



Aquaflor^{*}
(florfenicol)



*O mais alto nível de eficácia,
segurança e qualidade disponível
no mercado aquícola mundial*



Schering-Plough

AS MELHORES SOLUÇÕES EM SAÚDE ANIMAL

Introdução



As doenças bacterianas apresentam-se como um dos principais obstáculos sanitários e produtivos dentro das criações intensivas de peixes a nível mundial. Quando em condições favoráveis, normalmente as bactérias encontram-se na água de criação sem causarem qualquer tipo de impacto negativo na saúde dos animais. No entanto, quando fatores ambientais, nutricionais, genéticos, sanitários entre outros interferem no ambiente de cultivo, ou nas populações, estas mesmas bactérias podem causar impactos diretos sobre a saúde dos peixes, passando a assumir um caráter oportunista e desencadeando doenças de maior ou menor severidade.

Dentre as doenças bacterianas de maior impacto econômico junto às criações de peixes tropicais encontram-se a Septicemia Hemorrágica Bacteriana, doença causada por bactérias gram negativas do grupo das *Aeromonas* móveis; a Estreptococose, doença causada por bactérias gram positivas do gênero *Streptococcus* sp. e a Columnariose, doença causada por bactérias gram negativas do gênero *Flavobacterium columnare*. Cada uma destas bacterioses pode assumir maior ou menor impacto produtivo e econômico nas criações de acordo com a severidade da infecção, valor comercial dos peixes e do estágio da produção.

Atualmente, a espécie de peixe mais produzida e de maior importância na aquicultura brasileira é a tilápia. Por ser um peixe bastante rústico e que oferece fácil adaptação nos diferentes sistemas de produção, bom crescimento e carne

de excelente qualidade, a tilápia assume hoje a maior participação na piscicultura nacional. Grande parte da produção brasileira é desenvolvida em sistema intensivo e super intensivo de produção, exercendo um grande impacto sobre o bem estar dos animais. Nestes sistemas, as tilápias são criadas em altas densidades, na dependência de rações nutricionalmente completas e freqüentemente submetidas a estresses físicos e ambientais resultantes de manejos de classificações, transferências, transportes e queda na qualidade de água. Todas estas variáveis, quando não bem manejadas, desencadeiam queda de resistência e resultam no aparecimento de doenças bacterianas associadas a mortalidades, queda de produção e grandes impactos econômicos.

Ambas as bactérias: *Streptococcus* sp.; *Flavobacterium columnare* e *Aeromonas* móveis podem acometer as criações de tilápias. Deve-se destacar, em particular, as bactérias do gênero *Streptococcus* sp. , causadora das Estreptococoses, doença bacteriana responsável pelas maiores perdas econômicas na tilapicultura mundial. Os sintomas freqüentemente observados e causados por estas bacterioses envolvem falta de apetite, fraqueza, hemorragias, inchaço dos órgãos internos, exoftalmia (olhos saltados), erosões das nadadeiras, sintomas nervosos (nado em rodopio) entre outros.

Com a popularização da tilapicultura brasileira nos últimos anos, observa-se um número cada vez maior de produtores e uma maior intensificação dos sistemas de produção. No conceito epidemiológico, estas condições são extremamente favoráveis para o aparecimento e disseminação destas doenças bacterianas, refletindo no interesse pelo uso de antibióticos e vacinas. No entanto, o uso de antibióticos inadequados na aquicultura tem sido utilizado de forma indiscriminada, o que tem gerado um aumento na resistência das bactérias e baixa eficácia nos tratamentos. Os medicamentos veterinários são ferramentas fundamentais na produção animal, mas devem ser desenvolvidos e utilizados de forma específica e legal, conferindo a indústria e a cadeia produtiva toda segurança necessária para alcançar melhores índices de produtividade, qualidade e competitividade.

