

Uso das fluoroquinolonas em cães e gatos domésticos

Use of fluoroquinolones in domestic dogs and cats

Uso de fluoroquinolonas en perros y gatos domésticos

Recebido: 04/07/2021 | Revisado: 12/07/2021 | Aceito: 16/07/2021 | Publicado: 25/07/2021

Maria de Fátima Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1092-9062>
Universidade Federal de Lavras, Brasil
E-mail: mariadefatimasmf@gmail.com

Iris da Fátima Mariotto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6743-6760>
Universidade Estadual de Maringá, Brasil
E-mail: irismariotto@yahoo.com

Isabela Lopes Massitel

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1998-4743>
Universidade Estadual de Maringá, Brasil
E-mail: isa_massitel@hotmail.com

Fernando Marcos Rubim

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4143-3032>
Universidade Federal de Lavras, Brasil
E-mail: fernandorubim@hotmail.com

João Vitor Fernandes Cotrim de Almeida

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9931-7838>
Universidade Federal de Lavras, Brasil
E-mail: joaovcotrim@gmail.com

Larissa Alexandra Felix

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1758-372X>
Universidade Federal de Lavras, Brasil
E-mail: felixlarissaa@gmail.com

Elisângela Elena Nunes Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1124-8066>
Universidade Federal de Lavras, Brasil
E-mail: elisangelacarvalho@ufla.br

Marcos Ferrante

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6979-2956>
Universidade Federal de Lavras, Brasil
E-mail: marcos.ferrante@ufla.br

Resumo

As fluoroquinolonas são drogas sintéticas que evoluíram ao longo do tempo, sendo formadas por um grupo de antibióticos desenvolvido a partir do ácido nalidíxico, contendo assim, quatro gerações com diferenças estruturais que alteram o espectro de atividade. As fluoroquinolonas são utilizadas em todo o mundo no tratamento de infecções de origem bacteriana. Este estudo teve como objetivo reunir informações sobre o uso das fluoroquinolonas em cães e gatos domésticos. Para a realização desta revisão bibliográfica, foram coletados os dados do período de 2006 a 2019 na literatura disponível no Portal da Capes, no Google Acadêmico e em livros, utilizando-se os seguintes descritores: *fluoroquinolones in dogs* e *fluoroquinolones in cats*, também sendo empregadas estas palavras em português. A partir desta busca pode-se verificar que as fluoroquinolonas são indicadas em terapias humanas e veterinárias, e possuem, atualmente, atividade antimicrobiana bastante satisfatória, boa disponibilidade através da via oral, boa difusão para os tecidos, meia-vida prolongada e toxicidade significativamente reduzida. A resistência a este antibiótico pode ser atribuída a fatores como: uso indiscriminado e abusivo, facilidade de acesso, uso errôneo em tratamentos não-infecciosos, entre outros fatores. São indicadas principalmente para cães e gatos com infecções bacterianas de organismos Gram-negativos, Gram-positivos e bactérias anaeróbias. Conclui-se que os antimicrobianos do grupo das quinolonas evoluíram ao longo do tempo, com a intenção de criar antimicrobianos eficazes, de ampla ação, mínimos efeitos adversos e preço acessível.

Palavras-chave: Antibioticoterapia; Infecção bacteriana; Quinolonas; Resistência bacteriana.

Abstract

Fluoroquinolones are synthetic drugs that have evolved over time, being formed by a group of antibiotics developed from nalidixic acid, thus containing four generations with structural differences that alter the spectrum of activity. Fluoroquinolones are used worldwide in the treatment of infections of bacterial origin. This study aimed to gather information on the use of fluoroquinolones in domestic dogs and cats. To conduct this literature review, data were

collected from 2006 to 2019 in the literature available at the Capes Portal, Google Scholar and books, using the following descriptors: fluoroquinolones in dogs and fluoroquinolones in cats, also using these words in Portuguese. From this search it can be seen that fluoroquinolones are indicated in human and veterinary therapies, and currently have very satisfactory antimicrobial activity, good availability through the oral route, good diffusion to tissues, prolonged half-life, and significantly reduced toxicity. Resistance to this antibiotic can be attributed to factors such as: indiscriminate and abusive use, ease of access, misuse in non-infectious treatments, among other factors. They are indicated mainly for dogs and cats with bacterial infections of Gram-negative, Gram-positive, and anaerobic bacteria. It is concluded that antimicrobials from the quinolone group have evolved over time with the intention of creating effective antimicrobials with broad action, minimal adverse effects, and affordability.

Keywords: Antibiotic therapy; Bacterial resistance; Bacterial infection; Quinolones.

Resumen

Las fluoroquinolonas son fármacos sintéticos que han evolucionado a lo largo del tiempo, estando formadas por un grupo de antibióticos desarrollados a partir del ácido nalidíxico, por lo que contienen cuatro generaciones con diferencias estructurales que alteran el espectro de actividad. Las fluoroquinolonas se utilizan en todo el mundo para el tratamiento de infecciones de origen bacteriano. Este estudio tenía como objetivo reunir información sobre el uso de fluoroquinolonas en perros y gatos domésticos. Para realizar esta revisión bibliográfica, se recopiló información desde 2006 hasta 2019 en la literatura disponible en el Portal Capes, Google Scholar y libros, utilizando los siguientes descriptores: *fluoroquinolones in dogs* y *fluoroquinolones in cats*, utilizando también estas palabras en portugués. De esta búsqueda se desprende que las fluoroquinolonas están indicadas en terapias humanas y veterinarias, y actualmente tienen una actividad antimicrobiana muy satisfactoria, una buena disponibilidad por vía oral, una buena difusión en los tejidos, una vida media prolongada y una toxicidad significativamente reducida. La resistencia a este antibiótico puede atribuirse a factores como: el uso indiscriminado y abusivo, el fácil acceso, el mal uso en tratamientos no infecciosos, entre otros factores. Están indicados principalmente para perros y gatos con infecciones bacterianas de organismos Gram-negativos, Gram-positivos y bacterias anaerobias. Se concluye que los antimicrobianos del grupo de las quinolonas han evolucionado a lo largo del tiempo, con la intención de crear antimicrobianos eficaces de amplia acción, mínimos efectos adversos y precio asequible.

Palabras clave: Terapia con antibióticos; Infección bacteriana; Quinolonas; Resistencia bacteriana.

