

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
MESTRADO PROFISSIONAL EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA DO LEITE E
DERIVADOS**

Fábia Reis Guimarães

**Avaliação das informações técnicas contidas nas bulas de antibacterianos
indicados para mastite bovina no Brasil em 2019**

Juiz de Fora
2019

Fábia Reis Guimarães

Avaliação das informações técnicas contidas nas bulas de antibacterianos indicados para mastite bovina no Brasil em 2019

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciência e Tecnologia do Leite e Derivados, da Universidade Federal de Juiz de Fora – UFJF, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciência e Tecnologia do Leite e Derivados.

Orientador: Prof. Dr. Guilherme Nunes de Souza

Juiz de Fora
2019

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Guimarães, Fábيا Reis.

Avaliação das informações técnicas contidas nas bulas de antibacterianos indicados para mastite bovina no Brasil em 2019 / Fábيا Reis Guimarães. -- 2019.

53 f.

Orientador: Guilherme Nunes de Souza

Dissertação (mestrado profissional) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Farmácia e Bioquímica. Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia do Leite e Derivados, 2019.

1. Antibacterianos. 2. Bulas. 3. Drogas Veterinárias. I. Souza, Guilherme Nunes de , orient. II. Título.

Fábia Reis Guimarães

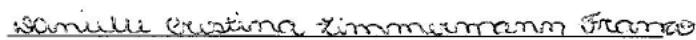
**Avaliação das informações técnicas contidas nas bulas de antibacterianos
indicados para mastite bovina no Brasil em 2019**

Dissertação de mestrado submetida ao Programa de Pós-graduação em Ciência e Tecnologia do leite e Derivados, da Universidade Federal de Juiz de Fora – UFJF, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Ciência e Tecnologia do Leite e Derivados.

Aprovada em: 10/12/2019

BANCA EXAMINADORA


Prof. Dr. Guilherme Nunes de Souza
Orientador


Prof^a. Dr^a. Danielle Cristina Zimmermann Franco


Prof. Dr. Márcio Roberto Silva

RESUMO

A mastite é uma doença endêmica que incide em rebanhos leiteiros do mundo inteiro, e pode levar a grandes perdas econômicas para a indústria láctea. O Brasil tem sua economia baseada no agronegócio, onde prevalece o sistema de produção semi-intensivo e clima tropical, condições muito favoráveis ao desenvolvimento da mastite. O princípio básico do controle da mastite é a prevenção, porém mesmo utilizando métodos preventivos, novas infecções podem ocorrer. A terapia medicamentosa é um dos procedimentos adotados para a eliminação das infecções do rebanho. Medicamentos, como os antibacterianos, apresentam importante papel no controle e prevenção da doença. Porém, o uso indiscriminado vem se tornando preocupante devido à possibilidade de resistência aos antibacterianos e efeitos tóxicos à saúde humana. Neste contexto, é essencial que as bulas de todos os antibacterianos com indicação para a mastite contenham o máximo de informação possível para garantir a obtenção de resultados positivos após o tratamento, além de proporcionar melhorias na qualidade do leite ofertado e menor risco de toxicidade à saúde dos consumidores. Bulas com informações técnicas incompletas ou ausentes levam ao uso irracional, contribuindo para a possibilidade de ocorrência de resíduo de antibacteriano no leite e resistência bacteriana no rebanho. Esse trabalho teve como objetivo avaliar as informações técnicas contidas nas bulas dos antibacterianos indicados para o tratamento da mastite bovina disponíveis no mercado brasileiro durante o ano de 2019. O presente trabalho é uma pesquisa do tipo descritiva documental no qual bulas de medicamentos veterinários indicados para o controle e prevenção da mastite bovina serviram como fonte de informação. As informações técnicas escolhidas como alvos desse estudo foram: via de administração, forma de inserção da cânula da bisnaga para medicamentos de aplicação intramamária, classe dos antibacterianos, período de aplicação e período de carência. Essas informações técnicas foram escolhidas como prioritárias, pois são elas que influenciam, consideravelmente, na possibilidade de ocorrência de resistência bacteriana no rebanho e presença de resíduo no leite. Ficou constatado que a maioria das bulas não atendiam ou atendiam parcialmente às exigências do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). Pode-se perceber demora ou ausência de ações com objetivo de padronizar o conteúdo das bulas em função da data de publicação de normativas do MAPA. A luta contra a resistência bacteriana deve envolver todos os

profissionais de saúde, portanto médicos veterinários e farmacêuticos precisam agir a fim de auxiliar a indústria farmacêutica veterinária na adequação das bulas dos antibacterianos destinados ao tratamento e prevenção da mastite no Brasil.

Palavras-chave: Antibacterianos. Bulas. Drogas Veterinárias.

ABSTRACT

Mastitis is an endemic disease that affects dairy herds worldwide, and can lead to major economic losses for the dairy industry. Brazil has its economy based on agribusiness, where the semi-intensive production system and tropical climate prevail, very favorable conditions for the development of mastitis. The basic principle of mastitis control is prevention, but even using preventive methods, new infections can occur. Antibacterial therapy is one of the procedures adopted to eliminate infections from the mammary gland. Medicines, such as antibacterials, play an important role in disease control and prevention. However, indiscriminate use has become worrisome due to the possibility of antimicrobial resistance and toxic effects on human health. In this context, it is essential that the package inserts of all mastitis antibacterials contain as much information as possible to ensure positive results after treatment, as well as providing improvements in the quality of milk offered at a lower risk to consumers. Labels with incomplete or missing technical information lead to irrational use, contributing to the possibility of antibacterial residue in milk and bacterial resistance. The objective of this study was to evaluate the technical information contained in the label of antibacterials indicated for the treatment of bovine mastitis available in the Brazilian market during 2019. The present work is a descriptive study in which labels of antibacterials indicated for bovine mastitis treatment served as a source of information. The technical information chosen as targets of this study were: antibacterial category, route of administration, insertion of the tube cannula for intramammary drug use, antibacterials categories, application period and withdrawal period. This technical information was chosen as a priority because it considerably influences the possibility of antibacterial resistance and the presence of residue in the milk. It was found that most of the labels do not meet or partially meet the requirements of the Ministry of Agriculture, Livestock and Supply (MAPA). It can be noticed delay or lack of actions in order to standardize the contents of the leaflets according to the publication date of MAPA regulations. The fight against bacterial resistance has to involve all healthcare professionals, so veterinarians and pharmacists should come together and get more involved in these issues to assist the veterinary pharmaceutical industry in adjusting the package insert for the treatment and prevention of mastitis in Brazil.

Keywords: Antibacterials. Lables. Veterinary Drugs.

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 - Relação das classes e princípios ativos dos antibacterianos disponíveis no mercado nacional com indicação na bula para tratamento de mastite bovina, 2019.....26
- Tabela 2 - Distribuição de frequência dos antibacterianos disponíveis no mercado nacional com indicação na bula para tratamento da mastite bovina de acordo com as classes e associação de classes registrados no Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal (SINDAN) em 2019.....28
- Tabela 3 - Distribuição de frequência da via de administração dos antibacterianos indicados para mastite bovina registrados no Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal (SINDAN) em 2019.....29
- Tabela 4 - Distribuição de frequência do período de aplicação dos antibacterianos indicados para mastite bovina registrados no Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal (SINDAN) em 2019.....31
- Tabela 5 - Distribuição de frequência do período de carência de antibacterianos de administração via intramamária recomendados durante o período de lactação indicados para o tratamento e prevenção para mastite bovina, registrados no Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal (SINDAN) em 2019.....32
- Tabela 6 - Distribuição de frequência do período de carência de antibacterianos de administração via intramamária com indicação para serem administrados durante o período de lactação indicados para tratamento e prevenção da mastite bovina, registrados no Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal (SINDAN) em 2019.....33
- Tabela 7 - Distribuição de frequência do período de carência de antibacterianos de administração via intramamária com indicação para serem administrados durante o período de secagem do animal indicados para tratamento e prevenção da mastite bovina, registrados no Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal (SINDAN) em 2019.....34
- Tabela 8 - Distribuição de frequência do período de carência de antibacterianos de administração via intramamária com indicação para serem administrados durante o período de secagem do animal indicados para tratamento e

	prevenção da mastite bovina, registrados no Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal (SINDAN) em 2019.....	34
Tabela 9 -	Distribuição de frequência do período de carência de antibacterianos de administração via parenteral recomendados durante a secagem do animal indicados para tratamento e prevenção da mastite bovina, registrados no Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal (SINDAN) em 2019.....	35
Tabela 10 -	Distribuição de frequência do período de carência de antibacterianos de administração via parenteral recomendados durante a secagem do animal indicados para tratamento e prevenção da mastite bovina, registrados no Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal (SINDAN) em 2019.....	36
Tabela 11 -	Forma de inserção da cânula dos antibacterianos de aplicação intramamária indicados para mastite bovina, registrados no Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal (SINDAN) em 2019.....	37
Tabela 12 -	Distribuição da frequência de anti-inflamatórios que fazem parte da composição dos antibacterianos indicados para mastite bovina, registrados no Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal (SINDAN) em 2019.....	38
Tabela 13 -	Distribuição da frequência dos responsáveis técnicos das bulas dos antibacterianos indicados para mastite bovina registrados no Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal (SINDAN) em 2019.....	39

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	14
2.1	MASTITE BOVINA.....	14
2.1.1	Consequências da mastite para o mercado lácteo.....	14
2.1.2	Prevenção e tratamento da mastite.....	15
2.2	ANTIBACTERIANOS.....	16
2.2.1	Problemas relacionados ao uso dos antibacterianos.....	17
2.2.2	Características das bulas dos antibacterianos de acordo com as exigências do MAPA.....	18
2.2.3	Fiscalização e controle da comercialização dos antibacterianos no Brasil.....	20
2.3	IMPORTÂNCIA DO FARMACÊUTICO NA EQUIPE MULTIDISCIPLINAR.....	20
3	OBJETIVOS.....	22
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	23
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	25
5.1	RESULTADOS DAS ANÁLISES SOBRE AS INFORMAÇÕES TÉCNICAS....	25
5.1.1	Classes de medicamentos.....	25
5.1.2	Vias de administração.....	28
5.1.3	Período de aplicação.....	30
5.1.4	Período de carência.....	31
5.1.5	Forma de inserção da cânula do antibacteriano de aplicação intramamária.....	36
5.1.6	Presença de anti-inflamatórios na composição.....	37
5.1.7	Responsabilidade técnica.....	38
5.2	EXEMPLOS DE CONTEÚDOS DE BULAS NACIONAIS.....	39
5.2.1	Bula do antibacteriano contendo 600.000 UI de Penicilina G Benzatina....	39
5.2.2	Bula do antibacteriano contendo 250mg de Cefoperazone Sódico e 4,0mg de Acetato de Prednisolona.....	40
5.2.3	Bula do antibacteriano contendo 10.000.000 UI de Penicilina G Benzatina.....	42
5.2.4	Bula do antibacteriano contendo 250mg de Gentamicina.....	42

5.2.5	Bula do antibacteriano contendo 600mg de Cloxacilina Benzatina.....	42
5.2.6	Bula do antibacteriano contendo 40mg de Trimetoprima e 200mg de Sulfadiazina.....	43
5.2.7	Bula do antibacteriano contendo 0,20g de Amoxicilina Triidratada e 0,20g de Cloxacilina Benzatínica.....	43
5.3	COMPARAÇÃO ENTRE BULAS.....	44
5.3.1	Comparação entre as bulas dos medicamentos contendo 500mg de Ceftiofur comercializados simultaneamente no Brasil e nos Estados Unidos.....	44
5.3.2	Comparação entre a bula do medicamento contendo 500mg de Ceftiofur com a bula do medicamento contendo 125mg de Ceftiofur, ambos comercializados no Brasil e produzidos pelo mesmo laboratório.....	45
5.3.3	Comparação da bula do medicamento contendo 500mg de Cloridrato de Ciprofloxacino de uso humano com uma bula de um medicamento contendo 10g de Enrofloxacino de uso veterinário, ambos produzidos por um mesmo laboratório.....	46
5.4	ATENDIMENTO ÀS EXIGÊNCIAS DO DECRETO Nº 5053 E OFÍCIO CIRCULAR Nº 1282.....	47
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	48
	REFERÊNCIAS.....	49

1 INTRODUÇÃO

A mastite bovina é uma doença endêmica que incide em rebanhos leiteiros do mundo inteiro, e pode levar a grandes perdas econômicas para a indústria láctea (RODRIGUES et al., 2017). Pode se manifestar na forma clínica ou subclínica, sendo esta última a mais prejudicial para os rebanhos. Por ser considerada como a doença mais prevalente e onerosa, ações de prevenção, tratamento e controle são procedimentos essenciais (COSTA et al., 2013).

