular Pharmacokinetics of Moxifloxacin After Topical Treatment of Animals and Humans. **Survey of Ophthalmology**, Fort Worth, v. 50, n.6, p. S32-S45, 2005.

ROWLEY, R.A., RUBIN, L.F. Aqueous humor penetration of several antibiotics in the dog. **American Journal of Veterinary Research**, v.31, n.1, p. 43-49, 1970.

SCHWARZ, S.; KEHRENBURG, C.; WALSH, T. R. Use of antimicrobial agent in veterinary medicine and food animal production. **International Journal of Antimicrobial Agents**, Amsterdam, v. 17, n. 6, p. 431- 437, 2001.

SARTORI, M.B.C.F., BELFORT JR., R. Antibioticoterapia. In: BELFORT JR, R. & KARA-JOSÉ, N. **Córnea: Clínica-Cirurgia**, 2 ed. São Paulo: Roca, 1997 cap. 8, p. 81-95.

SARTORI, M.B. C.F.; GONÇALVES, J.O.R.; LIMA, A.L.H. Antibióticos. In: LIMA, A.L.H.; MELAMED, J.; CALIXTO, N. **Terapêutica clínica ocular**. 1 ed. São Paulo: Roca, 1995. cap. 9, p. 67-77.

SCHWARTZ, R. H. et. al. Antimicrobial prescribing for acute purulent rhinitis in children: a survey of pediatricians and family practitioners. **Pediatr Infec Dis J**, [S.I.], v. 16, p. 185-190, 1997.

SCOPER, S.V. Review of Third- and Fourth-Generation Fluoroquinolones in Ophthalmology: In-Vitro and In-Vivo Efficacy. **Advances in therapy**, Virginia, v. 25, n. 10, p. 979-994, 2008

SCOTTI, S.; KLEIN, A.; VANDRE, M.; HIDALGO, A.; FAYOLLE, P.; MOISSONNIER, P.; A new surgical method for the control of the epiphora in dogs: modified parotid duct transposition. **Journal of Small Animal Practice**, França, v. 48, p. 279-282, 2007

SEPPALA, H. et. al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. **Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance**. N Engl J Med, [S.I.], v. 337, p. 441-446, 1997.

SILVA, A. B. et. al. Utilização de ceftriaxona no hospital universitário de Passo Fundo. **Revista Médica do Hospital São Vicente de Paulo**, [S.I.], v. 11, p. 26-29, 2000.

SINGER, R. S.; FINCH, R.; WEGENER, H. C.; BYWATER, R.; WALTERS, J.; LIPSITICH, M. Antibiotic resistance – the interplay between antibiotic use in animals and human beings. **Lancet Infectious Diseases**, New York, v. 3, n. 1, p. 47-51, 2003.

SLATTER, D. Farmacologia Ocular e Terapêutica. In: **Fundamentos de Oftalmologia Veterinária**. 3 ed. São Paulo: Roca, 2005, cap. 3, p. 37-76.

SLATTER, D.; DIETRICH, U.; Cornea and Sclera. In: SLATTER, D. **Textbook of Small Animal Surgery**. 3 ed. Saunders, 2003, cap. 91, p.1368-1395.

SMITH, R. Action on antimicrobial resistance. **BMJ**, [S.I.], v. 317, p. 764-770, 1998.

STARR, M.B. Review: Prophylactic Antibiotics for Ophthalmic Surgery. **Survey of Ophthalmology**, Nova York, v. 27, n.6, p. 353-373, 1983

SOLOMON, R.; DONNENFELD, E.D.; PERRY, H.D.; SNYDER, R.W.; NEDRUD, C.; STEIN, J.; BLOOM, A.; Penetration of Topically Applied Gatifloxacin 0.3%, Moxifloxacin 0.5%, Ciprofloxacin 0.3% into the Aqueous Humor. **Ophthalmology**, v. 112, n. 3, p. 466-469, 2005.

SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L.; BERNARDI, M.M. Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária. 4a ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. cap. 36-38, p.453-475.

