

REVISÃO DE LITERATURA: ABORDAGEM DE RESISTÊNCIA A ANTIBIÓTICOS NA AVICULTURA

LITERATURE REVIEW: RESISTANCE APPROACH TO ANTIBIOTICS IN POULTRY

¹ROMERO, A.C.Z.; BORGES, D.L.A.; CASTRO, J. C.; BIAZON, M.P.; FERREIRA, T.Y.; ²COSTA, I.B.

¹Discentes do Curso de Medicina Veterinária – Faculdades Integradas de Ourinhos-FIO.

²Docente do Curso de Medicina Veterinária – Faculdades Integradas de Ourinhos-FIO.

RESUMO

Com a descoberta dos antimicrobianos e quimioterápicos a partir de 1950, esses começaram a ser utilizados na medicina veterinária na forma terapêutica e também na alimentação, com objetivo de proporcionar crescimento e ganho de peso mais rápido nos animais. Porém o uso exacerbado destes fármacos está gerando problemas na produção avícola e conseqüentemente na vida dos seres humanos, pois os animais ao consumirem a ração diariamente estão criando uma resistência aos antibióticos presentes na alimentação e quando precisam ser tratados de alguma enfermidade, acabam não tendo o resultado esperado. Nos seres humanos o problema encontrado atualmente também é a resistência aos antibióticos transmitida por estes animais, quando a carne é consumida. Por esta razão novas estratégias de nutrição para contornar estes efeitos e não ter prejuízos na produção estão sendo estudadas, uma delas é o uso de aditivos como possível substituição dos produtores de crescimento como por exemplo os probióticos, simbióticos, extratos de óleos, ácidos orgânicos entre outros. O objetivo deste trabalho é mostrar os principais antibióticos que causam resistência na avicultura.

Palavras-chave: Avícola. Probióticos. Aditivos. Antimicrobiano.

ABSTRACT

With the discovery of antimicrobials and chemotherapeutic agents, from 1950, these started to be used in veterinary medicine in therapeutic form and in food, for provide a growth and faster weight gain in the animals. However, the exacerbated use of these drugs is causing problems in poultry production and consequently in the lives of humans, because animals consuming the breed daily, are creating a resistance to the antibiotics present in the food and when they need to be treated of some disease, end up not having the expected result. In humans the problem currently encountered is also the resistance to antibiotics transmitted by these animals when the meat is consumed. For this reason, new nutrition strategies to cut these effects and have no losses in production ar being studied. One of them is the use of additives as a possible substitution of growth promoters, such as probiotics, prebiotics, symbiotics, oil extracts, organic acids and others. The aim of this work is to show the main antibiotics that cause resistance in poultry farming.

Keywords: Poultry. Probiotics. Additions. Antimicrobial.

INTRODUÇÃO

Os antibióticos são usados em larga escala pela medicina humana, estão sendo implantados para uso sistêmico na medicina veterinária reduzindo a mortalidade e a morbidade e aumentando os níveis de produção (ASCHBACKER, 2007).

São fármacos com grande variabilidade de princípios ativos e que tem alcançado uma eficiência desejada no combate das enfermidades, porém a maior desvantagem é que o uso excessivo faz com que os micro-organismo sejam selecionados e assim tornem-se resistentes aos antibióticos (SOUZA, 1998).

Os antibióticos causam nos agentes infecciosos e bacterianos uma seleção genética com uma recombinação e mutação espontânea de seus genes, onde ativa a seleção natural com vantagens aos mais aptos (SOUZA, 1998).

Com isso, o patógeno mais resistente faz com que os micro-organismos não sejam inibidos pelas concentrações indicadas, assim não ocorre uma adequada resposta clínica quando se trata de uma enfermidade (RODRIGUES, 2000).