Os principais patógenos contagiosos causadores da mastite são *Streptococcus agalactiae* e *Staphylococcus aureus*. A principal abordagem para o controle e prevenção de *Streptococcus agalactiae* deve ser direcionada para a erradicação deste patógeno através do tratamento de vacas infectadas. Enquanto que a medida de controle de *Staphylococcus aureus* deve ser baseada no abate das vacas com infecção crônica devido à dificuldade na sua eliminação (RODRIGUES et al., 2017). *Streptococcus agalactiae* responde bem ao tratamento com antibacterianos de aplicação intramamária e é economicamente viável (EDMONDSON, 2011; RODRIGUES et al., 2017). O controle da propagação do patógeno permite que vacas com baixa Contagem de Células Somáticas (CCS) permaneçam livres de infecção e contribui para que a terapia da vaca seca com antibacterianos seja bem sucedida na eliminação de qualquer infecção.

Contagens de células somáticas (CCS) são indicadores da presença de mastite subclínica no rebanho e servem para a avaliação e acompanhamento da saúde da glândula mamária dos animais produtores de leite. O monitoramento dos níveis de CCS ao longo do tempo permite estimar a eficácia de programas de controle da mastite em propriedades rurais e indústrias de laticínios. Preocupados com a qualidade do leite e a produtividade agrícola, alguns países produtores começaram a estabelecer limites de CCS, visto que alguns estudos europeus demonstraram que quando o leite apresenta valores de CCS acima de 400.000 células/mL não deve ser destinado ao consumo humano (RODRIGUES et al., 2017).

O Brasil tem sua economia baseada no agronegócio, onde prevalece o sistema de produção semi-intensivo e clima tropical, condições muito favoráveis ao desenvolvimento da mastite (RODRIGUES, 2016). Estudos de RODRIGUES et al. (2017) demonstraram que o controle da mastite subclínica é um dos desafios da indústria de laticínios do país. A região Sudeste concentra a maior produção leiteira,

porém não apresenta tendência de redução nos níveis de CCS, o que leva a crer que essa região não atingirá os limites estabelecidos pela legislação (400.000 células/ml a partir de 01 de julho de 2016) (BRASIL, 2011). Em 18 anos, os Estados Unidos conseguiram com que 15,6% de seus rebanhos mantivessem níveis de CCS abaixo de 400.000 células/ml (RODRIGUES et al., 2016). Esses fatos demonstram a necessidade de se tomar providências em relação à sanidade do rebanho do Brasil.

Com relação ao tratamento, a blitz terapia envolvendo a administração intramamária de antibacterianos nos quatro quartos mamários é responsável pela redução de CCS e erradicação de *Streptococcus agalactiae* (EDMONDSON, 2011). Após confirmar que *Streptococcus agalactiae* é o principal patógeno responsável pelos altos valores de CCS, o planejamento da blitz terapia deve iniciar (EDMONDSON, 2011).

Como a utilização de antibacterianos é considerada um procedimento complexo, e o controle e prevenção da mastite bovina estão em grande parte ancorados na utilização dessa classe de medicamentos, as bulas de tais fármacos disponíveis no mercado brasileiro devem apresentar todas as informações técnicas capazes de promover a utilização de forma racional no rebanho (SOUZA et al., 2015). Neste contexto, é essencial que as bulas de todos os antibacterianos com indicação para a mastite contenham o máximo de informação possível para garantir a obtenção de resultados positivos após a antibioticoterapia, além de proporcionar melhorias na qualidade do leite ofertado e menor risco de toxicidade à saúde dos consumidores (SANTOS, 2018).

Bulas com informações técnicas incompletas ou ausentes levam ao uso irracional, contribuindo para a possibilidade de ocorrência de resíduo de antibacterianos no leite e resistência bacteriana no rebanho. Os resultados encontrados nesse trabalho servirão de alerta para a necessidade de se realizar uma atualização, complementação e revisão de todas as informações técnicas contidas nas bulas dos medicamentos antibacterianos disponíveis no mercado brasileiro indicados para o tratamento da mastite bovina. Esses procedimentos demandam tempo e, até o momento presente, o assunto não foi colocado em discussão entre os órgãos legisladores e a indústria farmacêutica.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Dentre as inúmeras patologias que podem comprometer a produção leiteira, a mastite bovina pode ser considerada a mais prevalente e onerosa. A doença gera prejuízos devido ao descarte de leite, gastos com medicamentos no tratamento dos animais acometidos e queda na produção total de leite (COSTA et al., 2013).

2.1 MASTITE BOVINA

A mastite é uma doença caracterizada pela inflamação na glândula mamária, podendo ter manifestação clínica ou subclínica. Pode comprometer a qualidade do leite, provocar redução de sua secreção ou até levar à perda total da capacidade de produção pela glândula mamária (RODRIGUES, 2016).

As causas infecciosas são as de maior incidência, embora existam as mastites de origem tóxica, traumática, alérgica ou metabólica. Bactérias, fungos e vírus estão envolvidos no desenvolvimento da doença, mas as infecções bacterianas merecem destaque devido à maior frequência (COSTA et al., 2013). *Staphylococcus* sp. e *Streptococcus* sp. são os principais microrganismos envolvidos no processo patológico, representando cerca de 90 a 95% de todas as infecções dos rebanhos leiteiros. Alguns fatores podem influenciar na incidência da mastite como o clima, variação sazonal, densidade populacional e o manejo (COSTA et al., 2013).

A infecção por *S. agalactiae* continua sendo uma das principais causas de mastite subclínica no gado leiteiro, e está associada à contagem elevada de células somáticas. Além do sofrimento do animal, a doença causa elevação da contagem total de bactérias, e diminuição na quantidade e na qualidade do leite (KEEFE, 1997). Os efeitos negativos sobre a qualidade do leite são resultado de várias modificações físico-químicas que provocam redução dos teores de cálcio, fósforo, proteína, gordura, lactose e aumento nos níveis de sódio e cloro (COSTA et al., 2013).

2.1.1 Consequências da mastite para o mercado lácteo

As alterações patológicas causadas no tecido glandular pela mastite levam a uma série de modificações físico-químicas no leite provocando mudanças na composição original (COSTA et al., 2013). Essas alterações resultam em grandes

prejuízos econômicos para a indústria de laticínios e reduzem a lucratividade agrícola (KEEFE, 1997).

Durante o processo infeccioso, há uma migração de células de defesa do sangue para o local da infecção, aumentando a contagem de células somáticas. As células somáticas do leite são representadas pelos leucócitos e por células epiteliais da glândula mamária, e sua contagem serve como diagnóstico da mastite subclínica (RODRIGUES, 2016).

A resposta inflamatória altera os níveis de proteína, lactose, gordura, minerais e enzimas, e ainda provoca aumento da permeabilidade vascular. Como consequência, componentes do sangue migram para o interior da glândula e se integram ao leite. As imunoglobulinas e as soroalbuminas bovinas são as principais proteínas do sangue que saem em direção à glândula (SANTOS, 2003). As sínteses de caseína, β -lactoglobulina e α -lactoalbumina sofrem redução. Aliado a isso, durante a mastite, a atividade proteolítica aumenta devido à ativação de proteases pelo sistema imune (SANTOS, 2003). Com a redução da síntese de caseína, a concentração de cálcio diminui. Assim como o cálcio, o potássio também diminui, no entanto, eleva-se o teor de sódio e cloro, que passam através do epitélio lesado para o leite (RODRIGUES, 2016).

As lipases de origem leucocitária começam a atuar na membrana dos glóbulos de gordura. Como consequência, a concentração de ácidos graxos se eleva causando o aparecimento da rancidez no leite. A concentração de lactose sofre diminuição devido à menor biossíntese e pela perda para a corrente sanguínea (RODRIGUES, 2016).

Diante de tantas alterações, a mastite bovina tem sido considerada como a principal doença responsável pelos prejuízos na produção leiteira, resultando na queda da produção total de leite (SANTOS, 2003). Além disso, os prejuízos causados pela mastite também estão relacionados aos gastos com antibacterianos no tratamento dos animais acometidos, e com a necessidade de se descartar o leite em consequência da presença de resíduos (COSTA et. al., 2013).

2.1.2 Prevenção e tratamento da mastite

O princípio básico do controle da mastite é a prevenção, porém mesmo utilizando métodos preventivos, novas infecções podem ocorrer. Alguns animais

conseguem eliminar a infecção de forma espontânea, enquanto outros necessitam de tratamento medicamentoso. Em aproximadamente 20% dos casos confirmados, a infecção consegue ser eliminada espontaneamente, sendo que esse mecanismo ainda não foi completamente descrito (PHILPOT; NICKERSON, 1991).

A terapia medicamentosa continua sendo a principal alternativa para o controle, tratamento e eliminação das infecções do rebanho. Medicamentos, como os antibacterianos, além do importante papel de controle da doença, são responsáveis pela sobrevivência dos animais (PHILPOT; NICKERSON, 1991).

Para o sucesso da terapia medicamentosa e alcance dos objetivos, o uso de antibacterianos no rebanho requer atenção e cautela. A utilização deve levar em consideração o respeito às especificações de cada produto, para evitar a presença de resíduos no leite e a ocorrência de resistência bacteriana no rebanho (PHILPOT; NICKERSON, 1991).

2.2 ANTIBACTERIANOS

Agentes antibacterianos são medicamentos amplamente empregados na medicina humana e veterinária, sendo utilizados mundialmente para o tratamento e prevenção de doenças (FERREIRA, 2018). Consistem em substâncias químicas que exercem seus efeitos especificamente sobre bactérias, causando morte celular (bactericidas) ou impedindo sua proliferação (bacteriostáticos) (SANTOS et al., 2017). Já o termo antimicrobiano corresponde às substâncias que tem ação sobre diferentes microrganismos, incluindo fungos, parasitas, vírus e também bactérias (SANTOS et al., 2017).

O ano de 1936 marca o início da utilização dos antimicrobianos caracterizando a era moderna do tratamento farmacológico das infecções. A partir daí, com o alto índice do desenvolvimento científico a utilização de antibacterianos generalizou-se. Porém, a ideia de que muitas doenças seriam controladas levou ao consumo abusivo que culminou com a problemática da resistência bacteriana (SANTOS et al, 2017). À medida que novas classes de antimicrobianos foram sendo desenvolvidas ou compostos existentes foram sendo alterados, o fenômeno foi temporariamente controlado (SANTOS et al., 2017).