STERN, G.A., SCHEMMER, G.B.; FARBER, R.D.; GOROVOY, M.K. Effect of topical antibiotic solutions on corneal epithelial wound healing. **Arch Ophthalmology**, Gainesville, v.101, p. 644-647, 1983.

SRINIVASAN, V.; GILLESPIE, B. E.; LEWIS, M. J.; NGUYEN, L. T.; HEADRICK, S. I.; SCHUKKEN, Y. H.; OLIVER, S. P. Phenotypic and genotypic antimicrobial resistance patterns of *Escherichia coli* isolated from dairy cows with mastitis. **Veterinary Microbiology**, Amsterdam, v. 124, n. 3, p. 319-328, 2007.

TAJIMA, K., A. SINJYO, T. ITO, Y. NODA, H. GOTO AND N. ITO (2013). "Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* keratitis in a dog." **Vet Ophthalmology** 16(3): 240-243.

TEUBER, M. Veterinary use and antibiotic resistance. **Current Opinion in Microbiology**, New York, v. 4, n. 5, p. 493-499, 2001.

TOLAR, E.; HENDRIX, D.; ROHRBACH, B.; PLUMMER, C.E.; BROOKS, D.E.; GELATT, K.N. Evaluation of clinical characteristics and bacterial isolates in dogs with bacterial keratitis: 97 cases (1993-2003). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 228, n. 1, p. 80-85, 2006.

TOMIMATSU, P.I.; BELFORT JR., R. Microbiologia e Citologia da Córnea. In: BELFORT JR, R. & KARA-JOSÉ, N. **Córnea: Clínica-Cirurgia**, 2^a ed., São Paulo:

Roca, 1997, cap. 7, p. 65-80.

TUNON, G.; SILVA, E. P.; FAIERSTEIN, C. C. Isolamento de estafilococcus multirresistentes de otites em cães e sua importância para a saúde pública. **Boletim Epidemiológico Paulista**, São Paulo, v. 5, n. 58, p. 4-7, 2008.

UMBER, J. K.; BENDER, J. B. Pets and antimicrobial resistance. **Veterinary Clinics North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 39, n. 2, p. 279-292, 2009.

UNGEMACH, F. R.; MÜLLER-BAHRDT, D.; ABRAHAM. G. Guidelines for prudent use of antimicrobials and their implications on antibiotic usage in veterinary medicine **International Journal of Medical Microbiology**, Stuttgart, v. 296, p. 33-38, 2006.

VAN DEN BOGAARD, A. E.; STOBBERINGH, E. E. Epidemiology of resistance to antibiotics. Link between animals and humans. **International Journal of Antimicrobial Agents**, Amsterdam, v. 14, n. 4, p. 327- 335, 2000.

VARGES, R., B. PENNA, G. MARTINS, R. MARTINS AND W. LILENBAUM (2009). "Antimicrobial susceptibility of Staphylococci isolated from naturally occurring canine external ocular diseases." **Veterinary Ophthalmology** 12: 216-220.

VAUGHAN, D. & ASBURY, T. **Oftalmologia geral**. 15^a ed. Porto Alegre: AMGH, 2011. 463 p

WANG, L.; PAN, Q.; ZHANG, L.; XUE, Q.; CUI, J.; QI, C.; Investigation of bacterial microorganisms in the conjunctival sac of clinically normal dogs and dogs with ulcerative keratitis in Beijing, China. **Veterinary Ophthalmology**, Pequim, v. 11, n. 3, p. 145-149, 2008.

WANNMACHER, L. et. al. Análise da real versus a adequada utilização de vancomicina no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. **Revista HCPA**, [S.l.], v. 13, n. 1, p. 26-32, 1993.

WENZEL, R. P.; EDMOND, M. B. Managing antibiotic resistance. **N Engl J Med**, [S.l.], v. 343, p. 1961-1963, 2000.

WHITLEY, R.D. Canine and Feline Primary Ocular Bacterial Infections. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Auburn, v. 30, n. 5, p.1151-1167, 2000.

WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance. anti-infective drug resistance surveillance and containment. Disponível em: <http://www.who.int/emc/amr.html>. Acesso em: 27 mar 2001.