1. Introdução

As fluoroquinolonas representam uma das diversas classes de agentes antimicrobianos, que são utilizados em medicina humana e veterinária, no tratamento de uma grande variedade de infecções causadas por micro-organismos. O considerável sucesso desses produtos sintéticos pode ser atribuído ao amplo espectro de atividade, baixa toxicidade, fácil penetração na maioria das células bacterianas e boas propriedades farmacocinéticas (Eshar, et al., 2018). Entretanto, o uso constante e a utilização incorreta, levam a resistência por bactérias patogênicas para o animal e o homem (Cardoso, et al., 2015; Ishii, et al., 2011).

Os efeitos adversos mais comuns relacionados às fluoroquinolonas são geralmente leves e envolvem o trato gastrointestinal e o sistema nervoso central. As evidências disponíveis sugerem que os efeitos adversos podem ser próprios da classe das fluoroquinolonas, ou podem estar associados a uma porção química particular da estrutura molecular de cada fluoroquinolona, variando assim em frequência, severidade e natureza (Sousa, et al., 2014), ou podem também ocorrer devido a maiores concentrações plasmáticas e aumento da penetração tecidual, como reflexo do maior volume de distribuição (Eshar, et al., 2018).

As taxas de resistência aos antibióticos em animais de companhia aumentaram ao longo dos anos, e esse acréscimo acompanhou a utilização mais frequente de antimicrobianos no tratamento de infecções nesses animais, sem a certeza da real necessidade, já que exames para a identificação bacteriana e a susceptibilidade antimicrobiana muitas vezes não são realizados (Jerzsele & Pászttiné-Gere, 2015).

Existe um grande número de novas fluoroquinolonas baseadas em alterações estruturais a partir das primeiras bases descobertas. Essas alterações realizadas permitiram que esta classe de antimicrobiano incrementasse o espectro de ação, e em consequência, que se expandisse no mercado consideravelmente. São geralmente bem toleradas, com poucos efeitos colaterais. No entanto, estes podem ter sérios efeitos adversos (Boothe, et al., 2006; Gebru, et al., 2011). Devido à importância desta

classe de antimicrobianos, o objetivo desta revisão foi reunir informações sobre o uso das fluoroquinolonas em cães e gatos domésticos.

2. Metodologia

Para realização desta revisão bibliográfica foram selecionados documentos disponíveis nos domínios Portal Capes e Google Acadêmico, além de livros didáticos das áreas de clínica médica e cirurgia de pequenos animais, publicados no período de 2006 a 2019. Foram utilizados como descritores da pesquisa as palavras: “*fluroquinolones in dogs*”; “*fluroquinolones in cats*”; “fluoroquinolonas em cães” e “fluoroquinolonas em gatos”.

3. Resultados e Discussão

3.1 Classificação das fluoroquinolonas

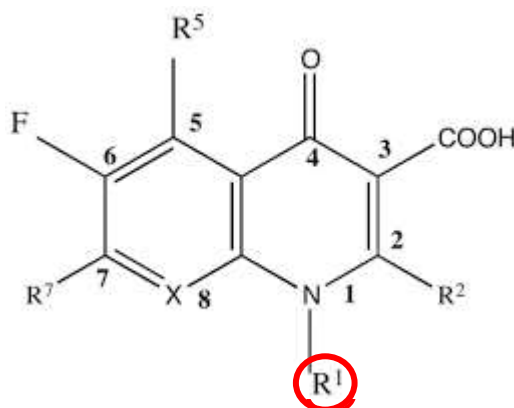
3.1.1 Quinolonas de Primeira Geração

As quinolonas de primeira geração incluem a cinoxacina e o ácido nalidíxico, que são as quinolonas não fluoradas mais antigas, e com o passar do tempo estão sendo menos usadas. O uso dessas drogas tem sido restrito ao tratamento de infecções não complicadas do trato urinário (Jong, et al., 2018).

Cinoxacina e ácido nalidíxico requerem dosagens mais frequentes do que as novas quinolonas. Esses agentes são desaconselhados para uso em pacientes com função renal deficiente devido à diminuição significativa das concentrações na urina (Sumano, et al., 2018). O ácido nalidíxico não é recomendado como tratamento em infecções urinárias, pois ocorre resistência bacteriana rapidamente, podendo levar a resistência cruzada com outras quinolonas. Ambos não têm atividade significativa contra *Pseudomonas* spp. e *Staphylococcus* spp. (Barros, et al., 2012; Riviere, et al., 2015).

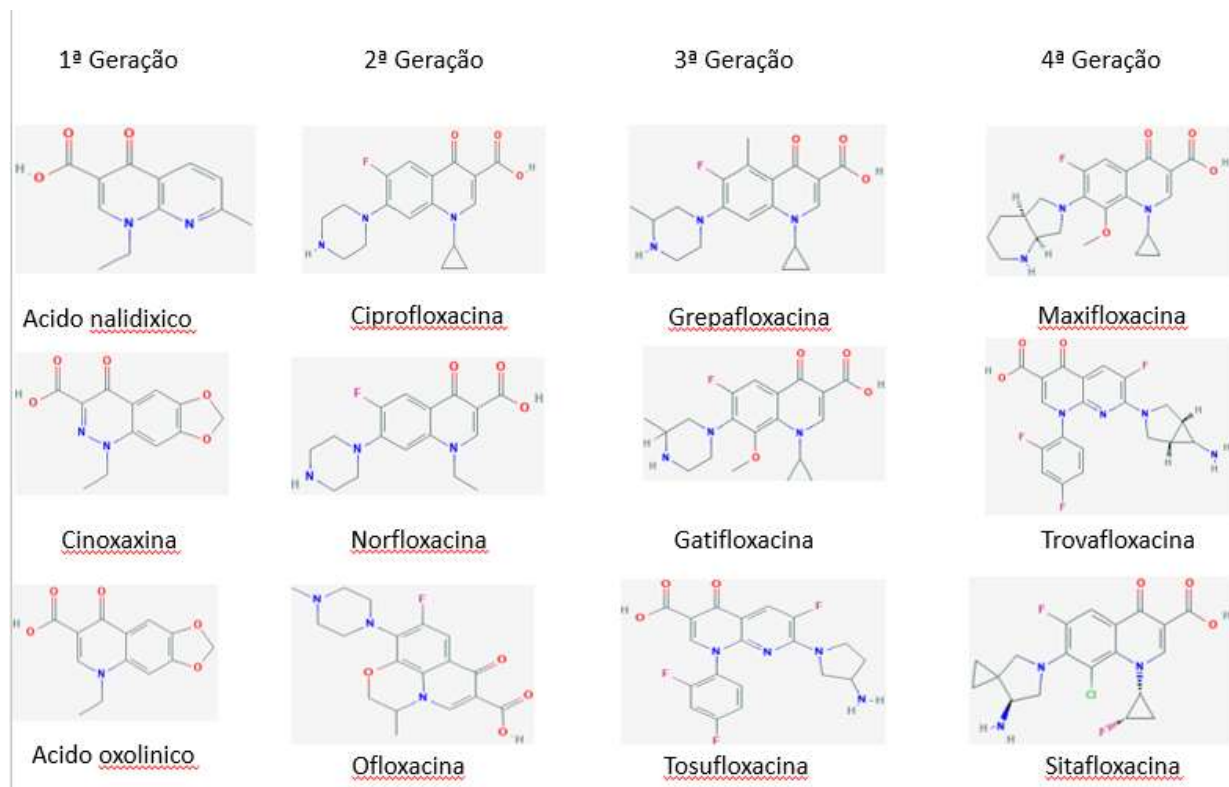
As quinolonas de primeira geração possuem compostos administráveis por via parenteral, permitem boa absorção após administração oral e concentram-se no trato urinário. Estruturalmente, o grupo substituinte na posição R¹ manteve-se inalterado (Figura 1), devido à característica de aumento da potência antibacteriana estar ligada ao menor tamanho da molécula, sendo recomendado que este não seja maior que um grupo etilo (Guillard, et al., 2016) (Figura 2).

