



## TULATROMICINA: UMA ABORDAGEM ANALÍTICA DAS PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS

Larissa da Costa Rodrigues Bartolomeu<sup>1</sup>, Fábio Luiz Bim Cavalieri<sup>2</sup>, Marcia Aparecida Andreazzi<sup>2</sup>, Sidnei do Amaral Freire<sup>1</sup>, José Maurício Gonçalves dos Santos<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Mestrandos em Tecnologias Limpas e bolsistas ICETI / UNICESUMAR (lary.barto@gmail.com; amaral.tid@gmail.com)

<sup>2</sup>Professores Doutores do Curso de Medicina Veterinária e do Mestrado em Tecnologias Limpas UNICESUMAR / ICETI, Maringá, Paraná, Brasil

<sup>3</sup>Professor Doutor do Curso de Medicina Veterinária UNICESUMAR, Maringá, Paraná, Brasil. Bolsista do Programa de Bolsas de Mobilidade Internacional Santander Universidades. (jose.santos@unicesumar.edu.br)

Recebido em: 15/11/2022 – Aprovado em: 15/12/2022 – Publicado em: 30/12/2022  
DOI: 10.18677/EnciBio\_2022D29

### RESUMO

Os antibióticos são uma ferramenta importante para a produção eficiente de alimentos de origem animal. Assim, buscando evidenciar as diferentes direções das investigações sobre um relevante antibiótico para a cadeia produtiva animal, o objetivo com este trabalho foi realizar uma análise qualiquantitativa das publicações sobre o antibiótico tulatromicina. Foi realizado um estudo cienciométrico, que consistiu no levantamento dos periódicos indexados nas bases *Web of Science* e *SciELO*, empregando os descritores: Tulatromicina, Tulathromycin, Draxxin, Tulissin, Treoxin e Tulaxx. O levantamento resultou em 158 artigos científicos dos quais foram coletadas as informações: ano de publicação, eixo temático central da pesquisa, principais periódicos citados com suas respectivas classificações, segundo o critério Qualis. Os dados foram analisados de forma descritiva. Verificou-se que o número de publicações sobre o antibiótico tulatromicina apresentou um crescimento expressivo a partir de 2013 (79,12%). Os artigos discorreram sobre vários temas, porém, o uso do antibiótico no tratamento de diferentes enfermidades animais foram os mais relevantes (88,61%), destacando-se as pesquisas com bovinos de corte (81,34%), relacionadas com a Doença Respiratória Bovina (65,33%). Quanto à qualidade das publicações, observou-se que os periódicos com maior concentração de publicações relativas ao tema foram o *Plos One* (12%) e o *Journal of Animal Science* (6%), que apresentam comprovada qualidade e rigor científico, atestando a credibilidade científica dos dados publicados.

**PALAVRAS- CHAVE:** antimicrobianos; antibióticos macrolídeos; produção animal.

## TULATHROMYCIN: AN ANALYTICAL APPROACH OF SCIENTIFIC PUBLICATIONS

### ABSTRACT

Antibiotics are an important tool for the efficient production of food of animal origin. Thus, seeking to highlight the different directions of investigations on a relevant antibiotic for the animal production chain, the objective with this work was to carry out a quali-quantitative analysis of the publications on the antibiotic tulathromycin. A scientometric study was carried out, which consisted of a survey of journals indexed in the Web of Science and SciELO databases, using the descriptors: Tulatromicina, Tulathromycin, Draxxin, Tulissin, Treoxin and Tulaxx. The survey resulted in 158 scientific articles from which information was collected: year of publication, central theme of the research, main journals cited with their respective classifications, according to the Qualis criterion. Data were analyzed descriptively. It was found that the number of publications on the antibiotic tulathromycin showed a significant growth from 2013 (79.12%). The articles discussed various topics, however, the use of antibiotics in the treatment of different animal diseases were the most relevant (88.61%), with emphasis on research with beef cattle (81.34%), related to the Disease Bovine Respiratory (65.33%). As for the quality of publications, it was observed that the journals with the highest concentration of publications on the subject were *Plos One* (12%) and *Journal of Animal Science* (6%), which have proven quality and scientific rigor, attesting to the scientific credibility of the published data.

**KEYWORDS:** animal production; antimicrobials; macrolide antibiotics.

### INTRODUÇÃO

Para assegurar a produtividade e a competitividade na produção animal, a utilização de medicamentos com fins terapêuticos e de profilaxia é uma prática bastante comum e, entre os medicamentos utilizados, os antibióticos são os mais prescritos (REGITANO; LEAL, 2010). Os antibióticos representam uma ferramenta extremamente importante para a produção eficiente de carne suína, bovina, de aves e outros produtos de origem animal. Quando usados em níveis baixos nas rações, os antibióticos melhoram a taxa de crescimento, o desempenho reprodutivo, a eficiência da utilização da ração e reduzem a mortalidade e morbidade, em níveis intermediários previnem doenças e, em níveis elevados, tratam doenças nos animais (CROMWELL *et al.*, 2008).

Desse modo, no Brasil, existem basicamente quatro abordagens terapêuticas para uso de antimicrobianos em animais de produção que se diferenciam pelos objetivos de uso, dose e duração do tratamento, sendo: 1) como promotor de crescimento, que tem como função modular a microbiota intestinal, resultando em ganhos de desempenho; 2) o uso profilático, que busca a prevenção, de forma individual ou grupal, antes que a doença ocorra; 3) o uso metafilático, que decorre do tratamento dos animais em risco e previne de forma grupal a disseminação do agente infeccioso assim que alguns animais adoecem e o 4) uso terapêutico, que é o tratamento individual ou grupal dos animais doentes (DIAS *et al.*, 2011).