Vantagens competitivas do Aquaflor*

Aquaflor* 50 % Premix é um antibiótico registrado para o tratamento de diferentes enfermidades bacterianas nas mais diversas espécies de peixes em todo mundo. No Brasil, a indicação de uso do **Aquaflor*** é para o tratamento de Estreptococoses e Septicemias Hemorrágicas Bacterianas em criações de tilápias e também da doença da boca vermelha em criações de trutas, podendo ser utilizado nas fases de alevinagem, recria e engorda. O **Aquaflor*** é um medicamento desenvolvido pela divisão de pesquisa da Schering-Plough Saúde Animal para suportar os piscicultores no uso de um produto que combina características de eficácia, palatabilidade, segurança ambiental, baixa residualidade, facilidade na medicação além de possuir estrutura molecular e ação diferenciada de outros antimicrobianos.

Histórico

O **Aquaflor*** obteve seu primeiro registro no Japão no ano de 1990 para tratamento de doenças bacterianas em criações de Yellowtail, Amberjack (Albacore), Red Sea Bream (Pargo-Vermelho), Rainbow Trout (truta Arco-Íris), Eels (Enguias) e Tilapias. Desde então, o **Aquaflor*** tem obtido novos registros para uso em criações de Salmões em países como Noruega, Chile, Canadá e Inglaterra. Mais recentemente obteve seu registro nos EUA para tratamento de doenças bacterianas causadas pela bactéria *Edwardsiella ictaluri* em criações de catfish e também no tratamento de

doenças bacterianas causadas pelo *Flavobacterium psychrophilum* na larvicultura e alevinagem de salmões. Já em países como Equador, Honduras, Panamá, Venezuela e México o **Aquaflor*** possui registro e indicações para uso em criações de tilápias e camarões marinhos.

Vantagens Exclusivas do Aquaflor*

No Brasil, o **Aquaflor*** é o primeiro antimicrobiano registrado para uso aquícola. É um produto à base de florfenicol e com uma estrutura molecular única, apresentando excelente eficácia frente a bactérias que já apresentam perfil de resistência frente outros antimicrobianos.

Absorção

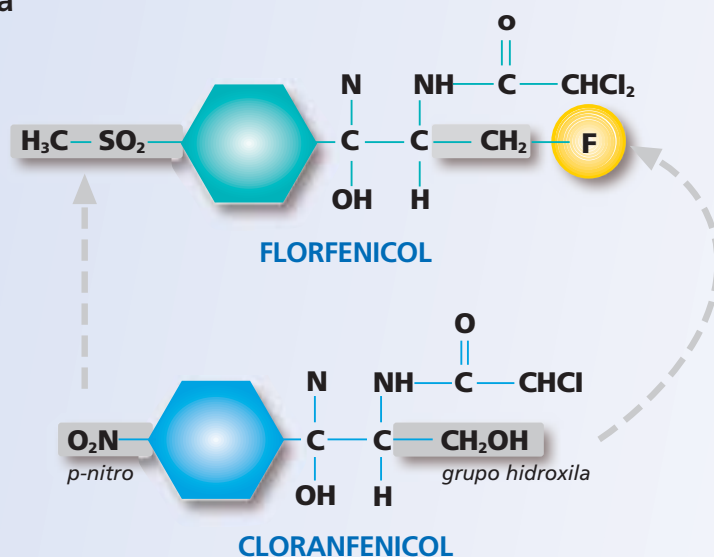
Estudos diversos demonstram que o florfenicol presente no **Aquaflor*** é rapidamente absorvido pelo organismo dos peixes e disponibilizado em concentrações plasmáticas elevadas, resultando em uma alta eficácia do tratamento.

Modo de ação

O **Aquaflor*** é um antibiótico sintético, de amplo espectro, que atua sobre bactérias gram negativas e gram positivas, inibindo o metabolismo bacteriano através da interferência no processo da síntese de proteína.

Estrutura Química

Grupo p-nitro removido para evitar problemas com anemia aplástica



Grupo hidroxila substituído pela molécula de Fluor. Esta alteração elimina problemas de resistência bacteriana relacionados à inativação pela enzima Cloranfenicol Acetil Transferase (CAT).

Estabilidade

O **Aquaflor*** pode ser incorporado junto às fábricas de ração antes dos processos de extrusão e peletização. Em avaliações validadas pelo FDA – USA, as perdas do **Aquaflor*** durante os processos de extrusão e peletização em rações de peixes onívoros e carnívoros são mínimas e dentro dos valores aceitáveis por este órgão. O produto também pode ser administrado diretamente sobre os “pellets” da ração através da incorporação superficial do medicamento com auxílio de óleo vegetal ou de pescado.