Figura 1. Representação das estruturas químicas do ácido nalidíxico com destaque à posição R¹.



Fonte: Adaptado de Leyva, et al. (2004, p. 190).

Figura 2. Fórmula das quinolonas e suas diferentes gerações.



Fonte: Adaptado de Rodrigues-Silva, et al. (2014, p. 870)

As fluoroquinolonas de primeira geração eram usadas para o tratamento de infecções do trato urinário, infecções gastrointestinais e infecções do trato respiratório. Têm atividade aumentada principalmente contra patógenos Gram-negativos e potência limitada contra agentes patogênicos Gram-positivos (Jong, et al., 2018).

A cinoxacina tem sido usada para tratar infecções recorrentes do trato urinário inicial e prostatite bacteriana em cães. No entanto, este uso veterinário nunca foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) nos Estados Unidos. Na infecção do trato urinário complicada, os inibidores da girase mais antigos, como a cinoxacina, não são mais indicados (Papich, 2012).

3.1.2 Quinolonas de Segunda Geração

Nesta classe, a presença de um átomo de flúor intensifica a atividade contra Gram-negativos, assim como aumenta a cobertura contra patógenos Gram-positivos. Após a incorporação da molécula do flúor, a partir da segunda geração as quinolonas também podem ser denominadas fluoroquinolonas. Em comparação com medicamentos de primeira geração, esses agentes têm aplicações clínicas mais amplas no tratamento de infecções complicadas do trato urinário, pielonefrite, pneumonias, infecções de pele e tecidos moles, infecções por clamídia, prostatite, osteomielite, febres entéricas, cólera e salmonelose, infecções causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, exacerbações agudas de bronquite crônica e pneumonia nosocomial (Eshar, et al., 2018; Kukanich, et al., 2016). Expressam um equilibrado espectro de atividade, com eficácia aumentada contra *Streptococcus pneumoniae* e menor para *P. aeruginosa* (Shimizu & Harada, 2017).

A ciprofloxacin é a droga de referência deste nesse grupo contra Gram-negativos e tem atividade limitada contra Gram-positivos. Em poucos trabalhos foram relatados a absorção oral, apenas estimativas derivadas de estudos independentes realizados em cães indicaram que a absorção oral varia de um valor baixo, de 42%, até 74% ou 97%, dependendo da pesquisa (Papich, 2012). Em gatos, a absorção oral é baixa (22-33%) (Govendir, et al., 2011).

A absorção oral variável e possivelmente baixa da ciprofloxacina em cães e gatos sugere que as doses devam ser mais altas do que as da enrofloxacin, marbofloxacina ou orbifloxacina (Farca, et al., 2007). A enrofloxacin, na maioria dos animais, é biotransformada em ciprofloxacina. A ciprofloxacina é um metabólito desmetil ativo da enrofloxacin e pode contribuir de maneira ativa para os efeitos antibacterianos (Dimitrova, et al., 2013).

A enrofloxacin, como outras fluoroquinolonas, é usada para o tratamento contra bactérias susceptíveis em uma variedade de espécies. O tratamento inclui infecções de pele e tecidos moles, infecções do trato urinário inferior em cães e gatos, infecções por *Chlamydomphila felis* em gatos e colite ulcerativa causada por *Escherichia coli* em cães. Tem se mostrado efetiva para o tratamento de infecções por *Rickettsia* spp. em cães. Com tudo, não é efetiva para o tratamento de *Ehrlichia* spp. (Papich, 2012).

Altas concentrações podem causar toxicidade sobre o sistema nervoso central (SNC), principalmente em animais com insuficiência renal. Pode também haver êmese esporádica, náusea e diarreia. Todas as fluoroquinolonas podem causar artropatia em animais jovens. Os cães são mais sensíveis entre a 4ª e 28ª semanas de vida. Raças de cães de grande porte e animais com crescimento rápido são mais susceptíveis (Sumano, et al., 2018). Os gatos são relativamente mais resistentes ao dano em cartilagens (Carvalho, et al., 2014). A cegueira é relatada em gatos, causada pela degeneração da retina, podendo o animal sofrer com cegueira permanente. Tal alteração pode ser dependente da dose. É aconselhável não administrar doses maiores que 5 mg/kg/dia em gatos e usar com cautela em animais com tendência a convulsões, como os epiléticos (Kukanich, et al., 2016).

Embora o FDA tenha rotulado algumas quinolonas de segunda geração para o tratamento de infecções do trato respiratório inferior e sinusite aguda, deve-se ressaltar que *Streptococcus pneumoniae* é frequentemente resistente a esta classe. Consequentemente, as quinolonas de segunda geração não são as drogas de primeira escolha para infecções do trato respiratório inferior e sinusite aguda (Govendir, et al., 2011). Têm atividade aumentada, principalmente contra patógenos Gram-negativos e potência limitada contra agentes patogênicos Gram-positivos (pneumococos e *Staphylococcus aureus* resistente à metilina) (Cardoso, et al., 2015; Landoni & Albarellos, 2018).