Genes que conferem resistência a várias classes de antibacterianos são encontrados na forma de elementos móveis extracromossomiais denominados

integrans. Os alimentos podem se tornar reservatórios desses genes mobilizáveis de resistência que podem ser transferidos para os seres humanos (PAULA, 2017).

2.2.1 Problemas relacionados ao uso dos antibacterianos

A introdução dos antibacterianos na dieta animal como promotores de crescimento e no tratamento de doenças infecciosas revolucionou a produção de alimentos em todo o mundo. Porém, o uso indiscriminado vem se tornando preocupante devido à possibilidade de ocorrência de resistência microbiana e efeitos tóxicos à saúde humana (COSTA et al., 2013).

A resistência bacteriana é um fenômeno que ocorre em função da capacidade que a bactéria adquire em resistir ao tratamento com os antibacterianos. Os alimentos de origem animal podem ser considerados como importantes fontes de bactérias resistentes aos antibacterianos, além disso, podem apresentar concentrações indevidas dessas substâncias. Para proteger a saúde pública, limites aceitáveis de resíduos desses fármacos foram estabelecidos para gêneros alimentícios de origem animal (FERREIRA, 2018). Para que os limites não sejam excedidos, e essas substâncias não sejam assimiladas juntamente com ingestão dos alimentos, a administração dos antibacterianos em animais de produção deve ocorrer de forma criteriosa. O respeito aos períodos de carência específicos de cada medicamento é fundamental nesse processo.

A presença de resíduos de antibacterianos no leite ocasiona implicações tecnológicas e econômicas significativas para a indústria láctea. Os produtos fermentados são os mais afetados pela presença dos resíduos, pois as bactérias envolvidas no processo de fermentação podem apresentar diferentes graus de inibição de crescimento. Como resultado, a produção de acidez, as atividades proteolíticas e lipolíticas, e a produção de aroma e sabor sofrem modificações. Os efeitos sobre os produtos fermentados são influenciados pelo tipo de antibacteriano presente, assim como sua concentração. Portanto, os resíduos de antibacterianos no leite são também considerados como pontos críticos a serem controlados para evitar impactos negativos na qualidade do produto final (PORTUGAL, 2013).

2.2.2 Características das bulas dos antibacterianos de acordo com as exigências do MAPA

Humanos e animais estão em constante interação entre si e com o ambiente. Dessa relação íntima entre eles surge o conceito de “Uma Só Saúde”. O uso indiscriminado dos antibacterianos no rebanho leiteiro pode causar a disseminação de microorganismos patogênicos resistentes que podem ser transferidos para os seres humanos através da cadeia alimentar, do contato direto com animais ou ambiente (FERREIRA, 2018). Além disso, os próprios resíduos dos antibacterianos podem estar presentes no leite destinado ao consumo humano.

Resíduos de produtos veterinários são substâncias ou metabólitos existentes em qualquer produto comestível de origem animal (BRASIL, 2009). Os limites máximos de resíduos (LMRs) são concentrações máximas permitidas de resíduo de um produto veterinário presente em um alimento de origem animal e devem ser monitorados para que sua ocorrência seja evitada. Aliado a isso, antes de se iniciar a antibioticoterapia em animais produtores de leite, o período de carência deve ser conferido na bula por parte do administrador. O respeito ao período de carência assume fundamental importância, pois trata-se do intervalo de tempo entre a suspensão da administração do produto até o momento em que os resíduos no leite sejam iguais ou inferiores aos LMRs (BRASIL, 2009).

De acordo com o Decreto nº 5053 de 2004 do Ministério da Agricultura e Abastecimento (MAPA), todas as bulas devem conter o período de carência, o modo de administrar e a forma de aplicação do medicamento. Com relação aos antibacterianos de uso veterinário, todas as bulas devem apresentar informações sobre farmacodinâmica e farmacocinética, mesmo que resumidas. Os rótulos devem apresentar os seguintes dizeres **Venda sob prescrição do médico veterinário**, indicando que só podem ser vendidos mediante apresentação de prescrição (BRASIL, 2009).

Bulas são documentos de fácil acesso na rotina prática e ajudam a minimizar os problemas relacionados aos usos dos medicamentos. Porém, as bulas dos antibacterianos dos medicamentos veterinários disponíveis no mercado brasileiro apresentam seus conteúdos de forma não padronizada e com tamanho reduzido das letras. Informações técnicas fundamentais como período de carência, via de administração, período de aplicação e forma de inserção da cânula da bisnaga dos

medicamentos intramamários não se apresentam estruturados em tópicos, e em alguns casos nem estão presentes. Quando presentes, essas informações se encontram desorganizadas, inseridas em outros tópicos, dificultando o encontro por parte dos interessados. Esses fatores podem levar a não compreensão e dificuldades na visualização de importantes dados (MACHADO, 2017). As bulas ao apresentarem informações incompletas ou ausentes podem ser responsáveis pela ineficiência dos efeitos terapêuticos. Levando em consideração os antibacterianos, os prejuízos estão relacionados ao uso inadequado e conseqüentemente à possibilidade de ocorrência de resistência e presença de resíduos no leite acima dos níveis ideais (MACHADO, 2017).

No caso das bulas dos medicamentos humanos, as falhas foram resolvidas após a implantação da RDC 47 de 2009 e fiscalização efetiva por parte da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2009). Atualmente, as informações se apresentam no esquema de perguntas e respostas. Essa forma de estruturação e apresentação facilita o encontro da informação que se deseja, sanando de forma mais objetiva as dúvidas.

O Ofício Circular nº 1282 de 22 de novembro de 2010 do MAPA (BRASIL, 2010), estabeleceu uma forma de apresentação das informações sobre o período de carência nas bulas de medicamentos de uso veterinário indicados para animais produtores de alimentos. Conforme Brasil (2010), a primeira frase a ser mencionada antes do período de carência serve como alerta: "Atenção: obedecer aos seguintes períodos de carência". Posteriormente, as informações sobre o período de carência devem ser expostas. Ainda em Brasil (2010), a orientação para o caso específico de bulas de antibacterianos indicados para o tratamento da mastite, é que a informação deve se apresentar da seguinte forma: "Leite: o leite dos animais tratados com este produto não deve ser destinado ao consumo humano até -- dias após a última aplicação deste produto". A última frase deve ser a seguinte: "a utilização do produto em condições diferentes das indicadas nesta bula pode causar a presença de resíduos acima dos limites provados, tornando o alimento de origem animal impróprio para o consumo" (BRASIL, 2010). Essa forma de apresentação tem o propósito de dar maior destaque e facilitar a visualização das informações relacionadas ao período de carência, visto que se trata de uma informação técnica de extrema importância (BRASIL, 2010).

As empresas detentoras de registro de produtos veterinários utilizados em animais produtores de alimentos tiveram um prazo para implementarem as devidas adequações exigidas pelo Ofício Circular. Para os produtos contendo antimicrobianos, o prazo estabelecido foi até o dia 09 de julho de 2011 (BRASIL, 2010). O prazo já foi encerrado e, curiosamente, as bulas de muitos antibacterianos ainda não realizaram as adequações necessárias.

2.2.3 Fiscalização e controle da comercialização dos antibióticos no Brasil

O elevado consumo de antibacterianos em medicina veterinária promove a emergência e disseminação da resistência bacteriana, impactando na cadeia alimentar (FERREIRA, 2018). As bactérias estão adquirindo novos mecanismos de resistência, causando o crescimento global do fenômeno. A resistência bacteriana vem se espalhando rapidamente e os antibacterianos estão se tornando cada vez menos eficazes no tratamento de doenças infecciosas comuns (FERREIRA, 2018). O controle rigoroso da comercialização de antibacterianos de uso veterinário ajudaria na diminuição da disseminação, pois a dispensação só seria realizada mediante a apresentação e retenção da prescrição do médico veterinário.

A facilidade ao acesso a essa classe de medicamentos leva ao seu uso inadequado e abusivo. Tal conduta também era verificada em farmácias e drogarias, mas, após a RDC 20 de 5 de maio de 2011 da ANVISA, as condições para a comercialização ficaram mais rígidas, contribuindo para a redução no uso desenfreado de antibacterianos por parte da população e na redução da indicação dessa classe de medicamentos por parte dos balconistas (BRASIL, 2011).

2.3 IMPORTÂNCIA DO FARMACÊUTICO NA EQUIPE MULTIDISCIPLINAR

A emergência e disseminação da resistência microbiana são derivadas da utilização irracional na medicina humana e veterinária. Segundo Ferreira (2018), o consumo de antibacterianos na medicina veterinária tem grande impacto no aparecimento da resistência bacteriana em humanos. O monitoramento dos resíduos no leite, assim como a preocupação de sua transferência para a cadeia alimentar, a prescrição e dispensação conscientes são condutas essenciais a serem tomadas pelos profissionais envolvidos para travar o aparecimento de estirpes resistentes,

controlar a evolução da resistência bacteriana e promover a utilização racional dessa classe de medicamentos.

O farmacêutico é o profissional qualificado para promoção do uso racional dos antibacterianos, por proporcionar acesso seguro aos medicamentos, participar de ações em educação em saúde, contribuir para a prevenção de doenças e segurança alimentar. Todas as suas habilidades clínicas contribuem para a eficácia e efetividade dos tratamentos prescritos. Ao acompanhar sistematicamente a terapia medicamentosa, satisfaz as necessidades sociais e ajuda na obtenção de melhores resultados durante e após a farmacoterapia (SANTOS et al., 2017). A eficácia dos tratamentos medicamentosos é comprometida caso as medicações sejam inadequadamente armazenadas. O armazenamento inapropriado pode levar a alterações na integridade física ou química das formas farmacêuticas, causando perdas de princípios ativos. Outra atribuição desse profissional refere-se às questões de armazenamento dos medicamentos tanto de uso veterinário quanto humano. Caso os antibacterianos não estejam sendo bem armazenados, haverá perda de seus constituintes. Quando forem destinados ao uso, as concentrações administradas não corresponderão às indicadas para o tratamento, contribuindo para a permanência do quadro clínico infeccioso e seleção de bactérias resistentes (SANTOS et al., 2017).

A luta contra a resistência bacteriana tem que envolver todos os profissionais de saúde. Devem ser incentivadas ações de comunicação e divulgação de informações sobre a incidência da resistência, com o intuito de otimizar o uso dos antibacterianos tanto na saúde humana quanto animal (FERREIRA, 2018).

3 OBJETIVOS

O objetivo geral e os objetivos específicos do presente trabalho são apresentados a seguir.

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar as informações técnicas contidas nas bulas dos antibacterianos indicados para o tratamento da mastite bovina disponíveis no mercado brasileiro durante o ano de 2019.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Avaliar a qualidade das informações técnicas em relação a via de administração, período de aplicação, período de carência e forma de inserção da cânula da bisnaga de antibacterianos de aplicação via intramamária.
- b) Comparar as bulas de um mesmo medicamento indicado para o tratamento da mastite bovina disponível no mercado do Brasil e dos Estados Unidos.
- c) Comparar as bulas de antibacteriano de uso humano e outro de uso veterinário produzidos por uma mesma indústria farmacêutica.
- d) Observar o atendimento aos dizeres exigidos pelo Ofício Circular Nº 1282 e orientações sobre Período de Carência, Farmacocinética e Farmacodinâmica exigidos pelo Decreto Nº 5053.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho constou em uma pesquisa do tipo descritiva documental no qual bulas de medicamentos veterinários indicados para o controle e prevenção da mastite bovina serviram como fonte de informação.