De fato, a indústria farmacêutica disponibiliza atualmente um grande número de antimicrobianos que são administrados de diferentes formas e que apresentam um papel muito importante para promoção e manutenção da saúde dos rebanhos nos programas de controle sanitário (EMA, 2022; OURO FINO, 2022; ZOETIS, 2022). Entretanto, existe uma tendência mundial de se restringir o uso de

antibióticos nos animais de produção em função de vários fatores. Primeiro, é imperativo que o uso de medicamentos em sistemas de produção animal seja feito de forma criteriosa, com receituário veterinário, respeitando as dosagens e indicações para as diversas enfermidades de acordo com o fabricante, o período de carência, que tenha registro obrigatório no Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento (MAPA) e que sejam respeitados os cuidados quanto à conservação e forma de aplicação (DIAS *et al.*, 2011).

Segundo, somado a esses pontos, observa-se uma crescente preocupação global com a resistência antimicrobiana (RAM), assim, o uso de antibióticos na pecuária deve ser realizado de forma criteriosa e eficaz (LEKAGUL *et al.*, 2020), pois a RAM representa uma ameaça global à saúde humana e animal (SLIZOVSKIY *et al.*, 2020).

Antibióticos são frequentemente usados como agentes de primeira linha para o tratamento terapêutico de infecções causadas por diferentes agentes bacterianos, sendo que as principais classes de antibióticos empregados em todo o mundo são os macrolídeos, tetraciclina, fluoroquinolonas e aminoglicosídeos (YATOO *et al.*, 2019).

Dentre os antibióticos da classe dos macrolídeos, destaca-se a tulatromicina, antibiótico semi-sintético relativamente novo, membro da subclasse dos triamilídeos, aprovado, principalmente, para o tratamento de doenças respiratórias em bovinos e suínos (MALETIC *et al.*, 2015). A tulatromicina é uma molécula de utilização exclusiva na produção animal, tendo ação concentrada no tecido pulmonar, eliminando os agentes bacterianos respiratórios patogênicos sensíveis (OURO FINO, 2022; ZOETIS, 2022). Além disso, traz como vantagem o fato de ser um antibiótico de dose única, injetável e de extra-longa ação (EMA, 2022; FARMABASE, 2022; OURO FINO, 2022; ZOETIS). Essas características resultam em uma ação antimicrobiana prolongada e redução do manejo e do estresse nos animais.

Considerando a preocupação em relação ao uso dos antibióticos na produção animal, verifica-se a necessidade de analisar e conhecer a situação das publicações referentes ao antibiótico tulatromicina, um fármaco de relevância atual com uso promissor nas cadeias produtivas animais. Para esta análise, várias técnicas podem ser utilizadas, dentre estas a cienciometria, que demonstra a atividade científica de um determinado assunto ao longo dos anos (VANTI, 2002).

Desse modo, o objetivo com este estudo foi explorar, na literatura científica, publicações a respeito do antibiótico tulatromicina e realizar uma análise quali-quantitativa destas publicações, buscando evidenciar as diferentes direções das investigações, entendendo o comportamento científico sobre os estudos com esse antibiótico. Para tanto, foi realizada uma análise das produções, identificando a quantidade de artigos científicos publicados em função do tempo e os principais eixos temáticos.

## MATERIAL E MÉTODOS

O estudo consistiu de uma análise cienciométrica, um método quantitativo e objetivo que permite avaliar o estado atual da ciência e auxilia no gerenciamento e na tomada de decisões. Macias-Chapula (1998) afirmou que, em termos de ciência, os indicadores bibliométricos e cienciométricos tornaram-se essenciais, visto que a cienciometria identifica as tendências e o crescimento do conhecimento em uma área (VANTI, 2002).

O estudo foi organizado em duas fases: 1) o levantamento das produções científicas e 2) a análise das produções. Assim, a primeira fase consistiu no

levantamento da produção científica veiculada em periódicos indexados nas bases de dados da *Web of Science* (<https://www-webofscience.ez188.periodicos.capes.gov.br>) e da *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO) (<http://www.scielo.org>), seguindo as recomendações metodológicas de Schubert *et al.*, (1989) para trabalhos de estudo cienciométrico.

A busca dos artigos científicos foi realizada em agosto de 2022 e foram utilizados os descritores com o nome do antibiótico, em português e inglês: Tulatromicina e Tulathromycin e os nomes comerciais dos produtos que contém o antibiótico para uso veterinário: Draxxin (Zoetis<sup>®</sup>), Tulissin (Virbac<sup>®</sup>), Treoxin (Farmabase<sup>®</sup>) e Tulaxx (Ourofino<sup>®</sup>).

A busca pelo descritor com o nome do antibiótico, em português e inglês, resultou em 142 artigos obtidos na base da *Web of Science* e somente dois na *SciELO*, os quais eram repetidos com a base da *Web of Science* e por isso foram descartados. Já a pesquisa com os descritores empregando os nomes comerciais dos produtos que contém o antibiótico para uso veterinário revelou somente 29 artigos com o descritor Draxxin na base de dados da *Web of Science*, dos quais, seis eram repetidos com o descritor Tulathromycin, sendo então desconsiderados. Os demais nomes comerciais não apareceram no levantamento. Do total de 165 publicações (142 + 23), foram identificadas sete referentes ao ano 2022, os quais também foram excluídos, por se tratarem de dados parciais do ano.

Dessa forma, após o refinamento e análise quanto à duplicidade e aderência ao escopo da pesquisa, o levantamento resultou em 158 artigos científicos, publicados entre os anos de 2004 a 2021, que compuseram o *corpus* da análise da pesquisa.