Palatabilidade

A formulação do **Aquaflor*** confere ao produto uma excelente palatabilidade, otimizando o consumo da ração medicada pelos peixes e garantindo a correta dose terapêutica e eficácia do tratamento.

Indicações

Aquaflor* é indicado para o tratamento das seguintes doenças causadas por bactérias sensíveis ao florfenicol:

Espécie	Doença	Agente
Espécies de tilápias e seus híbridos	Septicemias hemorrágicas causadas por <i>Aeromonas</i> móveis	<i>Aeromonas</i> sp.
	Estreptococoses	<i>Streptococcus agalactiae</i>
Truta Arco-íris	Doença da boca vermelha	<i>Yersinia ruckerii</i>

Período de Carência

Espécies de tilápias e seus híbridos

14 dias após o último dia de tratamento.

Truta arco-íris

Para trutas arco-íris, o período de carência é calculado de acordo com a temperatura da água, seguindo a fórmula: $135 \div \text{temperatura da água em } ^\circ\text{C}$.

Onde: 135 é uma constante térmica expressa em graus dias (degree days), e a temperatura da água em $^\circ\text{C}$.

Ex: Para temperatura média diária da água de $15\ ^\circ\text{C}$

► $135 \text{ degree days} \div 15 = 9$ dias de período de carência.

Outras características

Aquaflor* é formulado por um processo exclusivo, proporcionando características fundamentais ao premix e maximizando a segurança no uso e precisão nas dosagens.

- Granulação uniforme e homogeneidade do premix;
- Formulação capaz de evitar a adesão entre o princípio ativo e os ingredientes inertes;
- Ingredientes testados quanto a sua pureza e qualidade;
- Rígidos processos de fabricação para evitar contaminações por outros tipos de antibióticos durante sua fabricação.

Segurança ambiental

O florfenicol e seus metabólitos entram em contato com o ambiente aquático através de rações medicadas não consumidas pelos peixes e também pela excreção dos animais medicados. Estudos experimentais em ambientes de água doce revelam um curto período de degradação do **Aquaflor*** proporcionando maior segurança para o uso responsável do medicamento. A molécula de florfenicol possui um peso molecular de 358,21 daltons, solubilidade em água doce de 1,32 g/L em pH 7 e valor de $\log K_{ow}$ (coeficiente de separação) de 0,37, sendo este último valor, indicativo de pequeno potencial de bioacumulação. Estudos demonstram uma estimativa conservadora de 30 dias de meia vida de degradação do **Aquaflor*** no ambiente aquático. No caso de rações medicadas junto às indústrias de ração, como as mesmas apresentam grande estabilidade em água e rápida captura pelos animais, o florfenicol e seus metabólitos entram em contato com o ambiente apenas via excreção dos animais. Estudos suportados pela Schering-Plough conferem um amplo conjunto de informações e dados a respeito da segurança do florfenicol em ambientes aquáticos. Nestas pesquisas mensuraram-se dados completos de concentração inibitória mínima (CIM); concentração letal (CL 50); concentração ambiental prevista (CAP); concentração de efeito não observado (CENO) além de outras variáveis e também da influência junto a bactérias, algas, pequenos crustáceos, peixes entre outros. Os resultados obtidos demonstram uma alta segurança do produto quando exposto em baixas concentrações junto ao ambiente aquático.

Apresentação

Sacos plásticos laminados contendo 500 g e 2 kg.

Lembre-se !!

Aquaflor* é segurança e eficácia máxima. A máxima saúde para seus peixes, segurança máxima para o consumidor.

- ✓ Molécula desenvolvida pela Schering-Plough para uso exclusivo veterinário;
- ✓ Registrado para uso em países como Noruega, Japão, Chile, Canadá, Inglaterra, EUA, México, Venezuela etc.;
- ✓ Excelente eficácia *in vitro* e ótima penetração tecidual;
- ✓ Segurança de uso em qualquer fase da criação (alevinos, juvenis e adultos);
- ✓ Excelente palatabilidade e rápida ingestão da dose terapêutica pelos animais;
- ✓ Estabilidade comprovada frente a processos de extrusão e peletização;
- ✓ Curto período de retirada do medicamento e respaldo máximo para exportação;
- ✓ Mínimos efeitos ambientais.