Aproximadamente 50% das drogas antimicrobianas são usadas para profilaxia, tratamento ou como promotores de crescimento animal. Dentro da avicultura, a aplicação destes antimicrobianos pode ser de forma variada, a forma mais comum é adicionar nas rações e água, sendo que na água sua eficácia é melhor, pois quando as aves adquirem alguma patologia, elas param de consumir a ração e não a água, já os promotores do crescimento são ofertados na ração do animal por ser mais fácil seu manuseio (SINGER;HOFARE, 2006).

Segundo Spinosa (2005), as aves que recebem antimicrobianos na ração, necessitam de um tempo de carência, definido por um período de suspensão destes medicamentos na ração até o momento do abate ou colheita de ovos.

Os consumidores de produtos avícolas de diversos países estão exigindo cada vez mais carnes produzidas sem antibióticos como promotores de crescimento, devido a esta circunstância, pesquisas estão sendo realizadas para buscar alternativas de antimicrobianos substitutos, tais como os probióticos, prebióticos, simbióticos, enzimas, extrato de ervas e óleos orgânicos, com o uso desses aditivos, a intenção é reduzir o crescimento de bactérias injetáveis (SPINOSA, 2005).

Esse trabalho tem como objetivo analisar a resistência aos antibióticos utilizados na avicultura para o controle de bactérias, além de dissertar os antibióticos mais utilizados na produção.

METODOLOGIA

Este artigo trata-se de uma revisão de literatura referente à resistência das bactérias aos antibióticos na avicultura, onde foram realizadas pesquisas em diversas plataformas acadêmicas, dentre os artigos encontrados utilizou-se os publicados entre os anos de 2005 e 2015, foram obtidos das fontes Google Acadêmico, Scielo e outros meios de pesquisas utilizados para a realização desta revisão foram os próprios livros que são oferecidos na parte bibliotecária da instituição FIO - Faculdades Integradas de Ourinhos tendo com mais recentes publicações do ano de 2008.

DESENVOLVIMENTO

No Brasil o uso dos antimicrobianos está há mais de 50 anos, pois os animais apresentam melhora na conversão alimentar influenciando diretamente no ganho de peso, evita o aparecimento de doenças no plantel, visto que a contaminação de uma ave pode prejudicar a saúde de todas as outras presentes, aumentando a mortalidade e influenciando na qualidade do alimento (ALBUQUERQUE, 2005).

Um primeiro estudo científico mostrou o uso de um medicamento chamado clortetraciclina, desde então os antibióticos começaram a ser usados com mais frequência (GONZALES, 2004).

A escolha de um antimicrobiano é de extrema importância em uma propriedade, visto que é necessário analisar qual a sua função no organismo e sua eficácia. São classificados como bactericidas, que matam o micro-organismo e bacteriostático que inibem o crescimento do micro-organismo. Outros fatores importantes são o aspecto de ação, índice terapêutico, não deve influenciar nas células de defesa do organismo, não provocar alergias, não favorecer resistência bacteriana, todos esses fatores são importantes ao escolher um antimicrobiano (SPINOSA, 1996).

Segundo Gonzalez (2004), existe uma diferença entre antibióticos promotores de crescimento e antibióticos de uso terapêutico, os promotores de crescimento são absorvidos e ativados na digestão, equilibram as bactérias do trato gastrointestinal, melhoram o ganho de peso e conversão alimentar e possuem baixa deposição de resíduos nos tecidos e órgãos dos animais.

Por outro lado, os antibióticos terapêuticos são absorvidos, controlam bactérias patogênicas específicas, melhoram o ganho de peso e conversão alimentar, mas podem deixar resíduos nos tecidos e órgãos dos animais (GONZALEZ, 2004).

Os antimicrobianos utilizados como promotores de crescimento precisam apresentar certas características como: melhorar o desempenho das aves, ser usado em doses pequenas, não ser utilizada de forma terapêutica em humanos e animais, não apresentar resistência cruzada com outros medicamentos, manter o equilíbrio da flora gastrointestinal, ser compatíveis aos aditivos das rações e por último não ser tóxico e carcinogênico para os homens e animais (JUNQUEIRA, 2005).