Em seguida, iniciou-se a 2ª fase do estudo, que foi a análise das produções científicas empregando-se uma abordagem quantitativa, por meio da leitura dos títulos e resumos, sendo identificadas e coletadas as seguintes informações: ano de publicação do artigo científico, que permitiu elaborar uma análise histórica das publicações, eixo temático central da pesquisa, diferenciando, as espécies animais e os objetivos do estudo com o antibiótico e os principais periódicos citados com suas respectivas classificações, segundo o critério Qualis/CAPES/2016, na área de Medicina Veterinária. Os dados foram tabulados e organizados em planilha eletrônica (*Microsoft Excel 2016*) e foi empregada análise descritiva.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

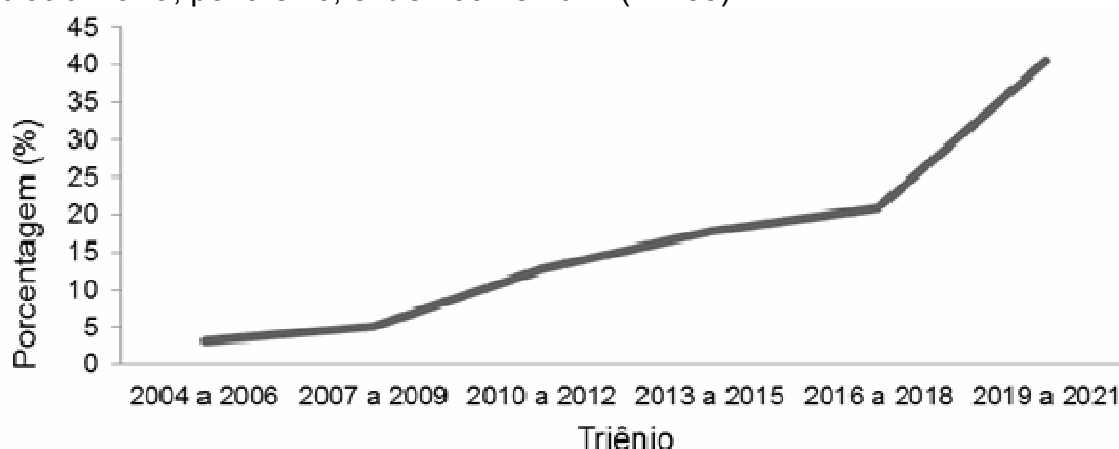
A evolução da quantidade de artigos publicados sobre o antibiótico tulatromicina revelou um crescimento consistente ao longo dos anos, com destaque para os três últimos triênios, que juntos concentraram 79,12% das publicações (Figura 1).

Atribui-se esse achado ao fato de que alguns produtos à base de Tulatromicina, só obtiveram registro para uso preventivo na Europa em 2007, além disso, as crescentes restrições do uso de medicamentos via ração resultaram no aumento da utilização desse fármaco a cada ano. No caso do Brasil, a aprovação do Draxxin<sup>®</sup>, um antibiótico a base de tulatromicina, foi aprovado pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) em 2007 (SUINOCULTURA INDUSTRIAL, 2008), justificando, em partes, esse aumento das publicações ao longo dos anos, após essa data.

Com relação ao eixo temático das publicações, verificou-se que a maior parte dos estudos discorreu sobre a avaliação do uso do antibiótico tulatromicina em diferentes espécies animais (88,61%) (Tabela 1). A tulatromicina, um medicamento

relativamente novo no mercado (EMMERICH, 2018), é um antibiótico macrolídeo da subclasse dos triamilídeos, sendo o primeiro antibiótico em dose única injetável de extra-longa ação, indicado para o tratamento terapêutico de algumas enfermidades animais, como a doença respiratória bovina (DRB) (CROSBY *et al.*, 2018; BALL *et al.*, 2019; LINHART; BRUMBAUGH, 2019; MZYK *et al.*, 2019; RAJAMANICKAM *et al.*, 2019), tratamento de ceratoconjuntivite bovina (ANGELOS *et al.*, 2011) e necrobacilose interdigital (TOREHANOV *et al.*, 2021). Também é empregada para o tratamento de Complexo Respiratório Suíno (CRS) (JONG *et al.*, 2021) e no tratamento de pneumonia em ovinos e caprinos recém-nascidos (LIANOU; FTHENAKIS, 2022), dentre outras enfermidades.

**FIGURA 1.** Porcentagem de artigos científicos publicados sobre o antibiótico tulatromicina, por triênio, entre 2004 e 2021 (n=158).



**Fonte:** os autores (2022)

**TABELA 1.** Número (N) e porcentagem (P) de artigos científicos publicados sobre o antibiótico tulatromicina, de acordo com o eixo temático, entre os anos de 2004 e 2021 (n =158).

Eixo temático	N	P (%)
Avaliação do uso da tulatromicina em animais	140	88,61
Avaliação de técnicas de detecção e detecção de resíduos de tulatromicina em produtos de origem animal	10	6,33
Revisão de literatura	5	3,16
Formas de aplicação	3	1,90
<b>TOTAL</b>	<b>158</b>	<b>100,00</b>

Sobre os trabalhos que avaliaram a detecção em produtos originados de animais que foram tratados com a tulatromicina, verificou-se que muitos discutiam, por exemplo, sobre o tipo de técnica a ser empregada, buscando a melhor sensibilidade de detecção no plasma e no leite de cabras lactantes (LIN *et al.*, 2016), em carne bovina, suína, equina e leite (SONG *et al.*, 2016), no líquido sinovial de bovinos (JONES *et al.*, 2015) e em leite e mel (LIU *et al.*, 2018).

De fato a preocupação com resíduos de fármacos em alimentos de origem animal é necessária, pois sabe-se que nos programas de controle sanitário, os medicamentos apresentam um papel muito importante para promoção e manutenção da saúde dos rebanhos, entretanto, existe uma tendência mundial de se restringir o uso de fármacos, como os antibióticos, nos animais de produção, em especial na Comunidade Europeia que, desde o ano de 2006, aboliu a utilização de promotores de crescimento, permitindo somente o uso de antimicrobianos na forma

terapêutica.

Diante do exposto, o uso de medicamentos em sistemas de produção deve ser feito de forma criteriosa, com receituário veterinário, respeitando as dosagens e indicações para as diversas enfermidades, o período de carência e o registro obrigatório no Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento (MAPA) (DIAS *et al.*, 2011), objetivando, dentre outros fatores, não colocar em risco a saúde da população que consome os produtos de origem animal.

No Brasil, o MAPA desenvolve e mantém o Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes (PNCRC / Animal), cuja principal base legal é a Instrução Normativa SDA N.º 42, de 20 de dezembro de 1999 (BRASIL, 1999) e as Instrução Normativa N.º 51, de 19 de dezembro de 2019, que estabelece a lista de limites máximos de resíduos (LMR), ingestão diária aceitável (IDA) e dose de referência aguda (DRfA) para insumos farmacêuticos ativos (IFA) de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal (BRASIL, 2019) e a Instrução Normativa N.º 88, de 26 de março de 2021, que estabelece os limites máximos tolerados (LMT) de contaminantes em alimentos (BRASIL, 2021).