YAGCI, R.; OFLU, Y.; DINÇEL, A.; KAYA, E.; YAGCI, S.; BAYAR, B.; DUMAN, S.; BOZKURT, A. Penetration of second-, third-, and fourth-generation topical fluorquinolones into aqueous and vitreous humour in a rabbit endophthalmitis model. **Eye**, Ankara, v. 21, p.990-994, 2007.

YEE, R.W.; SOROUR, H.M.; YEE, S.B.; CHUANG, A.Z.; ZHAO, X. Comparison of Relative Toxicity of Four Ophthalmic Antibiotics Using the Human Cornea Epithelial Cell Culture System. **Investigative ophthalmology & visual Science**, v. 45, n. 13, 2004.

YU-SPEIGHT, A.W.; KERN, T.J.; ERB, H.N. Ciprofloxacin and ofloxacin aqueous humor concentrations after topical administration in dogs undergoing cataract surgery. **Veterinary Ophthalmology**, Austin, v.8, n. 3, p.181-187, 2005.

ANEXO A – QUESTIONARIO APLICADO**1 VOCÊ ATUA:**

- Exclusivamente na oftalmologia veterinária (Grupo A)
- Na oftalmologia veterinária e em clínica e cirurgia de pequenos animais Grupo B)
- Em clínica e cirurgia de pequenos animais (Grupo C)

2 ENTRE AS ENFERMIDADES ABAIXO, QUAL APARECE COM MAIOR PREVALÊNCIA EM SUA ROTINA. (ASSINALE APENAS 01 ALTERNATIVA).

- Ceratites
- Blefarite
- Endoftalmite
- Conjuntivite
- Perfuração corneana
- Glaucoma
- Uveíte
- Ceratoconjuntivite seca
- Entrópio/ectrópio

3 QUAL É O SEU ANTIBIÓTICO DE ELEIÇÃO NA ÚLCERA DE CÓRNEA SUPERFICIAL (ASSINALE APENAS UMA ALTERNATIVA)?

- Ofloxacina
- Moxifloxacina
- Ciprofloxacina
- Gatifloxacina
- Tobramicina
- Gentamicina
- Neomicina/ Polimixina/ Bacitracina
- Não faz uso de antibioticoterapia tópica
- Outro:

4 APÓS A ESCOLHA DO ANTIBIÓTICO, QUAL A POSOLOGIA DIÁRIA RECEITADA? (ASSINALE APENAS UMA ALTERNATIVA)

- 1 vez ao dia
- 2 vezes ao dia
- 3 vezes ao dia
- 4 vezes ao dia
- 5 vezes ao dia
- 6 vezes ao dia

5 QUAL É O SEU ANTIBIÓTICO DE ESCOLHA NA ÚLCERA DE CÓRNEA PROFUNDA? (ASSINALE APENAS UMA ALTERNATIVA)

- Ofloxacina
- Moxifloxacina
- Ciprofloxacina
- Gatifloxacina
- Tobramicina
- Gentamicina
- Neomicina/ Polimixina / Bacitracina
- Não faz uso de antibioticoterapia tópica
- Outro:

6 NA SUA ESCOLHA DE TRATAMENTO, VOCÊ OPTA POR QUAIS APRESENTAÇÕES FARMACOLÓGICAS? (ASSINALE APENAS UMA ALTERNATIVA)

- Pomada
- Colírio
- Pomada e colírio associados

7 VOCÊ PRESCREVE ANTIBIOTICOTERAPIA TÓPICA PARA A CERATOCONJUNTIVITE SECA? (ASSINALE APENAS UMA ALTERNATIVA)

- Sempre
- Esporadicamente

- Nunca

8 CONSIDERANDO A QUESTÃO 7, CASO FAÇA USO, QUAL O ANTIBIÓTICO DE ESCOLHA?

- Ofloxacina
- Moxifloxacina
- Ciprofloxacina
- Gatifloxacina
- Tobramicina
- Gentamicina
- Neomicina/ Polimixina / Bacitracina
- Não faz uso de antibioticoterapia tópica
- Outro:

9 VOCÊ PRESCREVE ANTIBIOTICOTERAPIA TÓPICA PARA "CONJUNTIVITE" EM CÃES? (ASSINALE APENAS UMA ALTERNATIVA)

- Sempre
- Esporadicamente
- Nunca

10 CONSIDERANDO A QUESTÃO 9, CASO FAÇA USO, QUAL O ANTIBIÓTICO DE ESCOLHA? ASSINALE APENAS UMA ALTERNATIVA

- Ofloxacina
- Moxifloxacina
- Ciprofloxacina
- Gatifloxacina
- Tobramicina
- Gentamicina
- Neomicina/ Polimixina / Bacitracina
- Não faz uso de antibioticoterapia tópica
- Outro:

11 VOCÊ PRESCREVE ANTIBIOTICOTERAPIA TÓPICA EM CASOS DE SECREÇÃO OCULAR DE CAUSA INDETERMINADA? (ASSINALE APENAS UMA ALTERNATIVA)

- Sempre
- Esporadicamente
- Nunca

12 VOCÊ EMPREGA ANTIBIOTICOTERAPIA TÓPICA PROFILÁTICA NAS CIRURGIAS CORNEAIS? (ASSINALE APENAS UMA ALTERNATIVA)

- Sempre
- Esporadicamente
- Nunca
- Não faço cirurgia

13 CONSIDERANDO A QUESTÃO 12, CASO UTILIZE, QUAL O ANTIBIÓTICO DE ESCOLHA?

- Ofloxacina
- Moxifloxacina
- Ciprofloxacina
- Gatifloxacina
- Tobramicina
- Gentamicina
- Neomicina/ Polimixina / Bacitracina
- Não faz uso de antibioticoterapia tópica
- Outro

14 EM SUA ROTINA, VOCÊ REALIZA CULTURA E ANTIBIOGRAMA EM CASOS DE ÚLCERA DE CÓRNEA SUPERFICIAL? (ASSINALE APENAS UMA ALTERNATIVA)

- Sim, apenas cultura
- Sim, cultura e antibiograma
- Não

15 VOCÊ REALIZA CULTURA E ANTIBIOGRAMA EM CASOS DE ÚLCERA DE CÓRNEA PROFUNDA? (ASSINALE APENAS UMA ALTERNATIVA)

- Sim, apenas cultura
- Sim, cultura e antibiograma

- Não

16 VOCÊ REALIZA CULTURA E ANTIBIOGRAMA EM CASOS DE CERATOCONJUNTIVITE SECA? (ASSINALE APENAS UMA ALTERNATIVA)

- Sim, apenas cultura
- Sim, cultura e antibiograma
- Não

17 VOCÊ REALIZA CULTURA E ANTIBIOGRAMA EM CASOS DE "CONJUNTIVITE" DE CAUSA INDETERMINADA? (ASSINALE APENAS UMA ALTERNATIVA)

- Sim, apenas cultura
- Sim, cultura e antibiograma
- Não

18 VOCÊ REALIZA CULTURA E ANTIBIOGRAMA EM CASOS DE RESULTADOS INSATISFATÓRIOS DA TERAPIA INICIAL? (ASSINALE APENAS UMA ALTERNATIVA)

- Sim, apenas cultura
- Sim, cultura e antibiograma
- Não

19 VOCÊ COSTUMA REALIZAR CITOLOGIA DE SUPERFÍCIE DE CÓRNEA? (ASSINALE APENAS UMA ALTERNATIVA)

- Sim
- Não

20 SEUS PACIENTES COSTUMAM CHEGAR COM COLÍRIOS POR AUTOMEDICAÇÃO? SE SIM, FAVOR CITAR OS MAIS COMUNS

- Sim
- Não

ANEXO B – APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
PONTA GROSSA - UEPG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PERFIL DE ESCOLHA DE ANTIMICROBIANOS PARA O TRATAMENTO DE CONJUNTIVITES BACTERIANAS E O IMPACTO NA RESISTÊNCIA ANTIBIÓTICA NO PARANÁ

Pesquisador: CAMILLA ALEXANDRA COSMOSKI CURY

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 06755419.1.0000.0105

Instituição Proponente: Universidade Estadual de Ponta Grossa

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.128.717

Apresentação do Projeto:

Projeto de Pesquisa:

PERFIL DE ESCOLHA DE ANTIMICROBIANOS PARA O TRATAMENTO DE CONJUNTIVITES BACTERIANAS E O IMPACTO NA RESISTÊNCIA ANTIBIÓTICA NO PARANÁ

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Objetivo primário: realizar um levantamento da casuística oftálmica, relacionando com os métodos de diagnóstico e tratamento bem como a seleção dos antimicrobianos de primeira escolha a serem utilizados nos tratamentos das afecções da superfície ocular em cães a partir da elaboração de um questionário a ser validado previamente.