Existem uma preocupação em relação a estes antimicrobianos usados na dieta dos animais, pois essas drogas causam resistência para algumas bactérias e podem transferir essa resistência para humanos, causando um risco na saúde pública, ressaltando a penicilina e tetraciclina que são utilizados por humanos (FERNANDES, 2007).

A resistência contra os antibióticos ocorre por uma série de mudanças na célula bacteriana, essas alterações causam uma mudança nos ribossomos e na parede celular, levando a modificações no sistema de transporte da membrana. Existem dois tipos de resistência a antibióticos, a natural e a dependente da ação dos genes (OLIVEIRA, 2013).

A resistência natural possui características próprias, e a segunda resistência está relacionada com a ação dos genes que neutraliza a ação dos antibióticos por diversos mecanismos, assim as bactérias que sobrevivem passam seus genes resistente para seus descendentes e com isto predomina as bactérias resistentes (OLIVEIRA, 2013).

Segundo os estudos de Oliveira (2013) a troca de material genético entre as bactérias acontece por três processos: transformação, transdução e conjugação. A transformação ocorre pela absorção de fragmentos de DNA das bactérias decompostas ou mortas, introduzindo o DNA exótico no DNA da bactéria. Quando a transformação é compatível e contem genes de resistência, é ativada e transmitida para seus descendentes. A transdução possui um fragmento de material genético da bactéria, e esse é transferido para uma outra bactéria através de um vírus bacteriófago.

Já a Conjugação é quando ocorre uma troca de material genético por duas bactérias vivas, se uma delas apresentar genes de resistência também será transferida para a outra bactéria (OLIVEIRA, 2013).

Segundo Spinosa (2004) e Hoff (2008) os antibióticos com maior índice de resistência são as penicilinas e sulfamidas devido seu uso constante em aves. Outros antibióticos resistentes são a tetraciclina, novobiocina e a gentamicina.

Gentamicina

Em 1944, Waksman e seus colaboradores isolaram a estreptomicina a partir de um actinomicete (*Streptomyces griseus*), iniciando-se assim a era dos antibióticos nomeados por aminoglicosídeos. Posteriormente, foram descobertos outros compostos quimicamente semelhantes como: a neomicina em 1949, seguida de canamicina, em 1957, e a gentamicina em 1963 (WEINSTEIN et al., 1967).

A gentamicina faz parte do grupo dos aminoglicosídeos que são de origem natural ou semi-sintéticos. Os de origem natural são produzidos por vários micro-organismos pertencentes à família das Actinobacteria, nomeado membros dos géneros *Streptomyces* e *Micromonospora*. Estes organismos costumam produzir, simultaneamente, um determinado número de antibióticos estruturalmente relacionados. Já os aminoglicosídicos semi-sintéticos vem de produtos de fermentação natural (WEINSTEIN et al., 1967).

Hoje em dia, já se consegue realizar a síntese química de grande parte dos aminoglicosídeos, mas o processo de obtenção por via da fermentação continua a ser o mais econômico para a sua produção (MONTEIRO et al., 2001; STEAD, 2000).

Os aminoglicosídeos são agentes bactericidas que atuam pela inibição da síntese proteica pela desintegração da membrana celular das bactérias. Ligam-se à fração 30S dos ribossomos inibindo a síntese proteica ou produzindo proteínas defeituosas. Para atuar, os aminoglicosídeos devem primeiramente ligar-se à superfície da célula bacteriana, e posteriormente devem ser transportados através da parede por um processo dependente de energia oxidativa (MONTEIRO et al., 2001; ZEMBOWER et al., 1998; DAVIS, 1998).

A gentamicina é um antibiótico de largo espectro, ativo contra *Salmonella aureus* e bacilos Gram-negativos, incluindo a *Pseudomonas aeruginosa*. Tem moderada atividade contra *Staphylococcus* spp. e em associação com a penicilina (SOUSA, 2005; WEINSTEIN et al., 1967).