O PNCRC tem o objetivo de promover ações direcionadas para conhecer e evitar a violação dos níveis de segurança ou dos limites mínimos de substâncias autorizadas, bem como a ocorrência de quaisquer níveis de resíduos de compostos químicos de uso proibido no País. Assim, credita-se esse resultado em relação ao eixo temático a necessária preocupação mundial e nacional em relação à presença de resíduos químicos nos produtos de origem animal.

Com relação aos trabalhos que avaliaram a forma de aplicação (COETZEE *et al.*, 2018; HAIRGROVE *et al.*, 2021), sabe-se que de fato, a administração desse fármaco exige cautela, tanto que os próprios fabricantes orientam que a administração do produto, tanto por injeção subcutânea quanto intramuscular, como é no caso de bovinos e suínos, respectivamente, deve se dividir a dose de modo que não sejam injetados grandes volumes em um mesmo local (ZOETIS, 2022).

Em função das maiores porcentagens de publicações referentes ao uso do antibiótico em animais, os trabalhos foram categorizados quanto às espécies animais avaliadas. Assim, foi possível observar que os trabalhos conduzidos com as espécies bovina e suína se destacaram (Tabela 2).

**TABELA 2.** Número (N) e porcentagem (P) de artigos científicos publicados sobre o antibiótico tulatromicina em animais, de acordo com a espécie animal, entre os anos de 2004 e 2021 (n=140).

<b>Espécie animal</b>	<b>N</b>	<b>P (%)</b>
Bovinos	75	53,58
Suínos	34	24,28
Equinos	10	7,14
Camundongos e ratos	7	5,00
Caprinos e ovinos	5	3,58
Bovinos + suínos + ovinos	4	2,86
Veado de cauda branca e bisão	3	2,14
Peixe boi	1	0,71
Humanos	1	0,71
<b>TOTAL</b>	<b>140</b>	<b>100,00</b>

O resultado da maior porcentagem de trabalhos envolvendo bovinos e suínos mostra que a tulatromicina é, de fato, frequentemente indicada para tratamento terapêutico da doença respiratória bovina (DRB) (EMA, 2022; OURO FINO, 2022;

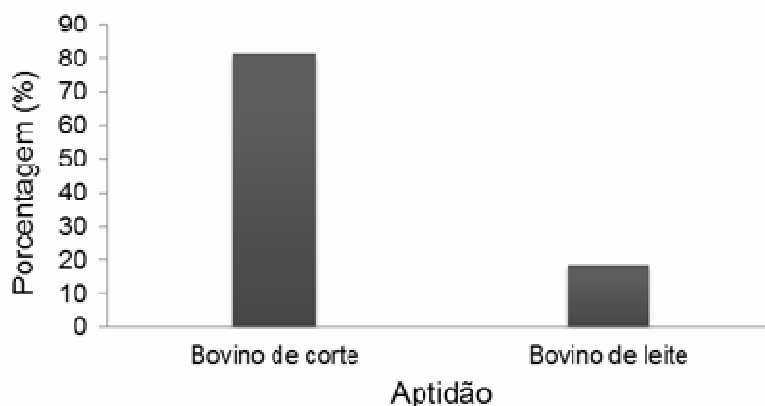
ZOETIS, 2022) e do Complexo Respiratório Suíno (CRS) (EMA; 2022; FARMABASE, 2022; OURO FINO, 2022). O antibiótico também é indicado para o tratamento de ceratoconjuntivite bovina associada à *Moraxella bovis*, *Neisseria* spp e necrobacilose interdigital (*foot-rot*) causada por *Fusobacterium necrophorum*, *Bacteroides melaninogenicus* e *B. nodosus* (EMA, 2022; OURO FINO, 2022; ZOETIS, 2022).

Realmente, a tulatromicina tem sido empregada para o tratamento terapêutico e metafilático do Complexo Respiratório Suíno (CRS) associada à vários agentes bacterianos patogênicos. O Brasil apresenta alto potencial de crescimento na produção de carnes, destacando-se no cenário mundial, entretanto, para atender à essa crescente demanda, é necessário combater as enfermidades que comprometem o desempenho na produção e, dentre estas, os desafios respiratórios estão entre as principais causas de perdas econômicas relacionadas à sanidade dentro de uma unidade de produção de suínos (MARTÍNEZ *et al.*, 2007). Assim, em decorrência dos diversos agentes envolvidos e encontrados nos desafios respiratórios em suínos, passou-se a denominar de Complexo Respiratório Suíno (CRS), com etiologia diversa (MORÉS *et al.*, 2015).

No caso dos suínos, a tulatromicina é indicada para o tratamento de CRS associada com *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Glaesserella (Haemophilus) parasuis*, *Bordetella bronchiseptica* e *Mycoplasma hyopneumoniae*, assim como para o tratamento metafilático de CRS em animais submetidos a alto risco de contrair a doença (FARMABASE, 2022; ZOETIS, 2022).

O resultado sobre o uso de tulatromicina em bovinos, em função da aptidão, corte (81,34%) ou leite (18,66%) mostrou um reduzido número de publicações envolvendo bovinos de leite (Figura 2). Acredita-se que esse menor número de publicações se deva ao fato das precauções necessárias, já que, alguns fabricantes apontam que não se deve aplicar o produto em vacas produzindo leite para consumo humano, assim como, não se deve usar o produto em vacas prenhes ou novilhas destinadas à produção de leite para consumo humano dentro de dois meses antes da data prevista de parto (EMA, 2022; OURO FINO, 2022; ZOETIS, 2022). Já no caso de gado de corte, os fabricantes afirmam que após 18 dias do tratamento, a carne dos bovinos já pode ser liberada para o consumo humano (ZOETIS, 2022).

