

SULFONAMIDAS

As substâncias indicadas para tratamento e prevenção de infecções intestinais e respiratórias, artrites, pododermatites, mastites e metrites, meningoencefalites e infecções urinárias

Brenda Marques

brenda.marques@formilvet.com.br

Na agropecuária moderna, é um desafio diário melhorar os níveis de produção mediante menores custos.

Dessa forma, o desenvolvimento de substâncias sintéticas no combate à doenças tem colaborado sobremaneira, especialmente quando uma única pode atuar no combate a vários males, além de minimizar os resíduos, especialmente quanto se tratam de animais destinados ao abate. É o caso das sulfonamidas, também conhecidas como sulfas, eficazes no tratamento de várias doenças causa-

das por microorganismos diversos. As sulfas têm sido, ao longo dos anos, importantes aliadas de pesquisadores, técnicos e, principalmente, dos produtores rurais. Elas foram testadas pela primeira vez nos anos 30, como fármacos antibacterianos, sendo as primeiras drogas antibacterianas sistêmicas eficazes no homem. As sulfas podem ser utilizadas em associação a fármacos costumeiramente chamados de diaminopirimidinas (trimetoprim e análogos). Utilizadas isoladamente sem trimetoprim têm efeito bacteriostático. Em associação, possuem um efeito bactericida frente a várias bactérias. Daí uma das grandes vantagens observadas para sua utilização.

Uma característica encontrada em todos os microorganismos sensíveis às sulfonamidas é a de que eles não são capazes de obter ácido fólico de forma exógena e, por isso, o sintetizam. Uma das etapas necessárias para a síntese do ácido fólico envolve o ácido paraminobenzóico (PABA). Todas as sulfonamidas são derivadas da sulfanilamida, uma substância que possui estrutura muito semelhante ao PABA, e desta semelhança parte o seu mecanismo de ação. As sulfonamidas, então, agem como antimetabólitos, ou seja, as bactérias utilizam as sulfas no lugar do PABA (que é necessário para a síntese do ácido fólico) e, como consequência, o ácido diidrofólico não é formado. Conseqüentemente, nem o material genético bacteriano. Essas substâncias (sulfa-trimetoprim) foram formuladas para que fossem incluídas em uma associação de fármacos que inibisse a atividade de dois passos sequenciais do metabolismo do folato bacteriano, com a finalidade de interferir na replicação celular da bactéria.

As sulfas são ácidos orgânicos fracos, sendo, portanto, mais solúveis em meios alcalinos. Geralmente, são utilizadas na forma oral, porém existem preparações para uso parenteral (injeção) e, como possuem uma relativa insolubilidade em água, tendem a cristalizar na urina. Por isso, preparações menos passíveis de cristalizar na urina são mais aceitas e mais usadas. Apesar de alguns efeitos adversos, as sulfas constituem-se numa classe de antimicrobianos relativamente segura e representam, ainda, as melhores opções para determinados patógenos (causadores de doenças). As sulfas distribuem-se por todo o organismo, incluindo o liquor e o fluido sinovial (líquido que lubrifica as articulações, secretado pela membrana sinovial). Ligam-se variavelmente à proteína albumina (entre 15 a 90%), sendo que quanto maior a ligação às proteínas, maior a meia-vida. Porém, as sulfas devem

estar na sua forma livre para serem ativas. São metabolizadas no fígado, sendo a droga eliminada principalmente pelos rins, na forma original ou de seus metabólitos. São também excretadas nas lágrimas, fezes, bile, leite e no suor.