Tal como todos os outros aminoglicosídeos, não é absorvida por via oral, é administrada por via intramuscular ou via intravenosa. A sua eliminação faz-se por via renal, por filtração glomerular, atingindo elevadas concentrações urinárias, sem sofrer alterações metabólicas (SOUSA, 2005).

Devido à sua larga utilização na terapêutica, tem-se observado um aumento no número de cepas bacterianas resistentes à gentamicina. Cabe ressaltar que atualmente a utilização de aminoglicosídeos como promotores de crescimento está proibida (STEAD, 2000).

Novobiocina (Albamicina, Catomicina)

A Novobiocina é um antibiótico cumarínico produzido pelo *Streptomyces niveus*, descrito na década de 50. Sua atuação por meio da inibição do DNA girasse bacteriana, afetando o desnovelamento do DNA e impedindo sua ação (DONNELLY; BLAGG, 2008).

Ela pode ser classificada como uma droga bactericida, atuando em bactérias gram positivas e gram negativas, e devem ser administradas por via oral, parenteral e intramuscular, porém por via intramuscular pode ocasionar irritações no local aplicado. Esse medicamento atua contra agentes específicos, como *E. faecium*, *Neisseria* spp, *Haemophilus influenzae*, *M. catarrhalis*, *Staphylococcus epidermidis* (DONNELLY; BLAGG, 2008).

Penicilina

A Penicilina foi descoberta por acaso em 1928 por Alexandre Fleming em Londres. Foi realizado uma semeadura de estafilococos, resultando em uma contaminação por um fungo. Este fungo era do gênero *Penicillium*, e por isso recebeu o nome de Penicilina, a substância produzida pelo fungo tinha ação bactericida sobre vários patógenos (SPINOSA, 2004).

Segundo Spinosa (2004), após dez anos, um grupo de pesquisadores liderados por Florey em Oxford, aperfeiçoou a Penicilina em agente terapêutico. Depois desta descoberta não foram medidos esforços para aumentar o uso de drogas contra as bactérias. Atualmente, temos diversas drogas dentro da classe das penicilinas.

São divididas em Penicilinas naturais ou benzilpenicilinas, dentro dessa classe estão as seguintes drogas: Penicilina G cristalina, Penicilina procaína, Penicilina benzatina e a Penicilina V. As Aminopenicilinas são agrupadas em ampicilina e a amoxicilina. No grupo das Penicilinas Resistentes às Penicilinases está a meticilina e a oxacilina; e no grupo das Penicilinas de amplo espectro, que são desenvolvidas para reduzir a possibilidade de resistência bacteriana, estão as carboxipenicilina e a ureidopenicilina (SPINOSA, 2004).

O mecanismo de ação das penicilinas envolve a inibição de síntese da parede celular bacteriana e a destruição da parede celular pela ativação de autolisinas, inibindo assim a reação de transpeptidação (PEREIRA, 2005).

Sulfonamidas

As Sulfonamidas são agentes antimicrobianos, apresentam amplo uso na medicina humana assim como na medicina veterinária, foram aplicadas inicialmente para o tratamento de infecções bacterianas em humanos. A síntese da primeira Sulfonamida ocorreu em 1908, por Gelmo, na sua pesquisa por novos corantes denominando a Sulfamilamida (SILVEIRA, 2008).

As ações terapêuticas das Sulfas foram explicadas somente em 1932 por Dogmagk, em sua triagem de corantes, encontraram atividade antibacteriana in vitro no Prontisil, o resultado desta produção foi um produto da sulfanilamida (SILVEIRA, 2008).

Nas pesquisas realizadas ocorreu um avanço importante por Woods e Feldes, em 1940, com suas hipóteses que as Sulfas apresentavam atividade antibacteriana, devido sua ação antagonista competitiva com o ácido p-aminobenzoico, dando um ponto de partida para os estudos futuros das novas categorias das Sulfas (HOLFF, 2008).