**FIGURA 2.** Porcentagem de artigos científicos publicados sobre o antibiótico tulatromicina em bovinos, de acordo com a aptidão, entre os anos de 2004 e 2021 (n=75).



Fonte: os autores (2022)

O levantamento permitiu observar que, do total de artigos publicados sobre o antibiótico tulatromicina em bovinos (n = 75), a maior parte (n = 49; 65,34%) associou o uso à DRB (Tabela 3). O termo geral "Doença Respiratória Bovina" (DRB) refere-se a uma série de distúrbios respiratórios, que têm alta frequência e impacto econômico na pecuária em todo o mundo e são preocupantes devido à alta taxa de morbidade e mortalidade em animais (ABELL *et al.*, 2017; CROSBY *et al.*, 2018).

**TABELA 3.** Número (N) e porcentagem (P) de artigos científicos publicados sobre o antibiótico tulatromicina em bovinos, de acordo com a enfermidade (n=75) e com o agente associado à DRB (n=49), entre 2004 e 2021.

<b>Animal</b>	<b>N</b>	<b>P (%)</b>
Doença respiratória bovina (DRB)	49	65,34
Outras enfermidades	26	34,66
<b>Total</b>	<b>75</b>	<b>100,00</b>
BRD e <i>Mannheimia haemolytica</i>	6	12,25
BRD e <i>Mycoplasma bovis</i>	5	10,20
BRD e outros agentes	38	77,55
<b>Total</b>	<b>49</b>	<b>100,00</b>

A DRB, também definida como "complexo respiratório", é multifatorial, portanto, a constante exposição do sistema respiratório a microrganismos potencialmente patogênicos, associada às características anatômicas do sistema respiratório bovino, que predispõem esses animais as doenças pulmonares, baixa imunidade e condições ambientais desfavoráveis são fatores predisponentes para sua ocorrência (RADOSTITS *et al.*, 2021). Além disso, outros fatores de risco que podem preceder e contribuir para a infecção são o estresse do desmame e as mudanças na dieta e na temperatura e umidade do ambiente. Essa doença, que é causada por vários fatores agindo isoladamente ou em conjunto, pode afetar o trato respiratório inferior, ou seja, os pulmões (pneumonia) e/ou o trato respiratório superior (rinite, traqueíte, bronquite) (ZOETIS, 2022).

A DRB pode ser causada por uma variedade de patógenos, de origem viral (*Bovine Respiratory Syncytial Virus* - BRSV, *ParaInfluenza 3* - PI3, *Adenovirus*, *Bovine Viral Diarrhea Virus* - BVDV, *Bovine Herpesvirus* - BHV-1), bacteriana (*Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma bovis*, *Histophilus somni*), parasita (*Strongil pulmonar*) ou fúngico (*Aspergillus*). Esses agentes interagem entre si ou em conjunto, culminando em um processo inflamatório ou reação alérgica que desencadeia a própria doença (ZOETIS, 2022).

As bactérias podem causar uma síndrome aguda ao invadir as vias aéreas de animais que já estavam enfraquecidos por infecções virais. Dentre as bactérias patogênicas, destacam-se *Mannheimia (Pasteurella) haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus somnus* e *Mycoplasma bovis* (RADOSTITS *et al.*, 2021).

Assim, do total de artigos que discutiram o DRB, destacaram-se os estudos sobre a relação entre tulatromicina e *Mannheimia haemolytica* (n = 6; 12,25%). *Mannheimia haemolytica* é o patógeno bacteriano mais frequentemente isolado de bovinos com DRB, e a prevalência de resistência antimicrobiana neste organismo tem aumentado nos últimos anos (CROSBY *et al.*, 2018).

*M. haemolytica* é um dos principais patógenos respiratórios de ruminantes domésticos e esta bactéria causa pneumonia em bovinos, ovinos e caprinos,



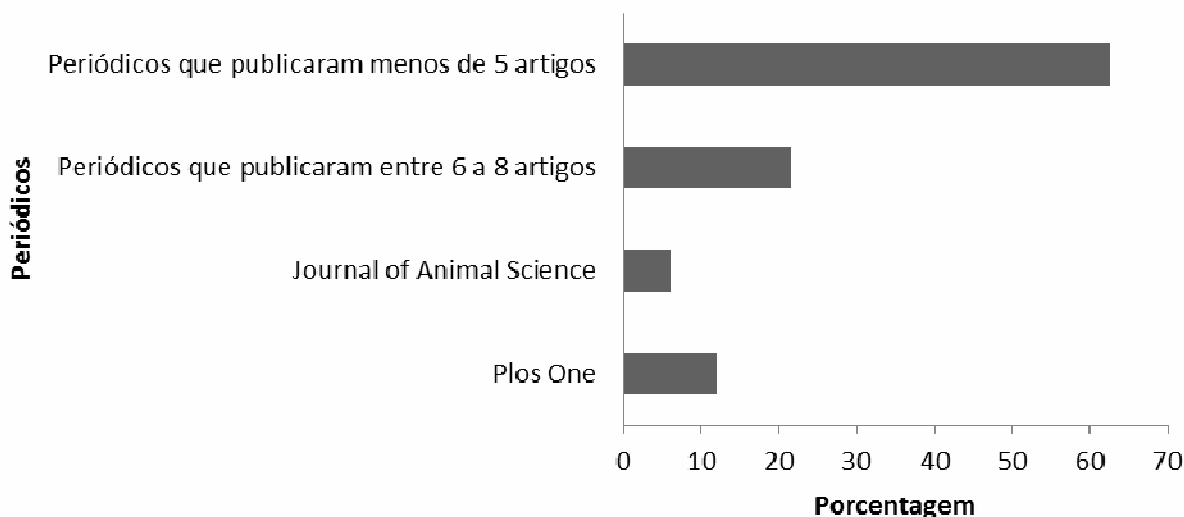
septicemia em cordeiros e mastite em ovinos (KIRKAN, 2005). *M. haemolytica* é uma bactéria comensal da mucosa respiratória superior e nasofaringe de bovinos saudáveis e um dos principais agentes bacterianos do complexo de doenças respiratórias em bovinos, também conhecido como febre de transporte. Em bezerras, *M. haemolytica* pode causar pneumonia após algum processo estressante, associado ou não a infecções virais (MAHU *et al.*, 2015) e também pode estar associada ao estresse causado pelo desmame. Em bovinos, a apresentação clínica da doença é caracterizada por distúrbios respiratórios como coriza, febre, tosse e perda de peso (BATISTA *et al.*, 2018).