Objetivo Secundário:

Objetivo secundário: a posologia dos antimicrobianos utilizados, seleção do fármaco de segunda escolha e sugestão de um protocolo de diagnóstico e tratamento dessas patologias.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Endereço: Av. Gen. Carlos Cavalcanti, nº 4748, UEPG, Campus Uvaíras, Bloco M, Sala 116-B
Bairro: Uvaíras CEP: 84.030-900
UF: PR Município: PONTA GROSSA
Telefone: (41)3225-3108 E-mail: coep@uepg.br

Continuação do Parecer: 3.128.717

Considerando a confidencialidade dos dados, essa pesquisa não apresenta riscos aos participantes. Não haverá qualquer tipo de ônus para a UEPG e SUS.

Benefícios:

A pesquisa nos mostrará como está sendo realizado o uso de antibióticos no tratamento das afecções da superfície ocular em cães, desta forma permitirá um maior entendimento acerca do uso de antibióticos por veterinários no estado do Paraná.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A resistência bacteriana aos antimicrobianos é um problema mundial inevitável, irreversível sendo uma consequência natural da adaptação da célula bacteriana à exposição aos antibióticos. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) a resistência a antibióticos é uma ameaça global à saúde pública e sua grande prevalência torna a situação ainda mais preocupante. O uso intenso de antibióticos na medicina, odontologia, medicina veterinária, produção de alimentos para animais, e na agricultura tem contribuído drasticamente para o aumento na resistência e a não ser não ser que medidas sejam tomadas para melhorar os esforços de prevenir infecções e mudar a forma como produzimos, prescrevemos e usamos antibióticos, perderemos uma ferramenta importante na saúde pública que é o uso desses fármacos. A conjuntivite bacteriana em cães é uma doença prevalente e a conduta terapêutica entre os clínicos gerais não é padronizada, diagnósticos empíricos, métodos indutivos para se determinar a doença, e muitas vezes a escolha do antimicrobiano não é escalonada, e acabam sendo prescritos drogas de amplo espectro para se tentar solucionar o problema rapidamente.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Em anexo e de acordo com as normas 466/2012

Recomendações:

Enviar o relatório final após o término da pesquisa por notificação via plataforma brasil para evitar pendências

Endereço: Av. Gen. Carlos Cavalcanti, nº 4748, UEPG, Campus Uvaíras, Bloco M, Sala 115-B
Bairro: Uvaíras CEP: 84.030-900
UF: PR Município: PONTA GROSSA
Telefone: (42)3220-3108 E-mail: coep@uepg.br

Continuação do Parecer: 3.128.717

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	FB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1282957.pdf	15/01/2019 10:20:00		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	projeto.docx	15/01/2019 10:19:03	CAMILLA ALEXANDRA COSMOSKI GURY	Aceito
Investigador Outros	questionario.docx	15/01/2019 10:06:36	CAMILLA ALEXANDRA COSMOSKI GURY	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto.pdf	15/01/2019 10:06:06	CAMILLA ALEXANDRA COSMOSKI GURY	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Neecessita Apreciação da CONEP:

Não

PONTA GROSSA, 01 de Fevereiro de 2019

Assinado por:
ULISSES COELHO
(Coordenadora)

Endereço: Av. Gen. Carlos Cavalcanti, nº 4748, UEPG, Campus Universitário, Bloco M, Sala 116-B
Bairro: Universitário CEP: 84.030-900
UF: PR Município: PONTA GROSSA
Telefone: (41)3220-3108 E-mail: ccep@uepg.br