Segundo Holff (2008), o componente mais importante do mecanismo de ação é o ácido para-aminobenzoico (PABA), são análogos estruturais do PABA, impedem que ocorra a síntese de ácido dihidrofólico (AFH2), esse ácido é responsável pelo crescimento das células dos mamíferos e principalmente das células bacterianas.

A inibição do AFH2 ocorre de duas maneiras, a primeira forma é pela inibição da enzima, e a segunda por formação de pseudo metabólito. AFH2 é essencial para o crescimento da bactéria, por isso ocorre uma ação bacteriostática, resultando no bloqueio

na reprodução bacteriana e encerramento da multiplicação da bactéria. Quando a Sufa é associada com a Diaminopirimidinas não apresenta ação bacteriostática (SPOO, 2003).

A Sulfametoxazol apresenta meia-vida de 11 horas, e sua concentração plasmática é de 1 a 4 horas. Já o Trimetoprim apresenta meia-vida de 10 horas, e sua concentração plasmática é idêntica a Sulfametoxazol. A excreção da mesma é renal e a metabolização ocorre no fígado (COSTA, 2015).

Devido seu preço acessível, as sulfas são largamente usadas na avicultura, o foco principal é o tratamento de infecções e profilaxia. Seu uso disseminado desenvolveu resistência aos micro-organismos. A associação das Sulfamilami com diaminopirimidina objetivou a redução da resistência (SPOO, 2003).

A associação do Sulfametoxazol com o Trimetoprim é denominada de Dicotrimazol (Bactrim ®), apresentam efeito sinérgicos, bloqueiam duas enzimas responsáveis pelos estágios sucessivos da síntese do ácido folínico (RODRIGUES, 2017).

Tetraciclina

Foi descoberta em 1948, a primeira tetraciclina, com o nome de aureomicina, devido a coloração dourada do fungo produtor e mais tarde foi denominada de clortetraciclina. A segunda foi descoberta em 1950, chamada de terramicina, porque foi descoberta em amostras de solo, que depois passou a ser chamada de oxitetraciclina. Em 1953, estudos confirmaram que as estruturas químicas desses antibióticos eram semelhantes, com isto foi denominada Tetraciclina (SPINOSA, 2006).

A partir disso, iniciou-se a procura de derivados semi-sintéticos, como demeclocidina, rolitetraciclina, metaciclina, limeciclina, doxiciclina, minociclina e lauraciclina, estes não apresentavam diferenças no espectro de ação, mas apresentavam melhor característica farmacodinâmica e menor toxicidade, de forma geral. O nome tetraciclina é derivado da sua estrutura química, pois é formada por 4 anéis, são antibióticos de largo espectro e bacteriostáticos (SPINOSA, 2006).

Segundo Spinosa (2006), elas atuam sobre bactérias gram negativas e gram positivas, clamídias, riquetsias e até sobre alguns protozoários. As tetraciclinas possuem o mecanismo de ação bem estabelecido. Elas se ligam a um sítio na subunidade 30S do

ribossomo bacteriano impedindo a ligação do aminoacil-tRNA no sítio A do ribossomo, impedindo a adição de aminoácidos e, conseqüentemente, impedindo a síntese proteica.

Existem duas maneiras em que ocorre a resistência às tetraciclinas que são o efluxo do medicamento e a proteção ribossomal. No efluxo do medicamento geralmente relacionados às bactérias gram-negativas, há uma diminuição do acesso das tetraciclinas ao ribossomo por redução da concentração intracelular do antibiótico a um nível bem abaixo do necessário para sua atividade. Já na proteção ribossomal, proteínas citoplasmáticas protegem o ribossomo da ação da tetraciclina e a síntese proteica prossegue normalmente, o que não acontece em bactérias sensíveis (PEREIRA-MAIA et al., 2010).