Também foram identificados estudos que associaram DRB com *Mycoplasma bovis* (n = 5; 10,20%), como o estudo que avaliou *Mycoplasma bovis* associado a DRB e síndrome de pneumonia e poliartrite crônica em bovinos confinados (KINNEAR *et al.*, 2020).

Entre os vários agentes potenciais responsáveis pelo desenvolvimento de DRB em bezerras, novilhas e vacas leiteiras confinadas, *M. bovis* é frequentemente associado a essa síndrome do desconforto respiratório (AEBI *et al.*, 2015). Os sinais clínicos são inespecíficos e incluem febre, taquipneia, dispneia e diminuição do apetite, com ou sem corrimento nasal e tosse. A pneumonia por *Mycoplasma* pode ser acompanhada de casos de otite média, artrite ou ambos, no mesmo animal ou em outros animais do rebanho (MAUNSELL; DONOVAN, 2009).

A investigação revelou que os 158 artigos foram publicados em 67 periódicos diferentes. A avaliação dos periódicos com maior concentração de publicações relacionadas ao antibiótico tulatromicina mostrou que o periódico *Plos One* deteve 12% das publicações, seguido do *Journal of Animal Science*, com 6%.

**FIGURA 2.** Porcentagem de artigos científicos publicados sobre o antibiótico tulatromicina em bovinos, de acordo com o periódico, entre os anos de 2004 e 2021 (n=67).



**Fonte:** os autores (2022)

Os 67 periódicos foram classificados de acordo com o critério Qualis/2016, instituído pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), fundação do Ministério de Educação e Cultura (MEC) na área de Medicina Veterinária. Assim, a classificação permitiu verificar que, do total de 67 periódicos, 37,31% foram relacionados com estratos superiores (A1, A2 e B1), comprovando a qualidade e rigor científico das publicações sobre o assunto (Tabela 4).

**TABELA 4.** Porcentagem de artigos científicos publicados sobre o antibiótico tulatromicina, de acordo com os estratos Qualis na área de Medicina Veterinária (n=67).

<b>Estrato Qualis</b>	<b>Quantidade (n)</b>	<b>Porcentagem (%)</b>
A1	9	13,43
A2	6	8,95
B1	10	14,92
B2	3	4,49
B3	1	1,49
B4	4	5,97
B5	3	4,49
C	2	2,98
Sem qualis	29	43,28
<b>TOTAL</b>	<b>67</b>	<b>100</b>

### **CONCLUSÕES**

Com base nos resultados obtidos neste estudo, verificou-se que o número de publicações sobre o antibiótico tulatromicina foi pequeno, durante, aproximadamente, 10 anos, contudo, a partir de 2013, ocorreu um crescimento acentuado na quantidade de artigos publicados, os quais versaram sobre diferentes eixos, sendo que o uso do antibiótico no tratamento de diferentes enfermidades animais foi o mais relevante.

Dentre as espécies animais estudadas, os bovinos se destacaram, sobretudo, os bovinos de corte, em que os estudos relacionavam o fármaco com a Doença Respiratória Bovina.

Os periódicos com maior concentração de publicações relativas ao tema foram o *Plos One* e o *Journal of Animal Science*, que apresentam comprovada qualidade e rigor científico, atestando a credibilidade científica dos dados publicados.

### **AGRADECIMENTOS**

Os autores agradecem ao Instituto Cesumar de Ciência, Tecnologia e Inovação (ICETI) e ao Banco Santander (Brasil) S/A pelo apoio financeiro na forma de bolsas de estudos.

### **REFERÊNCIAS**

ABELL, K.M; THEURER, M.E; LARSON, RL; WHITE, BJ; APLEY, M. A mixed treatment comparison meta-analysis of metaphylaxis treatments for bovine respiratory disease in beef cattle. **Journal of Animal Science**. v. 95, n. 2, p. 626-635, 2017. doi:10.2527/jas.2016.1062

AEBI, M; VAN DEN BORNE, B.H.P; RAEMY, A; STEINER, A; PILO. P; BODMER, M. Mycoplasma bovis infections in Swiss dairy cattle: A clinical investigation. **Acta Veterinaria Scandinavica**. v.57, n.10, p. 1-11, 2015. doi:10.1186/s13028-015-0099-x

ANGELOS, J. A; BALL, L. M; BYRNE, B. A. Minimum inhibitory concentrations of selected antimicrobial agents for *Moraxella bovoculi* associated with infectious bovine

keratoconjunctivitis. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 23, n. 3, p. 552-555, 2011. doi.org/10.1177/1040638711404154

BALL, J.J; KEGLEY, E.B; SARCHET, J; POWELL, J.G. Comparison of treatment protocols for bovine respiratory disease in high-risk, newly received beef calves. **Applied Animal Science**. v. 35, n. 3, p. 278-283, 2019. doi:10.15232/aas.2018-01836

BATISTA, C.F; SOUZA, F.N; SANTOS, K.R; SANCHEZ, E.M.R; REIS, L.C; BERTAGNON, H.G; DELLA LIBERA, A.M. R-Phycoerythrin-labeled *Mannheimia haemolytica* for the simultaneous measurement of phagocytosis and intracellular reactive oxygen species production in bovine blood and bronchoalveolar lavage cells. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 196, p. 53-59, 2018. doi: 10.1016/j.vetimm.2017.12.004

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento- MAPA. **Instrução Normativa SDA Nº 42, de 20 de dezembro de 1999**. Altera o Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes em Produtos de Origem Animal - PNCRC/Animal. Diário Oficial da União. Brasília, 22 Dez./ 1999. Seção 1, p. 213.