A ofloxacina não é confiável para tratamento contra infecções por pneumococos, mas apresenta adequada atividade contra micoplasmas, e a maioria dos *Streptococcus* spp. são resistentes. Não é apropriada para o tratamento de infecções moderadas ou graves por *Staphylococcus* spp., pois pode ocorrer resistência durante o tratamento (Jong, et al., 2018).

Dos agentes de segunda geração, a ofloxacina apresenta maior ação contra a *Chlamydia trachomatis*, no entanto a ciprofloxacina é o fármaco mais utilizado, devido à disponibilidade em formulações orais e intravenosas e ao amplo conjunto de indicações marcadas pelo FDA (Jerzsele & Pászti-Gere, 2015).

As reações adversas medicamentosas desta classe são: efeitos no SNC, gastrointestinais, erupções cutâneas e reações alérgicas, fototoxicidade, danos na cartilagem em animais jovens e tendinites. Geralmente as síndromes renais e hepáticas são menores devido à interação com enzimas da família do citocromo P450. Reações medicamentosas adversas como síndrome hemolítico-urêmica podem ocorrer neste grupo. A solução intravenosa deve ser administrada lentamente, durante 30 minutos. Em altas doses, pode causar náuseas, vômitos e diarreia (Papich, 2012).

3.1.3 Quinolonas de Terceira Geração

As quinolonas de terceira geração incluem pradofloxacina, levofloxacina, gatifloxacina, orbifloxacino, marbofloxacino, moxifloxacina e esparfloxacina. Esses agentes são separados em uma terceira classe devido à atividade expandida contra organismos Gram-positivos, particularmente *Streptococcus pneumoniae* e patógenos atípicos como *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae*. Embora as quinolonas de terceira geração mantenham ampla cobertura

contra Gram-negativos, elas são menos ativas que a ciprofloxacina contra cepas de *Pseudomonas* spp. (Boothe, et al., 2018; Yohannes, et al., 2015).

A farmacocinética dos agentes do grupo é favorável. Os fármacos desta geração possuem atividade aumentada contra patógenos Gram-positivos (concentração inibitória mínima (CIM) pneumocócica 0,12-0,25 mg/L), o que permite uma dose única diária e desempenho retido contra *Streptococcus pneumoniae* resistentes à ciprofloxacina, sendo indicados para infecções do trato respiratório (Farca, et al., 2007).

Devido ao espectro antimicrobiano expandido, as quinolonas de terceira geração são úteis no tratamento de pneumonia, sinusite aguda e exacerbações agudas de bronquite crônica. Essas drogas podem ser úteis em infecções complicadas de tecidos moles e do SNC, incluindo abscessos e infecções associadas a derivações liquóricas. Muitas vezes são usadas em substituição a aminoglicosídeos em pacientes com riscos de toxicidade renal (Papich, 2012).

A marbofloxacina, como as demais fluoroquinolonas, é usada para o tratamento de infecções causadas por bactérias suscetíveis em diversas espécies animais. Entre as infecções tratadas com este medicamento, incluem-se as de pele e tecido mole, ósseas, do trato urinário inferior, as pneumonias e as doenças provocadas por micro-organismos intracelulares, é eficaz no tratamento de infecções hematógenas, como as provocadas por *Mycoplasma haemofelis* em gatos, neste caso, é indicado a dose de 2,75 mg/kg a cada 24 horas por via oral durante 14 dias. Em cães, a meia-vida da marbofloxacina é de 7–9 horas, mas, em alguns estudos, pode ser maior (Lei, et al., 2018; Papich, 2012).

Podem ser tóxicas para o SNC, e provocar vômitos e diarreias quando utilizadas em altas concentrações. A administração por via intravenosa em pacientes anestesiados, não altera os parâmetros cardiovasculares. Estudos de toxicidade realizados pelo fabricante mostram ausência de lesões oculares ou problemas de visão em gatos. Na dose de 17 mg/kg e 28 mg/kg (3 e 5 vezes acima do limite superior), não provocou alterações oculares. Em dose duas vezes superior ao limite, a marbofloxacina provocou danos articular em cães de 4-5 meses de idade. Em gatos de oito meses de idade, que utilizaram as doses entre 17 e 28 mg/kg por 42 dias, por via articular, a marbofloxacina foi associada a dano cartilaginoso (Jerzsele & Pásztiné-Gere, et al., 2015).

O orbifloxacino está registrado para uso em cães e gatos. Como outras fluoroquinolonas, é usado para tratar infecções com bactérias suscetíveis em uma variedade de espécies. O tratamento de infecções tem incluído os problemas com pele, tecidos moles e do trato urinário inferior em cães e gatos. Na dose que consta da bula, o orbifloxacino é ativo contra a maioria das bactérias. Dentro da faixa de doses aprovadas, são necessárias doses maiores para combater organismos com valores maiores de CIM. Em gatos, a suspensão oral e os comprimidos de orbifloxacino não são bioequivalentes. Com base em mg/kg, a suspensão oral de orbifloxacino proporciona níveis plasmáticos mais baixos e variáveis que os comprimidos. A dose da suspensão oral para gatos é de 7,5 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez ao dia, mas a dose em comprimidos pode ser mais baixa (Gebru, et al., 2011).

3.1.4 Quinolonas de quarta geração

A cada nova geração de fluoroquinolonas há uma busca por maior ação antimicrobiana e maior número de propriedades farmacológicas, no caso das fluoroquinolonas de quarta geração (trovafloxacina e gemifloxacina) o critério é a atividade contra organismos anaeróbios (Sykes & Blondeau, 2014). Estas fornecem uma alternativa vantajosa para terapias antibacterianas, especialmente em áreas onde há prevalência de organismos resistentes às penicilinas e macrolídeos (Kizerwetter-Świda, et al., 2016). Esses novos agentes exibem uma atividade mais potente e de espectro mais amplo contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, além de, propriedades farmacocinéticas aprimoradas em comparação com as fluoroquinolonas anteriores (Landoni & Albarellos, 2018).