Pesquisas ao redor do mundo demonstram a alta eficácia *in vitro* do princípio ativo do Aquaflor* frente às principais bactérias patogênicas isoladas de pisciculturas comerciais

A sensibilidade do florfenicol foi testada frente às principais bactérias patogênicas de peixes a nível mundial, incluindo: *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus* sp., *Aeromonas hydrophila*, *Aeromonas caviae*, *Aeromonas sobria*, *Aeromonas salmonicida*, *Vibrio anguillarum*, *Vibrio* sp, *Yersinia ruckerii*,

Edwardsiella ictaluri, *Edwardsiella tarda* etc.(Tab. 1)

Os diferentes isolados bacterianos foram obtidos de uma variedade de peixes de produção e de peixes ornamentais em diferentes regiões do mundo.

Tab. 1 -Avaliação *In vitro* (Concentração Inibitória Mínima - CIM) do florfenicol frente às principais bactérias patogênicas de criações de peixes a nível mundial.

Organismo	Nº de Isolados	Nível de CIM (µg/mL)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	18	1 – 8
<i>Streptococcus</i> sp.	17	1 – 8
<i>Aeromonas hydrophila</i>	94	0,5 – 8
<i>Aeromonas caviae</i>	16	0,5 – 4
<i>Aeromonas sobria</i>	10	0,5 – 4
<i>Edwardsiella ictaluri</i>	95	0,25
<i>Edwardsiella tarda</i>	52	0,4 – 1,6
<i>Aeromonas salmonicida</i>	150	0,25 – 4,0
<i>Flavobacterium psychrophilum</i>	92	0,00098 – 16
<i>Vibrio anguillarum</i>	151	0,2 – 0,8
<i>Vibrio salmonicida</i>	10	0,8
<i>Yersinia ruckerii</i>	55	0,6 – 10
<i>Photobacterium damsela</i>	227	0,0004 – 0,6

Resultados

- O florfenicol demonstrou ser altamente eficaz contra todas as principais bactérias patogênicas de peixes avaliadas.
- Os resultados de CIM para o florfenicol apresentaram-se de forma contínua para a maioria das bactérias, demonstrando um excelente perfil de eficácia.
- Fatores como espécies de peixes, origem geográfica, sistema de produção ou data de coleta não pareceram ter qualquer impacto nos valores de CIM para quaisquer espécies de bactérias.

Avaliações *In vitro* - Brasil

Streptococcus agalactiae, *Streptococcus sp.* e *Aeromonas* móveis oriundas de pisciculturas brasileiras.

Realizaram-se testes de sensibilidade frente ao florfenicol através do método de disco-difusão e determinação da concentração inibitória mínima (CIM) utilizando a técnica de microdiluição em caldo. O protocolo seguido para a realização de ambos os testes foi o estabelecido pelo CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute (2005).

Resultados

► *Streptococcus*

Foram determinados os valores de CIMs para florfenicol frente 35 isolados de bactérias do gênero *Streptococcus sp.* e *Streptococcus agalactiae*. Os resultados encontram-se no gráfico 1.

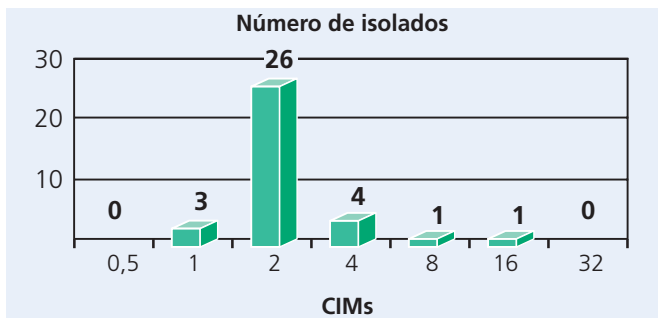


Gráfico 1- Distribuição dos CIMs (µg/mL) de florfenicol para isolados de *Streptococcus sp.* e *Streptococcus agalactiae*.

► *Aeromonas* móveis

Foram determinados os valores de CIMs para florfenicol frente 120 isolados de *Aeromonas* móveis. Os resultados encontram-se no gráfico 2. Os valores de CIMs encontram-se separados pelas fontes testadas (água de cultivo e caso clínico).