As tetraciclinas são bastante usadas em rações como forma terapêutica, mas devido ao uso excessivo, houve uma seleção de cepas bacterianas resistentes, portadoras de plasmídeos com gene diverso para o princípio ativo da droga. Causou a resistência bacteriana mediada pelos plasmídeos, que reduzem a captação das tetraciclinas pela célula bacteriana. Devido a tal diversidade algumas bactérias portadoras de genes resistentes também podem ser selecionadas e tais apresentam a peculiaridade de produzir enzimas que inativam o antibiótico (PARANÁ, 2005; SPINOSA, 2006).

As tetraciclinas apresentam alguns efeitos adversos, como principal exemplo a irritação tecidual. Quando administradas pela via oral pode provocar manifestações gastrointestinais e quando administradas via subcutâneo ou intramuscular, pode provocar dor no local (SPINOSA, 2006).

CONCLUSÃO

A melhora no desempenho dos frangos ocorre quando se utiliza antibióticos como promotores de crescimento nas rações, porém acabam gerando aumento da resistência das bactérias aos antibióticos. Os antibióticos com maior índice de resistência são as Penicilinas e Sulfamidas devido seu uso constante em aves.

O uso indiscriminado de antibióticos como aditivos alimentares, atuando no tratamento e prevenção de doenças dentro dos plantéis, ocasionou um problema de saúde animal e humana, altas taxas de resistência aos antimicrobianos são registradas em alguns estudos realizados em diferentes espécies de animais e principalmente ao homem. O uso

desses antibióticos com fins terapêuticos e promotores de crescimento, está cada vez mais restrito nos países produtores avícolas, pois tem como consequência, passagem da resistência, pelo consumo de aves que fazem uso dessas substâncias, levando a seleção de bactérias resistentes, o que gera preocupações para a saúde humana.

REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, R. Antimicrobianos como Promotores do Crescimento. In: PALERMONETO, J.; SPINOSA, H. S.; GÓRNIAC, S. L. (eds). **Farmacologia aplicada à avicultura**. São Paulo: Roca, 2005, p.148-159.

ASCHBACHER, P. W. Distribution and fate of growth-promoting drugs. In: HATHCOCK, J.; COON, J. (ed). **Nutrition and drugs interrelations**. New York: Academic Press, 1978.

BEDFORD, M. **Maryland Nutritional Conference Baltimore**. p.70-83, 1999.

COSTA, T. C. M. L. **Reintrodução de Sulfametoxazol + Trimetropina em pessoas adultas vivendo com HIV/AIDS com historia de reação adversa à Sulfa**. 2015. 43 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Ciência da saúde e farmácia) - Universidade de Brasília, Brasília, 2015.

DAVIS, B. D, **Journal of Antimicrobials Chemotherapy** 22, 1998.

DONNELLY, A., BLAGG, B. S. Novobiocin and Additional Inhibitors of the Hsp90 C-Terminal Nucleotide-binding Pocket. **Curr Med Chem**, USA, Bentham Science, 15,26. 2702–2717, 2008.

FERNANDES, P. **Como produzir carne de aves e suínos sem o uso de antibióticos promotores de crescimento nas dietas**. 4o Congresso de Agribusiness: Análise da Cadeia Produtiva Animal. p. 44-48, 2007.

GONZALES, E. Ação Pró-nutritiva dos aditivos alimentares. In: **Curso de Fisiologia da Digestão e Metabolismo dos Nutrientes em Aves. Faculdades de Ciências Agrárias e Veterinária- UNESP, Jaboticabal- São Paulo, 2004, 56 p.**

HOFF, R. **Análise de resíduos de sulfonamidas em alimentos por eletroforese capilar e espectrometria de massas**. 2008. 134 f. Dissertação (Biologia Celular e Molecular) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2008.