A moxifloxacina, quinolona de terceira geração, possui um núcleo aromático bicíclico com um carbono na posição 8, enquanto a gemifloxacina, é uma naftiridona, com um átomo de azoto na posição 8. Os dois compostos possuem um anel ciclopropilo na posição N1. A estrutura destas fluoroquinolonas conduz a menor fotossensibilidade, por não conterem átomos de halogênio ligados na posição 8. A moxifloxacina, e a gemifloxacina possuem diferenças relativas entre si, com relação às aplicações clínicas e suscetibilidade à resistência, sendo que a moxifloxacina apresenta maior atividade contra bactérias Gram-positivas e anaeróbicas enquanto que a gemifloxacina apresenta maior atividade contra Gram-negativos, Gram-positivos e anaeróbios. Já a trovafloxacina é uma trifluoronaftiridona com um grupo 3- azabiciclo hexano na posição 7, e um grupo 2,4-difluorofenil na posição N1 que conferem, em conjunto, uma maior atividade contra organismos Gram-positivos e organismos anaeróbios que o grupo ciclopropilo da ciprofloxacina, mantendo a mesma capacidade contra organismos Gram-negativos (Silley, et al., 2007).

As fluoroquinolonas de quarta geração apresentam excelente atividade contra ambas enzimas, DNA-girase e topoisomerase IV, tanto em bactérias Gram-negativas quanto em Gram-positivas. Diferentes das fluoroquinolonas de segunda geração, que apresentam maior atividade sobre a enzima DNA-girase que sobre as topoisomerase IV de bactérias Gram-negativas. Essa característica proporciona maior potência, além de dificultar a emergência de resistência ao antimicrobiano, já que serão necessárias mutações adicionais, uma vez que a atuação do antimicrobiano em qualquer uma das enzimas será suficiente para inibir o desenvolvimento bacteriano (Yohannes, et al., 2015).

Entre as quinolonas de quarta geração, a gemifloxacina é composta por um núcleo naftiridona e um grupo metiloxima; possui, após administração oral, um excelente perfil farmacocinético em pequenos animais. A meia-vida sérica longa em animais deveria ser aplicável a medicamentos para uso humano, o que seria bom o suficiente para uma dose única diária. Verificou-se ainda que a gemifloxacina possui boa eficácia tanto *in vitro* como *in vivo*, além de possuir um bom desempenho contra patógenos importantes do trato respiratório, como: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus* spp., Influenza e *Moraxella catarrhalis* (Sumano, et al., 2018).

As quinolonas contendo as reações de acoplamento do sal de pirrolidina (estrutura inéditas, havendo um grupo alquioxima na posição 4 e um substituinte aminometilo na posição 3 do anel) e vários núcleos quinolona ou naftiridona dão origem a novos compostos finais. Foram desenvolvidas para ter um desempenho antibacteriano favorável não apenas contra cepas Gram-negativas, mas também organismos Gram-positivos, incluindo o *Staphylococcus* resistente à metilicina. Eles mostraram atividades potentes contra bactérias Gram-positivas, tais como *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus epidermidis* (Moyaert et al., 2019).

As concentrações inibitórias mínimas desses medicamentos contra organismos Gram-positivos, Gram-negativos, anaeróbicos e atípicos demonstra a potência aumentada *in vitro*. As evidências clínicas disponíveis, sugerem o potencial aumento da eficácia desses medicamentos no tratamento de várias infecções hospitalares e/ou adquiridas na comunidade. Em comparação com a ciprofloxacina, os perfis farmacocinéticos demonstram biodisponibilidade equivalente ou maior, concentrações plasmáticas mais elevadas e penetração tecidual aumentada, conforme refletido num maior volume de distribuição. As interações medicamentosas são possíveis entre compostos contendo cátions multivalentes e todas as quinolonas; entre a teofilina e ciprofloxacina ou a grepafloxacina (Kizerwetter-Świda, et al., 2016).

Essas drogas se caracterizam por uma ampliação do espectro das anteriores, passando a ser muito ativas contra *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus mycoplasma*, *Chlamydia* sp. e *Ureaplasma* sp. A atividade contra anaeróbios também é aumentada, mas não a ponto de incluir essas quinolonas no grupo de drogas anaerobicidas. Dados preliminares indicam que o risco de surgimento de resistência em Gram-positivos é menor para as quinolonas de quarta geração do que com as demais, pois apresentam meias-vidas longas. Demonstram excelente espectro contra germes causadores de pneumonia, são ativas contra micobactérias e apresentam boa penetração no SNC (Liu, et al., 2017; Papich, 2012).

O moxifloxacino, embora seja um antibiótico de uso humano, é empregado em pequenos animais para o tratamento de infecções refratárias a outros antibióticos, incluindo infecções cutâneas, pneumonias e infecções dos tecidos moles. O espectro de ação inclui cocos Gram-positivos e bactérias anaeróbicas que podem ser resistentes a outras quinolonas. Uma vez que outras quinolonas de uso veterinário são preferidas para o tratamento inicial (enrofloxacino, orbifloxacino, danofloxacino e marbofloxacino), a administração de moxifloxacino não é comum. Os resultados da utilização em pequenos animais são esparsos e os esquemas terapêuticos derivam, principalmente, da administração em seres humanos (Ceric, et al., 2019; Lei, et al., 2018; Papich, 2012). (Tabela 1).

Tabela 1. Desenvolvimento químico das gerações das quinolonas, atividade contra bactérias e farmacocinética.

Geração	Nome	Atividade bacteriana	Farmacocinética
Primeira geração	Ácido nalidíxico	Sem atividade para bactéria Gram +	Absorção oral, pouca penetração nos tecidos
Segunda geração	Ciprofloxacina Perfloxacina Norfloxacina Ofloxacina Enrofloxacina	Eficaz contra Gram – e atividade limitada contra Gram +	Elevada absorção; maior penetração nos tecidos e elevado tempo de meia-vida
Terceira geração	Pradofloxacina Marbofloxacino Grepafloxacina Cinafloxacina	Elevado espectro de ação e atividade contra Gram +	Aumento lipofilicidade; boa penetração respiratória e tempo de meia-vida aumentado
Quarta geração	Gatifloxacina Gemifloxacina	Atividade contra Gram + aumentada e potência contra anaeróbios	Idem as quinolonas de terceira geração

Fonte: Autores.