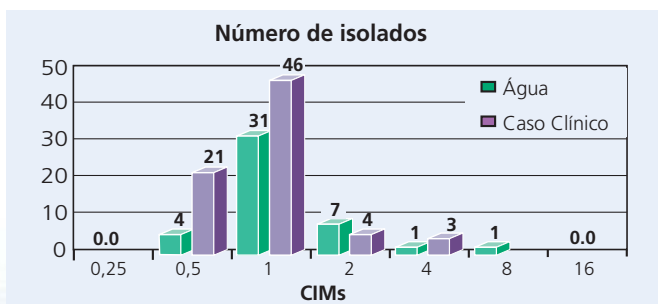


Gráfico 2 – Distribuição dos CIMs (µg/mL) de florfenicol para isolados de *Aeromonas* móveis oriundas de água de cultivo e casos clínicos.

Os gráficos 3, 4 e 5 exibem os valores de CIMs separados por espécie de *Aeromonas* analisadas.

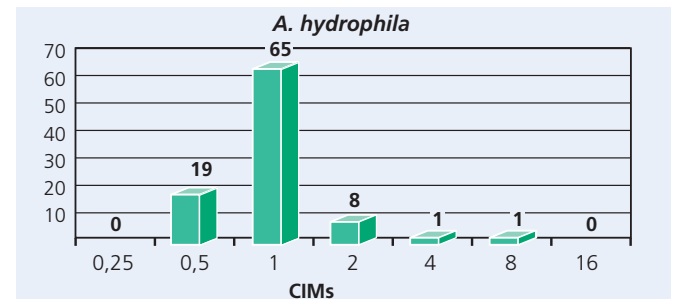


Gráfico 3 - Distribuição dos CIMs (µg/mL) de florfenicol para isolados de *A. hydrophila*.

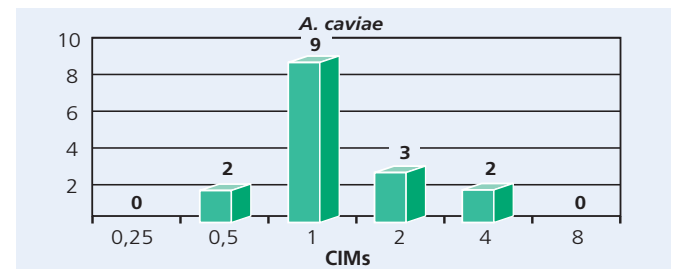


Gráfico 4 - Distribuição dos CIMs (µg/mL) de florfenicol para isolados de *A. caviae*.

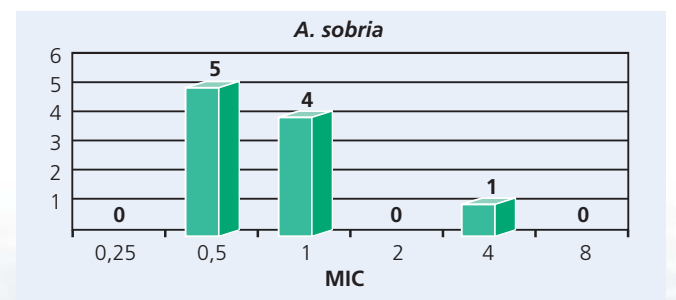


Gráfico 5 - Distribuição dos CIMs (µg/mL) de florfenicol para isolados de *A. sobria*.

✓ Os resultados “*In vitro*” demonstraram uma excelente eficácia do florfenicol frente aos dois gêneros de bactérias de maior impacto econômico junto às criações intensivas de tilápias no Brasil. A distribuição dos resultados de CIM apresentaram-se com pouca variação, de forma contínua, independentemente da espécie da bactéria e da região geográfica de origem.

Resultados - Testes de Antibiograma

A tabela abaixo apresenta os resultados dos testes de antibiograma através do Método de Disco-Difusão frente

a diferentes isolados bacterianos de pisciculturas brasileiras e suas respectivas fontes de isolamento e hospedeiros.