As sulfonamidas possuem amplo espectro, afetando bactérias Gram positivas, Gram negativas e muitos protozoários, além de serem indicadas para tratamento e prevenção de infecções intestinais e respiratórias (especialmente a rinite atrófica), artrites, pododermatites, mastites e metrites, meningoencefalites e infecções urinárias. De acordo com sua capacidade de absorção, excreção e ação, as sulfas têm classificação diferentes, sendo elas:

- Sulfas de rápida absorção e excreção com ação curta (tempo de ação: 4 a 7 horas)

TABELA 1 | Classificação das sulfonamidas conforme a absorção, excreção e ação

| Sulfonamidas | Absorção | Excreção | Ação |
|--------------------------------|----------|----------|---------------|
| Sulfadiazina* | Rápida | Rápida | Intermediária |
| Sulfametazina (sulfadimidina)* | Rápida | Lenta | Prolongada |
| Sulfapiridina | | | |
| Sulfadoxina | Rápida | Lenta | Prolongada |
| Sulfaclopiridazina | | | |
| Sulfametoxipiridazina | Rápida | Lenta | Prolongada |
| Sulfatiazol | Rápida | Rápida | Curta |
| Sulfamerazina | Rápida | Rápida | Curta |
| Sulfametoxazol* | Rápida | Lenta | Intermediária |
| Sulfisoxazol | | | |
| Sulfadimetoxina | Rápida | Lenta | Prolongada |
| Succinilsulfatiazol | Pouco | | |
| Sulfaguanidina | Pouco | | |
| Sulfaquinoxalina | Pouco | | |
| Sulfassalazina | Pouco | | |
| Ftalilsulfatiazol | Pouco | | |

* Principais sulfas utilizadas em suínos. 1 Sulfas pouco absorvíveis: sulfonamidas entéricas

TABELA 2 | Nível de ligação à proteínas plasmáticas conforme os tipos de sulfonamidas

| Classe Sulfonamida | Nível de ligação (%) |
|--------------------|----------------------|
| Sulfadimetoxina | >93% |
| Sulfadiazina | 28,1 |
| Sulfametazina | 74,0 % |
| Sulphamethoxazole | 48-73% |
| Sulfamerazina | 47,7 % |

Fonte: Adaptado de Witt, J. 2006

- Sulfas de rápida absorção e excreção com ação intermediária (tempo de ação: 10 a 12 horas)
- Sulfas de rápida absorção, excreção lenta com ação prolongada (tempo de ação: 17 a 40 horas)
- Sulfas pouco absorvíveis via oral. Constituem o grupo de sulfonamidas entéricas, são de pouco uso em infecções sistêmicas, porém de uso clínico em infecções limitadas ao trato gastrointestinal, pois são muito pouco absorvidas
- Sulfas de uso tópico (externo)

Existem diferenças importantes entre os tipos de sulfonamidas. A primeira delas é relacionada ao nível de ligação às proteínas plasmáticas do sangue. A eficácia de uma droga é afetada pelo grau em que ela se liga a proteínas no plasma sanguíneo. Quanto menos ligante a droga for, mais eficientemente ela pode transpor as membranas celulares ou se difundir. É a fração não-ligada (ou livre) que exibe efeitos farmacológi-

cos e que pode ser metabolizada e/ou excretada. E dentro do grupo das sulfonamidas, a sulfadiazina apresenta os menores valores de ligação à proteínas plasmáticas. O grau de ligação à proteínas plasmáticas e sua alta lipossolubilidade conferem à sulfadiazina uma ótima biodisponibilidade, que varia de 85 a 90,3%. A velocidade de absorção e excreção de resíduos, é uma preocupação de produtores e indústrias, especialmente com relação a animais destinados ao abate. Meia-vida (T1/2) é o tempo necessário para que a concentração plasmática de determinado fármaco seja reduzida pela metade. Quanto menor a meia vida, mais rapidamente o fármaco alcança sua concentração plasmática máxima constante. E existem sulfas com padrões diferentes de meia-vida. A sulfadiazina, por exemplo, é tanto rapidamente absorvida como eliminada, o que implica em um menor período de carência (cerca de cinco dias) e, conseqüentemente, menores chances de resíduos em relação a outras sulfas.