3.2 Resistências encontradas às fluoroquinolonas

Para que se conheça a sensibilidade de uma bactéria é necessário que seja feito a cultura bacteriana e o antibiograma, sendo esta uma das provas mais importantes do laboratório de microbiologia clínica, pois classifica a sensibilidade dos microrganismos contra diferentes agentes antimicrobianos (Domingos, et al., 2017). Existem consequências na escolha empírica do tratamento terapêutico, por isso, a realização do teste de susceptibilidade é imprescindível para evitar o uso de um antimicrobiano impróprio, com conseqüente falha terapêutica. Para que uma terapia antibacteriana seja eficaz, é necessário que o fármaco consiga atingir o correspondente índice farmacocinético/farmacodinâmica. No caso dos antibióticos o índice é a concentração plasmática máxima/concentração inibitória mínima (C_{max}/CIM), sendo antibióticos concentração dependentes, enquanto que para os antibióticos tempo-dependentes o índice é o tempo com a concentração plasmática acima da CIM (T>CIM). Por tanto, o desfecho do protocolo antibiótico depende do resultado da interação entre a disposição do fármaco no plasma e a suscetibilidade de bactéria causante da infecção. Em virtude da complexidade, a seleção das drogas apropriadas tanto para o teste de suscetibilidade quanto para a terapia antimicrobiana torna-se uma missão cada vez mais difícil, podendo levar ao aumento da mortalidade e da morbidade dos pacientes tratados de maneira incorreta (Jong, et al., 2018; Kizerwetter-Świda, et al., 2016; Sykes & Blondeau, 2014).

Estudos realizados de diversos países apresentam os resultados do monitoramento da susceptibilidade de bactérias isoladas de cães e gatos para as fluoroquinolonas. Um dos mais relevantes foi o realizado pelo programa pan-europeu de vigilância antimicrobiana que coleta patógenos bacterianos de cães e gatos não expostos recentemente a antimicrobianos. Neste programa foram avaliados 616 isolados de infecções do trato urinário de cães e gatos entre 2008 e 2010. Os resultados demonstram que mais do 90% dos isolados de *Escherichia coli* e *Staphylococcus intermedius* apresentaram susceptibilidade

frente as fluoroquinolonas. No caso de *Proteus mirabilis* isolada de cães, a enrofloxacinina apresentou elevados índices de sensibilidade (~ 90%) (Moyaert, et al., 2019).

Outro estudo, também realizado por Moyaert, et al. (2019) foi avaliada a sensibilidade de 464 isolados de cães e gatos com infecção do trato respiratório em toda a Europa. O principal patógeno dos cães foi *Staphylococcus pseudintermedius*, que apresentou mais de 90% de suscetibilidade às fluoroquinolonas, e dentre os *Streptococcus* spp., nenhum foi resistente à enrofloxacinina, porém 31,4% destes apresentou suscetibilidade intermediária. Já os *Streptococcus* spp. isolados de gatos foram 100% suscetíveis a todos os antibióticos estudados, exceto ao enrofloxacinino, que apresentou 2% de resistência por parte dos microrganismos.

No trabalho de Liu, et al. (2017), determinaram a associação entre o perfil de virulência e resistência à fluoroquinolonas em *Escherichia coli* isoladas de cães e gatos. O estudo foi realizado com 174 isolados de *E. coli* patogênicos e comensais que apresentaram alta resistência à enrofloxacinina (60,9%). Em outra pesquisa científica, houve a determinação de um desenho de estudo transversal onde foi identificado a presença de cepas resistentes ao ácido nalidíxico e ciprofloxacina em isolados de matéria fecal de cães (Lalonde-Paul, et al., 2018).

No Brasil, Sfaciotte, et al., (2014), coletaram amostras de 25 animais de diferentes espécies de locais distintos (*swabs* otológicos, *swabs* de ferida, secreções nasal, abscesso, biópsia óssea, urina), atendidos em um Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Maringá. Neste estudo foram testadas as fluoroquinolonas: enrofloxacinina, norfloxacina e levofloxacina, com percentuais de resistência de 52,6% (10/19), 78% (7/9) e 50% (2/2), respectivamente. Entre os cocos Gram-positivos, os percentuais de resistência foram de 50% (4/8), 60% (3/5) e 50% (1/2), respectivamente, e entre os bacilos Gram-negativos, 67% (6/9), 100% (4/4) e 50% (1/2), respectivamente.

Neste mesmo estudo, a enrofloxacinina e a norfloxacina foram testadas juntas em seis amostras e mostraram padrões homogêneos de resistência (resistência ou sensibilidade para as duas drogas), ambos fármacos foram resistentes em quatro amostras e sensíveis em duas amostras. As três drogas (enrofloxacinina, norfloxacina e levofloxacina) foram testadas juntas em três amostras, duas destas amostras obtiveram um padrão homogêneo, sendo uma amostra sensível a todas as três drogas e uma resistente, na terceira amostra, a enrofloxacinina e a norfloxacina obtiveram um padrão de resistência *in vitro* enquanto a levofloxacina se mostrou sensível. Provando que quando uma das drogas desta classe de antimicrobiano se torna resistente, normalmente ocorre uma resistência cruzada a todas as outras drogas (Sfaciotte, et al., 2014).

Em outra pesquisa realizada no Brasil, amostras de urina de 100 cães e gatos com sinais de infecção do trato urinário foram coletadas assepticamente, seguidamente foi realizada a avaliação microbiológica por meio de métodos qualitativos, quantitativos e urinálise. Para as cepas Gram-positivas, os maiores índices de resistência estiveram relacionados à tetraciclina (46,1%), enrofloxacinina, cotrimazol e estreptomina (42,3% cada). Para *Escherichia coli*, patógeno que corresponde isoladamente ou em associação a mais de 50% das bactérias deste estudo, os percentuais de resistência relacionados a enrofloxacinina foram de 42,1%. Esses resultados refletem a ampla utilização desses princípios ativos na prática clínica veterinária (Carvalho, et al., 2014; Maaland, et al., 2014).