Bactéria	Nº Amostras	Hospedeiro (s)	Fonte	Disco Sensibilidade
<i>Streptococcus agalactiae</i>	18	Tilápia do Nilo	Caso Clínico	100 % Eficácia e Sensibilidade
<i>Streptococcus</i> sp.	17	Tilápia do Nilo	Caso Clínico	100 % Eficácia e Sensibilidade
<i>Aeromonas hydrophila</i>	56	Tilápia do Nilo	Caso Clínico	100 % Eficácia e Sensibilidade
<i>Aeromonas caviae</i>	11	Tilápia do Nilo	Caso Clínico	100 % Eficácia e Sensibilidade
<i>Aeromonas sobria</i>	9	Tilápia do Nilo	Caso clínico	100 % Eficácia e Sensibilidade
<i>Aeromonas hydrophila</i>	41	Tilápia do Nilo	Água de cultivo	100 % Eficácia e Sensibilidade

Referências

- FUKUI, H et al. (1987) *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of florfenicol, a new fluorinated analog of thiamphenicol, against fish pathogens. *Fish Pathology*, 22 (4), 2001-2007.
- GODOY, D. T. ; FARIA, F. C. ; ZANOLO, R. ; MIAN, G. ; FIGUEIREDO, H. C. P. (2006) Florfenicol Resistance pattern in *Aeromonas hydrophila*, *A. caviae* and *A. sobria* strains from water and diseased fish.. In: 5th International Symposium on Aquatic Animal Health, 2006, San Francisco. Program and Abstracts of the 5th ISAAH. San Francisco: American Fisheries Society, v. 1. p. 105-105.
- GODOY, D. T. ; MIAN, G. ; FARIA, F. C. ; ZANOLO, R. ; FIGUEIREDO, H. C. P. (2006) Minimal Inhibitory concentrations of florfenicol and bicyclomycin for Brazilian strains of *Streptococcus agalactiae*. In: 5th International Symposium on Aquatic Animal Health, 2006, San Francisco. Program and abstracts of 5th ISAAH 2006. San Francisco : American Fisheries Society, v. 1. p. 106-106.
- GRANT, A and LAIDLER, L (1993) Assessment of the antimicrobial sensitivity of *Aeromonas salmonicida* isolates from farmed Atlantic salmon in Scotland. *Veterinary Record*, 133, 389-391.
- HASTEIN, T and TORGERSEN, Y (1992). *In vitro* antimicrobial activity of florfenicol against fish pathogenic bacteria. Schering-Plough Animal Health Corp. unpublished report.
- HASTEIN, T (1994). *In vitro* antimicrobial activity of florfenicol against fish pathogenic bacteria. Schering-Plough Animal Health Corp. unpublished report.
- INGLIS, V et al. (1991). Florfenicol in Atlantic salmon, *Salmo salar* L. parr: tolerance and assessment of efficacy against furunculosis. *Journal Fish Diseases*, 14, 343-351.
- INGLIS, V and RICHARDS, R (1991). The *in vitro* susceptibility of *Aeromonas salmonicida* and other fish-pathogenic bacteria to 29 antimicrobial agents. *Journal Fish Diseases*, 14, 641-650.
- KIM, E and AOKI, T (1993). Drug resistance and broad geographical distribution of identical R plasmids of *Pasteurella piscicida* isolated from cultured yellowtail in Japan. *Microbiology and Immunology*, 37 (2), 103-109.
- McGINNIS, A et al. (2003) *In vitro* evaluation of the susceptibility of *Edwardsiella ictaluri*, etiologic agent of enteric septicemia in channel catfish, *Ictalurus punctatus* (Rafinesque), to florfenicol. *Journal Veterinary Diagnostic Investigation*, 15:576-579.
- MICHEL, C et al (2003). Chloramphenicol and florfenicol susceptibility of fish-pathogenic bacteria isolated in France: comparison of minimum inhibitory concentration by using recommended provisory standards for fish bacteria. *Journal Applied Microbiology* 95:1008-1015.
- RANGDALE, R. et al (1997). Minimum inhibitory concentrations of selected antimicrobial compounds against *Flavobacterium psychrophilum*, the causal agent of rainbow trout fry syndrome (RTFS). *Aquaculture*, 158, 193-201.
- ZHAO, J et al (1992). Drug resistance of *Vibrio anguillarum* isolated from ayu between 1989 and 1991. *Nippon Suisan Gakkaishi*, 58, 1523-1527.