As bulas dos medicamentos veterinários indicados para o controle e prevenção da mastite bovina disponíveis no mercado brasileiro foram obtidas através do site do Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal (SINDAN) no mês de setembro de 2019. O acesso ao site foi através do endereço “www.sindan.org.br”.

Na página inicial do site, foi acessado o item “Compêndio de Produtos Veterinários SINDAN” e uma nova página foi aberta. Ao escolher a opção “Pesquisar”, os itens “Classe Terapêutica”, “Indicação” e “Espécie Animal” foram preenchidos. Com relação ao item “Classe Terapêutica”, a opção selecionada foi “Antimicrobianos Gerais; Antifúngicos e Antiprotozoários (Coccídios e Flagelados)”. Na opção “Indicação”, o termo “Mastite” foi digitado e no item “Espécie Animal” a opção “Bovinos” foi selecionada. Para iniciar a pesquisa, a opção “Enviar” foi acionada, aparecendo assim todos os resultados da busca. Todas as bulas dos antimicrobianos indicados para o tratamento da mastite disponíveis no site do SINDAN foram analisadas em relação as informações técnicas em setembro de 2019.

As informações técnicas escolhidas como alvos desse estudo foram: classe dos antibacterianos, via de administração, forma de inserção da cânula da bisnaga para medicamentos de aplicação intramamária, período de aplicação e período de carência. Essas informações técnicas foram escolhidas como prioritárias, pois são fatores de risco para a ocorrência de resistência antimicrobiana no rebanho e presença de resíduo no leite. Algumas bulas foram selecionadas para serem apresentadas nos resultados como forma de demonstrar a ausência ou inadequabilidade das informações técnicas, pois não estavam de acordo com as exigências do Ofício Circular nº 1282 de 22 de novembro de 2010 e o Decreto nº 5053 de 2004 do Ministério da Agricultura e Abastecimento (MAPA).

Foi selecionado o antibacteriano contendo 125mg de Cloridrato de Ceftiofur comercializado simultaneamente no Brasil e nos Estados Unidos para fins de comparação de suas respectivas bulas. O motivo da escolha desse medicamento foi o fato que ele possui o mesmo nome comercial, princípio ativo, forma farmacêutica e indústria farmacêutica responsável pela fabricação em ambos os países. O site *Daily*

Med foi recorrido para se obter a bula do medicamento. O acesso a esse site foi através do endereço “<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/>”, onde nele se encontram disponibilizadas bulas dos medicamentos aprovados pela *FDA (Food and Drug Administration)*. As informações são consideradas confiáveis e sofrem atualizações constantes, visto que o site é uma ferramenta oficial americana coordenada pela *National Library of Medicine (NLM)*.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesse tópico são apresentados os resultados e discussões a respeito das análises sobre as informações técnicas e exemplos de conteúdos de bulas nacionais. Os resultados e discussões referentes à comparação entre bulas e ao atendimento às exigências do Decreto Nº 5053 e do Ofício Circular Nº 1282 também são apontados.

5.1 RESULTADOS DAS ANÁLISES SOBRE AS INFORMAÇÕES TÉCNICAS

A seguir, todas as informações, resultados e discussões sobre as classes dos medicamentos, vias de administração, períodos de aplicação, períodos de carência, formas de inserção da cânula da bisnaga do antibacteriano de aplicação intramamária, presença de anti-inflamatórios na composição e profissionais responsáveis pelo conteúdo das bulas são apresentados.

5.1.1 Classe dos medicamentos

Na listagem do SINDAN em setembro de 2019, encontramos um total de 171 produtos destinados ao tratamento e prevenção da mastite bovina disponíveis no mercado nacional. Dentre esses, estão incluídos dois produtos que não apresentam atividade antibacteriana. Esses produtos exercem a função de selantes internos da cisterna dos tetos, sendo desprovidos de atividade terapêutica por não apresentarem nenhum princípio ativo da classe dos antibacterianos em suas formulações. Atuam como uma barreira física, bloqueando o acesso de microorganismos ao canal do teto, auxiliando, portanto, no controle da mastite. Entretanto, apresentam composição inerte, podendo ser administrados concomitantemente com antibacterianos (SINDAN, 2019). Outro medicamento que se encontra registrado na listagem no referido período tem como princípio ativo a Doxiciclina (10g). Porém, não tem indicação para mastite bovina e sim para mastite suína. Levando em consideração essa situação, esses três produtos tiveram que ser subtraídos do total de 171 bulas presentes na listagem obtida pelo do SINDAN. Dessa forma, o total de bulas analisada foi de 168 ($171 - 3 = 168$).

Analisando as bulas dos 168 produtos, foi constatado um total de 11 classes de antibacterianos e 36 tipos de princípios ativos com atividade antibacteriana, provenientes de 37 laboratórios farmacêuticos (Tabela 1).

Tabela 1 - Relação das classes e princípios ativos dos antibacterianos disponíveis no mercado nacional com indicação na bula para tratamento de mastite bovina, 2019

Classe de antimicrobianos (n=11)	Princípio ativo (n=36)
Betalactâmicos	Amoxicilina, Ampicilina, Cloxacilina, Benzilpenicilina Benzatina, Benzilpenicilina Potássica, Benzilpenicilina Procaína, Fenoximetilpenicilina, Cefoperazone Sódico, Cefalônio, Cefoquinoma, Cefapirina, Cefalexina, Ceftiofur
Aminoglicosídeos (AG)	Estreptomicina, Diidroestreptomicina, Espectinomincina, Gentamicina, Neomicina
Tetraciclina	Tetraciclina, Oxitetraciclina
Quinolonas	Danofloxacin, Enrofloxacino, Norfloxacino, Ciprofloxacino, Marbofloxacino
Sulfonamidas	Sulfadiazina, Sulfadimetoxipiridazina, Sulfadoxina, Sulfametoxazol
Macrolídeos	Tilosina, Espiramicina
Lincosamidas	Lincomicina
Polipeptídeos	Bacitracina
Glicopeptídeos	Isoniazida
Derivados Diamonopiridínicos	Trimetoprina
Pleuromutilinas	Tiamulina

Fonte: Sindicato Nacional da Indústria de Produtos Para Saúde Animal (SINDAN), 2019.

Todos esses 36 princípios ativos encontrados como parte da formulação dos medicamentos são destinados ao tratamento e prevenção da mastite bovina e estão disponíveis no mercado nacional. Os medicamentos apresentavam um princípio ativo em sua composição, ou tratavam-se de uma associação entre princípios ativos de classes diferentes (Tabela 2). Foi observado que de forma isolada ou associada, as classes dos betalactâmicos e aminoglicosídeos (AG) foram responsáveis por mais da metade dos antibacterianos disponíveis no mercado (52,3%), sendo os betalactâmicos mais encontrados (20,2%), seguido pela associação de betalactâmico

com AG e somente AG com 19,6% e 12,5%, respectivamente. Levando em consideração todas as classes isoladamente ou associadas, foi observado que a classe de betalactâmicos e AG foram as mais encontradas no mercado brasileiro, com 55,3% e 38,7%, respectivamente. A classe dos betalactâmicos engloba o grupo das penicilinas, cefalosporinas e aminopenicilinas, e tem como mecanismo de ação a inibição da síntese da parede celular bacteriana causando a morte celular (PITARCH et al., 2019; YAO; MOELLERING, 2011). Os aminoglicosídeos são representados pelas substâncias Estreptomicina, Diidroestreptomicina, Espectinomincina, Gentamicina e Neomicina e também possuem o efeito bactericida assim como os betalactâmicos. Exercem seus efeitos ao se ligarem ao ribossomo bacteriano, alterando a síntese proteica e o funcionamento da membrana celular (OLIVEIRA et al., 2006). Ao reconhecer a elevada predominância dessas duas classes nos produtos brasileiros, e considerando que a aquisição aos antibacterianos no país é acessível, sugere-se que o monitoramento da resistência seja focada nos betalactâmicos e AG. Ao longo prazo, o uso indiscriminado contribui para a seleção de patógenos resistentes e transferência de genes de resistência, tanto para outros microorganismos quanto para o próprio homem (COSTA et al., 2013).

Tabela 2 - Distribuição de frequência dos antibacterianos disponíveis no mercado nacional com indicação na bula para tratamento de mastite bovina de acordo com as classes e associação de classes, registrados no Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal (SINDAN) em 2019

Classe de antimicrobianos	N	%	% AC
Betalactâmicos	34	20,2	20,2
AG + Betalactâmicos	33	19,6	39,8
Tetraciclina	26	15,5	55,3
Aminoglicosídeos (AG)	21	12,5	67,8
Quinolonas	21	12,5	80,3
Sulfonamidas + Derivados Diaminopirimidínicos	11	6,6	86,9
Macrolídeos	5	2,9	89,8
AG + Macrolídeos	4	2,4	92,2
Sulfomanidas	3	1,8	94,0
AG + Betalactâmicos + Glicopeptídeos	3	1,8	95,8
Betalactâmicos + Tetraciclina	2	1,2	97,0
Pleuromutilina	1	0,6	97,6
AG + Lincosamidas	1	0,6	98,2
AG + Polipeptídeos	1	0,6	98,8
AG + Polipeptídeos + Tetraciclina	1	0,6	99,4
AG + Tetraciclina	1	0,6	100,0
Total	168	100,0	

Fonte: Sindicato Nacional da Indústria de Produtos Para Saúde Animal (SINDAN), 2019.

%AC – percentual acumulado.

AG – Aminoglicosídeos.

5.1.2 Vias de administração

Com relação à informação sobre a via de administração dos antibacterianos indicados para o tratamento e prevenção da mastite bovina disponíveis no mercado brasileiro, foi observado que a maioria deles é de aplicação por via parenteral (63,7%), enquanto que a segunda via mais utilizada corresponde à via intramamária (33,9%) (Tabela 3).

A via intramamária é considerada como a de primeira escolha para o tratamento dos casos clínicos, pois permite a chegada de alta concentração de princípio ativo no

local da infecção e o período de carência é frequentemente menor do que o dos antibacterianos de aplicação parenteral (SOUZA et al., 2015). Quando o rebanho apresenta mastite subclínica causada por *S. agalactiae*, o controle e a sua erradicação é possível a partir do tratamento intramamário das vacas infectadas (LANGONI et al., 2017). Apesar dos tratamentos, geralmente, serem baseados na utilização da via intramamária, foi observado que a maior parte dos antibacterianos disponíveis no mercado nacional são destinados à aplicação via parenteral. A via parenteral deve ser usada em situações especiais, caracterizadas por efeitos sistêmicos graves, febre, perda de peso e quando há liberação de endotoxinas por parte dos microorganismos responsáveis pela infecção (SCHVARZ; SANTOS, 2012).

Tabela 3 - Distribuição de frequência da via de administração dos antibacterianos indicados para mastite bovina, registrados no Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal (SINDAN) em 2019

Via de administração	N	%
Ausente	1	0,6
Intramamária	57	33,9
Oral	2	1,2
Parenteral*	107	63,7
Parenteral*, intramamária e uterina	1	0,6
Total	168	100,0

Fonte: Elaborado pelo autor (2019).

N – número de observações.

*Intramuscular, subcutâneo, endovenoso.