O emprego contínuo de determinadas drogas acaba por exercer uma pressão seletiva que resulta no aparecimento de resistência ao longo do tempo, o que torna os animais de companhia reservatórios de bactérias resistentes. Nesse contexto deve-se reservar atenção às fluoroquinolonas, como por exemplo a enrofloxacinina, de emprego exclusivo em medicina veterinária e comumente utilizada no tratamento de infecções do trato urinário. Embora tenha sido verificado menor percentual de resistência nas bactérias Gram-negativas desta pesquisa, ressalta-se que *Escherichia coli*, microrganismo mais prevalente deste estudo, é considerada importante disseminadora de genes de resistência às fluoroquinolonas (Carvalho, et al., 2014; Maaland, et al., 2014)

Conforme verificado por Kohl, et al. (2016), o qual realizaram um estudo transversal retrospectivo com 168 amostras, proveniente de diversas afecções de 85 cães e 14 gatos de diversas idades e ambos os sexos, atendidos na Universidade do Contestado (Canoinhas, SC) durante os meses de fevereiro de 2012 até dezembro de 2014. As amostras foram obtidas de animais atendidos na rotina do Hospital Veterinário, submetidos ou não a tratamento prévio com antimicrobiano. Neste trabalho foi testado o uso da enrofloxacin 5mg, que apresentou baixa resistência bacteriana, com 18,46% (n=12/65) nas cepas totais, 13,33% (n=6/45) nas Gram-positivas e 30% (n=6/20) nas Gram-negativas.

4. Considerações Finais

Os primeiros antimicrobianos do grupo das quinolonas foram utilizados no início dos anos 1960, e visando o desenvolvimento de fármacos mais eficazes, com amplo espectro de ação, mínimos efeitos adversos, preço acessível e que alcançassem níveis satisfatórios de aceitação tanto no mercado farmacêutico quanto a nível hospitalar, as quinolonas têm evoluído constantemente desde então. Contudo, a resistência bacteriana é um problema a ser combatido. Mesmo com o uso correto da droga, a exposição das bactérias ao antibiótico já faz com que iniciem a expressão de mecanismos de resistência.

Referências

- Barros, M. R., Silveira, W. D., Araújo, J. M., Costa, E. P., Oliveira, A. A. F., Santos, A. P. S. F., Silva, V. A. S., & Mota, R. A. (2012). Resistência antimicrobiana e perfil plasmidial de *Escherichia coli* isolada de frangos de corte e poedeiras comerciais no Estado de Pernambuco. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 32(5), 405-410. doi: 10.1590/S0100-736X2012000500008.
- Boothe, D. M., Boeckh, A., Simpson, R. B. & Dubose, K. (2006). Comparison of pharmacodynamic and pharmacokinetic indices of efficacy for 5 fluoroquinolones toward pathogens of dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(6), 1297-306. doi: 10.1892/0891-6640(2006)20[1297:copapi]2.0.co;2.
- Boothe, D. M., Bush, K. M., Boothe, H. W., & Davis, H. A. (2018). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral pradofloxacin administration in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 79(12), 1268-1276. doi: 10.2460/ajvr.79.12.1268.
- Cardoso, A. L. S. P., Kanashiro, A. M. I., Stoppa, G. F. Z., Castro, A. G. M., Luciano, R. L., & Tessari, E. N. C. (2015). Avaliação do perfil de resistência antimicrobiana de *Escherichia coli* isolada de aves comerciais. *Revista Eletrônica Nutritime*, 12(2), 3980-3988. <https://www.nutritime.com.br/site/wp-content/uploads/2020/02/Artigo-297.pdf>.
- Carvalho, V. M., Spinola, T., Tavorali, F., Irino, K., Rosana M., Oliveira, R. M., & Ramos, M. C. C. (2014). Infecções do trato urinário (ITU) de cães e gatos: etiologia e resistência aos antimicrobianos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 34(1), 62-70. doi: 10.1590/S0100-736X2014000100011.
- Ceric, O., Tyson, G. H., Goodman, L. B., Mitchel, P. K., Zhang, Y., Prarat, M. Reimschuessel, R. (2019). Enhancing the one health initiative by using whole genome sequencing to monitor antimicrobial resistance of animal pathogens: Vet-LIRN collaborative project with veterinary diagnostic laboratories in United States and Canada. *BMC Veterinary Research*, 15(1), 1-13. doi: 10.1186/s12917-019-1864-2.
- Dimitrova, D., Dimitrova, A., & Tsoneva, D. (2013). Comparative analysis of enrofloxacin pharmacokinetics in dogs and cats. *Bulgarian Journal of Agricultural Science*, 19(4), p. 860-865, 2013. <https://www.agrojournal.org/19/04-38.pdf>.
- Domingos, L. C., Moreira, M. V., Keller, K. M., Viana, F. A., Melo, M. M., & Soto-Blanco, B. (2017). Simultaneous quantification of gatifloxacin, moxifloxacin, and besifloxacin concentrations in cornea and aqueous humor by LC-QTOF/MS after topical ocular dosing. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 83, p. 87-93. doi: 10.1016/j.vascn.2016.09.006.
- Eshar, D., Wright, L. T., Mccullough, C. E., & Kukanich, B. (2018). Pharmacokinetics of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin following single-dose subcutaneous injection in black-tailed prairie dogs (*Cynomys ludovicianus*). *American Journal of Veterinary Research*, 79(6), 658-663. doi: 10.2460/ajvr.79.6.658.
- Farca, A. M., Cavana, P., Robino, P., & Nebbia, P. (2007). *In vitro* antimicrobial activity of marbofloxacin and enrofloxacin against bacterial strains isolated from companion animals. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, 149(6), 265-271. doi: 10.1024/0036-7281.149.6.265.
- Gebru, E., Lee, S. J., Kim, J. C. & Park, S. C. (2011). Allometric scaling of orbifloxacin disposition in nine mammal species: a retrospective analysis. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 73(6), 817-20. doi: 10.1292/jvms.10-0374.
- Govendir, M., Hansen, T., Kimble, B., Norris, J. M., Baral, R. M., Wigney, D. I., Gottlieb, S., & Malik, R. (2011). Susceptibility of rapidly growing mycobacteria isolated from cats and dogs, to ciprofloxacin, enrofloxacin and moxifloxacin. *Veterinary Microbiology*, 147(1-2), 113-8. doi: 10.1016/j.vetmic.2010.06.011.
- Guillard, T., Jong, A., Limelette, A., Lebreil, A. L., Madoux, J. & Champs, C. (2016). Characterization of quinolone resistance mechanisms in Enterobacteriaceae recovered from diseased companion animals in Europe. *Veterinary Microbiology*, 15(194), 23-29. doi: 10.1016/j.vetmic.2015.11.033.
- Ishii, J. B., Freitas, J. C., & Arias, M. V. B. (2011). Resistência de bactérias isoladas de cães e gatos no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina (2008-2009). *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 31(6), 533-537. doi: 10.1590/S0100-736X2011000600013.