JUNQUEIRA, O. M. & Duarte K. F. 2005. Resultados de pesquisa com aditivos alimentares no Brasil. **XLII Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Zootecnia**. 25-28 jul., Goiânia, GO, p.169-182.

MONTEIRO, J.C.; BRANDÃO, F.; OSWALD, W.; GUIMARÃES.; **Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas**, 4 ed, Porto editora, 2001.

OLIVEIRA, M. A. F. M. **Antibióticos e avicultura**. Ciências Biológicas, do Instituto de Biociências, UNESP, 2013.

PARANÁ. Secretaria de estado da saúde. Levantamento do uso e comercialização de medicamentos veterinários em frangos de corte no Estado do Paraná. Curitiba: ESA/ISEP 2005 .25p. **Disponível em:** <<http://www.agricultura.gov.br/>>. **Acesso em: 07 de outubro de 2018.**

PEREIRA, A. L.; PITA, J. R. **ALEXANDER FLEMING (1881-1955) Da descoberta da penicilina (1928) ao Prêmio Nobel (1945)**. Revista da Faculdade de Letras HISTÓRIA Porto, III Série, vol. 6, 2005.

PEREIRA-MAIA, E. C.; SILVA, P. P.; ALMEIDA, W. B.; SANTOS, H. F.; MARCIAL, B. L.; RUGGIERO, R.; GUERRA, W. Tetraciclina e gliciliclinas: uma visão geral. **Química nova**, v.33, n.3, p.700-706, 2010.

RODRIGUES, B. A.; MATOS, D. C. M.; DEVANIL, V.; TERRA, M. R. **Antimicrobianos: inibidores da via metabólica do Folato (Sulfametoxazol-Trimetropina)**. 2017. 9 f. Graduação (Farmácia) - Instituto de Ensino Superior de Londrina, Londrina, 2017.

RODRIGUES, D. P. R. Papel dos alimentos na veiculação da resistência antimicrobiana, **XII Encontro Nacional de analistas de alimento**, 12.2001, Maceio -Alagoas. p.33-34.

SILVEIRA, C. D. S. **Desenvolvimento de metodologia eletroanalítica para a determinação de sulfonamidas, empregando eletrodo de diamante dopado com boro**. Universidade Estadual de Santa Catarina, 2008.

SINGER, R. S.; HOFACRE, C. L. Potential impacts of antibiotic in poultry production. **Avian Diseases**, v.50, p.161-172, 2006.

SOUZA, C. S. Uma guerra quase perdida. **Revista Científica Hoje**, v.23, n.138, p.27-35, 1998.

SPINOSA, H. S. Antibióticos: tetraciclina, cloranfenicol e análogos. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada a Medicina Veterinária**. São Paulo, Guanabara. p.477-479, 2006.

SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. São Paulo, Ed Guanabara Koogan, 1996, p. 361-422.

SPINOSA, H. S.; ITO, N. M. K.; MIYAJI, C. I.; LIMA, E. A.; OKABAYASHI, S. Antimicrobianos: Considerações Gerais. In: **Farmacologia aplicada à avicultura**. Cap.6, p.87-103, 2005.

SPOO, J. W.; RIVIERE, J. E. **Farmacologia e terapêutica em Veterinária**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

SOUSA, J. C. **Manual de Antibióticos Antibacterianos**, 1 ed, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2005.

STEAD, D. A. Current methodologies for the analysis of aminoglycosides. **Journal Of Chromatography: Biomedical Sciences and Applications**, v.747, n.1-2, p.69-93, set. 2000.

ZEMBOWER, T. R.; NOSKIM, G. A.; POSTEINICK, M. J.; NGUYEN, C.; PETERSON, L.R. **International Journal of Antimicrobials**, 1998.

WEINSTEIN, M. J.; WAGMAN, G. H.; ODEN, E. M.; MARQUEZ, J. A. Biological Activity of the Antibiotic Components of the Gentamicin Complex. **Journal of bacteriology**, v.94, n.3, p.789-790, set. 1967.