Durante o estudo, observou-se a presença de um antibacteriano que pode ser administrado por via intramamária, parenteral e uterina. Em sua bula, o período de aplicação (lactação ou seco) não está presente, enquanto que período de carência encontra-se explícito. Foi observado na bula deste antibacteriano a indicação para aplicar 4mg/Kg de peso corpóreo, equivalente a 10mL do produto para cada 100kg de peso corpóreo pelas vias intramuscular, subcutânea, intramamária e intrauterina. Em casos de metrites e endometrites, foi indicado diluir 5mL em 50 a 100mL de solução fisiológica e aplicar via intrauterina. Em casos de mastite, foi sugerido tratar cada teto afetado com 20mL de uma solução com 3mL do produto e 17 mL de solução fisiológica estéril, após cada ordenha, durante pelo menos 3 dias pela via intramamária.

Observa-se nesta indicação que o produto não está pronto para aplicação intramamária, sendo necessário a preparação da dose por meio da diluição do produto em solução fisiológica estéril, o que possibilita erros relacionados a diluição do produto final e possível uso de solução fisiológica contaminada. Esta última ocorrência poderia causar uma nova infecção intramamária. Outra questão relacionada a este produto, é que este não possui o aplicador próprio para via intramamária, podendo gerar um problema em relação ao improvisado deste aplicador e conseqüentemente causar novas infecções ou lesões do esfíncter e canal do teto.

Foi verificado que dois antibacterianos utilizam como via de administração a oral. Na bula desses dois produtos, não há a informação técnica sobre o período de aplicação (período de lactação ou período seco). E com relação ao período de carência, um entre dois analisados possui essa informação técnica na estrutura da bula. Não existe na literatura informação sobre nível de concentração do antibacteriano na glândula mamária com via de administração oral, o que inviabiliza a informação sobre o período de carência. As bactérias vivem em harmonia dentro do organismo do animal, porém a aplicação do antibacteriano por via oral em ruminantes pode alterar a população da microbiota ruminal, levando a uma modificação na conversão alimentar (LEONARDOS; BINSFELDZ, 2013).

5.1.3 Período de aplicação

Dentre as 168 bulas registradas no SINDAN, 110 (65,5%) não apresentaram em sua estrutura o período de aplicação (durante lactação ou após secagem) do medicamento. Em 58 bulas (34,6%) esta informação está disponível (Tabela 4).

Vacas com mastite subclínica podem apresentar mastite clínica em estágios avançados da infecção intramamária durante o período de lactação. À medida que essa situação se repete, a ação do antibacteriano vai sendo dificultada. Pode ocorrer falha na recuperação clínica dos animais, aumento da gravidade da doença e possibilidade de ocorrência de recidivas (COSTA et al, 2013).

Quando os casos clínicos ocorrem no início da lactação e não são tratados adequadamente, eles podem se tornar crônicos elevando a CCS e contribuindo para novas infecções no rebanho (LANGONI et al., 2017). Dessa forma, a presença do período de aplicação na bula assume fundamental importância visto que contribui para o estabelecimento de diferentes protocolos de tratamento, tanto para os casos de

mastite clínica, subclínica e o tratamento a secagem (SOUZA et al., 2015). Os medicamentos recomendados para serem administrados durante o período de secagem possuem uma concentração maior de princípio ativo em sua formulação, portanto não devem administrados em vacas que estejam no período de lactação, pois o período de resíduo de antibacteriano no leite é maior. Devido a este fato, o período de carência dos medicamentos indicados para o período de lactação é menor do que o dos usados no início do período seco (tratamento no momento em que a vaca não será mais ordenhada, também denominado tratamento da vaca seca). Se a informação sobre o período de aplicação do antibacteriano não estiver presente na bula e um medicamento indicado para ser administrado no momento da secagem for aplicado no período de lactação, haverá grande risco de ocorrência de resíduo de antibacteriano no leite. Quando a informação sobre o período de carência estiver presente, é recomendado armazenar separadamente os medicamentos destinados a aplicação durante o período de lactação dos medicamentos destinados ao período seco.

Tabela 4 - Distribuição de frequência do período de aplicação dos antibacterianos indicados para mastite bovina, registrados no Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal (SINDAN) em 2019

Período de aplicação	N	%
Ausente	110	65,5
Lactação	27	16,1
Lactação e seco	2	1,2
Seco	29	17,3
Total	168	100,0

Fonte: Elaborado pelo autor (2019).
N – número de observações.

5.1.4 Período de carência

Foi constatada a presença de 24 antibacterianos indicados para o tratamento e prevenção de mastite bovina registrados no SINDAN em 2019 destinados à administração via intramamária durante o período de lactação. De acordo com as bulas, 22 (91,7%) apresentam a informação sobre o período de carência (Tabela 5).

O tratamento da mastite clínica deve ser iniciado de forma imediata e na maioria das vezes recorre à via de administração intramamária durante o período de lactação. Apesar de a maior parte dos antibacterianos apresentarem a informação sobre o período de carência (91,7%), o adequado seria que em todos os produtos apresentassem essa informação na bula.

Tabela 5 - Distribuição de frequência do período de carência de antibacterianos de administração por via intramamária recomendados durante o período de lactação indicados para o tratamento e prevenção para mastite bovina, registrados no Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal (SINDAN) em 2019

Período de carência	N	%
Sim	22	91,7
Não	2	8,3
Total	24	100,00

Fonte: Elaborado pelo autor (2019).
N – número de observações.

Dentro do total de 22 bulas que apresentaram o período de carência dos antibacterianos destinados à administração intramamária durante o período de lactação, o tempo que obteve maior representatividade foi de 72 horas (20,8%). Em seguida, os períodos de carência cujos valores foram 48, 96 e 120 horas representaram cada um 16,7% do total (Tabela 6).

Tabela 6 - Distribuição de frequência do período de carência de antibacterianos de administração por via intramamária com indicação para serem administrados durante o período de lactação indicados para o tratamento e prevenção para mastite bovina, registrados no Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal (SINDAN) em 2019

Período de carência (horas)	N	%
36	1	4,2
48	4	16,7
60	1	4,2
72	5	20,8
84	1	4,2
96	4	16,7
120	4	16,7
144	2	8,3
AUSENTE	2	8,3
Total	24	100,0

Fonte: Elaborado pelo autor (2019).

N – número de observações.

Com relação aos medicamentos de aplicação intramamária que são indicados para serem administrados durante o período de secagem do animal, ficou demonstrado que eles correspondem a 15 medicamentos (Tabela 7). A informação sobre o período de carência está ausente em 5 (33,3%). O período de carência de 96 horas é o que possui maior frequência (13,3%) (Tabela 8).

Tabela 7 - Distribuição de frequência do período de carência de antibacterianos de administração via intramamária com indicação para serem administrados durante o período de secagem do animal indicados para o tratamento e prevenção para mastite bovina, registrados no Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal (SINDAN) em 2019

Período de carência	N	%
Sim	10	66,7
Não	5	33,3
Total	15	100,0

Fonte: Elaborado pelo autor (2019).
N – número de observações.

Tabela 8 - Distribuição de frequência do período de carência de antibacterianos de administração via intramamária com indicação para serem administrados durante o período de secagem indicados para o tratamento e prevenção para mastite bovina, registrados no Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal (SINDAN) em 2019

Período de carência (horas)	N	%
24	1	6,7
96	2	13,3
144 A 240	1	6,7
360	1	6,7
672	1	6,7
720	1	6,7
792	1	6,7
840	1	6,7
1416	1	6,7
AUSENTE	5	33,3
Total	15	100,0

Fonte: Elaborado pelo autor (2019).
N – número de observações.

As duas bulas de antibacterianos de aplicação intramamária destinados ao período de lactação e seco apresentaram a informação a respeito do período de

carência. Em um produto, o período de carência foi de 24 horas e no outro de 96 horas.

Foi verificado em três bulas de antibacterianos que utilizam a via parenteral recomendados para serem administrados durante o período de lactação, que apenas um (33,%) tem a informação sobre o período de carência. Com relação a esse único medicamento, o valor do período de carência é de 48 horas. De acordo com as exigências do MAPA, todos os antibacterianos têm que apresentar a informação sobre o período de carência nas bulas, ainda mais em se tratando de medicamentos que utilizam a via parenteral durante o período de lactação. O período de carência desses medicamentos é maior do que daqueles que utilizam outras vias e dos destinados a aplicação durante a secagem do animal. A falta dessa informação contribui para o aumento da chance do aparecimento de resíduo de antibacteriano no leite.

Com relação ao período de carência dos antibacterianos que devem ser administrados por via parenteral durante a secagem do animal, foi encontrado um total de 14 produtos e apenas dois possuíam essa informação técnica (Tabela 9). Esses dois medicamentos, cujos valores do período de carência são 72 e 120 horas, correspondem juntos a 14,3% do total (Tabela 10).

Tabela 9 - Distribuição de frequência do período de carência de antibacterianos de administração via parenteral recomendados durante a secagem do animal indicados para o tratamento e prevenção para mastite bovina, registrados no Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal (SINDAN) em 2019

Período de carência	N	%
Sim	2	14,3
Não	12	85,7
Total	14	100,0

Fonte: Elaborado pelo autor (2019).
N – número de observações.

Tabela 10 - Distribuição de frequência do período de carência de antibacterianos de administração via parenteral recomendados durante a secagem do animal indicados para o tratamento e prevenção para mastite bovina, registrados no Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal (SINDAN) em 2019

Período de carência (horas)	N	%
72	1	7,1
120	1	7,1
AUSENTE	12	85,7
Total	14	100,0

Fonte: Elaborado pelo autor (2019).
N – número de observações.

Todas as vias de administração dos antibacterianos podem resultar no aparecimento de resíduos no leite, mesmo que administrados em pequenas concentrações, visto que todos eles são absorvidos e chegam à corrente sanguínea. Até mesmo quando o tratamento é realizado em um quarto mamário, os outros também são atingidos, pois o medicamento é absorvido pela corrente sanguínea e é secretado no leite dos quartos que não receberam o tratamento por via intramamária. O período de carência do produto que está sendo utilizado deve ser sempre respeitado, mas para isso essa informação deve estar disponível na bula (LANGONI et al., 2017).

Apesar de as indústrias farmacêuticas serem obrigadas a expor a informação sobre o período de carência nas bulas dos antibacterianos destinados ao tratamento e prevenção da mastite bovina, conforme esse estudo foi constatado que nem todas cumprem essa exigência. Portanto, para assegurar o sucesso da antibioticoterapia no rebanho, quando a bula não apresentar essa informação técnica, recomenda-se entrar em contato com o laboratório farmacêutico e solicitar a informação (SOUZA et al., 2015).

5.1.5 Forma de inserção da cânula do antibacteriano de aplicação intramamária

Do total de 57 antibacterianos de aplicação via intramamária, 44 (77,2%) não apresentaram informação sobre a forma de inserção da cânula da bisnaga do medicamento. Apenas 6 (10,5%) antibacterianos informaram que se deve inserir apenas a metade da cânula, sendo que essa forma é considerada como a correta. A

inserção parcial da cânula evita que bactérias presentes na superfície do teto sejam introduzidas para o interior do úbere, evitando que uma nova infecção intramamária se instale e auxiliando no sucesso da antibioterapia (SOUZA et al., 2015) (Tabela 11).

Tabela 11 - Forma de inserção da cânula dos antibacterianos de aplicação intramamária indicados para mastite bovina, registrados no Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal (SINDAN) em 2019

Forma de inserção da cânula	N	%
Inteira	3	5,3
Inteira ou metade	4	7,0
Metade	6	10,5
Sem informação	44	77,2
Total	57	100,0

Fonte: Elaborado pelo autor (2019).
N – número de observações.