- Jerzsele, Á., & Pásztiné-Gere, E. (2015). Evaluating synergy between marbofloxacin and gentamicin in *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from dogs with otitis externa. *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica*, 62(1), 45-55. doi: 10.1556/AMicr.62.2015.1.4.
- Jong, A., Muggeo, A., Garch F. E. L., Moyaert, H., Champs, C., & Guillard, T. (2018). Characterization of quinolone resistance mechanisms in Enterobacteriaceae isolated from companion animals in Europe (ComPath II study). *Veterinary Microbiology*, 216, 159-167. doi: 10.1016/j.vetmic.2018.02.002.
- Kizerwetter-Świda, M., Chrobak-Chmiel, D., Rzewuska, M., & Binek, M. (2016). Resistance of canine methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* strains to pradofloxacin. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 28(5), 514-8. doi: 10.1177 / 1040638716660131
- Kohl, T., Pontarolo, G. H., & Pedrassani, D. (2016). Resistência antimicrobiana de bactérias isoladas de amostras de animais atendidos em hospital veterinário. *Saúde Meio Ambiente*, 5(2), 115-127. doi: 10.24302/sma.v5i2.1197.
- Kukanich, K., Kukanich, B., Guess, S., & Heinrich, E. (2016). Effect of sucralfate on the relative bioavailability of enrofloxacin and ciprofloxacin in healthy fed dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(1), 108-15. doi: 10.1111/jvim.13796.
- Lalonde-Paul, D., Cummings, K. J., Rodriguez-Rivera, L. D., Wu, J., & Lawhon, S. D. (2018). Ciprofloxacin resistance among *Campylobacter jejuni* isolates obtained from shelter dogs in Texas. *Zoonoses and Public Health*, 66(3), 337-342. doi: 10.1111/zph.12544.
- Landoni, F. M., & Albarellos, G. A. (2018). Pharmacokinetics of levofloxacin after single intravenous, oral and subcutaneous administration to dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 42(2), 171-178. doi: 10.1111/jvp.12726.
- Lei, Z., Liu, Q., Yang, B., Khaliq, H., Ahmed, S., Fan, B., Cao, J., & Qigai He, Q. (2018). Evaluation of marbofloxacin in beagle dogs after oral dosing: preclinical safety evaluation and comparative pharmacokinetics of two different tablets. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 1-12. doi: 10.3389/fphar.2018.00306.
- Leyva, E., Moctezuma, E., Leyva, R., & Oros, S. Estudio de los complejos de inclusión de ácido nalidíxico y ácido oxolínico con ciclodextrinas. *Revista da Sociedade Química do México*, 48(3), 189-195. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0583-76932004000300002&script=sci_abstract
- Liu, X., Liu, H., Li, Y., & Hao, C. (2017). Association between virulence profile and fluoroquinolone resistance in *Escherichia coli* isolated from dogs and cats in China. *Journal of Infection in Developing Countries*, 11(4), 306-313. doi: 10.3855/jidc.8583.
- Maaland, M. G., Guardabassi, L., & Papich, M. G. (2014). Minocycline pharmacokinetics and pharmacodynamics in dogs: dosage recommendations for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* infections. *Veterinary Dermatology*, 25(3), 182-e47. doi: 10.1111/vde.12130.
- Moyaert, H., Jong, A., Simjee, S., Rose, M., Youala, M., El Garch, F., ... & Morrissey, I. (2019). Survey of antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens isolated from dogs and cats with respiratory tract infections in Europe: ComPath results. *Journal of Applied Microbiology*, 127(1), 29-46. doi: 10.1111/jam.14274.
- Papich, M. G. (2012). *Manual Saunders de Terapia Veterinária: Pequenos e Grandes Animais*. 3ª edição. São Paulo: Saunders Elsevier.
- Rodrigues-Silva, C., Maniero, M. G., Peres, M. G., & Guimarães, J. R. (2014). Ocorrência e degradação de quinolonas por processos oxidativos avançados. *Química Nova*, 37(5), 868-885. doi: <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20140139>
- Riviere, J. E. & Papich, M. G. (Ed). (2015) *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 10 ed., Wiley-Blackwell.
- Sfaciotte, R. A. P., Vignoto, V. K. C., & Wosiacki, S. R. (2014). Perfil de resistência antimicrobiana de isolados bacterianos de afecções clínicas do Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Maringá. *Revista de Ciência Veterinária e Saúde Pública*, 1(1), 29-38. doi: 10.4025/revcivet.v1i1.23281.
- Shimizu, T., & Harada, K. (2017). Determination of minimum biofilm eradication concentrations of orbifloxacin for canine bacterial uropathogens over different treatment periods. *Microbiology and Immunology*, 61(1), 17-22. doi: 10.1111/1348-0421.12461.
- Silley, P., Stephan, B., Greife, H. A., & Pridmore, A. (2007). Comparative activity of pradofloxacin against anaerobic bacteria isolated from dogs and cats. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 60(5), 999-1003. doi: 10.1093/jac/dkm346.
- Sousa, J., Alves, G., Fortuna, A. & Falcão, A. (2014). Third and fourth generation fluoroquinolone antibacterials: a systematic review of safety and toxicity profiles. *Current Drug Safety*, 9(2), 89-105. doi: 10.2174/1574886308666140106154754.
- Sumano, H., Ocampo, L., Tapia, G., Mendoza, C. J. & Gutierrez, L. (2018). Pharmacokinetics of enrofloxacin HCl-2H₂O (Enro-C) in dogs and pharmacokinetic/pharmacodynamic Monte Carlo simulations against *Leptospira* spp. *Journal of Veterinary Science*, 19(5), 600-607. doi: 10.4142/jvs.2018.19.5.600.
- Sykes, J. E., & Blondeau, J. M. (2014). Pradofloxacin: a novel veterinary fluoroquinolone for treatment of bacterial infections in cats. *The Veterinary Journal*, 201(2), 207-14. doi: 10.1016/j.tvjl.2014.06.008.
- Yohannes, S., Awji, E. G., Lee, S. J., & Park, S. C. (2015). Pharmacokinetics and pharmacokinetic/pharmacodynamic integration of marbofloxacin after intravenous and intramuscular administration in beagle dogs. *Xenobiotica*, 45(3), 264-269. doi: 10.3109/00498254.2014.969794.