BRASIL. Ministério da saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretoria colegiada. **Instrução Normativa Nº 51, de 19 de dezembro de 2019**. Estabelece a lista de limites máximos de resíduos (LMR), ingestão diária aceitável (IDA) e dose de referência aguda (DRfA) para insumos farmacêuticos ativos (IFA) de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal.

BRASIL. Ministério da saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretoria colegiada. **Instrução normativa Nº 88, de 26 de março de 2021**. Estabelece os limites máximos tolerados (LMT) de contaminantes em alimentos.

COETZEE, J. F; KLEINHENZ, M. D; MAGSTADT, D. R; COOPER, V. L; WULF, L. W; et al.; Pneumatic dart delivery of tulathromycin in calves results in lower antimicrobial concentrations and increased biomarkers of stress and injection site inflammation compared with subcutaneous injection. **Journal of Animal Science**, v. 96. n. 8, p. 3089-3101, 2018. doi.org/10.1093/jas/sky222

CROSBY, S; CREDILLE, B; GIGUERE, S; BERGHAUS, R. Comparative efficacy of enrofloxacin to that of tulathromycin for the control of bovine respiratory disease and prevalence of antimicrobial resistance in *Mannheimia haemolytica* in calves at high risk of developing bovine respiratory disease. **Journal of Animal Science**, v. 96 n. 4, p. 1259-1267, 2018. doi.org/10.1093/jas/sky054

CROMWELL, G. L.; ALLEE, G. L.; MAHAN, D. C. Assessment of lactose level in the mid- to late-nursery phase on performance of weanling pigs. **Journal of Animal Science**. v. 86, p.127-133, 2008. doi.org/10.2527/jas.2006-831.

DIAS, A. C.; CARRARO, B. Z.; COSER, F. J.; MACHADO, G. S.; MACHADO, I. P.; et al.; **Manual brasileiro de boas práticas agropecuárias na produção de suínos**. Brasília, DF: ABCS; MAPA; Concórdia: Embrapa Suínos e Aves, 143 p., 2011.

EMMERICH, I.U. New drugs for horses and production animals in 2017. **Tieraerztliche Praxis Ausgabe Grosstiere Nutztiere**. v. 46, n. 2, p. 95-100, 2018. doi:10.15653/TPG-180300

EMA – European Medicines Agency; **Tulissin (tulatromicina)**. Disponível em <[https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/tulissin-epar-medicine-overview\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/tulissin-epar-medicine-overview_pt.pdf)> Acesso em 30/07/2022.

FARMABASE. **Treoxin**. Disponível em <<https://farmabase.com/produtos/treoxin/>> Acesso em 30/07/2022.

HAIRGROVE, T. B; FAJT, V; GILL, R; MILLER, R; MILLER, M; MAYS, T. Effects of delivery via pressure adjustable pneumatic gas-powered dart gun of three antimicrobial drugs (ceftiofur crystalline free acid, tildopirosin, and tulathromycin) on drug disposition and meat quality in cattle. **Peerj**, v. 9, n. e11822, 2021. doi.org/10.7717/peerj.11822

JONES, M. L; WASHBURN, K. E; FAJT, V. R; RICE, S; COETZEE, J. F. Synovial fluid pharmacokinetics of tulathromycin, gamithromycin and florfenicol after a single subcutaneous dose in cattle. **BMC Veterinary Research**, v. 11, n. 26, 2015. doi.org/10.1186/s12917-015-0346-4

JONG, A; YOUALA, M; KLEIN, U. E.I.; GARCH, F; MOYAERT, H; *et al.*; Antimicrobial susceptibility monitoring of *Mycoplasma hyopneumoniae* isolated from seven European countries during 2015-2016. **Veterinary Microbiology**, v.253, n.108973, 2021. doi.org/10.1016/j.vetmic.2020.108973

KINNEAR, A; MCALLISTER, T. A; ZAHEER, R; WALDNER, M; RUZZINI, A. C; *et al.*; Investigation of Macrolide Resistance Genotypes in *Mycoplasma bovis* Isolates from Canadian Feedlot Cattle. **Pathogens**, v. 9, n. 622, 2020. doi.org/10.3390/pathogens9080622

KIRKAN S, K. Serotyping of *Mannheimia haemolytica* strains isolated from pneumonic lungs of sheep in the Aydin region of Turkey. **Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences**. v.29, n. 2, p. 491-494, 2005.

LEKAGUL, A.; TANGCHAROENSATHIEN, V.; MILLS, A.; RUSHTON, J.; YEUNG, S. How antibiotics are used in pig farming: a mixed-methods study of pig farmers, feed mills and veterinarians in Thailand. **BMJ Global Health**. v. 5, e001918, 2020. doi.org/ 10.1136/bmjgh-2019-001918

LIANOU, D. T.; FTHENAKIS, G. C. Use of antibiotics against bacterial infections on dairy sheep and goat farms: patterns of usage and associations with health management and human resources. **Antibiotics basel**, v. 11, n. 753, 2022. doi.org/10.3390/antibiotics11060753

LIN, Z. M; CUNEO, M; ROWE, J. D; LI, M. J; TELL, L. A ; *et al.*; Estimation of tulathromycin depletion in plasma and milk after subcutaneous injection in lactating goats using a nonlinear mixed-effects pharmacokinetic modeling approach. **BMC Veterinary Research**, v.12, n. 258, 2016. doi.org/10.1186/s12917-016-0884-4

LINHART, R.D; BRUMBAUGH, G.W. Control of bovine respiratory disease, with and without co-morbidity by otitis media, in dairy heifers comparing gamithromycin, tulathromycin, or no medication at a commercial development facility. **Journal of Dairy Science**. v. 102, n. 6, p. 5501-5510, 2019. doi:10.3168/jds.2018-15809

LIU, L.Q; XU, L.G; SURYOPRABOWO, S; SONG, S.S; KUANG, H. Rapid detection of tulathromycin in pure milk and honey with an immunochromatographic test strip. **Food and Agricultural Immunology**. v. 29, n. 1, p. 358-368, 2018. doi:10.1080/09540105.2017.1376040