5.1.6 Presença de anti-inflamatórios na composição

Foi observado que 44 antibacterianos apresentam anti-inflamatórios em sua composição, sendo que em cada um desses medicamentos há apenas um tipo de anti-inflamatório. Ficou constatado um total de 8 princípios ativos com ação anti-inflamatória, não havendo associação de dois ou mais em cada produto. Três princípios ativos foram responsáveis por aproximadamente 90% dos anti-inflamatórios associados aos antibacterianos. O diclofenaco de sódio foi o anti-inflamatório mais encontrado nas formulações (31,8%). Em seguida, observou-se que o piroxicam e a prednisolona estavam presentes em 13 (29,5%) e 12 (27,3%) nas composições, respectivamente (Tabela 12). Quando são observadas alterações anormais na glândula, como aumento excessivo de tamanho e aumento da temperatura local, além de efeitos sistêmicos, como febre, anorexia e perda de peso, associação de antibacterianos com anti-inflamatórios assumem grande importância no tratamento (SCHVARZ; SANTOS, 2012).

Tabela 12 - Distribuição da frequência de anti-inflamatórios que fazem parte da composição dos antibacterianos indicados para mastite bovina registrados no Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal (SINDAN) em 2019

Forma de inserção da cânula	N	%	% acumulado
DICLOFENACO DE SÓDIO	14	31,8	31,8
DIMETILSULFÓXIDO	1	2,3	34,1
DIPIRONA	1	2,3	36,4
FLUMETASONA	1	2,3	38,7
FLUNIXINA	1	2,3	41,0
PIROXICAM	13	29,4	70,4
DEXAMETASONA	1	2,3	72,7
PREDNISOLONA	12	27,3	100,0
Total	57	100,0	

Fonte: Elaborado pelo autor (2019).

5.1.7 Responsabilidade técnica

Com relação aos profissionais que assumem responsabilidade técnica do conteúdo das bulas, ficou constatado que não existe associação significativa entre o percentual de bulas sem período de carência quando o responsável técnico é o médico veterinário e o percentual de bulas sem período de carência quando a responsabilidade técnica é assumida por profissionais que são médicos veterinários e farmacêuticos ($P= 0,463$) (Tabela 13).

Tabela 13 - Distribuição de frequência dos responsáveis técnicos das bulas dos antibióticos indicados para mastite bovina registrados no Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal (SINDAN) em 2019

Responsável técnico	Período de carência			
	Sim		Não	
	n	%	n	%
Veterinário	82	66,7	41	33,3
Veterinário e Farmacêutico	26	60,5	17	39,5

Fonte: Elaborado pelo autor (2019).
P=0,463.

5.2 EXEMPLOS DE CONTEÚDOS DE BULAS NACIONAIS

Os seguintes tópicos apresentam alguns exemplos de conteúdos de bulas de antibacterianos nacionais disponibilizados no site do SINDAN.

5.2.1 Conteúdo da bula do antibacteriano contendo 600.000 UI de Penicilina G Benzatina

A bula do medicamento contendo 600.000 UI de Penicilina G Benzatina é um exemplo do não atendimento às exigências do MAPA. Ao longo da bula notou-se que vários pontos precisavam ser reestruturados e algumas informações adicionadas. As frases exigidas pelo Ofício Circular Nº 1282 de 22 de novembro de 2010 (BRASIL, 2010) são:

Atenção: obedecer aos seguintes períodos de carência; leite: o leite dos animais tratados com este produto não deve ser destinado ao consumo humano até [...] dias após a última aplicação deste produto; e a utilização do produto em condições diferentes das indicadas nesta bula pode causar a presença de resíduos acima dos limites aprovados, tornando o alimento de origem animal impróprio para o consumo (BRASIL, 2010, p.03).

No item **Período de carência**, as informações só se referem ao abate de leitões destinados ao consumo humano, não mencionando nada a respeito do período de carência do leite, não respeitando também o Decreto Nº 5053 de 2004 do MAPA. Como se trata de um antibacteriano com indicação para o tratamento da mastite, essa informação necessariamente deveria estar presente.

O período que o medicamento deve ser administrado também está ausente, portanto, em caso de mastite não se sabe se o tratamento deverá ser feito durante o período de lactação ou período seco. Além dos problemas citados anteriormente, nela não consta informações resumidas sobre farmacodinâmica e farmacocinética (BRASIL, 2004). Portanto, tanto as exigências do Decreto Nº 5053 de 2004 quanto as do Ofício Circular Nº 1282 de 22 de novembro de 2010 não estão sendo devidamente cumpridas.

Assim como essa bula, muitas outras não sofreram reestruturação e atualização, mesmo após o encerramento do prazo de adequação. Relembrando que o prazo estabelecido para a realização das adequações das bulas para se atender ao Ofício Circular Nº 1282 de 22 de novembro de 2010 foi o dia de 09 de julho de 2011 (BRASIL, 2010).

5.2.2 Conteúdo da bula do antibacteriano contendo 250mg de Cefoperazone Sódico e 4,0mg de Acetato de Prednisolona

Considerando o Ofício Circular Nº 1282 de 22 de novembro de 2010, a bula do medicamento contendo 250mg de Cefoperazone Sódico e 4,0mg de Acetato de Prednisolona apresentou corretamente em sua estrutura todas as frases exigidas:

Atenção: obedecer aos seguintes períodos de carência; leite: o leite dos animais tratados com este produto não deve ser destinado ao consumo humano até [...] dias após a última aplicação deste produto; e a utilização do produto em condições diferentes das indicadas nesta bula pode causar a presença de resíduos acima dos limites aprovados, tornando o alimento de origem animal impróprio para o consumo (BRASIL, 2010, p.03).

Levando em consideração que a bula expõe claramente a via de administração e o período de carência, podemos dizer que com relação especificamente a esses itens, ela está de acordo com o Decreto Nº 5053 de 2004. No entanto, como não apresentam informações resumidas sobre farmacodinâmica e farmacocinética,

demonstra que as exigências Decreto Nº 5053 de 2004 estão sendo parcialmente cumpridas.

Por se tratar de um antibacteriano de aplicação intramamária, a forma de inserção da cânula da bisnaga não é mencionada. Para medicamentos que utilizam a via de administração intramamária, torna-se fundamental a orientação para a inserção parcial da cânula da bisnaga para evitar que microorganismos presentes na superfície do teto alcancem o interior do úbere e causem outras infecções (SOUZA et al., 2015).

Interessante notar que essa bula apresenta informações sobre a forma de armazenamento do produto: **Conservar o produto em local fresco e seco, ao abrigo da luz solar**. Levando em consideração os estudos sobre a estabilidade físico-química de um medicamento, esta informação fornece uma ideia contraditória e equivocada. Se um produto deve ser armazenado em local fresco, abrigá-lo sob a luz solar seria um equívoco (GUPTA et al, 1988).

A presença de tópicos nas bulas que informam sobre a conservação e o armazenamento dos medicamentos assume grande importância, visto que as condições de temperatura, umidade e luminosidade do local onde se guarda o produto podem ocasionar alterações na estabilidade e integridade dos componentes da formulação. Temperaturas elevadas podem induzir a reações químicas, decomposição dos componentes e conseqüentemente alteração da eficácia (MARIN et al, 2003). Em se tratando da classe de medicamentos em estudo, a diminuição na concentração dos princípios ativos pode contribuir para a resistência microbiana e ausência de efeito terapêutico, pois uma concentração menor de princípio ativo estará disponível para exercer efeito biológico no organismo. A umidade elevada do ambiente pode favorecer o crescimento de microorganismos, principalmente de fungos e bactérias. Com relação à luminosidade, se houver uma incidência direta de raios solares pode levar também à ocorrência de reações químicas, alterando a estabilidade físico-química das formas farmacêuticas (BRASIL, 2006). Como as condições de estocagem são características de cada medicamento, esse tipo de informação deve estar disponibilizada em todas as bulas de forma clara e correta.

5.2.3 Conteúdo da bula do antibacteriano contendo 10.000.000 UI de Penicilina G Benzatina

O medicamento contendo 10.000.000 UI de Penicilina G Benzatina, como apresenta indicação para mastite, era de se esperar obrigatoriamente a presença das informações sobre o período de carência e o período de aplicação na bula do produto. Itens importantes como os mencionados anteriormente estão ausentes, assim como as informações resumidas sobre farmacocinética e farmacodinâmica. O tópico sobre a via de administração está presente, portanto essa bula atende parcialmente às exigências do Decreto Nº 5053 de 2004, mas não atende a nenhuma exigência do Ofício Circular Nº 1282.

5.2.4 Conteúdo da bula do antibacteriano contendo 250mg de Gentamicina

O antibacteriano contendo 250mg de Gentamicina é formulado para a aplicação via intramamária durante o período de lactação. Essas informações encontram-se disponíveis dentro do texto da bula, porém o item Período de carência inexistente. Como é um medicamento que deve ser administrado durante a lactação do animal, o período de carência não poderia estar ausente. Levando-se em consideração que a via de escolha é a intramamária, a forma de inserção da cânula da bisnaga do produto também não é apresentada. Não apresenta informações resumidas sobre farmacocinética e farmacodinâmica. Portanto, essa bula não atende às exigências do Ofício Circular Nº 1282, mas atende parcialmente as exigências do Decreto Nº 5053 de 2004.

5.2.5 Conteúdo da bula do antibacteriano contendo 600mg de Cloxacilina Benzatina

O antibacteriano contendo 600mg de Cloxacilina Benzatina é indicado para administração intramamária durante o período seco e apresenta de forma explícita na bula o período de carência (96 horas). Apesar da estruturação do período de carência não se apresentar de acordo com o Ofício Circular nº 1282 de 22 de novembro de 2010, ele é facilmente encontrado no decorrer do texto da bula. Com relação a forma de inserção da cânula da bisnaga, apesar de não apresentar explicitamente que se

deve introduzir a metade da cânula, pelo menos fornece um indicativo que ela não deve ser totalmente introduzida. Assim como as outras bulas apresentadas anteriormente, esta também não contempla informações resumidas sobre farmacocinética e farmacodinâmica, não atende as exigências do Ofício Circular Nº 1282 e atende parcialmente as exigências do Decreto Nº 5053 de 2004.

5.2.6 Conteúdo da bula do antibacteriano contendo 40mg de Trimetoprima e 200mg de Sulfadiazina

O antibacteriano contendo 40mg de Trimetoprima e 200mg de Sulfadiazina é indicado para o tratamento das mastites no período de lactação e apresenta no decorrer do texto a seguinte informação sobre o período de carência: **A industrialização ou consumo do leite não deve ser utilizado 36 horas após a última administração.** Apesar de a presença dessa informação, ela não se encontra estruturada de acordo com o Ofício Circular nº 1282 estando presente no item **Precauções.** A via de administração do produto é a intramamária e a orientação sobre a forma de inserção da cânula da bisnaga está adequadamente apresentada ao sugerir que se introduza apenas a metade da mesma. Assim como as outras bulas acima apresentadas, essa bula também não contempla informações resumidas sobre farmacocinética e farmacodinâmica, não atende as exigências do Ofício Circular Nº 1282 e atende parcialmente as exigências do Decreto Nº 5053 de 2004.