TABELA 3 | Meia-vida de eliminação plasmática conforme os tipos de sulfonamidas

| Classe Sulfonamidas | Plasma elimination half-lives (h) |
|---------------------|-----------------------------------|
| Sulfadimetoxina | 15,5h |
| Sulfametazina | 9-16h |
| Sulphamethoxazole | 3h |
| Sulfadiazina | 2,5- 5h |

Fonte: Adaptado de McEvoy, J.D.G. 2002.

Evitar resíduos é um desafio nas fábricas de rações e no campo. A principal razão para a presença de resíduos acima do permitido pela legislação é o uso impróprio de medicamentos, com doses e período de tratamento acima do recomendado, não respeitando, portanto, o período de carência específico ao produto. Outra causa importante para isso seria a presença de resíduos de medicamentos, principalmente antimicrobianos, nas máquinas das fábricas de ração, mesmo após as etapas do processo de limpeza dos misturadores entre uma ração e outra. Isto gera a contaminação de posteriores rações e tem sido relatado como importante causa de violação do LMR (Limite Máximo de Resíduos) permitido. A primeira sulfonamida largamente utilizada em suínos foi a sulfametazina (sulfadimidina). E, por suas características farmacológicas e seu longo período de carência (ao redor de 14 dias), tem sido o principal tipo de sulfa associada a casos de resíduos em tecidos de suínos. Na União Europeia, o LMR de 100 µg/kg tem sido admitido para o teor total de sulfonamida na carne e no leite. Vários estudos (2-5) têm demonstrado que um baixo nível de contaminação (2 mg/kg ração) com sulfametazina em uma ração não medicada é uma causa significativa de resíduos nos tecidos de suínos. Por outro lado, tanto a escolha do tipo de sulfonamida como a espécie animal tratada são fatores importantes em determinar se essa contaminação é uma ameaça para a saúde humana. Vários estudos têm demonstrado que as sulfas são bastante eficientes no que tange a reduzir os resíduos violatórios. É por isso que as substâncias podem ser consideradas importantes aliadas na promoção da sanidade agropecuária.

TABELA 4 | Compilação de estudos avaliando a sulfadiazina em dietas para animais e a presença de resíduos

| Referência | Administração | Espécie | Dose, mg/kg | Dias após o tratamento | Resíduos, mg/kg |
|----------------------|-------------------------------|------------------|-------------|-------------------------|-----------------|
| Dagorn et al. 1991. | IV | Frangos de corte | 10 | 0-24h | Ausente |
| | Medicação via água | Frangos de corte | 20 | 0-120h | Ausente |
| Goren et al. 1984 | Medicação via água (250 mg/L) | Frangos de corte | 28-44 | 7 | Ausente |
| Loscher et al. 1990 | IV | Frangos de corte | 100 | 0-24h | Ausente |
| | Oral | Frangos de corte | 100 | 0.25-48h | Ausente |
| | Medicação via água | Frangos de corte | 100 | 3-99h | Ausente |
| Guard et al. 1986 | Oral | Bovinos | 12.5 | 0-2d | Ausente |
| | Injetável (Sc) | Bovinos | 12.5 | 0-2d | Ausente |
| Shoaf et al. 1989 | IV | Bovinos | 25 | 0-1d | Ausente |
| Soli et al. 1990 | Oral | Suínos | 25 | 0-1d 5d 7d 10d | Ausente |
| Nouws et al. 1989 | IV | Suínos | 40 | 30h | Ausente |
| Garwacki et al. 1996 | Oral | Suínos | 30 | 5 dias | Ausente |

Fonte: Adaptado de National Registration Authority for Agricultural and Veterinary Chemicals.

Linha de produtos Vaccinar para nutrição de suínos



VACCINAR
Aplicando Tecnologia
à Campo!

QualiSUI

Qualidade e Segurança em Nutrição

- Moderno conceito de nutrição
- Qualidade e segurança certificada pela ISO 9001 e ISO 22000
- Atende às diversas demandas da atividade suinícola
- Melhor competitividade aos suinocultores



www.vaccinar.com.br - 0800 031 5959 (Matriz) - 0800 601 5959 (Unid. de Prod. Sul)