MACIAS-CHAPULA, C. O papel da informetria e da cienciometria e sua perspectiva nacional e internacional. **Ciência da Informação**, v. 27, n. 2, 1998. doi.org/10.1590/S0100-19651998000200005

MAHU, M.; VALGAEREN, B.; PARDON, B.; DEPREZ, P.; HAESBROUCK, F.; BOYEN, F. Non-haemolytic *Mannheimia haemolytica* a cause of pleuropneumonia and septicemia in a calf. **Veterinary Microbiology**. v. 180, p. 157-160, 2015. doi: 10.1016/j.vetmic.2015.08.019

MALETIC, J; DJELIC, N; RADAKOVIC, M; MALETIC, M; LAKIC, N; *et al.*; Evaluation of DNA damage in rat lymphocytes exposed to tulathromycin *in vitro*. **Genetika Belgrade**, v.47, n.1, p.339-348, 2015. doi.org/10.2298/GENSR1501339M

MARTÍNEZ, J.; JARO, P. J.; ADURIZ, G.; GOMEZ, E. A.; PERIS, B.; CORPA, J. M. Carcass condemnation causes of growth retarded pigs at slaughter. **The Veterinary Journal**, v.174, p.160-164, 2007. doi.org/10.1016/j.tvjl.2006.05.005

MAUNSELL, F.P; DONOVAN, G.A. *Mycoplasma bovis* Infections in young calves. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**. v. 25, n. 1, p. 139-177, 2009. doi:10.1016/j.cvfa.2008.10.011

MORÉS, M. A. Z.; OLIVEIRA FILHO, J.X.; REBELATTO, R.; KLEIN, C.S.; BARCELLOS, D.E.N.; *et al.*; Aspectos patológicos e microbiológicos das doenças respiratórias em suínos de terminação no Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 35, n. 8, p. 725-733, 2015. doi.org/10.1590/S0100-736X2015000800004

MZYK, D. A; BUBLITZ, C. M; MARTINEZ, M. N; DAVIS, J. L; BAYNES, R. E; SMITH, GW. Impact of bovine respiratory disease on the pharmacokinetics of danofloxacin and tulathromycin in different ages of calves. **Plos One**, v. 14, n. e0218864, 2019. doi.org/10.1371/journal.pone.0218864

OURO FINO – SAÚDE ANIMAL. **Tulaxx**. Disponível em < <http://www.ourofinosaudeanimal.com/produtos/bovinos/terapeuticos/tulaxx/>> Acesso em 03/08/2022.

RADOSTITS, O. M.; GAY, C. C.; BLOOD, D. C.; HINCHCLIFF, K. W. Clínica Veterinária: **Um Tratado de Doenças dos Bovinos, Ovinos, Suínos, Caprinos – Radostits**. 11 ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2400 p., 2021.

RAJAMANICKAM, K; YANG, J; SAKHARKAR, M.K. Gallic Acid Potentiates the Antimicrobial activity of tulathromycin against two key Bovine Respiratory Disease (BRD) causing pathogens. **Frontiers in Pharmacology**. v. 9, n. 1486, 2019. doi:10.3389/ffar.2018.01486

REGITANO, J. B.; LEAL, R. M. P. Comportamento e impacto ambiental de antibióticos usados na produção animal brasileira. **Revista Brasileira de Ciência do Solo**, v.34, n.3, p.601-616, 2010. doi.org/10.1590/S0100-06832010000300002

SCHUBERT, A; GLANZEL, W; BRAUN, T. Scientometric datafiles: a comprehensive set of indicators on 2649 journals and 96 countries in all major science fields and subfields 1981-1985. **Scientometrics**, n.16, p. 3-478, 1989. doi.org/10.1007/bf02093234

SLIZOVSKIY, I. B; MUKHERJEE, K; DEAN, C. J; BOUCHER, C; NOYES, N. R. Mobilization of Antibiotic Resistance: Are Current Approaches for Colocalizing Resistomes and Mobilomes Useful? **Frontiers in microbiology**. v.11, n.1376, 2020. doi.org/10.3389/fmicb.2020.01376

SONG, J. S; PARK, S. J; CHOI, J. Y; KIM, J. S; KANG, M. H; *et al.*; Development of Analytical Method and Monitoring of Veterinary Drug Residues in Korean Animal Products. **Korean Journal for Food Science of Animal Resources**, v. 36, n. 3, p. 319-325, 2016. doi.org/10.5851/kosfa.2016.36.3.319

SUINOCULTURA INDUSTRIAL. **MAPA aprova Draxxin, novo conceito em terapia antibacteriana para suínos**. 2008. Disponível em <<https://www.suinoculturaindustrial.com.br/imprensa/mapa-aprova-draxxin-novo-conceito-em-terapia-antibacteriana-para-suinos/20080122-130408-3734>> Acesso em 03/08/2022.

TOREHANOV, M. A; TULEMISSOVA, Z. K; IBAZHANOVA, A. S; RAFIKOVA, E. R; MUZAPBAROV, B; *et al.*; Comparative effectiveness of interventions for treating interdigital necrobacillosis in cattle: A network meta-analysis. **Veterinarian Medicina**, v. 66, n. 11, p. 461-469, 2021. doi.org/10.17221/232/2020-VETMED

VANTI, N. A. P. Da bibliometria à webometria: uma exploração conceitual dos mecanismos utilizados para medir o registro da informação e a difusão do conhecimento. **Ciência da Informação**, v. 31, n. 2, p. 152-162, 2002. doi.org/10.1590/S0100-19652002000200016

ZOETIS, **Draxxin**. Disponível em <<https://www.zoetis.com.br/especies/suinos/draxxin/>> Acesso em 16/08/2022.

YATOO, M.I.; PARRAY, O.R.; BHAT, R.A.; MUHEET; GOPALAKRISHNAN, A.; *et al.*; Emerging antibiotic resistance in mycoplasma microorganisms, designing effective and novel drugs / therapeutic targets: current knowledge and futuristic prospects. **Journal of Pure and Applied Microbiology**. v. 13, n. 1, p. 27-44, 2019. doi.org/10.22207/JPAM.13.1.03