Antibiótico para uso Aquícola

Uso Veterinário

Apresentação: Sacos plásticos laminados contendo 500 g e 2 kg.

Descrição: Cada quilograma de Aquaflor* 50% Premix contém 500 gramas de florfenicol.

Farmacologia: Aquaflor* é um antibiótico sintético de amplo espectro, que atua junto à ligação 50 S do ribossoma bacteriano, inibindo a síntese de proteína.

Indicações: Aquaflor* é indicado para o tratamento das seguintes doenças causadas por bactérias sensíveis ao florfenicol:

Espécie	Doença	Agente
Espécies de tilápias e seus híbridos	Septicemias hemorrágicas causadas por <i>Aeromonas</i> móveis	<i>Aeromonas</i> sp.
	Estreptococoses	<i>Streptococcus agalactiae</i>
Truta arco-íris	Doença da boca vermelha	<i>Yersinia ruckerii</i>

Precaução e contra-indicações:

Aquaflor* não deve ser utilizado para peixes em reprodução.

Dosagem e administração: Nas fábricas de ração adicionar Aquaflor* antes dos processos de extrusão e peletização e/ou medicar a ração diretamente nas fazendas de produção, através do recobrimento superficial dos "pellets". A ração medicada e ofertada aos animais deve fornecer 20 mg de Aquaflor* por quilograma de peso vivo durante 10 dias consecutivos. Vide tabela de inclusão de Aquaflor* por tonelada de ração de acordo com a quantidade de ração ofertada aos peixes.

Para recobrimento superficial: a) Adicionar uma quantidade conhecida de ração em um misturador, como por exemplo, um misturador de cimento; b) Pesar quantidade necessária de Aquaflor*; c) Pesar óleo de peixe ou óleo vegetal (2% é a taxa de inclusão desejável); d) Homogenizar Aquaflor* com o óleo em um recipiente plástico; e) Adicionar a mistura de Aquaflor*/óleo junto à ração em um misturador em baixa velocidade até que ração seja uniformemente medicada; f) Após o término deste processo, a ração medicada deve ser embalada e armazenada. Rações medicadas podem ser armazenadas por até 4 semanas.

Para incorporação em fábricas de ração: Adicionar Aquaflor* em quantidade recomendada junto aos outros ingredientes da ração antes do processo de extrusão e ou peletização. Rações medicadas podem ser armazenadas por até 4 semanas.

Tabela de incorporação do Aquaflor* (20 mg/kg)

Taxa de Alimentação (% peso corporal)	Aquaflor/ Ton de ração (kg do produto comercial)
0,5%	4,0
1,0%	2,0
2,0%	1,0
3,0%	0,66
5,0%	0,40

Período de Carência:

Espécies de tilápias e seus híbridos

14 dias após o último dia de tratamento.

Trutas

Para trutas arco-íris, o período de carência é calculado de acordo com a temperatura da água, seguindo a fórmula: 135 + temperatura da água em °C.

Onde: 135 é uma constante térmica expressa em graus dias (degree days), e a temperatura da água em °C.

Ex: Para temperatura média diária da água de 15 °C

• 135 degree days + 15 = 9 dias de período de carência.

Manipulação

Durante a aplicação, utilizar meia-máscara respiratória com filtro, luvas resistentes, roupas como proteção e óculos enquanto incorporar o premix à ração.

Não fumar ou comer enquanto manusear o produto ou a ração tratada.

Lavar as mãos com sabonete e água depois do uso do produto ou da ração medicada.

Limpar bem os equipamentos utilizados durante a medicação da ração.

PRECAUÇÕES:

Conservar em temperatura ambiente (15° a 30 °C), em local seco, fresco, ao abrigo dos raios solares, fora do alcance de crianças e animais domésticos.

O medicamento após incorporado na ração deve ser administrado aos animais em no máximo 4 semanas.

Validade:

24 (vinte e quatro) meses após a data de fabricação.

**Aquaflor* 50% Premix é confiança.
Confiança é Schering-Plough.**

A orientação do Médico Veterinário é fundamental para o correto uso do medicamento.