5.2.7 Conteúdo da bula do antibacteriano contendo 0,20g de Amoxicilina Triidratada e 0,20g de Cloxacilina Benzatínica

O medicamento contendo 0,20g de Amoxicilina Triidratada e 0,20g de Cloxacilina Benzatínica tem indicação para ser administrado ao final da lactação ou em vacas já secas. Apesar do período de carência se apresentar adequadamente estruturado, falta a seguinte parte do texto designado pelo Ofício: **Até ‘.....’ dias após a última aplicação deste produto.** Dessa forma, o tempo de carência em horas para o leite não está definido, enquanto que o tempo do abate dos animais está presente (30 dias após a última aplicação). Como o antibacteriano indicado para o tratamento e prevenção da mastite aguda, subclínica e clínica, o tempo de carência deveria estar presente. O modo de conservação e armazenamento do produto está disponível na

bula, assim como as informações bem resumidas sobre a farmacocinética e farmacodinâmica. Trata-se de um medicamento de aplicação intramamária, mas a forma de introdução da cânula não sugere a inserção parcial da cânula da bisnaga. As exigências do Decreto Nº 5053 de 2004 e as do Ofício Circular Nº 1282 de 22 de novembro de 2010 não estão sendo devidamente cumpridas.

5.3 COMPARAÇÃO ENTRE BULAS

Curiosamente, um laboratório que produz e comercializa um determinado medicamento internacionalmente possui uma bula mais completa e detalhada quando comparada a bula desse mesmo medicamento produzido e comercializado por esse mesmo laboratório no Brasil.

Considerando o conceito de “Uma Só Saúde”, tanto as bulas dos antibacterianos de uso humano quanto as bulas de antibacterianos de uso veterinário deveriam apresentar um padrão bem semelhante, o que não foi observado através do processo de comparação.

5.3.1 Comparação entre as bulas dos medicamentos contendo 500mg de Ceftiofur comercializados simultaneamente no Brasil e nos Estados Unidos

Ao se comparar as bulas dos medicamentos contendo 500mg de Ceftiofur comercializados no Brasil e nos Estados Unidos, ambos produzidos pela mesma indústria farmacêutica, foram observadas semelhanças e diferenças.

Dentre as semelhanças, podemos citar: o princípio ativo (Ceftiofur) e sua concentração (500mg); forma farmacêutica (suspensão); e o nome comercial. De acordo com as bulas, a via de administração a ser utilizada é a via intramamária e a aplicação deve ocorrer durante o período seco. Sobre a forma de inserção da cânula da bisnaga do medicamento intramamário, as bulas sugerem duas formas de inserção: inserção parcial ou total. Geralmente, essas duas opções são mencionadas nas bulas, pois a escolha fica sob a orientação do médico veterinário. O período de carência está presente em ambas, indicando um prazo de 30 dias para o consumo do leite após a aplicação do antibacteriano.

Ao considerar as diferenças, a bula do medicamento comercializado nos Estados Unidos se mostra com muito mais informações as quais também deveriam

estar presentes na bula brasileira. Na bula americana, pode-se encontrar o item *Storage Conditions* que se refere às condições ideais para o armazenamento e estocagem dos medicamentos. Nesse caso específico, as condições ideais do ambiente de armazenamento devem apresentar uma temperatura variam entre 20° a 25°C e devem ter proteção contra a luz. Isso demonstra que a bula americana está mais completa com relação a esse item do que a nacional.

Informações resumidas sobre farmacodinâmica e farmacocinética também devem estar presentes nas bulas, mas estas informações estão presentes apenas na bula dos Estados Unidos. O item *Clinical Microbiology* é o que engloba as informações sobre o mecanismo de ação, ou seja, sobre a farmacodinâmica do produto. Já o item *Milk and Tissue Residue Depletion* contempla algumas informações sobre o metabolismo que corresponde à farmacocinética do fármaco.

Foi observado que a bula americana recorre a ilustrações e desenhos para facilitar o entendimento por parte do leitor. Além da parte escrita sobre a forma de inserção da cânula, a bula dispõe de uma representação gráfica para auxiliar o manuseio do produto no momento da administração. Adicionalmente, ela apresenta os itens chamados *Description* e *Chemical Name of Ceftiofur Hydrochloride* que contemplam a fórmula da molécula do Ceftiofur e seu nome químico, respectivamente.

5.3.2 Comparação entre a bula do medicamento contendo 500mg de Ceftiofur com a bula do medicamento contendo 125mg de Ceftiofur, ambos comercializados no Brasil e produzidos pelo mesmo laboratório

No território brasileiro, uma mesma indústria farmacêutica comercializa dois antibacterianos com mesma forma farmacêutica (suspensão) e mesmo princípio ativo (Ceftiofur), no entanto eles apresentam diferenças nas concentrações dos princípios ativos e no período de aplicação. O medicamento que contém 500mg de Ceftiofur é destinado à aplicação durante o período seco e o que contém 125mg de Ceftiofur deve ser aplicado durante o período de lactação.

Ao se comparar as bulas dos dois medicamentos foi observada a falta de padronização dentro da mesma indústria farmacêutica. Na bula do medicamento que contém 500mg de Ceftiofur há um tópico chamado **Administração** onde se encontra a via de administração que deverá ser utilizada para se administrar o medicamento, nesse caso a via Intramamária. Já na bula do medicamento que contém 125mg de

Ceftiofur, o tópico **Administração** não disponibiliza a informação sobre a via de administração que será utilizada, apresentando somente a instrução para uso da seringa e forma de aplicação da mesma. O item período de carência na bula do medicamento que contém 500mg de Ceftiofur se encontra de acordo com Ofício Circular nº 1282 de 22 de novembro de 2010, enquanto que a bula do que contém 125mg de Ceftiofur não obedece à estruturação do referido ofício.

Em contrapartida, bula do que contém 125mg de Ceftiofur possui o item **Condições de estocagem – Conservar em temperatura ambiente (15º a 30º), protegido da luz**, enquanto que a do medicamento que contém 500mg de Ceftiofur não possui.

5.3.3 Comparação da bula do medicamento contendo 500mg de Cloridrato de Ciprofloxacino de uso humano com uma bula do um medicamento contendo 10g de Enrofloxacino de uso veterinário, ambos produzidos por um mesmo laboratório

A Resolução Nº 47, de 8 de setembro de 2009, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos destinados ao uso humano. De acordo com a referida Resolução, a bula é considerada como um documento legal sanitário que deve conter todas as informações técnico-científicas para garantir o acesso à informação segura e promover o uso racional dos medicamentos (BRASIL, 2009).

Com o objetivo de aprimorar a forma de apresentação das bulas assim como seu conteúdo, a Resolução estabelece regras quanto ao tipo e tamanho da fonte a ser utilizada no corpo do texto, espaçamento entre linhas e quais tópicos que devem usar caixa alta e negrito. Com relação ao conteúdo, as bulas devem ser organizadas na forma de perguntas e respostas, para facilitar a compreensão por parte do paciente. Além disso, devem usar linguagem clara e objetiva.

A bula do medicamento contendo 500mg de Cloridrato de Ciprofloxacino destinado ao uso humano é um exemplo claro do atendimento a todas as exigências da Resolução Nº 47, de 8 de setembro de 2009 da ANVISA. Como se trata de um medicamento genérico, a frase **Medicamento Genérico, Lei nº. 9.787, de 1999** está presente na bula, assim como sua Denominação Comum Brasileira (DCB). A forma

farmacêutica, a concentração do princípio ativo por unidade farmacotécnica, os excipientes e a via de administração estão todos inclusos adequadamente. Sobre as informações ao paciente, todas elas se apresentam estruturadas no esquema de perguntas e respostas demonstrando também conformidade com a RDC. Como se trata de um medicamento da categoria dos antibacterianos, a informação sobre a exigência de prescrição com retenção de receita está de acordo com a norma específica e apresentada adequadamente a seguinte expressão: **Venda sob prescrição médica. Só pode ser vendido com retenção da receita.** Essa bula foi atualizada pela ANVISA no dia 28 de julho de 2016.

Ao comparar a bula do medicamento contendo 500mg de Cloridrato de Ciprofloxacino destinado ao uso humano com a bula do medicamento contendo 10g de Enrofloxacino de uso veterinário, produzidos pela mesma indústria farmacêutica, constata-se que esse mesmo laboratório não segue as normas do MAPA assim como segue as exigências da ANVISA. A bula do medicamento contendo 10g de Enrofloxacino não apresenta período de carência estruturado de acordo com o Ofício Circular Nº 1282 do MAPA, ou seja, as seguintes expressões não estão presentes:

Atenção: obedecer aos seguintes períodos de carência; leite: o leite dos animais tratados com este produto não deve ser destinado ao consumo humano até [...] dias após a última aplicação deste produto; e a utilização do produto em condições diferentes das indicadas nesta bula pode causar a presença de resíduos acima dos limites aprovados, tornando o alimento de origem animal impróprio para o consumo (BRASIL, 2010, p.03).

Não dispõe a informação sobre o período de aplicação do medicamento e não contém informações resumidas sobre a farmacodinâmica e farmacocinética do produto.

5.4 ATENDIMENTO ÀS EXIGÊNCIAS DO DECRETO Nº 5053 E OFÍCIO CIRCULAR Nº 1282

Foi constatado que dentro do total das 168 bulas disponíveis no site do SINDAN, 12 atenderam às exigências do Decreto Nº 5053 e 13 atenderam ao Ofício Circular Nº 1282. Apenas uma bula atendeu às exigências dos dois.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A indústria farmacêutica tem a responsabilidade e obrigação de disponibilizar todas as informações técnicas sobre seus medicamentos. Entretanto, ficou constatado que a maioria das bulas não atenderam ou atenderam parcialmente às exigências do Ofício Circular Nº 1282 e do Decreto Nº 5053 de 2004 do MAPA. Como o prazo para a realização das adequações de acordo com o Ofício Circular Nº 1282 do MAPA já se encerrou, pode-se perceber demora ou ausência de ações com objetivo de padronizar o conteúdo das bulas. Considerando o conceito de “Uma Só Saúde”, que microrganismos patogênicos resistentes podem ser transferidos para os seres humanos através da cadeia alimentar, que a falta de informações técnicas nas bulas pode ter impacto na cadeia produtiva do leite e no fenômeno da resistência bacteriana, a revisão e padronização das bulas de antibacterianos de uso veterinário devem ser realizadas. Neste particular, médicos veterinários e farmacêuticos devem somar esforços para auxiliar a indústria farmacêutica veterinária na adequação das bulas dos antibacterianos destinados ao tratamento e prevenção da mastite no Brasil.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Decreto-lei nº 5.053, de 22 de abril de 2004. Aprova o Regulamento de Fiscalização de Produtos de Uso Veterinário, dos Estabelecimentos que os Fabriquem e dá outras Providências.. Diário Oficial da União. Brasília, 23 abril 1969, Seção 1, p. 1.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Decreto-lei nº 467, de 13 de fevereiro de 1969. Dispõe sobre a Fiscalização de Produtos de Uso Veterinário, dos Estabelecimentos que os Fabriquem e dá outras Providências. Diário Oficial da União. Brasília, 14 fev 1969, Seção 1, p. 1465.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa nº 62, de 29 de dezembro de 2011. Aprova o Regulamento de Boas Práticas de Fabricação de Produtos de Uso Veterinário e Glossário. Diário Oficial da União. Brasília, 06 out 2013.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa nº 62, de 29 de dezembro de 2011. Aprova o Regulamento Técnico para a Fabricação, o Controle de Qualidade, a Comercialização e o Emprego de Produtos Antimicrobianos de Uso Veterinário. Diário Oficial da União. Brasília, 10 jul 2009. Seção 1.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa nº 62, de 29 de dezembro de 2011. Aprova os Regulamentos Técnicos de Produção, Identidade e Qualidade do Leite Tipo A, do Leite Tipo B, do Leite Tipo C, do Leite Pasteurizado e do Leite Cru Refrigerado e o Regulamento Técnico da Coleta de Leite Cru e seu Transporte a Granel. Diário Oficial da União. Brasília, 30 dez 2011. Seção 1, p. 6-11.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. Ofício Circular nº 1282 de 22 de novembro de 2010. Brasília, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 20, de 5 de maio de 2011. Dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição, isoladas ou em associação. Diário Oficial da União, Brasília, 9 mai 2011. Seção 1, p. 39 – 41.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 47 de 8 de setembro de 2009. Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. Diário oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, janeiro 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Assistência Farmacêutica na Atenção Básica. Instruções Técnicas para sua Organização. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

CALDEIRA, T. R. et al. Evolução Histórica das Bulas de Medicamentos no Brasil. **Cad. Saúde Pública**. Rio de Janeiro, v.24, p.737-743. Abr., 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csp/v24n4/03.pdf>>. Acesso: 11.02.2019. 07:54.

CAMAPUM, J. L. R. et al. Bulas de Medicamentos Veterinários como Ferramenta de Informações Técnicas e Científicas. **Enciclopédia Biosfera, Centro Científico Conhecer**. Goiânia, nº18, p. 715. 2014. Disponível em: <<http://www.conhecer.org.br/enciclop/2014a/AGRARIAS/bulas.pdf>>. Acesso: 30.09.2017. 16:12.

COSTA, R. P. da. et al. TILOSINA: Um importante antibiótico não monitorado em leite no Brasil. **Revista Segurança Alimentar e Nutricional**. Campinas, v. 20, n. 2, p. 245-259, 2013.

DUQUE, P. V. T. et al. **Mastite Bovina: Descrição da Doença e seus Impactos na Economia Brasileira**. v. 3, n. 5, p. 1-4, 2005. Disponível em: <http://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/C3uaXZ2SN3u6v6p_2013-5-20-12-18-40.pdf>. Acesso: 01.10.2017. 09:54.

EDMONDSON, P. Blitz therapy for the eradication of *Streptococcus agalactiae* infections in dairy cattle. **In Practice**.v.33, p. 33-37, 2011.

FERREIRA, P. F. S. **Utilização de Antibióticos em Medicina Veterinária e a Emergência de Resistência Bacteriana**. 2018. Monografia (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas). Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. Coimbra, 2018.

FUJITA, P. T. L. **Análise dos Processos de Construção da Bula de Medicamento para a Saúde das Populações**. 2014. 165f. Tese (Doutorado). Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde, Pós-Graduação em Informação e Comunicação em Saúde. Fiocruz. Rio de Janeiro, 2014. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/8546/2/patricia_fujita_icict_dout.pdf>. Acesso: 01.10.2017. 09:01.

FUJITA, P. T. L.; MACHADO, C. J. S. As Contribuições do Design da Informação para a Democratização do Acesso à Informação de Bulas de Medicamentos no Brasil. **Inf. & Soc**. João Pessoa. v.23, p.89-108. Set./Dez. 2013. Disponível em: <<http://www.periodicos.ufpb.br/ojs/index.php/ies/article/view/17004/10208>>. Acesso: 11.02.2019. 08:57.

GONÇALVES, S. A. et al. Bula de Medicamentos como Instrumento de Informação Técnico-Científica. **Revista Saúde Pública**. Brasília, v.36, p. 33-39. 2002. Disponível em: <<http://www.scielosp.org/pdf/rsp/v36n1/8113.pdf>>. Acesso: 30.09.2017. 16:30.

KEEFE, G. P. **Streptococcus agalactiae mastitis: A review**. Can Vet J, v. 38, p. 429-437, 1997.

GUPTA, V. das. et al. Chemical Stabilities of Cefoperazone Sodium and Ceftazidime in 5% Dextrose and 0,9% Sodium Chloride Injections. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**. V. 13, p. 199-205. Jun 1988.

LANGONI, H. et al. Considerações sobre o tratamento das mastites. *Pesq. Vet. Bras.* V. 37, n. 1, p.1261 – 1269, 2017.

LEONARDOS, H.; BINSFELD, P. C. **A Importância do Reforço da Norma para o Controle Efetivo da Comercialização de Medicamentos à Base de Substâncias Classificadas como antimicrobianos de Uso Veterinário**. 8º Amostra de Produção Científica da Pós-Graduação *Lato Sensu* da PUC Goiás. Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa. PUC, Goiânia, 2013. Disponível em: <<http://www.cpgls.pucgoias.edu.br/8mostra/Artigos/SAUDE%20E%20BIOLOGICAS/A%20import%C3%A2ncia%20do%20refor%C3%A7o%20da%20norma%20para%20o%20controle%20efetivo%20da%20comercializa%C3%A7%C3%A3o%20de%20medicamento.pdf>>. Acesso: 11.02.2019. 08:01.

MACHADO, T. S. et al. Adequabilidade das Bulas Veterinárias Segundo a Legislação, quanto Instrumento Técnico de Caráter Informativo. **Revista Biotecnologia e Ciência**. Goiás, v. 6, n. 2, p. 28-3, 2017. Disponível em: <<http://www.revista.ueg.br/index.php/biociencia/article/view/6901>>. Acesso: 20.02.2019. 06:24.

MARIN, N. et al. **Assistência Farmacêutica para Gerentes Municipais**. Rio de Janeiro. Opas/OMS. 2003.

MELO de, G. **Os Textos de Bula na Perspectiva da Gestão Social do Conhecimento**. 2009. Dissertação (Mestrado em Informática). Universidade Católica de Brasília. Brasília, 2009. Disponível em: <[https://bdtd.ucb.br:8443/jspui/bitstream/123456789/1575/1/Texto%20completo%200 Gilvania%20de%20Melo%20-%202009.pdf](https://bdtd.ucb.br:8443/jspui/bitstream/123456789/1575/1/Texto%20completo%200%20Gilvania%20de%20Melo%20-%202009.pdf)>. Acesso: 01.10.2017. 09:19.

OLIVEIRA, J. K et al. Nefrotoxicidade dos Aminoglicosídeos. **Braz J Cardiovasc Surg**. São José do Rio Preto, v. 21, n. 4, p. 444-452. Jan./Jun. 2006.

OLIVEIRA, K. R.; MUNARETTO, P. Uso Racional de Antibióticos: Responsabilidade de Prescritores, Usuários e Dispensadores. **Revista Contexto e Saúde**. Ijuí, v. 9, n. 18, p. 43-5. Jan./Jun. 2010. Disponível em: <<https://revistas.unijui.edu.br/index.php/contextoesaude/article/view/1470/1224>>. Acesso: 01.10.2017. 10:02.

PAULA, A. C. L. de. **Estrutura da Comunidade Bacteriana, Resistoma Clínico e Ocorrência de Integrons no Metagenoma Obtido de Queijos Minas Frescal Industrializados**. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal de Juiz de Fora. Juiz de Fora, 2017.

PHILPOT, W. N.; NICKERSON, S. C. **Mastitis**: conter attack. A strategy to combat mastitis. Naperville: Babson Bros. Co., 1991.150 p. PITARCH, E. E. et al OTAC: Otimização da Terapia Antibiótica em Pacientes Críticos. Uso de Beta-lactâmicos por Infusão Contínua. **Farmácia Hosp**. Barcelona, v. 43, n. 05. Set./Out. 2019.

SANTOS, M. V. Influência da Qualidade do Leite na Manufatura e Vida de Prateleira de Produtos Lácteos: papel das células somáticas. In: BRITO, J. R. F. (Org.); PORTUGAL, J. A. B. (Org.). **Diagnóstico da qualidade do leite, impacto para a indústria e a questão dos resíduos de antibióticos**. 1. ed. Juiz de Fora: Embrapa Gado de Leite e EPAMIG/CT/ILCT, 2003. v. 01, p. 139-149.

PORTUGAL, J. A. B. Influência da Qualidade do Leite na Manufatura e Vida de Prateleira de Produtos Lácteos: In: BRITO, J. R. F. (Org.) ; PORTUGAL, J. A. B. (Org.). **Diagnóstico da qualidade do leite, impacto para a indústria e a questão dos resíduos de antibióticos**. 1. ed. Juiz de Fora: Embrapa Gado de Leite e EPAMIG/CT/ILCT, 2003. v. 01, p. 149-157.

RODRIGUES, L. G. **Avaliação dos Componentes e Contagem de Células Somáticas do Leite Cru de Rebanhos Bovinos Localizados em Estados da Região Sudeste do Brasil e Atendimento aos Limites Estabelecidos na Legislação Vigente**. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal Fluminense. Niterói, 2016.

RODRIGUES, L. G. et al. A time series analysis of bulk tank somatic cell counts of dairy herds located in Brazilian and the United States. **Revista Ciência Rural**. Santa Maria, v. 47, n. 04, 2017.

ROSA, S. C. **Estimação do Período de Carência de Medicamento Veterinário em Produtos Comestíveis (Tecidos) de Origem Animal por Modelos de Regressão**. 2016. Dissertação (Mestrado em Saúde na Comunidade). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, 2016. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17139/tde-06012017-093545/pt-br.php>>. Acesso: 19.02.2019. 21:18.

SANTOS, S. L. F. et al. O Papel do Farmacêutico enquanto Promotor da Saúde no Uso Racional de Antibióticos. **Revista de Ciência e Saúde Online**. Campina Grande. 2017, v. 6, n. 1, p. 79-88. Out./Dez. 2016. Disponível em: <<http://www.ufcg.edu.br/revistasaudeeciencia/index.php/RSC-UFCG/article/view/393/274>>. Acesso: 14.01.2019. 21:12.

SCHVARZ, D. W.; SANTOS, J. M. G. Mastite Bovina em Rebanhos Leiteiros: Ocorrência e Métodos de Controle e Prevenção. **Revista em Agronegócios e Meio Ambiente**. Maringá, v.5, n.3, p. 453-473. Set./Dez. 2012. Disponível em: <<http://periodicos.unicesumar.edu.br/index.php/rama/article/view/1819/1720>>. Acesso: 01.10.2017. 09:44.

SINDAN. Compêndio de produtos veterinários. Disponível em: <http://www.cpv.com.br/cpv/>. Acesso: 27.09.2019. 09:05.

SOUZA, G. N. de et al. Avaliação das Informações Técnicas Contidas nas Bulas dos Antimicrobianos Indicados para Mastite Bovina como Método Auxiliar na Definição de Protocolos de Tratamento. Circular Técnica Nº 108. Embrapa Gado de Leite. Juiz de Fora. 2015.

STEINKE, G. **Determinação de Medicamentos Veterinários em Amostras de**

Leite de Cidades do Sudoeste do Paraná. 2016. 25f. Monografia (Graduação). Universidade Federal da Fronteira do Sul. Realeza, 2016. Disponível em: <<https://rd.uffs.edu.br/bitstream/prefix/354/1/STEINKE.pdf>>. Acesso: 01.10.2017. 11:03.

TOZZETTI, D. S. et al. Prevenção, controle e tratamento das mastites bovinas – Revisão de literatura. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária.** Garça, n. 10, 2008.

YAO, D. C.; MOELLERING, R. C. Antibacterial Agents. **Manual of Clinical Microbiology**, p. 1043-1081. 2011.